

Aus dem
Helios Klinikum München West
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Charakterisierung der Arrhythmie-Substrate
bei hereditärer und nicht-hereditärer
arrhythmogener Kardiomyopathie
mittels kardialer Magnetresonanztomographie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Manjola Metani

aus
Çorovoda

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten:	Prof. Dr. Christopher Reithmann
Zweites Gutachten:	Prof. Dr. Clemens Cyran
Drittes Gutachten:	Prof. Dr. Heidi Estner

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
--------	---------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
Abstract (English)	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung	13
1.1 Definition und Epidemiologie der ventrikulären Tachykardie	13
1.2 Einteilung	13
1.3 Ätiologie	16
1.3.1 Kardiomyopathien	16
2. Pathophysiologie	21
2.1.1 Fokale VT	21
2.1.2 Reentry-VT	22
2.2 Klinik	25
2.3 Diagnostik	25
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	25
2.3.2 Nicht invasive Diagnostik	25
2.3.3 Invasive Diagnostik	26
2.3.4 Genetische Untersuchung	26
2.4 Therapie	27
2.4.1 Akuttherapie (Abb.4)	27
2.4.2 Langzeittherapie	29
3. Ziel der Untersuchung	30
4. Material und Methoden	31
4.1 Patientenkollektiv	31
4.2 Materialien	35
4.2.1 Kardio-Magnetresonanztomographie	35
4.2.2 Elektroanatomisches Mapping und Ablation	37
4.2.3 Myokardiale Biopsie	38
4.2.4 Genetische Testung	38
4.3 Statistische Analyse	39
5. Ergebnisse	40

5.1	Visualisierung endomyokardialer Fibrose bei nicht-hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathie	40
5.2	Globale endomyokardiale Fibrose bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen	43
5.3	Endokardiale Beteiligung von VT-Reentry-Kreisen bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen	45
5.4	Kardio-MRT mit Delayed Enhancement bei hereditärer Kardiomyopathie .	49
5.5	DE-MRT in Familien mit hereditärer Kardiomyopathie	53
6.	Diskussion.....	57
6.1	Arrhythmiesubstrate für ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit hereditären Kardiomyopathien.....	57
6.2	Stellenwert von DE-MRT Substraten in der Familienuntersuchung bei hereditären Kardiomyopathien.....	57
6.3	Delayed-Enhancement Muster bei nicht hereditären Kardiomyopathien....	58
6.4	Korrelation zwischen DE-MRT und elektroanatomischem Mapping.....	59
6.5	Substrate für Herzrhythmusstörungen bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen	59
6.6	Therapeutische Implikationen.....	60
6.7	Limitationen	60
7.	Literaturverzeichnis.....	62
8.	Danksagung	66
9.	Affidavit	67
10.	Erklärung zur Übereinstimmung	68
11.	Publikationen	69

Zusammenfassung

Ventrikuläre Tachykardien (VTs) sind Herzrhythmusstörungen, die aus der rechten oder linken Herzkammer stammen. Unbehandelt können VTs zum plötzlichen Herztod führen. Sie sind für 50% der kardiovaskulären Todesfälle und für 10-20% aller Todesfälle in Europa verantwortlich.

Die Ursachen von VTs sind vor allem ischämische, hereditäre und nicht-hereditäre nicht-ischämische Kardiomyopathien, angeborene und erworbene Herzfehler sowie Erkrankungen im Rahmen von Kanalopathien. Auch autoimmune rheumatische Erkrankungen können im späteren Stadium das Herz im Sinne einer Myokardfibrose betreffen, welche als mögliches Substrat für ventrikuläre Arrhythmien dienen kann.

Eine wichtige Methode zur nicht-invasiven Diagnostik eines Substrates für ventrikuläre Arrhythmien ist die Kardio-MRT. Dabei werden verzögerte Kontrastmittelanreicherungen (Delayed-Enhancement) als Hinweis auf myokardiale Narben und Fibrosen interpretiert. Darüber hinaus spielt das intrakardiale elektro-anatomische Mapping bei der Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien eine wichtige Rolle, um diese Substrate zu identifizieren und charakterisieren.

Ein Ziel dieser Studie war es, bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien das Delayed-Enhancement in der kardialen MRT bei Patienten mit verschiedenen Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien zu untersuchen. Eingeschlossen wurden insgesamt 85 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien, die zwischen 2009 und 2021 in der kardiologischen Abteilung des Helios Klinikum München West aufgrund einer hereditären Kardiomyopathie (25 Patienten), einer autoimmunen rheumatischen Erkrankung mit Herzbeteiligung (20 Patienten) oder aufgrund anderer Formen nicht hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathien (40 Patienten) vorstellig wurden. Die untersuchten Patienten wiesen ventrikuläre Arrhythmien oder Synkopen auf.

Bei nahezu der Hälfte der Patienten mit autoimmunbedingter rheumatischer Erkrankung gelang es, eine globale linksventrikuläre Endomyokardfibrose zu identifizieren. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine globale Endomyokardfibrose bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen und ventrikulären Arrhythmien häufiger auftritt (9/20) als bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ohne Bezug zu autoimmun rheumatischen Erkrankungen (2/40) ($p < 0,05$).

Somit kann in Einzelfällen der Nachweis einer globalen oder nahezu globalen Endomyokardfibrose bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien eine frühzeitige

Diagnose und damit Therapie der seltenen, aber häufig schweren Herzbeteiligung bei autoimmun-rheumatischen Erkrankungen ermöglichen, die bisher möglicherweise nicht behandelt war.

Auch bei hereditären Kardiomyopathien konnten Delayed-Enhancement Substrate für ventrikuläre Arrhythmien nachgewiesen werden. Aufgrund der limitierten Anzahl ist bisher nicht möglich, eindeutige Unterschiede im DE-MRT zwischen hereditären und nicht-hereditären Kardiomyopathien (z.B. hypertrophe CMP, dilatative CMP) zu benennen. Weitere Untersuchungen bei Patienten mit hereditären Kardiomyopathien könnten spezielle Delayed-Enhancement Muster bei verschiedenen angeborenen molekularen Defekten (Laminopathien, Titinopathien, Desmosomopathien u.a.) beschreiben, die eine nähere Charakterisierung dieser Kardiomyopathien mittels DE-MRT möglich machen würden. In ersten Familienuntersuchungen von Mutationsträgern bei hereditären Kardiomyopathien konnten wir darlegen, dass das DE-MRT zur Risikostratifizierung von ventrikulären Arrhythmien bei diesen Patienten eine Rolle spielen könnte.

Abstract (English)

Ventricular tachycardias (VTs) are cardiac arrhythmias originating from the right or left ventricle. If left untreated, VTs can lead to sudden cardiac death. They are responsible for approximately 50% of cardiovascular deaths and 10–20% of all deaths in Europe. The causes of VTs are primarily ischemic, hereditary, and non-hereditary non-ischemic cardiomyopathies, as well as congenital and acquired heart defects and diseases associated with channelopathies. Autoimmune rheumatic diseases can also affect the heart in later stages, leading to myocardial fibrosis, which may serve as a potential substrate for ventricular arrhythmias.

Cardiac magnetic resonance imaging (cardiac MRI) is a crucial non-invasive tool for identifying the underlying substrates of ventricular arrhythmias. In this context, delayed contrast enhancement (delayed enhancement, DE) is interpreted as an indicator of myocardial scarring and fibrosis. Additionally, intracardiac electroanatomical mapping plays an important role during catheter ablation of ventricular arrhythmias, helping to identify and characterize such substrates.

One aim of this study was to investigate delayed enhancement on cardiac MRI in patients with ventricular arrhythmias and various forms of non-ischemic cardiomyopathies. A total of 85 patients with ventricular arrhythmias were included, who presented between 2009 and 2021 at the cardiology department of Helios Klinikum Munich West. 25 patients had a hereditary cardiomyopathy, 20 patients had an autoimmune rheumatic disease with cardiac involvement and 40 patients had other forms of non-hereditary, non-ischemic cardiomyopathies. The patients exhibited either ventricular arrhythmias or syncope.

In nearly half of the patients with autoimmune rheumatic diseases, a global left ventricular endomyocardial fibrosis was identified. It was demonstrated that global endomyocardial fibrosis occurred more frequently in patients with autoimmune rheumatic diseases and ventricular arrhythmias (9 out of 20) than in patients with non-ischemic cardiomyopathies without an autoimmune background (2 out of 40), with statistical significance ($p < 0.05$).

Thus, in individual cases, the detection of global or near-global endomyocardial fibrosis in non-ischemic cardiomyopathies may allow for early diagnosis and treatment of rare but often severe cardiac involvement in autoimmune rheumatic diseases, which may have previously gone untreated.

Delayed enhancement substrates for ventricular arrhythmias were also observed in patients with hereditary cardiomyopathies. However, due to the limited number of cases, it is not yet possible to clearly distinguish delayed enhancement pat-

terns between hereditary and non-hereditary cardiomyopathies (such as hypertrophic or dilated cardiomyopathy). Further investigations in patients with hereditary cardiomyopathies could help identify specific delayed enhancement patterns associated with various congenital molecular defects (e.g., laminopathies, titinopathies, desmosomopathies), which would allow for a more detailed characterization of these cardiomyopathies via delayed enhancement MRI. In initial family screenings of mutation carriers with hereditary cardiomyopathies, we were able to demonstrate that delayed enhancement MRI may play a role in the risk stratification of ventricular arrhythmias in these patients.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Reentry versus fokale ventrikuläre Tachykardie (VT).....	21
Abb. 2	Frühe Nachdepolarisationen versus späte Nachdepolarisationen	22
Abb. 3	Pathophysiologie der Reentry-VT.....	23
Abb. 4	Akutbehandlung einer regelmäßigen Tachykardie mit breitem QRS-Komplex (Quelle 2022 Pocket Leitlinien der ventrikulären Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes (Eckardt, 2022)).....	28
Abb. 5	Korrelation zwischen Delayed Enhancement MRT und elektroanatomischem Voltage Mapping bei einem Patienten mit nicht hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathie, die nicht mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in Verbindung steht (Patient 1).	41
Abb. 6	Korrelation zwischen Delayed Enhancement MRT und elektroanatomischem Voltage Mapping bei einem Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, die nicht mit hereditären oder autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in Verbindung steht (Patient 2).	42
Abb. 7	Delayed-Enhancement-MRT bei 3 Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen, die ventrikuläre Arrhythmien aufweisen.	43
Abb. 8	Endokardiales elektroanatomisches Spannungsmapping, Aktivierungsmapping und myokardiale Histologie bei einer 72-jährige Patientin mit systemischer Sklerose	46
Abb. 9	Endokardiales elektroanatomisches Mapping und Aktivierungsmapping bei einem 80-jährigen Patienten mit Dermatomyositis/Polymyositis	48
Abb. 10	DE-MRT bei einer Patientin mit HCM (pathogene Mutation im MYH7 Gen) und niedrigen HCM-Risk-Score 3%	52
Abb. 11	DE-MRT bei einem 45-jährigen Mann mit hereditärer Kardiomyopathie(pathogene Mutation im MYH7 Gen) mit hohen HCM-Risk- Score 7,3%	52
Abb. 12	Delayed-Enhancement-MRT bei einem 54-jährigen Mann mit familiärer DCM (Titinopathie).....	53
Abb. 13	Stammbaum einer Familie mit hereditärer Kardiomyopathie (Laminopathie) sowie Delayed Enhancement in der kardialen MRT Untersuchung der Familienmitglieder	55
Abb. 14	Stammbaum einer Familie mit hereditärer Kardiomyopathie (pathogene heterozygote Mutation im RYR2 Gen (CPVT)) sowie Delayed Enhancement in der kardialen MRT Untersuchung der Familienmitglieder	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation und Definition ventrikulärer Tachykardien gemäß EHRA/HRS-Leitlinien (Aliot et al., 2009)).....	14
Tabelle 2	Klinischer Phänotyp bei Patienten mit hereditären Kardiomyopathien	31
Tabelle 3	Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen	32
Tabelle 4	Arrhythmien beim Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen.....	33
Tabelle 5	Die Genmutationen und klinische Phänotypen bei unseren Patienten mit hereditären Kardiomyopathien.	50

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-I	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ACLS	Advanced Cardiac Life Support
ACM	Arrhythmogene Kardiomyopathie
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AHA	American Heart Association
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Aktionspotenzial
ARD	Autoimmune Rheumatic Disease
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV	Atrioventrikularknoten
B	Benign
Bys	Bystander
CHD	Congenital Heart Defect
CP	Common Pathway
CPVT	Katecholaminerge Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie
CTA	Koronare Computertomographieangiographie
DAD	Delayed After Depolarization
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DE-MRT	Delayed Enhancement-Magnetresonanztomography
EAD	Early After Depolarization
EKG	Elektrokardiogramm
ENA	Extrahierbare Nukleare Antigene
ESC	European Society of Cardiology
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	Implantierbaren Kardioverter-Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie

INR-Wert	International Normalized Ratio-Wert
KHK	Koronare Herzkrankheit
LB	Likely benign
LP	Likely pathogen
LV	Linker Ventrikel
LV-EF	Linksventrikulären Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVNC	Linksventrikuläre Noncompaction Kardiomyopathie
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next-Generation-Sequencing
P	Pathogen
pANCA	Pränukleäre Antineutrophile Zytoplasmatische Antikörper
RV	Rechter Ventrikel
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SCD	Sudden Cardiac Death
SI	Signalintensität
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VUS	Variant of uncertain significance
VT	Ventrikuläre Tachykardie

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der ventrikulären Tachykardie

Eine ventrikuläre Tachykardie ist eine Herzrhythmusstörung, die ihren Ursprung in den Herzkammern (Ventrikeln) hat. Dabei handelt es sich um mehr als drei aufeinanderfolgende Herzschläge mit einer Frequenz von mehr als 100 Schlägen pro Minute (Zeppenfeld et al., 2022). Wird diese tachykarde Herzrhythmusstörung nicht rechtzeitig detektiert und behandelt, kann dies zu einem plötzlichen Herztod (SCD) führen (Zeppenfeld et al., 2022).

Der plötzliche Herztod ist für 50% der kardiovaskulären Todesfälle und für 10-20% aller Todesfälle in Europa verantwortlich (Zeppenfeld et al., 2022). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter (Zeppenfeld et al., 2022).

1.2 Einteilung

Die Kategorisierung ventrikulärer Tachykardien erfolgt anhand ihrer Dauer, Morphologie im Elektrokardiogramm (EKG), Pathophysiologie und klinischer Kriterien (Aliot et al., 2009).

Terminologie	Definition
Ventrikuläre Extrasystole (VES)	Vorzeitiges Auftreten eines abnormalen QRS-Komplexes (Dauer typischerweise ≥ 120 ms, entsprechende T-Welle typischerweise breit und in entgegengesetzter Richtung zur Haupt-QRS-Auslenkung, keine vorangehende P-Welle).
Ventrikuläre Tachykardie (VT)	mehr als ≥ 3 aufeinanderfolgende Schläge mit einer Frequenz von 100 Schlägen pro Minute, die von den Ventrikeln ausgehen und unabhängig von der Erregungsleitung der Vorhof- und Atrioventrikularknoten (AV) sind.
Monomorphe VT	Gleiche QRS-Morphologie während VT-Episode
Polymorphe VT	Ständig wechselnde QRS-Morphologie nach jedem Herzschlag während VT-Episode
Nicht anhaltende VT	Mehr als 3 aufeinanderfolgende ventrikuläre Komplexe, die bis 30 s lang anhalten und spontan terminieren

Anhaltende VT	Kontinuierliche VT-Episode über mindestens 30 s und/oder die eine Intervention zur Beendigung erfordert.
Bidirektionale VT	Wechsel der frontalen QRS-Achse nach jedem Herzschlag (z. B. bei katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie [CPVT], Andersens-Tawil, Digoxin-Toxizität, akuter Myokarditis).
Torsades de pointes Tachykardie	Unterform einer polymorphen VT im Zusammenhang mit einer QT-Verlängerung mit sich ständig ändernden QRS-Komplexen, die spiralförmig um die Grundlinie der EKG-Ableitung zu wandern scheinen.
Kammerflimmern	Ein schneller chaotischer Rhythmus mit einem HF>300/min mit zeitlich und morphologisch unregelmäßigen QRS-Komplexen. Unterschiedliche Amplitude des QRS-Komplexes.
Elektrischer VT-Sturm	VT, die innerhalb von 24 Stunden 3 oder mehr Mal (im Abstand von mindestens 5 Minuten) auftritt und jedes Mal durch einen Eingriff beendet werden muss.

Tabelle 1 Klassifikation und Definition ventrikulärer Tachykardien gemäß EHRA/HRS-Leitlinien (Aliot et al., 2009)

Tritt ein ungewöhnlicher QRS-Komplex mit einer breiten T-Welle und ohne vorhergehende P-Welle auf, bezeichnet man dies als ventrikuläre Extrasystole. In der Regel dauert dieser QRS-Komplex länger als 120 ms. VES können im Weiteren in monomorphe und polymorphe VES unterteilt werden. Eine VES gilt als monomorph, wenn ihre QRS-Morphologie konstant ist und sie von demselben Areal ausgeht. Im Gegensatz dazu spricht man von einer polymorphen VES, wenn unterschiedliche QRS-Morphologien auftreten und sie aus verschiedenen Arealen stammen (Cronin, 2019; Zeppenfeld et al., 2022).

Die ventrikulären Tachykardien können ebenfalls in monomorphe und polymorphe Formen differenziert werden. Monomorphe ventrikuläre Tachykardien sind größtenteils auf narbenbedingte Reentry-Ereignisse zurückzuführen und treten seltener bei Reentry-Ereignissen auf, die mit einer Beeinträchtigung des Reizleitungssystems oder fokalen Quellen in Verbindung stehen (Zeppenfeld et al., 2022). Polymorphe ventrikuläre Tachykardie ist definiert als eine ständig wechselnde QRS-Morphologie, die oft mit akuter Myokardischämie, erworbenen oder

vererbten Kanalopathien oder ventrikulärer Hypertrophie einhergeht (Members et al., 2015).

Abhängig von der Dauer werden die ventrikulären Tachykardien in anhaltende und nicht anhaltende Tachykardien eingeteilt. Eine nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie dauert in der Regel bis zu etwa 30 Sekunden und ist selbstlimitierend. Dauert die ventrikuläre Tachykardie länger als 30 Sekunden, wird sie als anhaltende ventrikuläre Tachykardie bezeichnet (Zeppenfeld et al., 2022).

Eine besondere Form der ventrikulären Tachykardie ist die bidirektionale Tachykardie. Diese zeichnet sich durch eine wechselnde frontale QRS-Achse nach jedem Herzschlag aus und tritt bei katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie (CPVT), der Andersen-Tawil-Erkrankung, Digoxin-Intoxikation und akuter Myokarditis auf (Zeppenfeld et al., 2022).

Torsades de pointes Tachykardie ist eine weitere Sonderform der ventrikulären Tachykardie, wobei die sich ständig ändernden QRS-Komplexe wellenförmig um die Grundlinie der EKG-Ableitungen zu wandern scheinen. Dies findet sich häufig beim Long-QT-Syndrom (Schwartz et al., 2012), Elektrolytenverschiebungen oder Medikamenteninduzierter QT-Zeit Verlängerung. Typischerweise verläuft die Torsades de pointes Tachykardie selbstlimitierend und führt zu einer Synkope (Schwartz et al., 2012). In manchen Fällen führt eine Torsades de pointes Tachykardie jedoch zu Kammerflimmern bis hin zum plötzlichen Herztod (Alders et al., 2018; Schwartz & Crotti, 2017; Schwartz et al., 2012).

Eine ventrikuläre Tachykardie, die innerhalb von 24 Stunden mindestens drei Mal im Abstand von mindestens 5 Minuten auftritt, wird als elektrischer Sturm bezeichnet. In solchen Fällen sollte jedes Mal eine Intervention erfolgen, idealerweise durch eine sofortige elektrische Kardioversion und anschließend eine Ablation (Carbucicchio et al., 2008; Exner et al., 2001).

Eine Herzfrequenz >300 Schläge/min., morphologisch und zeitlich sehr unregelmäßige QRS-Komplexe ist als Kammerflimmern definiert (Aliot et al., 2009).

Pathophysiologisch werden ventrikuläre Tachykardien in fokale- und Reentry-VTs unterteilt. Bei der fokalen VT liegt eine punktförmige Quelle für die initiale ventrikuläre Aktivierung vor, von der aus die Aktivierung in alle Richtungen ausgeht. Der Mechanismus kann eine Automatie, eine getriggerte Aktivität oder ein Mikroreentry sein (Aliot et al., 2009). Die narbenbedingte Reentry-VT charakterisiert Herzrhythmusstörungen mit Reentry-Eigenschaften, die von einem Bereich mit Myokardnarben ausgehen. Dieser Bereich kann anhand von Elektrokardiogrammmerkmalen oder myokardialer Bildgebung identifiziert werden. Reentry-Mechanismen, die sich über beträchtliche Strecken erstrecken, werden allgemein als Makroreentry bezeichnet (Aliot et al., 2009).

Weist der Patient während einer VT-Episode klinisch stabile Vitalparameter auf, spricht man von einer stabilen VT. Eine instabile VT-Episode liegt hingegen vor, wenn der Patient hämodynamisch instabil ist und reanimationspflichtig werden könnte (Aliot et al., 2009).

1.3 Ätiologie

1.3.1 Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind als Erkrankungen des Herzmuskels definiert, bei denen strukturelle und funktionelle Abnormalitäten auftreten (Arbelo et al., 2023). Im Folgenden sind die einzelnen Unterformen näher aufgeführt.

1.3.1.1 Ischämische Kardiomyopathien (ICM)

Ischämische Kardiomyopathien sind Herzerkrankungen, die infolge einer koronaren Herzerkrankung (KHK) auftreten. Nach einem Myokardinfarkt bildet sich ein Narbengebiet, das aus fibrotischen und nekrotischen Bestandteilen besteht und in dem keine physiologische elektrische Erregungsleitung stattfindet (De Bakker et al., 1993).

Dieses chronische Narbengebiet, das nach einem Myokardinfarkt beobachtet wird, wurde am häufigsten als Substrat beschrieben, das sich vom Subendokard bis zum Epikard erstrecken kann (Cronin, 2019). Das Narbengebiet wird in der Literatur als mögliche Ursprungsort einer ventrikulären Tachykardie beschrieben.

Vor der koronaren Reperfusion treten ventrikuläre Arrhythmien bei einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) häufiger auf als Arrhythmien, die durch die Reperfusion oder nach der Reperfusion verursacht werden (Cronin, 2019).

1.3.1.2 Nicht-ischämische Kardiomyopathien (NICM)

Nicht-ischämische Kardiomyopathien können in genetischen Mutationen (hereditär) begründet sein, die zu strukturellen oder funktionellen Veränderungen des Herzmuskels führen (Richards et al., 2015) oder durch erworbene Ursachen zustande kommen.

1.3.1.2.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Dilatative Kardiomyopathien sind durch das Vorhandensein einer linksventrikulären Dilatation und einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion charakterisiert, ohne dass dabei abnorme Belastungsbedingungen wie Bluthochdruck, Herzklappenerkrankungen oder koronare Herzkrankheiten vorliegen, die zu einer

globalen systolischen Beeinträchtigung führen. Eine Dilatation und Funktionsstörung des rechten Ventrikels kann zwar auftreten, ist aber für die Diagnose nicht erforderlich (Elliott et al., 2008). Bei der dilatativen Kardiomyopathie wird zwischen einer vererbten und einer erworbenen Form unterschieden.

Zur vererbten Subgruppe gehören alle autosomal dominanten Formen der Krankheit, die durch Mutationen in Genen für Zytoskelett, Sarkomerprotein/Z-Band und Kernmembran verursacht werden sowie X-chromosomal vererbte Krankheiten wie Muskeldystrophien (z.B. Muskeldystrophie Becker und Duchenne). Dilatative Kardiomyopathien können auch bei Patienten mit mitochondrialen Zytopathien und vererbten Stoffwechselstörungen (z. B. Hämochromatose) auftreten (Elliott et al., 2008).

Genetische Mutationen in den Genen DSP, FLNC, SCN5A oder PLN sind häufig mit DCM assoziiert, bei der Arrhythmien häufig mit einer moderaten bis schweren ventrikulären Dilatation und/oder einer beeinträchtigten systolischen Funktion einhergehen (Richards et al., 2015).

Zu den erworbenen Ursachen für dilatative Kardiomyopathien zählen Ernährungsmängel, endokrine Dysfunktionen und die Verabreichung kardiotoxischer Medikamente (Elliott et al., 2008).

Dilatative Kardiomyopathien können auch in einem späten Stadium nach einer kardialen Infektion und Entzündung auftreten (Elliott et al., 2008). Im Gegensatz zur aktiven oder fulminanten Myokarditis, bei der es sich definitionsgemäß um eine akute entzündliche Erkrankung des Herzens handelt, wo die Größe des linken Ventrikels oft erhalten bleibt, ist die inflammatorische Form der DCM durch das Vorhandensein chronischer Entzündungszellen in Verbindung mit einer linksventrikulären Dilatation und einer verminderten Auswurfraction gekennzeichnet. Daher sind für die Diagnose Histologie und/oder Immunzytochemie erforderlich (Elliott et al., 2008).

Bei Patienten mit stark eingeschränkter systolischer Dysfunktion besteht ein höheres Risiko für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod (De Bakker et al., 1993).

Die meisten monomorphen anhaltenden VTs, die bei DCM auftreten, werden durch einen Reentry-Mechanismus verursacht und sind narbenbedingt. Polymorphe ventrikuläre Arrhythmien werden ebenfalls häufig beobachtet und sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine getriggerte Aktivität zurückzuführen (De Bakker et al., 1993).

1.3.1.2.2 Hypertrophe Kardiomyopathien (HCM)

Hypertrophe Kardiomyopathien sind als eine LV-Wanddicke von 15 mm in einem beliebigen Myokardsegment definiert, die nicht allein durch Belastungsbedingungen erklärt werden kann (Elliott et al., 2008). In fast der Hälfte aller Fälle geht die hypertrophe Kardiomyopathie auf eine Mutation mit autosomal-dominantem Erbgang zurück (Zeppenfeld et al., 2022).

Das kardiale Sarkomer stellt die grundlegende kontraktile Einheit des Kardiomyozyten dar. Genetische Veränderungen in Sarkomer-Genen sind eine bekannte Ursache für HCM. Zu den häufigsten betroffenen Genen gehören MYBPC3, MYH7, PKP2 und TPM1 (Seidman & Seidman, 2011).

Aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs der HCM ist neben der genetischen Untersuchung des Patienten ein kardiologisches Screening bei Familienmitgliedern ersten Grades sinnvoll (Arbelo et al., 2023; Elliott et al., 2008). Ein plötzlicher Herztod bei HCM ist meistens Folge einer vorausgehenden ventrikulären Tachyarrhythmie (Zeppenfeld et al., 2022).

1.3.1.2.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Die ARVC ist einer der wichtigsten Subtypen der Kardiomyopathien. Sie wird anhand festgelegter Kriterien diagnostiziert, welche eine rechtsventrikuläre Dysfunktion (global oder regional), histologische Anomalien wie fibrös-fettigen Ersatz von Kardiomyozyten, elektrokardiografische Auffälligkeiten, ventrikuläre Arrhythmien mit Ursprung in der rechten Herzkammer sowie das Vorhandensein einer familiären Erkrankung und/oder pathogener Varianten in Genen für desmosomale Proteine umfassen (Arbelo et al., 2023). Bei ca. 50% der Patienten mit ARVC löst sich eine genetische Ursache, meist eine desmosomale Mutation (z.B. PKP2, DS6, DSP) nachweisen.

1.3.1.3 Andere nicht-hereditäre, nicht-ischämische Kardiomyopathien

Unter diesem Begriff werden alle Formen von Myokarderkrankungen zusammengefasst, bei denen strukturelle und funktionelle Abnormalitäten auftreten, ohne dass genetische Veränderungen, koronare Herzkrankheiten, Bluthochdruck, Klappenerkrankungen oder angeborene Herzfehler (CHD) vorliegen, welche die beobachtete Myokardabnormalität erklären könnten (Elliott et al., 2008).

1.3.1.3.1 Idiopathische VT

Im Vergleich zu den oben genannten Gruppen sind die genauen Ursachen für die Entwicklung idiopathischer ventrikulärer Tachykardien noch unklar. Mögliche Ursprungsorte dieser VT sind der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) und die Pulmonalarterien, der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT), das linksventrikuläre Epikardium und Endokardium, die Sinus valsalvae, der Trikuspidal- und Mitralanulus sowie die Papillarmuskulatur (Cronin, 2019).

1.3.1.3.2 Kardiale Beteiligung bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (ARD)

Die autoimmun rheumatischen Erkrankungen sind systemische entzündliche Erkrankungen, die unterschiedliche Organe betreffen können (Märker-Hermann, 2022). Darunter kann auch das Herz und kardiovaskuläre System mitbetroffen sein. Die pathophysiologischen Mechanismen umfassen myokardiale Entzündungen und/oder Fibrosierung des Herzmuskels, Vaskulitis, thromboembolische Ereignisse sowie vorzeitige Atherosklerose (Seferović et al., 2006). Die wichtigsten Manifestationen der kardialen Beteiligung sind Rhythmus- und Erregungsleitungsstörungen sowie plötzlicher Herztod (Seferović et al., 2006).

Die Myokardfibrose bildet das pathologische Substrat für Reentry-Mechanismen, aus denen die ventrikulären Tachykardien resultieren. Die Fibrosierung des Myokards spielt eine wichtige Rolle in der kardialen Mortalität und kann sich in Form von atrialen und ventrikulären Arrhythmien, Störungen des Reizleitungssystems, biventrikulärer Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod äußern (Seferović et al., 2006).

Im Verlauf dieser Arbeit wird genauer darauf eingegangen, wo genau diese Fibrose am Myokard entsteht und wie sie sich im kardialen MRT zeigt.

1.3.1.3.3 Andere nicht ischämische Kardiomyopathien

Andere seltene Formen der nicht ischämischen Kardiomyopathien, bei denen ventrikulären Tachykardien vorkommen können, sind linksventrikuläre Noncompaction Kardiomyopathien (LVNC) und restriktive Kardiomyopathien (Arbelo et al., 2023).

Neben verschiedenen Kardiomyopathien gibt es auch andere Ursachen für die Entwicklung von ventrikulären Tachykardien, welche im Folgenden der Vollständigkeit halber aufgeführt werden.

Das Long-QT-Syndrom, das Short QT-Syndrom, das Brugada-Syndrom und CPVT sind Erkrankungen, die im Rahmen von Kanalopathien entstehen und bei

denen polymorphe VTs und Kammerflimmern auftreten können (Zeppenfeld et al., 2022).

VTs kommen auch bei Myokarditis, Sarkoidose und der Chagas-Kardiomyopathie vor, die zu den bedeutendsten Erkrankungen im Bereich der entzündlichen Kardiomyopathien zählen (Zeppenfeld et al., 2022).

Weitere Mit-Ursachen für das Auftreten von VTs können Elektrolytentgleisungen wie eine Hypokaliämie, eine Hypomagnesiämie sein sowie angeborene bzw. erworbene Herzfehler und CPVT (Zeppenfeld et al., 2022).

2. Pathophysiologie

Wie im Kapitel 1.2 erwähnt, werden die ventrikulären Tachykardien je nach Mechanismus in fokale- und Reentry-VT unterteilt.

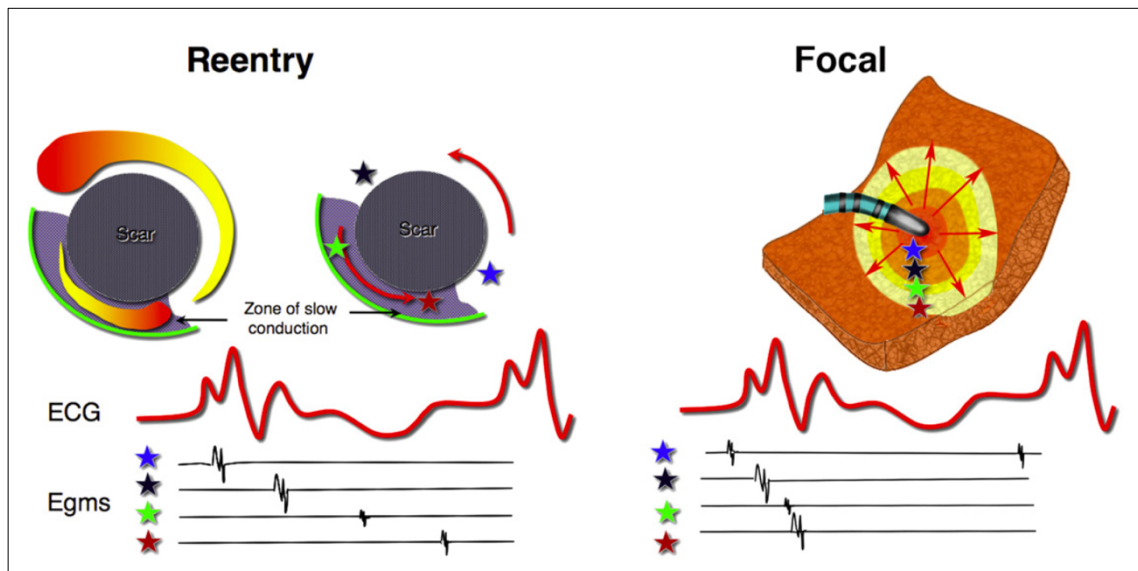


Abb. 1 Reentry versus fokale ventrikuläre Tachykardie (VT).

Die Abbildung 1 zeigt das Timing der intrakardialen Aufzeichnungen im Verhältnis zum Oberflächen-EKG während der Kartierung einer Reentry-VT und einer fokalen VT. Die fokale VT weist eine zentrifugale Aktivierung auf (Das et al., 2008).

2.1.1 Fokale VT

Der Begriff „fokale ventrikuläre Tachykardie“ wird verwendet, um ventrikuläre Arrhythmien zu beschreiben, die von einer lokalisierten Region des Herzgewebes ausgehen und von dieser aufrechterhalten werden (Zipes et al., 2017). Es wird zwischen zwei Hauptklassen unterschieden: die abnormale Automatie und die getriggerte Aktivität (Hoffman & Rosen, 1981). In seltenen Fällen kommt auch ein Mikroreentry-Mechanismus bei fokaler ventrikulärer Tachykardie vor (Zipes et al., 2017).

Eine **abnormale Automatie** tritt in Myozyten auf, die einen reduzierten Ruhemembranpotenzial der betroffenen Fasern aufweisen. Sie resultiert aus spontanen Impulsen des kardialen Aktionspotenzials (AP) (Hoffman & Rosen, 1981).

Fokale Arrhythmien aufgrund **getriggelter Aktivität** werden anhand der allgemeinen Klassifizierung von Craneffeld (1975) unterteilt, in solche, die durch *frühe*

Nachdepolarisationen (EADs) oder verzögerte/späte Nachdepolarisationen (DADs) verursacht werden (Hoffman & Rosen, 1981) (Abb.2).

Frühe Nachdepolarisationen treten auf, wenn ein Myozyt nicht in der Lage ist, sich vollständig von der vorherigen AP zu repolarisieren. Da sich das Membranpotenzial auf einem Zwischenwert befindet, können oszillatorische Depolarisationen Schwellenwerte erreichen und eine weitere Reaktion auslösen (Hoffman & Rosen, 1981).

Verzögerte/späte Nachdepolarisationen treten nach der Repolarisationsphase des AP auf, wenn das Ruhemembranpotenzial wieder normal oder niedriger als normal ist. Da die Amplitude einer DAD mit abnehmender Zykluslänge zunimmt, haben diese vorzeitigen Depolarisationen häufig einen selbsterhaltenden Charakter (Hoffman & Rosen, 1981).

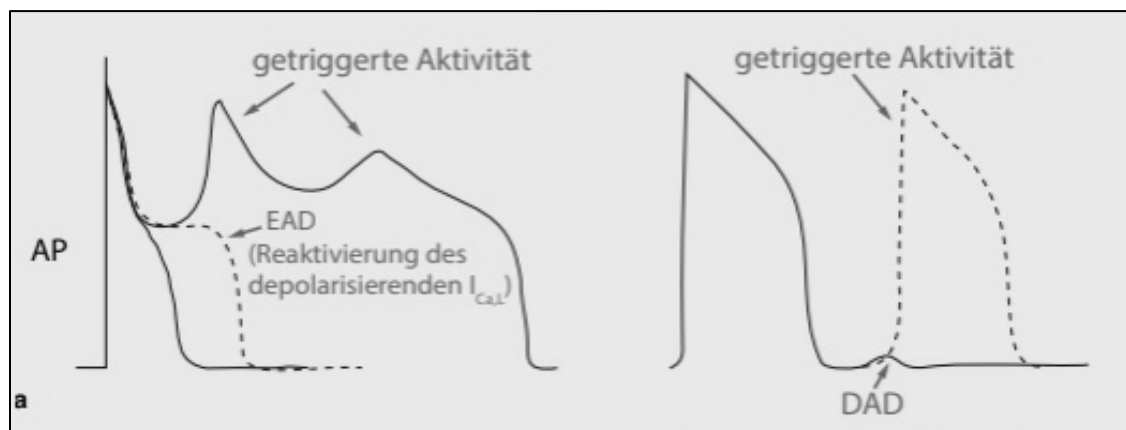


Abb. 2 Frühe Nachdepolarisationen versus späte Nachdepolarisationen

a Getriggerte Aktivität aufgrund früher Nachdepolarisationen („early after depolarization“, EAD; *links*) und aufgrund später Nachdepolarisationen („delayed after depolarization“, DAD; *rechts*) (Weirich, 2017).

2.1.2 Reentry-VT

In der Elektrophysiologie spricht man von einem Reentry, wenn ein elektrischer Impuls einem spezifischen Weg folgt, der in sich selbst zurückkehrt, um einen kontinuierlichen Kreislauf der elektrischen Aktivierung zu bilden. Damit ein Wiedereintritt auf diese Weise erfolgen kann, sind zwei funktionell oder anatomisch unterschiedliche Bahnen mit proximalen und distalen Verbindungen und unterschiedlichen elektrophysiologischen Eigenschaften erforderlich (Zipes et al., 2017). Reentry-Mechanismen von beträchtlicher Größe, die sich über mehrere Zentimeter erstrecken können, werden oft als "Makroreentry" bezeichnet (Cronin, 2019).

Mithilfe der elektroanatomischen Kartierung lässt sich der VT-Kreislauf darstellen, der aus einigen oder allen der folgenden Komponenten bestehen kann: dem Isthmus (ein schmaler funktioneller Leitungsweg zwischen den Barrierebereichen, durch den die kreisende Erregung im Reentry-Kreislauf hindurchläuft und der als kritische Zone für die Aufrechterhaltung des Tachykardie-Mechanismus gilt), einem „Inner Loop“ (ein Kreislauf, der durch Narbengewebe eingeschränkt ist), einem „Outer Loop“ (funktionierendes ventrikuläres Myokard, das nicht durch Narben beeinträchtigt ist) und Bystander-Regionen (Kanäle, die an den Isthmus angrenzen oder davon entfernt sind und für die Aufrechterhaltung der VT nicht entscheidend sind) (Stevenson et al., 1997) (Abb.3).

Narbenbedingte Reentrys sind die häufigste Ursache für anhaltende monomorphe VT bei Vorliegen einer strukturierten Herzerkrankung (Kumar, Romero, et al., 2016).

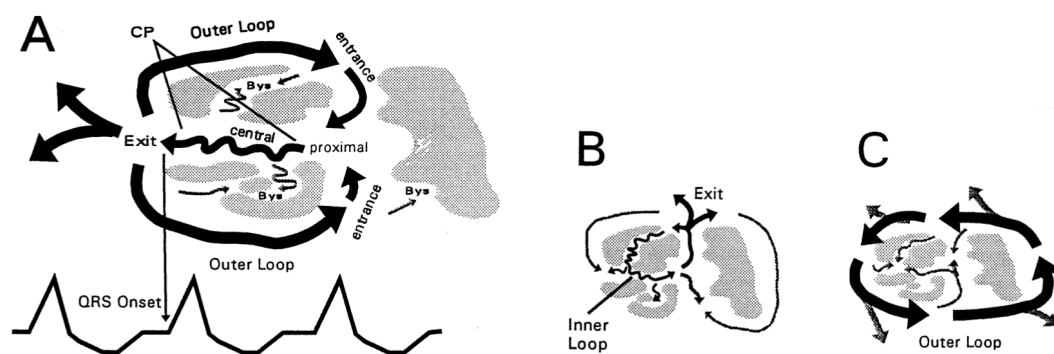


Abb. 3 Pathophysiologie der Reentry-VT

Die Abbildung zeigt drei theoretische Wiedereintrittskreise, die vom gleichen chronischen Infarkt ausgehen. In jedem Diagramm ist der Wiedereintrittskreis durch schwarze Pfeile gekennzeichnet. Die grauen Pfeile zeigen Erregungswellen aus dem Kreislauf an, die Gewebe depolarisieren, das sich nicht im Kreislauf befindet (Bystander). Die grau gestrichelten Bereiche sind nicht erregbare Regionen im chronischen Infarkt. **A**, Kreislauf mit zwei Schleifen und einer gemeinsamen Bahn (CP: common pathway), durch die die Erregungsleitung verlangsamt wird, wodurch eine "Achterkonfiguration" entsteht. Die gemeinsame Bahn ist eine relativ kleine Gewebemasse im chronischen Infarkt, deren Depolarisation Signale mit geringer Amplitude erzeugt, die im normalen Körperoberflächen-EKG nicht nachweisbar sind. Das gemeinsame Band hat einen Ausgang sowie zentrale und proximale Regionen. Der QRS-Komplex entsteht, nachdem die Erregungswellenfront die gemeinsame Bahn am Ausgang verlassen hat (Pfeil zum QRS-Anfang unten) und beginnt, sich am Rand der Narbe über zwei äußere Schleifen

auszubreiten. Die Erregungswellenfront tritt dann durch die Eingänge in die Infarktregion ein und erreicht den proximalen Teil des gemeinsamen Bündels. Mehrere Regionen, die sich im chronischen Infarkt befinden, aber nicht an der Zirkulation beteiligt sind, werden als Bystander (Bys) bezeichnet. **B**, vollständig im chronischen Infarkt enthaltener Kreislauf. Dieser Kreislauf besteht aus einem Ausgang und einer zentralen, proximalen und inneren Schleifenregion. **C**, Kreislauf mit einer einzigen äußeren Schleife. Die Reentry-Wellenfront zirkuliert an den Rändern des chronischen Infarkts. Die Erregungswellenfronten kollidieren auf den Bahnen innerhalb des chronischen Infarkts; diese Bahnen verhalten sich wie Bystander (Stevenson et al., 1997).

Die Hauptursache für Narbenbildung bei narbenbedingter Reentry ventrikulärer Tachykardie ist ein Myokardinfarkt. Darüber hinaus kann diese Art von Tachykardie auch bei anderen Herzmuskelerkrankungen wie der dilatativen Kardiomyopathie einschließlich Laminopathien, Sarkoidose, ARVC, Chagas-Krankheit sowie nach Herzoperationen aufgrund angeborener Herzerkrankungen (insbesondere Fallot-Tetralogie), oder nach Klappenersatz auftreten (Callans et al., 2004; Eckart et al., 2007; Kapel et al., 2017; Kumar, Androulakis, et al., 2016; Kumar et al., 2015; Sosa et al., 1999; Vaseghi et al., 2018).

2.2 Klinik

Eine ventrikuläre Tachykardie kann in verschiedenen Ausprägungen auftreten. Typischerweise erleben die Patienten Herzrasen, Palpitationen, Dyspnoe und/oder Angina pectoris. Auch plötzliche Synkopen mit Bewusstseinsverlust können vorkommen, die sich durch einen abrupten Beginn, eine kurze Dauer und eine anschließende vollständige spontane Erholung auszeichnen (Zeppenfeld et al., 2022).

2.3 Diagnostik

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung sind grundlegend. Gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) liegt der Schwerpunkt auf "roten Flaggen", einschließlich Merkmalen arrhythmischer Synkopen, wie das Fehlen vagovagaler Prodromi, einer familiären Vorgeschichte von frühzeitigem Tod oder plötzlichem Herztod oder einer Herzinsuffizienz. Andere Vorerkrankungen wie z.B. rheumatologische Autoimmunerkrankungen sind wichtig zu erwähnen, da diese häufig in späteren Stadien eine kardiale Beteiligung aufweisen können. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung gilt es spezifische Merkmale zu beachten, wie beispielsweise Lupus pernio, Erythema nodosum bei Sarkoidose, Angiokeratome bei Fabry-Krankheit, Xanthelasmen/Xanthome und palmo-plantare Keratosen bei ARVC (Zeppenfeld et al., 2022).

2.3.2 Nicht invasive Diagnostik

Die ESC-Leitlinien beschreiben das 12-Kanal-EKG, das Langzeit-EKG und die Echokardiographie als wichtige Untersuchungsmethoden zur Diagnose von Herzrhythmusstörungen. Zu den weiteren diagnostischen Mitteln gehören signalgemittelte EKGs und auch Smartwatches mit EKG-Aufzeichnung (Zeppenfeld et al., 2022).

Bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung sind die Stress-Echokardiographie oder die Myokardszintigraphie mögliche Untersuchungsmethoden (Zeppenfeld et al., 2022).

Eine zusätzliche bildgebende Methode ist die Kardio-Magnetresonanztomographie (cMRT), welche momentan die präziseste Beurteilung der atrialen, biventrikulären globalen und regionalen systolischen Funktion ermöglicht. Sie liefert zudem wichtige Informationen über das zugrunde liegende fibrotische Substrat und

erleichtert die Planung des Ablationsverfahrens (Cronin, 2019). Bei Patienten mit Verdacht auf eine ventrikuläre Tachykardie und geringerer Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung kann die koronare Computertomographieangiographie (CTA) als alternative diagnostische Methode in Betracht gezogen werden (Zeppenfeld et al., 2022).

Eine Reihe von Studien hat nachgewiesen, dass das Ausmaß von Delayed Gadolinium Enhancement ein Risikofaktor für ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod bei ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien, z.B. bei hypertropher Kardiomyopathie, darstellt (Aquaro et al., 2023; Maron et al., 2008).

2.3.3 Invasive Diagnostik

Bei intermittierender Symptomatik und bisher fehlender detektierter Herzrhythmusstörung im Ruhe-EKG oder Langzeit-EKG ist der Event-Recorder eine Untersuchungsmethode zur weiteren Abklärung (Volosin et al., 2013).

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokardischämie, sollte eine Koronarangiographie mit anschließender Revaskularisierung, wenn möglich, vor der Katheterablation durchgeführt werden, um während der VT-Induktion, 3-dimensionalem Mapping und Ablation eine signifikante Ischämie zu vermeiden (Cronin, 2019).

Die elektrophysiologische Untersuchung spielt eine wesentliche Rolle bei der weiteren Diagnose von ventrikulären Tachykardien unterschiedlicher Ursachen (Zeppenfeld et al., 2022).

2.3.4 Genetische Untersuchung

Laut ESC-Leitlinien werden Gentests für verschiedene hereditäre Herzkrankheiten empfohlen, die ventrikuläre Tachykardien verursachen. Die Gentests sind mittlerweile zu einem Standardbestandteil des klinischen Managements in betroffenen Familien geworden. Durch diese Gentests werden sowohl Risikoträger als auch Nichtträger der familiären pathogenen Variante identifiziert. Sofern eine genetische Variante dargestellt wird, die zweifelsfrei die Krankheit verursacht, wird ein Kaskadenscreening durchgeführt (Wilde et al., 2022).

Es wird empfohlen, genetische Tests bei einer Person mit V.a. hereditäre Kardiomyopathie durchzuführen, um die Diagnose zu bestätigen sowie eine Prognose zu ermöglichen (Arbelo et al., 2023).

2.4 Therapie

Die Therapie ist von der Ursache der ventrikulären Tachykardie abhängig. Im Folgenden werden die Akut- und die Langzeittherapie beschrieben.

2.4.1 Akuttherapie (Abb.4)

Bei Torsade de pointes wird Magnesium und häufig β -Blocker verabreicht, auch wenn der Magnesiumspiegel im Blut normal ist (Zeppenfeld et al., 2022).

Eine VT kann durch elektrische Kardioversion, medikamentöse antiarrhythmische Therapie oder Overdrive Pacing-therapie beendet werden (Zeppenfeld et al., 2022).

Eine nicht anhaltende VT soll je nach Ätiologie und Symptomatik behandelt werden.

Bei wachen und hämodynamisch instabilen Patienten sollte eine notfallmäßige synchronisierte Kardioversion ggf. in Kurznarkose durchgeführt werden (Zeppenfeld et al., 2022).

Als antiarrhythmische medikamentöse Therapie bei hämodynamisch stabilen Patienten mit unklarer Ätiologie einer VT können Amiodaron oder Procainamid (in Deutschland nicht verfügbar) verabreicht werden. Procainamid sollte bei schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz und akutem Myokardinfarkt nicht gegeben werden. Verapamil oder Betablocker sind eine weitere Möglichkeit der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie bei idiopathischer VT. Verapamil kann jedoch zu einer schweren Hypotonie führen (Zeppenfeld et al., 2022).

Bei nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien, die bei einem akuten Myokardinfarkt auftreten, könnte man initial Kalium und Magnesium substituieren. Die Gabe von Amiodaron sollte fortgesetzt werden, wenn rezidivierende ventrikuläre Tachykardien auftreten. Bei einem hämodynamisch instabilen Patienten müssen die ventrikulären Tachykardien durch eine elektrische Kardioversion beendet werden. Gegebenenfalls sind Reanimationsmaßnahmen bei Herzstillstand gemäß ACLS-Schema erforderlich. Die dringendste Maßnahme ist jedoch die Koronarangiographie und Revaskularisierung der Koronarien bei einem akuten Myokardinfarkt (Zeppenfeld et al., 2022).

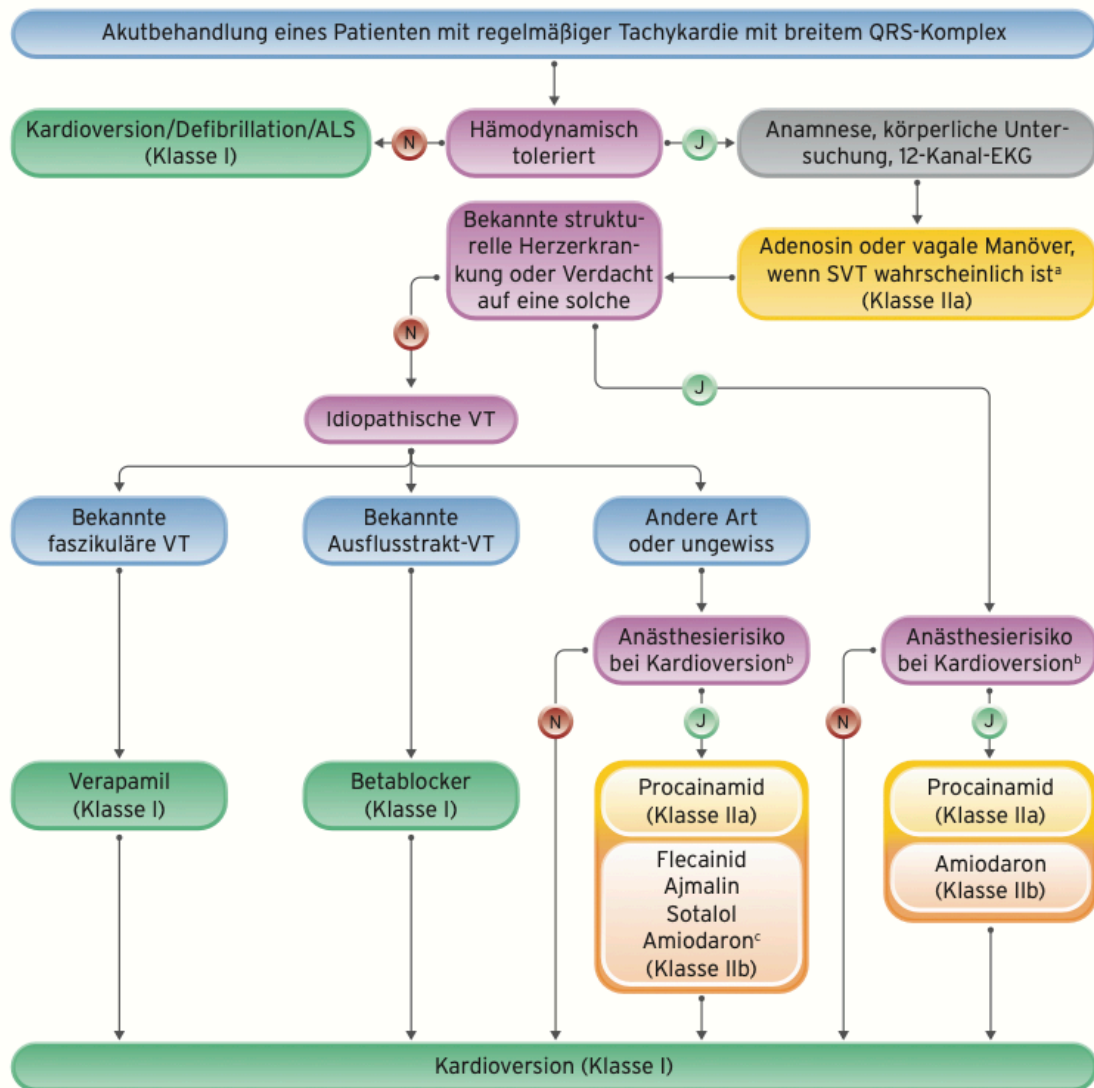


Abb. 4 Akutbehandlung einer regelmäßigen Tachykardie mit breitem QRS-Komplex (Quelle 2022 Pocket Leitlinien der ventrikulären Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes (Eckardt, 2022))

EKG = Elektrokardiogramm; J = Ja; N = Nein; SVT = supraventrikuläre Tachykardie; VT = ventrikuläre Tachykardie. a Neben einer SVT kann Adenosin evtl. auch eine idiopathische VT beenden, was auf eine getriggerte Aktivität als Mechanismus der Arrhythmie hindeuten kann. b Der Nutzen einer Kardioversion sollte gegen die mit der Anästhesie/Sedierung verbundenen Risiken abgewogen werden. c Angesichts der begrenzten Verfügbarkeit der anderen Antiarrhythmika.

2.4.2 Langzeittherapie

Langzeittherapien umfassen neben der Behandlung der Grunderkrankung die medikamentöse Therapie, die ICD-Therapie sowie die interventionelle Ablationstherapie (Zeppenfeld et al., 2022).

Bei fortbestehender Herzinsuffizienz bei Patienten mit VTs sollte die medikamentöse Therapie gemäß den neuen Leitlinien angepasst werden. Dazu gehören Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-I)/Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI), Betablocker, Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) und SGLT2-Hemmer (McDonagh et al., 2021). Amiodaron und Sotalol können zur Behandlung von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Rahmen einer chronischen KHK eingesetzt werden (Zeppenfeld et al., 2022).

Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Patienten, die einen Herzstillstand aufgrund einer ventrikulären Arrhythmie überlebt haben oder bei denen ein hohes Risiko dafür besteht. Vor der Implantation eines ICDs ist es von größter Bedeutung, die Lebenserwartung, Lebensqualität und Begleiterkrankungen des Patienten zu berücksichtigen. Diese Fragen sollten zum Zeitpunkt der Implantation erneut bewertet und mit dem Patienten besprochen werden (Zeppenfeld et al., 2022).

Die Katheterablation hat in den letzten drei Jahrzehnten bei der Behandlung von Narben-abhängiger und idiopathischer VT zunehmend an Bedeutung gewonnen. Insbesondere bei der Kontrolle von persistierenden VT oder elektrischen Stürmen hat sich die Katheterablation als sehr wirksam erwiesen. Bei der Planung einer VT-Ablation ist es wichtig, alle verfügbaren Informationen über die arrhythmogene Substanz zu sammeln. Insbesondere sollten Informationen zur Identifizierung von Narben mittels Kardio-MR oder Kardio-CT sowie zur Bestimmung der Austrittsstelle von VTs anhand der 12-Kanal-EKG-Dokumentation klinischer VTs berücksichtigt werden (Zeppenfeld et al., 2022). Zur Bestimmung des Entstehungsortes und des Mechanismus von VT werden verschiedene Kartierungsmethoden eingesetzt.

3. Ziel der Untersuchung

Die kardiale Magnetresonanztomographie mit verzögertem Gadolinium-Enhancement (DE) ist eine hochauflösende Bildgebungsmethode zur Darstellung von Narben und Fibrose und ermöglicht somit die Charakterisierung des arrhythmogenen Substrats bei vielen Kardiomyopathien. Die Bewertung des arrhythmogenen Substrats bei hereditärer linksventrikulärer Kardiomyopathie mittels DE-MRT wurde bislang nur in wenigen Studien durchgeführt. Der Wert der cMRT für die Diagnose und prognostische Einschätzung, auch im Familienscreening der hereditären arrhythmogenen, überwiegend linksventrikulären Kardiomyopathie ist noch weitgehend unklar (Towbin et al., 2019)

Diese Dissertation hat das Ziel, in einer retrospektiven Analyse die strukturellen myokardialen Veränderungen bei 25 Patienten mit hereditärer arrhythmogener Kardiomyopathie zu beschreiben und diese mit 40 Patienten mit nicht-hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathie sowie 20 Patienten mit nicht-hereditären autoimmun-rheumatischen Erkrankungen zu vergleichen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt außerdem auch darauf, den Zusammenhang zwischen dem verzögerten Gadoliniumaufnahme in der kardialen MRT und der verminderten Spannung (Voltage) in der elektroanatomischen Kartierung bei den untersuchten Patienten genauer zu erforschen.

Diese Untersuchungen sollen dazu beitragen, die Diagnostik von Kardiomyopathien zu verfeinern, die prognostische Aussage über Herzrhythmusstörungen bei erblicher arrhythmogener Kardiomyopathie zu verbessern und zur Verbesserung der Ablationsergebnisse bei ventrikulären Tachykardien bei NICM beizutragen.

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 85 Patienten eingeschlossen, die eine cMRT Untersuchung erhielten. Das Patientenkollektiv umfasste 25 Patienten mit genetischen Kardiomyopathien, die zwischen 2009 und 2021 mit ventrikulären Arrhythmien im Helios Klinikum München West vorstellig wurden, sowie 20 Patienten mit Kardiomyopathie bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen und 40 Patienten mit anderen Formen nicht-hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathien, ebenfalls mit symptomatischen ventrikulären Arrhythmien.

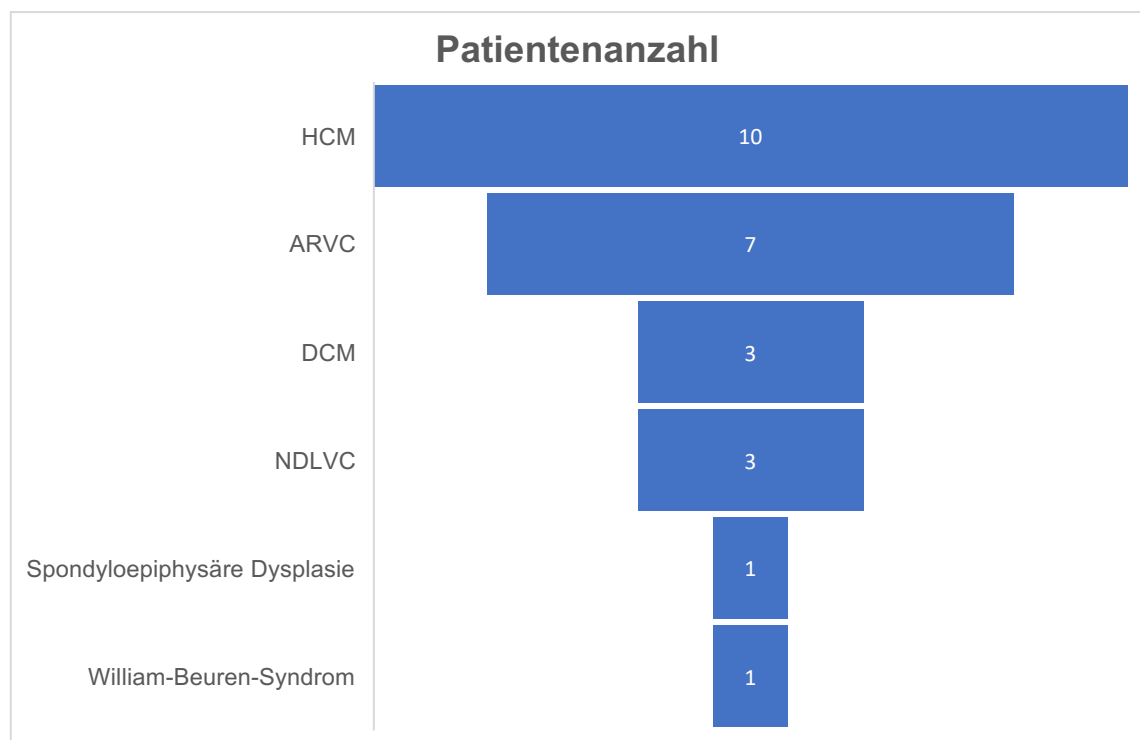


Tabelle 2 Klinischer Phänotyp bei Patienten mit hereditären Kardiomyopathien

Das Patientenkollektiv der genetischen Kardiomyopathien umfasste insgesamt 25 Patienten mit (wahrscheinlich) hereditären Kardiomyopathien. Die Altersverteilung der Patienten reichte von 19 bis 75 Jahren (Tab.2). Das Geschlecht der Patienten verteilte sich auf 10 Frauen und 15 Männer. Die Genmutationen umfassten verschiedene Gene, darunter LMNA, TTN, PKP2, TPM1, MYH7, DSP, RYR2, FLNC, MYBPC3, DSG2, COL2A1 und Deletion Chromosom 7. Die Varianten-Klassifikationen der Mutationen erfolgte gemäß der ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) Klassifikation (Richards et al., 2015) in pathogene (P) und wahrscheinlich pathogene Varianten (LP), Varianten unklarer

Signifikanz (VUS) und wahrscheinlich gutartigen (LB) und gutartigen (B) Varianten. Die durchgeführten Therapien umfassten hauptsächlich die Implantation von ICDs (Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren). Diese Therapie erfolgte insbesondere bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, nicht dilatativer linksventrikulärer Kardiomyopathie (NDLVC), arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie, dilatativer Kardiomyopathie, spondyloepiphysäre Dysplasie und William Beuren Syndrom (siehe auch Tab. 5).

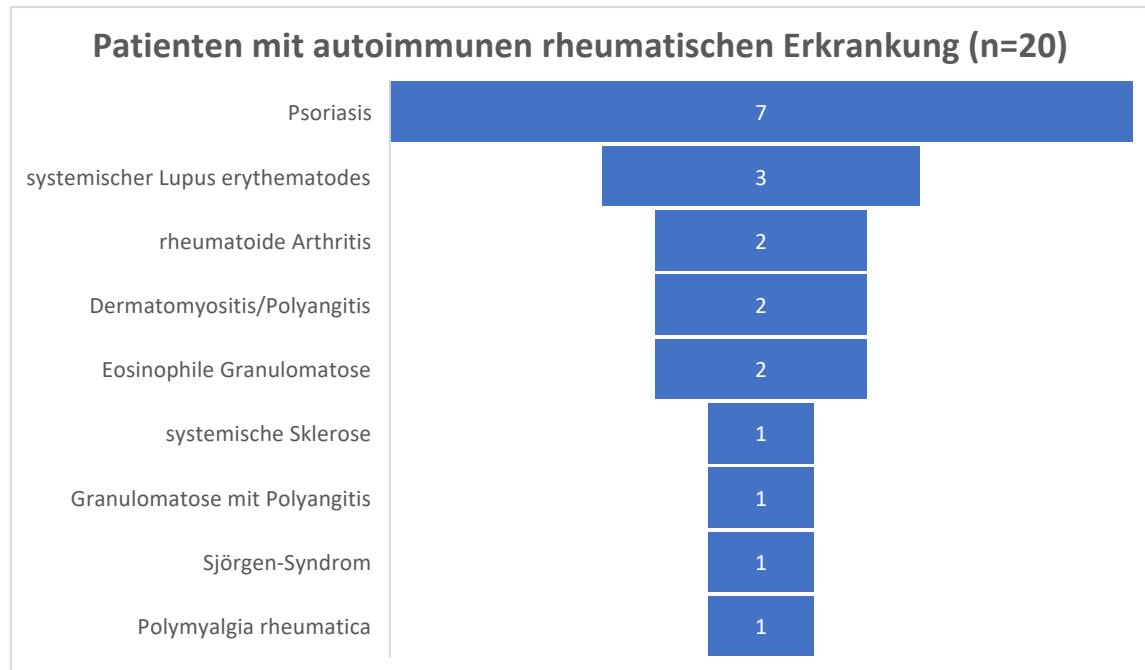


Tabelle 3 Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen

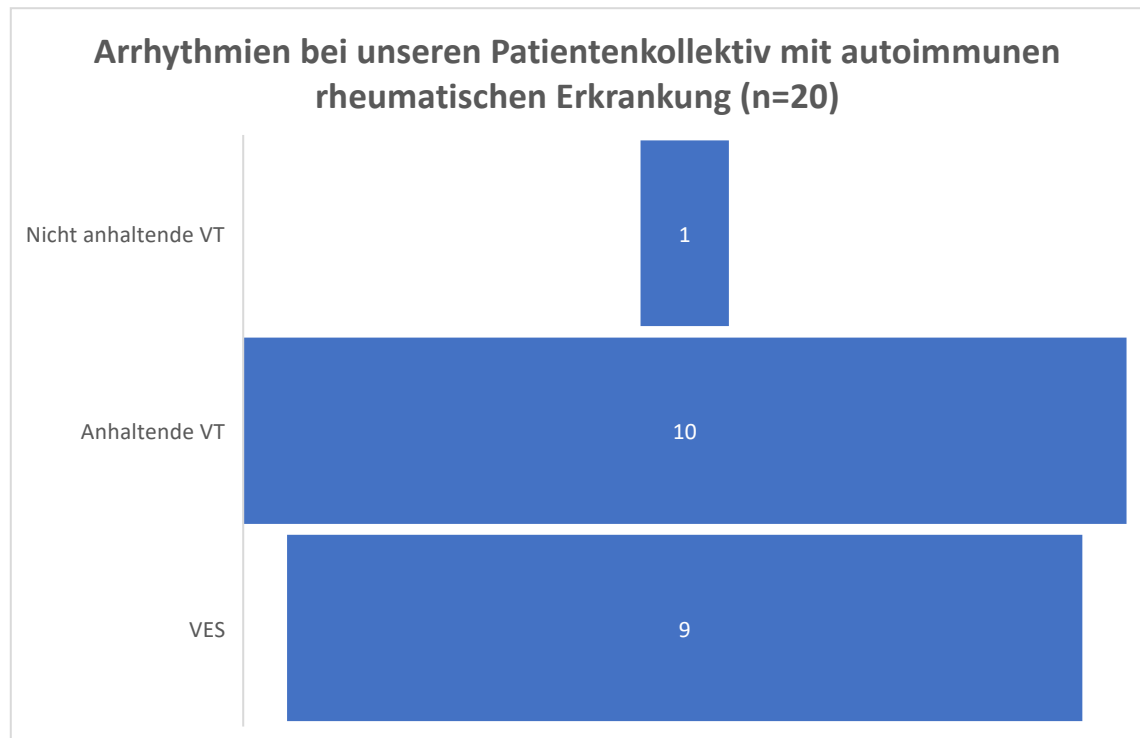


Tabelle 4 Arrhythmien beim Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen

Von den 20 Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung waren 13 männlich und 7 weiblich, das Durchschnittsalter betrug 57 ± 19 Jahre. Die verschiedenen autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in dieser Gruppe waren: Psoriasis (n=7), systemischer Lupus erythematoses (n=3), rheumatoide Arthritis (n=2), Dermatomyositis/Polyangitis (n=2), Eosinophile Granulomatose mit Polyangitis (n=2), systemische Sklerose (n=1), Granulomatose mit Polyangitis (n=1), Sjögren-Syndrom (n=1) und Polymyalgia rheumatica (n=1) (Tab.3). Die vorherrschende ventrikuläre Arrhythmie war bei 10 Patienten eine anhaltende VT, bei einem Patienten eine nicht anhaltende VT und bei 9 Patienten häufige VES (Tab.4). Alle Patienten erhielten eine antirheumatische oder immunsuppressive Therapie für ihre zugrundeliegende systemische Autoimmunerkrankung. Die Diagnosen für die verschiedenen autoimmun rheumatischen Erkrankungen wurden anhand klinischer Beurteilung, Bildgebung und Laborbefunden, einschließlich des Nachweises von positiven Antikörpern bei 9 Patienten gestellt. Die mittlere linksventrikuläre Auswurf fraktion (LV-EF) betrug $46 \pm 15\%$. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich auch eine andere kardiale Erkrankung bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen festgestellt, darunter zwei Patienten mit Aortenklappenimplantation und zwei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Sechs Patienten hatten vor ihrer Vorstellung in der Klinik bereits einen implantierbaren ICD. Darüber hinaus wurde bei 9 Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankung, die eine anhaltende VT aufwiesen, im Rahmen einer EPU ein endokardiales

elektroanatomisches Mapping durchgeführt, während bei 14 Patienten ohne ICD eine kardiale DE-MRT (Delayed Enhancement-Magnetresonanztomographie) durchgeführt wurde.

Um die Ergebnisse bei den Patienten mit hereditären Kardiomyopathien und autoimmunen rheumatischen Erkrankungen besser einordnen zu können, wurden zusätzlich 40 weitere Patienten mit anderen Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien untersucht, die zwischen 2009-2021 ebenfalls eine anhaltende VT aufwiesen. Von diesen 40 Patienten waren 35 männlich und 5 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 61 ± 13 Jahre und die mittlere linksventrikuläre Auswurfsfraktion lag bei $52 \pm 8\%$. Diese Gruppe schloss keine Patienten mit akuter Myokarditis, Sarkoidose, genetischen Kardiomyopathien, tropischer Endomyokardfibrose oder Loeffler'scher Endomyokardfibrose mit Eosinophilie ein.

4.2 Materialien

4.2.1 Kardio-Magnetresonanztomographie

Die Kardio-Magnetresonanztomographie ist eine nicht-invasive Diagnostik-Methode, die im Gegensatz zu anderen nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten zahlreiche Vorteile bietet. Sie ermöglicht die Erfassung von Informationen über die globale Ventrikelfunktion, die Volumetrie der Herzhöhlen, die Morphologie und Herzfunktion der Herzklappen sowie die Myokardperfusion. Als Kontrastmittel werden Gadolinium Verbindungen verwendet, die als extrazelluläre Kontrastmittel dienen (Schulte et al., 2005).

Auch die neuesten Leitlinien des ESC für ventrikuläre Tachykardien und die Prävention des plötzlichen Herztodes haben die Bedeutung der kardialen MRT-Bildgebung, z.B. als präventives Instrument vor Katheterablation deutlich betont (Zeppenfeld et al., 2022). Sie bietet derzeit die genaueste und reproduzierbarste Messung der atrialen, biventrikulären, globalen und regionalen systolischen Funktion und kann Myokardödeme, Fibrose, Infiltration und Perfusionsdefekte erkennen (Schulte et al., 2005).

Die aktuellen klinischen Anwendungen der kardialen MRT konzentrieren sich im Rahmen der kardiologischen periprozeduralen Planung vor allem auf die Unterstützung koronarer Interventionen, die elektrophysiologische Prozedurplanung sowie auf die Unterstützung der Klappenintervention (Meier et al., 2024).

Somit gilt die Kardio-MRT als bewährte Methode zur Analyse des Substrats monomorpher ventrikulärer Tachykardien bei nichtischämischer Kardiomyopathie. Allerdings ist es nicht immer möglich, sie bei allen Patienten mit implantierten Defibrillatoren und Schrittmachern durchzuführen. Zudem können Artefakte selbst bei Patienten mit MRT-kompatiblen Geräten die Qualität beeinträchtigen.

Die kardiale MRT-Untersuchungen wurden nach Erhalt einer informierten Einwilligung von Patienten mit einem 3 Tesla MRT-Scanner (Philips Achieva, Best, Niederlande) mit einer 5-Element phased-array Spule für die Untersuchung durchgeführt. Diese wird über dem Brustkorb der Patienten in Rückenlage angebracht. Während der Atemstillstände werden Bilder mit elektrokardiographischer Ansteuerung aufgenommen. Dabei werden dynamische Kurz- und Längsachsenbilder des Herzens mithilfe einer segmentierten K-Raum-Impulssequenz im stationären Zustand mit freier Präzession (steady-state free-precession pulse sequence) mit 30 Phasen aufgenommen. Die Auflösung beträgt 1,4 x 1,4 mm in der Ebene mit einer Schichtdicke von 8 mm (Reithmann et al., 2016).

Zur Charakterisierung möglicher Arrhythmiesubstrate bei nichtischämischen Kardiomyopathien wurde ein kardiales MRT-Protokoll eingesetzt, das strukturelle, funktionelle und perfusionsbezogene Informationen integriert. Mittels T2-gewichteter Black-Blood-TSE-Sequenzen mit optionaler SPIR-Fettsuppression wurden zunächst die myokardiale Morphologie und Signalveränderungen erfasst, um entzündliche Ödeme zu detektieren. Die Darstellung erfolgte in Turbo-Spin-Echo- und Gradienten-Echo-Technik, wodurch sowohl Weichteilkontrast als auch magnetisch empfindliche Veränderungen erfasst und strukturelle Substrate wie Fibrosen, Infiltrate oder periphere Narbenareale abgrenzbar wurden. Das Late-Gadolinium-Enhancement diente der hochsensitiven Darstellung myokardialer Fibrose und Narbenstrukturen, die als potenzielle Arrhythmiesubstrate für ventrikulären Tachykardie dienen.

Zur Untersuchung von Perfusion und später Kontrastaufnahme wurde Gadolinium-DPTA (Gadovist®, 1 mmol/ml, Bayer-Schering, Berlin) verwendet. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Zehn Minuten nach Verabreichung von 0,15 mmol/kg intravenösem Gadolinium-DTPA (Gadovist®, 1 mmol/ml, Bayer-Schering, Berlin) wurde eine dreidimensionale Delayed Enhancement-Bildgebung mit einer 3D-Inversionssequenz (Wiederholungszeit 6,7 ms, Echozeit 3,2 ms, räumliche Auflösung in der Ebene 1,4 x 2,2 mm, Schichtdicke 8 mm) in der kurzen und langen Achse des linken Ventrikels durchgeführt. Die Inversionszeit (200-350 ms) wurde optimiert, um das normale Myokard durch die Verwendung einer Look-Locker-Sequenz auszuschalten (Reithmann et al., 2016).

Die DE-MRTs wurden von einem unabhängigen Gutachter (T.K.) überprüft, der gegenüber dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von ventrikulären Arrhythmien verblindet war. Die visuelle semiquantitative Beurteilung des linken Ventrikels erfolgte anhand des 17-Segment-Modells der American Heart Association (AHA). Der linke Ventrikel wurde hierzu in 17 anatomisch definierte Segmente unterteilt, die jeweils separat hinsichtlich des Ausmaßes des DE analysiert wurde. Für jeden Patienten wurde die maximale Signalintensität (SI) im linksventrikulären Myokard bestimmt. Fibrosen, die eine SI > 50 % der maximalen SI aufwiesen, wurden als Myokardfibrosen klassifiziert. Transmurale Fibrosen oder Narben wurden als solche klassifiziert, wenn sie sich auf > 75% der Wanddicke erstreckten. Endomyokardiale Fibrosen waren durch ausschließlich endokardialen Befall mit unterschiedlicher Ausdehnung auf die mittlere Myokardwand ohne Transmuralität gekennzeichnet. Globale oder weitgehend globale endomyokardiale Fibrosen wurden semiquantitativ als verzögerte Anreicherung eingestuft, wenn sie verschiedene Teile des LV und mehr als 50 % des Umfangs des LV-

Endomyokards ohne abnorme Myokardverdickung betrafen (Boonyasiranant & Flamm, 2010; Karamitsos et al., 2009; Nelson et al., 2019).

Mehrere Forschungsstudien haben bereits einen engen Zusammenhang zwischen Narbenregionen auf DE-MRT und Arealen mit niedriger elektrischer Spannung auf elektroanatomischer Kartierung (CARTO System) hergestellt. Es herrscht weitgehende Übereinstimmung darüber, dass die elektroanatomische Spannungskartierung endomyokardiale Fibrose und Narben, wie sie im DE-MRT sichtbar sind, identifizieren kann (Graham et al., 2017; Gupta et al., 2012; Kuo et al., 2019; Reithmann et al., 2016; Tschabrunn et al., 2016).

4.2.2 Elektroanatomisches Mapping und Ablation

Bei allen Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie aus dem linken Ventrikel als Ursprungsort wurde eine endokardiale elektroanatomische Kartierung des LV durchgeführt, außer bei Fällen von Bundle-Branch-Reentry-Tachykardien. Insgesamt wurden 9 Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen und 40 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, die nicht mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in Verbindung steht, in die Studie eingeschlossen. Vor der Durchführung des elektrophysiologischen Spannungs- und Aktivierungsmappings des LV wurde die Einwilligung der Patienten eingeholt.

Für das endokardiale Mapping wurde ein retrograder transaortaler Zugang in Kombination mit einem 3-D-Mapping-System (CARTO, Biosense-Webster Inc., Baldwin Park, CA, USA) verwendet. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte auf der Grundlage früherer Erkenntnisse zur Korrelation zwischen DE-MRT und bipolaren Spannungskarten (Graham et al., 2017; Gupta et al., 2012; Kuo et al., 2019; Reithmann et al., 2016; Tschabrunn et al., 2016). Bei bipolaren endokardialen Spannungskarten mit sehr niedrigen Spannungen ($<0,5$ mV) wurde eine mögliche endomyokardiale Narbe oder Fibrose vermutet.

Zur Definition einer globalen oder weitgehend globalen Endomyokardfibrose oder -narbe wurden dichte oder fleckige Bereiche mit sehr niedrigen Spannungen ($<0,5$ mV) herangezogen, die mehr als 50 % der LV-Endokardoberfläche abdeckten. Dabei wurde berücksichtigt, dass ihre Verteilung nicht mit den Gebieten der Koronararterien korrelierte (Boonyasiranant & Flamm, 2010).

Die Kartierung (Mapping) und Ablation der VT erfolgten gemäß standardisierten Kriterien (Aliot et al., 2009). In Fällen von Purkinje-bedingter VT wurde diese als VT mit Purkinje-Potenzialen definiert, die dem QRS während der VT an denselben Stellen vorausgingen, an denen auch im Sinusrhythmus Purkinje-Potenziale dem QRS vorausgingen (Reithmann et al., 2009).

Die Durchführung der elektroanatomischen Kartierung mit dem CARTO System ermöglichte, präzise Informationen über die elektrische Aktivität und Spannungsverteilung im linken Ventrikel zu erhalten. Dies half dabei, die zugrunde liegenden Ursachen der VT zu identifizieren und die bestmögliche Ablationstherapie für jeden individuellen Patienten zu planen. Die Einbeziehung von Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen und nicht-ischämischer Kardiomyopathie erlaubte es, mögliche Zusammenhänge zwischen Herzerkrankungen und entzündlichen Prozessen genauer zu untersuchen.

4.2.3 Myokardiale Biopsie

Endomyokardbiopsien spielen eine wichtige Rolle bei der Beurteilung von inflammatorischen Kardiomyopathien und sind entscheidend für den Ausschluss von kardialer Amyloidose und anderen Speicherkrankheiten. In diesem Zusammenhang wurden die Biopsieproben aus dem apikalen rechten Ventrikelseptum entnommen, um eine genaue Diagnose zu ermöglichen.

Vor einer Endomyokardbiopsie ist es generell notwendig, dass der Patient sowohl 16 Stunden vor dem Eingriff als auch für 12 Stunden danach keine Antikoagulationstherapie erhält. Zusätzlich sollte der INR-Wert (International Normalized Ratio) des Patienten vor dem Eingriff unter 1,5 liegen. Während der Biopsie wird ein 3-Kanal-Elektrokardiogramm angebracht und die Sauerstoffsättigung sowie der Blutdruck des Patienten überwacht (Ahmed & Goyal, 2020; Tschöpe et al., 2015).

Unter Beachtung der oben genannten Voraussetzungen erfolgte die Entnahme der Endomyokardbiopsien in der Regel während einer Herzkatheteruntersuchung. Dies ermöglichte eine vergleichsweise sichere und effiziente Gewebeentnahme, wodurch mögliche Risiken und Komplikationen minimiert werden konnten.

Die Untersuchung der Endomyokardbiopsien erfolgte durch eine Herzpathologin (K.K.), die über umfassende Kenntnisse und Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt. Die Pathologin analysierte die Gewebeproben mikroskopisch, um jegliche Veränderungen oder Anomalien im Herzmuskel zu identifizieren. Dadurch konnte eine präzise Diagnose gestellt werden, die die Grundlage für eine effektive Behandlung und Therapieplanung bildete.

4.2.4 Genetische Testung

Zur Ermittlung der genetischen Grundlage einer arrhythmogenen Kardiomyopathie (ACM) stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Analyse einzelner

Gene wird üblicherweise durch Sanger-Sequenzierung durchgeführt, eine bewährte Technik zur Identifizierung von Varianten, die genetischen Krankheiten zugrunde liegen, und die seit Jahrzehnten als Goldstandard gilt (Towbin et al., 2019). Eine weitere Methode ist die Next-Generation-Sequencing (NGS). Mit NGS können mehrere Zielgene gleichzeitig und kostengünstig sequenziert werden, beispielsweise im Rahmen eines Kardiomyopathie-Panels (Sikkema-Raddatz et al., 2013; Towbin et al., 2019).

Das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) hat Richtlinien zur Interpretation genetischer Varianten veröffentlicht und eine Klassifikation vorgeschlagen, die auf der Wahrscheinlichkeit basiert, dass eine Variante mit einer Krankheit assoziiert ist. Dabei werden die folgenden Klassen unterschieden: pathogen (Klasse 5), wahrscheinlich pathogen (Klasse 4), unklare Signifikanz (Klasse 3), wahrscheinlich gutartig (Klasse 2) und gutartig (Klasse 1). Die Einstufungen „wahrscheinlich pathogen“ und „wahrscheinlich gutartig“ implizieren eine mehr als 90-prozentige Sicherheit hinsichtlich der Krankheitsverursachung bzw. Gutartigkeit der Variante (Richards et al., 2015).

4.3 Statistische Analyse

Um statistische Unterschiede im Anteil der globalen Endomyokardfibrose zwischen Patienten mit und ohne autoimmune rheumatische Erkrankungen zu ermitteln, wurde der Chi2-Test verwendet.

Um den Chi2-Test durchzuführen, wurden die Daten über die Anwesenheit oder Abwesenheit von autoimmunen rheumatischen Erkrankungen bei den untersuchten Patienten erfasst und mit den entsprechenden Daten über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von globaler Endomyokardfibrose verglichen. Anhand der statistischen Auswertung des Chi2-Tests konnte festgestellt werden, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen autoimmunen rheumatischen Erkrankungen und dem Auftreten von globaler Endomyokardfibrose besteht.

5. Ergebnisse

5.1 Visualisierung endomyokardialer Fibrose bei nicht-hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathie

Bei einer Gruppe von 40 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, die nicht auf hereditäre Kardiomyopathien oder auf eine autoimmune rheumatische Erkrankung zurückzuführen war, wurden DE-MRT und elektroanatomisches Voltage Mapping durchgeführt. Bei 34 dieser Patienten wurde eine vorwiegend epikardiale Fibrose festgestellt, entweder ohne jegliche endokardiale Beteiligung oder nur geringer Beteiligung des Endokards (siehe Abbildung 5 A-C). Sechs Patienten wiesen hingegen vorwiegend endokardiale oder transmurale Bereiche mit Fibrose auf, die nicht mit den koronaren Versorgungsgebieten in Verbindung standen (siehe Abbildung 6 D-F).

Die Einschätzung der endokardialen Beteiligung mittels semiquantitativer Analyse ergab eine klare Übereinstimmung zwischen dem Vorhandensein und der Ausdehnung der verzögerten Anreicherung ($SI > -50\%$) in der kardialen MRT und dem Auftreten sehr niedriger Spannungswerte ($<0,5$ mV) in den elektroanatomischen Karten des Endokards.

Innerhalb der Gesamtgruppe der 40 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, bei denen keine Verbindung zu hereditären oder autoimmun-rheumatischen Erkrankungen festgestellt wurde, wiesen zwei Patienten, von denen einer eine hypertrophe Kardiomyopathie hatte und der andere an einer schweren Kardiomyopathie unbekannter Ursache litt, ausgeprägte diffuse intramurale und transmurale Fibrosebereiche auf. Diese Patienten erfüllten die Kriterien für eine globale endomyokardiale Fibrose.

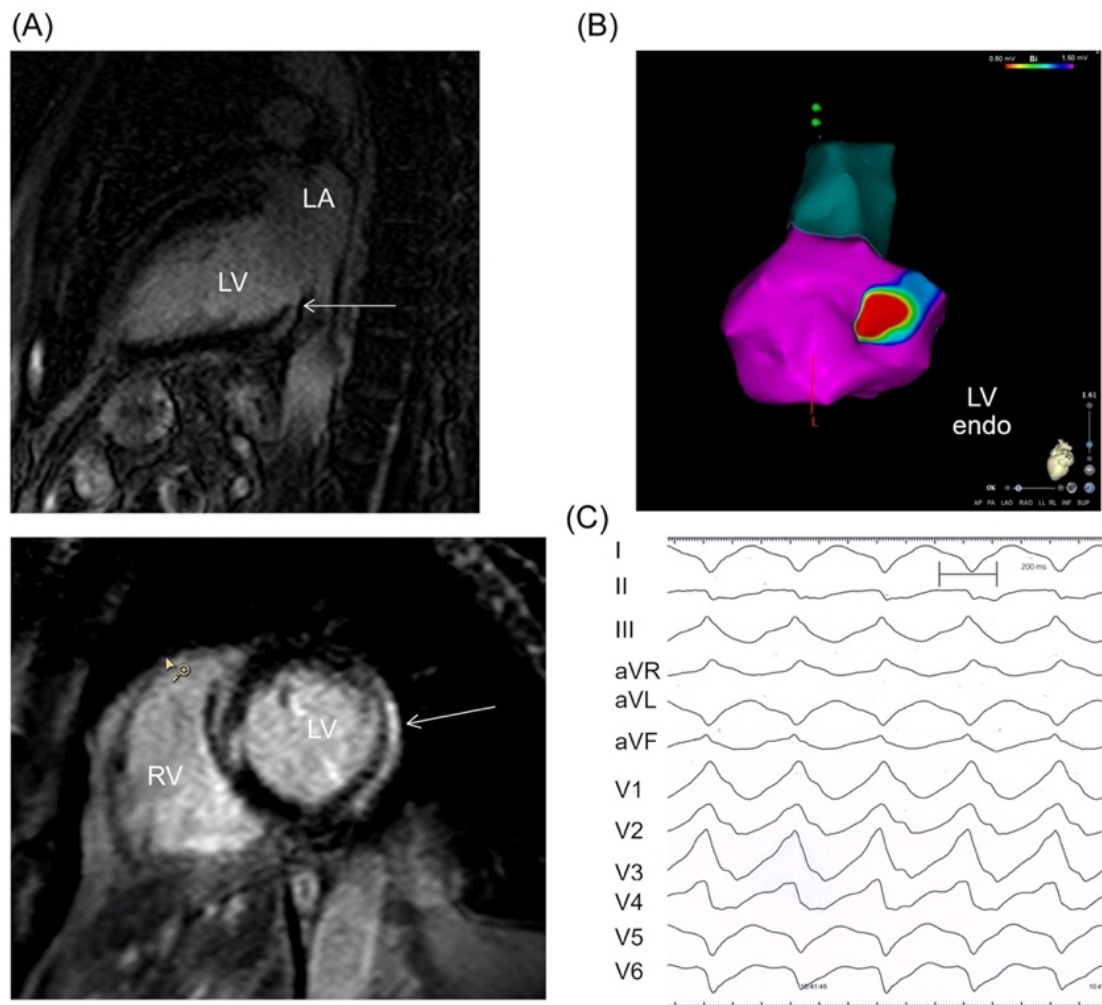


Abb. 5 Korrelation zwischen Delayed Enhancement MRT und elektroanatomischem Voltage Mapping bei einem Patienten mit nicht hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathie, die nicht mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in Verbindung steht (Patient 1).

A-C. Überwiegend epikardiales Substrat der ventrikulären Tachykardien mit geringer endokardialer Beteiligung (Pfeile) bei einem 70-jährigen Patienten mit nicht hereditärer, nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Delayed-Enhancement-MRT in Zweikammer- und Kurzachsenansicht (**A**), endokardiales elektroanatomisches Mapping des linken Ventrikels in einer modifizierten LAO-Projektion (**B**) und 12-Kanal-EKG der vorherrschenden VT (**C**). Rot sind die Bereiche mit sehr niedriger Spannung ($<0,5\text{mV}$) im CARTO Voltage-Map.

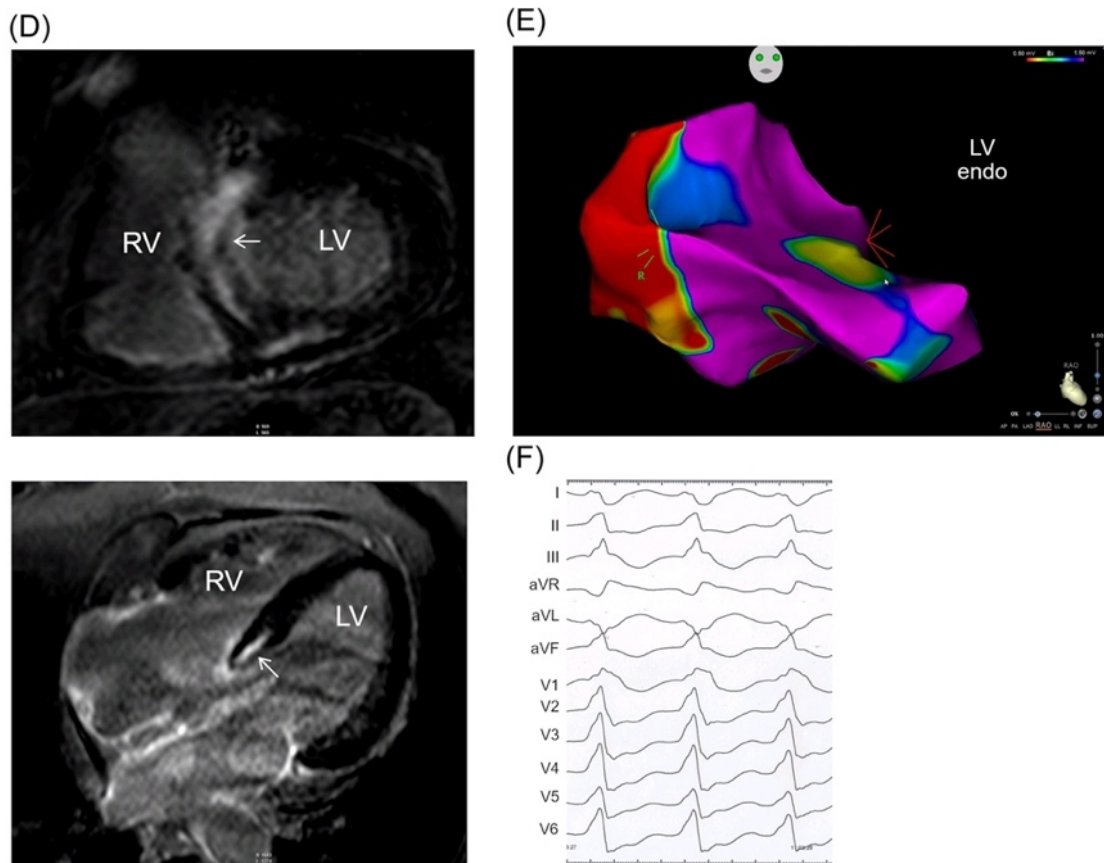


Abb. 6 Korrelation zwischen Delayed Enhancement MRT und elektroanatomischem Voltage Mapping bei einem Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, die nicht mit hereditären oder autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in Verbindung steht (Patient 2).

D-F. Intra- und transmurales Substrat der ventrikulären Tachykardie mit septaler Endokardbeteiligung (Pfeil) bei einem 56-jährigen Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Delay-Enhancement-MRT in Zweikammer- und Kurzachsenansicht (**D**), endokardiales elektroanatomisches Voltage Mapping in modifizierter RAO-Projektion (**E**) und 12-Kanal-EKG der vorherrschenden ventrikulären Tachykardie (**F**).

Diese beiden Beispiele zeigen die typischen epikardialen oder intramuralen Substrate bei Patienten mit nicht-ischämischen Erkrankungen ohne Bezug zu autoimmun rheumatischen Erkrankungen. Eine ausgeprägte endokardiale Beteiligung wurde bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie ohne Bezug zu den autoimmun rheumatischen Erkrankungen nur in 2 Fällen beobachtet.

5.2 Globale endomyokardiale Fibrose bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen

Bei der Gruppe von 20 Patienten, die an autoimmun-rheumatischen Erkrankungen litten und ventrikuläre Arrhythmien zeigten, wurden mithilfe von DE-MRT bei 4 Patienten Anzeichen einer globalen endomyokardialen Fibrose festgestellt (siehe Abbildung 7A, B). In 5 weiteren Patienten wurde die Fibrose durch endokardiales elektroanatomisches LV-Mapping nachgewiesen (siehe Abbildung 8, 9). Die übrigen Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen, die einer DE-MRT unterzogen wurden, wiesen begrenzte Areale mit hauptsächlich intramuraler Fibrose bei 5 Patienten auf (siehe Abbildung 7C), während bei 4 Patienten epikardiale Fibrose und bei 2 Patienten lediglich minimale Fibrose festgestellt wurden.

Es stellte sich heraus, dass eine globale endomyokardiale Fibrose bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen deutlich häufiger auftrat (9/20) im Vergleich zu Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ohne autoimmun rheumatische Erkrankung (2/40) ($p < 0,05$).

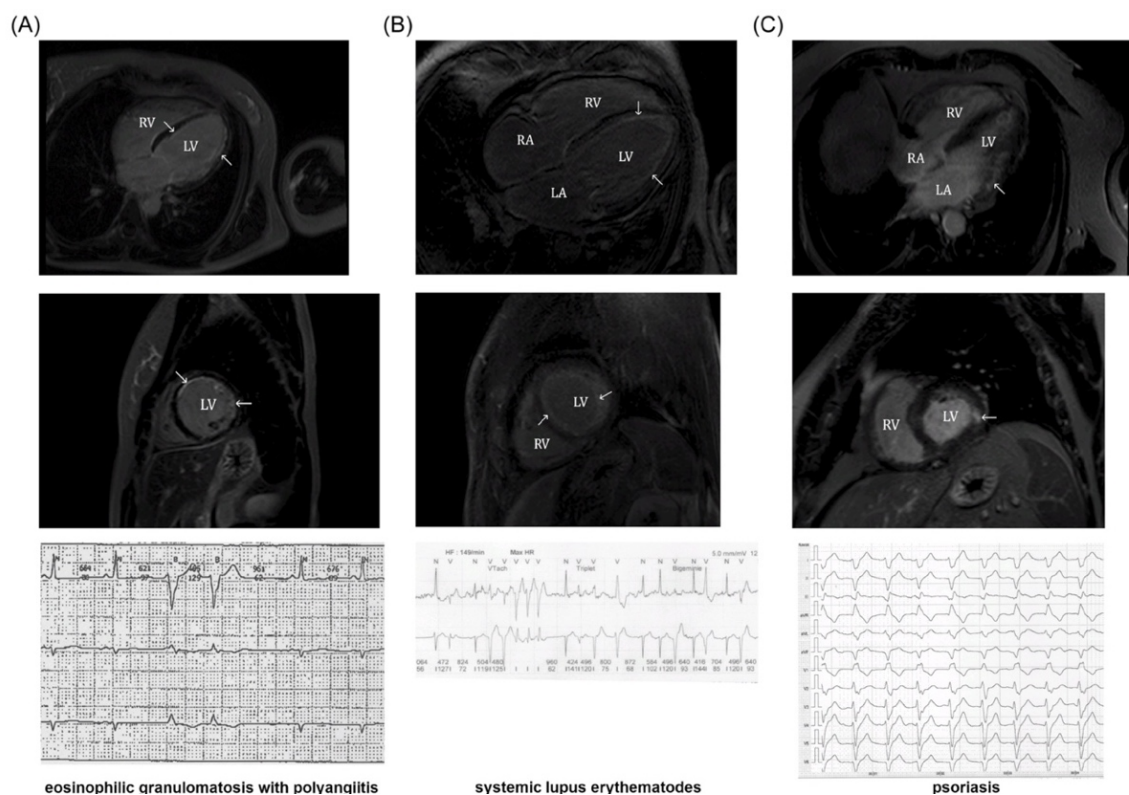


Abb. 7 Delayed-Enhancement-MRT bei 3 Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen, die ventrikuläre Arrhythmien aufweisen.

A. Delayed-Enhancement-MRT in Zweikammer- und Kurzachsenansicht mit weitgehend globaler Endomyokardfibrose (Pfeile) bei einer 28-jährigen Patientin mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangitis und häufigen ventrikulären Extrasystolen ($> 10.000/24$ Stunden). Die Patientin war positiv für antinukleäre Antikörper (ANA) und perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) und erhielt eine immunsuppressive Therapie gemäß der Klassifikation und Nomenklatur der Autoimmunerkrankung. **B.** Delayed-Enhancement-MRT mit globaler endomyokardialer Fibrose (Pfeile) bei einem 58-jährigen männlichen Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, der häufige polymorphe ventrikuläre Extrasystolen ($>20.000/24$ Stunden), nicht anhaltende ventrikuläre Tachykadien und einen atrioventrikulären Block ersten Grades (PR 300 ms) aufwies. Der Patient war positiv für ANA mit gesprenkeltem Fluoreszenzmuster. Die Myokardbiopsie ergab eine mäßige interstitielle Fibrose, eine mäßige Entzündung mit CD3-positiven T-Lymphozyten und eine erhöhte Anzahl von CD68-positiven Makrophagen. Die immunsuppressive Therapie des systemischen Lupus erythematoses wurde verstärkt. **C.** Verzögerte Enhancement-MRT mit intramuraler Fibrose im lateralen und posterolateralen linken Ventrikel (Pfeile) bei einem 50-jährigen Patienten mit Psoriasis, der eine anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardie aufweist. Das endokardiale elektroanatomische Mapping zeigte kaum endokardiale low voltage Areale, und die ventrikuläre Tachykardie konnte durch endokardiale Ablation im posterolateralen linken Ventrikel beseitigt werden. Der Patient erhielt eine antirheumatische Therapie.

5.3 Endokardiale Beteiligung von VT-Reentry-Kreisen bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen

Bei 7 der 10 Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen wurden endokardiale fraktionierte diastolische Potenziale mit niedriger Amplitude oder präsysstolische Faszikel- oder Purkinje-Potenziale identifiziert. Diese traten meist in Bereichen mit sehr niedriger Spannung auf und wurden als kritische Bestandteile von VT-Reentry-Kreis betrachtet, die für eine erfolgreiche Ablation relevant sind.

Abbildung 8 (A-D) zeigt das Vorhandensein endokardialer diastolischer fraktionierter Elektrogramme, die für den VT-Reentry-Kreis bei einer 72-jährigen Patientin mit schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie und systemischer Sklerose von entscheidender Bedeutung sind. In der Endomyokardbiopsie dieser Patientin wurde eine von Makrophagen dominierte Entzündung nachgewiesen, die mit einer diffusen interstitiellen Fibrose einherging, was auf ein entzündliches Stadium der Bindegewebserkrankung hindeutet (Abbildung 8 E, F).

Abbildung 9 zeigt eine Purkinje-assoziierte monomorphe VT in Verbindung mit einem weitgehend globalen endokardialen Bereich mit sehr niedriger Spannung bei einem 80-jährigen Patienten mit Dermatomyositis/Polymyositis. Die Myokardbiopsie dieses Patienten ergab eine mäßige diffuse Fibrose und geringfügige Anzeichen einer Entzündung.

Bei 3 Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen wurde eine Purkinje-bedingte VT festgestellt. Zwei Patienten mit Psoriasis hatten eine Bundle-Branch-Reentry-VT, die durch Ablation des rechten Schenkels eliminiert werden konnte. Bei zwei weiteren Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis war eine endo- und epikardiale VT-Ablation erforderlich.

Die kardiale Bildgebung in Kombination mit den klinischen und histologischen Befunden aus der Myokardbiopsie führte bei 3 Patienten zur Einleitung oder Verstärkung einer antirheumatischen oder immunsuppressiven Therapie.

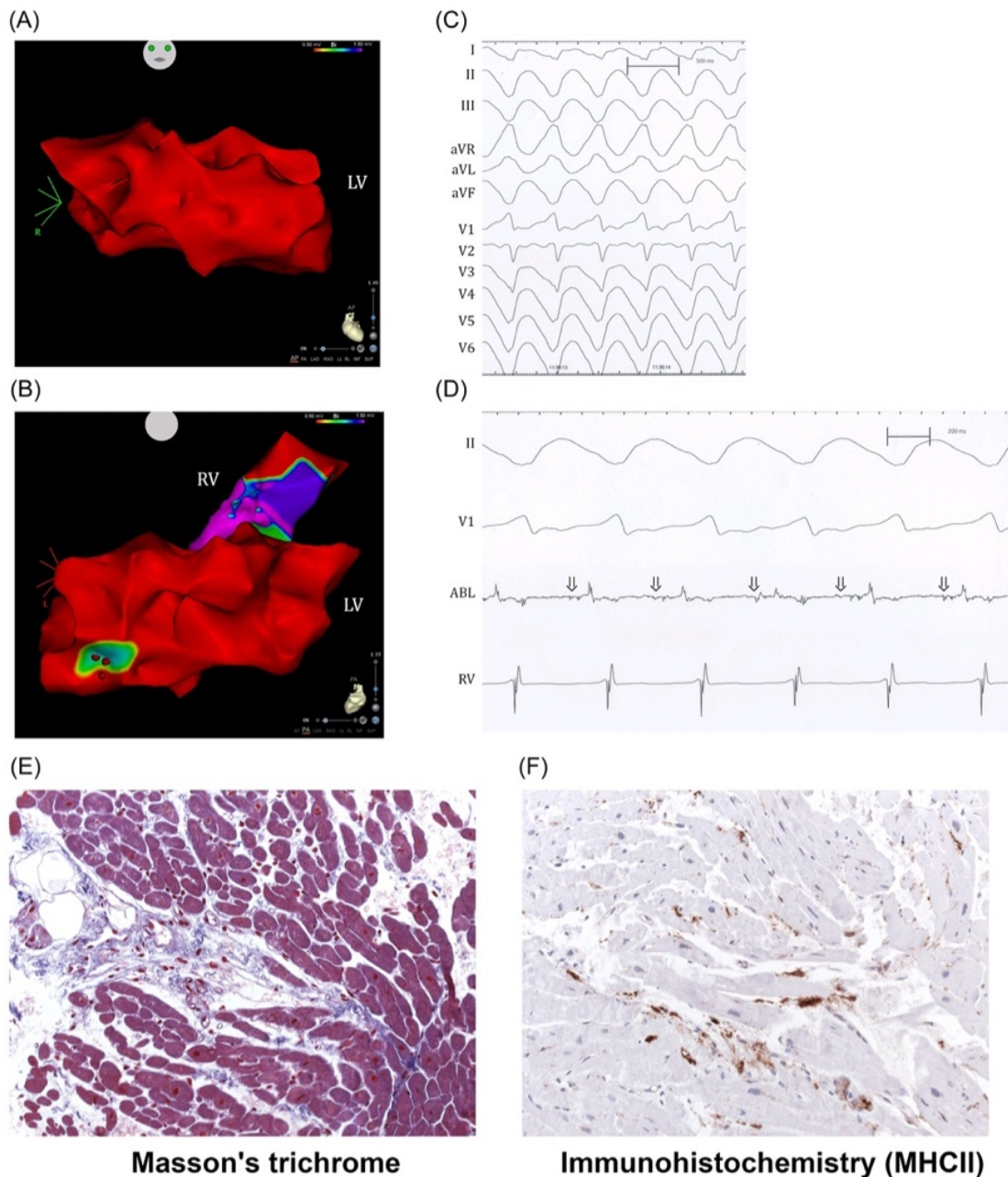


Abb. 8 Endokardiales elektroanatomisches Spannungsmapping, Aktivierungsmapping und myokardiale Histologie bei einer 72-jährige Patientin mit systemischer Sklerose

Die Patientin hatte eine medikamentenrefraktäre ventrikuläre Tachykardie und einem implantierten Defibrillator. Die Patientin war positiv für extrahierbare nukleare Antigene (ENA) und Anti-Ro52/SSA-Antikörper. Eine immunsuppressive Therapie wurde eingeleitet. **A,B.** Endokardiales elektroanatomisches Mapping in anterior-posteriorer (A) und posterior-anteriorer Ansicht (B), das eine sehr niedrige Spannung (<0,5mV) zeigt, die fast das gesamte linke ventrikuläre Endokard abdeckt, während die Spannung im rechten Ventrikel (RV) nur mäßig verringert ist. Die roten Punkte zeigen die Ablationspunkte im unteren apikalen linken

Ventrikel innerhalb eines kleinen Bereichs mit weniger verminderter Spannung an, wo die VT erfolgreich abladiert werden konnte. **C.** 12-Kanal-EKG der vorherrschenden ventrikulären Tachykardie. **D.** Intrakardiale Aufzeichnungen, die die Oberflächen-EKG-Ableitungen II und V1 sowie intrakardiale Aufzeichnungen des Ablationskatheters im inferioren apikalen linken Ventrikel und im rechten Ventrikel-Apex zeigen. Die Pfeile zeigen fraktionierte diastolische Elektrogramme mit geringer Amplitude an der erfolgreichen Ablationsstelle an. **E.** Masson's Trichrome-Färbung zeigt Bindegewebe oder Fibrose (blau). **F.** Immunhistochemie zeigt MHCII-exprimierende Makrophagen, die dem von Makrophagen dominierten Entzündungsstadium der Bindegewebserkrankung entsprechen.

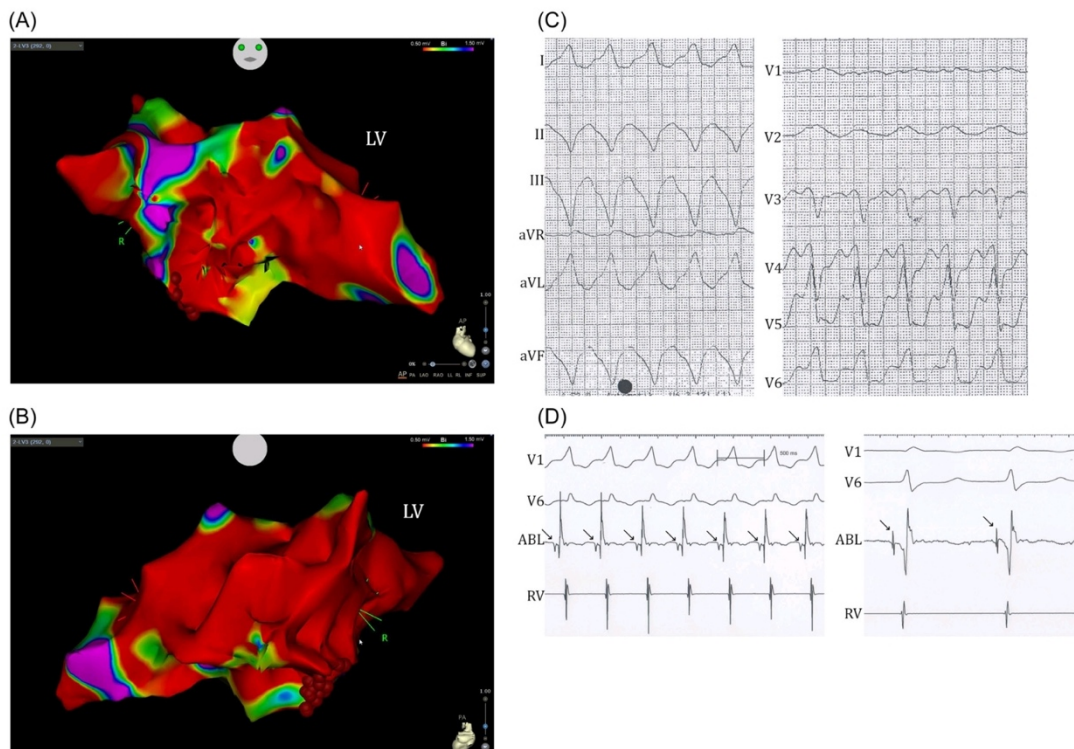


Abb. 9 Endokardiales elektroanatomisches Mapping und Aktivierungsmapping bei einem 80-jährigen Patienten mit Dermatomyositis/Polymyositis

Der Patient wies eine medikamentenrefraktäre ventrikuläre Tachykardie und einen implantierten Defibrillator auf. **A,B.** Elektroanatomische Kartierung des linken Ventrikels, die eine sehr niedrige Spannung ($<0,5$ mV) zeigt, die mehr als die Hälfte des linken ventrikulären Endokards bedeckt und in keiner Beziehung zu den Koronargebieten steht. Rote Punkte zeigen Stellen im posterioren inferioren linken Ventrikel an, an denen die ventrikuläre Tachykardie erfolgreich ablatiert werden konnte. **C.** 12-Kanal-EKG der monomorphen VT mit superiorer Achse und Rechtsschenkelblock-Morphologie. **D.** Intrakardiale Aufzeichnungen von den Oberflächenableitungen V1 und V6, dem Ablationskatheter und dem Katheter in der rechten Kammer Spitze (RV) während der Kammertachykardie (links) und im Sinusrhythmus (rechts). Purkinje-Potenziale aus dem linken hinteren Faszikel oder seinem umgebenden Purkinje-Netz gingen den QRS-Komplexen während der ventrikulären Tachykardie und des Sinusrhythmus voraus (Pfeile). Die Myokardbiopsie zeigte eine mäßige endomyokardiale Fibrose mit sporadischen CD3-positiven T-Lymphozyten und MHCII-exprimierenden CD68-positiven Makrophagen im oberen Standardbereich.

5.4 Kardio-MRT mit Delayed Enhancement bei hereditärer Kardiomyopathie

Unser Patientenkollektiv mit hereditären Kardiomyopathien weist unterschiedliche klinische Phänotypen auf. Die Gruppen verteilen sich wie folgt: drei Patienten mit DCM, zehn Patienten mit HCM, sieben Patienten mit ARVC, drei Patienten mit NDLVC, ein Patient mit William-Beuren-Syndrom und ein Patient mit spondyloepiphysärer Dysplasie. Innerhalb der Gesamtgruppe von 25 Patienten zeigten zwei keine Hinweise auf einen klinischen Phänotyp. Die identifizierten Genmutationen umfassten die Gene LMNA, TTN, PKP2, TPM1, MYH7, DSP, RYR2, FLNC, MYBPC3, DSG2, COL2A1 und Deletion Chromosom 7 (siehe Tabelle 5).

Die Klassifikation der genetischen Varianten in unserem Patientenkollektiv zeigt folgende Verteilung: Bei 23 Patienten wurden Mutationen identifiziert, die als pathogen (P) oder wahrscheinlich pathogen (LP) eingestuft sind. Die identifizierten Mutationen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit ursächlich für die beobachteten Kardiomyopathien. Bei zwei Patienten wurden Varianten mit unklarer klinischer Bedeutung (VUS) identifiziert. Die weitere Erforschung dieser Mutationen ist erforderlich, um ihre potenzielle Rolle in der Krankheitsentwicklung zu bestimmen. Der klinische Phänotyp und der Verlauf der Patienten waren aber so typisch im Sinne einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie, dass beide Patienten in die Studie aufgenommen wurden.

Die Therapie von arrhythmogenen Kardiomyopathie bei 12 Patienten war die erfolgreiche Implantation eines ICD-Geräts aufgrund eines überlebten plötzlichen Herztodes oder lebensbedrohlicher ventrikulären Arrhythmie.

Patient	Genmutation	Klinischer Phänotyp
1	MYH7	HCM
2	MYBPC3	HCM
3	MYBPC3	HCM
4	PKP2	HCM
5	MYH7	HCM
6	TPM1	HCM
7	MYBPC3	HCM
8	RYR2	HCM
9	RYR2	HCM
10	RYR2	HCM
11	LMNA	NDLVC
12	LMNA	NDLVC
13	FLNC	DCM
14	TTN	DCM
15	TTN	DCM
16	TTN	ARVC
17	PKP2	ARVC
18	PKP2	ARVC
19	DSG2	ARVC
20	PKP2	ARVC
21	PKP2	ARVC
22	PKP2	ARVC
23	COL2A1	Spondyloepiphysäre Dysplasie
24	Deletion Chromosom 7	William-Beuren- Syndrom
25	DSP	ARVC

Tabelle 5 Die Genmutationen und klinische Phänotypen bei unseren Patienten mit hereditären Kardiomyopathien.

In Abbildung 10-12 sind Beispiele von cMRT Untersuchungen bei Patienten mit genetischen Kardiomyopathien aufgeführt.

Abbildung 10 zeigt das cMRT einer 51-jährigen Frau, die unter HCM litt. Die genetische Analyse ergab eine pathogene Mutation im MYH7-Gen. Bei der Patientin wurde ein HCM-Risk-Score von 3 % berechnet, was jedoch keine Indikation für eine prophylaktische ICD-Implantation darstellte. Im cMRT konnte kaum Delayed-Enhancement im linksventrikulären Myokard nachgewiesen werden.

Abbildung 11 zeigt das cMRT eines 45-jährigen Mannes mit HCM. Bei diesem Patienten wurde ebenfalls eine pathogene Mutation im MYH7-Gen durch die genetische Analyse nachgewiesen. Außerdem wurde in diesem Fall ein HCM-Risk-Score von 7,3 % berechnet, was eine Indikation für eine primärprophylaktische

ICD-Implantation darstellte. Im cMRT konnte ein ausgeprägtes Delayed-Enhancement im linksventrikulären Myokard dargestellt werden. Der Patient lehnte eine primärprophylaktische ICD-Implantation ab.

Abbildung 12 zeigt das cMRT-Bild eines 54-jährigen Mannes mit familiärer dilativer Kardiomyopathie. Der Patient zeigte häufige ventrikuläre extrasystolische Schläge und eine linksventrikuläre Auswurfraction von 45%. Aus der Familienanamnese ging hervor, dass sein Vater im Alter von 45 Jahren verstorben war. Eine genetische Analyse ergab eine pathogene Nukleotidmutation c.72668dupC im TTN-Gen, das heterozygot für Titin kodiert. Im cMRT ist ein eher punktförmiges Delayed-Enhancement im linksventrikulärem Myokard nachweisbar. Der Patient lehnte einen primärprophylaktischen ICD ab.

Erwartungsgemäß fanden sich bei den verschiedenen Formen genetischer Kardiomyopathien bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien unterschiedliche Delayed-Enhancement Muster, die als Substrat der ventrikulären Arrhythmien angesehen werden. Aufgrund der limitierten Patientenzahl kann bisher noch keine Aussage darüber abgegeben werden, ob es typische Muster des Delayed-Enhancements bei genetisch-bedingten versus nicht-genetisch-bedingten Myokarderkrankungen gibt. Weitere Untersuchungen sollen ebenfalls zeigen, ob bei verschiedenen hereditären Kardiomyopathien, z.B. Desmosomopathien, Filaminopathien, Laminopathien oder anderen genetisch bedingten Myokarderkrankungen gibt, bei denen das DE-cMRT bereits erste Hinweise auf eine genetische Mutation geben könnte.

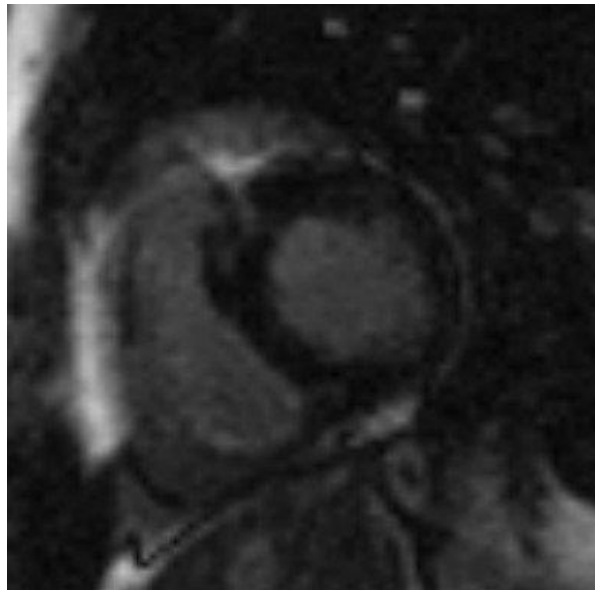


Abb. 10 DE-MRT bei einer Patientin mit HCM (pathogene Mutation im MYH7 Gen) und niedrigen HCM-Risk-Score 3%

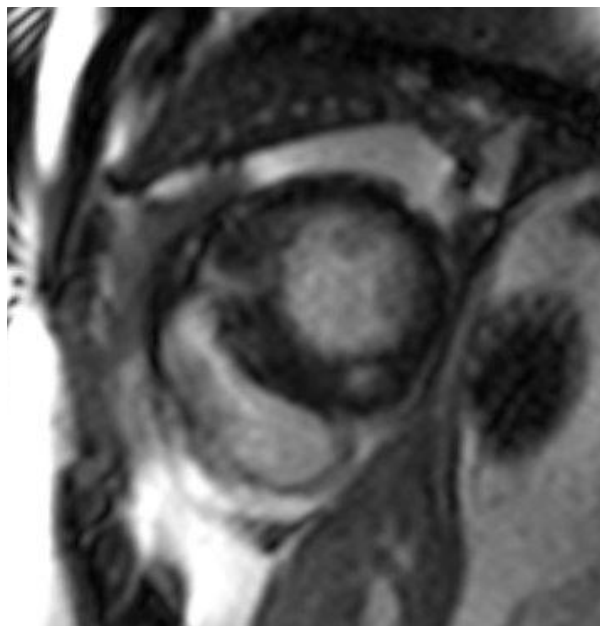


Abb. 11 DE-MRT bei einem 45-jährigen Mann mit hereditärer Kardiomyopathie (pathogene Mutation im MYH7 Gen) mit hohem HCM-Risk-Score 7,3%



Abb. 12 Delayed-Enhancement-MRT bei einem 54-jährigen Mann mit familiärer DCM (Titinopathie)

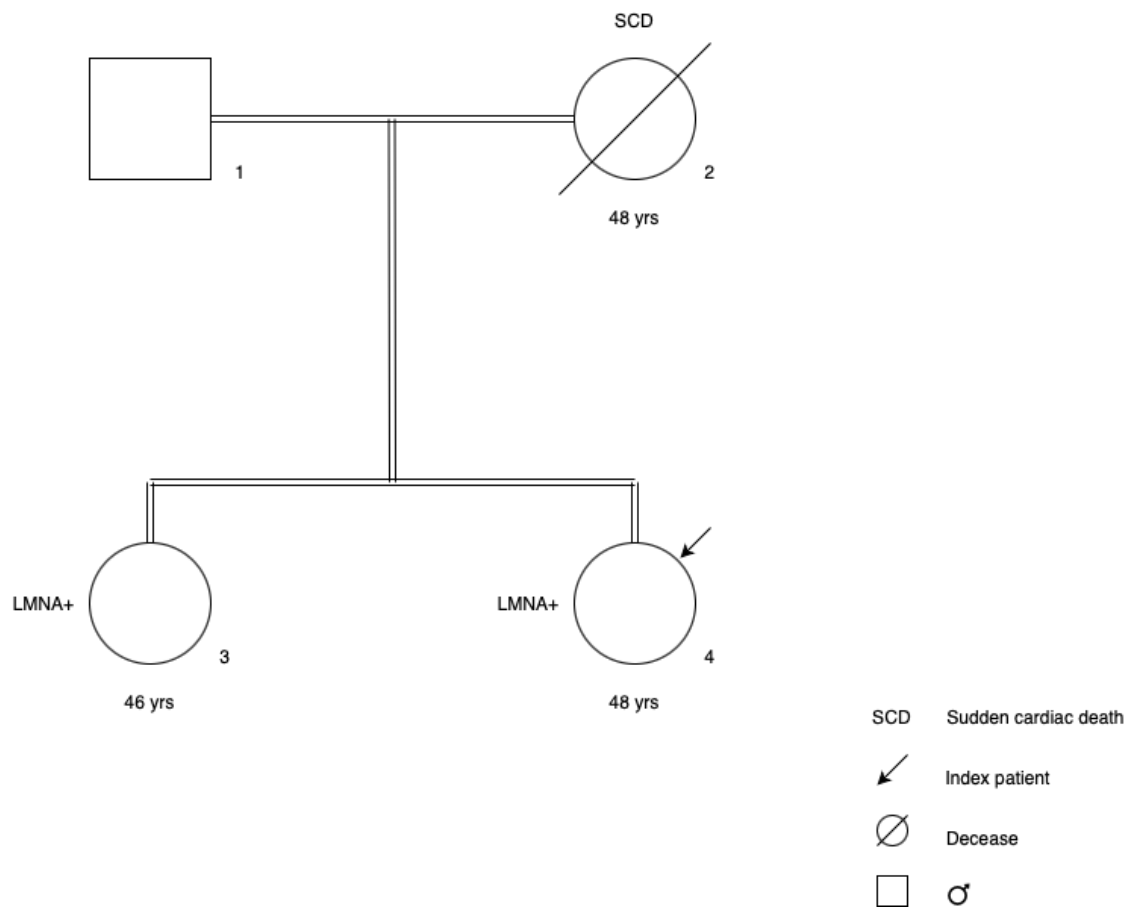
5.5 DE-MRT in Familien mit hereditärer Kardiomyopathie

Ausgeprägtes Delayed-Enhancement wurde als Risikofaktor für die Entwicklung ventrikulärer Arrhythmien bei verschiedenen Kardiomyopathien identifiziert (Aquaro et al., 2023; Maron et al., 2008). Inwieweit DE-MRT auch in der Risikostratifizierung in Familien mit hereditärer Kardiomyopathie eingeht werden kann, darüber liegen bisher noch kaum Befunde vor. Wir untersuchten mittels genetischer Testung und DE-MRT Familienmitglieder von zwei Familien mit hereditärer Kardiomyopathie, bei denen in der Elterngeneration unerwartete plötzliche Herztode aufgetreten waren.

Die 48-jährige Indexpatientin stellte sich mit Synkope und therapierefraktärem Vorhofflimmern vor (Abb. 13). Die Mutter war mit 48 Jahren am plötzlichen Herztod verstorben. DE-MRT zeigte eine ausgeprägte Vergrößerung beider Vorhöfe und ein ausgedehntes streifiges Delayed Enhancement beider Ventrikel. Die genetische Untersuchung ergab eine pathogene heterozygote Mutation c.1003 C>T im LMNA Gen, das für Lamin A/E kodiert. Bei nachgewiesener Laminopathie mit Synkope und positiver Familienanamnese erfolgte die ICD-Implantation. Bei der 46-jährigen Schwester der Patientin war früher in einem anderen Krankenhaus

ein PFO Verschluss mittels Okkluder bei V.a. cryptogenic Stroke durchgeführt worden. Zwischenzeitlich hatte die Patientin ebenfalls permanentes Vorhofflimmern entwickelt. Molekulargenetisch wies die 46-jährige Schwester der Indexpatientin ebenfalls die pathogene Laminmutation wie ihre Schwester auf. Im DE-MRT zeigte sich ebenfalls ein ausgeprägter kardialer Befund der Laminopathie, sodass die 46-jährige Schwester aufgrund positiver Familienanamnese für drohenden plötzlichen Herztod bei Laminopathie ebenfalls eine ICD-Implantation erhielt.

In Abb.14 ist ein Stammbaum einer anderen Familie gezeigt, bei der die Tante der Index-Patientin im Alter von 36 Jahren plötzlich verstorben war. Bei der Tante war eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ohne das Vorhandensein eines DE-MRT bekannt. Die Indexpatientin war eine 22 Jahre alte Patientin, die während eines USA Aufenthaltes einen Herzstillstand bei Kammerflimmern erlitt und erfolgreich reanimiert wurde. Im auswertigen DE-MRT wurde eine asymmetrische linksventrikuläre Hypertrophie mit ausgeprägtem Delayed Enhancement nachgewiesen. Eine auswärtige genetische Untersuchung mit HCM Panel war unauffällig. Die Patientin erhielt unter dem V.a. hypertrophe Kardiomyopathie einen ICD. Nach ihrer Rückkehr nach Deutschland hatte die junge Patientin mehrfach Kammerflimmern, das durch den ICD erfolgreich therapiert wurde. In einer weitergehenden molekulargenetischen Analyse wurde eine pathogene heterozygote c.6593 G>A Mutation im RYR2 Gen nachgewiesen werden, der für den Ryanodin 2 Rezeptor kodiert und die Diagnose einer katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie belegt. Bei der molekulargenetischen Untersuchung wurde auch bei der Mutter und einem Cousin der Indexpatientin, der ein Sohn der mit 36 Jahren verstorbenen Tante der Indexpatientin ist, die pathogene RYR2 Mutation, heterozygot, nachgewiesen, aber nicht bei der Schwester und 3 weiteren Cousins/Cousins der Indexpatientin. Im DE-MRT zeigte sich bei der (RYR2-positiven) Mutter keine signifikante LV-Hypertrophie. Bei der (RYR2-negativen) Schwester und dem (RYR2-positiven) Cousin wurde ebenfalls keine LV-Hypertrophie gefunden. Die Indexpatientin war in der Nachbeobachtung von 5 Jahren unter β -Blocker frei von weiteren ventrikulären Tachyarrhythmien. Die (RYR2-negative) Schwester und der (RYR2-positive) Cousin der Indexpatientin waren in der nicht-invasiven kardiologischen Diagnostik einschließlich Ergometrie und LZ-EKG unauffällig. Die (RYR2-positive) Mutter der Indexpatientin litt an Multiple Sklerose und konnte nicht belastet werden. Aufgrund der unauffälligen kardiologischen Diagnostik und dem DE-MRT Befund wurde trotz positiver Familienanamnese auch bei den RYR2-positiven Familienmitgliedern auf eine ICD-Implantation verzichtet und in der Nachbeobachtung von 5 Jahren treten keine Synkopen oder ventrikuläre Arrhythmien auf.



Patient Nr. 3

Patient Nr. 4

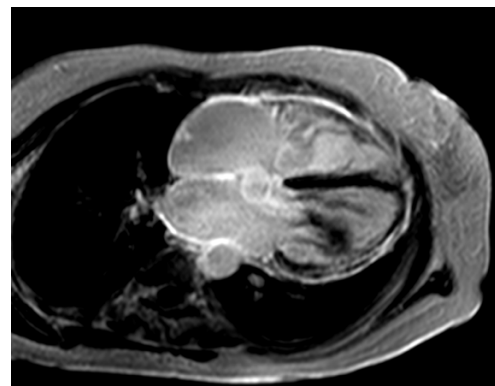
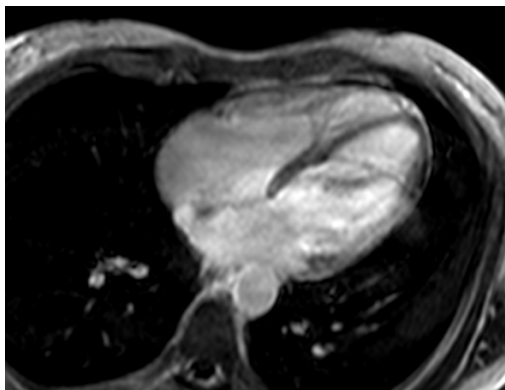
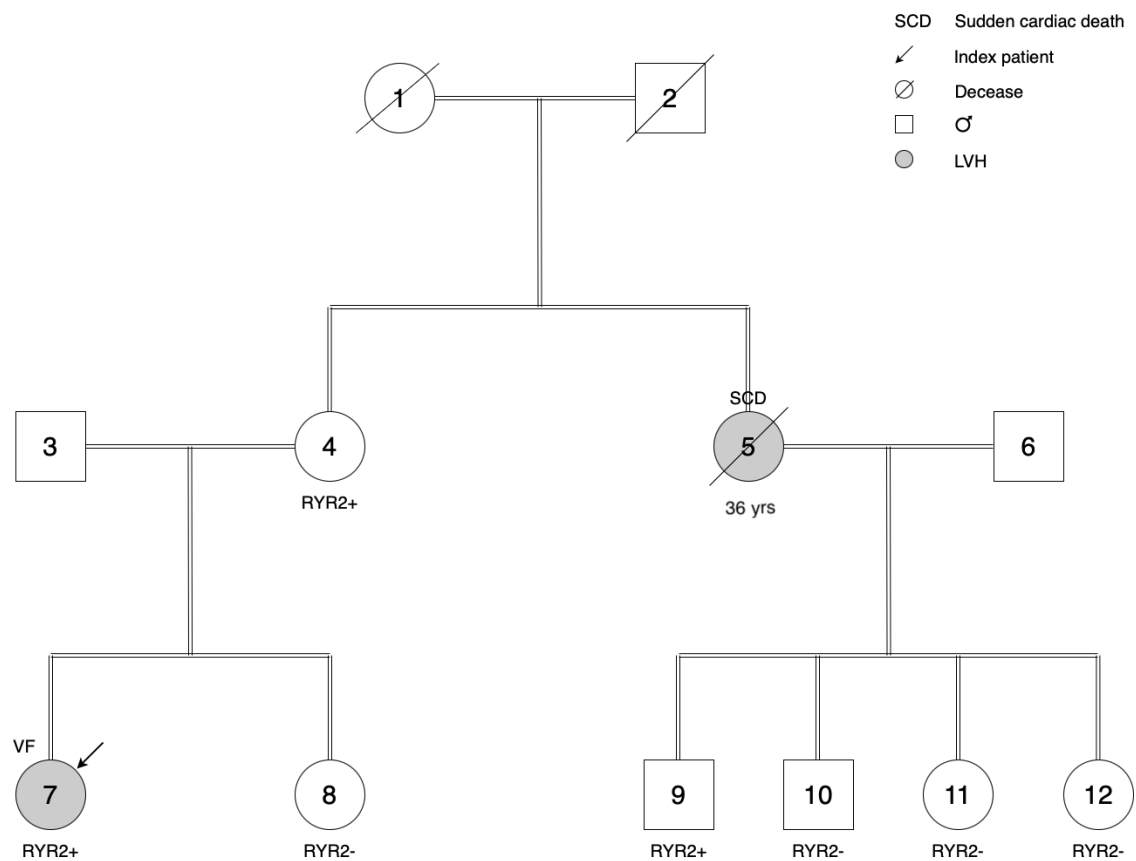


Abb. 13 Stammbaum einer Familie mit hereditärer Kardiomyopathie (Lamino-
pathie) sowie Delayed Enhancement in der kardialen MRT Untersuchung der Fa-
milienmitglieder



Patient Nr. 4

Patient Nr. 7

Patient Nr. 8

Patient Nr. 9

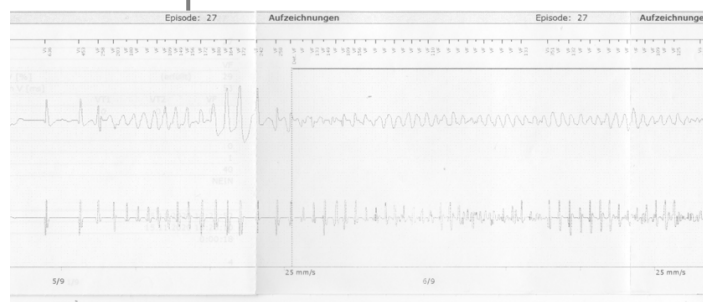
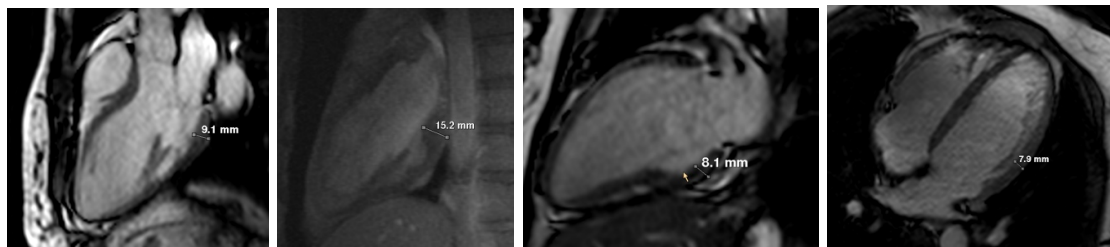


Abb. 14 Stammbaum einer Familie mit hereditärer Kardiomyopathie (pathogene heterozygote Mutation im RYR2 Gen (CPVT)) sowie Delayed Enhancement in der kardialen MRT Untersuchung der Familienmitglieder

6. Diskussion

6.1 Arrhythmiesubstrate für ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit hereditären Kardiomyopathien

In unserer Serie von 25 Patienten mit genetisch nachgewiesenen hereditären Kardiomyopathien und ventrikulären Arrhythmien konnten wir bei vielen Patienten im Kardio-MRT Delayed-Enhancement als mögliches Arrhythmiesubstrat nachweisen. Unsere Serie ist aber zu gering, um aussagen zu können, ob es bei verschiedenen Kardiomyopathien (z.B. hypertrophe CMP, dilatative CMP oder ARVC) Unterschiede in den Arrhythmiesubstraten zwischen hereditären und nicht-hereditären Formen gibt. Ebenso kann aus unserer noch deutlich zu kleinen Fallserie aus den Kardio-MRTs nicht abgeleitet werden, ob es sich um eine hereditäre oder nicht hereditäre Form handeln könnte. Unsere Fallserie von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien bei hereditären Kardiomyopathien gibt aber erste Hinweise darauf, dass man bei verschiedenen Formen des genetisch-bedingten molekularen Defektes unterschiedliche Delayed-Enhancement Muster finden könnte: So ergeben unsere Befunde erste Hinweise darauf, dass man z.B. bei Laminopathien und Desmosomopathien ausgedehnte, mehr streifige Veränderungen im Delayed-Enhancement Muster finden kann, während bei Titinopathien eher wenig ausgeprägt punktförmige Delayed-Enhancement Muster nachweisbar sind. Weitere Untersuchungen sind notwendig und zukünftig erfolgsversprechend, um aus dem Delayed-Enhancement Muster bei hereditären Kardiomyopathien im cMRT Hinweise auf die genetisch-bedingte molekularen Muster (z.B. Desmosomen, Lamin, Titin, Filamin) ziehen zu können.

6.2 Stellenwert von DE-MRT Substraten in der Familienuntersuchung bei hereditären Kardiomyopathien

Das Ausmaß des Delayed-Enhancement als Ausdruck von Fibrose oder Narbe ist als Risikomarker bei ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien, z.B. bei hypertropher Kardiomyopathie, identifiziert worden (Aquaro et al., 2023; Maron et al., 2008). In einigen Familien konnten wir zeigen, dass kardiales DE-MRT auch in der Risikostratifizierung für ventrikuläre Arrhythmien in Familien mit hereditärer Kardiomyopathie eine Rolle spielen kann. In einer Familie mit kardialer Laminopathie trug der Befund des DE-MRT neben der positiven Familienanamnese des plötzlichen Todes bei einem erstgradig Verwandten (Mutter) zu der Entscheidung zur ICD-Implantation bei einer Mutationsträgerin (Tochter) bei.

In einer Familie mit CPVT und atypischer LV-Hypertrophie spielten die Befunde der DE-MRT, neben einer Vielzahl anderer Untersuchungsergebnisse, eine wichtige Rolle für die Entscheidung Mutationsträgern, die erstgradige Verwandte von Patienten mit plötzlichem Herztod bzw. überlebtem Kammerflimmern sind, keinen ICD zu empfehlen. Ob die linksventrikuläre Hypertrophie mit der RYR2 Mutation in Verbindung steht (Nozaki et al., 2020) oder unabhängig, von ihr betrachtet werden muss, kann durch unsere Ergebnisse nicht entschieden werden. Selbstverständlich können die Befunde des DE-MRT nur einen Baustein in der Risikoabschätzung in Familien mit hereditären Kardiomyopathien darstellen. Das DE-MRT hat aber das Potential, aufgrund seiner hochauflösenden Darstellung von Myokardstrukturen, insbesondere von Fibrose und Narben, eine verbesserte Charakterisierung des Phänotyps bei hereditären Kardiomyopathien zu ermöglichen.

6.3 Delayed-Enhancement Muster bei nicht hereditären Kardiomyopathien

40 Patienten mit nicht-hereditären nicht-ischämischen Kardiomyopathien ohne Bezug zu autoimmun rheumatischen Erkrankungen unterzogen sich einem Cardio-MRT. Alle Patienten wurden wegen ventrikulärer Arrhythmien behandelt. Wie aus der Literatur bekannt ist (Karamitsos et al., 2009), zeigten sich Delayed-Enhancement Substrate vor allem intramural (vor allem bei hypertrophen Kardiomyopathien) und epikardial (bei dilatativen Kardiomyopathien). Nur 2 der 60 Patienten wiesen ein globale endokardiale Fibrose (mehr als 50 % des Endokards auf).

Dagegen fanden sich globale endokardiale Substrate deutlich häufiger bei (9 von 20) Patienten mit nicht ischämischen Kardiomyopathien mit Bezug zu autoimmun rheumatischen Erkrankungen. Wahrscheinlich spielt hier eine Vaskulitis der kleinen Gefäße häufig eine Rolle, sodass die Substrate bei autoimmun rheumatischen Erkrankungen mit Herzbeteiligung und ventrikulären Arrhythmien einer ischämischen Herzerkrankung häufig mehr ähneln als einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie. Eines der Ergebnisse unserer Untersuchung ist daher der Befund, dass bei globaler endokardialer Fibrose im Rahmen einer ventrikulären Arrhythmie an eine (eventuell noch unbekannte) autoimmun rheumatische Erkrankung mit Herzbeteiligung gedacht werden sollte.

6.4 Korrelation zwischen DE-MRT und elektroanatomischem Mapping

Frühere Untersuchungen haben aufgezeigt, dass bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie eine Korrelation zwischen der Amplitude der lokalen Elektrogramme und den festgestellten Myokardnarben im DE-MRT besteht (Graham et al., 2017; Gupta et al., 2012; Kuo et al., 2019; Reithmann et al., 2016; Tschabrunn et al., 2016). Es sollte jedoch beachtet werden, dass Abweichungen zwischen elektroanatomischem Mapping und DE-MRT auftreten können, vor allem in Bereichen mit dicker Myokardwand, die ausgeprägte intramyokardiale Narben aufweisen (Kucukseymen et al., 2020). Endokardiales Mapping kann Gewebecharakteristika im unmittelbaren Umfeld von nur wenigen Millimetern um die Katheterspitze visualisieren, weshalb es sogar deutliche intramyokardiale Narben identifizieren kann, selbst wenn die endokardiale Schicht nur leicht betroffen ist. Daher kann elektroanatomisches Mapping bei einigen Patienten mit ausgeprägter diffuser intramyokardialer Vernarbung oder Fibrose, wie sie beispielsweise bei der hypertrophen Kardiomyopathie auftritt, Eigenschaften einer globalen endomyokardialen Fibrose aufzeigen.

Gleichzeitig weist die Entdeckung endokardialer globaler oder weitgehend globaler very low voltage bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen eine hohe Sensitivität auf, um eine schwere kardiale Beteiligung bei systemischen Autoimmunerkrankungen zu erkennen.

6.5 Substrate für Herzrhythmusstörungen bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen

Bei Patienten, die unter autoimmunen rheumatischen Erkrankungen leiden, ist die atherosklerotische Koronararterienerkrankung aufgrund ihrer Einfluss auf die Fortschreitung der Atherosklerose und die Bildung von Thromben eine der Hauptursachen für ventrikuläre Tachyarrhythmien (Seferović et al., 2006). Unabhängig von dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit kann auch die endomyokardiale Fibrose, die infolge von Entzündungsprozessen und Vaskulitiden der kleinen Gefäße auftritt, ein pathologisches Substrat für Rhythmusstörungen in den Vorhöfen und Ventrikeln darstellen (Plastiras & Moutsopoulos, 2021).

Das bedeutsamste Ergebnis der vorliegenden Studie liegt darin, dass beinahe die Hälfte der Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen, die von ventrikulären Arrhythmien betroffen sind, eine globale oder weitgehend globale

Fibrose im linken Ventrikel aufweisen, ohne dass eine Verdickung der Gefäßwand vorliegt. Diese Fibrose tritt in keiner Verbindung zu den koronaren Versorgungsgebieten auf.

Die Erkenntnisse aus Entrainment- und Aktivierungsmapping legen nahe, dass diese globale oder weitgehend globale Fibrose auf der endokardialen Oberfläche des linken Ventrikels bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen als Substrat für ventrikuläre Tachykardien dient.

6.6 Therapeutische Implikationen

Wegen der intramyokardialen und epikardialen Substrate bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie sind die Erfolgsraten der endokardialen VT-Ablation im Vergleich zu Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und endokardialen Substraten niedriger (Cano et al., 2009; Soejima et al., 2004). Bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen scheinen ventrikuläre Arrhythmien offenbar häufiger mit kritischen Reentry-Kreisen im endomyokardialen Bereich verbunden zu sein im Vergleich zu anderen Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien. Der Nachweis einer globalen oder weitgehend globalen endomyokardialen Fibrose entweder durch DE-MRT oder elektroanatomisches Voltage Mapping bei Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen könnte eine Grundlage dafür sein, eine schwerwiegende kardiale Beteiligung bei systemischen autoimmun-rheumatischen Erkrankungen in Betracht zu ziehen. In Kombination mit klinischer und histologischer Beurteilung könnte dies zur Einleitung oder Intensivierung einer antirheumatischen oder immununsuppressive Therapie führen. Bei Patienten mit einer medikamentenresistenten monomorphen VT könnte eine Katheterablation möglicherweise früher in Erwägung gezogen werden als bei Patienten mit anderen Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien.

6.7 Limitationen

Zusätzlich zur globalen endomyokardialen Fibrose wurden bei Patienten, die an autoimmunen rheumatischen Erkrankungen leiden, auch begrenzte Areale mit intramuraler und epikardialer Fibrose als potenzielle Substrate für ventrikuläre Arrhythmien identifiziert. Es ist bisher nicht bekannt, ob diese Substrate in Verbindung mit dem entzündlichen Prozess der systemischen Autoimmunkrankheiten stehen oder auf anderen Mechanismen beruhen. Die Anzahl der untersuchten Patienten mit anhaltender VT bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen ist nicht ausreichend, um einen höheren Anteil Purkinje-assoziiierter VT und

Bundle branch-Reentry-VT im Vergleich zu anderen Formen nicht-ischämischer Kardiomyopathien zu postulieren.

Es bleibt ebenfalls unklar, ob die Beteiligung des spezifischen Reizleitungssystems an Arrhythmien bei autoimmun-rheumatischen Erkrankungen hauptsächlich auf die vorhandene globale endomyokardiale Fibrose zurückzuführen ist oder ob direkte Effekte durch Autoantikörper auf das Reizleitungssystem eine Rolle spielen könnten, wie es in einigen anderen Studien beschrieben wurde (Lazzerini et al., 2016; Li, 2021).

7. Literaturverzeichnis

- Ahmed, T., & Goyal, A. (2020). Endomyocardial biopsy.
- Alders, M., Bikker, H., & Christiaans, I. (2018). Long QT syndrome.
- Aliot, E. M., Stevenson, W. G., Almendral-Garrote, J. M., Bogun, F., Calkins, C. H., Delacretaz, E., Bella, P. D., Hindricks, G., Jaïs, P., & Josephson, M. E. (2009). EHRA/HRS expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace*, 11(6), 771-817.
- Aquaro, G. D., De Gori, C., Faggioni, L., Parisella, M. L., Cioni, D., Lencioni, R., & Neri, E. (2023). Diagnostic and prognostic role of late gadolinium enhancement in cardiomyopathies. *European Heart Journal Supplements*, 25(Supplement_C), C130-C136.
- Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., Bezzina, C. R., Biagini, E., Blom, N. A., & de Boer, R. A. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 44(37), 3503-3626.
- Boonyasiranant, T., & Flamm, S. D. (2010). Delayed-enhancement cardiac MRI in the evaluation of cardiomyopathies. *Imaging in Medicine*, 2(3), 289.
- Callans, D. J., Hsia, H., Lin, D., Nayak, H., Russo, A., & Pulliam, W. (2004). Electroanatomic Substrate and Outcome of Catheter Ablative Therapy for Ventricular Tachycardia in Setting of Right Ventricular Cardiomyopathy.
- Cano, O., Hutchinson, M., Lin, D., Garcia, F., Zado, E., Bala, R., Riley, M., Cooper, J., Dixit, S., & Gerstenfeld, E. (2009). Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(9), 799-808.
- Carbucicchio, C., Santamaria, M., Trevisi, N., Maccabelli, G., Giraldi, F., Fassini, G., Riva, S., Moltrasio, M., Cireddu, M., & Veglia, F. (2008). Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short-and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*, 117(4), 462-469.
- Cronin, E. M., Bogun, F. M., Maury, P., Peichl, P., Chen, M., Namboodiri, N., Aguinaga, L., Leite, L. R., Al-Khatib, S. M., Anter, E., Berruezo, A., Callans, D. J., Chung, M. K., Cuculich, P., d'Avila, A., Deal, B. J., Della Bella, P., Deneke, T., Dickfeld, T. M., Hadid, C. ESC Scientific Document Group (2019). 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. (2019). ESC Scientific Document Group (2019). 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 21(8), 1143-1144.
- Das, M. K., Dandamudi, G., & Steiner, H. (2008). Role of ablation therapy in ventricular arrhythmias. *Cardiology clinics*, 26(3), 459-479.
- De Bakker, J., Van Capelle, F., Janse, M. J., Tasseron, S., Vermeulen, J. T., de Jonge, N., & Lahpor, J. R. (1993). Slow conduction in the infarcted human heart.'Zigzag'course of activation. *Circulation*, 88(3), 915-926.
- Eckardt, L., Bosch, R., Falk, V., Meyer, C., Schulz-Menger, J., Perings, C. A. (2022). ESC Pocket Guidelines. Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. *Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald*.
- Eckart, R. E., Hruczkowski, T. W., Tedrow, U. B., Koplan, B. A., Epstein, L. M., & Stevenson, W. G. (2007). Sustained ventricular tachycardia associated with corrective valve surgery. *Circulation*, 116(18), 2005-2011.

- Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., & McKenna, W. J. (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 29(2), 270-276.
- Exner, D. V., Pinski, S. L., Wyse, D. G., Renfro, E. G., Follmann, D., Gold, M., Beckman, K. J., Coromilas, J., Lancaster, S., & Hallstrom, A. P. (2001). Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*, 103(16), 2066-2071.
- Graham, A. J., Orini, M., & Lambiase, P. D. (2017). Limitations and challenges in mapping ventricular tachycardia: new technologies and future directions. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 6(3), 118.
- Gupta, S., Desjardins, B., Baman, T., Ilg, K., Good, E., Crawford, T., Oral, H., Pelosi, F., Chugh, A., & Morady, F. (2012). Delayed-enhanced MR scar imaging and intraprocedural registration into an electroanatomical mapping system in post-infarction patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 5(2), 207-210.
- Hoffman, B. F., & Rosen, M. R. (1981). Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circulation research*, 49(1), 1-15.
- Kapel, G. F., Sacher, F., Dekkers, O. M., Watanabe, M., Blom, N. A., Thambo, J.-B., Derval, N., Schalij, M. J., Jalal, Z., & Wijnmaalen, A. P. (2017). Arrhythmogenic anatomical isthmuses identified by electroanatomical mapping are the substrate for ventricular tachycardia in repaired tetralogy of Fallot. *European heart journal*, 38(4), 268-276.
- Karamitsos, T. D., Francis, J. M., Myerson, S., Selvanayagam, J. B., & Neubauer, S. (2009). The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(15), 1407-1424.
- Kucukseymen, S., Yavin, H., Barkagan, M., Jang, J., Shapira-Daniels, A., Rodriguez, J., Shim, D., Pashakhanloo, F., Pierce, P., & Botzer, L. (2020). Discordance in scar detection between electroanatomical mapping and cardiac MRI in an infarct swine model. *Clinical Electrophysiology*, 6(11), 1452-1464.
- Kumar, S., Androulakis, A. F., Sellal, J.-M., Maury, P., Gandjbakhch, E., Waintraub, X., Rollin, A., Richard, P., Charron, P., & Baldinger, S. H. (2016). Multicenter experience with catheter ablation for ventricular tachycardia in lamin A/C cardiomyopathy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(8), e004357.
- Kumar, S., Barbhaiya, C., Nagashima, K., Choi, E.-K., Epstein, L. M., John, R. M., Maytin, M., Albert, C. M., Miller, A. L., & Koplan, B. A. (2015). Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 8(1), 87-93.
- Kumar, S., Romero, J., Mehta, N. K., Fujii, A., Kapur, S., Baldinger, S. H., Barbhaiya, C. R., Koplan, B. A., John, R. M., & Epstein, L. M. (2016). Long-term outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with and without structural heart disease. *Heart Rhythm*, 13(10), 1957-1963.
- Kuo, L., Liang, J. J., Nazarian, S., & Marchlinski, F. E. (2019). Multimodality imaging to guide ventricular tachycardia ablation in patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 8(4), 255.
- Lazzerini, P. E., Yue, Y., Srivastava, U., Fabris, F., Capecchi, P. L., Bertolozzi, I., Bacarelli, M. R., Morozzi, G., Acampa, M., & Natale, M. (2016). Arrhythmogenicity of anti-Ro/SSA antibodies in patients with torsades de pointes. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(4), e003419.
- Li, J. (2021). The role of autoantibodies in arrhythmogenesis. *Current cardiology reports*, 23, 1-9.
- Märker-Hermann, E. (2022). Kardiale Beteiligung bei rheumatischen Erkrankungen. In *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße* (pp. 1-13). Springer.
- Maron, M. S., Appelbaum, E., Harrigan, C. J., Buross, J., Gibson, C. M., Hanna, C., Lesser, J. R., Udelsman, J. E., Manning, W. J., & Maron, B. J. (2008). Clinical profile and

- significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*, 1(3), 184-191.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., & Chioncel, O. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726.
- Meier, C., Eisenblätter, M., & Gielen, S. (2024). Myocardial late gadolinium enhancement (LGE) in cardiac magnetic resonance imaging (CMR)—an important risk marker for cardiac disease. *Journal of cardiovascular development and disease*, 11(2), 40.
- Members, A. T. F., Priori, S. G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., Blom, N., Borggrefe, M., Camm, J., Elliott, P. M., Fitzsimons, D., & Hatala, R. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Ep Europace*, 17(11), 1601-1687.
- Nelson, T., Garg, P., Clayton, R. H., & Lee, J. (2019). The role of cardiac MRI in the management of ventricular arrhythmias in ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 8(3), 191.
- Nozaki, Y., Kato, Y., Uike, K., Yamamura, K., Kikuchi, M., Yasuda, M., Ohno, S., Horie, M., Murayama, T., & Kurebayashi, N. (2020). Co-phenotype of left ventricular non-compaction cardiomyopathy and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in association with R169Q, a ryanodine receptor type 2 missense mutation. *Circulation Journal*, 84(2), 226-234.
- Plastiras, S. C., & Moutsopoulos, H. M. (2021). Arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic disorders. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 10(1), 17.
- Reithmann, C., Hahnefeld, A., Ulbrich, M., Matis, T., & Steinbeck, G. (2009). Different forms of ventricular tachycardia involving the left anterior fascicle in nonischemic cardiomyopathy: critical sites of the reentrant circuit in low-voltage areas. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20(8), 841-849.
- Reithmann, C., Herkommer, B., & Fiek, M. (2016). Epicardial ventricular tachycardia substrate visualized by magnetic resonance imaging: need for a transpericardial ablation approach? *Clinical Research in Cardiology*, 105, 827-837.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., & Spector, E. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*, 17(5), 405-423.
- Schulte, B., Boldt, A., & Beyer, D. (2005). *MRT des Herzens und der Gefäße: Indikationen—Strategien—Abläufe—Ergebnisse Ein kardiologisch-radiologisches Konzept*. Springer.
- Schwartz, P., & Crotti, L. (2017). Long QT and short QT syndromes. In *CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY: FROM CELL TO BEDSIDE, 7th Edition*. (pp. 893-904). Douglas Zipes, Jose Jalife, William Stevenson.
- Schwartz, P. J., Crotti, L., & Insolia, R. (2012). Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(4), 868-877.
- Seferović, P., Ristić, A., Maksimović, R., Simeunović, D., Ristić, G., Radovanović, G., Seferović, D., Maisch, B., & Matucci-Cerinic, M. (2006). Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*, 45(suppl_4), iv39-iv42.
- Seidman, C. E., & Seidman, J. (2011). Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circulation research*, 108(6), 743-750.

- Sikkema-Raddatz, B., Johansson, L. F., de Boer, E. N., Almomani, R., Boven, L. G., van den Berg, M. P., van Spaendonck-Zwarts, K. Y., van Tintelen, J. P., Sijmons, R. H., & Jongbloed, J. D. (2013). Targeted next-generation sequencing can replace Sanger sequencing in clinical diagnostics. *Human mutation*, 34(7), 1035-1042.
- Soejima, K., Stevenson, W. G., Sapp, J. L., Selwyn, A. P., Couper, G., & Epstein, L. M. (2004). Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1834-1842.
- Sosa, E., Scanavacca, M., D'AVILA, A., Bellotti, G., & Pilleggi, F. (1999). Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. *Pacing and clinical electrophysiology*, 22(1), 128-130.
- Stevenson, W. G., Friedman, P. L., Sager, P. T., Saxon, L. A., Kocovic, D., Harada, T., Wiener, I., & Khan, H. (1997). Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(6), 1180-1189.
- Towbin, J. A., McKenna, W. J., Abrams, D. J., Ackerman, M. J., Calkins, H., Darrieux, F. C., Daubert, J. P., de Chillou, C., DePasquale, E. C., & Desai, M. Y. (2019). 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 16(11), e301-e372.
- Tschabrunn, C. M., Roujol, S., Dorman, N. C., Nezafat, R., Josephson, M. E., & Anter, E. (2016). High-resolution mapping of ventricular scar: comparison between single and multielectrode catheters. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(6), e003841.
- Tschöpe, C., Kherad, B., & Schultheiss, H.-p. (2015). How to perform an endomyocardial biopsy? *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 43(6), 572-575.
- Vaseghi, M., Hu, T. Y., Tung, R., Vergara, P., Frankel, D. S., Di Biase, L., Tedrow, U. B., Gornbein, J. A., Yu, R., & Mathuria, N. (2018). Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia based on etiology in nonischemic heart disease: an international ventricular tachycardia ablation center collaborative study. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(9), 1141-1150.
- Volosin, K., Stadler, R. W., Wyszynski, R., & Kirchhof, P. (2013). Tachycardia detection performance of implantable loop recorders: results from a large 'real-life' patient cohort and patients with induced ventricular arrhythmias. *Europace*, 15(8), 1215-1222.
- Weirich, J. (2017). Remodeling des Altersherzens: Sinusknotendysfunktion und Vorhofflimmern (Schwerpunkt). *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, 28(1), 29-38.
- Wilde, A. A., Semsarian, C., Márquez, M. F., Shamloo, A. S., Ackerman, M. J., Ashley, E. A., Sternick, E. B., Barajas-Martinez, H., Behr, E. R., & Bezzina, C. R. (2022). European heart rhythm association (EHRA)/heart rhythm society (HRS)/Asia pacific heart rhythm society (APHRS)/latin American heart rhythm society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*, 24(8), 1307-1367.
- Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., De Riva, M., Winkel, B. G., Behr, E. R., Blom, N. A., Charron, P., Corrado, D., Dagres, N., & De Chillou, C. (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal*, 43(40), 3997-4126.
- Zipes, D. P., Jalife, J., & Stevenson, W. G. (2017). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside E-book*. Elsevier Health Sciences.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. med. Christopher Reithmann, der mir mit fachlicher Kompetenz, konstruktiver Kritik und stetiger Motivation zur Seite stand. Durch seine engagierte Betreuung und seine wertvollen Anregungen konnte ich mein Forschungsvorhaben zielgerichtet verfolgen und erfolgreich abschließen. Seine Unterstützung und sein offenes Ohr für Fragen und Ideen waren für mich von unschätzbarem Wert.

Ebenso danke ich Prof. Dr. med. Clemens Cyran, Prof. Dr. med. Heidi Estner und Prof. Dr. med. Stefan Kääb herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit zu realisieren, sowie für ihre wertvollen Ratschläge.





Des Weiteren möchte ich mich beim Med1-Team des Helios Klinikums München West für die große Unterstützung und Motivation bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre liebevolle Unterstützung, ihre Geduld und ihre beständige Ermutigung während der gesamten Zeit der Dissertation.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freundinnen und Freunden für ihre motivierenden Worte, ihren kreativen Input, das Korrekturlesen und ihre Hilfe in vielen großen und kleinen Momenten auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit. Mein besonderer Dank gilt dabei meiner „zweiten Familie“: Henri, Mario, Suhui und Bernie.

Allen Genannten gilt mein aufrichtiger und herzlicher Dank.

9. Affidavit

			
Eidesstattliche Versicherung			

Metani, Manjola

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Charakterisierung der Arrhythmie-Substrate bei hereditärer und nicht-hereditärer arrhythmogener Kardiomyopathie mittels kardialer Magnetresonanztomographie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 12.12.2025

Manjola Metani

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

10. Erklärung zur Übereinstimmung



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Metani, Manjola

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Charakterisierung der Arrhythmie-Substrate bei hereditärer und nicht-hereditärer arrhythmogener Kardiomyopathie mittels kardialer Magnetresonanztomographie

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 12.12.2025

Manjola Metani

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

11. Publikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgender Fachzeitschrift als Originalarbeiten veröffentlicht:

Reithmann, C., Kling, T., Metani, M., Klingel, K., & Ulbrich, M. (2023). Endomyocardial substrate of ventricular arrhythmias in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 34(9), 1850-1858.

<https://doi.org/10.1111/jce.16036>