

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Abteilung für Kardiologie  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen  
Direktor: Prof. Dr. Christian Hamm

Der Stellenwert der endo- und epikardialen Katheterablation ventrikulärer  
Arrhythmien

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
**Dr. med. Shibu Mathew**  
Gießen 2021

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Ventrikuläre Arrhythmien bei struktureller Herzerkrankung	6
1.2 Ventrikuläre Arrhythmien bei strukturell gesunden Herzen	9
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>10</b>
<b>3. Die Katheterablation bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung</b>	<b>11</b>
3.1 Stellenwert der Katheterablation VA bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie	11
3.2 Stellenwert der Katheterablation VA bei Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie/Dysplasie	16
3.3 Stellenwert der Katheterablation VA bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie	22
3.4 Evaluation zweier Punktionstechniken für den epikardialen Zugangsweg	27
<b>4. Die Katheterablation idiopathischer ventrikulärer Arrhythmien aus dem LVOT bei Patienten mit strukturell gesunden Herzen</b>	<b>31</b>
4.1 Die Katheterablation VA mit Ursprung unterhalb der Aortenklappentaschen	32
4.2 Elektrophysiologische und elektrokardiografische Prädiktoren bei VA mit Ursprung unterhalb oder innerhalb der Aortenklappentaschen	38
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>42</b>
<b>6. Referenzen</b>	<b>45</b>
<b>7. Schriftenverzeichnis des Verfassers</b>	<b>58</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>82</b>
<b>10. Erklärung der Habilitationsleistung</b>	<b>83</b>
<b>11. Erklärung zu anderweitigen Habilitationen oder Habilitationsversuchen</b>	<b>84</b>
<b>12. Zugrunde liegende Publikationen</b>	<b>85</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DC	Direct Current; Gleichstrom
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologie
GCV	Great Cardiac Vein
HD	High Density
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
LAD	Left Anterior Descending Artery
LCC	Left Coronary Cusp; linkskoronare Aortenklappentasche
LVS	linksventrikulärer Summit
LV	linker Ventrikel
LVF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MRT	Magnetresonanztomografie
NCC	Non Coronary Cusp; nichtkoronare Aortenklappentasche
RCC	Right Coronary Cusp; rechtskoronare Aortenklappentasche
RCX	Ramus circumflexus
RFC	Radiofrequency Current; Hochfrequenzstrom
RV	rechter Ventrikel
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
VA	ventrikuläre Arrhythmie
VF	Kammerflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie

**Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift basiert auf folgenden Publikationen:**

1. **Mathew S**, Feickert S, Fink T, Rillig A, Reissmann B, Rottner L, Hashiguchi N, Wohlmuth P, Maurer T, Lemes C, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Epicardial access for VT ablation: analysis of two different puncture techniques, incidence of adhesions and complication management. *Clin Res Cardiol*. 2020 Jul 27. doi: 10.1007/s00392-020-01711-z. Online ahead of print. PMID: 32719917
2. **Mathew S**, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuiro Y, Lemes C, Fink T, Maurer T, Santoro F, Wohlmuth P, Reißmann B, Heeger CH, Tilz R, Wissner E, Rillig A, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Sequential Approach. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar 5;8(5):e010365. doi: 10.1161/JAHA.118.010365. PMID: 30813830
3. Santoro F, Metzner A, Scholz L, Brunetti ND, Heeger CH, Rillig A, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Fink T, Inaba O, Hashiguchi N, Kuck KH, Ouyang F, **Mathew S**. Prognostic significance of ventricular tachycardia clustering after catheter ablation in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2018 Oct 22. doi: 10.1007/s00392-018-1384-2
4. Kamioka M, **Mathew S**, Lin T, Metzner A, Rillig A, Deiss S, Rausch P, Lemes C, Makimoto H, Hu H, Liang D, Wissner E, Tilz RR, Kuck KH, Ouyang F. Electrophysiological and electrocardiographic predictors of ventricular arrhythmias originating from the left ventricular outflow tract within and below the coronary sinus cusps. *Clin Res Cardiol*. 2015 Jul;104(7):544–54. doi: 10.1007/s00392-015-0817-4. Epub 2015 Jan 30
5. Ouyang F, **Mathew S**, Wu S, Kamioka M, Metzner A, Xue Y, Ju W, Yang B, Zhan X, Rillig A, Lin T, Rausch P, Deiß S, Lemes C, Tönnis T, Wissner E, Tilz RR, Kuck KH, Chen M. Ventricular arrhythmias arising from the left ventricular outflow tract below

the aortic sinus cusps: mapping and catheter ablation via transseptal approach and electrocardiographic characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Jun;7(3):445–55. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001690. Epub 2014 May 2. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Oct;7(5):996

6. Yoshiga Y, **Mathew S**, Wissner E, Tilz R, Fuernkranz A, Metzner A, Rillig A, Konstantinidou M, Igarashi M, Kuck KH, Ouyang F. Correlation between substrate location and ablation strategy in patients with ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2012 Aug;9(8):1192–99. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.058. Epub 2012 Mar 30

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Ventrikuläre Arrhythmien bei struktureller Herzerkrankung

Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung haben ein erhöhtes Risiko, eine ventrikuläre Arrhythmie (VA) zu erleiden [1,2]. Die Behandlung dieser Herzrhythmusstörung stellt seit jeher eine therapeutische Herausforderung dar. Dies ist zumeist in der Pathogenese der zugrunde liegenden Grunderkrankungen begründet und erfordert in der Regel ein multimodales Therapiekonzept [3,4]. Um eine Suppression der VA zu erzielen, ist neben der spezifischen Behandlung der Herzrhythmusstörungen auch eine effektive Behandlung der Grunderkrankung notwendig. So ist bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie eine Revaskularisierung der Herzkranzgefäße essenziell. Ebenso kann eine fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung in eine Herzinsuffizienz münden, die eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie notwendig macht. Eine manifeste Herzinsuffizienz kann Einfluss auf die Entstehung und Perpetuierung der VA haben. Alle Formen einer strukturellen Herzerkrankung haben in der Regel als gemeinsames pathomorphologisches Korrelat ein zugrunde liegendes arrhythmogenes Substrat, welches der Ursprung einer ventrikulären Rhythmusstörung sein kann [5]. Zur Behandlung dieser Rhythmusstörungen hat sich die medikamentöse Behandlung in den letzten Jahren als zielführend erwiesen. Die Frage, ob eine medikamentöse Behandlung allein ausreicht, um die Mortalität in diesem Patientenkollektiv zu senken, wurde in den vergangenen 20 Jahren in großen Studien untersucht. So zeigte sich, dass ein implantierbarer Defibrillator (ICD) die Mortalität besser senken kann als eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie [6–8]. Darüber hinaus erwies sich das Nebenwirkungsprofil der Antiarrhythmika als zum Teil schwerwiegend, sodass oftmals eine vorzeitige Beendigung der medikamentösen Therapie notwendig wurde [8]. Auch wenn der ICD sich als effektive Behandlungsmethode erwies, konnte gezeigt werden, dass sowohl adäquate als auch inadäquate ICD-Therapien die Mortalität bei diesen Patienten erhöhen [9–11]. Dies ist unter anderem in einem möglichen Progress der Grunderkrankung begründet und wird vor allem bei Patienten mit einer nichtischämischen dilatativen Kardiomyopathie (DCM) oder einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) beobachtet [12, 13]. Der pathophysiologische Hintergrund einer Mortalitätserhöhung bei inadäquaten ICD-Schock-Therapien ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt. Dies spiegelt die grundlegende Problematik wider, dass auf der einen Seite durch einen ICD die Mortalität der Patienten gesenkt werden kann, auf der

anderen Seite aber jede ICD-Therapie wiederum die Mortalität erhöht und das Auftreten einer VA, die häufig medikamentenrefraktär ist, nicht unterdrückt werden kann [11]. Aus diesem Grunde wurden in den letzten 70 Jahren viele operative und interventionelle Behandlungen evaluiert und etabliert. So wurde in den 1950er-Jahren erstmals der Zusammenhang zwischen einem großen Vorderwandaneurysma nach einem stattgehabten Vorderwandinfarkt und ventrikulären Tachykardien aus diesem Areal beschrieben und chirurgisch reseziert [14]. Das postoperative Ausbleiben von Rezidivarrhythmien galt als der Durchbruch der interventionellen/chirurgischen Behandlung von VA [15]. In den 1970er-Jahren beschrieben Mark Josephson und Kollegen das Konzept der subendokardialen Resektion und der intraoperativen Mappingmethode. Bei diesem Ansatz, dem sogenannten Pennsylvania Peel, wurden erstmals einige Zentimeter des gesunden Grenzgewebes zusätzlich zum fibrosierten und vernarbten Aneurysmas mitreseziert. Zugrunde lag hier die Beobachtung, dass vormals trotz Aneurysmektomie bei einigen Patienten intraoperativ weiterhin VA induzierbar waren. Mappingstudien konnten im Grenzbereich zwischen Narbenarealen und gesundem Gewebe elektrokardiografische Signale, sogenannte prä-systolische Potenziale, nachweisen, die essenziell für die Kreisläufe der VA sind [16, 17]. Diese grundlegende Beobachtung stellt bis in die heutige Zeit das Grundprinzip der invasiven Behandlung von ventrikulären Arrhythmien dar. Aufgrund der Tatsache, dass ein primär endokardiales Substrat mutmaßlich für diese Rhythmusstörungen verantwortlich war, und der hohen postoperativen Mortalität von 5 bis 15 % wurden zunächst – im Jahre 1983 – erste perkutane Katheterablationen mittels DC (Direct Current) in den Ventrikeln durchgeführt. Aus Sorge vor großen Barotraumata wurde Ende der 1980er-Jahre die DC-Ablation aufgegeben und die Radiofrequenzablation (RFC, Radiofrequency Current Ablation) etabliert [18–20]. Größere Ablationselektroden und gekühlte Ablationskatheter ließen größere und transmurale Läsionen zur Behandlung zu. Durch die subendokardiale Lokalisation des Zielareals wurden in dieser Zeit bei Postinfarkt-Patienten erste Studien zur Charakterisierung der VA durchgeführt. Es wurde erstmals versucht, den QRS-Komplex der klinischen VA durch Stimulationsmethoden (Pacemapping) zu imitieren. William Stevenson et al. beschrieben in den 1990er-Jahren erstmals kritische Bestandteile eines Kreislaufes einer VT mit ihren zugehörigen Komponenten „central isthmus“, „innerloop“, „outer loop“, „entrance“ und „exit“ [21]. Diese fundamentalen Beobachtungen stellen nach wie vor die Basis einer VT-Ablation dar.

Die Effektivität der Katheterablation wurde seitdem in einer Vielzahl großer randomisierter und nichtrandomisierter Studien, auch hinsichtlich harter Endpunktkriterien wie der Mortalität, untersucht. So konnte in der SMASH-VT-Studie (Substrate Mapping and Ablation

in Sinus Rhythm to Halt Ventricular Tachycardia) 2007 nachgewiesen werden, dass nach Katheterablation die Anzahl adäquater ICD-Therapien und Schocks im Vergleich zur Kontrollgruppe um 65 % gesenkt werden konnten. Hinsichtlich der Mortalität konnte eine numerische, aber nicht signifikante Mortalitätsreduktion aufgezeigt werden [22]. Eine weitere Arbeit, die sich mit diesem Thema befasste, war die VTACH-Studie (Ventricular Tachycardia Ablation in Coronary Heart Disease), in der bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie zwischen alleiniger ICD-Implantation sowie ICD-Implantation und Katheterablation randomisiert wurde. Der primäre Endpunkt war der Zeitpunkt des ersten Auftretens einer VA: dies war in der Ablationsgruppe nach 18,6 Monaten der Fall, in der Kontrollgruppe nach 5,9 Monaten. Die Rezidivfreiheit betrug 47 % in der Ablationsgruppe und 29 % in der Kontrollgruppe (HR: 0.61; 95 % CI: 0.37–0.99;  $p = 0.045$ ) [23].

Die meisten dieser Arbeiten befassen sich allerdings nur mit Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie als Grunderkrankung. Daten aus nichtrandomisierten Arbeiten bei nichtischämischen, arrhythmogenen Substraten deuten auf eine niedrigere Effektivität hin [24–27]. Dies mag verschiedene Ursachen haben und liegt unter anderem im progredienten Verhalten der zugrunde liegenden Grunderkrankung, wie sie typischerweise die ARVC/D oder die DCM aufweisen, begründet. Eine andere Ursache für höhere Rezidivraten bei Patienten mit einer nichtischämischen Kardiomyopathie geht mit der Lokalisation des Substrates einher. Bei nichtischämischen, arrhythmogenen Substraten kann der Narben-Reentry nicht nur subendokardial, sondern auch mittmyokardial oder epikardial verlaufen. Daher können klassische diagnostische Stimulationsmannöver in einigen Fällen nicht den genauen Verlauf des Reentry-Mechanismus lokalisieren und zu einem Therapieversagen führen, da der kritische Isthmus nicht nachgewiesen werden kann. Ferner kann die Dicke des Ventrikelmyokards einen limitierenden Faktor darstellen: eine transmurale Läsion kann unter Umständen nicht durch das Ventrikelmyokard erreicht werden, wenn es darum geht, ein mittmyokardiales oder epikardiales Substrat zu behandeln [28–33]. Um dieser Problematik zu begegnen, führten Sosa et al. 1996 erstmals eine epikardiale VT-Ablation bei einem Patienten mit einer Chagas-Erkrankung durch [34]. Seitdem wird die epikardiale Ablation bei verschiedenen Formen von struktureller Herzerkrankung erfolgreich angewendet. Diese Eingriffe gehen aber in der Regel immer mit einem erhöhten Risikoprofil einher und erfordern eine individuelle Nutzen-Risiko-Evaluation für den Patienten [35, 36]. Dies ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Bestrebungen und wird auch in dieser Arbeit untersucht.

## *1.2 Ventikuläre Arrhythmien bei strukturell gesunden Herzen*

Auch Patienten mit strukturell gesundem Herzen können an VA leiden. Bei diesen Patienten ist in der Regel in den Ventrikeln kein arrhythmogenes Substrat vorzufinden. Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus schließt insofern die theoretischen Konzepte der fokalen Automatie und der getriggerten Aktivität und – in selteneren Fällen – des Reentry ein [37–39]. Die genaue ursächliche Zuordnung zu einer VA ist zumeist nicht eindeutig. Es ist aber bekannt, dass möglicherweise mehr als ein Faktor als Ursache einer VA in Frage kommt. Zumeist steht die getriggerte Aktivität im Rahmen von Nachdepolarisationen bei strukturell gesunden Herzen im Vordergrund. Hier kommt es während oder direkt nach der Repolarisation (Phase 3 oder Phase 4 des Aktionspotentials) zu Nachdepolarisationen, die eine getriggerte VA auslösen können. Bei der Automatie sind kardiale Zellen in der Lage, ohne externe Stimulation spontan zu depolarisieren [37–39]. Aus diesem Grund ist das Grundkonzept in der Behandlung dieser Herzrhythmusstörungen ähnlich und beinhaltet neben der medikamentösen Therapie auch die Katheterablation [40]. Jedoch ist im Vorfeld eine Risikostratifizierung bei diesem Patientenkollektiv essenziell, damit eine möglicherweise verborgene strukturelle Herzerkrankung aufgedeckt werden kann. Hier bieten sich Verfahren der präprozeduralen Bildgebung wie die Echokardiografie, das kardiale MRT sowie – in selteneren Fällen – auch die PET-CT-Untersuchung an. Im Rahmen der Risikostratifizierung kommt der elektrokardiografischen Beurteilung eine enorme Bedeutung zu. Die genaue Lokalisationsbeurteilung hinsichtlich des Ursprungs stellt aber nach wie vor eine diagnostische Herausforderung bezüglich der Elektrokardiografie dar [41]. Dies liegt in der anatomischen Nähe der einzelnen möglichen Ursprungsorte zueinander begründet. So stellen VA aus dem rechts- und linksventrikulären Ausflusstrakt (RVOT; LVOT) sowie den Pulmonal- und Aortenklappentaschen häufige Lokalisationen dar. Eine genaue Lokalisationsbeurteilung ist oft nur über ein intrakardiales Mapping möglich. Bei diesen sogenannten idiopathischen VA hat sich die Katheterablation als Goldstandard mit hohen Erfolgsraten etabliert [41].

## **2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT**

Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Fragestellung, welchen Stellenwert die Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien hat. Die Katheterablation hat sich in der Behandlung medikamentenrefraktärer VA bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung sowie in der Behandlung idiopathischer VA als Goldstandard etabliert. Seit Jahren ist die invasive Elektrophysiologie bestrebt, diese Verfahren kontinuierlich zu verbessern, insbesondere im Hinblick auf postprozedurale Erfolgsaussichten im Langzeitverlauf. Ebenso ist es Gegenstand der aktuellen Bemühungen, die notwendige Balance zwischen epikardialen Hochrisikoeingriffen und endokardialen Ablationsprozeduren zu finden.

So war es das Ziel dieser Arbeit, die Effektivität und Sicherheit der Katheterablation zu analysieren und eine Nutzen-Risiko-Evaluation der epikardialen Ablation bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung durchzuführen. Die Identifikation prädiktiver Marker und Faktoren, durch die ein Therapieerfolg nach Katheterablation abgeschätzt werden kann, war ferner Gegenstand dieser Untersuchung. Durch neue Erkenntnisse über funktionelle oder prozedurale Faktoren, die ein Ansprechen auf die Katheterablation beeinflussen, könnten der Therapieerfolg und die Effizienz dieser interventionellen Methode weiter gesteigert werden. Darüber hinaus war die Evaluation eines neuen Zugangswegs zur Behandlung komplexer VA aus dem LVS Gegenstand dieser Arbeit.

### 3. DIE KATHETERABLATION VENTRIKULÄRER ARRHYTHMIEN BEI PATIENTEN MIT STRUKTURELLER HERZERKRANKUNG

#### *3.1 Stellenwert der Katheterablation bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie*

Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und stattgehabtem Myokardinfarkt können im zeitlichen Verlauf aufgrund einer Narben- und Fibroseentwicklung anhaltende ventrikuläre Tachykardien entwickeln [42]. Diese können einen prognoselimitierenden Faktor darstellen, insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität [42]. Klinische Studien konnten zeigen, dass der ICD vor einem plötzlichen Herztod schützen und damit die Mortalität senken kann [9, 43]. Allerdings bedeutet jede ICD-Therapie für den Patienten zum einen eine deutlich reduzierte Lebensqualität; zum anderen erhöht jeder zusätzliche ICD-Schock die Mortalität in diesem Patientenkollektiv [11, 44]. Die Katheterablation VA in diesem Kollektiv stellt ein etabliertes Behandlungskonzept dar. So konnte nachgewiesen werden, dass die Anzahl an ICD-Therapien und elektrischer Stürme deutlich reduziert werden kann [23, 45].

Das arrhythmogene Substrat befindet sich üblicherweise subendokardial. Bei Patienten mit einem inferioren oder posteroinferioren Infarkt in der Anamnese kann es aber auch subepikardial lokalisiert sein [46].

Ziel der im Folgenden genannten Publikation war es einerseits, den Akut- und den Langzeiterfolg nach Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und Z.n. Myokardinfarkt zu untersuchen, und andererseits die Indikation zur epikardialen Ablation zu eruieren.

*Publikation Nr. 1:*

*Yoshiga Y, Mathew S, Wissner E, Tilz R, Fuernkranz A, Metzner A, Rillig A, Konstantinidou M, Igarashi M, Kuck KH, Ouyang F. Correlation between substrate location and ablation strategy in patients with ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Heart Rhythm. 2012 Aug;9(8):1192-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.058. Epub 2012 Mar 30.*

Bei den Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden bei konsekutiven und noch nicht vorabladierten Patienten der Akuterfolg sowie die Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf analysiert. Die primäre Ablationsstrategie bestand darin, einen epikardialen Einriff nur dann vorzunehmen, wenn die klinische Rhythmusstörung trotz ausgedehnter endokardialer Ablation weiterhin induzierbar war oder keine relevante Fibrose identifiziert werden konnte. Bei allen Patienten wurde eine 3D-Rekonstruktion der linksventrikulären Anatomie angefertigt. Lokal verspätete Potenziale (late potentials) oder fraktionierte Potenziale (fractionated signals) wurden im 3D-Map annotiert. Nach ausgiebigem Map des Narben- und Fibroseareals wurde mittels einer programmierten Stimulation die klinische VT ausgelöst, um die Beziehung zu den verspäteten/fraktionierten Potentialen zu eruieren und damit den Kreislauf der Erregung elektrophysiologisch zu rekonstruieren. Entrainment-Mapping-Manöver wurden durchgeführt, um den kritischen Isthmus zu identifizieren. Bei hämodynamischer Kompromittierung durch die induzierte VT wurden im Sinusrhythmus Pace-Mapping-Manöver durchgeführt, um den VT Exit und die Slow Conduction Zone zu rekonstruieren (Abbildung 1).

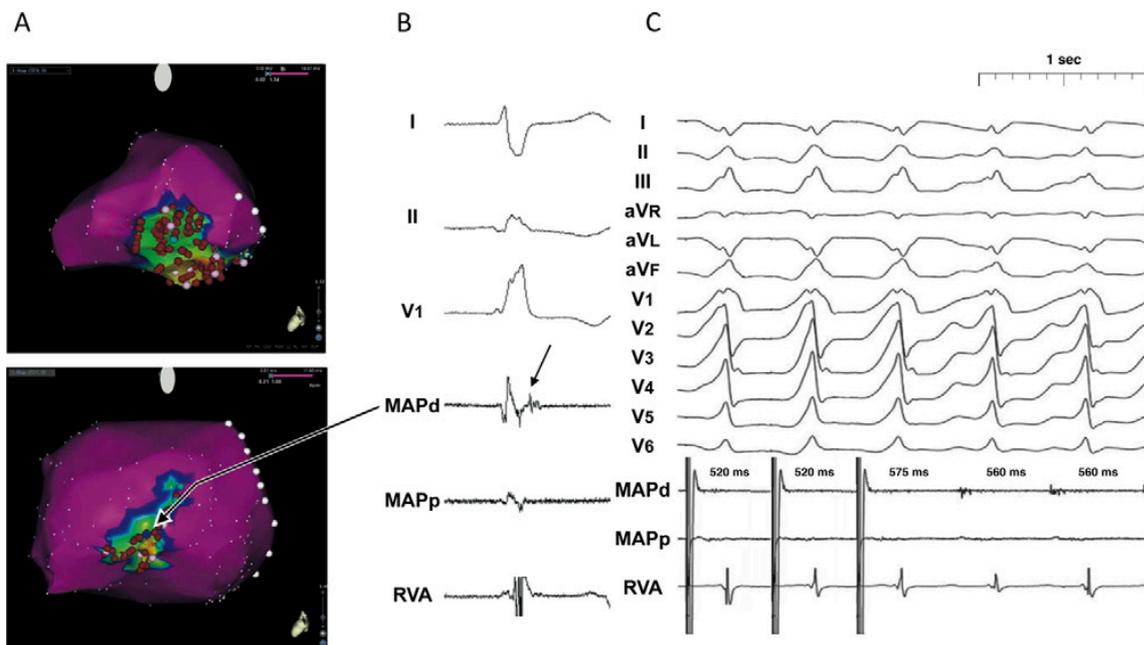


Abbildung 1: Katheterablation bei einem Patienten mit einem posteroinferioren Myokardinfarkt. A) 3D-Rekonstruktion des LV mit Darstellung eines bipolaren Voltage Map. Die obere Abbildung zeigt ein endokardiales 3D-Map. Auf dem unteren Bild ist ein epikardiales 3D-Map abgebildet. Trotz ausgedehnter Ablation (rote Punkte) war die klinische VT induzierbar. Das epikardiale Map zeigt Fibrose mit fraktionierten Potentialen (rosa Punkt) und late potentials (blauer Punkt). B) Intrakardiale Elektrogramme mit lokalen late potentials aus dem Bereich der Fibrose. C) Concealed Entrainment aus dem Bereich des blauen Punktes. MAPd (distale Ablationskatheterelektrode). MAPp (proximale Ablationskatheterelektrode). RVA (Rechtsventrikulärer Apex).

Liess sich keine VT induzieren, wurden die Induktionsmanöver nach einer Isoproterenol-Infusion wiederholt. Als klinischer Erfolg wurde postablationem die Nichtinduzierbarkeit einer VA definiert. Waren klinische VT oder langsamere VT nicht mehr induzierbar, jedoch weiterhin schnellere VT mit kürzeren Zykluslängen, wurde dies als Teilerfolg gewertet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 70 Patienten analysiert. Von 70 Patienten hatten 30 (43 %) einen anterioren Myokardinfarkt und 40 (57 %) einen posteroinferioren Myokardinfarkt. Hinsichtlich der Baseline-Daten unterschieden sich die Patienten in beiden Kollektiven nicht. Allerdings zeigten Patienten mit Z.n. anteriorem Infarkt eine niedrigere LVF ( $27 \% \pm 9$  vs.  $34 \% \pm 10$ ,  $p < 0.01$ ).

In der 3D-Rekonstruktion des LV konnte endokardial ein größeres Fibrose-/Narbenareal bei Patienten mit einem anterioren Infarkt festgestellt werden ( $87 \pm 45 \text{cm}^2$  vs.  $61 \pm 40 \text{cm}^2$ ,  $p < 0,05$ ). Auch die Zykluslängen der induzierbaren VT waren in der Gruppe der Patienten mit einem anterioren Infarkt länger. Dass die Substratgröße invers mit der Zykluslänge korreliert, die Leitungseigenschaften aber von der antiarrhythmischen Therapie beeinflusst werden, ist konsistent zu bereits publizierten Daten [47, 48]. Die hier auftretenden VT-Zykluslängen waren länger als in den prospektiven randomisierten Studien VTACH und SMASH-VT, da der Großteil dieses Patientenkollektivs aufgrund eines elektrischen Sturms oder rezidivierender ICD-Schocks mit einem Antiarrhythmikum der Klasse I oder III vorbehandelt worden war [22, 23].

Bei keinem Patienten aus der Gruppe mit einem anterioren Infarkt wurde ein epikardialer Eingriff notwendig. Jedoch benötigten sechs Patienten (15 %) mit einem posteroinferioren Infarkt einen epikardialen Eingriff. Bei 2/6 Patienten war eine epikardiale Ablation aufgrund von Adhäsionen nach herzchirurgischer OP nicht möglich. Insgesamt ist die Notwendigkeit einer epikardialen Ablation bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie selten, jedoch häufiger nach einem posteroinferioren Infarkt als nach einem anterioren Myokardinfarkt. Bereits veröffentlichte Daten differieren hierzu und zeigen eine höhere Inzidenz von 16 bis 39 % [35, 46, 49]. Dies mag am ehesten darin begründet liegen, dass diese Studien Patienten mit frustranen Ablationen im Vorfeld eingeschlossen haben und daher möglicherweise eine Überschätzung der Inzidenz vorliegt. In dieser Arbeit wurden nur De-novo-Ablationen analysiert.

Bei 24/30 Patienten (80 %) konnte die klinische VA erfolgreich behandelt werden; bei 6/30 Patienten (20 %) konnte ein Teilerfolg erzielt werden. In der Gruppe der Patienten mit einem posteroinferioren Infarkt konnte bei 30/40 Patienten (75 %) eine erfolgreiche Ablation

durchgeführt werden, ein Teilerfolg zeigte sich postablationem bei 4/30 Patienten (10 %) (s. Abbildung 2).

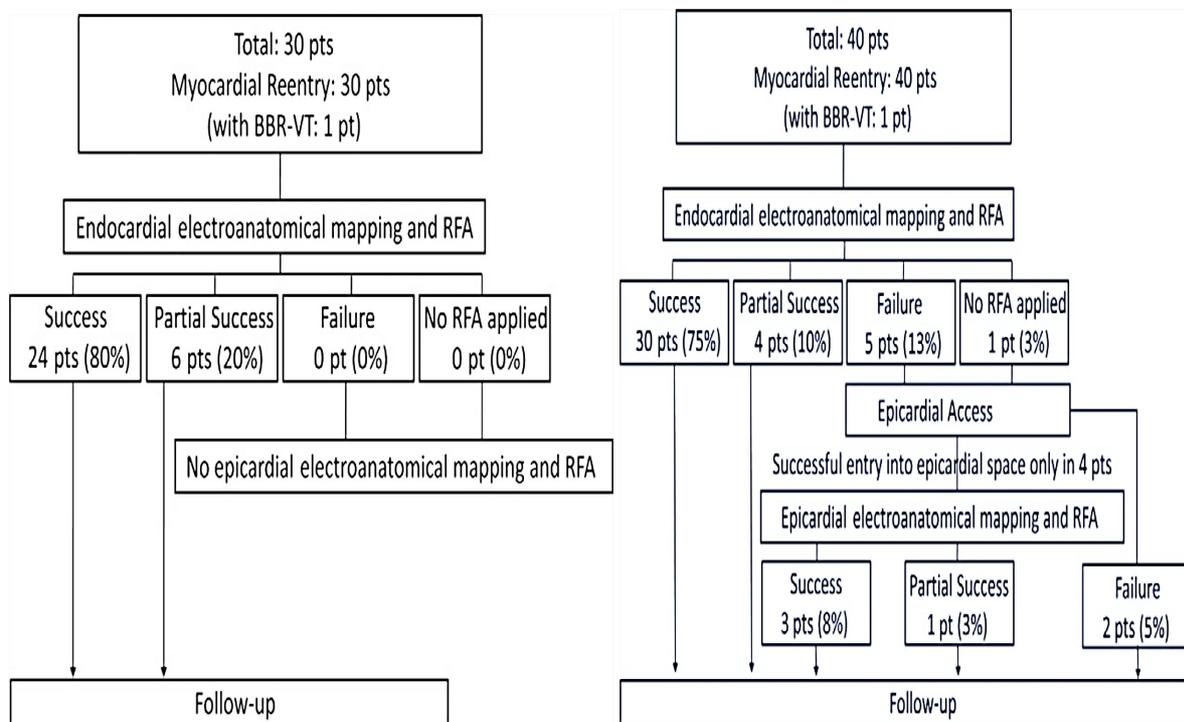
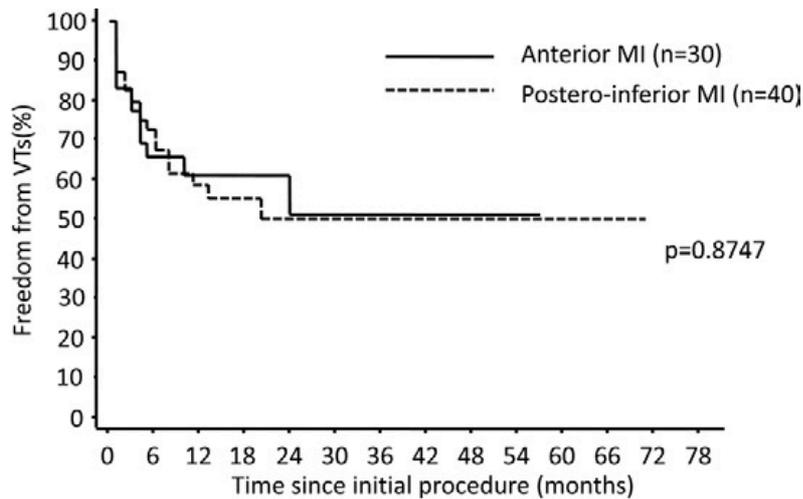


Abbildung 2: Links: Akutergebnisse nach VT-Ablation bei Patienten mit einem anterioren Myokardinfarkt. Rechts: Akutergebnisse nach VT-Ablation bei Patienten mit einem posteroinferioren Myokardinfarkt.

Insgesamt lagen in dieser Arbeit bei 30 Patienten im Vorfeld ein elektrischer Sturm und bei 23 Patienten rezidivierende ICD-Schocks vor. Die diesbezügliche Rezidivfreiheit betrug 89 % über einen Zeitraum von 25 Monaten. Dies entspricht bereits publizierten Daten von Carucchio et al. [50].

Während des Nachbeobachtungszeitraumes über  $21 \pm 16$  Monate kam es in der anterioren Gruppe zu einer Rezidivfreiheit bei 18 von 30 Patienten (60 %). In der posteroinferioren Gruppe betrug der Nachbeobachtungszeitraum  $28 \pm 20$  Monate; die Rezidivfreiheit belief sich auf 55 % oder 22 von 50 Patienten. In beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 3).



**Number at risk**

Anterior MI	30	19	11	8	6	5	3	2	1	1	0	0	0	0
Postero-inferior MI	40	30	18	13	9	9	9	6	5	5	4	2	1	0

Abbildung 3: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Rezidivfreiheit nach initialer VT-Ablation bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. MI =Myocardial Infarction (Myokardinfarkt).

Die im Umkehrschluss relativ hohen Rezidivraten sind ähnlich wie in vorpublizierten, randomisierten Arbeiten, spiegeln aber die Notwendigkeit einer ICD-Implantation wider [51–53]. Seit der Durchführung dieser Studie gab es einige technische Weiterentwicklungen in der Ablationsbehandlung und der Fibrosevisualisierung. So wurde in dieser Arbeit das arrhythmogene Substrat mittels einer Point-by-Point-Methode erstellt, wohingegen aktuell 3D-HD-Maps als Standard gelten. Ob sich dies aber in besseren Langzeitverläufen widerspiegeln wird, ist unklar und muss prospektiv, randomisiert evaluiert werden [54].

### ***3.2 Stellenwert der Katheterablation VA bei Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVC/D)***

Die ARVC/D stellt eine Kardiomyopathie dar, die gehäuft familiär auftritt und bei der es zu einer Einlagerung von Binde- und Fettgewebe – vorrangig im Myokard des rechten Ventrikels (RV) – kommt. Dieses arrhythmogene Substrat kann zu ventrikulären Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF) führen [55, 56]. Hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten steht die medikamentöse Therapie eher im Hintergrund. Zur Verbesserung der Prognose und Reduktion der Mortalität stellt die ICD-Implantation die einzige gesicherte therapeutische Option dar [57, 58].

Pathophysiologisch beginnt die Bindegewebs- und Fettgewebsinfiltration typischerweise epikardial und zieht nach endokardial [59–61]. Dementsprechend empfiehlt das aktuelle Task-Force-Konsensus-Dokument zur Behandlung der ARVC/D eine epikardiale Ablation bei Patienten mit > 1 frustranter endokardialer Ablation oder alternativ eine kombinierte endo-/epikardiale Katheterablation [62]. Jedoch ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da das Komplikationsrisiko bei epikardialen Eingriffen auf bis zu 8 % beziffert wurde und damit deutlich höher ist als bei rein endokardialen Eingriffen [35, 36, 63, 64]. Typischerweise betrifft die Fett- und Bindegewebsinfiltration die freie Wand im RV und hier vor allem den Bereich des Trikuspidalklappenannulus. Hier ist zu beachten, dass durch das Vorhandensein großer Areale von epikardialem Fettgewebe die Ablation deutlich erschwert sein kann und die Gefahr besteht, dass Koronararterien in diesem Bereich verletzt werden [65, 66].

In der im Folgenden vorgestellten Publikation wurde der Akut- und Langzeiterfolg nach Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit ARVC/D mithilfe eines sequenziellen Behandlungsalgorithmus analysiert.

*Publikation Nr. 2:*

**Mathew S, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuiro Y, Lemes C, Fink T, Maurer T, Santoro F, Wohlmuth P, Reißmann B, Heeger CH, Tilz R, Wissner E, Rillig A, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Sequential Approach. J Am Heart Assoc. 2019 Mar 5;8(5):e010365.**

Ziel dieser Arbeit war es, einen systematischen Behandlungsansatz zu etablieren. Primäre Strategie war die Behandlung des endokardialen Substrats. So wurde eine epikardiale Ablation nur vorgenommen, wenn endokardial kein typisches arrhythmogenes Substrat vorhanden war oder sich die endokardiale Ablation als nicht erfolgreich erwies.

Der prozedurale Endpunkt war die Nichtinduzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien nach programmierter Stimulation. Als partieller Erfolg wurde die Tatsache gewertet, wenn die klinische VT zwar nicht induzierbar, aber nichtklinische VT oder schnelle VT (< 240 ms) jedoch weiterhin induzierbar waren.

War präprozedural keine VT induzierbar, so wurde eine Substrathomogenisierung mit Elimination aller pathologischen-, fraktionierten- oder Spätpotenziale vorgenommen. Als ein Versagen der Ablationstherapie war definiert, wenn die klinische VT weiterhin induzierbar war.

Der kombinierte Studienendpunkt wurde durch drei Komponenten definiert: rezidivierende VT/VF; Herztransplantation oder Tod. Als sekundärer Endpunkt wurden wiederkehrende anhaltende VT seit der letzten Ablationsprozedur definiert.

Eingeschlossen wurden 47 Patienten, von diesen präsentierten sich 38/47 (81 %) mit einer Definite Diagnosis und 9 mit einer Borderline Diagnosis (s. Tabelle 1).

	Alle Patienten (n = 47)
Alter bei Index Ablation (Jahre)	44 ± 16
Alter bei ARVC/D-Diagnosestellung	40 ± 14
Männliches Geschlecht	38/47 (81)
Überlebende Patienten bei letzter Nachuntersuchung	43/47 (91)
rTFC-Kriterien	
Definite	38/47 (81)
Borderline	9/47 (19)
Initale Symptomatik	n = 32 (68)
Überlebter plötzlicher Herztod	4/32 (13)
Palpitationen	19/32 (59)
Synkope	6/32 (19)
Luftnot	2/32 (6)
Brustschmerz	1/32 (3)
ICD bei Index Ablation	n = 35 (74)
Primärprophylaxe	5/35 (14)
Sekundärprophylaxe	30/35 (86)
Antiarrhythmische Therapie bei Indexprozedur	44 (94)
> Betablocker	15/44 (34)
> Sotalol	14/44 (32)
> Amiodaron	5/44 (12)
> Flecainid	1/44 (2)
> Betablocker + Amiodaron	7/44 (16)
> Betablocker + Flecainid	1/44 (2)
> Andere Kombinationen	1/44 (2)
Anitarrhythmische Therapie bei letzter Nachuntersuchung	42 (89)
> Betablocker	11/42 (26)
> Sotalol	9/42 (21)
> Amiodaron	4/42 (10)
> Flecainid	3/42 (7)
> Betablocker + Amiodaron	10/42 (24)
> Betablocker + Flecainid	4/42 (10)
> Andere Kombinationen	1/42 (2)
Mutationsstatus	n = 11/47 (23)
Single desmosomal mutation	7/11 (64)
PKP-2	6/7 (86)
DSG-2	1/7 (14)
Digenic heterozygosity for desmosomal mutations	1/11 (9)
Keine Mutation	3/11 (27)
Ausdauersportler	22* (92)
Initale LVF < 55 %	5/47 (11)

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika. rTFC (revised Tasc Force Criteria). ICD (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator). PKP (Plakophilin-2). DSG-2 (Desmoglein-2). Darstellung der Daten als Mittelwert ± SD oder Median [25. oder 75. Perzentile]; kategorische Daten n (%).

Diese Arbeit konnte eine Akuterfolgsrate von 96 %, aber hohe Rezidivraten bezüglich des Sekundärendpunktes von 69 % nach einmaliger Katheterablation nachweisen. Nach multiplen Ablationen war über einen Nachbeobachtungszeitraum von ca. fünf Jahren eine Rezidivrate von 55 % zu verzeichnen. Als wichtiger Faktor ist in diesem Zusammenhang der progressiv verlaufende Charakter der Grunderkrankung zu nennen [13]. Diese Ergebnisse decken sich mit denen früherer Arbeiten, die belegen konnten, dass ein Teil der Patienten multiple Eingriffe benötigt [67]. Die publizierten Daten hinsichtlich der Rezidivfreiheit nach interventioneller Katheterablation sind allerdings sehr heterogen [63, 67–69]. So berichten Santangeli et al. von 71 % Rezidivfreiheit nach endokardialer ± adjuvanter epikardialer Ablation über einen Nachbeobachtungszeitraum von vier Jahren [69]; Dalal et al. geben dagegen lediglich 15 % Rezidivfreiheit nach endokardialer Ablation während eines Zeitraums von 14 Monaten an [67]. Ähnliche Nachbeobachtungsdaten wurden von Marchlinski et al. und Verma et al. nach endokardialer Ablation beschrieben [70, 71]. In der hier vorgestellten Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des kombinierten Studienendpunktes für die alleinige endokardiale oder die kombinierte endo- und epikardiale Ablation gefunden werden (s. Abbildung 4).

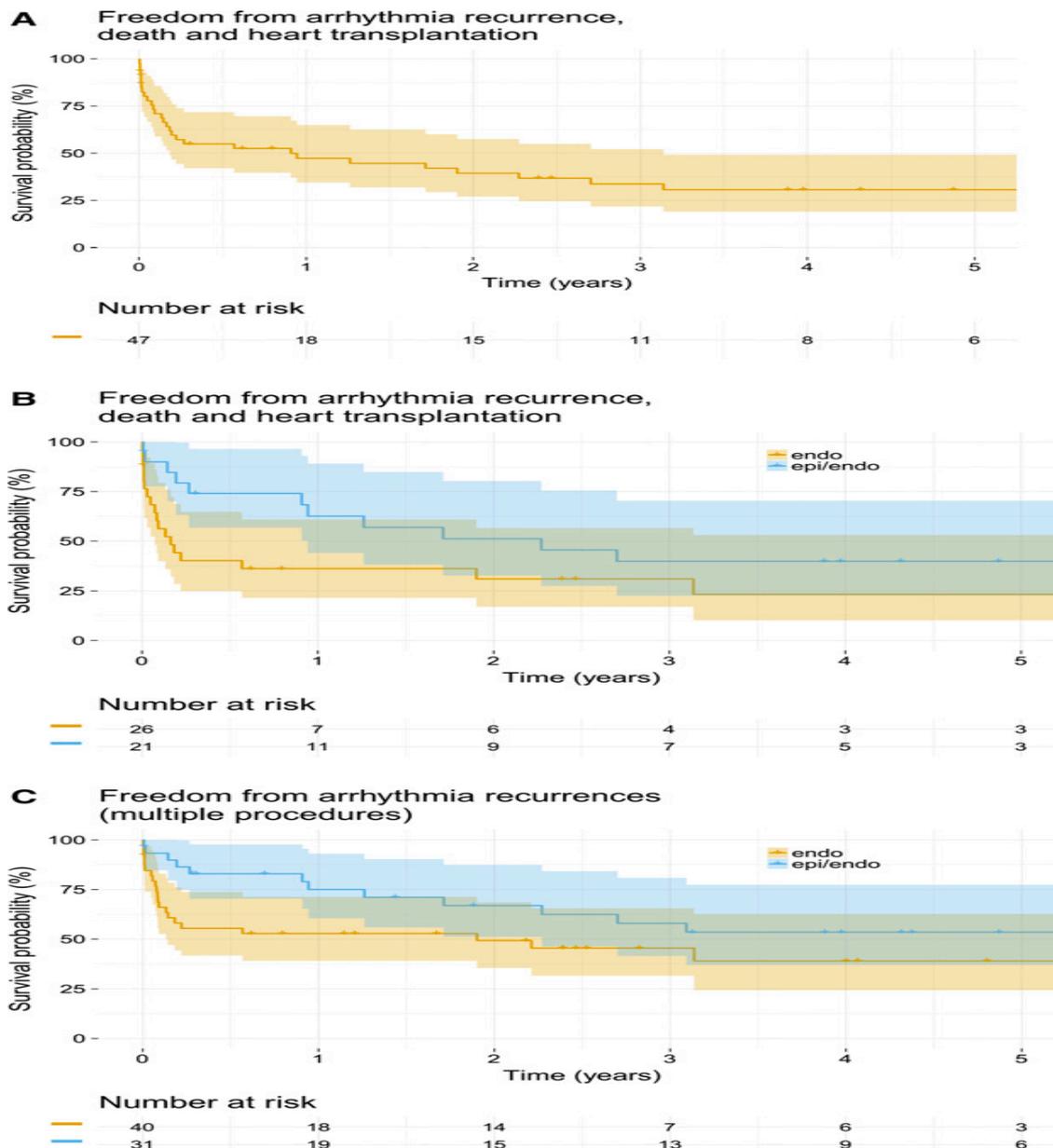


Abbildung 4: A) Die Kaplan-Meier-Kurve stellt den kombinierten Endpunkt (anhaltende VT/VF, Herztransplantation, Tod) nach Indexprozedur dar. B) Die Kaplan-Meier-Kurve stellt den kombinierten Endpunkt nach Indexprozedur dar. Dies wurde stratifiziert für einen endokardialen und einen epikardialen Eingriff. C) Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die VA-Rezidive nach multiplen Eingriffen dar. Dies wurde stratifiziert für einen endokardialen und einen epikardialen Eingriff.

Jedoch zeigte sich eine Tendenz zur kombinierten endo- und epikardialen Ablation. Gegenwärtig ist weiterhin Gegenstand der Diskussion, welcher Eingriff zunächst durchgeführt werden sollte. Eine aktuelle Metaanalyse, in die die hier vorgestellte Arbeit (Publikation Nr. 2) eingeflossen ist, nimmt zu diesem Thema Stellung [72]. Diese Metaanalyse, in der neun Studien analysiert wurden, zeigte eine relative Risikoreduktion von 42 % hinsichtlich eines Rezidivs einer VA bei einem kombinierten endo- und epikardialen

Eingriff. Hinsichtlich der Mortalität und intraprozeduralen Komplikation bestand kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Neben dem erhöhten Komplikationsrisiko bei epikardialen Eingriffen ist auch die Problematik epikardialer Verklebungen (Adhäsionen) ein Aspekt, der in eine Risiko-Nutzen-Evaluation einfließen sollte. Patienten mit einer ARVC/D sind zumeist jung und werden möglicherweise im Lauf ihres Lebens mehrere VT-Ablationen benötigen, sodass nach mehreren epikardialen Eingriffen nur noch die chirurgische Fensterung mit einer manuellen Perikardiolyse als Ultima Ratio bleibt. So zeigten in dieser Studie 14 % der Patienten nach epikardialen Eingriffen Adhäsionen.

In der Zusammenschau konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass durch einen stringenten Ablationsansatz die Episoden ventrikulärer Arrhythmien deutlich gesenkt werden.

### ***3.3 Stellenwert der Katheterablation VA bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie***

In der im Folgenden vorgestellten Publikation wurden der Akut- und der Langzeiterfolg nach Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit einer nichtischämischen dilatativen Kardiomyopathie untersucht. Ziel war es, die VT-Rezidive hinsichtlich der Qualität des Auftretens zu analysieren. Insbesondere ging es um die Untersuchung eines clusterartigen Wiederauftretens der VT in Bezug zur Mortalität in diesem Patientenkollektiv. Dieses Muster des Auftretens einer VA wurde bisher nur in ICD-Studien evaluiert. Als Cluster wurde ein Rezidiv definiert, wenn drei oder mehr Episoden einer anhaltenden VT oder Kammerflimmern mit der Notwendigkeit einer ICD-Intervention (ICD-Schock oder ATPAbgabe) auftraten.

*Publikation Nr. 3:*

*Santoro F, Metzner A, Scholz L, Brunetti ND, Heeger CH, Rillig A, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Fink T, Inaba O, Hashiguchi N, Kuck KH, Ouyang F, **Mathew S**. Prognostic significance of ventricular tachycardia clustering after catheter ablation in non-ischemic dilated cardiomyopathy. Clin Res Cardiol. 2018 Oct 22. doi: 10.1007/s00392-018-1384-2.*

Die Katheterablation in diesem Patientenkollektiv stellt eine therapeutische Option mit heterogenen Daten hinsichtlich des Langzeiterfolgs dar [24, 26, 28]. Die große Herausforderung liegt in der Komplexität des zugrunde liegenden arrhythmogenen Substrates begründet. Zumeist befindet sich dieses basal, perivalvulär oder im Bereich des interventrikulären Septums (s. Abbildung 5). Häufig zeigt es sich ferner mittmyokardial oder subepikardial [30, 32, 73–76].

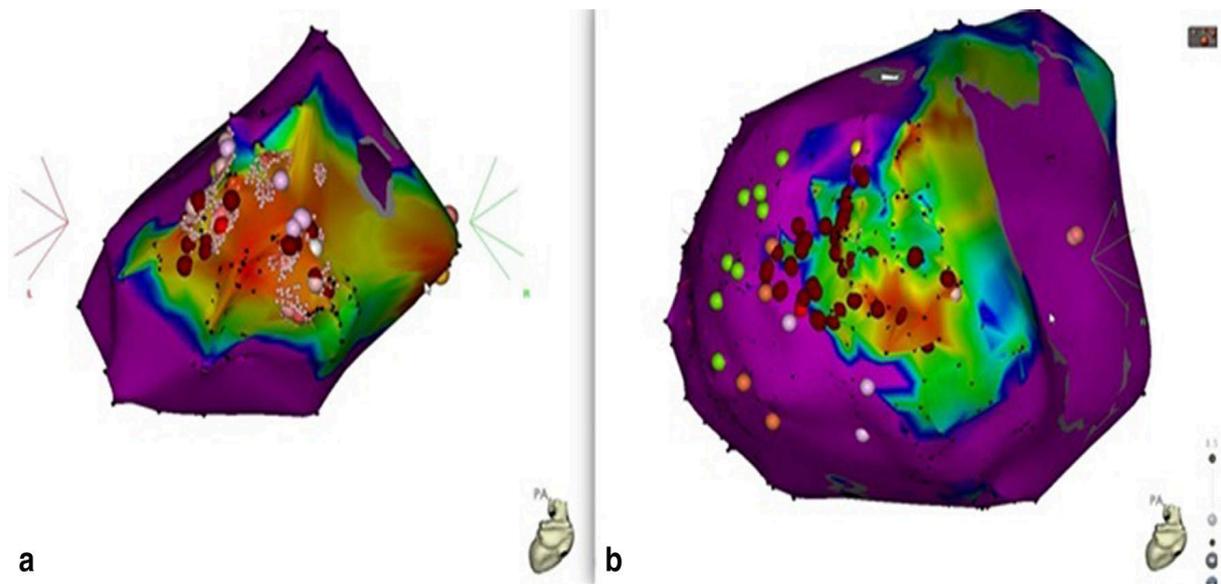


Abbildung 5: 3D-Map des LV bei einem Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie. Nachweis eines typischen basolateralen, pathologischen Areals von endokardial (a) und epikardial (b).

Seit der Einführung kombinierter endo- und epikardialer Eingriffe konnte in den letzten Jahren eine substantielle Verbesserung der Rezidivfreiheit beobachtet werden [26, 77–79].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bei 96 Patienten mit einer nicht ischämischen dilatativen Kardiomyopathie insgesamt 142 Katheterablationen ( $1,5 \pm 1$  Eingriffe pro Patient) durchgeführt. Während einer 56-monatigen Nachbeobachtungsphase kam es bei 52 Patienten (54 %) zu einem VT-Rezidiv. Bei 28 dieser 52 Patienten (54 %) kam es zu einem VT-Cluster, die anderen 24 Patienten (46 %) hatten ein Rezidiv ohne VT-Cluster. Patienten beider Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Baselinedaten oder der VT-Induzierbarkeit vor und nach Katheterablation.

In der Gruppe der 28 Patienten mit Clustern hatten 20 Patienten (72 %) adäquate Schocks und acht Patienten (28 %) ATP-Therapien. Es zeigte sich eine Tendenz zu einem vermehrten Auftreten von Clustern im Lauf der Jahre. Im ersten Jahr nach Katheterablation wurden 1,25 und im fünften Jahr nach Ablation 2,14 ( $p < 0,05$ ) Cluster beobachtet (s. Abbildung 6).

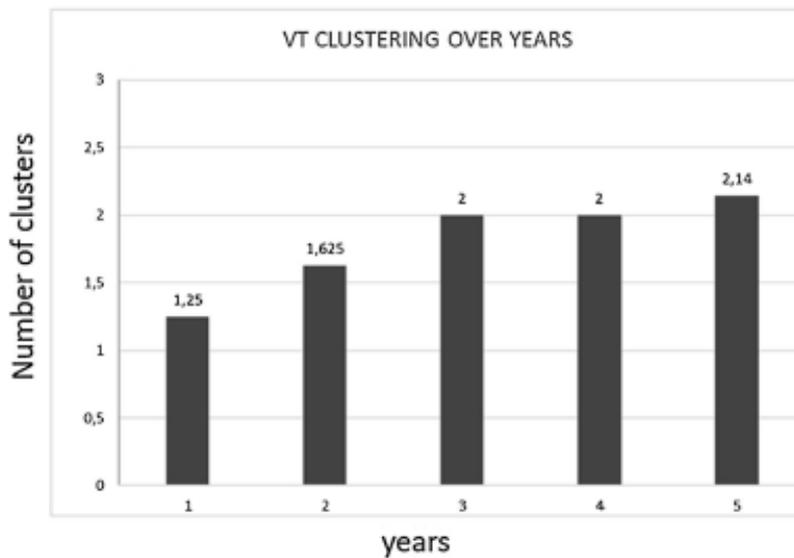


Abbildung 6: Anzahl der VT-Cluster-Episoden während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums.

Die hier beschriebene Cluster-Inzidenz von 54% ist höher als in zuvor publizierten Daten zu diesem Thema. Allerdings erhielten diese Patienten keine Katheterablation. So berichten Baensch et al. von 28,3 % VT-Clustern während einer 33-monatigen Nachbeobachtungsphase und Lunati et al. von 52 % bei Patienten mit Herzinsuffizienz und implantierten CRT-D nach 19 Monaten [80, 81]. Jedoch ist hier in Betracht zu ziehen, dass die Patientenkollektive nicht ohne Weiteres miteinander vergleichbar sind, da Patienten aus dieser Studie einer Hochrisikogruppe mit stattgehabten ventrikulären Tachykardien angehören. Auch die Definition eines Clusters ist nicht einheitlich: einige Arbeiten legten  $> 3$  VT-Episoden innerhalb von 24 Stunden zugrunde, andere nutzten einen Zeitraum von zwei Wochen [80, 82–83]. In dieser Arbeit wurden ICD-Interventionen innerhalb von zwei Wochen als Grundlage der Analyse genommen, da, wie Woods et al. berichten, VT-Cluster eine nicht gleichmäßige Frequenz aufweisen und ca. 78 % der Episoden innerhalb der ersten fünf Tage auftreten [84].

In einer weitergehenden Prädiktoranalyse zeigte sich in dieser Arbeit, dass eine LVEF  $< 30$  % sowie ein endo- und epikardiales Narben- und Fibroseareal signifikant hinsichtlich des Auftretens von VT-Clustern waren. Dies unterstreicht die Bedeutung einer mittmyokardialen Substratbeteiligung. Gerade hinsichtlich der Risikostratifizierung dieses Patientenkollektivs kann ein MRT des Herzens ein wichtiger Surrogatparameter sein [73].

Die NYHA-Klassifikation und ein Auftreten einer VA in Form von VT-Clustern stellen unabhängige Prädiktoren hinsichtlich der Mortalität dar (s. Tabelle 2).

Variable	UNIVARIATE ANALYSE			MULTIVARIATE ANALYSE		
	RR	95 % C.I.	P value	RR	95 % CI	P value
Alter	1.01	0.97–1.05	0.45			
Männliches Geschlecht	0.29	0.04–2.20	0.23			
LVEF	0.97	0.93–1.01	0.16			
VT-Cluster	2.93	1.05–8.18	<b>0.04</b>	3.46	1.1–3.4	<b>0.02</b>
NHYA-KLASSE	3.97	1.33–11.84	<b>0.01</b>	4.18	0.92–0.97	<b>0.01</b>

Tabelle 2: Univariate und multivariate Prädiktoranalyse hinsichtlich der Mortalität bei Patienten mit Rezidiv der VA.

Es konnte in dieser Arbeit ferner gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem VT-Cluster die Mortalität höher ist als bei Patienten ohne Cluster (54 % vs. 21 %,  $p = 0,04$ , Log rank  $p < 0,01$ ). Allerdings zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Mortalität bei Patienten mit VT-Rezidiv (ohne Cluster) verglichen mit Patienten ohne VT-Rezidiv (21 % vs. 29 %,  $p = 0,77$ ; s. Abbildung 7).

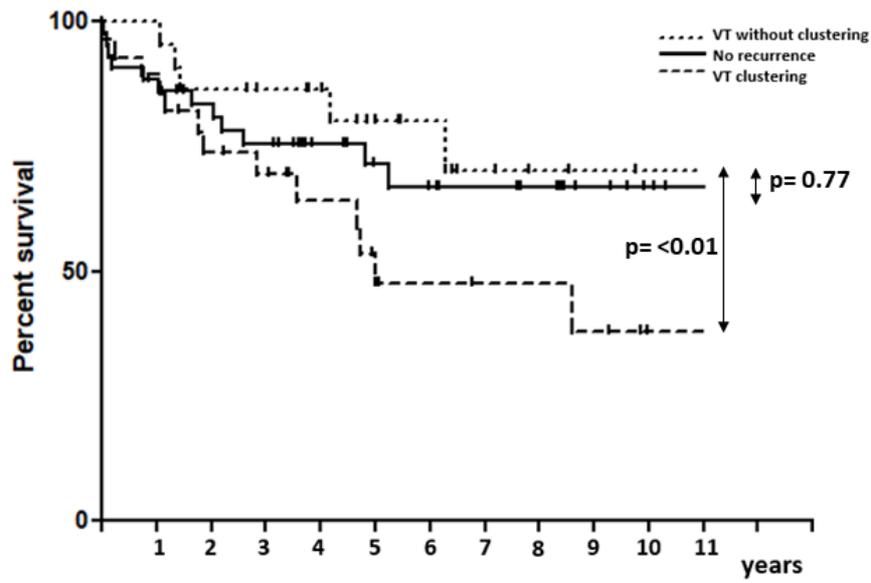


Abbildung 7: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das Überleben von Patienten ohne Rezidiv einer VT und von Patienten mit und ohne VT-Cluster-Episoden.

### ***3.4 Evaluation zweier Punktionstechniken für den epikardialen Zugangsweg***

Die endokardiale Ablation ventrikulärer Arrhythmien ist eine etablierte Behandlungsoption bei Patienten mit struktureller Herzkrankung, aber auch bei einer idopathischen Genese der Rhythmusstörungen [23, 85]. Derzeit steigen – seit der Erstbeschreibung durch Sosa et al. – auch die epikardialen Ablationen ventrikulärer Arrhythmien [34]. Zunächst nur auf Rhythmusstörungen bei einer Chagas-Erkrankung beschränkt, werden nun auch epikardiale Substrate bei Patienten mit oder ohne strukturelle Herzerkrankung behandelt. Der epikardiale Eingriff stellt allerdings weiterhin eine komplexe und zeitaufwendige Ablationsprozedur dar. Im Vergleich zu einer endokardialen Ablationsprozedur ist dieser epikardiale Eingriff mit einem deutlich erhöhten periprozeduralen Risiko assoziiert [35]. Dies liegt unter anderem primär im Zugangsweg begründet.

In der folgenden Publikation wurden erstmals systematisch zwei unterschiedliche Punktionstechniken für den epikardialen Zugangsweg hinsichtlich ihres Komplikationsprofils analysiert.

*Publikation Nr.4:*

**Mathew S, Feickert S, Fink T, Rillig A, Reissmann B, Rottner L, Hashiguchi N, Wohlmuth P, Maurer T, Lemes C, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F.** *Epicardial access for VT ablation: analysis of two different puncture techniques, incidence of adhesions and complication management. Clin Res Cardiol. 2020 Jul 27. doi: 10.1007/s00392-020-01711-z.*

Insgesamt wurden in dieser Studie bei 211 Patienten 271 epikardiale Ablationen durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte eine subxiphoidale, epikardiale Punktion. Über die Punktionsnadel wird ein Draht in das Epikard vorgeschoben und in Seldinger-Technik eine Schleuse für den Ablationskatheter vorgebracht. Die Herausforderung bei diesen Eingriffen stellt diese „trockene“ Punktion dar. Der am häufigsten genutzte Zugangsweg erfolgt über eine inferiore Punktion (s. Abbildung 8). Allerdings kann dieser Zugangsweg mit einem möglicherweise erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sein. Hier sind Verletzungen benachbarter Strukturen, etwa abdomineller Organsysteme, oder relevante Blutungskomplikationen vorbeschrieben. Um diesen Komplikationen entgegenzuwirken, stellt der anteriore Zugangsweg eine Alternative dar. Hier erfolgt ebenfalls eine subxiphoidale Punktion, jedoch in einer fluoroskopischen LAO-90°-Angulation der Röntgenanlage. So kann

über eine Visualisierung des Sternums die Nadel direkt unterhalb des Sternums, anterior der Oberbauchorgane bis zum Perikard geführt werden (s. Abbildung 8).

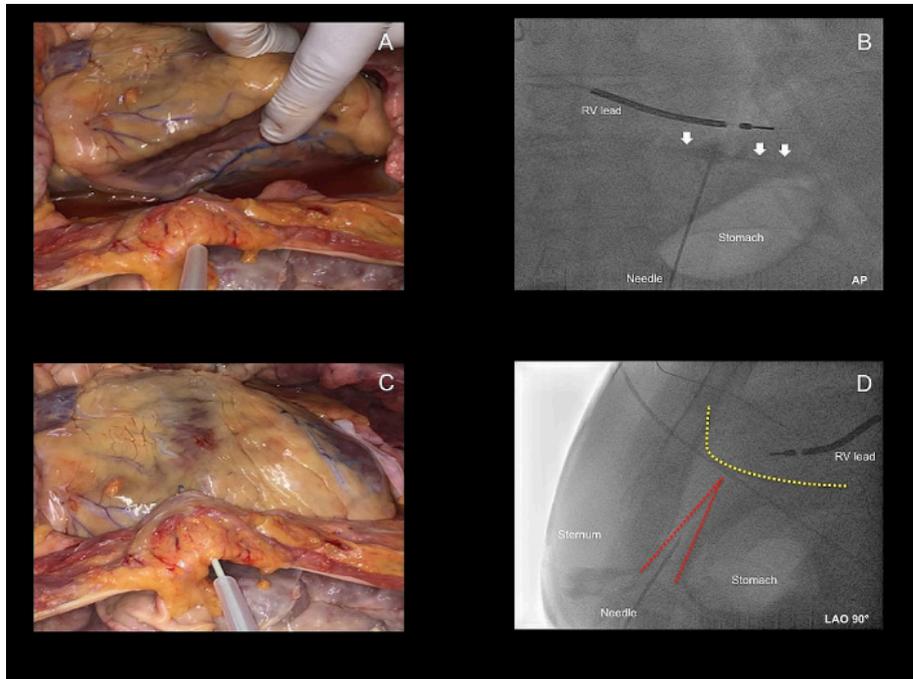


Abbildung 8: A) und B) Inferiore, epikardiale Punktion mit fluoroskopischer Darstellung in AP. Weiße Pfeile in B) zeigen eine KM-Anreicherung im Epikard. C) und D) Anteriore, epikardiale Punktion mit fluoroskopischer Darstellung in LAO 90°. Die rot gestrichelte Linie in D) kennzeichnet den Spalt zwischen Sternum, abdominalen Organen und dem Herzen. RV lead (rechtsventrikuläre Sonde). LAO (left anterior oblique). AP (anterior-posterior).

In dieser Arbeit wurden retrospektiv alle epikardialen Eingriffe zwischen 2002 und 2017 analysiert. Es wurden 189 Eingriffe (152/211 Patienten) mit einem posterioren Zugangsweg und 82 Eingriffe (59/211 Patienten) mit einem anterioren Zugangsweg durchgeführt (Tabelle 3).

	<b>Gesamt</b>	<b>Anteriore Punktion</b>	<b>Inferiore Punktion</b>
<b>N Anzahl Patienten</b>	<b>211</b>	<b>59</b>	<b>152</b>
<b>N Prozeduren</b>	271	82	189
<b>N Geschlecht (männlich)</b>	179 (84.8%)	49 (83.1%)	130 (85.5%)
<b>Alter [Jahre]</b>	61.4±15.6	59±16.4	63.3±15.1
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26.3 [23.9,28.4]	26.4 [24.1,28.5]	26.3 [23.9,28.4]
<b>LV-EF [%]</b>	46±14	46±13	46±15
<b>LVEDD [mm]</b>	56.8±7.1	56.7±7.1	56.8±7.1
<b>Strukturelle Herzerkrankung</b>	173 (82%)	50 (84.7%)	123 (80.9%)
- iCMP	42 (24.3%)	9 (18%)	33 (26.8%)
- dCMP	76 (43.9%)	27 (54%)	49 (39.8%)
- ARVC	35 (20.2%)	6 (12%)	29 (23.6%)
- Andere	20 (11.6%)	8 (16%)	12 (9.8%)
<b>GFR [ml/min.]</b>	67.1±16.9	66.8±17.6	67.3±16.6
<b>N Patienten mit vorangegangener Herz- OP</b>	6 (2.8%)	1 (1.7%)	5 (3.3%)
<b>aHTN</b>	125 (59.2%)	38 (64.4%)	87 (57.2%)
<b>HLP</b>	71 (33.6%)	22 (37.3%)	49 (32.2%)
<b>AFib</b>	60 (28.4%)	22 (37.3%)	38 (25%)
<b>COPD</b>	8 (3.8%)	1 (1.7%)	7 (4.6%)
<b>Niereninsuffizienz</b>	41 (19.4%)	14 (23.7%)	34 (17.8%)
<b>PaVK</b>	3 (1.4%)	1 (1.7%)	2 (1.3%)
<b>OAK / duale Plättchenhemmung</b>	71 (33.6%)	22 (37.3%)	49 (32.2%)
<b>Prozeduren in Intubationsnarkose</b>	24 (8.9%)	7 (8.5%)	17 (9%)
<b>Test of no regression p = 0.857</b>			

Tabelle 3: Darstellung der Daten als Mittelwert ± SD oder Median (25. oder 75. Perzentile); kategoriale Daten n (%). BMI (Body Mass Index). LV-EF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion). LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser). ICMP (ischämische Kardiomyopathie). DCMP (dilatative Kardiomyopathie). ARVC (arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie). GFR (glomeruläre Filtrationsrate). aHTN (arterieller Hypertonus). HLP (Hyperlipoproteinämie). AFib (Vorhofflimmern). COPD (Chronic obstructive pulmonary disease). OAK (Orale Antikoagulation).

Punktionsbedingte Komplikationen traten bei 23 von 271 Prozeduren (8,5 %) auf. Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der anteriore Zugangsweg mit einem deutlich niedrigeren Komplikationsrisiko im Vergleich zur posterioren Gruppe assoziiert war: 4/82 (4,9 %) vs. 19/189 (10,1 %); p = 0,16.

Insgesamt waren in beiden Gruppen die häufigsten Komplikationen Blutungskomplikationen. Eine punktionsassoziierte Perikardtamponade trat bei 4,9 % der Prozeduren in der anterioren Gruppe und bei 5,8 % in der inferioren Gruppe auf (Tabelle 4).

	<b>Anteriore Punktion</b>	<b>Inferiore Punktion</b>
Perikardiale Tamponade	4 (4,9%)	11 (5,8%)
Intrahospitale Mortalität	0 (0%)	2 (1,1%)
Abdominale Organpunktion	0 (0%)	5 (2,6%)
Myokardinfarkt	0 (0%)	1 (0,5%)
Pneumopericard	0 (0%)	1 (0,5%)
Pneumothorax	0 (0%)	1 (0,5%)
<b>Gesamt punktionsassoziierte Komplikationen</b>	<b>4/82 (4,9%)</b>	<b>19/189 (10,1%)</b>

Tabelle 4: Punktionsassoziierte Komplikationen. Kategorische Daten sind dargestellt als n (%).

Abdominelle Komplikationen traten nur in der inferioren Gruppe auf. Bei jeweils zwei Patienten kam es zu einer akzidentiellen Punktion und einem Vorführen der Schleuse durch die Leber und das Colon transversum. Bei einem Patienten wurde die A. gastroepiploica punktiert. Dies führte zu einer hämodynamisch relevanten Blutung. Bei einem Patienten wurde durch die inferiore Punktion akzidentiell die RCA verletzt. Alle Komplikationen mussten chirurgisch saniert werden. Die intrahospitale Mortalität lag in der Gruppe mit einer anterioren Punktion bei 0 % und in der Gruppe mit einer inferioren Punktion bei 1,1 %.

Um das Risiko relevanter Komplikationen zu minimieren, wurden in den letzten Jahren viele neue Techniken und Technologien evaluiert. So kamen Mikropunktionsnadeln oder spezielle Drucksysteme zum Einsatz, um den Eintritt der Nadel ins Epikard zu dokumentieren [86, 87]. Auch wurde in kleineren Studien eine CO<sub>2</sub>-Insufflation des Perikards über eine Perforation des rechtsatrialen Vorhofohres oder eines distalen Astes des Koronarvenensinus durchgeführt. Durch diese CO<sub>2</sub>-Insufflation sollte das Perikard besser visualisiert werden können, was die epikardiale Punktion erleichtern sollte [88, 89]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur die anteriore subxiphoidale Punktion als sicheres Verfahren etabliert hat.

#### **4. Stellenwert der Katheterablation idiopathischer ventrikulärer Arrhythmien aus dem LVOT bei Patienten mit strukturell gesundem Herzen**

Die häufigste Lokalisation idiopathischer VA bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung sind der rechtsventrikuläre und der linksventrikuläre Ausflusstrakt, wobei ca. 30 % aller idiopathischen VA und ca. 70 % der idiopathischen VA aus dem LV im LVOT entstehen [90–92].

Die elektrokardiografische Differenzierung des genauen Ursprungsortes stellt zwar oftmals eine Herausforderung dar, ist aber zur optimalen Therapieplanung im Vorfeld unerlässlich. In den letzten Jahren wurden unterschiedliche EKG-Kriterien analysiert und zur Charakterisierung herangezogen. Diese stellen aber ein unscharfes diagnostisches Kriterium dar [93]. Dies hängt mit mehreren Faktoren zusammen: Zum einen handelt es sich bei den beiden Ausflusstraktarealen um direkt benachbarte Regionen; zum anderen wird unter den LVOT-VA ein Areal subsumiert, das am superiorbasalen Septum des LV beginnt und bis zum Bereich direkt unterhalb der Aortenklappentaschen zieht. Auch die aortomitrale Kontinuität sowie der LV-Summit sind eingeschlossen, somit ist beim LVOT von einem relativ großen Areal auszugehen. Eine genaue Differenzierung gelingt nur anhand einer elektrophysiologischen Untersuchung. Hinsichtlich der Behandlung von VA aus dem Ausflusstrakt stellt die katheterinterventionelle Behandlung im RVOT aufgrund einer vergleichsweise niedrigen Rezidiv- und Komplikationsrate ein etabliertes Therapiekonzept dar [94]. Bei VA aus dem LVOT ist eher von heterogenen Rezidivraten auszugehen. Die Ablation in den Aortenklappentaschen stellt ein für die Katheterablation gut zugängliches Areal dar; allerdings gehen bisher publizierte Daten hinsichtlich der Ablation unterhalb der Aortenklappentaschen von einem Ablationsversagen von 5 bis 10 % aus [90–92]. Viele Prädiktoren wurden definiert, um ein Versagen der Katheterablation vorherzusagen [92, 93, 95].

In den folgenden Publikationen wurden elektrokardiografische und elektrophysiologische Charakteristika bei ventrikulären Arrhythmien mit einem Ursprung innerhalb und unterhalb der Aortenklappentaschen analysiert. Ziel war es zum einen, Kriterien zur elektrokardiografischen Differenzierung beider Entitäten zu generieren, und zum anderen, einen neuen Zugangsweg zur katheterinterventionellen Behandlung einer VA aus dem linksventrikulären Summit hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit zu beurteilen.

Publikation Nr. 5:

Ouyang F, **Mathew S**, Wu S, Kamioka M, Metzner A, Xue Y, Ju W, Yang B, Zhan X, Rillig A, Lin T, Rausch P, Deiß S, Lemes C, Tönnis T, Wissner E, Tilz RR, Kuck KH, Chen M. Ventricular arrhythmias arising from the left ventricular outflow tract below the aortic sinus cusps: mapping and catheter ablation via transseptal approach and electrocardiographic characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Jun;7(3):445–55. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001690. Epub 2014 May 2. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Oct;7(5):996

Publikation Nr. 6:

Kamioka M, **Mathew S**, Lin T, Metzner A, Rillig A, Deiss S, Rausch P, Lemes C, Makimoto H, Hu H, Liang D, Wissner E, Tilz RR, Kuck KH, Ouyang F. Electrophysiological and electrocardiographic predictors of ventricular arrhythmias originating from the left ventricular outflow tract within and below the coronary sinus cusps. *Clin Res Cardiol.* 2015 Jul;104(7):544–54. doi: 10.1007/s00392-015-0817-4. Epub 2015 Jan 30.

#### **4.1 Die Katheterablation VA mit Ursprung unterhalb der Aortenklappentaschen**

Als Goldstandard in der Ablation VA aus dem LVOT galt lange Zeit der retrograde, transaortale Zugangsweg. Die Katheterablation in dieser anatomischen Region ist eine sichere, effektive und etablierte Behandlungsmethode. Jedoch stellten VA aus der superiorsten Region des LV, des sogenannten LV Summit (LVS) eine technische Herausforderung dar. Mc Alpine charakterisierte diese Region bereits 1975 [96]. Epikardial wird diese Region begrenzt durch ein Dreieck bestehend aus LAD, RCX und distalem Bereich der Great Cardiac Vein (GCV). Sie stellt einen häufigen Ursprungsort einer VA dar (s. Abbildung 9).

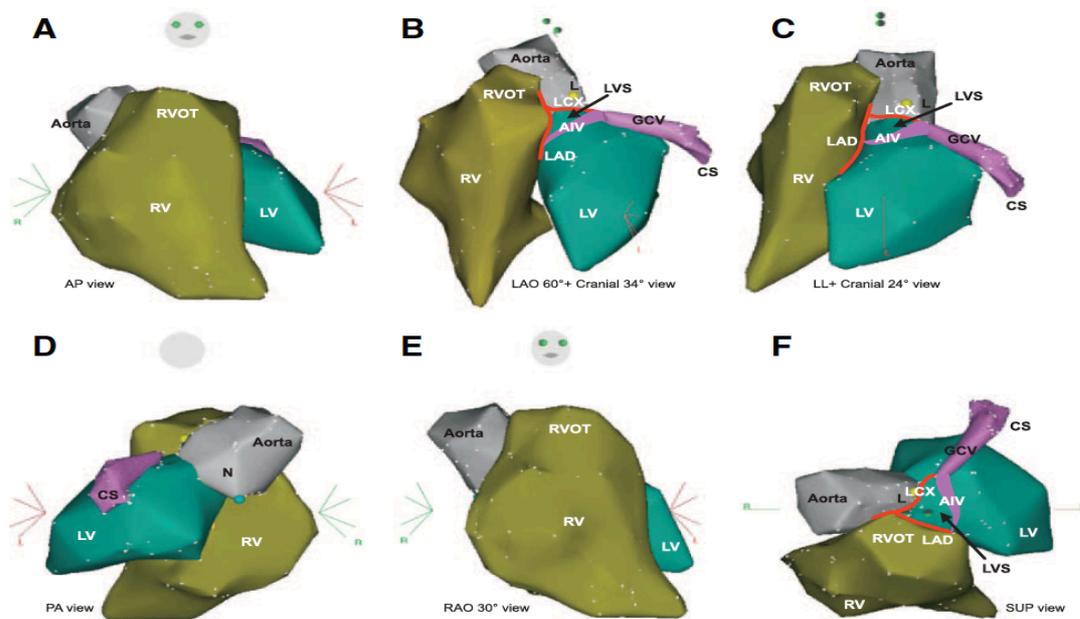


Abbildung 9: A–F: Komplette 3D-Rekonstruktionen des rechten Ventrikels (RV), des linken Ventrikels (LV), der Aortenwurzel und des distalen Bereichs der Great Cardiac Vein (GCV). Der linksventrikuläre Summit (LVS) ist mit einem schwarzen Pfeil markiert.

Yamada et al. beschrieben 2008 die Region lateral der GCV als der epikardialen Katheterablation zugänglich und das Areal superior der GCV als nur eingeschränkt zugänglich („inaccessible area“) – aufgrund der anatomischen Nähe zu den Koronararterien und des epikardialen Fettes, welches die Koronarien umgibt [92].

Hauptgegenstand dieser Arbeit war die Evaluation eines neuen Zugangsweges, um VA aus diesem Bereich behandeln zu können. So wurde über einen transseptalen Zugangsweg der Ablationskatheter endokardial über die Mitralklappe in den linken Ventrikel vorgeführt. Der Verlauf des Ablationskatheters ähnelt einer „S-Kurve“. Durch diese sogenannte S-Kurve (s. Abbildung 10) des Ablationskatheters ist es möglich, VA aus dieser anatomischen Region sicher zu erreichen und vom endokardialen Aspekt zu behandeln.

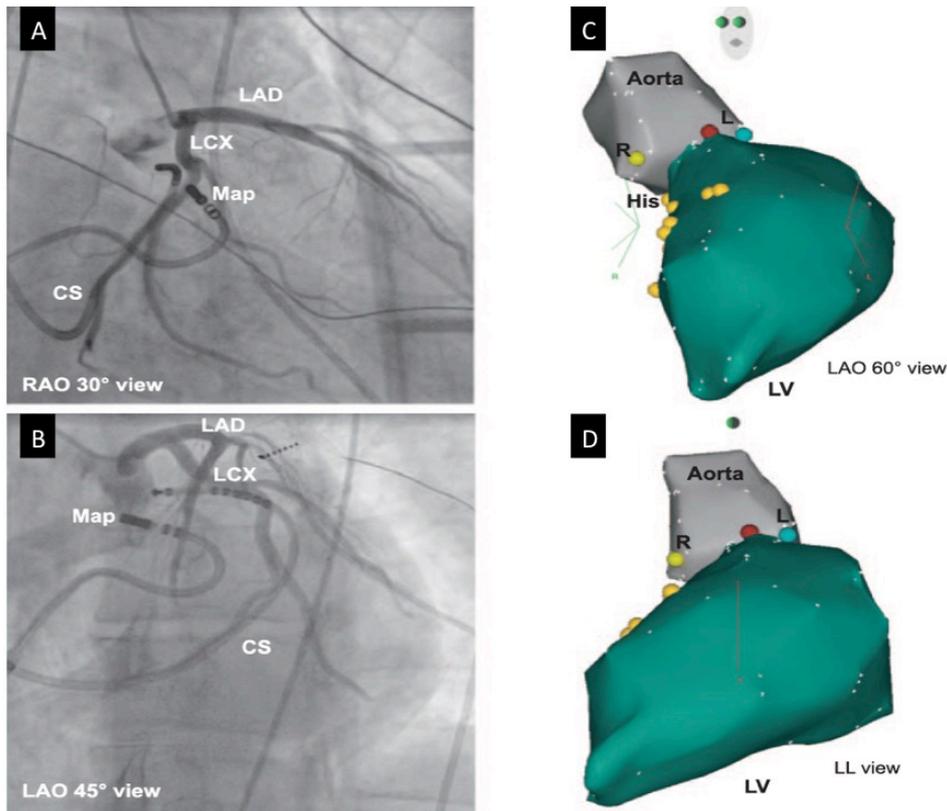


Abbildung 10: A und B: Fluoroskopische Darstellung des Ablationskatheters (S-Kurve) in RAO 30° und LAO 45° direkt unterhalb der linkskoronaren Aortenklappentasche (LCC). C und D: 3D-Maps des LV und der Aortenwurzel. Der rote Punkt bezeichnet die Stelle der erfolgreichen Ablation. MAP (Ablationskatheter). CS (Koronarvenensinus). LV (linker Ventrikel).

Insgesamt wurde bei 27 Patienten diese Technik angewandt und systematisch untersucht.

Beiteiligt an dieser Arbeit waren folgende Kliniken:

- 1) Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg
- 2) 1st Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China
- 3) Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, China

Neben einem primären transseptalen Zugang wurde auch ein konventioneller, transaortal-retrograder Zugangsweg genutzt. Beide Verfahren wurden miteinander verglichen, und es zeigte sich, dass bei einem primären transaortalen Zugangsweg im 3D-Map eine vollständige Generierung der kompletten Anatomie, insbesondere des LVS, nicht möglich war (s. Abb. 11). Die gemessene Distanz zwischen den Aortenklappentaschen und dem

gegenüberliegenden Areal des LVOT war bei allen Patienten > 12 mm. Ein komplettes LVOT-3D-Map konnte nur über einen transseptalen Zugangsweg generiert werden.

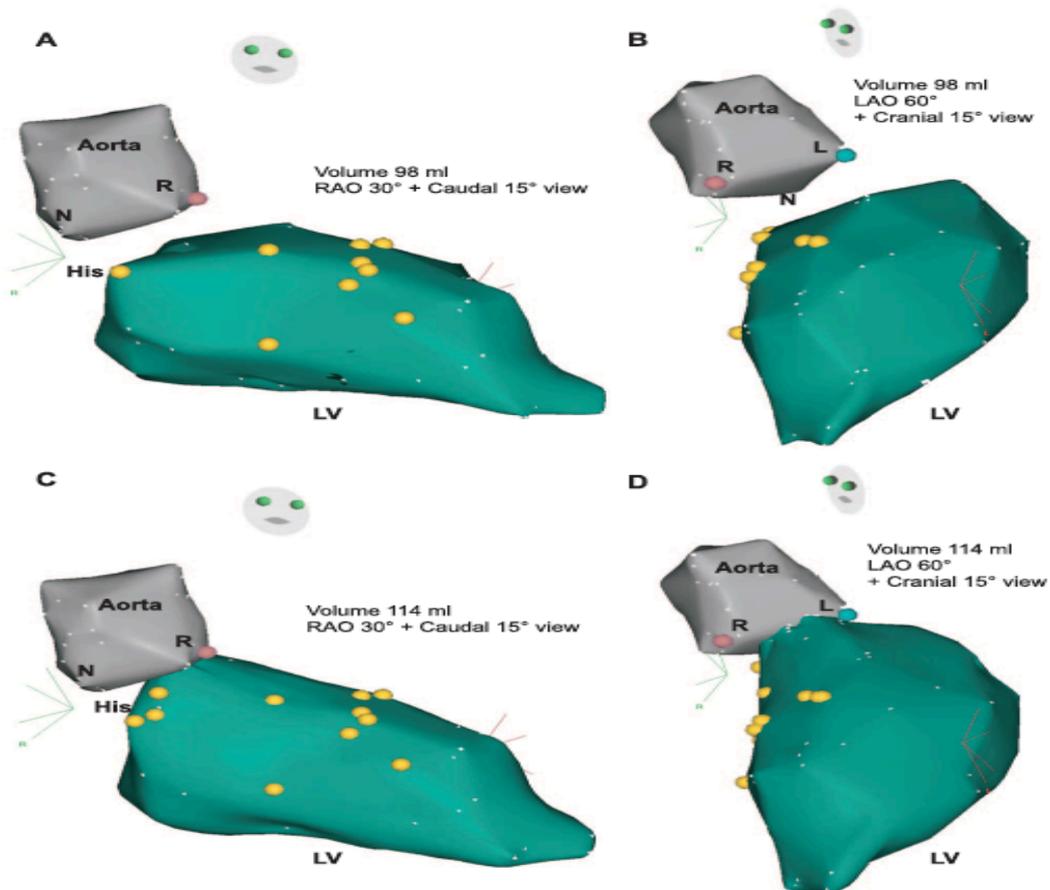


Abbildung 11: A und B: Retrograd-transaortal erstellte 3D-Maps des linken Ventrikels (LV) und der Aortenwurzel mit Nachweis einer unvollständigen Anatomie. C und D: Antegrad-transseptal erstellte 3D-Maps des LV und der Aortenwurzel mit kompletter anatomischer Rekonstruktion.

Bei transseptal generierten 3D-Maps des LVOT und der Aortenklappentaschen lag das Areal mit der frühesten ventrikulären Aktivierung der VA  $5,1 \pm 2,8$  mm entfernt von der nächstgelegenen Aortenklappentasche. Unterhalb der linkskoronaren Aortenklappentasche (LCC) war die Distanz zum Ablationsziel mit  $7,4 \pm 3,5$  mm etwas größer (Abbildung 11 und Tabelle 5).

	Alle	Unter LCC	Unter LCC/RCC	Unter RCC
Anzahl Patienten	27	16/27	8/27	3/27
Anzahl frustraner Vorablationen	13/27	7/16	5/8	1/3
Früheste ventrikuläre Aktivierung (ms)	39,5±5,5 (30-55)	37,6±8,1 (30-57)	43±8,5 (35-55)	43±8.5
Kürzeste Distanz zur Aorta (mm)	5.1±2,8	7.4±3.5	3.7±1,8	3.8±0.9
Zeit bis zum Ablationseffekt (s)	5.5±3	7.2±5.4	5.9±4.3	6.9±3.9
RF Parameter				
Anzahl RF Applikationen	2.6±1.4	2.3±1.7	1.7±1.2	2.7±1.2
Maximale Energie (W)	38.5±5.8	38.1±6.3	37.7±3.2	40.3±6.8
Zeit bis zur maximalen Energie (s)	12.5±7.5	8.4±8.1	17±2.6	12.3±8.7
Maximale Temperatur (°C)	39.3±3.4	39.3±4.2	39.7±2.3	39.0±2.9

Tabelle 5: Prozedurale Parameter. LCC (linkskoronare Aortenklappentasche). RCC (rechtskoronare Aortenklappentasche). RF (Radiofrequency; Hochfrequenzstrom).

Hierdurch lässt sich auch erklären, weshalb bei einigen Patienten mit VA aus dem LVS eine erfolgreiche Ablation aus der LCC möglich ist [97]. Auch kann im Umkehrschluss eine Ablation im LVOT über einen transseptalen Zugang genutzt werden, um mögliche Ablationsschäden am Hauptstamm der LCA zu vermeiden, wenn das Ablationsziel < 5 mm entfernt ist oder der Ablationskatheter sich in der LCC als instabil erweist [98].

Bei allen Patienten konnte über den transseptalen Zugang die VA erfolgreich behandelt werden. Akkurate Pace-Map-Manöver waren allerdings, wie bereits vorbeschrieben, in diesem Bereich nicht möglich. Die Ablation sollte deshalb in einem wachen, oder nur leicht sediertem Zustand des Patienten erfolgen, um eine Suppression der VA vor Diagnostik und Ablation zu vermeiden [90–92, 97]. Die genaue Ursache inakkuratere Pace-Map-Manöver im LVOT ist unklar; diskutiert werden in diesem Zusammenhang unterschiedliche Aspekte. Einerseits konnten in diesem Patientenkollektiv während Sinusrhythmus keine niedrigamplitudigen oder fraktionierten Präpotenziale gesehen werden. Jedoch ist dieses Areal mit einer 3,5 mm großen Katheterelektrode untersucht worden. Modernere multipolare, diagnostische High-Density-Katheter sind in der Lage, ein genaueres Map mit deutlich mehr

Mappingpunkten zu generieren. So konnten möglicherweise fraktionierte oder niedrigamplitudige Potenziale (präsysolische Potenziale vor VES oder spätdiastolische Potenziale im SR) nicht erkannt werden. Durch derartige Potenziale können während Pace-Map-Manövern differente QRS-Morphologien im Sinne einer „preferential conduction“ erzeugt werden. Dieses Phänomen konnte bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder bei VA aus den Aortenklappentaschen bereits nachgewiesen werden [99, 100]. Für den LVS ist dies allerdings noch unklar.

Als Kriterium zur Energieabgabe diente dementsprechend die Messung der lokalen, ventrikulären Vorzeitigkeit. Ein Sistieren der klinischen VA erfolgte nach gekühlter Hochfrequenzstromabgabe innerhalb von zehn Sekunden und deutet auf einen möglicherweise eher subendokardialen Ursprung hin. Zwar ist in dieser Arbeit keine subxiphoidale Punktion durchgeführt und dementsprechend die epikardiale Ausbreitung nicht gemessen worden; allerdings weist der schnelle Ablationserfolg entweder auf einen subendokardialen Ursprung oder einen epikardialen Ursprung bei dünnem Myokard hin. Im Kurzzeit-Nachbeobachtungszeitraum von  $8,4 \pm 2,5$  Monaten kam es bei keinem Patienten zu einem Rezidiv.

## ***4.2 Elektrophysiologische und elektrokardiografische Prädiktoren bei VA mit Ursprung unterhalb oder innerhalb der Aortenklappentaschen***

Die genaue anatomische Einordnung hinsichtlich des Ursprungsortes der VA im LVOT über das Oberflächen-EKG stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Unterschiedliche elektrokardiografische Kriterien und Prädiktoren wurden bereits publiziert und evaluiert [91, 93]. Aufbauend auf der Vorarbeit von Publikation Nr. 5 (Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014) war es das Ziel dieser Arbeit, dies zu untersuchen.

Eingeschlossen wurden insgesamt 121 Patienten mit Ausflusstrakt VA. Nach Ausschluss von VA mit einem anderen Ursprung als dem LVOT (RVOT, HIS-naher Ursprung oder Makroentry-Mechanismus bei bestehender struktureller Herzerkrankung mit linksventrikulärer Fibrose oder Narbe) wurden insgesamt 34 Patienten im Rahmen dieser Arbeit interventionell untersucht. Bei zwölf Patienten wurde der Ursprung innerhalb der Aortenklappentaschen (Gruppe 1) und bei 22 Patienten unterhalb der Aortenklappentaschen (Gruppe 2) lokalisiert.

Elektrokardiografisch zeigte sich bei LVOT-VA zumeist eine LSB-Morphologie, eine inferiore Achse und ein früher RS-Umschlag in den Brustwandableitungen [101–102]. In diesem Kollektiv wiesen 29 Patienten eine LSB-Morphologie und fünf Patienten eine RSB-Morphologie im Oberflächen-EKG auf. Dies deckt sich mit bereits publizierten Daten [101–102].

Das Vorhandensein einer S-Zacke in Ableitung V6 deutet zumeist auf einen Ursprung nahe der Mitralklappe bzw. der Aortomitralenkontinuität hin, aber nicht auf einen Ursprungsort innerhalb der LCC oder des LVS [101]. Dies zeigt sich auch in dieser Arbeit (Publikation Nr. 6): Bei nur einem Patienten war eine kleine S-Zacke in V6 zu erkennen. Hachiya et al. berichten, dass S-Zacken in I und V6 sowie große R-Zacken in V1/V2 eher für einen Ursprung unterhalb der Aortenklappentaschen sprechen [102]. In der hier vorgestellten Arbeit (Publikation Nr. 6) konnten in einer quantitativen EKG-Analyse tiefere S-Zacken in I und aVL und größere R-Zacken in V1 bei VA ausgemacht werden, die unterhalb der Aortenklappentaschen generiert werden im Gegensatz zu VA aus den Aortenklappentaschen. Der Quotient  $Q\text{-aVL/aVR} < 1,45$  wurde in mehreren Publikationen analysiert. So wurde dieser als Prädiktor für eine erfolgreiche Katheterablation entweder innerhalb oder unterhalb der Aortenklappentaschen vorgeschrieben [97]. Ein  $Q\text{-aVL/aVR} > 1,45$  wurde von Ito et al.

mit einem Therapieversagen der Katheterablation in der linkskoronaren Aortenklappentasche beschrieben, da der Fokus mutmaßlich eine größere Distanz zu den Aortenklappentaschen aufweist [93]. In den hier untersuchten elektrokardiografischen Parametern konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich R III/II und Q-aVL/aVR beobachtet werden (s. Tabelle 6). Ein Q-aVL/aVR > 1,45 konnte nur bei Patienten in Gruppe 2 festgestellt werden und ist damit konklusiv zu den bereits publizierten Daten von Ito et al.

	Gruppe I (n = 12)	Gruppe (n = 22)	P
QRS-Dauer (ms)	171,0 ± 15,9	168,0 ± 23,5	0,701
S-Zacke in I (mV)	0,06 ± 0,10	0,24 ± 0,17	<b>0,003</b>
S-Zacke in aVL (mV)	0,65 ± 0,29	1,03 ± 0,35	<b>0,005</b>
R-Zacke in V1 (mV)	0,15 ± 0,23	0,40 ± 0,31	<b>0,026</b>
R-Zacke in I (ms)	116,6 ± 43,2	77,8 ± 36,1	<b>0,009</b>
S-Zacke in I (ms)	31,1 ± 32,7	76,3 ± 42,7	<b>0,003</b>
R-Zacke in V1 (ms)	46,0 ± 48,3	81,6 ± 40,9	<b>0,030</b>
S-Zacke in V6	0/12 (0%)	1/22 (4,5%)	0,469
Umschlagspunkt > V2	5/12 (41,6%)	12/22 (54,5%)	0,488
RSB	2/12 (16,6%)	3/22 (13,6%)	0,818
R/S Amplituden Index (%)	62,5 ± 12,3	84,9 ± 187,7	0,586
R –Zeiten Index in V1 (%)	27,4 ± 30,2	49,2 ± 24,0	<b>0,028</b>
III/II R Zacken Quotient	0,83 ± 0,29	1,06 ± 0,26	<b>0,026</b>
aVL/aVR Q-Zacken Quotient	0,85 ± 0,11	1,49 ± 0,18	<b>0,023</b>
PDI	0,58 ± 0,07	0,56 ± 0,1	0,500
Anzahl PDI > 6	6/12 (50,0%)	11/22 (50%)	1,00
MDI	0,57 ± 0,09	0,55 ± 0,14	0,552
Anzahl MDI > 0,55	6/12 (50,0%)	13/22 (59,1%)	0,623

Tabelle 6: Elektrokardiografische Unterschiede der VA mit Ursprung in den Aortenklappentaschen (Gruppe 1) oder unterhalb davon (Gruppe 2). PDI (Peak deflection index). MDI (Maximum deflection index). RSB (Rechtsschenkelblock).

Jedoch ist zu beachten, dass die zuvor publizierten Daten nicht den Ursprung mittels einer intrakardialen Analyse im Bereich des LVS bestätigt haben. Insofern erscheinen diese Kriterien alleine nicht ausreichend, wenn es darum geht, eine Aussage über den Ursprungsort zu machen.

Aus diesem Grunde erfolgte zusätzlich eine Analyse der intrakardialen Signale. Die früheste intrakardiale Aktivierung vor dem QRS-Onset der VA zeigte in beiden Gruppen keinen Unterschied. In Gruppe 1 konnte bei elf von zwölf Patienten (91 %) ein prä-systolisches Potenzial im Areal der frühesten Aktivierung und der erfolgreichen Ablation festgestellt werden (s. Abbildung 12).

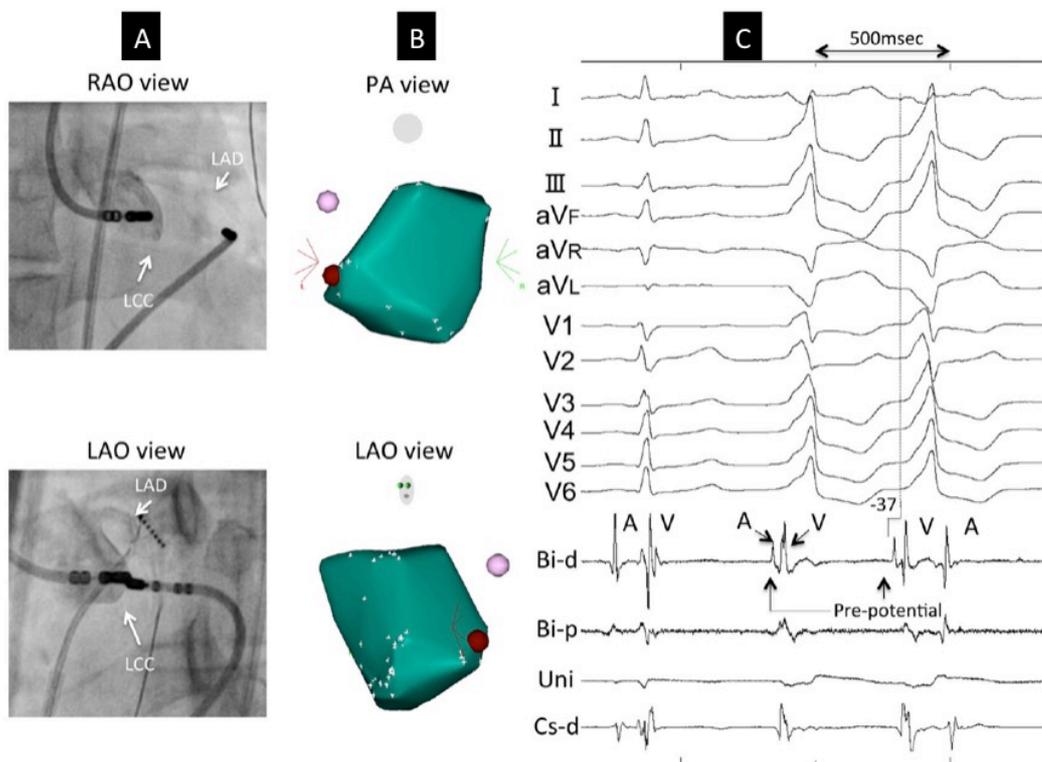


Abbildung 12: A) Erfolgreiche Ablationsstelle in der linkskoronaren Aortenklappentasche (LCC) in einer fluoroskopischen RAO- und LAO-Darstellung. B) 3-D-Map der Aortenwurzel. Der rote Punkt markiert die Ablationsstelle. Der rosa Punkt stellt den linken Hauptstamm dar. C) Nachweis eines lokalen prä-systolischen Potenzials mit einer Vorzeitigkeit von  $-37$  ms.

Dieses Phänomen wurde bereits 2002 von Ouyang et al. beschrieben und konnte hier bestätigt werden [103–105]. Daten bezüglich prä-systolischer Potenziale unterhalb der Aortenklappentaschen sind jedoch limitiert. So konnte in dieser Arbeit ein prä-systolisches Potenzial nur bei 13 % (3/22) der Patienten in Gruppe 2 festgestellt werden (91 vs. 13 %;  $P < 0,001$ ; s. Abbildung 13).

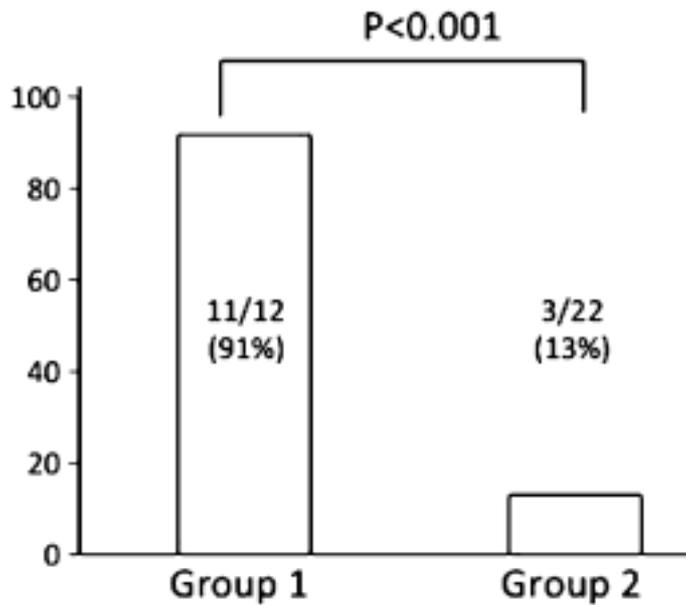


Abbildung 13: Verteilung von präsystemischen Potenzialen im Bereich der frühesten Aktivierung. Gruppe 1 repräsentiert VA aus den Aortenklappentaschen und Gruppe 2 repräsentiert VA unterhalb der Aortenklappentaschen.

Pacemapping-Manöver mit identischer QRS-Morphologie verglichen zur klinischen VA konnten in Gruppe 1 erfolgreich bei zehn von elf Patienten durchgeführt werden, wohingegen unterhalb der Aortenklappentaschen im LVOT bei keinem Patienten ein akkurates Pacemapping-Manöver möglich war.

In einer multivariaten Analyse erwies sich das Vorhandensein präsystemischer Potenziale innerhalb der Aortenklappentaschen als unabhängiger Prädiktor (OR 30,003; 95 % (KI): 2,638-341,245,  $P = 0,006$ ). Dies kann bei Fehlen der Potenziale in den Aortenklappentaschen auf einen Ursprung unterhalb der Aortenklappentaschen hindeuten.

In der Zusammenschau konnten in dieser Arbeit präsystemische Potenziale als unabhängiger Prädiktor für den Ursprung einer VA aus den Aortenklappentaschen nachgewiesen werden, wohingegen ein  $Q\text{-aVL/aVR} > 1,45$  und das Fehlen von präsystemischen Potenzialen in den Aortenklappentaschen auf einen Ursprung unterhalb der Aortenklappentaschen hinweisen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde der Stellenwert der Katheterablation bei ventrikulären Arrhythmien untersucht. Bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und stattgehabtem Myokardinfarkt kann es im zeitlichen Verlauf zu einer Narben- und Fibroseentwicklung kommen, die das Substrat für anhaltende ventrikuläre Tachykardien darstellt. Dieses arrhythmogene Substrat befindet sich in der Regel subendokardial oder subepikardial. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass zur Behandlung der klinischen VA bei keinem Patienten mit einem anterioren Myokardinfarkt ein epikardialer Zugang notwendig war, wohingegen 15 % der Patienten mit einem posterioren Myokardinfarkt einen epikardialen Eingriff benötigten. Insgesamt konnte die klinische VA bei 24 von 30 Patienten (80 %) erfolgreich mittels Katheterablation akut behandelt werden. Die Rezidivfreiheit lag über einen Zeitraum von  $21 \pm 16$  Monaten in der anterioren Gruppe bei 60 % (18 von 30 Patienten) und in der posteroinferioren Gruppe bei 55 % (22 von 40 Patienten). In der Zusammenschau konnte gezeigt werden, dass trotz hoher Akuterfolgsraten von hohen Rezidivraten im Langzeitverlauf bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung auszugehen ist. Ein limitierender Faktor dieser Arbeit war die Tatsache, dass die Katheterablation einer ständigen Evolution neuer Technologien unterliegt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren sogenannte 3D-HD-Maps der Ventrikel noch nicht etabliert. Alle 3D-Maps in den großen randomisierten Studien zu diesem Thema – und auch in dieser Arbeit – wurden mittels Point-by-Point-Maps erstellt. HD-Maps zählen heute zum Goldstandard und ermöglichen eine genauere Visualisierung des fibrotischen Areals mit den kritischen Bestandteilen eines Reentry-Mechanismus.

Die Ablationsergebnisse bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie waren allerdings nicht auf andere Formen struktureller Herzerkrankungen übertragbar, da bei Patienten mit einem stattgehabten Myokardinfarkt die Narbe bzw. Fibrose umschrieben ist und damit der zugrunde liegende Makroreentry der Tachykardie insgesamt einfacher beurteilbar ist. Bei der dilatativen Kardiomyopathie oder anderen strukturellen Herzerkrankungen wie etwa der ARVC ist häufiger von einer epikardialen Beteiligung auszugehen. So kann der Makroreentry unter Umständen das Endokardium und das Epikardium miteinbeziehen. Hierdurch können unter anderem mittmyokardiale oder epikardiale Substrate eine relevante Rolle spielen und die Erfolgsaussichten nach Katheterablation aufgrund einer möglicherweise schlechteren Erreichbarkeit der pathologischen Areale einschränken. Diese Fragestellung wurde in einer

Arbeit bei Patienten mit einer zugrunde liegenden ARVC untersucht. Es wurde eine rein endokardiale Ablation stringent durchgeführt und nur ein epikardialer Eingriff durchgeführt, wenn postablationem die klinische Arrhythmie weiterhin induzierbar war oder endokardial keine Fibrose oder Narbe vorhanden war. Ziel war es, unnötige epikardiale Eingriffe aufgrund ihres erhöhten intraprozeduralen Risikos zu vermeiden, aber auch, das Risiko von Adhäsionen zu minimieren, da jeder epikardiale Zugang Verklebungen des Perikards fördert und zukünftige Eingriffe erschwert und als Ultima Ratio nur noch eine chirurgische Fensterung und manuelle Öffnung des Perikards möglich ist. Mit diesem Ansatz konnte gezeigt werden, dass die Rezidivrate nach einem Kathetereingriff bei 69 % lag, nach multiplen Eingriffen aber auf 55 % – über einen Langzeit-Nachbeobachtungszeitraum von ca. fünf Jahren – gesenkt werden konnte. Dies liegt zum Teil im Voranschreiten der Grunderkrankung begründet. Nicht unerhebliche Rezidivraten konnten auch bei Patienten mit einer nichtischämischen dilatativen Kardiomyopathie als Grunderkrankung festgestellt werden. So lag die Rezidivrate hier bei 54 % (52 von 96 Patienten) nach erfolgter Katheterablation über einen Nachbeobachtungszeitraum von 56 Monaten. Die Frage nach der qualitativen Beurteilung der Rezidive ist allerdings noch nicht abschließend geklärt. So konnte gezeigt werden, dass bei 54 % der Patienten (28 von 52) mit einem Rezidiv dieses in Form von Clustern auftrat, wobei die Häufigkeit mit fortschreitender Zeit tendenziell zunahm. Bei Patienten mit einem Cluster war die Mortalität höher als bei Patienten ohne Cluster. In einer Prädiktoranalyse erwiesen sich in dieser Arbeit die LVEF < 30 % sowie ein endo- und epikardiales Narben- und Fibroseareal als signifikant hinsichtlich des Auftretens von VT-Clustern.

Die Notwendigkeit einer epikardialen Ablation bei epikardialem Substrat und frustraner endokardialer Ablation ist unstrittig. Jedoch stellt eine epikardiale Ablation nach wie vor einen Hochrisikoeingriff dar. Typische punktions- und ablationsassoziierte Komplikationen wurden vielfach beschrieben und analysiert. Um dieses typische Komplikationsprofil zu reduzieren, wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Punktionstechniken und Punktionsmaterialien evaluiert. In einer weiteren Arbeit wurden deshalb zwei verschiedene Punktionstechniken beurteilt, um einen sicheren epikardialen Zugang zu gewährleisten. So wurde ein inferiorer mit einem anterioren epikardialen Zugangsweg verglichen. Hier zeigte sich ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko bei einem inferioren Zugangsweg. Punktionsbedingte Verletzungen abdominaler Organsysteme traten nur in der inferioren Gruppe auf. Blutungskomplikationen konnten allerdings in beiden Gruppen festgestellt werden und spiegeln die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung für einen epikardialen Eingriff wider.

Die Katheterablation VA bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung gilt unstrittig als ein effektives Verfahren und ist der Goldstandard. Jedoch stellen komplexe, idiopathische VA weiterhin eine Herausforderung dar. Arrhythmien aus dem linksventrikulären Summit gelten als nur schwer über einen endokardialen Zugangsweg erreichbar. Eine epikardiale Ablation dieser VA ist in der Regel – aufgrund der anatomischen Nähe zu den epikardial gelegenen Herzkranzgefäßen – nicht möglich. So konnte in einer weiteren Arbeit gezeigt werden, dass über einen transseptalen Zugangsweg VA aus dem LVOT und LVS erreichbar sind und sicher mittels Katheterablation behandelt werden können. Allerdings stellt die präprozedurale, elektrokardiografische Beurteilung der genauen anatomischen Lokalisation eine Herausforderung dar. So hat das EKG von VA aus dem LVOT/LVS große Ähnlichkeit mit VA aus den Aortenklappentaschen. Diesbezüglich wurden elektrokardiografische und elektrophysiologische Parameter analysiert, um die Ursprungslokalisierung dieser VA besser einordnen zu können. Hier zeigte sich, dass das Vorhandensein präsystemischer Potenziale in den Aortenklappentaschen einen unabhängigen Prädiktor zur Differenzierung des Ursprungsortes darstellt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Katheterablation VA bei Patienten mit strukturell gesundem Herzen, aber auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung in den letzten Jahren etabliert hat und eine wichtige therapeutische Säule darstellt. Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren durch neue innovative Ansätze eine Verbesserung der Langzeitergebnisse gerade bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung erreicht werden kann.

## 6. REFERENZEN

1. Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation*. 1979 Nov;60(5):998–1003. doi: 10.1161/01.cir.60.5.998. PMID: 487558
2. Bigger J, Dresdale R, Heissenbuttel R, Weld FM, Wit AL. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 1977;19:255–300.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.
4. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL Jr, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):e155–e205. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.03.014. Epub 2019 May 10. PMID: 31102616
5. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1647–70.
6. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748–54. doi: 10.1161/01.cir.102.7.748. PMID: 10942742

7. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1576–83. doi: 10.1056/NEJM199711273372202. PMID: 9411221
8. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):165–71. doi: 10.1001/jama.295.2.165. PMID: 16403928.
9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996 Dec 26;335(26):1933–40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601. PMID: 8960472.
10. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML; MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 21;43(8):1459–65. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.038. PMID: 15093884.
11. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008 Sep 4;359(10):1009–17. doi: 10.1056/NEJMoa071098. PMID: 18768944; PMCID: PMC2922510.
12. Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013 Jun;6(3):562–8. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000392. Epub 2013 May 14. PMID: 23673907.
13. Berte B, Sacher F, Venlet J, Andreu D, Mahida S, Aldhoon B, DE Potter T, Sarkozy A, Tavernier R, Andronache M, Deneke T, Kautzner J, Berruezo A, Cochet H, Zeppenfeld K, Jaïs P. VT Recurrence After Ablation: Incomplete Ablation or Disease

- Progression? A Multicentric European Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jan;27(1):80–7. doi: 10.1111/jce.12858. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26471955.
14. Wasserman E, Yules J. Cardiac aneurysm with ventricular tachycardia: case report and brief review of the literature. *Ann Intern Med* 1953;39: 948–56.
  15. Couch OA. Cardiac aneurysm with ventricular tachycardia and subsequent excision of aneurysm; case report. *Circulation* 1959;20: 251–3.
  16. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms. *Circulation* 1978;57: 431–40.
  17. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Spear JF, Kastor JA, Moore EN. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 2. Endocardial mapping. *Circulation* 1978;57:440–7.
  18. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982;248:851–5.
  19. Huang SK, Bharati S, Graham AR, Lev M, Marcus FI, Odell RC. Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy—a new method of catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:349–58.
  20. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992;85:1666–74.
  21. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1647–70.
  22. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2657–65. doi: 10.1056/NEJMoa065457. PMID: 18160685; PMCID: PMC2390777.
  23. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS; Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *VTACH study group.Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61755-4. PMID: 20109864
  24. Muser D, Santangeli P, Castro SA, et al. Longterm outcome after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004328.

25. Muser D, Liang JJ, Pathak RK, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of electrical storm in nonischemic dilated cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:767–78.
26. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) study. *Circulation* 2014;129:728–36.
27. Zeppenfeld K. Ventricular tachycardia ablation in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4:1123–40.
28. Oloriz T, Silberbauer J, Maccabelli G, et al. Catheter ablation of ventricular arrhythmia in nonischemic cardiomyopathy: anteroseptal versus inferolateral scar subtypes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:414–23.
29. Haqqani HM, Tschabrunn CM, Tzou WS, et al. Isolated septal substrate for ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: incidence, characterization, and implications. *Heart Rhythm* 2011;8:1169–76.
30. Desjardins B, Yokokawa M, Good E, et al. Characteristics of intramural scar in patients with nonischemic cardiomyopathy and relation to intramural ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:891–7.
31. Betensky BP, Kapa S, Desjardins B, et al. Characterization of trans-septal activation during septal pacing: criteria for identification of intramural ventricular tachycardia substrate in nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1123–30.
32. Liang JJ, D’Souza BA, Betensky BP, et al. Importance of the interventricular septum as part of the ventricular tachycardia substrate in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4:1155–62.
33. Briceño DF, Enriquez A, Liang JJ, et al. Septal coronary venous mapping to guide substrate characterization and ablation of intramural septal ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol EP* 2019; 5:789–800.
34. Sosa E, Scanavacca M, d’Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:5316.
35. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, Tedrow U, Nault I, Steven D, Hocini M, Koplan B, Leroux L, Derval N, Seiler J, Wright MJ, Epstein L, Haissaguerre M, Jais P, Stevenson WG. Epicardial Ventricular Tachycardia Ablation. A Multicenter Safety

- Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2366–2372.
36. Schmidt B, Chun KRJ, Baensch D, Baensch D, Antz M, Koektuerk B, Tilz RR, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: Epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1746–1752.
  37. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM (1997) Mechanisms of idiopathic left ventricular tachycardia. *J CardiovascElectrophysiol* 8:571–583
  38. Antzelevitch C, Bernstein MJ, Feldman HN, Moe GK. Parasystole, reentry, and tachycardia: a canine preparation of cardiac arrhythmias occurring across inexcitable segments of tissue. *Circulation*. 1983; 68:1101–1115. doi: 10.1161/01.cir.68.5.1101
  39. Enriquez A, Frankel DS, Baranchuk A. Pathophysiology of ventricular tachyarrhythmias. From automaticity to reentry. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2017;28:149–56.
  40. Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, Baranchuk A, Burri H, Campbell KB, Chung MK, Enriquez A, Heidebuchel H, Kutuyifa V, Krishnan K, Leclercq C, Ozcan EE, Patton KK, Shen W, Tisdale JE, Turagam MK, Lakkireddy D. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice : A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Jan;57(1):5–26. doi: 10.1007/s10840-019-00655-3. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31828560.
  41. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation*. 2020 Apr 28;141(17):1404–1418. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339046.
  42. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol E J, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators *Circulation*. 1998 Dec 8;98(23):2567–73. doi: 10.1161/01.cir.98.23.2567.
  43. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877–83. doi: 10.1056/NEJMoa013474. Epub 2002 Mar 19.

44. Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, Newman D, Connolly SJ. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J*. 2002 Aug;144(2):282–9. doi: 10.1067/mhj.2002.124049. PMID: 12177646
45. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, Furniss S, Kühlkamp V, Lacroix D, DE Chillou C, Almendral J, Caponi D, Kuck KH, Kottkamp H. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Jan;21(1):47–53. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01563.x. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19656251
46. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Oliveira F, Ramires JA. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1442–9. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00606-9. PMID: 10807445
47. Woie L, Eftestøl T, Engan K, Kvaløy JT, Nilsen DW, Ørn S. The heart rate of ventricular tachycardia following an old myocardial infarction is inversely related to the size of scarring. *Europace*. 2011 Jun;13(6):864–8. doi: 10.1093/europace/euq466. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21227951
48. Ciaccio EJ. Dynamic relationship of cycle length to reentrant circuit geometry and to the slow conduction zone during ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7):1017–24. doi: 10.1161/01.cir.103.7.1017. PMID: 11181479
49. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, Gima J, Wiener I, Mahajan A, Boyle NG, Shivkumar K. Distribution of late potentials within infarct scars assessed by ultra high-density mapping. *Heart Rhythm*. 2010 Dec;7(12):1817–24. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.07.032. Epub 2010 Aug 1. PMID: 20682358
50. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P. 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*. 2008 Jan 29;117(4):462–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.686534. Epub 2008 Jan 2.
51. Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, Dickfeld TL, Gonzalez MD, Hsia HH, Schuger CD, Beckman KJ, Bogun FM, Pollak SJ, Bhandari AK. Long-Term Success of Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation of Sustained Ventricular Tachycardia: Post-Approval THERMOCOOL VT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16;67(6):674–683. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.041. PMID: 26868693

52. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. *Circulation*. 2008 Dec 16; 118(25):2773–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.788604. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19064682
53. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelman H, Wilber D, Wharton JM, Stevenson W. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1905–14. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00615-x. PMID: 10841242
54. Wasmer K, Reinecke H, Heitmann M, Dechering DG, Reinke F, Lange PS, Frommeyer G, Kochhäuser S, Leitz P, Eckardt L, Köbe J Clinical, procedural and long-term outcome of ischemic VT ablation in patients with previous anterior versus inferior myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2020 Oct;109(10):1282–1291. doi: 10.1007/s00392-020-01622-z. Epub 2020 Mar 10.
55. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373(9671):1289–1300.
56. Saguner AM, Duru F, Brunckhorst CB. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A challenging disease of the intercalated disc. *Circulation*. 2013;128(12):1381–1386.
57. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes M, Buja G, Thiene G. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2003;108:3084–3091.
58. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes M, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior

- ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010;122(12):1144–1152.
59. Thiene G, Basso C, Calabrese F, Angelini A, Valente M. Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz*. 2000;25(3):210–215.
  60. Te Riele ASJM, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg JA, Murray B, Tichnell C, Judge DP, Van Der Heijden JF, Cramer MJM, Velthuis BK, Bluemke DA, Zimmerman SL, Kamel IR, Hauer RNW, Calkins H, Tandri H. Mutation-Positive Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: The Triangle of Dysplasia Displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(12):1311–1320.
  61. Naneix AL, Perier MC, Beganton F, Jouven X, Lorin De La Grandmaison G. Sudden adult death: An autopsy series of 534 cases with gender and control comparison. *J Forensic Leg Med*. 2015;32:10–15
  62. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce l B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes M, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015:ehv162.
  63. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, Bhonsale A, Nazarian S, Judge DP, Russell SD, Abraham T, Calkins H, Tandri H. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(3):499–505.
  64. Müssigbrodt A, Efimova E, Knopp H, Bertagnolli L, Dages N, Richter S, Husser D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Should all Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy undergo Epicardial Catheter Ablation? *J Interv Card Electrophysiol*. 2016:1–16.
  65. Desjardins B, Morady F, Bogun F. Effect of epicardial fat on electroanatomical mapping and epicardial catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(16):1320–1327.
  66. Komatsu Y, Daly M, Sacher F, Cochet H, Denis A, Derval N, Jesel L, Zellerhoff S, Lim HS, Jadidi A, Nault I, Shah A, Roten L, Pascale P, Scherr D, Aurillac-Lavignolle V, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P. Endocardial ablation to eliminate epicardial arrhythmia substrate in scar-related ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1416–1426
  67. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham

- T, Russell SD, Sinha S, Judge DP, Bluemke DA, Marine JE, Calkins H. Long-Term Efficacy of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):432–440
68. Bai R, Biase L Di, Shivkumar K, Mohanty P, Tung R, Santangeli P, Saenz LC, Vacca M, Verma A, Khaykin Y, Mohanty S, Burkhardt DJ, Hongo R, Beheiry S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Santarelli P, Sanchez J, Tondo C, Natale A. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4(4):478–485.
  69. Santangeli P, Zado ES, Supple G, Haqqani HM, Garcia FC, Tschabrunn C, Callans DJ, Lin D, Dixit S, Hutchinsoson MD, Callans DJ, Riley M, Marchlinski FE. Long-Term Outcome with Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015.
  70. Marchlinski FE. Electroanatomic Substrate and Outcome of Catheter Ablative Therapy for Ventricular Tachycardia in Setting of Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110(16):2293–2298.
  71. Verma, A., Kilicaslan, Fethi, Schweikert, Robert A, Natale A. Short- and Long-Term Success of Substrate-Based Mapping and Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Circulation.* 2005;111(24):3209–3216.
  72. Romero J, Patel K, Briceno D, Alviz I, Gabr M, Diaz JC, Trivedi C, Mohanty S, Rocca DD, Al-Ahmad A, Yang R, Rios S, Cerna L, Du X, Tarantino N, Zhang XD, Lakkireddy D, Natale A, Di Biase L. Endo-epicardial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020 Jun 1. doi: 10.1111/jce.14593.
  73. Piers SR, Tao Q, van Huls van Taxis CF, Schaliij MJ, van der Geest RJ, Zeppenfeld K. Contrast-enhanced MRI-derived scar patterns and associated ventricular tachycardias in nonischemic cardiomyopathy: implications for the ablation strategy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:875–883. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000537.
  74. Sasaki T, Miller CF, Hansford R, Zipunnikov V, Zviman MM, Marine JE, Spragg D, Cheng A, Tandri H, Sinha S, Kolandaivelu A, Zimmerman SL, Bluemke DA,

- Tomaselli GF, Berger RD, Halperin HR, Calkins H, Nazarian S. Impact of nonischemic scar features on local ventricular electrograms and scar-related ventricular tachycardia circuits in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1139–1147. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000159.
75. Cano O, Hutchinson M, Lin D, Garcia F, Zado E, Bala R, Riley M, Cooper J, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans D, Marchlinski FE. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:799–808. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.032.
  76. Liuba I, Frankel DS, Riley MP, Hutchinson MD, Lin D, Garcia FC, Callans DJ, Supple GE, Dixit S, Bala R, Squara F, Zado ES, Marchlinski FE. Scar progression in patients with nonischemic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014;11:755–762. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.02.012.
  77. Dinov B, Arya A, Schratte A, Schirripa V, Fiedler L, Sommer P, Bollmann A, Rolf S, Piorkowski C, Hindricks G. Catheter ablation of ventricular tachycardia and mortality in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can noninducibility after ablation be a predictor for reduced mortality? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:598–605. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002295.
  78. Piers SR, Leong DP, van Huls van Taxis CF, Tayyebi M, Trines SA, Pijnappels DA, Delgado V, Schalij MJ, Zeppenfeld K. Outcome of ventricular tachycardia ablation in patients with nonischemic cardiomyopathy: the impact of noninducibility. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:513–521. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000089.
  79. Arya A, Bode K, Piorkowski C, Bollmann A, Sommer P, Gaspar T, Wetzel U, Husser D, Kottkamp H, Hindricks G. Catheter ablation of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy: acute results and its effect on longterm msurvival. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:1504–1509. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02835.x.
  80. Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2):566–573
  81. Lunati M, Gasparini M, Bocchiardo M, Curnis A, Landolina M, Carboni A, Luzzi G, Zanotto G, Ravazzi P, Magenta G, Denaro A, Distefano P, Grammatico A, InSync ICD Italian Registry Investigators. Clustering of ventricular tachyarrhythmias in heart

- failure patients implanted with a biventricular cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(12):1299–1306
82. Grom A, Baron TW, Faber TS, Brunner M, Bode C, Zehender M. Clusters of life-threatening ventricular arrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators: prevalence, characteristics, and risk stratification. *Clin Cardiol* 2001; 24(4):330–333
  83. Stuber T, Eigenmann C, Delacrétaiz E (2005) Characteristics and relevance of clustering ventricular arrhythmias in defibrillatorrecipients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(7):702–707
  84. Wood MA, Simpson PM, Stambler BS, Herre JM, Bernstein RC, Ellenbogen KA. Long-term temporal patterns of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1995; 91(9):2371–2377
  85. Sapp, J. L. et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375, 111–121
  86. Kumar, S. et al. “Needle-in-needle” epicardial access: Preliminary observations with a modified technique for facilitating epicardial interventional procedures. *Hear. Rhythm* 2005; 12, 1691–1697.
  87. Di Biase, L. et al. Initial international multicenter human experience with a novel epicardial access needle embedded with a real-time pressure/frequency monitoring to facilitate epicardial access: Feasibility and safety. *Hear. Rhythm* 2017; 14, 981–988
  88. Silberbauer J, Gomes J, O’Nunain S, Kirubakaran S, Hildick-Smith D, McCready J. Coronary Vein Exit and Carbon Dioxide Insufflation to Facilitate SubxiphoidEpicardial Access for Ventricular Mapping and Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017 May;3(5):514–521.
  89. Greenbaum AB, Rogers T, Gaetano Paone G, Flynn SE, Guerrero ME, O’Neill WW, Lederman RJ. Intentional Right Atrial Exit and Carbon Dioxide Insufflation to Facilitate Subxiphoid Needle Entry Into the Empty Pericardial Space: First Human Experience *JACC Clin Electrophysiol* 2015 Oct;1(5):434–441.
  90. Yamada T, Litovsky SH, Kay GN. The Left Ventricular Ostium: An Anatomic concept relevant to idiopathic ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1:396–404

91. Tada H, Nogami A, Naito S, Fukazawa H, Horie Y, Kubota S, Okamoto Y, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K. Left ventricular epicardial outflow tract tachycardia: a new distinct subgroup of outflow tract tachycardia. *Jpn Circ J.* 2001; 65:723–730
92. Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Okada T, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, Inden Y, Murohara T, Plumb VJ, Kay GN. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit: Anatomic concepts relevant to ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:616–623
93. Ito S, Tada H, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Hoshizaki H, Miyamori I, Oshima S, Taniguchi K, Nogami A. Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003 Dec;14(12):1280–6. doi: 10.1046/j.1540-8167.2003.03211.x. PMID: 14678101.
94. Tokuda M, Kojodjojo P, Epstein LM, Koplan BA, Michaud GF, Tedrow UB, Stevenson WG, John RM. Outcomes of cardiac perforation complicating catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011 Oct;4(5):660–6. doi: 10.1161/CIRCEP.111.963413. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21753037.
95. Hachiya H, Hirao K, Sasaki T, Higuchi K, Hayashi T, Tanaka Y, Kawabata M, Isobe M. Novel ECG Predictor of difficult cases of outflow tract ventricular tachycardia. *Circ J.* 2010; 74:256–261
96. McAlpine WA. *Heart and Coronary Arteries.* New York: Springer-Verlag; 1975.
97. Jauregui Abularach ME, Campos B, Park KM, Tschabrunn CM, Frankel DS, Park RE, Gerstenfeld EP, Mountantonakis S, Garcia FC, Dixit S, Tzou WS, Hutchinson MD, Lin D, Riley MP, Cooper JM, Bala R, Callans DJ, Marchlinski FE. Ablation of ventricular arrhythmias arising near the anterior epicardial veins from the left sinus of Valsalva region: ECG features, anatomic distance, and outcome. *Heart rhythm.* 2012; 9:865–873
98. Pons M, Beck L, Leclercq F, Ferriere M, Albat B, Davy JM. Chronic left main coronary artery occlusion: a complication of radiofrequency ablation of idiopathic left ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997, 20:1874–1876
99. Tschabrunn CM, Roujol S, Dorman NC, Nezafat R, Josephson ME and Anter E. High-Resolution Mapping of Ventricular Scar: Comparison between Single and Multi-Electrode Catheters. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Jun;9(6):10.1161/CIRCEP.115.003841 e003841.

100. Yamada T, Murakami Y, Yoshida N, Okada T, Shimizu T, Toyama J, Yoshida Y, Tsuboi N, Muto M, Inden Y, Hirai M, Murohara T, McElderry HT, Epstein AE, Plumb VJ, Kay GN. Preferential conduction across the ventricular outflow septum in ventricular arrhythmias originating from the aortic sinus cusp. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 28;50(9):884–91. doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.021. Epub 2007 Aug 13.
101. Yamada T, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Doppalapudi H, Yoshida N, Inden Y, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Kay GN. Idiopathic left ventricular arrhythmias originating adjacent to the left aortic sinus of valsalva: electrophysiological rationale for the surface electrogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:170–176
102. Hachiya H, Aonuma K, Yamauchi Y, Harada T, Igawa M, Nogami A, Iesaka Y, Hiroe M, Marumo F. Electrocardiographic characteristics of left ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 23:1930–1934.
103. Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, Hebe J, Volkmer M, Goya M, Burns M, Antz M, Ernst S, Cappato R, Kuck KH. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6;39(3):500–8. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01767-3.
104. Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, Okada T, Tsuboi N, Inden Y, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Singh SP, Kay GN. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 8;52(2):139–47. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.040. PMID: 18598894
105. Kumagai K, Fukuda K, Wakayama Y, Sugai Y, Hirose M, Yamaguchi N, Takase K, Yamauchi Y, Takahashi A, Aonuma K, Shimokawa H. Electrocardiographic characteristics of the variants of idiopathic left ventricular outflow tract ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 May;19(5):495–501. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01085.x. Epub 2008 Feb 4.

## 7. SCHRIFTENVERZEICHNIS DES VERFASSERS

### *(Geteilte) Erstautorenschaften/Letztautorenschaften*

1. **Mathew S**, Fraebel C, Johnson V, Abdelgwad S, Schneider N, Müller P, Chasan R, Hamm C, Schmitt J. Cardiac arrhythmias in patients with SARS-CoV-2 infection and effects of the lockdown on invasive rhythmological therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2020 Dec 23. doi: 10.1007/s00399-020-00734-3. Online ahead of print. PMID: 33355696
2. Hashiguchi N, Schenker N, Rottner L, Reißmann B, Rillig A, Maurer T, Lemes C, Kuck KH, Ouyang F, **Mathew S**. Absence of detectable effect of radiotherapy and chemotherapy for breast cancer on the presence of low voltage areas in patients receiving left atrial catheter ablation. *Acta Cardiol.* 2020 Sep 11:1–8. doi: 10.1080/00015385.2020.1812892. Online ahead of print. PMID: 32914694
3. **Mathew S**, Feickert S, Fink T, Rillig A, Reissmann B, Rottner L, Hashiguchi N, Wohlmuth P, Maurer T, Lemes C, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Epicardial access for VT ablation: analysis of two different puncture techniques, incidence of adhesions and complication management. *Clin Res Cardiol.* 2020 Jul 27. doi: 10.1007/s00392-020-01711-z. Online ahead of print. PMID: 32719917
4. Rottner L, **Mathew S**, Reissmann B, Warneke L, Martin I, Lemes C, Maurer T, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A, Rillig A. Feasibility, safety, and acute efficacy of the fourth-generation cryoballoon for ablation of atrial fibrillation: Another step forward? *Clin Cardiol.* 2020 Apr;43(4):394–400. doi: 10.1002/clc.23328. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32097501
5. **Mathew S**, Rottner L, Warneke L, Maurer T, Lemes C, Hashiguchi N, Reißmann B, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A, Rillig A. Initial experience and procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the fourth-generation cryoballoon – a step forward? *Acta Cardiol.* 2019 Oct 19:1–6. doi: 10.1080/00015385.2019.1677373. Online ahead of print. PMID: 31630633

6. **Mathew S**, Saguner AM, Schenker N, Kaiser L, Zhang P, Yashuiro Y, Lemes C, Fink T, Maurer T, Santoro F, Wohlmuth P, Reißmann B, Heeger CH, Tilz R, Wissner E, Rillig A, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Sequential Approach. *J Am Heart Assoc.* 2019 Mar 5;8(5):e010365. doi: 10.1161/JAHA.118.010365. PMID: 30813830
7. Santoro F, Metzner A, Scholz L, Brunetti ND, Heeger CH, Rillig A, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Fink T, Inaba O, Hashiguchi N, Kuck KH, Ouyang F, **Mathew S**. Prognostic significance of ventricular tachycardia clustering after catheter ablation in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2018 Oct 22. doi: 10.1007/s00392-018-1384-2.
8. Kamioka M, **Mathew S**, Lin T, Metzner A, Rillig A, Deiss S, Rausch P, Lemes C, Makimoto H, Hu H, Liang D, Wissner E, Tilz RR, Kuck KH, Ouyang F. Electrophysiological and electrocardiographic predictors of ventricular arrhythmias originating from the left ventricular outflow tract within and below the coronary sinus cusps. *Clin Res Cardiol.* 2015 Jul;104(7):544–54. doi: 10.1007/s00392-015-0817-4. Epub 2015 Jan 30.
9. Ouyang F, **Mathew S**, Wu S, Kamioka M, Metzner A, Xue Y, Ju W, Yang B, Zhan X, Rillig A, Lin T, Rausch P, Deiß S, Lemes C, Tönnis T, Wissner E, Tilz RR, Kuck KH, Chen M. Ventricular arrhythmias arising from the left ventricular outflow tract below the aortic sinus cusps: mapping and catheter ablation via transseptal approach and electrocardiographic characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Jun;7(3):445–55. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001690. Epub 2014 May 2. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Oct;7(5):996.
10. Yoshiga Y, **Mathew S**, Wissner E, Tilz R, Fuernkranz A, Metzner A, Rillig A, Konstantinidou M, Igarashi M, Kuck KH, Ouyang F. Correlation between substrate location and ablation strategy in patients with ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2012 Aug;9(8):1192–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.058. Epub 2012 Mar 30.

## *Co-Autorenschaften*

1. Rottner L, Heeger CH, Lemes C, Wohlmuth P, Maurer T, Reissmann B, Fink T, **Mathew S**, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A, Rillig A. Quantification of Left Atrial Fibrosis in Patients After Pulmonary Vein Isolation Using the Second-Generation Cryoballoon. *Int Heart J.* 2021 Jan 30;62(1):65-71. doi: 10.1536/ihj.20-301. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33455982.
2. Fink T, Vogler J, Heeger CH, Sano M, Sciacca V, Reissmann B, Wohlmuth P, Keelani A, Schütte C, Eitel C, Eitel I, Maurer T, Rottner L, Rillig A, **Mathew S**, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Impact of Left Atrial Appendage Closure on LAA Thrombus Formation and Thromboembolism After LAA Isolation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Dec 14;6(13):1687–1697. doi: 10.1016/j.jacep.2020.07.003. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33334448
3. Reissmann B, Heeger CH, Opitz K, Schlüter M, Wohlmuth P, Rottner L, Fink T, Gerds-Li JH, **Mathew S**, Lemes C, Maurer T, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Schöppenthau D, Metzner A. Clinical outcomes of cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation: Impact of intraprocedural heart rhythm. *Cardiol J.* 2020 Nov 3. doi: 10.5603/CJ.a2020.0147. Online ahead of print. PMID: 33140384
4. Porterfield C, J Gora P, Wystrach A, Rossi P, Rillo M, A Sebag F, Giuggia M, Mantica M, Dorszewski A, Eldadah Z, Volpicelli M, Bottoni N, Jøns C, T Hollis Z, Dekker L, **Mathew S**, Schmitt J, Nilsson K.J Confirmation of Pulmonary Vein Isolation with High-Density Mapping: Comparison to Traditional Workflows. *J Atr Fibrillation.* 2020 Apr 30;12(6):2361. doi: 10.4022/jafib.2361. eCollection 2020 Apr-May. PMID: 33024494
5. Bejinariu AG, Makimoto H, Wakili R, **Mathew S**, Kosiuk J, Linz D, Steinfurt J, Dechering DG, Meyer C, Veltmann C, Kelm M, Frommeyer G, Eckardt L, Deneke T, Duncker D, Müller P. One-Year Course of Periprocedural Anticoagulation in Atrial Fibrillation Ablation: Results of a German Nationwide Survey. *Cardiology.* 2020 Aug 27:1–6. doi: 10.1159/000509399. Online ahead of print. PMID: 32854099

6. Fink T, Sciacca V, Heeger CH, Vogler J, Eitel C, Reissmann B, Rottner L, Rillig A, **Mathew S**, Maurer T, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A, Tilz RR Atrial fibrillation ablation in patients with pulmonary lobectomy or pneumectomy: Procedural challenges and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020 Aug 14. doi: 10.1111/pace.14041. Online ahead of print. PMID: 32794580
7. Fink T, Sciacca V, Feickert S, Metzner A, Lin T, Schlüter M, Tilz RR, Heeger CH, Maurer T, Reissmann B, Rottner L, **Mathew S**, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A. Outcome of cardiac tamponades in interventional electrophysiology. *Europace.* 2020 Aug 1;22(8):1240–1251. doi: 10.1093/europace/euaa080. PMID: 32500141
8. Zhang PP, Heeger CH, **Mathew S**, Fink T, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Huang Y, Riedl J, Schmoeckel M, Rillig A, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Left-lateral thoracotomy for catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia in patients with inaccessible pericardial access. *Clin Res Cardiol.* 2020 May 26. doi: 10.1007/s00392-020-01670-5. Online ahead of print. PMID: 32458110
9. Santoro F, Brunetti ND, Rillig A, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Fink T, Hashiguchi N, Leopizzi A, Mallardi A, **Mathew S**, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR, Metzner A, Heeger CH. Stroke and left atrial thrombi after cryoballoon ablation of atrial fibrillation: incidence and predictors. Results from a long-term follow-up. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May 23. doi: 10.1007/s11239-020-02148-x. Online ahead of print. PMID: 32447744
10. Heeger CH, Rexha E, Maack S, Rottner L, Fink T, **Mathew S**, Maurer T, Lemeš C, Rillig A, Wohlmuth P, Reissmann B, Tilz RR, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. A Reconduction After Second-Generation Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation - Impact of Different Ablation Strategies. *Circ J.* 2020 May 25;84(6):902–910. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1144. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32307357
11. Heeger CH, Subin B, Wissner E, Fink T, **Mathew S**, Maurer T, Lemes C, Rillig A, Wohlmuth P, Reissmann B, Tilz RR, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Second-generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Lessons from a five-year

- follow-up. *Int J Cardiol.* 2020 Aug 1;312:73–80. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.062. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32241572
12. Inaba O, Metzner A, Rottner L, **Mathew S**, Lemes C, Maurer T, Heeger C, John A, Hashiguchi N, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Reissmann B. Radiofrequency or cryoballoon ablation for index pulmonary vein isolation: What is the impact on long-term clinical outcomes after repeat ablation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 May;31(5):1068–1074. doi: 10.1111/jce.14432. Epub 2020 Mar 15. PMID: 32128924
  13. Fink T, Tilz RR, Heeger CH, Schlüter M, Feickert S, Rottner L, Reissmann B, Lemes C, Alessandrini H, Maurer T, **Mathew S**, Rillig A, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH. Management of arrhythmia recurrence in patients with pulmonary vein stenosis following atrial fibrillation ablation. *Europace.* 2019 Oct 1;21(10):1494–1501. doi: 10.1093/europace/euz187. PMID: 31327016
  14. Maurer T, **Mathew S**, Schlüter M, Lemes C, Riedl J, Inaba O, Hashiguchi N, Reißmann B, Fink T, Rottner L, Rillig A, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH. High-Resolution Imaging of LA Anatomy Using a Novel Wide-Band Dielectric Mapping System: First Clinical Experience. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Nov;5(11):1344–1354. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.020. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31753443
  15. Reissmann B, Plenge T, Heeger CH, Schlüter M, Wohlmuth P, Fink T, Rottner L, Tilz RR, **Mathew S**, Lemeš C, Maurer T, Lüker J, Sultan A, Bellmann B, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A, Steven D, Rillig A. Predictors of freedom from atrial arrhythmia recurrence after cryoballoon ablation for persistent atrial fibrillation: A multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Sep;30(9):1436–1442. doi: 10.1111/jce.14023. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31190440
  16. Chen H, Fink T, Zhan X, Chen M, Eckardt L, Long D, Ma J, Rosso R, **Mathew S**, Xue Y, Ju W, Wasmer K, Ma C, Yang J, Maurer T, Yang B, Heeger CH, Ho SY, Kuck KH, Wu S, Ouyang F. Inadvertent transseptal puncture into the aortic root: the narrow edge between luck and catastrophe in interventional cardiology. *Europace.* 2019 Jul 1;21(7):1106–1115. doi: 10.1093/europace/euz042. PMID: 30887036

17. Heeger CH, Abdin A, **Mathew S**, Reissmann B, Yalin K, Liosis S, Fink T, Proietti R, Eitel C, Vogler J, Lemeš C, Maurer T, Rillig A, Meyer-Saraei R, Graf T, Wohlmuth P, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A, Tilz RR. Efficacy and Safety of Cryoballoon Ablation in Patients With Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction – A Multicenter Study. *Circ J*. 2019 Jul 25;83(8):1653–1659. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0151. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31257357
18. Rottner L, Lemes C, Dotz I, Wohlmuth P, Schmidt T, **Mathew S**, Heeger CH, Reissmann B, Fink T, Rillig A, Frerker C, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A, Maurer T. The clip and the tip: Lessons learned from ablation of atrial fibrillation in patients postpercutaneous mitral valve repair. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Aug;30(8):1207–1214. doi: 10.1111/jce.13964. Epub 2019 May 21. PMID: 31045293
19. Santoro F, Rillig A, Sohns C, Pott A, Brunetti ND, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Fink T, Hashiguchi N, Sano M, **Mathew S**, Dahme T, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR, Metzner A, Heeger CH. Second-Generation Cryoballoon Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Persistent Left Superior Caval Vein. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 May;5(5):590–598. doi: 10.1016/j.jacep.2019.02.004. Epub 2019 Mar 27. PMID: 31122381
20. Santoro F, Metzner A, Brunetti ND, Heeger CH, **Mathew S**, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Fink T, Rottner L, Inaba O, Kuck KH, Ouyang F, Rillig A. Left atrial anterior line ablation using ablation index and inter-lesion distance measurement. *Clin Res Cardiol*. 2019 Sep;108(9):1009–1016. doi: 10.1007/s00392-019-01428-8. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30712147
21. Heeger CH, Rillig A, Geisler D, Wohlmuth P, Fink T, **Mathew S**, Tilz RR, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Santoro F, Inaba O, Sohns C, Huang Y, Alessandrini H, Dotz I, Schlüter M, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Left Atrial Appendage Isolation in Patients Not Responding to Pulmonary Vein Isolation. *Circulation*. 2019 Jan 29;139(5):712–715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037451. PMID: 30689416

22. Fink T, Schlüter M, Heeger CH, Lemeš C, Maurer T, Reissmann B, Rottner L, Santoro F, Tilz RR, Alessandrini H, Rillig A, **Mathew S**, Wohlmuth P, Fang Q, Lee R, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Combination of Left Atrial Appendage Isolation and Ligation to Treat Nonresponders of Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 Dec;4(12):1569–1579. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.022. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30573121
23. Fink T, Schlüter M, Heeger CH, Lemes C, Lin T, Maurer T, Metzner A, **Mathew S**, Reissmann B, Wohlmuth P, Rillig A, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Pulmonary vein stenosis or occlusion after catheter ablation of atrial fibrillation: long-term comparison of drug-eluting versus large bare metal stents. *Europace*. 2018 Oct 1;20(10):e148–e155. doi: 10.1093/europace/eux291. PMID: 29069364
24. Fink T, Rexha E, Schlüter M, Lemes C, Maurer T, Heeger CH, Reissmann B, Rottner L, Tönnis T, Ujeyl A, Krüger M, Portz N, Wohlmuth P, **Mathew S**, Ouyang F, Rillig A, Kuck KH, Metzner A. Positive impact of pulmonary vein isolation on biventricular pacing in nonresponders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2019 Mar;16(3):416–423. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.09.028. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30273766
25. Heeger CH, Bellmann B, Fink T, Bohnen JE, Wissner E, Wohlmuth P, Rottner L, Sohns C, Tilz RR, **Mathew S**, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Lüker J, Sultan A, Plenge T, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner I, Metzner A, Steven D, Rillig A. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in the elderly: A multicenter study. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1;278:108–113. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.090. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30287056
26. Hayashi K, Heeger CH, **Mathew S**, Maurer T, Lemes C, Riedl J, Reißmann B, Frerker C, Geidel S, Schmoeckel M, Saguner AM, Santoro F, Tilz RR, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Antegrade-transseptal approach for left ventricular tachyarrhythmia in patients with previous Mitraclip implantation. *Europace*. 2018 Sep 1;20(9):1527–1534. doi: 10.1093/europace/eux243. PMID: 29092036

27. Rottner L, Fink T, Heeger CH, Schlüter M, Goldmann B, Lemes C, Maurer T, Reißmann B, Rexha E, Riedl J, Santoro F, Wohlmuth P, **Mathew S**, Sohns C, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation. *Europace*. 2018 Sep 1;20(9):1459–1467. doi: 10.1093/europace/eux219. PMID: 29016779
28. Heeger CH, Tscholl V, Salloum O, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, Bellmann B, Roser M, **Mathew S**, Reißmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Goldmann B, Landmesser U, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Metzner A. What is the real recurrence rate after cryoballoon-based pulmonary vein isolation? Lessons from rhythm follow-up based on implanted cardiac devices with continuous atrial monitoring. *Heart Rhythm*. 2018 Dec;15(12):1844-1850. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.07.016. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30010056
29. Heeger CH, Metzner A, Schlüter M, Rillig A, **Mathew S**, Tilz RR, Wohlmuth P, Romero ME, Virmani R, Fink T, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Santoro F, Schmidt T, Ghanem A, Frerker C, Kuck KH, Ouyang F. Cerebral Protection During Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 30;7(13):e009005. doi: 10.1161/JAHA.118.009005. PMID: 29960991
30. Heeger CH, Schuette C, Seitelberger V, Wissner E, Rillig A, **Mathew S**, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Fink T, Inaba O, Hashiguchi N, Santoro F, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Time-to-effect guided pulmonary vein isolation utilizing the third-generation versus second generation cryoballoon: One year clinical success. *Cardiol J*. 2019;26(4):368–374. doi: 10.5603/CJ.a2018.0056. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29924380
31. Fink T, Schlüter M, Tilz RR, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, Rottner L, Santoro F, **Mathew S**, Rillig A, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Acute and long-term outcomes of epicardial left atrial appendage ligation with the second-generation LARIAT device: a high-volume electrophysiology center experience. *Clin Res*

- Cardiol. 2018 Dec;107(12):1139–1147. doi: 10.1007/s00392-018-1288-1. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29881879
32. Maurer T, Rottner L, Makimoto H, Reissmann B, Heeger CH, Lemes C, Fink T, Riedl J, Santoro F, Wohlmuth P, Volkmer M, **Mathew S**, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH, Sohns C. The best of two worlds? Pulmonary vein isolation using a novel radiofrequency ablation catheter incorporating contact force sensing technology and 56-hole porous tip irrigation. *Clin Res Cardiol.* 2018 Nov;107(11):1003–1012. doi: 10.1007/s00392-018-1270-y. Epub 2018 May 8. PMID: 29740700
  33. Reissmann B, Maurer T, Wohlmuth P, Krüger M, Heeger C, Lemes C, Fink T, Riedl J, Santoro F, **Mathew S**, Sohns C, Kuck KH, Ouyang F, Metzner A. Significant reduction of radiation exposure in cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Europace.* 2018 Apr 1;20(4):608–613. doi: 10.1093/europace/eux066. PMID: 28398484
  34. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, Wohlmuth P, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Riedl J, Sohns C, **Mathew S**, Kuck KH, Ouyang F. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Feb;11(2):e005250. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005250. PMID: 29449353
  35. Brooks S, Metzner A, Wohlmuth P, Lin T, Wissner E, Tilz R, Rillig A, **Mathew S**, Saguner A, Heeger C, Sohns C, Kuck KH, Ouyang F. Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: Lessons from 6-year clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 Feb;29(2):257–263. doi: 10.1111/jce.13401. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29216412
  36. Saguner AM, Maurer T, Wissner E, Santoro F, Lemes C, **Mathew S**, Sohns C, Heeger CH, Reißmann B, Riedl J, Fink T, Hayashi K, Wohlmuth P, Kuck KH, Ouyang F, Metzner A. Catheter ablation of atrial fibrillation in very young adults: a 5-year follow-up study. *Europace.* 2018 Jan 1;20(1):58–64. doi: 10.1093/europace/euw378. PMID: 28017937

37. Reissmann B, Budelmann T, Wissner E, Schlüter M, Heeger CH, **Mathew S**, Maurer T, Lemes C, Fink T, Rillig A, Santoro F, Riedl J, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Five-year clinical outcomes of visually guided laser balloon pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2018 May;107(5):405–412. doi: 10.1007/s00392-017-1199-6. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29285621
38. Reissmann B, Schlüter M, Santoro F, Maurer T, Heeger CH, Lemes C, Fink T, Riedl J, Rillig A, **Mathew S**, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Does Size Matter? Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation Using a Novel 25-mm Circular Mapping Catheter. *Circ J*. 2018 Feb 23;82(3):666–671. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0956. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29279459
39. Metzner A, Wissner E, Tsyganov A, Kalinin V, Schlüter M, Lemes C, **Mathew S**, Maurer T, Heeger CH, Reissmann B, Ouyang F, Revishvili A, Kuck KH. Noninvasive phase mapping of persistent atrial fibrillation in humans: Comparison with invasive catheter mapping. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018 Jul;23(4):e12527. doi: 10.1111/anec.12527. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271538
40. Makimoto H, Metzner A, Tilz RR, Lin T, Heeger CH, Rillig A, **Mathew S**, Lemeš C, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F. Higher contact force, energy setting, and impedance rise during radiofrequency ablation predicts charring: New insights from contact force-guided in vivo ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Feb;29(2):227–235. doi: 10.1111/jce.13383. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29116663
41. Maurer T, Metzner A, Ho SY, Wohlmuth P, Reißmann B, Heeger C, Lemes C, Hayashi K, Saguner AM, Riedl J, Sohns C, **Mathew S**, Kuck KH, Wissner E, Ouyang F. Catheter Ablation of the Superolateral Mitral Isthmus Line: A Novel Approach to Reduce the Need for Epicardial Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Oct;10(10):e005191. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005191. PMID: 29018165

42. Reissmann B, Wissner E, Deiss S, Heeger C, Schlueter M, Wohlmuth P, Lemes C, **Mathew S**, Maurer T, Sohns C, Saguner A, Santoro F, Hayashi K, Riedl J, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. First insights into cryoballoon-based pulmonary vein isolation taking the individual time-to-isolation into account. *Europace*. 2017 Oct 1;19(10):1676–1680. doi: 10.1093/europace/euw233. PMID: 28201538 Clinical Trial.
43. Lin T, Rillig A, Metzner A, **Mathew S**, Heeger C, Wohlmuth P, Tilz R, Kuck KH, Ouyang F. P-wave morphology and electrical activity of the isolated left atrial appendage on 12-lead ECG in patients with recurrent atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Nov;50(2):169–178. doi: 10.1007/s10840-017-0287-x. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28952048
44. Sohns C, Lemes C, Metzner A, Fink T, Chmelevsky M, Maurer T, Budanova M, Solntsev V, Schulze WHW, Staab W, **Mathew S**, Heeger C, Reißmann B, Kholmovski E, Kivelitz D, Ouyang F, Kuck KH. First-in-Man Analysis of the Relationship Between Electrical Rotors From Noninvasive Panoramic Mapping and Atrial Fibrosis From Magnetic Resonance Imaging in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Aug;10(8):e004419. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004419. PMID: 28790104
45. Fink T, Schlüter M, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, Riedl J, Rottner L, Santoro F, Schmidt B, Wohlmuth P, **Mathew S**, Sohns C, Ouyang F, Metzner A, Kuck KH. Stand-Alone Pulmonary Vein Isolation Versus Pulmonary Vein Isolation With Additional Substrate Modification as Index Ablation Procedures in Patients With Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: The Randomized Alster-Lost-AF Trial (Ablation at St. Georg Hospital for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Jul;10(7):e005114. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005114. PMID: 28687670
46. Maurer T, Sohns C, Deiss S, Rottner L, Wohlmuth P, Reißmann B, Heeger CH, Lemes C, Riedl J, Santoro F, **Mathew S**, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. Significant reduction in procedure duration in remote magnetic-guided catheter ablation of atrial fibrillation using the third-generation magnetic navigation system. *J*

- Interv Card Electrophysiol. 2017 Sep;49(3):219–226. doi: 10.1007/s10840-017-0261-7. Epub 2017 Jun 10. PMID: 28600672
47. Heeger CH, Tscholl V, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, Bellmann B, Roser M, **Mathew S**, Sohns C, Reißmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Riedl J, Goldmann B, Landmesser U, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Metzner A. Acute efficacy, safety, and long-term clinical outcomes using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with a left common pulmonary vein: A multicenter study. *Heart Rhythm*. 2017 Aug;14(8):1111–1118. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.003. Epub 2017 May 8. PMID: 28495652
  48. Heeger CH, Wissner E, Knöll M, Knoop B, Reissmann B, **Mathew S**, Sohns C, Lemes C, Maurer T, Santoro F, Riedl J, Inaba O, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Three-Year Clinical Outcome After 2nd-Generation Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation for the Treatment of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation – A 2-Center Experience. *Circ J*. 2017 Jun 23;81(7):974–980. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1334. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28344202
  49. Tilz RR, Lin T, Rillig A, Heeger CH, Scholz L, Wohlmuth P, Bucur T, Metzner A, **Mathew S**, Wissner E, Ouyang F, Kuck KH. Focal Impulse and Rotor Modulation for the Treatment of Atrial Fibrillation: Locations and 1 Year Outcomes of Human Rotors Identified Using a 64-Electrode Basket Catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Apr;28(4):367–374. doi: 10.1111/jce.13157. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28039924
  50. Rottner L, Metzner A, Ouyang F, Heeger C, Hayashi K, Fink T, Lemes C, **Mathew S**, Maurer T, REIßMANN B, Rexha E, Riedl J, Saguner AM, Santoro F, Kuck KH, Sohns C. Direct Comparison of Point-by-Point and Rapid Ultra-High-Resolution Electroanatomical Mapping in Patients Scheduled for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Mar;28(3):289–297. doi: 10.1111/jce.13160. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28054727

51. Siontis KC, Kim HM, Stevenson WG, Fujii A, Bella PD, Vergara P, Shivkumar K, Tung R, Do DH, Daoud EG, Okabe T, Zeppenfeld K, Riva Silva M, Hindricks G, Arya A, Weber A, Kuck KH, Metzner A, **Mathew S**, Riedl J, Yokokawa M, Jongnarangsin K, Latchamsetty R, Morady F, Bogun FM. Prognostic Impact of the Timing of Recurrence of Infarct-Related Ventricular Tachycardia After Catheter Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Dec;9(12):e004432. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004432. PMID: 27923805
52. Santoro F, Sohns C, Saguner AM, Brunetti ND, Lemes C, **Mathew S**, Heeger CH, Reißmann B, Maurer T, Riedl J, Fink T, Hayashi K, Ouyang F, Di Biase M, Kuck KH, Metzner A. Endocardial voltage mapping of pulmonary veins with an ultra-high-resolution system to evaluate atrial myocardial extensions. *Clin Res Cardiol.* 2017 Apr;106(4):293–299. doi: 10.1007/s00392-016-1053-2. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27853943
53. Reissmann B, Rillig A, Wissner E, Tilz R, Schlüter M, Sohns C, Heeger C, **Mathew S**, Maurer T, Lemes C, Fink T, Wohlmuth P, Santoro F, Riedl J, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Durability of wide-area left atrial appendage isolation: Results from extensive catheter ablation for treatment of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017 Mar;14(3):314–319. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.11.009. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27826128
54. Hayashi K, **Mathew S**, Heeger CH, Maurer T, Lemes C, Riedl J, Sohns C, Saguner AM, Santoro F, Reißmann B, Metzner A, Kuck KH, Ouyang F. Pace Mapping for the Identification of Focal Atrial Tachycardia Origin: A Novel Technique to Map and Ablate Difficult-to-Induce and Nonsustained Focal Atrial Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Jul;9(7):e003930. doi: 10.1161/CIRCEP.116.003930. PMID: 27390210
55. Sohns C, Saguner AM, Lemes C, Santoro F, **Mathew S**, Heeger C, Reißmann B, Maurer T, Riedl J, Fink T, Hayashi K, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. First clinical experience using a novel high-resolution electroanatomical mapping system for left atrial ablation procedures. *Clin Res Cardiol.* 2016 Dec;105(12):992–1002. doi: 10.1007/s00392-016-1008-7. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27289462

56. Deiss S, Metzner A, Ouyang F, Tilz RR, **Mathew S**, Lemes C, Heeger CH, Maurer T, Kuck KH, Wissner E. Incidence of Significant Delayed Esophageal Temperature Drop After Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Aug;27(8):913–7. doi: 10.1111/jce.13008. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27170204
57. Rillig A, Tilz RR, Lin T, Fink T, Heeger CH, Arya A, Metzner A, **Mathew S**, Wissner E, Makimoto H, Wohlmuth P, Kuck KH, Ouyang F. Unexpectedly High Incidence of Stroke and Left Atrial Appendage Thrombus Formation After Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage for the Treatment of Atrial Tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 May;9(5):e003461. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003461. PMID: 27153877
58. Heeger CH, Wissner E, Wohlmuth P, **Mathew S**, Hayashi K, Sohns C, Reißmann B, Lemes C, Maurer T, Saguner AM, Santoro F, Riedl J, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Bonus-freeze: benefit or risk? Two-year outcome and procedural comparison of a “bonus-freeze” and “no bonus-freeze” protocol using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol*. 2016 Sep;105(9):774–82. doi: 10.1007/s00392-016-0987-8. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27085722
59. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, Rillig A, **Mathew S**, Schmidt B, Chun J, Wohlmuth P, Deiss S, Lemes C, Maurer T, Fink T, Heeger C, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Ablation of atrial fibrillation in patients  $\geq 75$  years: long-term clinical outcome and safety. *Europace*. 2016 Apr;18(4):543–9. doi: 10.1093/europace/euv229. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826139
60. Heeger CH, Wissner E, **Mathew S**, Hayashi K, Sohns C, Reißmann B, Lemes C, Maurer T, Fink T, Saguner AM, Santoro F, Riedl J, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Short tip-big difference? First-in-man experience and procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the third-generation cryoballoon. *Clin Res Cardiol*. 2016 Jun;105(6):482–8. doi: 10.1007/s00392-015-0944-y. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26608161

61. Rillig A, Lin T, Plesman J, Heeger CH, Lemes C, Metzner A, **Mathew S**, Wissner E, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Apixaban, Rivaroxaban, and Dabigatran in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Feb;27(2):147–53. doi: 10.1111/jce.12856. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26464027
62. Lin T, Rillig A, Bucur T, Metzner A, **Mathew S**, Wissner E, Wohlmuth P, Kuck KH, Ouyang F, Tilz RR. Focal impulse and rotor modulation using the novel 64-electrode basket catheter: electrogram characteristics of human rotors. *Europace*. 2015 Dec;17(12):1791–7. doi: 10.1093/europace/euv282. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26511397
63. Heeger CH, Wissner E, **Mathew S**, Deiss S, Lemes C, Rillig A, Wohlmuth P, Reissmann B, Tilz RR, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Once Isolated, Always Isolated? Incidence and Characteristics of Pulmonary Vein Reconduction After Second-Generation Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Oct;8(5):1088–94. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003007. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26338833 Clinical Trial.
64. Rillig A, Makimoto H, Wegner J, Lin T, Heeger C, Lemes C, Fink T, Metzner A, Wissner E, **Mathew S**, Wohlmuth P, Kuck KH, Tilz RR, Ouyang F. Six-Year Clinical Outcomes After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Impaired Left Ventricular Function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Nov;26(11):1169–1179. doi: 10.1111/jce.12765. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26217925
65. Rillig A, Lin T, Schmidt B, Feige B, Heeger C, Wegner J, Wissner E, Metzner A, Arya A, **Mathew S**, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Experience matters: long-term results of pulmonary vein isolation using a robotic navigation system for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016 Feb;105(2):106–16. doi: 10.1007/s00392-015-0892-6. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26199066
66. Metzner A, Heeger CH, Wohlmuth P, Reißmann B, Rillig A, Tilz RR, **Mathew S**, Lemes C, Deiß S, Maurer T, Saguner A, Ouyang F, Kuck KH, Wißner E. Two-year outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon: lessons from the bonus freeze protocol. *Clin Res Cardiol*. 2016

- Jan;105(1):72–8. doi: 10.1007/s00392-015-0890-8. Epub 2015 Jul 12. PMID: 26164844
67. Lemes C, Wissner E, Lin T, **Mathew S**, Deiss S, Rillig A, Heeger C, Wohlmuth P, Reissmann B, Tilz R, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: a retrospective analysis. *Europace*. 2016 Feb;18(2):201–5. doi: 10.1093/europace/euv092. Epub 2015 May 19. PMID: 25995389
68. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, **Mathew S**, Tilz R, Kuck KH, Nagashima K, Tedrow U, Stevenson WG, Yu R, Tung R, Shivkumar K, Sarrazin JF, Arya A, Hindricks G, Vunnam R, Dickfeld T, Daoud EG, Oza NM, Bogun F. Multicenter Outcomes for Catheter Ablation of Idiopathic Premature Ventricular Complexes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015 Jun;1(3):116–123. doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.005. Epub 2015 Apr 27. PMID: 29759353
69. Yokokawa M, Kim HM, Baser K, Stevenson W, Nagashima K, Della Bella P, Vergara P, Hindricks G, Arya A, Zeppenfeld K, de Riva Silva M, Daoud EG, Kumar S, Kuck KH, Tilz R, **Mathew S**, Ghanbari H, Latchamsetty R, Morady F, Bogun FM. Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 12;65(18):1954–9. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.058. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25913000
70. Makimoto H, Heeger CH, Lin T, Rillig A, Metzner A, Wissner E, **Mathew S**, Deiss S, Rausch P, Lemeš C, Kuck KH, Ouyang F, Tilz RR. Comparison of contact force-guided procedure with non-contact force-guided procedure during left atrial mapping and pulmonary vein isolation: impact of contact force on recurrence of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015 Oct;104(10):861–70. doi: 10.1007/s00392-015-0855-y. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25893569
71. Wissner E, Heeger CH, Grahn H, Reissmann B, Wohlmuth P, Lemes C, Rausch P, **Mathew S**, Rillig A, Deiss S, Maurer T, Lin T, Tilz RR, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. One-year clinical success of a “no-bonus” freeze protocol using the

- second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2015 Aug;17(8):1236–40. doi: 10.1093/europace/euv024. Epub 2015 Apr 12. PMID: 25868468
72. Heeger CH, Rillig A, Lin T, **Mathew S**, Deiss S, Lemes C, Botros M, Metzner A, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F, Tilz RR. Feasibility and clinical efficacy of left atrial ablation for the treatment of atrial tachyarrhythmias in patients with left atrial appendage closure devices. *Heart Rhythm*. 2015 Jul;12(7):1524–31. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.011. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25769512
73. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, **Mathew S**, Wohlmuth P, Tilz R, Rillig A, Lemes C, Deiss S, Heeger C, Kamioka M, Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Apr;7(2):288–92. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001473. Epub 2014 Mar 8. PMID: 24610797
74. Tilz RR, Makimoto H, Lin T, Rillig A, Deiss S, Wissner E, **Mathew S**, Metzner A, Rausch P, Kuck KH, Ouyang F. Electrical isolation of a substrate after myocardial infarction: a novel ablation strategy for unmappable ventricular tachycardias—feasibility and clinical outcome. *Europace*. 2014 Jul;16(7):1040–52. doi: 10.1093/europace/eut419. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24574495
75. Tilz RR, Makimoto H, Lin T, Rillig A, Metzner A, **Mathew S**, Deiss S, Wissner E, Rausch P, Kamioka M, Heeger C, Kuck KH, Ouyang F. In vivo left-ventricular contact force analysis: comparison of antegrade transseptal with retrograde transaortic mapping strategies and correlation of impedance and electrical amplitude with contact force. *Europace*. 2014 Sep;16(9):1387–95. doi: 10.1093/europace/eut430. Epub 2014 Feb 2. PMID: 24493339
76. Metzner A, Rausch P, Lemes C, Reissmann B, Bardyszewski A, Tilz R, Rillig A, **Mathew S**, Deiss S, Kamioka M, Toennis T, Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. The incidence of phrenic nerve injury during pulmonary vein isolation using the second-generation 28 mm cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 May;25(5):466–470. doi: 10.1111/jce.12358. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24400647

77. Makimoto H, Tiltz RR, Lin T, Rillig A, **Mathew S**, Deiss S, Wissner E, Metzner A, Rausch P, Bardyszewski A, Zhang Q, Kamioka M, Lemes C, Kuck KH, Ouyang F. Incidence and anatomical locations of catheter instability during circumferential pulmonary vein isolation using contact force. *Int Heart J*. 2014;55(3):249–55. doi: 10.1536/ihj.13-302. Epub 2014 May 12. PMID: 24814326
78. Makimoto H, Lin T, Rillig A, Metzner A, Wohlmuth P, Arya A, Antz M, **Mathew S**, Deiss S, Wissner E, Rausch P, Bardyszewski A, Kamioka M, Li X, Kuck KH, Ouyang F, Tiltz RR. In vivo contact force analysis and correlation with tissue impedance during left atrial mapping and catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):46–54. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000556. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24363353
79. Wissner E, Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Bardyszewski A, Lemes C, Tiltz RR, Rillig A, **Mathew S**, Deiss S, Ouyang F, Kuck KH. Wide circumferential versus individual isolation of pulmonary veins using the endoscopic ablation system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Mar;25(3):253–8. doi: 10.1111/jce.12326. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24238075
80. Li X, Wissner E, Kamioka M, Makimoto H, Rausch P, Metzner A, **Mathew S**, Rillig A, Richard Tiltz R, Fürnkranz A, Chen Q, Zhang Q, Liu Q, Zhou S, Kuck KH, Ouyang F. Safety and feasibility of transseptal puncture for atrial fibrillation ablation in patients with atrial septal defect closure devices. *Heart Rhythm*. 2014 Feb;11(2):330–5. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.011. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24239844
81. Rillig A, Schmidt B, Feige B, Wissner E, Metzner A, Arya A, **Mathew S**, Makimoto H, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Tiltz RR. Left atrial isthmus line ablation using a remote robotic navigation system: feasibility, efficacy and long-term outcome. *Clin Res Cardiol*. 2013 Dec;102(12):885–93. doi: 10.1007/s00392-013-0602-1. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23896973
82. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, Rausch P, Bardyszewski A, Gienapp C, Tiltz RR, Rillig A, **Mathew S**, Deiss S, Makimoto H, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E.

- Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013 Aug;6(4):769–75. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000228. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23748208
83. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, **Mathew S**, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 6;60(19):1921–9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.060. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23062545
84. Wissner E, Menon SY, Metzner A, Schoonderwoerd B, Nuyens D, Makimoto H, Zhang Q, **Mathew S**, Fuernkranz A, Rillig A, Tilz RR, Kuck KH, Ouyang F. Long-term outcome after catheter ablation for left posterior fascicular ventricular tachycardia without development of left posterior fascicular block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Nov;23(11):1179–84. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02377.x. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22697499
85. Metzner A, Wissner E, Schoonderwoerd B, Burchard A, Tilz R, Fünkrantz A, Rillig A, **Mathew S**, Ouyang F, Kuck KH. The influence of varying energy settings on efficacy and safety of endoscopic pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2012 Sep;9(9):1380–5. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.059. Epub 2012 Apr 1. PMID: 22472520
86. Metzner A, Kivelitz D, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Tilz RR, Konstantinidou M, Rillig A, Yoshiga Y, **Mathew S**, Ouyang F, Kuck KH. Impact of pulmonary vein anatomy assessed by cardiac magnetic resonance imaging on endoscopic pulmonary vein isolation in consecutive patients. *Europace.* 2012 Apr;14(4):474–80. doi: 10.1093/europace/eur356. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22094451
87. Fünkrantz A, Köster I, Chun KR, Metzner A, **Mathew S**, Konstantinidou M, Ouyang F, Kuck KH. Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2011 Jun;8(6):821–5. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.01.044. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21315836

88. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Tilz RR, Chun KR, Neven K, Konstantinidou M, Rillig A, Yoshiga Y, **Mathew S**, Koester I, Ouyang F, Kuck KH. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011 Jul;8(7):988–93. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.030. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21354329
  
89. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Tilz RR, Koester I, Konstantinidou M, Rillig A, Yoshiga Y, **Mathew S**, Ouyang F, Kuck KH. Esophageal temperature change and esophageal thermal lesions after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system. *Heart Rhythm*. 2011 Jun;8(6):815–20. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.01.022. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21236365
  
90. Hertting K, Ernst S, Stahl F, **Mathew S**, Meulenbrug H, Reimers J, Kuck KH, Krause K. Use of the novel magnetic navigation system Niobe in percutaneous coronary interventions; the Hamburg experience. *EuroIntervention*. 2005 Nov;1(3):336–9. PMID: 19758926

### *Übersichtsarbeiten*

1. **Mathew S**, Schmitt J, Bogossian H. Prognose von ventrikulären Extrasystolen: Benigne oder maligne? [Prognostic significance of premature ventricular contractions : Harmless or life-threatening?]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2021 Feb 1. German. doi: 10.1007/s00399-021-00741-y. Epub ahead of print. PMID: 33523285.
  
2. Lemeš C, Kuck KH, **Mathew S**. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation: Where do we go? *Herz*. 2017 Jun;42(4):357–363. doi: 10.1007/s00059-017-4566-1. Review.

3. Lin T, Wissner E, Tilz R, Rillig A, **Mathew S**, Rausch P, Rausch P, Lemes C, Deiss S, Kamioka M, Bucur T, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Preserving Cognitive Function in Patients with Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014 Jun 30;7(1):980. doi: 10.4022/jafib.980. PMID: 27957071; PMCID: PMC5135140.
  
4. **Mathew S**, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. Optimal approach and result. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2013 Mar;24(1):7–14. doi: 10.1007/s00399-013-0244-z. Epub 2013 Apr 16.

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: Katheterablation bei einem Patienten mit einem posteroinferioren Myokardinfarkt. A) 3D-Rekonstruktion des LV mit Darstellung eines bipolaren Voltage Map. Die obere Abbildung zeigt ein endokardiales 3D-Map. Auf dem unteren Bild ist ein epikardiales 3D-Map abgebildet. Trotz ausgedehnter Ablation (rote Punkte) war die klinische VT induzierbar. Das epikardiale Map zeigt Fibrose mit fraktionierten Potenzialen (rosa Punkt) und late potentials (blauer Punkt). B) Intrakardiale Elektrogramme mit lokalen late potentials aus dem Bereich der Fibrose. C) Concealed Entrainment aus dem Bereich des blauen Punktes. MAPd (distale Ablationskatheterelektrode). MAPp (proximale Ablationskatheterelektrode). RVA (Rechtsventrikulärer Apex).
- Abbildung 2: Links: Akutergebnisse nach VT-Ablation bei Patienten mit einem anterioren Myokardinfarkt. Rechts: Akutergebnisse nach VT-Ablation bei Patienten mit einem posteroinferioren Myokardinfarkt.
- Abbildung 3: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Rezidivfreiheit nach initialer VT-Ablation bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. MI = Myocardial Infarction (Myokardinfarkt).
- Abbildung 4: A) Die Kaplan-Meier-Kurve stellt den kombinierten Endpunkt (anhaltende VT/VF, Herztransplantation, Tod) nach Indexprozedur dar. B) Die Kaplan-Meier-Kurve stellt den kombinierten Endpunkt nach Indexprozedur dar. Dies wurde stratifiziert für einen endokardialen und einen epikardialen Eingriff. C) Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die VA-Rezidive nach multiplen Eingriffen dar.
- Abbildung 5: 3D-Map des LV bei einem Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie. Nachweis eines typischen basolateralen, pathologischen Areals von endokardial (a) und epikardial (b).

- Abbildung 6: Anzahl der VT-Cluster-Episoden während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums.
- Abbildung 7: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das Überleben von Patienten ohne Rezidiv einer VT und von Patienten mit und ohne VT-Cluster-Episoden.
- Abbildung 8: A) und B) Inferiore, epikardiale Punktion mit fluoroskopischer Darstellung in AP. Weiße Pfeile in B) zeigen eine KM-Anreicherung im Epikard. C) und D) Anteriore, epikardiale Punktion mit fluoroskopischer Darstellung in LAO 90°. Die rot gestrichelte Linie in D) kennzeichnet den Spalt zwischen Sternum, abdominellen Organen und dem Herzen. RV lead (rechtsventrikuläre Sonde). LAO (left anterior oblique). AP (anterior-posterior).
- Abbildung 9: A–F: Komplette 3D-Rekonstruktionen des rechten Ventrikels (RV), des linken Ventrikels (LV), der Aortenwurzel und des distalen Bereichs der Great Cardiac Vein (GCV). Der linksventrikuläre Summit (LVS) ist mit einem schwarzen Pfeil markiert.
- Abbildung 10: A und B: Fluoroskopische Darstellung des Ablationskatheters (S-Kurve) in RAO 30° und LAO 45° direkt unterhalb der linkskoronaren Aortenklappentasche (LCC). C und D: 3D-Maps des LV und der Aortenwurzel. Der rote Punkt gibt erfolgreiche Ablationstelle an. MAP (Ablationskatheter). CS (Koronarerenensinus). LV (Linker Ventrikel).
- Abbildung 11: A und B: Retrograd-transaortal erstellte 3D-Maps des linken Ventrikels (LV) und der Aortenwurzel mit Nachweis einer unvollständigen Anatomie. C und D: Antegrad-transseptal erstellte 3D-Maps des LV und der Aortenwurzel mit kompletter anatomischer Rekonstruktion.
- Abbildung 12: A) Erfolgreiche Ablationsstelle in der linkskoronaren Aortenklappentasche (LCC) in einer fluoroskopischen RAO- und LAO-Darstellung. B) 3D-Map der Aortenwurzel. Der rote Punkt markiert die

Ablationsstelle. Der rosa Punkt stellt den linken Hauptstamm dar. C) Nachweis eines lokalen präsysstolischen Potenzials mit einer Vorzeitigkeit von  $-37$  ms.

Abbildung 13: Verteilung von präsysstolischen Potenzialen im Bereich der frühesten Aktivierung. Gruppe 1 repräsentiert VA aus den Aortenklappentaschen und Gruppe 2 unterhalb der Aortenklappentaschen.

## 9. DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen sehr herzlich bedanken, die mir die Möglichkeiten und die Unterstützung gegeben haben, die Voraussetzungen der Habilitation zu erfüllen und die vorliegende Arbeit zu erstellen.

An erster Stelle sei Herr Prof. Dr. Christian Hamm genannt, der mich von meinem ersten Tag in Gießen an in allen Belangen unterstützte und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck bedanken, der mir während meiner Tätigkeit in Hamburg die initiale wissenschaftliche Arbeit ermöglichte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem elektrophysiologischen Lehrer Dr. Feifan Ouyang, der mich in die faszinierende Welt der invasiven Elektrophysiologie eingeführt hat und mich mit seinem theoretischen Wissen und seinen einzigartigen praktischen Fähigkeiten jeden Tag aufs Neue beeindruckte.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Jörn Schmitt und Dr. Ritvan Chasan für die einzigartige Arbeitsatmosphäre, Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken.

Großer Dank gilt ebenso meinen Eltern, die mir die Voraussetzungen für meine persönliche und berufliche Entwicklung gegeben und mich in jeder Situation unterstützt haben.

Ganz besonders danke ich meiner wundervollen Frau Dr. Baicy Mathew, die für diese Arbeit auf viele gemeinsame Stunden verzichten musste und mich immer wieder zum Weitermachen motivierte. Du bist eine große Motivation und mein großer Rückhalt! Auch meinen beiden Kindern Levin Shibu und Ria Sophie möchte ich danken.

## 10. Erklärung der Habilitationsleistung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit bzw. die mir zuzuordnenden Teile im Rahmen einer kumulativen Habilitationsschrift, selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere, dass ich für die nach §2 (3) der Habilitationsordnung angeführten bereits veröffentlichten Originalarbeiten als Erst- oder Seniorautor fungiere, da ich den größten Teil der Daten selbst erhoben habe, für das Design der Arbeiten verantwortlich bin und die Manuskripte maßgeblich gestaltet habe. Für alle von mir erwähnten Untersuchungen habe ich die in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegten Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass alle an der Finanzierung der Arbeiten beteiligten Geldgeber in den jeweiligen Publikationen genannt worden sind. Ich versichere außerdem, dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Weise einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde oder Gegenstand eines anderen Prüfungsverfahrens war. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, den 26. Februar 2021

Dr. med. Shibu Mathew  
I. Klinik für Kardiologie  
Universitätsklinik Gießen  
Klinkstrasse 33  
35390 Gießen

## **11. Erklärung zu anderweitigen Habilitationen oder Habitationsversuchen**

Hiermit erkläre ich, dass ich an keiner Universität, weder im Inland noch im Ausland, bisher einen anderweitigen Habitationsversuch oder eine anderweitige Habilitation unternommen habe. Ferner wird hiermit erklärt, dass ich mich nicht vor Abschluss des Habitationsverfahrens an anderer Stelle zur Habilitation melden werde.

Gießen, den 26. Februar 2021

Dr. med. Shibu Mathew  
I. Klinik für Kardiologie  
Universitätsklinik Gießen  
Klinkstrasse 33  
35390 Gießen

## **10. ZUGRUNDE LIEGENDE PUBLIKATIONEN**