

Aus der I. Medizinischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

Risikostratifizierung von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie vor  
ICD-Implantation  
mittels der kardialen Magnetresonanztomographie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von

Christopher Wahlers

aus  
Hannover

2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referentin: Prof. Dr. med. Theano Papavassiliu

## Widmung

Ich widme diese Arbeit meinen beiden Großvätern:

Heinrich Jüliger

und

Dr. jur. Wilhelm Wahlers

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1	EINLEITUNG .....	8
1.1	Dilatative Kardiomyopathie .....	8
1.1.1	Epidemiologie .....	9
1.1.2	Ätiologie .....	9
1.1.3	Klinische Manifestation .....	12
1.1.4	Therapie .....	15
1.2	Kardiale Magnetresonanztomographie .....	19
1.2.1	Late Gadolinium Enhancement: Marker der kardialen Fibrosierung ....	22
1.2.2	EKG-Triggerung .....	26
1.2.3	Atemabhängigkeit der kardialen Magnetresonanztomographie .....	26
1.3	Methoden der Risikostratifizierung für Patienten mit DCM .....	26
1.3.1	Aktuelle Risikostratifizierung: linksventrikuläre Ejektionsfraktion .....	27
1.3.2	Aktuelles Management bei Patienten mit Herzinsuffizienz .....	30
1.3.3	Potentielle Parameter der zukünftigen Risikostratifizierung .....	32
1.4	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	40
2	MATERIAL UND METHODEN .....	41
2.1	Studiendesign .....	41
2.2	Patientenkollektiv .....	41
2.3	Kardiale Magnetresonanztomographie .....	42
2.3.1	Late Gadolinium Enhancement .....	47
2.4	Datenanalyse und Auswertung funktioneller Parameter .....	49
2.5	Statistische Auswertung .....	53
2.6	Auswertung des klinischen Verlaufs .....	54
3	ERGEBNISSE .....	55
3.1	Patientencharakteristika .....	55
3.2	Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie .....	56

3.3	Klinischer Verlauf .....	57
3.4	Korrelationen zwischen den cMRT-Befunden und dem klinischen Verlauf .....	57
4	DISKUSSION.....	60
4.1	Diskussion der Ergebnisse .....	60
4.1.1	Wissenschaftliche Grundlagen der primärpräventiven ICD-Therapie...	60
4.1.2	Risikostratifikation mithilfe von funktionellen Parametern .....	62
4.1.3	Risikostratifikation mithilfe des Late Gadolinium Enhancement .....	66
4.2	Limitationen der MRT als Methode.....	69
4.2.1	Kontraindikationen und Risiken der MRT .....	69
4.2.2	Kontraindikationen und Risiken des Late Gadolinium Enhancements .....	71
4.3	Komplikationen und Einschränkungen der ICD Implantation .....	73
4.3.1	Implantation.....	73
4.3.2	Verlauf der Behandlung.....	73
4.3.3	Funktion des ICD .....	75
4.4	Perspektiven für die Klinik.....	76
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	78
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	80
7	LEBENS LAUF.....	99
8	DANKSAGUNG .....	101

## Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation (Gesellschaft)
ADMIRE-HF	AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure (Studie)
AF	Vorhofflimmern
AHA	American Heart Association Task (Gesellschaft)
AMIOVIRT	Amiodarone vs. Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial (Studie)
ATP	antitachykardes Pacing
AVID	Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (Studie)
BNP	Brain natriuretrisches Peptid
BSA	body surface area, Körperoberfläche
CA	cardiac arrest, Herzstillstand
CAD	coronary artery disease, koronare Herzerkrankung
CASH	Cardiac Arrest Study Hamburg (Studie)
CAT	Cardiomyopathy Trial (Studie)
CIDS	Canadian Implantable Defibrillator Study (Studie)
CIEDS	Cardiac Implantable Electronical Devices
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DANISH	Danish study to Assess the efficacy of ICDs in Patients with Non-Ischemic Systolic Heart failure on mortality (Studie)
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DD	Differentialdiagnose
DEFINITE	Defibrillator in Non-ischaemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (Studie)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DM	Diabetes mellitus
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EDM	enddiastolische myokardiale Masse
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology (Gesellschaft)
ESV	endsystolisches Volumen
EZV	Extrazellulärvolumen
FA	Familienanamnese
FDA	Federal Drug Association, oberste Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika
FLASH	Fast Low-Angle Shot (Magnetresonanztomographie Sequenz)
FU	Follow-up
GBCA	Gadolinium based Contrast Agent (gadoliniumhaltige Kontrastmittel)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
HRS	Herzrhythmusstörungen
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

IHD	ischemic heart disease (ischämische Herz-Erkrankung)
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kardiomyopathie
LA	linksatrial
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LMNA	Lamin A/C Gen
LV	linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MAPSE	mitral annular planar systolic excursion
MI	Myokardinfarkt
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	medikamentöse Therapie
MTWA	Mikrovolt T-Wellen Alternans
NIDCM	nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NSF	nephrogene systemische Sklerose
NT-proBNP	N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
PCI	perkutane Koronarintervention
PSIR	Phasen sensitive Inversion Recovery Sequenz (Magnetresonanztomographie Sequenz)
PWT	posteriore Wanddicke
QALY	quality-adjusted life year
RAD	rechtsatrialer Durchmesser
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
ROI	Region of Interest (Bereich von Interesse)
RV	rechtsventrikulär
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVESD	rechtsventrikulärer endsystolischer Durchmesser
SCD	sudden cardiac death (plötzlicher Herztod)
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (Studie)
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (Gesellschaft)
SI	Referenz- Signalintensität
S-ICD	subkutaner implantierbarer Kardioverter- Defibrillator
SLE	systemischer Lupus erythematoses
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
STD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SWT	septale Wanddicke
TAPSE	tricuspid annular planar systolic excursion
TI	time of inversion (Inversionszeit)
TrueFISP	true fast imaging with steady state precession (Magnetresonanztomographie Pulssequenz)
TTN	Titin Gen

TV-ICD	transvenöser implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
UNOS	United Network for Organ Sharing (Organisation)
VF	ventrikuläre Fibrillation (Kammerflimmern)
VT	ventrikuläre Tachykardie

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine chronische Herzmuskelerkrankung, die definitionsgemäß mit der Dysfunktion und Dilatation des linken Ventrikels einhergeht. Eine rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion kann zwar vorhanden sein, ist für die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie (KM) allerdings nicht mitentscheidend.<sup>1</sup>

Das Krankheitsbild reicht dabei von klinisch asymptomatischen Patienten, bei denen die Diagnose im Rahmen einer Routineuntersuchung gestellt wurde, bis hin zu terminal herzinsuffizienten Patienten.

Circa 30 % aller Patienten mit einer DCM versterben an einem plötzlichen Herztod. Dieser tritt sowohl bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz als auch bei Patienten mit einer milden Form der Erkrankung auf.<sup>2</sup> Der Anteil der Patienten, die unerwartet sterben, ist in der Gruppe mit einer weniger fortgeschrittenen Erkrankung allerdings größer.<sup>2</sup> Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 - 60% treten maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen innerhalb der ersten 3 - 5 Jahre auf und stellen eine wesentliche Ursache für den plötzlichen Herztod dar.<sup>3, 4</sup> Daneben stellen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung Bradyarrhythmien, pulmonale beziehungsweise systemische Embolien oder elektromechanische Entkopplung, als Folge der terminalen Herzinsuffizienz, etwa die Hälfte der Ursachen für den Herzstillstand dar.<sup>5-7</sup>

Für die Prognose der DCM und auch für den plötzlichen Herztod wurde eine Vielzahl von Faktoren identifiziert. Einen signifikanten Prädiktor für den plötzlichen Herztod bei der DCM stellt das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung dar. Eine weitere Rolle spielt die verzögerte und inkomplette Relaxation des Ventrikels, hervorgerufen durch eine erhöhte Steifigkeit, die durch eine vermehrte Fibrosierung des Herzmuskels verursacht wird. Diese Änderung der Herzstruktur führt durch die Entstehung und Weiterleitung elektrischer Reize zu Herzrhythmusstörungen (HRS), die im schlimmsten Fall den plötzlichen Herztod zur Folge haben können.<sup>1</sup>

Die Verhinderung des plötzlichen Herztodes ist das Ziel der primär- und sekundärpräventiven Implantation eines implantierbaren Kardioverter Defibrillators (ICD). Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Identifikation von Parametern, um das potentielle Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und eines plötzlichen Herztodes besser abschätzen zu können. Die Risikostratifikation jener Patienten, die an einem plötzlichen Herztod versterben und somit von einer primärprophylaktischen Implantation eines ICDs am meisten profitieren würden, ist bislang unzureichend.<sup>8-13</sup>

Die Zielsetzung dieser Dissertation liegt in der Identifikation von funktionellen Parametern des Herzens sowie der Quantifizierung der kardialen Fibrose, mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, bei Patienten mit DCM.

Dies soll zu einer Verbesserung der Vorhersage von Arrhythmie Ereignissen in dieser Patientengruppe führen und weiterhin eine daran angepasste Indikationsstellung einer ICD Implantation ermöglichen.

### 1.1.1 Epidemiologie

Die DCM gilt als die häufigste Kardiomyopathie mit einer Inzidenz von 7/100000 pro Jahr und einer Prävalenz von 40/100000.<sup>14</sup> Die Geschlechterverteilung liegt hierbei deutlich auf der männlichen Seite mit einem Verhältnis von 2:1. Selbst Kinder tragen eine Prävalenz von 0,57 von 100000.<sup>15</sup>

Die genaue Prävalenz der DCM in der Population variiert aber deutlich mit dem Alter und der Geographie. Bis zu 25% der Patienten in westlichen Populationen haben Hinweise für eine familiäre Genese der Erkrankung mit einem autosomal dominanten Vererbungsgang.<sup>16</sup> Ein genetischer Hintergrund der Erkrankung sollte auch vermutet werden, wenn in der familiären Vorgeschichte Hinweise auf frühzeitige Tode kardialer Ursache, Erkrankungen des Reizleitungssystems oder skelettale Myopathien vorhanden sind.<sup>1</sup> Im Verlauf der letzten Jahrzehnte, insbesondere in den 90er Jahren, konnte eine deutliche Verbesserung der Mortalität der DCM durch die verbesserte medikamentöse Therapie verzeichnet werden, wie kontrollierte Studien (SOLVD<sup>17</sup>, CONSENSUS<sup>18</sup>, MOCHA<sup>19</sup>, MERIT-HF<sup>20</sup>, etc.) zeigen konnten. Die Fünf-Jahres-Sterblichkeit der fortgeschrittenen DCM ist in den letzten Jahren kontinuierlich von 70% im Jahre 1981<sup>21</sup> auf circa 10 - 20 % nach der neusten Datenlage gesunken.<sup>11</sup>

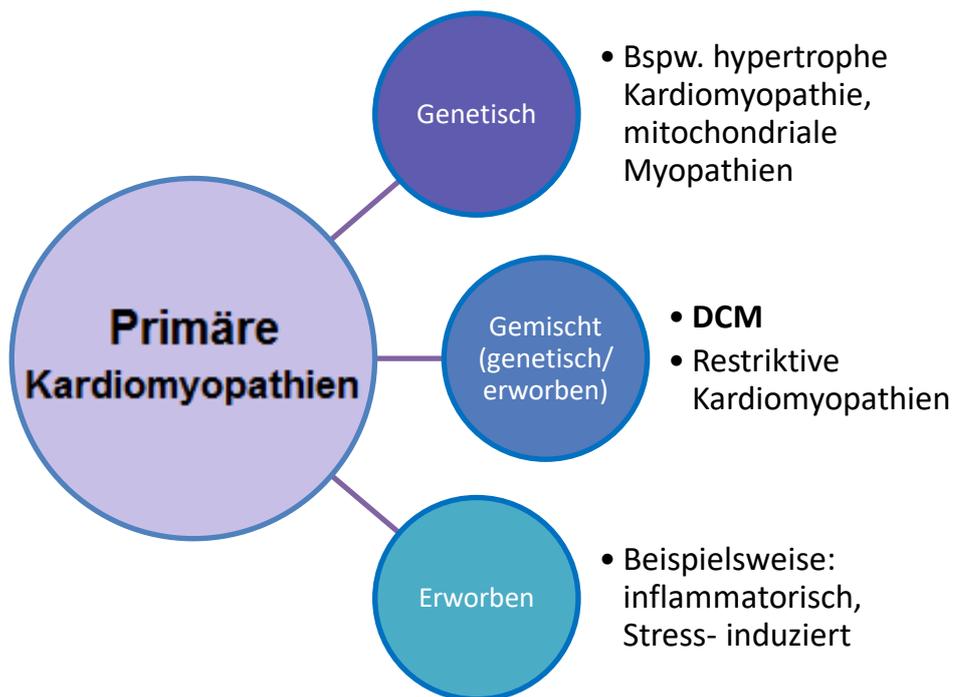
### 1.1.2 Ätiologie

Die Kardiomyopathien wurden für eine lange Zeit nach der im Jahr 1995 von der WHO als Konsensus erarbeiteten Klassifikation eingeteilt.<sup>22</sup> Durch die weitere Erforschung der Ursachen einzelner Kardiomyopathien erwies sich diese Klassifikation zunehmend als unzureichend. Im Jahre 2006 wurde von der American Heart Association eine neue Klassifikation veröffentlicht, die auf Arbeiten von Moran et al. zurück gingen und heute allgemein anerkannt ist.<sup>23</sup>

Hier wird zunächst zwischen einer primären und einer sekundären Kardiomyopathie unterschieden. Die primäre KM unterteilt sich in genetisch bedingte primäre Kardiomyopathien, gemischte KM (Mischbild aus genetischen und erworbenen KM) und erworbene KM unterteilt. Die sekundären KM sind im Rahmen systemischer Krankheitsprozesse erworbene Kardiomyopathien.<sup>23</sup>

Die DCM fällt im Rahmen dieser Klassifikation in die der primären Kardiomyopathien und darin untergeordnet in die gemischten KM, die aufgrund der Ätiologie der DCM sowohl einen genetischen als auch erworbenen Hintergrund haben kann (Figur 1).<sup>23</sup>

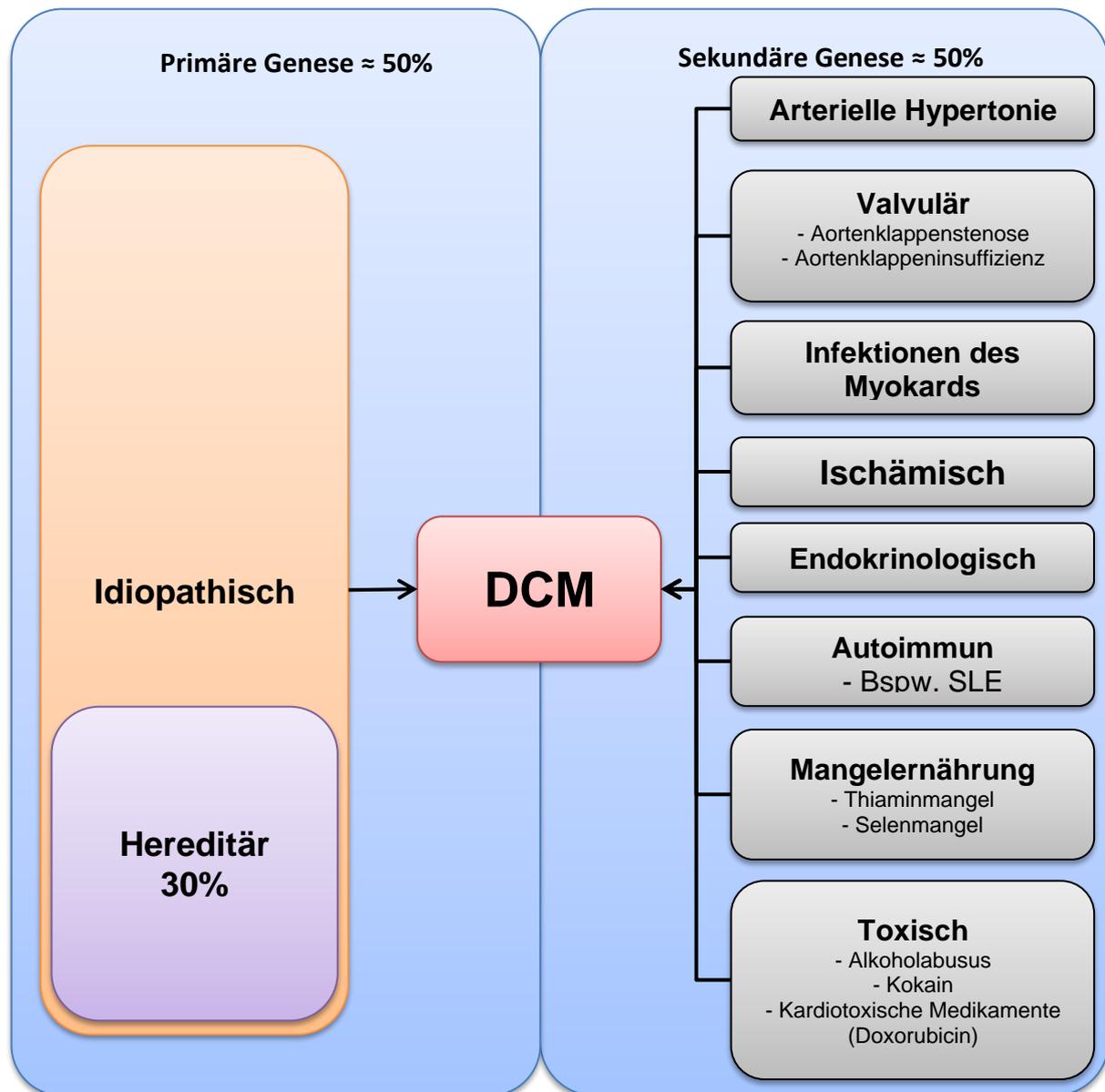
**Figur 1** Ätiologie der DCM innerhalb der Kardiomyopathien, nach <sup>23</sup>.



Die Ursachen der DCM sind bei Diagnosestellung trotz weitreichender Diagnostik in der Hälfte der Fälle nicht mehr feststellbar. Ätiologisch stellt dieser Erkrankungstyp die primäre oder auch idiopathische DCM dar. Davon haben wiederum ca. 1/3 dieser Krankheitsfälle vermutlich hereditäre Ursachen. Es wurden bereits mehr als 50 Gene identifiziert, die in Assoziation zur DCM stehen.

Die andere Hälfte fällt in den Bereich der sekundären oder auch spezifischen DCM. Hier lassen sich infektiöse, toxische, metabolische, autoimmune, endokrine, valvuläre sowie neuromuskuläre Ursachen finden (Figur 2).

**Figur 2** Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie, derzeit bekannte primäre und sekundäre Genesen, (eigene Darstellung).



### 1.1.2.1 Die nicht-familiäre, nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie

Hierbei handelt es sich um ätiologische Krankheitsformen der DCM, welche auf toxische oder inflammatorische Ursachen zurückzuführen sind.<sup>24</sup>

Ein ätiologisch gerichtetes Management von Patienten mit nicht-familiärer, nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie kann zu einer Minderung des Risikos der Patienten führen. Hierbei sollten bei den Patienten zunächst andere sekundäre Ursachen wie die koronare Herzkrankheit, Hypertension, Klappenvitien und kongenitale Herzerkrankungen ausgeschlossen werden. Neben den bekannten Toxinen wie Alkohol und Kokain können auch Anthracycline oder monoklonale Antikörper eine linksventrikuläre Dysfunktion hervorrufen.<sup>24</sup> Hierbei ist darauf zu achten, dass diese auch Jahre nach Exposition subklinische oder klinische Formen der LV-Dysfunktion hervorrufen können. Die inflammatorische, nicht-ischämische DCM verbindet die Kombination aus Myokarditis und LV-Dysfunktion. Die Identifikation einer neu aufgetretenen Myokarditis besitzt aufgrund der hohen

Genesungsrate der LV-Funktion bei rechtzeitiger Behandlung einen hohen Stellenwert. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht eine nicht invasive Detektion einer Myokarditis; trotz dessen stellt die kardiale Biopsie weiterhin den diagnostischen Goldstandard dar.<sup>24</sup>

### 1.1.2.2 Die familiäre dilatative Kardiomyopathie

Wie bereits angesprochen, tritt die DCM in 50% der Fälle idiopathisch auf; dennoch wird vermutet, dass circa ein Drittel dieser Fälle hereditärer Natur sind. Mehr als 50 Gene wurden identifiziert, die in Assoziation zu der DCM stehen. Die meisten jener Gene stehen in Verbindung mit dem Zytoskelett. Diese Gene kodieren für häufig vorkommende, muskuläre Proteine wie die Titine, Laminine und Desmine.<sup>25, 26</sup>

Die meisten Familien zeigen ein autosomal- dominantes Vererbungsmuster, wobei erstgradige Verwandte eine 50% Wahrscheinlichkeit besitzen, die genetische Mutation der DCM zu tragen. Trotz dessen ist der Schweregrad der Erkrankung aufgrund einer variablen Expressivität nicht homogen. Eine Diagnose einer familiären DCM wird weiterhin dadurch erschwert, dass bei manchen Familienmitgliedern, welche die DCM verursachende Mutation tragen, sich kein Phänotyp ausbildet. Dies ist auf eine unvollständige Penetranz zurückzuführen.<sup>27, 28</sup> Autosomal rezessive Mutationen spielen eine kleinere Rolle, da diese weniger häufig phänotypische DCM Erkrankungen hervorrufen.<sup>26</sup>

Auch X-chromosomal basierte DCM Erkrankungen schließen die Muskeldystrophien (bspw. Muskeldystrophie Becker und Duchenne) mit ein. Ebenfalls tritt die DCM bei Patienten mit mitochondrialen Zytopathien auf, die matrilinear vererbt werden.<sup>8, 26</sup> Außerdem spielen erblichen Stoffwechselerkrankungen, wie zum Beispiel die Hämochromatose, eine Rolle bei familiären DCM Erkrankungen.<sup>1, 8</sup>

### 1.1.3 Klinische Manifestation

Als Frühzeichen einer DCM gelten typische kardiale Symptome wie Palpitationen, Belastungsdyspnoe und thorakales Druckgefühl. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer progredienten Linksherzinsuffizienz mit dem damit verbundenen Vorwärtsversagen (symptomatisch durch eine periphere Zyanose aufgrund der Minderdurchblutung der Peripherie) und dem Rückwärtsversagen (Dyspnoe aufgrund eines Lungenödems durch Lungenstauung). Die DCM kann ebenso zu einer kombinierten Links- und Rechtsherzinsuffizienz führen (Globalinsuffizienz). Durch die Dilatation der Ventrikel ist eine Insuffizienz der Klappen möglich, die als eine relative Klappeninsuffizienz bezeichnet wird. Einhergehend mit der DCM kann es zu einer Fibrose des Myokards kommen, die als Arrhythmieschrittmacher gilt. Im schlimmsten Fall kann es in Folge zu der Entstehung einer ventrikulären Tachykardie kommen, mit der Gefahr eines plötzlichen Herztodes.

#### 1.1.3.1 Kardiale Fibrose und ihre Auswirkung auf das Reizleitungssystem

Eine der charakteristischen pathologischen Eigenschaften der DCM ist die Bildung einer myokardialen Fibrose, im Ergebnis einer gesteigerten Kollagenbildung in der extrazellulären Matrix und eines vermehrten myokardialen Zelltod. Histologische Studien zeigen zwei Formen der Fibrose: die reparative und die interstitielle Fibrose.<sup>29</sup> Die reparative Fibrose (aus dem Englischen „replacement fibrosis“) beschreibt diskrete Areale von myokardialen Narben (Fibrose), die als Ergebnis

eines vermehrten Zelltodes entstehen. Hingegen wird die interstitielle Fibrose durch die Vermehrung von interstitiellem Kollagen hervorgerufen, in Abwesenheit von Zelluntergängen des Myokards.<sup>8</sup> Die Fibrose ist unter anderem das Ergebnis einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des  $\beta$ -adrenergen Systems, die essentiell an der Entwicklung der Herzinsuffizienz beteiligt sind. Andere ätiologische Faktoren wie Chemotherapie und virale Myokarditiden spielen eine Rolle bei der Aktivierung des inflammatorischen Netzwerkes und der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies. Diese führen zu einer Aktivierung von Myofibroblasten, der Produktion von Kollagen und myokardialen Zelltod.<sup>30</sup>

Diese Fibrosierungen sind im Rahmen der DCM charakteristischerweise eher in der Wandmitte (mesokardial) oder subepikardial gelegen. Dies unterscheidet die DCM von ischämisch hervorgerufenen Fibrosierungen, die eher subendokardial gelegen sind und gilt als typisches Erkennungsmerkmal.

Fibrotische Areale werden als Ursprungsort für ventrikuläre Arrhythmien verantwortlich gemacht.<sup>8</sup> Die sogenannte grey zone (aus dem Englischen: graue Zone) bezeichnet das Myokard zwischen fibrotischen Arealen und überlebendem Myokard. Diese Randzone tritt bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen auf. Die grey zone wird als Nidus eines nicht physiologischen Reentry-Mechanismus von elektrischen Erregungen des Myokards (tachykarde Herzrhythmusstörungen) angesehen.<sup>8, 31, 32</sup> Die gleichen Mechanismen werden für circa 80% der ventrikulären Tachykardien bei idiopathischen DCM Patienten verantwortlich gemacht.<sup>8, 31</sup> Die fibrotischen Umbauprozesse, die bei ca. 35% der Patienten mit DCM beobachtet werden, sind mit einer schlechteren Prognose der Patienten verbunden.<sup>33</sup> Im Folgenden wird der plötzliche Herztod beschrieben, der ursprünglich meist auf die kardiale Fibrose zurückzuführen ist.

#### 1.1.3.2 Der plötzliche Herztod

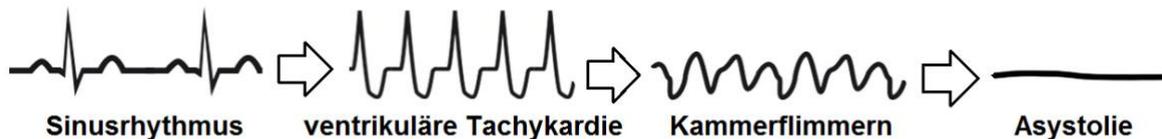
Definitionsgemäß bezeichnet der plötzliche Herztod (aus dem Englischen: Sudden Cardiac Death, SCD), einen Tod durch Folge eines irreversiblen Herz-Kreislauf-Stillstandes, welcher innerhalb einer Stunde nach Auftreten von klinischen Beschwerden eintritt.<sup>14, 34, 35</sup> Ist das SCD Ereignis unbeobachtet, gilt er definitionsgemäß als plötzlicher Herztod, wenn das Todesopfer 24 Stunden vor dem Ereignis noch bei guter Gesundheit war. Dabei kann eine kardiale Grunderkrankung vorbekannt sein. Dennoch sind die Todesumstände und der Zeitpunkt des SCD unerwartet.<sup>14</sup>

Dabei ist der plötzliche Tod definitionsgemäß nur als plötzlicher Herztod zu klassifizieren, wenn zu Lebzeiten ein kongenitaler oder erworbener, fataler Zustand des Herzens bekannt war. Alternativ können post mortem, per Autopsie, kardiale oder vaskuläre Anomalien festgestellt werden, die als vermutliche Ursache des Ereignisses anzusehen sind, um den SCD als Todesursache festzulegen. Sollten post mortem keine eindeutige, extra kardiale, Ursache festgestellt werden, so ist in diesen Fällen der Tod höchstwahrscheinlich durch Arrhythmien hervorgerufen worden.<sup>14</sup>

Dieses Ereignis wird nicht durch einzelne Faktoren ausgelöst, sondern gilt als multifaktorielles Geschehen. Der plötzliche Herztod ist in 80-90% der Fälle als Folge von tachykarden Herzrhythmusstörungen (Kammertachykardien oder

Kammerflimmern (arrhythmische, hochfrequente Flimmerwellen >320/min)) anzusehen (Abb. 1).<sup>35</sup>

**Abbildung 1** Darstellung der Entstehung einer ventrikulären Tachykardie. Nach früheinfallenden ventrikulären Extrasystolen kann der Herzrhythmus in ein Kammerflimmern degenerieren. Die Asystolie ist hierbei Ausdruck des sterbenden Herzens infolge der anhaltenden Ischämie beim Kammerflimmern.



Bradykarde Herzrhythmusstörungen haben den tachykarden HRS gegenüber eher eine nachrangige Bedeutung. Studien konnten bereits vor vielen Jahren zeigen, dass der plötzliche Herztod eine Erstmanifestation einer Herzerkrankung ist, die vorweg nicht festgestellt werden konnte.<sup>36</sup> Man schätzt, dass in Deutschland jedes Jahr zwischen 70.000 - 100.000 Einwohner plötzlich in Folge eines Herztodes versterben. Dennoch lässt sich die genaue Inzidenz weder in Deutschland oder Europa noch in den USA ermitteln, da es hierzu keine allgemein anerkannten Daten gibt. Es wird allerdings vermutet, dass die wahren Zahlen noch deutlich höher einzuordnen sind.<sup>35</sup> Analysen aus den Vereinigten Staaten zeigen, dass jedes Jahr rund 450.000 Menschen – im Alter von über 35 Jahre – einen plötzlichen Herztod erleiden. Davon sind 62% auf koronare Herzerkrankungen zurückzuführen; bei 10% lag eine Kardiomyopathie vor, 7% hatten eine Herzinsuffizienz undefinierter Ursache, 5% erlitten einen SCD aufgrund einer hypertensiven Herzerkrankung und bei 3 bis 5% wurde ein Herzklappenfehler diagnostiziert. In 10% der Fälle war keine kausale Ursache des SCD zu eruieren.<sup>35</sup> Auch nicht-kardiale Ursachen können zu einem plötzlichen Herztod führen, die häufigsten Ursachen hierbei sind Lungenembolien, Schlaganfälle, Aortenrupturen, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch sowie epileptische Anfälle.<sup>37</sup>

Auch transiente Faktoren können den plötzlichen Herztod verursachen. Hierzu zählen physiologische Veränderungen wie pH-Wert Veränderungen, Elektrolytveränderungen (hauptsächlich Hypomagnesiämie und Hypokaliämie), Ischämien, Entzündungen sowie körperlicher und psychischer Stress.<sup>38, 39 40</sup> Weiterhin spielt die Uhrzeit, ähnlich wie bei Myokardinfarkten, eine Rolle. Man findet eine erhöhte Inzidenz des SCDs zwischen sechs und zwölf Uhr morgens sowie an dem Wochentag Montag.<sup>41, 42</sup> Ursächlich wird hierbei ein erhöhter Sympathikotonus vermutet.

Das Risiko eines SCD beim männlichen Geschlecht ist gegenüber dem der Frauen erhöht und steigt mit dem Alter aufgrund der höheren Prävalenz von koronaren Herzerkrankungen mit steigendem Lebensalter.<sup>43</sup> Die SCD Rate wird hierbei auf 1,4 pro 100.000 Personen/Jahr (95% KI, 0,9, 1,98) bei Frauen und 6,68 pro 100.000 Personen/Jahr (95% KI, 6,24, 7,14) bei Männern errechnet.<sup>14, 43</sup> Jüngere Individuen haben ein vergleichsweise niedrigeres Risiko mit einer geschätzten Inzidenz von 0,46-3,7 pro 100.000 Personen/Jahr; grob hochgerechnet ergeben sich daraus jedes Jahr 1100-9000 Todesfälle in Europa und 800-6200 in den USA.<sup>14, 44</sup>

#### 1.1.4 Therapie

Neben der optimalen medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ist die Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie Schrittmachers (CRT) zur Senkung der Mortalität und der Hospitalisierungsrate möglich (COMPANION-Studie<sup>45</sup> der Autoren Bristow et al. und die CARE-HF-Studie<sup>46</sup> der Autoren Cleland et al.).

Zur Prävention ventrikulärer Herzrhythmusstörungen und dem plötzlichen Herztod ist seit 1980 die Implantation eines ICDs möglich und erfolgreich.<sup>25, 47, 48</sup> Ultima Ratio bei terminaler Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation, zur zeitlichen Überbrückung können weiterhin ventrikuläre Unterstützungssysteme (sogenannte „Assist Devices“) eingesetzt werden.<sup>49</sup>

##### 1.1.4.1 Indikationen ICD Implantation

Die Indikationsstellung der ICD-Implantation stützt sich auf die Leitlinien der European Society of Cardiology 2016<sup>25</sup> sowie auf die Leitlinien des American College of Cardiology, Teil der American Heart Association and Heart Rhythm Gesellschaft aus dem Jahr 2013<sup>50</sup> und deren Aktualisierung im Jahr 2017<sup>51</sup>. Beide Leitlinien sehen als Primärziel der ICD-Therapie eine Lebensverlängerung durch die Verhinderung des SCD. Sekundäre Ziele betreffen sowohl die Senkung des Morbiditätsrisikos als auch eine Erhöhung der Lebensqualität.

Die evidenzbasierte IA-Empfehlung seitens der DGK Leitlinie sieht einerseits eine sekundärpräventive Indikation der ICD-Therapie bei einem oder mehreren überlebten Herz-Kreislauf-Stillständen, verursacht durch eine VT oder VF. Hierbei gilt die Grundvoraussetzung, dass das „arrhythmogene Ereignis nicht durch sicher vermeidbare oder einmalige Ursachen ausgelöst wurde“<sup>35</sup>. Hierbei kommen verschiedenste Ursachen wie beispielsweise das Wolff-Parkinson-White-Syndrom, ein akuter Myokardinfarkt, Torsade-de-pointes-Tachykardien, Antiarrhythmika oder Hypokaliämien in Betracht.<sup>47, 52</sup>

Andererseits liegt die Indikation eines ICD in der primärpräventiven Implantation bei Erwartung einer ventrikulären Tachyarrhythmie und dem damit verbundenen Risiko eines SCD. Allerdings sollte die endgültige Entscheidung einer Implantation evidenzbasiert und patientenindividualisiert durchgeführt werden.<sup>47</sup>

In den folgenden Abschnitten wird auf die Primär- und Sekundärpräventiven Ziele und den dazugehörigen Studien der ICD-Implantation eingegangen.

##### 1.1.4.1.1 Sekundärprävention

Definitionsgemäß bezeichnet die Sekundärprävention eines SCD jene Therapien zur Senkung des Risikos eines plötzlichen Herztodes. Dies setzt Patienten voraus, die bereits einen wiederbelebten kardialen Arrest oder unterbrochene, lebensbedrohliche Arrhythmien erlebt haben.<sup>14</sup>

Somit betrifft die Sekundärprävention Patienten mit wiederkehrenden, hämodynamisch wirksamen ventrikulären Tachyarrhythmien oder einem überlebten plötzlichen Herzstillstand.<sup>47, 53</sup> Sollten diese Tachyarrhythmien ursächlich für einen Herz-Kreislauf-Stillstand, eine Synkope, Präsynkope, ausgeprägte Hypotonie, ein Lungenödem oder eine Angina Pectoris sein, so liegt eine ICD-Therapie Indikation vor. Hierbei ist die zugrunde liegende Herzerkrankung als unabhängig von der Indikationsstellung zu betrachten.<sup>47</sup> Sollte ein Herz-Kreislauf-Stillstand stattgefunden

haben, der durch eine Defibrillation beendet wurde, besteht selbst ohne eine dokumentierte ventrikuläre Tachyarrhythmie eine ICD Indikation. Ebenfalls liegt eine Implantationsindikation vor, bei Synkopen, deren Ursprünge höchstwahrscheinlich in ventrikulären Tachyarrhythmien lagen, die aber ebenfalls nicht durch ein Elektrokardiogramm (EKG) gesichert werden konnte. Im Gegensatz dazu sind vermeidbare und einmalige kardiale Ursachen als Ausschluss einer Indikation anzusehen.<sup>47</sup>

Die aktuellste Indikationsstellung, Level IA der evidenzbasierten Medizin, einer ICD Implantation zur Sekundärprävention im Patientenkollektiv mit Herzinsuffizienz (HI) wurde 2016 durch die European Society of Cardiology (ESC) wie folgt definiert:

„Die ICD-Therapie wird zur Senkung eines SCD Risikos bei Patienten empfohlen, welche eine VA, einhergehend mit hämodynamischer Instabilität, überlebten. Vorausgesetzt ist eine einjährige Überlebenswahrscheinlichkeit und ein guter funktioneller Status.<sup>54-57“58</sup>

Drei große randomisierte Studien betrachteten die ICD Implantation gegenüber der medikamentösen Therapie für die Sekundärprävention eines plötzlichen Herztodes nach überlebter ventrikulärer Tachykardie (VT) oder überlebten Kammerflimmern (VF). Die Autoren Connolly et al. fassten die Ergebnisse der „Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator“ (AVID, n=1016) Studie<sup>54</sup>, der „Cardiac Arrest Study Hamburg“<sup>57</sup> (CASH, n=191) und der „Canadian Implantable Defibrillator Study“<sup>56</sup> (CIDS, n=659), mittels einer Master Datenbank in einer Metaanalyse<sup>55</sup> zusammen.

Die AVID Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität durch ICD-Implantation gegenüber der medikamentösen Therapie. Im Gegensatz dazu konnte weder die CASH noch die CIDS Studie eine Risikoreduktion nachweisen. Connolly et al. (2000) waren allerdings in der Lage, mittels ihrer Metaanalyse der drei Studien eine relative Risikoreduktion der Mortalität von 28% mithilfe einer ICD-Therapie nachzuweisen.<sup>55</sup> Eine neuere Metaanalyse der drei Studien aus dem Jahr 2003 bestätigte die Ergebnisse von Connolly et al.<sup>55</sup> erneut. Sie wiesen eine 50 prozentige relative Reduktion des SCD Risikos und eine Senkung der Gesamtmortalität um 24% nach.<sup>36</sup> Sowohl die AVID als auch die CIDS Studie zeigten einen statistischen Trend dahingehend, dass Patienten mit einer niedrigeren LVEF ( $\leq 35\%$ ) einen größeren Benefit durch die ICD-Therapie erreichen als Patienten mit erhaltener LVEF ( $>35\%$ ). Weiterhin scheint die LVEF die Patienten zu stratifizieren, die für eine ICD-Therapie am besten geeignet sind (moderate bis schwere linksventrikuläre Dysfunktion).<sup>55</sup> Das Patientenkollektiv der CIDS<sup>56</sup> und der CASH<sup>59</sup> Studie wies in der Mehrheit sowohl eine koronare Herzerkrankung (KHK) als auch eine eingeschränkte LVEF auf.<sup>53</sup>

Die DCM Subgruppen von CASH und CIDS, zeigte einen vergleichbar großen Nutzen der sekundärpräventiven ICD-Implantation. Aufgrund dieser Daten stellt die ICD Implantation die bevorzugte Therapie bei nicht-ischämischer DCM (NIDCM) nach überlebtem Herzstillstand durch VF oder VT dar.<sup>53</sup>

#### 1.1.4.1.2 Primärprävention

Definitionsgemäß bezeichnet die Primärprävention des SCDs Therapien, die das Risiko eines SCD eines Individuums reduzieren, das noch keinen wiederbelebten kardialen Arrest oder unterbrochene lebensbedrohliche Arrhythmien erlebt hat.<sup>14</sup>

Im Zuge der Primärprävention ist es die Aufgabe, jene Hochrisikopatienten zu identifizieren, die gefährdet sind, eine ventrikuläre Tachyarrhythmie mit Folge eines

SCD zu erleiden. Weiterhin gilt es die Gruppe der Niedrigrisikopatienten zu identifizieren, bei denen ein erhöhtes SCD Risiko besteht. Auch bei jenen DCM Niedrigrisikopatienten mit einer erhaltenen LVEF Funktion besteht ein relevantes SCD Risiko.<sup>2</sup> Mit einer frühzeitigen ICD Implantation verfügt man heutzutage über eine effiziente Möglichkeit, ein Kammerflimmern zu terminieren und dadurch einen SCD wirksam zu verhindern. Die Indikationsstellung für ein definiertes, selektioniertes Patientenkollektiv ist im Sinne einer Sekundärprävention mittlerweile durch die drei großen Studien AVID, CASH und CIDS etabliert.<sup>55</sup> Im Gegensatz dazu war und ist der Nutzen und die Indikationsstellung einer primärpräventiven ICD-Therapie bei Hochrisikopatienten seit langer Zeit nicht eindeutig und umstritten.<sup>35</sup> Eine weitflächige ICD Implantation ohne ausreichend spezifische Identifikation der profitierenden Patienten galt und gilt aus Gründen der Ethik und der mit der Therapie verbundenen hohen Kosten als unangebracht.

Einerseits existiert bei der ischämischen Kardiomyopathien eine starke Evidenz bezüglich der ICD-Indikation zur Senkung der Morbidität als auch Gesamtmortalität. Andererseits wird die Indikation bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien (DCM) die Indikationsstellung nur auf wenige randomisierte Studien und Subgruppenanalysen gestützt.<sup>60-62</sup>

Die aktuellsten Leitlinien<sup>25</sup> gerechte Indikationsstellung einer ICD Implantation zur Primärprävention im Patientenkollektiv mit HI wird 2016 durch die European Society of Cardiology (ESC) wie folgt definiert: „Eine ICD-Therapie wird zur Senkung des SCD Risikos und der Gesamtmortalität empfohlen im Patientenkollektiv mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-III, LVEF  $\leq$ 35% trotz  $\geq$ 3 Monaten optimaler medikamentöser Therapie). Vorausgesetzt sind eine einjährige Überlebenswahrscheinlichkeit und ein guter funktioneller Status.

Außerdem:

- Ischämische Herzerkrankung ((IHD, aus dem Englischen Ischemic heart disease) sofern kein stattgefunden Myokardinfarkt in den letzten 40 Tagen)
- DCM<sup>62-64“25</sup>

Die ICD Implantationsindikation für DCM Patienten nach den ESC Guidelines erreichen das Level IB der evidenzbasierten Medizin.

Auch die amerikanischen Leitlinien seitens der American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association Task (AHA) 2013 sehen bei den gleichen, oben genannten Kriterien der ESC eine Indikation zur Implantation. Auf amerikanischer Seite wird sogar das Evidenzlevel IA erreicht.<sup>65</sup>

#### 1.1.4.2 Implantierbare Kardioverter- Defibrillatoren Systeme

Im Jahre 1969 begannen die Kardiologen Michel Mirowsky und Morton Mower am Sinai Hospital in Baltimore an der Entwicklung eines implantierbaren Kardioverter Defibrillator Devices (ICD) zu arbeiten.

Nach einer elfjährigen Entwicklungszeit wurde im Jahre 1980 erstmals ein ICD Gerät, durch den Herzchirurgen Levi Watkins erfolgreich in eine 57-jährige Patientin implantiert. Allerdings war für diese erste Implantation eine mediane Sternotomie erforderlich. Diese sollte erst Ende der achtziger Jahre nach ständiger Weiterentwicklung durch das Team Mirowsky und Mower obsolet werden. Dieser

erste ICD war in der Lage durch eine Schockabgabe das potentiell tödliche Kammerflimmern zu terminieren.

Schon 4 Jahre nach der ersten Implantation wurden im Jahr 1984 an den Universitätskliniken Düsseldorf und Hannover die ersten Defibrillatoren in Deutschland eingesetzt. Die Generatoren wurden aufgrund ihrer Größe im Abdomen platziert und Flächenelektroden auf das Herz aufgenäht.<sup>52, 66</sup>

Heutzutage hat die fortwährende Weiterentwicklung der ICD-Therapie zwei verschiedene Systeme hervorgebracht: den transvenösen Defibrillator (TV-ICD) und den subkutanen Defibrillator (S-ICD), die je nach Indikationsstellung implantiert werden.

#### 1.1.4.2.1 Transvenöse Defibrillatoren

Der transvenöse Defibrillator besteht aus zwei grundlegenden Elementen: einerseits dem Generator, der mittels Aufladung von Kondensatoren die Energieabgabe ermöglicht; andererseits aus einer Elektrode (Sonde) zur Erkennung von VT und zur Schockabgabe. Der Generator wird in einer kleinen Operation, meist unter örtlicher Betäubung, in eine Gewebetasche subkutan unterhalb des Schlüsselbeins oder submuskulär unterhalb des M. pectoralis platziert. Dabei wird unter Röntgenkontrolle die Elektrode durch Punktion mittels Seldinger Technik oder Freilegung der V. jugularis oder V. subclavia bis in den rechten Vorhof sowie den rechten Ventrikel vorgeschoben und verankert.<sup>35</sup>

Heutzutage stellt der sogenannte 1-Kammer-ICD den Standard dar, bei dem nur eine Elektrode zur Detektion, Stimulation und gegebenenfalls Schockabgabe wie oben beschrieben platziert wird. Dabei kommt die transvenös distale Elektrodenspule in der Spitze des rechten Ventrikels und die proximale Elektrodenspule am Übergang zwischen der V. cava superior und dem rechten Vorhof zum Liegen. Die Sensorelektrode ist durch eine kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus in der Lage eine tachykarde Rhythmusstörung zu erkennen. Ist eine solche Störung durch den einprogrammierten Algorithmus erkennbar, wird über die Elektrode ein Gleichstromimpuls abgegeben, der in der Lage ist, die Tachykardie zu beenden und den regulären Herzrhythmus wieder herzustellen.<sup>35</sup>

Besteht bei dem Patienten zusätzlich eine chronotrope Inkompetenz mit Implantationsindikation eines ICD bei VT, können sogenannte 2-Kammer-ICD implantiert werden. Hierbei liegt eine Elektrode im rechten Vorhof und eine zusätzliche im rechten Ventrikel. Dieses System ist in der Lage, eine frequenzadaptive Stimulation durchzuführen (ICD-DDDR). Dieser Technik zugrundeliegend wies die DAVID Studie bei Standardindikationen zur ICD Implantation, keine Prognoseverbesserung (Hospitalisierung und Mortalität) durch den 2-Kammer-ICD im Vergleich zum 1-Kammer-ICD nach.<sup>67, 68</sup>

Zusätzlich zu der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Elektrode besteht die Möglichkeit, über den Sinus coronarius eine Elektrode in den linken Ventrikel zu legen (ICD-CRT). Bei diesen 3-Kammer-ICDs ist durch die Implantation von den drei Elektroden eine biventrikuläre Stimulation möglich. Besonders bei einer schweren Herzinsuffizienz und einer stark verminderten EF kommt es häufig zu einem asynchronen Herzschlag. Durch eine gezielte gleichzeitige Stimulation beider Ventrikel durch die Kammer sonden kann der Herzschlag wieder synchronisiert

werden (CRT, Kardiale Resynchronisationstherapie). Hierdurch lässt sich eine Steigerung der Ejektionsfraktion und damit folgend eine Senkung der Herzinsuffizienz assoziierten Mortalität erreichen.

#### 1.1.4.2.2 Subkutane Defibrillatoren

Eine neuere Variante der ICD-Therapie stellt der subkutane ICD dar. Der S-ICD wird seitlich des linken Brustkorbs in eine Hauttasche oberhalb der Rippen implantiert. Im Gegensatz zum transvenösen System berührt die Elektrode das Herz und Gefäßsystem nicht – sie liegt nur subkutan auf dem Brustkorb auf. Mittels dieser Elektrode ist der S-ICD ebenfalls in der Lage eine VT durch Schockabgabe zu terminieren und somit einen SCD zu verhindern.<sup>69</sup>

Initial wurde der S-ICD entwickelt, um bei Patienten mit eingeschränktem venösen Zugang und oder kongenitalen Herzerkrankungen eine ICD-Therapie zu ermöglichen. Durch die subkutane Elektrodentechnik beim S-ICD kommt es zu einer Reduktion von Komplikationen, die durch die transvenösen Elektroden des TV-ICD hervorgerufen werden können. Hier sind unter anderem die Infektionsgefahr, Gefäßverschlüsse, Thrombosen und die Herzperforation zu nennen, welche bei Implantation und im weiteren Verlauf eine Gefahr darstellen.<sup>69, 70</sup> Auch die gegebenenfalls notwendige Explantation von Elektrodendrähten beim TV-ICD ist komplikationsbehaftet und selbst in großen Zentren ist mit bis zu 1% bedeutenden Komplikationen zu rechnen.<sup>71</sup>

Im Gegensatz zum TV-ICD ist der S-ICD nicht in der Lage, eine Stimulationstherapie bei Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz durchführen. Weitere Nachteile stellen die höhere Anzahl an inadäquaten Schockabgaben, kürzeren Batterielaufzeiten und die wesentlich höheren Kosten dar.<sup>69</sup>

## 1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Der technische Fortschritt der letzten Jahre führte zu einer starken Verbesserung der Bildqualität aufgrund zahlreicher neuentwickelter Technologien. Auch die Einführung von 3-Tesla Magnetresonanztomographen optimierten die Bildqualität sowie die Konstanz der Verfahren, die somit auch bei erschwerten Untersuchungsbedingungen diagnostisch wertvolle Bilder erzeugen können.<sup>72</sup>

Die MRT arbeitet, unabhängig von Röntgenstrahlen, mit starken elektromagnetischen Wellen und Magnetfeldern. Die dadurch erzeugten Schnittbilder sind in der Lage, detaillierte Schnittebenen des Körpers und einzelner Organe in einer frei wählbaren Ebene darzustellen. Der Vorteil keinerlei Strahlenbelastung im Gegensatz zum CT ermöglicht eine wiederholbare Diagnostik im Bereich der Kardiologie bei diversen Formen der Kardiomyopathien, angeborenen Fehlbildungen, Klappenvitien, perikardialen Erkrankungen sowie prä- und postoperativer Diagnostik.<sup>73</sup>

Die Gradientenfelder und starken elektromagnetischen Wellen führen zu einer Ausrichtung des Spins der Protonen im untersuchten Körpergewebe (Ausrichtung in der Transversalebene). Mit dem Abschalten des Magnetfeldes beginnt die Relaxation in die ursprüngliche Spinrichtung des Protons, wobei dieses ein Signal aussendet. Diese ausgesendeten Signale werden mit einer Spule des MRT aufgezeichnet und mittels Computer in Schnittbilder umgewandelt.<sup>73</sup> Hierin liegt ein weiterer Vorteil der MRT: es eignet sich für fast alle Gewebearten des Körpers, sei es Weichteilgewebe (Organe, Muskeln, Bindegewebe), das zentrale Nervensystem oder das Skelettsystem.<sup>73</sup> Die im Schnittbild aufgezeichneten Informationen werden als zweidimensionales Raster von Pixeln abgespeichert. Dabei trägt jeder Pixel eine

Nummer mit einer definierten Signalintensität und stellt dabei ein gewisses Volumen an dreidimensionalem Gewebe dar.<sup>73</sup> Der Pixel und das damit vertretene Gewebsvolumen wird als „Voxel“ bezeichnet. Hierbei wird die räumliche Auflösung des MR- Bildes durch die Wahl der Größe des Voxel-Volumens definiert.<sup>73</sup>

Die T1-Relaxation beschreibt die longitudinale Relaxation des Protonenspins aus der Transversalmagnetisierung in die ursprüngliche Ausrichtung. Bei dem Zurückklappen der Spinrichtung während der T1-Relaxation gibt das Proton Energie an die Umgebung ab (an das „Gitter“; deshalb auch als „Spin-Gitter-Relaxation“ bezeichnet). Die Zeit des Zurückklappens in die Ursprungsebene wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet und ist in der Länge einerseits von der Stärke des äußeren erzeugten Magnetfeldes, andererseits von der Eigenbewegung der Moleküle abhängig.<sup>73</sup>

Die T2-Relaxation beschreibt hingegen die transversale Relaxation des Protonenspins. Nach der Ausrichtung des Spins in der Transversalebene beginnen die Vektoren der Spinrichtung um die vertikale Achse zu präzedieren. Hierbei beschreibt die Phase das Verhalten verschiedener Spinvektoren während der gleich schnellen präzedierenden Drehung der Spins zueinander.<sup>73</sup> Angenommen, ein Spin B präzediert in der Transversalebene um 20° voraus versetzt zu Spin A, so besitzt er eine Phase von +20°. Präzediert wiederum ein Spin C um 30° hinter Spin A hinterher, so besitzt er eine Phase von -30°. Werden die Spins mittels Anregung in der Transversalebene ausgerichtet, beginnen Sie unmittelbar gleichzeitig um die Vertikalachse zu präzedieren, wobei ein Teil der Spins, mit 0° Phase synchron zueinander präzediert, was als Phasenkohärenz bezeichnet wird.<sup>73</sup> Aufgrund des Energieaustauschs der benachbarten Spins und der starken Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes, kommt es zum Zerfall der Phasenkohärenz und somit zur Dephasierung. Diese Zeitkonstante der Dephasierung der Phasenkohärenz wird als T2-Zeit bezeichnet und ist eine reine „Spin-Spin-Wechselwirkung“, die größtenteils unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes ist.<sup>73</sup>

Die T1-Gewichtung beschreibt die Kontrastdarstellung in MRT Bildern, in der mittels Wahl von der Repetitionszeit und der Echozeit vorrangig die T1-Relaxationszeit und nachrangig die T2- Relaxationszeit differenziert wird.

In der T2-Gewichtung wird hingegen die Kontrastdarstellung vorrangig mithilfe der T2-Relaxationszeit gegenüber der T1- Relaxationszeit differenziert.<sup>73</sup>

Je nach Fragestellung weist die MRT oder die CT Vor- und Nachteile auf. Hinsichtlich der kardiologischen Diagnostik führen die aktuellen „Konsensusempfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie“<sup>72</sup> die aktuellen Indikationen der jeweiligen Modalitäten auf. Hierbei liegen die Indikationen der cMRT (kardiale Magnetresonanztomographie) Diagnostik in folgenden Bereichen (Tabelle 1). Einen Nachteil der MRT Untersuchung bildet die lange Untersuchungsdauer. Diese ist abhängig von der gewählten Schichtebendicke und der Größe des zu untersuchenden Areals. Durch diesen Nachteil ist die MRT eher als elektive Untersuchung anzusehen. Im Gegensatz dazu besitzt die CT aufgrund ihrer kurzen Untersuchungsdauer die Qualität zur Notfalldiagnostik. Auch die bessere Darstellungsqualität der knöchernen Strukturen durch die CT trägt zu der Notfalldiagnostik bei.

**Tabelle 1** Indikationen der kardialen Bildgebung mittels der MRT, Inhalt nach<sup>72</sup> .

<p>1. <u>Koronare Herzerkrankung</u></p> <p>1.1. Risikoabschätzung asymptotischer Individuen</p> <p>1.1.1. Risikostratifizierung vor nichtkoronarer Herzoperation zum Ausschluss von Koronarstenosen</p> <p>1.1.2. Risikostratifizierung vor nichtkardialer Operation</p> <p>1.2. Nachweis signifikanter Stenosen bei symptomatischen Patienten</p> <p>1.2.1. Stabile Angina pectoris</p> <p>1.2.2. Akutes Koronarsyndrom</p> <p>1.3. Bekannte koronare Herzerkrankungen – Therapieplanung</p> <p>1.3.1. Ischämiediagnostik: Patient mit Koronarstenose unklarer Relevanz</p> <p>1.3.2. Vitalität</p> <p>1.4. Status nach Koronarrevaskularisation – asymptotisch</p> <p>1.5. Status nach Koronarrevaskularisation - symptomatisch</p>
<p>2. <u>Myokarderkrankungen</u></p> <p>2.1. Kardial asymptotische Individuen</p> <p>2.1.1. Kardiale Beteiligung bei Systemerkrankungen (z.B. Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose, Sklerodermie)</p> <p>2.1.2. Myokarditis</p> <p>2.2. Kardial symptomatische Individuen</p> <p>2.2.1. <b>Untersuchung der links- und rechtsventrikulären Funktion</b></p> <p>2.2.2. <b>Nachweis und Differentialdiagnose einer entzündlichen Herzerkrankung</b></p> <p>2.2.2.1. Hypertrophe Kardiomyopathie</p> <p>2.2.2.2. <b>Dilatative Kardiomyopathie</b></p> <p>2.2.2.3. Restriktive Kardiomyopathie</p> <p>2.2.2.4. Non-compaction-Kardiomyopathie</p> <p>2.2.2.5. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie</p> <p>2.2.2.6. Takotsubo-Kardiomyopathie</p> <p>2.2.2.7. Myokarditis</p> <p>2.2.2.8. Löffler-Endokarditis und andere bakterielle Endokarditiden</p> <p>2.2.2.9. Nachweis anderer Myokarderkrankungen</p> <p>2.3. Bekannte Myokarderkrankungen – Therapieplanung</p> <p>2.3.1. Darstellung von Narbengewebe vor CRT</p> <p>2.3.2. Nachweis einer Dyssynchronie</p> <p>2.4. Status nach Behandlung einer Myokarderkrankung – asymptotisch</p> <p>2.5. Status nach Behandlung einer Myokarderkrankung – symptomatisch</p>
<p>3. <u>Herzrhythmusstörungen</u></p> <p>3.1. Symptomatische Individuen</p> <p>3.2. Bekannte Rhythmusstörungen – Therapieplanung</p> <p>3.3. Status nach Behandlung einer Rhythmusstörung – symptomatisch</p>
<p>4. <u>Klappenvitien</u></p> <p>4.1. Nachweis einer Herzklappenerkrankung bei symptomatischen Patienten</p> <p>4.2. Bekannte Herzklappenerkrankungen – Therapieplanung</p>
<p>5. <u>Perikarderkrankungen</u></p>
<p>6. <u>Raumforderungen und Implantate (erworbene strukturelle Veränderung am Herzen)</u></p>
<p>7. <u>Angeborene Herzerkrankungen</u></p>

Die in Tabelle 1 angeführten Indikationsstellungen für die MRT weisen die große Bandbreite der Diagnostik im Bereich der Kardiologie auf. Die genaue Indikationsstellung der MRT im Bereich der DCM (Unterpunkt 2.2.2.2) liegt in „der Ergänzung zur Basisdiagnostik, der Festlegung der Diagnose und des Schweregrades der Erkrankung anhand morphologischer und funktioneller Parameter und dem Nachweis oder Ausschluss von LV-Thromben.

Im Gegensatz zur Indikationsstellung der MRT sehen die Konsensusempfehlungen eine Indikation zur CT-Angiographie als Alternative zur MRT im Bereich der DCM nur „wenn beide Verfahren nicht die gewünschte diagnostische Aussage (Myokardhypertrophie und Funktion) liefern. Zahlreiche Studien belegen eine exzellente Übereinstimmung der CT- Funktionsanalyse mit MRT, Echokardiographie und Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie.<sup>74-78“72</sup>

Bei gleicher diagnostischer Aussagekraft sollte im Elektivfall die MRT der CT aufgrund der bestehenden Strahlenbelastung vorgezogen werden. Dies zeigen die großen Vorteile, welche die MRT im Bereich der Kardiologie mit sich bringt: eine strahlungsfreie und hochsensitive Methode mit diagnostischer und prognostischer Bedeutung.

### 1.2.1 Late Gadolinium Enhancement: Marker der kardialen Fibrosierung

Die Diskrepanz zwischen der gebräuchlichen LVEF<35% als Hauptindikationskriterium für die Selektion der Implantation von primärpräventiven ICDs bei DCM Patienten und die im Gegensatz dazu geringen Anzahl von 20% an adäquaten Therapien im Follow-up Zeitraum<sup>64</sup> , führt unweigerlich zu der Frage nach einer verbesserten Identifikation der Implantationspatienten.

Der hohe Weichteilkontrast und die Unterscheidbarkeit von Weichteilgeweben physiologischer und pathophysiologischer Natur sind zwei einzigartige Eigenschaften, die die MRT als nicht-invasive Diagnostik herausstellen.<sup>79</sup> Die endomyokardiale Biopsie und Histochemie galt lange Zeit als Goldstandard, jedoch sowohl mit dem ihr innewohnenden Risiko eines invasiven Eingriffs als auch dem Problem, dass das gesamte Fibroseausmaß nicht bestimmt werden kann.<sup>80, 81</sup>

Abhilfe kann hierbei das Late Gadolinium Enhancement schaffen, welches im Folgenden beschrieben wird.

Myokardiales Narbengewebe wird als Hauptverursacher für ventrikuläre Arrhythmien angesehen.<sup>9</sup> Late Gadolinium Enhancement (LGE) ist in der Lage diese Bereiche mit myokardialer Fibrose zu lokalisieren.<sup>82</sup>

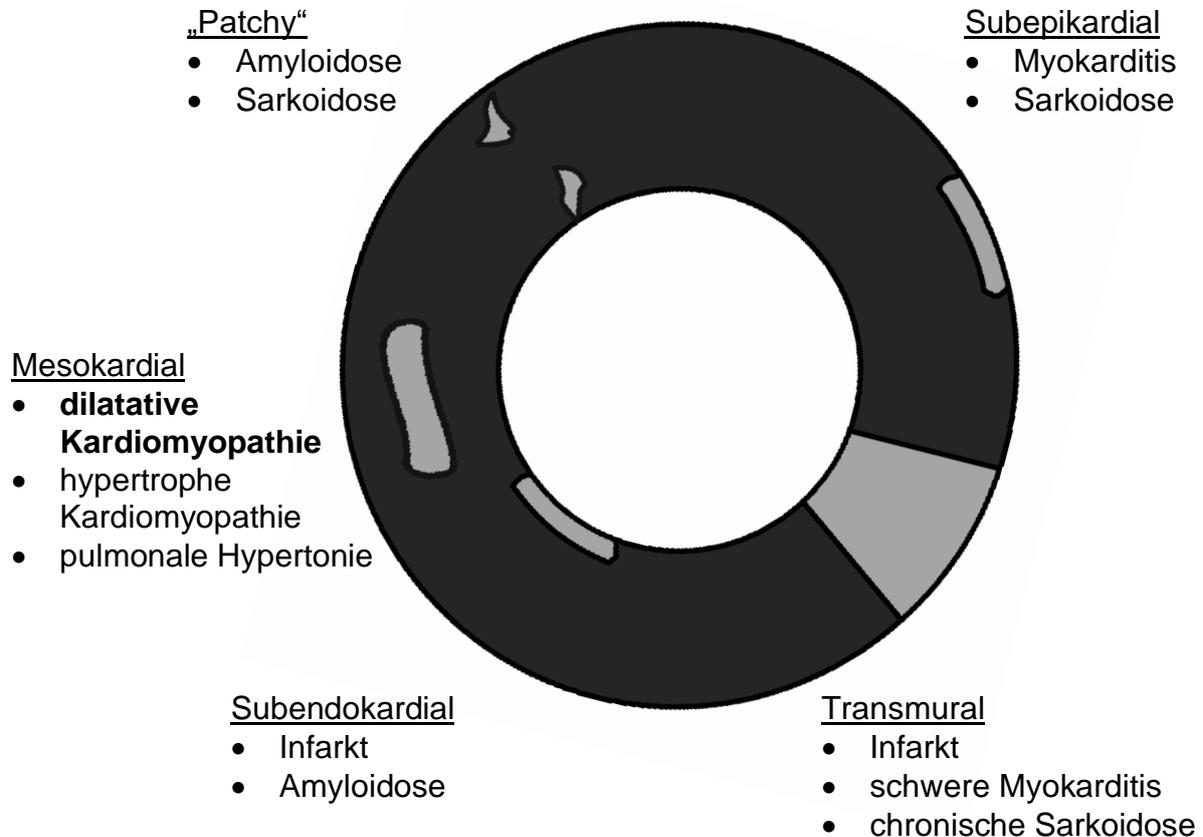
Die Zeit der T1-Relaxation des Protonenspins ist die Quelle des hervorragenden Weichteilkontrastes.<sup>79</sup> Diese ist in der T1-Wichtung mit Kontrastmittelgabe in der Lage, fokale Pathologien wie z.B. Lipideinlagerungen oder Narbengewebe im myokardialen Gewebe hervorzuheben.<sup>79, 80</sup> Die ungleichmäßige Ansammlung von kollagenem Bindegewebe im Rahmen einer reaktiven Fibrose und der damit verbundenen Rigidität des Herzes sowie der Abbruch der interzellulären Kommunikation wurde schon früh als wichtiger Faktor in der Entstehung von diastolischer Dysfunktion<sup>83</sup> , Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod und weiteren Kardiomyopathien erkannt (Tabelle 2).<sup>84-86</sup>

**Tabelle 2** Kardiale Erkrankungen, die eine myokardiale Fibrose hervorrufen.<sup>87</sup>

Reaktive interstitielle Fibrose	Infiltrative interstitielle Fibrose	Reparative Fibrose
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterungsprozesse</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Hypertension</li> <li>• Akute und chronische Ischämie</li> <li>• Klappenerkrankungen</li> <li>• <b>NIDCM</b></li> <li>• Transplantatabstoßung</li> <li>• Hypertrophe Kardiomyopathie</li> <li>• Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Systemischer Lupus Erythematosus</li> <li>• Systemische Sklerose</li> <li>• Chagas-Krankheit</li> <li>• Chronisch renale Insuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyloidose</li> <li>• Morbus Fabry</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischämie</li> <li>• Infarkt</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Chronisch renale Insuffizienz</li> <li>• Myokarditis</li> <li>• Toxische Kardiomyopathie</li> <li>• Alle reaktiven und infiltrativen Fibroseerkrankungen</li> </ul>

Obwohl das LGE ursprünglich dazu entwickelt wurde, myokardiales Narbengewebe nach Infarkten darzustellen, wurde bald erkannt, dass es auch dazu in der Lage ist, andere Herzerkrankungen, im Speziellen Kardiomyopathien, zu diagnostizieren.<sup>88</sup> Hierbei werden die unterschiedliche Expressionsmuster von LGE bei unterschiedlichen Kardiomyopathien zunutze gemacht (Abbildung 2).<sup>88</sup>

**Abbildung 2** Schematische Darstellung des Musters von Late Gadolinium Enhancement im Ventrikel, bei unterschiedlichen Kardiomyopathien, nach Cummings et al. 2009<sup>89</sup>.



Publikationen aus den letzten Jahren sehen die myokardiale Fibrose als einen unabhängigen Hauptprädiktor für ein negatives Outcome im Patientenkollektiv der DCM.<sup>83, 90</sup> Die diffuse interzelluläre Akkumulation von Kollagen im Extrazellulärraum wird regelmäßig in histologischen Proben von DCM Patienten beobachtet.<sup>91</sup> Diese führt im Verlauf zur irreversiblen reparativen Fibrose.<sup>92</sup> Einerseits scheint es, dass das infarzierte, fibrosierte Gewebe Ausgangspunkt für Arrhythmien ist; andererseits wird vermutet, dass das neben dem fibrosierten Myokard befindliche, bereits angeschlagene Gewebe unter dem Gesichtspunkt der Gewebheterogenität ebenfalls bedeutsam für die Entstehung von Arrhythmien ist.<sup>93</sup> Die dort vorliegende Zusammensetzung aus den zugrunde gegangenen und noch lebensfähigen Zellen, die sich bei der LGE Untersuchung als grauer Bereich („grey zone“, siehe Kapitel 1.1.3.1 Kardiale Fibrose und ihre Auswirkungen auf das Reizleitungssystem) mit mittlerer Anreicherung darstellt.<sup>32, 93</sup> Die Autoren Roes et al. und Schmidt et al. wiesen in ihren Studien nach, dass die grey zone als stärkster Prädiktor einer spontanen VA oder einer induzierbaren VT zu werten ist.<sup>94, 95</sup>

Gadolinium (Gd) ist ein Element, das in ungebundenem Zustand als toxisch einzustufen ist.<sup>88</sup> Aufgrund dessen wird es mit Zuhilfenahme eines großen Moleküls chelatiert, um es während der intravenösen Injektion gebunden zu halten.<sup>88, 96, 97</sup> Mithilfe dieser zyklischen Carrier Moleküle, die aufgrund ihrer Größe und Ladung nicht in der Lage sind, in den Intrazellulärraum der Zellen einzudringen, gelingt es

das Gadolinium im Extrazellularraum anzureichern.<sup>88, 96</sup> Hierdurch ergibt sich die Klassifikation eines extrazellulären Kontrastmittels.<sup>88</sup>

Nach der intravenösen Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (GBCAs), kommt es zu einem zeitlich verlängerten Anfluten und Auswaschen im Bereich der fibrotischen Zellen gegenüber dem Normalgewebe.<sup>73, 87</sup> Dies hängt mit der verminderten Anzahl an Kapillaren im Narbengewebe und dem erhöhten EZV zusammen.<sup>87</sup> Das EZV quantifiziert hierbei die relative Ausbreitung der extrazellulären Matrix als Marker einer diffusen, reaktiven Fibrose (vorkommend in zahlreichen Pathologien des Herzens).<sup>79</sup>

Dieses verlängerte Auswaschen von Gadolinium aus dem Extrazellularraum wird als „Late Gadolinium Enhancement“ bezeichnet und bedeutet aus dem Englischen übersetzt: Späte Signalverstärkung.<sup>73</sup> Das aufgrund einer Proteininfiltration (Amyloidose), Fibrose oder einer Fehlanordnung der Herzmuskelzellen erhöhte EZV bietet ein größeres Volumen für Gadoliniumanreicherung gegenüber gesundem Myokard, bei dem die Herzmuskelzellen streng parallel angeordnet sind. Die vor Ort erhöhte Konzentration an Gadolinium führt dazu, dass die umliegenden Protonen wesentlich schneller relaxieren, was zu einer erniedrigten T1-Relaxationszeit führt.<sup>87</sup> Bei einer geringeren Kontrastmittelkonzentration besteht in hypoperfundierten Bereichen des Myokards im Gegensatz zum gesunden Myokard ein vergleichsweise geringerer Anstieg der Signalintensität. Weitergehend wurden Fälle dokumentiert, in denen besonders schlecht durchblutetes Myokard sich aufgrund der fehlenden Vitalität nicht positiv kontrastierte, da das gadoliniumhaltige Kontrastmittel bis zum Zeitpunkt der Bildaufnahme nicht einströmen konnte.<sup>73</sup> Dies war besonders dann der Fall, wenn die Datenakquisition in den ersten Minuten nach Applikation des Kontrastmittels durchgeführt wurde.<sup>73</sup>

Die sogenannte Inversion-Recovery-Sequenz, eine Gradienten-Echo basierte Aufnahmetechnik für LGE Bilder, bezeichnet bei der MRT die Basis-Puls-Sequenz, die durch einen vorgeschalteten 180° Radiofrequenz- Inversionspuls erweitert wird.<sup>73</sup> Hierbei gibt die einstellbare TI-Zeit (aus dem Englischen „time of inversion“, Inversionszeit) an, welche Zeitspanne zwischen dem Inversionspuls und der Datenaufnahme liegt.<sup>73</sup> Dadurch ist es möglich, verschiedene Gewebe mithilfe der Wahl einer gewebstypischen TI-Zeit zu unterdrücken.<sup>73</sup> Wenn beispielsweise diese Zeit so gewählt, dass die Magnetisierung von Fett (STIR-Sequenz zur Fettsuppression) oder gesundem Myokard zum Zeitpunkt der Datenaufnahme durch null geht, wird dadurch das jeweilige Gewebe in der Aufnahme dunkel abgebildet. Hierdurch lässt sich eine verstärkte Signalintensität zwischen verschiedenen Geweben in den Bildern herstellen. Aufgrund der sich zeitlich verändernden Kontrastmittelkonzentrationen innerhalb des Gewebes und der mehrminütig dauernden Aufnahmen muss die TI- Zeit gegebenenfalls angepasst werden.<sup>73</sup>

Zusammenfassend gilt das LGE als ein zuverlässiger Fibrosemarker, der die Quantifizierung und Ausbreitung der Fibrose im Herzen ermöglicht. Der Zusammenhang zwischen Fibroseausmaß, ihrer Messung und deren prognostische Aussagekraft wird zunehmend in der Kardiologie, im Bilde verschiedenster Krankheitsformen, als Stratifizierungs-Kriterium genutzt.

### 1.2.2 EKG-Triggerung

Die EKG-Triggerung wird durch EKG-Elektroden, die auf der Brustwand befestigt werden, ermöglicht.<sup>33</sup> Ein guter Kontakt der Elektrode zur Hautoberfläche des Patienten ist essentiell und wird durch Einmalklebeelektroden gewährleistet. Das durch die Elektroden abgeleitete Signal wird mittels einer Software analysiert, die bei korrektem Signal die R-Zacke in jedem Herzschlag detektiert.<sup>73</sup> Dadurch können einerseits kontinuierlich akquirierte Daten nachträglich einer bestimmten Herzphase zugeordnet werden (sog. „retrospective cardiac gating“<sup>98</sup>) oder alternativ eine Datenaufnahme in einer bestimmten Herzphase (sog. „prospective cardiac gating“ oder „cardiac triggering“<sup>99</sup>).<sup>73</sup> Das erhaltene EKG-Signal darf ausschließlich zur Arrhythmiediagnostik und zu Frequenzüberwachung verwendet werden.<sup>33</sup> Aufgrund dessen ist die diagnostische Verwertbarkeit hinsichtlich einer Ischämiediagnostik durch T-Negativierung oder Ähnliches nicht zulässig. Das durch die MRT erzeugte Magnetfeld, besonders die Gradientenschaltung, kann weniger oder vermehrt starke Artefakte hervorrufen und okkasionell eine korrekte EKG-Triggerung verhindern, hierbei kann die Neupositionierung der Elektroden Abhilfe schaffen.<sup>33</sup>

### 1.2.3 Atemabhängigkeit der kardialen Magnetresonanztomographie

Die Akquisition der Bilddaten wird, falls es dem Patienten möglich ist, in Atemanhalte-technik durchgeführt. Eine Einübung der Atemmanöver sollte mit dem Patienten vor der Untersuchung durchgeführt werden, um eine bessere Compliance während der Durchführung zu erreichen. Der kurzfristige Apnoezustand während der Untersuchung sollte in normaler end-expiratorischer Atemlage erreicht werden.<sup>33</sup> Falls dem Patienten das Atemanhalten aufgrund der kardialen oder pneumologischen Situation nicht möglich sein sollte, gibt es die Möglichkeit, die Datenakquisition nicht ausschließlich auf verschiedene Herzschläge, sondern zusätzlich auf unterschiedliche Atemzüge zu verteilen.<sup>73, 100</sup>

## 1.3 Methoden der Risikostratifizierung für Patienten mit DCM

Bis auf ausgewählte Fälle bildet die LVEF die einzige Basis für die Selektion von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie für die ICD-Therapie zwecks einer Primärprävention eines SCD.<sup>8, 101</sup> Die Daten der letzten Jahre haben gezeigt, dass das LVEF-Indikationskriterium nicht vollständig ausreicht um die ICD-Therapie zu rechtfertigen.<sup>101</sup> Der Großteil der Patienten die eine ICD-Therapie, auf Basis der LVEF<35% erhält, benötigt einerseits diese möglicherweise nicht, hat aber andererseits mit den Widrigkeiten der potentiellen Nebenwirkungen dieser Therapie zu kämpfen.<sup>101</sup> Weiterhin erleidet eine kleine Subgruppe der DCM Patienten mit einer LVEF>35% den durch ICD Implantation abwendbaren SCD.<sup>101</sup>

Mit einer Erweiterung der Indikationskriterien, hinsichtlich der Risikostratifizierung der DCM Patienten, die aktuell ein erhöhtes Risiko für einen SCD besitzen, aber nicht den aktuellen Indikationskriterien entsprechen, würde einerseits einen großen Fortschritt in der Gesundheitsversorgung im Patientenkollektiv der DCM bedeuten.<sup>102</sup> Andererseits wäre die Risikostratifizierung der DCM Patienten wünschenswert, die innerhalb der aktuellen ICD Indikation eigentlich der Niedrigrisikogruppe für einen SCD angehören.<sup>102</sup> Diese Patienten erhalten aktuell keinen zusätzlichen Überlebensvorteil durch die ICD-Therapie. Hierbei würde diese Patientengruppe dadurch profitieren, dass sie keine risikobehaftete ICD Implantation und Therapie

erhalten und es käme darüber hinaus zu einer Abwendung von nicht erforderlichen Kosten für das Gesundheitssystem.<sup>102</sup>

Die bereits erwähnte randomisiert kontrollierte DANISH Studie<sup>11</sup>, die die Effizienz von ICDs hinsichtlich Mortalität in Patienten mit einer nicht-ischämischen, systolischen symptomatischen Herzinsuffizienz untersuchte, kam zu dem Schluss, dass die ICD-Therapie nicht in eine signifikante Reduktion der Langzeit- Gesamtletalität, verglichen mit optimaler klinischer Versorgung, führt. Diese dem allgemeinen Konsens konträren Ergebnisse führten zu einer vertieften Diskussion um eine Verbesserung der Risikostratifikation bei NIDCM und der Neubewertung, bzw. Identifikation alter und neuer klinischer Marker und diagnostischer Methoden für eine bessere Charakterisierung von Hochrisiko-Patienten.<sup>101</sup>

### 1.3.1 Aktuelle Risikostratifikation: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die aktuelle Indikationsstellung für eine ICD-Therapie mittels der LVEF und der damit einhergehenden NYHA-Klasse sind die Parameter, die die momentanen Werkzeuge der Risikostratifikation darstellen. Diese werden im Folgenden erklärt.

#### 1.3.1.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die LVEF bezeichnet den Prozentsatz des Blutvolumens, der während der Systole des linken Ventrikels aus der Herzkammer während einer Herzaktion ausgeworfen wird. Es handelt sich hierbei um einen Prozentsatz des Gesamtvolumens (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDV) der entsprechenden Herzkammer. Die annäherungsweise Bestimmung des LVEF ist mittels zweier gängiger, nicht invasiver Methoden möglich: der Magnetresonanztomographie und der Echokardiographie.

##### 1.3.1.1.1 MRT – LVEF Messung

Die cMRT gilt als Goldstandard für die Messung von Volumina, Masse und Ejektionsfraktion sowohl für den linken als auch den rechten Ventrikel. Sie ist als die beste Alternative einer kardialen Bildgebung, neben der Echokardiographie, anzusehen. Die Nutzung von LGE und T1 Mapping macht die Unterscheidung verschiedener der Herzinsuffizienz zugrundeliegenden Ätiologien möglich.<sup>103</sup> Wie bereits erläutert, ermöglicht die LGE cMRT die ätiologische Unterscheidung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursprüngen der Herzinsuffizienz und die Visualisierung von myokardialer Fibrose und Narben. Zusätzlich erlaubt die cMRT eine Charakterisierung von myokardialem Gewebe bei Amyloidose, Sarkoidose, Morbus Fabry, non-compaction Kardiomyopathie und Hämochromatose.<sup>25</sup>

Die aktuellen ESC Guidelines für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz<sup>25</sup> empfehlen die cMRT für die Beurteilung von myokardialen Strukturen und Funktion (einschließlich des rechten Herzens) bei Patienten mit einem eingeschränkten Schallfenster oder komplexen kongenitalen Herzerkrankungen (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen der MRT). Diese Empfehlung trägt das Level I der evidenzbasierten Medizin.<sup>25</sup>

Weiterhin sollte die cMRT mit LGE bei Patienten mit DCM erwogen werden um eine Unterscheidung zwischen ischämischen und nicht-ischämischem Myokardschaden, bei klinisch oder echokardiographisch nicht eindeutigen Fällen, zu ermöglichen (unter

Berücksichtigung der Kontraindikationen der MRT). Allerdings erhält diese Empfehlung nur den Evidenzgrad IIa.<sup>25</sup>

De Haan und Kollegen verglichen in ihrer Studie<sup>104</sup>, die Unterschiede die sich bei der LVEF Messung mittels Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie ergaben. Zudem evaluierten sie den Einfluss der Messungen auf die Eignung für eine ICD-Therapie bei Herzinsuffizienz Patienten (anhand des bestehenden Cut off Wertes von LVEF<35%). Die Studienpopulation bestand aus 152 Patienten, die vor einer Device-Therapie standen. Alle Kandidaten wurden während ihrer Indikationsstellung einer LVEF Messung mittels Echokardiographie und einer kardialen Magnetresonanztomographie unterzogen.<sup>104</sup> Die mittels Kurzachsen (cMRT) und Simpsons „biplaner“ Methode (Echokardiographie) ermittelten funktionellen Parameter kamen zu verschiedenen Ergebnissen. Zwischen der cMRT und echokardiographischer LVEF lag ein signifikanter Unterschied von  $6,6 \pm 8,3\%$  (cMRT  $24,9 \pm 9,6\%$  und echokardiographisch  $31,5 \pm 8,7\%$ ).<sup>104</sup> Hierdurch kam es zu einer Diskrepanz von 28% für die indikationsgerechte ICD-Therapie, je nach Anwendung der verschiedenen Bildgebungsmethoden. Die wesentlich geringeren LVEF Werte, die in der cMRT zutage traten, würden laut Haan et al. zu einer nennenswerten Erhöhung der Implantationsraten führen. Dies bedürfe einer Reflektion und Neueinschätzung der Cut-Off Werte bei der Diagnostik mittels cMRT.<sup>104</sup>

Diese Diskrepanz und die damit einhergehenden unterschiedlichen Indikationszahlen weisen abermals auf den Bedarf für eine verbesserte Risikostratifikation hin, die sich auf zusätzliche oder andere Faktoren als die LVEF stützen sollte.

#### 1.3.1.1.2 Echokardiographie – LVEF Messung

Die Bildgebung mittels Echokardiographie ist eine seit langem verwendete Anwendung, die in der Lage ist zahlreiche kardiale Erkrankungen zu diagnostizieren (verschiedene Kardiomyopathien, Klappenvitien, etc.). Die Eigenschaften einer unbegrenzt einsetzbaren und preisgünstigen Diagnostik macht sie zur präferierten Untersuchung in zahlreichen Bereichen der Medizin. Die Echokardiographie ist das weitverbreitetste verfügbare Tool für die Ermittlung einer Diagnose bei vermuteter Herzinsuffizienz.<sup>25</sup> Sie bietet eine unmittelbare Information über Kammervolumina, systolische und diastolische Funktion, Wanddicken, Klappenfunktionen und pulmonale Hypertension. Diese Informationen sind wesentlicher Bestandteil einer Diagnosesicherung und Festlegung einer adäquaten Therapie.<sup>25</sup> Die klinische Evaluation und die Echokardiographie liefern somit eine Grundlage für die Diagnose und die Erstellung eines Behandlungsplans für die meisten Patienten. Andere Tests (cMRT, Einzelphotonen-Emissions CT, PET, Koronarangiographie, kardiale CT) werden erforderlich falls die Diagnose in der Echokardiographie nicht gesichert werden kann (beispielsweise durch unzureichende Bilder oder der Vermutung von unüblichen Ursachen der Herzinsuffizienz).<sup>25</sup>

Teil jeder echokardiographischen transthorakalen Standarduntersuchung ist die Bestimmung der LVEF. Hierbei wird, neben einer visuellen Abschätzung der EF, eine quantitative Bestimmung mithilfe der endsystolischen und diastolischen Volumina durchgeführt.<sup>105</sup> Bei symmetrischen Ventrikeln werden diese Volumina aus dem apikalen 4-Kammerblick bestimmt, bei asymmetrischen Ventrikeln (bspw. bei Ventrikulaneurysmen oder verschiedenen Kardiomyopathien) sollte die

Ejektionsfraktion biplan aus dem apikalen 4- und 2-Kammerblick bestimmt werden.<sup>105, 106</sup> Die dreidimensionale Echokardiographie verbessert bei adäquater Qualität die Quantifikation von LV Volumina sowie der LVEF und hat die beste Genauigkeit, verglichen mit Werten, die durch die cMRT ermittelt werden.<sup>107</sup>

Die Echokardiographie fungiert als konkometierende Diagnostik in der Behandlung der DCM, dadurch entwickelte sich die Idee, die echokardiographischen Messungen zukünftig für die Vorhersage von arrhythmischen Events zu nutzen.<sup>8</sup> Die Messung von der Längsausdehnung und der mechanischen Dysfunktion (übersetzt „mechanical dispersion“ entspricht der mechanischen Dyssynchronie) und deren Einfluss auf die Prädiktion von VA und SCD wurde durch Haugaa et al.<sup>108</sup> untersucht. In ihrem Studienkollektiv von 94 NIDCM Patienten demonstrierten die Autoren einen unabhängigen signifikanten Zusammenhang der beiden Parameter mit der Prädiktion des arrhythmischen Endpunktes (pro 1% erhöhte Dehnung („Strain“): HR 1,26; 95% KI, 1,03-1,54; p-Wert 0,02; pro 10 ms mechanische Dyssynchronie: HR 1,26; KI 1,03-1,4; p-Wert= 0,02).

Es erscheint allerdings fraglich, ob eine funktionelle Technik wie die Dehnungsmessung eine adäquate Unterscheidung zwischen dem Risiko für einen SCD und einem Tod durch Herzinsuffizienz geben kann.<sup>8</sup>

Trotz dessen wird auch weiterhin die Echokardiographie einen wichtigen Baustein in der Diagnose und Indikationsplanung bei Herzinsuffizienz und deren Behandlung bilden.

### 1.3.1.2 NYHA Klassifikation

Wie bereits erläutert, stützen sich die aktuellen primärpräventiven ICD Guidelines<sup>53, 58</sup> unter anderem auf die Bewertung der NYHA-Klasse um eine adäquate Patientenselektion zu erreichen, dessen Inklusionskriterien/Exklusionskriterien werden durch die ausschlaggebenden ICD Studien reflektiert. Die durch den Evidenzgrad I gestützte Indikation stellt sich für Patienten mit HF, bei einer NYHA-Klasse von II/III und einer LVEF <35%, aufgrund einer ischämischen oder nicht ischämischen Ursache.

Die NYHA-Klassen stellen einfach zu erhebenden Risikofaktoren der Herzinsuffizienz dar. Anhand der Symptomschwere und der körperlichen Belastbarkeit definiert sich diese Klasseneinteilung der New York Heart Association (NYHA).<sup>25</sup>

Die Klasse I definiert einen Patienten, der uneingeschränkt belastbar und symptomfrei ist. In der Klasse II ruft normale und in Klasse III bereits geringe Belastung Symptome wie Palpitationen, Dyspnoe und Müdigkeit hervor, allerdings besteht weiterhin eine Beschwerdefreiheit in Ruhe. Im Stadium IV ist die Symptomatik belastungsunabhängig, sie tritt dauerhaft auf, auch in Ruhe einhergehend mit einer Bettlägerigkeit. Die zur Beurteilung der Stadien herangezogenen Symptome beinhalten außerdem die Nykturie, Zyanose, allgemeine Schwäche, Angina pectoris, kalte Extremitäten und Ödeme.

Einerseits haben die Stadien prädiktiven Wert für kardiale Ereignisse, korrelieren aber andererseits wenig mit der LV Funktion.<sup>25</sup> Des Weiteren können Änderungen der Symptome und somit auch die NYHA-Klasse rasch erfolgen. Selbst Patienten mit einer geringen Beeinträchtigung und Symptomen (NYHA-Klasse II) haben eine

erhöhte Mortalität und Risiko für Hospitalisationen.<sup>109, 110</sup> Zwar steigt mit zunehmendem Stadium die Mortalität, allerdings sinkt die Rate an Arrhythmiebedingten Todesfällen.<sup>111</sup> Dennoch erhalten Patienten mit einer NYHA-Klasse von III doppelt so häufig eine ICD-Therapie wie Patienten mit NYHA I oder II.<sup>112</sup> Als zugrundeliegende Pathophysiologie werden bei zunehmender Herzinsuffizienz erhöhte Katecholaminspiegel, vermehrt auftretende Ischämien und abnorme Füllungsdrücke vermutet.<sup>113</sup>

Friedman et al.<sup>114</sup> analysierten in einer Metaanalyse die NYHA-Klasse II/III Herzinsuffizienz Patienten (LVEF<35%) der vier primärpräventiven ICD Studien (MADIT-I<sup>60</sup>, MADIT-II<sup>61</sup>, DEFINITE<sup>64</sup>, SCD-HeFT<sup>62</sup>). Das Ziel der Analyse stellte die Evaluation des Einflusses dieser zwei NYHA-Klasse auf den Zusammenhang zwischen einer durchgeführten/ nicht-durchgeführten ICD-Therapie und der jeweiligen Mortalitäten dar. Von insgesamt 2763 Patienten, die den Studienkriterien entsprachen, hatten 68% eine NYHA-Klasse von II (n= 1867) und 52% (n=1435) erhielten einen ICD.

Im Ergebnis zeigte sich eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit primärpräventiv implantierten ICDs und einer NYHA-Klasse II (HR 0,59; 95% KI 0,48-0,74). Bei Patienten mit einer NYHA-Klasse III und einem primärpräventivem ICD zeigte sich allerdings nur ein Trend Richtung einer reduzierten Mortalität (HR 0,82; 95% KI 0,65-1,03).<sup>114</sup>

Diese Studie<sup>114</sup> unterstützt den Einsatz von primärpräventiven ICDs bei Patienten mit einer NYHA-Klasse II und einer Übereinstimmung mit den aktuellen Guidelines<sup>25, 53</sup>. Allerdings ergibt sich laut Friedman und Kollegen erneut der Bedarf einer verbesserten Risikostratifikation und Indikationsselektion, besonders bei Patienten mit einer NYHA-Klasse III und einer Indikation für einen primärpräventiven ICD. Auch diese Studie weist auf das wachsende Bedürfnis an umfassendere, zusätzliche Faktoren (bspw. objektive Messungen des funktionellen Status, Biomarkern und detaillierten Risikokalkulatoren, einige werden in den folgenden Kapiteln erläutert) für den Entscheidungsfindungsprozess hin.<sup>114</sup>

### 1.3.2 Aktuelles Management bei Patienten mit Herzinsuffizienz

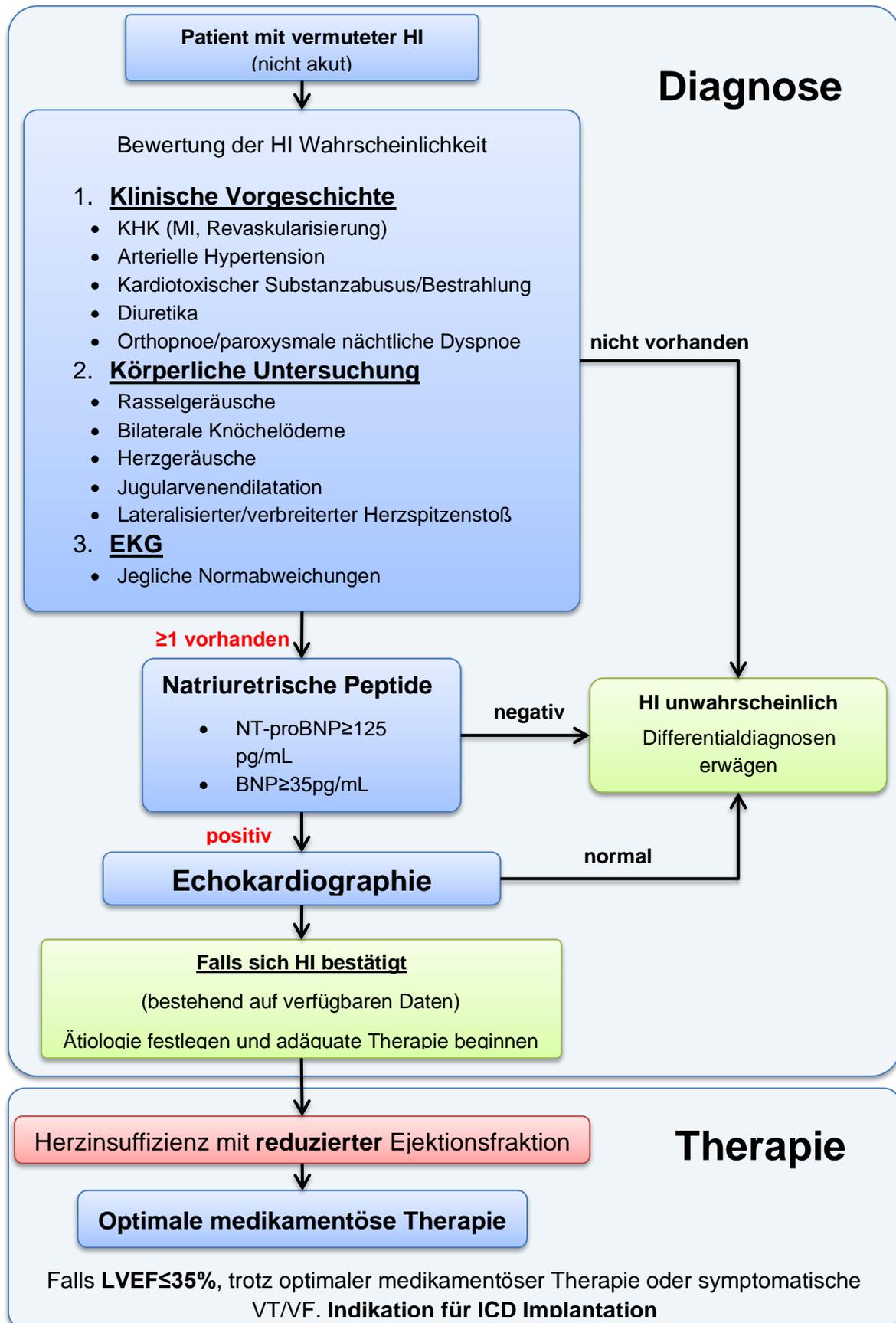
Die Diagnosefindung einer Herzinsuffizienz sollte primär auf die bisherige klinische Vorgeschichte des Patienten gestützt werden (beispielsweise: KHK, arterielle Hypertension, Diuretika Bedarf, Symptomerscheinungen wie z.B. Orthopnoe). Darüber hinaus sollte eine klinisch körperliche Untersuchung sowie ein Ruhe EKG durchgeführt werden. Sollten alle Untersuchungen normal ausfallen, ist die Diagnose einer Herzinsuffizienz höchst unwahrscheinlich und andere Differentialdiagnosen sollten in Betracht gezogen werden.<sup>25</sup>

Ein Algorithmus der Diagnose und Behandlung von Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz wird in Figur 3 gezeigt.

Sollte allerdings ein Element des Diagnosealgorithmus auffällig sein, wird eine Messung der Herzinsuffizienz Marker (N terminales pro Brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), Brain natriuretisches Peptid (BNP)) durchgeführt um die Patienten bei erhöhten Werten echokardiographisch abzuklären.<sup>25</sup> Zeigt sich in der Echokardiographie oder anderen kardialen Bildgebungen (cMRT), welche in nicht eindeutigen Falle zur Hilfe gezogen werden, eine Herzinsuffizienz, sollte die Ätiologie

festgelegt werden, um eine adäquate Therapie beginnen zu können. Diese besteht aus einer optimalen medikamentösen Therapie und einer ICD Implantation, die im Falle einer trotz medikamentöser Therapie bestehenden Einschränkung der Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  und oder symptomatischen VT/VF durchgeführt wird.

**Figur 3** Flowchart des diagnostischen Algorithmus für chronische Herzinsuffizienz und therapeutischer Algorithmus für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz

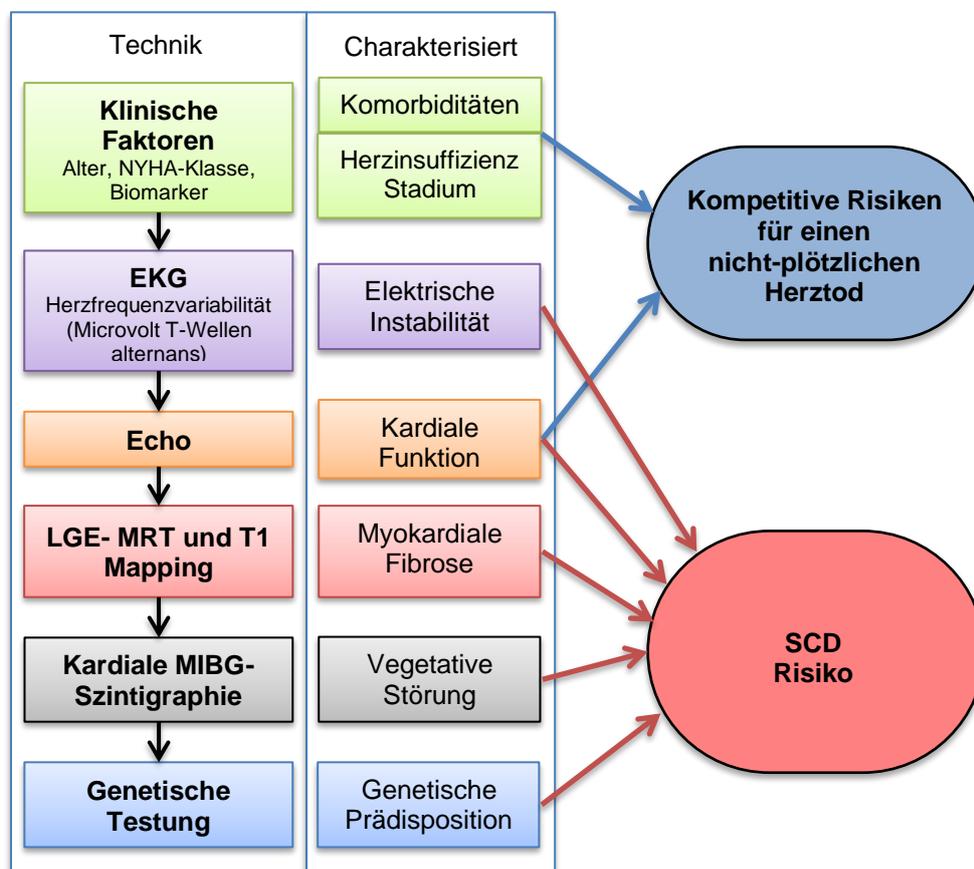


mit reduzierter Ejektionsfraktion. Inhalt nach: ESC Guidelines<sup>25</sup> der Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, 2016.

### 1.3.3 Potentielle Parameter der zukünftigen Risikostratifikation

Folgende Parameter und Techniken sind aktuell Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung, im Bereich der Risikostratifikation von DCM Patienten. Da diese Parameter und deren Verknüpfung untereinander in Zukunft eventuell eine Verbesserung der Risikostratifikation hervorbringen könnten, werden die vielversprechendsten Techniken (Figur 4) im Folgenden erläutert und deren aktueller Stand der Forschung dargestellt.

**Figur 4** Flowchart von potentiellen Techniken und deren charakteristischer Diagnostik, die in Zukunft zur Verbesserung der Risikostratifikation beitragen könnten. Inhalt nach Halliday et al.<sup>8</sup>



#### 1.3.3.1 T1 Mapping

Die kardiale Magnetresonanztomographie und ihre potentielle Fähigkeit einer Verbesserung der Risikostratifikation sind im vorhergehenden Gliederungspunkt 1.2 aufgeführt. Die Technik des T1 Mapping wird im folgenden Abschnitt erläutert.

Bei den meisten Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie ist als Befund die interstitielle Fibrose im Herzen festzustellen. Diese Fibrose wird unter anderem als Ursprungsort und Schrittmacher von fokalen Reentry-Tachykardien angesehen.<sup>115</sup> Durch diese pathophysiologische Eigenheit, der kardialen Fibrose,

formte sich die Idee, mithilfe des sogenannten T1 Mapping, die Fibrose zu identifizieren und ihren potentiellen Einfluss auf die Entstehung von VT, VA und SCD und deren Potential für die Risikostratifikation zu untersuchen.<sup>8</sup>

Durch diese relativ neue Technik des T1 Mapping, ist es nun auch möglich einen diffusen und/oder interstitiellen Umbauprozess, nicht invasiv, sichtbar zu machen. Die sogenannten T1-Maps (aus dem Englischen übersetzt T1-Karten) sind in der Lage, feinste Unterschiede der T1- Zeiten innerhalb des Herzmuskels darzustellen, für jedes einzelne myokardiale Voxel zu quantifizieren und somit Gewebspathologien aufzudecken.<sup>8, 79, 80</sup>

Das grundlegende Prinzip des T1 Mapping besteht darin, mehrere Aufnahmen bei unterschiedlichen Zeitpunkten der T1-Relaxation durchzuführen.<sup>79, 116</sup> Dabei wird die Signalintensität der Bilder durch die T1-Relaxationszeit der Gewebe bestimmt und dargestellt.<sup>116</sup> Dadurch kann die T1-Relaxationszeit für myokardiale Segmente, Bereiche von Interesse oder eben für jeden einzelnen Pixel bestimmt werden, um eine T1-Map zu bilden.<sup>79, 87, 116</sup>

Mithilfe von extrazellulären, paramagnetischen Kontrastmitteln (Gadolinium) können strukturelle Veränderungen im Myokard verstärkt dargestellt werden. Beispielsweise wird hierbei das T1 Mapping vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt, wobei aus der Zusammenführung der beiden Datensätze das Extrazellulärvolumen (EZV) und damit einhergehend das interstitielle Fibroseausmaß bestimmt werden kann.<sup>79</sup> Auch das native T1 Mapping (vor KM Gabe) und die EZV Fraktion korrelieren mit dem Grad an interstitieller Fibrose in einer Vielzahl von kardialen Erkrankungen, einschließlich der DCM. Das kontrastmittelfreie T1 Mapping ist in der Lage Eisenüberladung, myokardiale Ödeme sowie Infarzierungen und Narbengewebe darzustellen.<sup>79</sup>

In Nutzung dieser T1 Mapping Techniken untersuchten Siepen et al.<sup>117</sup> den Zusammenhang zwischen dem EZV und der damit nicht-invasiv abschätzbaren diffusen, myokardialen Fibrose in verschiedenen Stadien der linksventrikulären Dysfunktion im Rahmen der DCM, im Vergleich mit der endomyokardialen Biopsie. Hierbei wurden 130 Patienten, aufgeteilt in Subgruppen (leichte Funktionsbeeinträchtigung und LV Dilatation, gesunde Kontrollgruppe, DCM Patienten) mithilfe von MRT, LGE und T1 Mapping zur Bestimmung des EZV untersucht und deren Ergebnisse mit histologischen, endomyokardialen Biopsien verglichen.<sup>117</sup> Im Ergebnis demonstrierten Siepen und Kollegen eine gute Korrelation zwischen dem, mittels T1 Mapping, gemessenen EZV und dem Volumen an Kollagen das in der myokardialen Biopsie festgestellt werden konnte ( $r=0,85$ ;  $p$ -Wert 0,01, bei verschiedensten Schweregraden an NIDCM).<sup>117</sup> Schon bei frühen Phasen der funktionellen Einschränkung der DCM, kam es in auffälliger Weise zu erhöhten EZV Werten (31% der „early stage DCM“, allerdings mit der Einschränkung, dass teilweise auch erhöhte Werte in der Kontrollgruppe festgestellt wurden).<sup>117</sup> Zusammenfassend reflektiert die ECV Messung mittels MRT und T1 Mapping den Gehalt an myokardialen Kollagen bei DCM Patienten. Trotz gewisser Einschränkungen könnte die MRT basierte Beurteilung des EZV neue Vorteile für die nicht-invasive Quantifizierung von diffuser myokardialer Fibrose bringen.<sup>117</sup> Weiterhin besteht Potential für eine Verbesserung der Risikostratifikation und des Therapie Monitoring in verschiedenen Phasen der DCM. Diese sind zwei potentiell vielversprechende

Methoden, bei denen es sich lohnen könnte sie durch weitere Forschung zu untersuchen.

Trotz der noch recht frischen Entwicklung dieser Technik, erhofft sich die Fachwelt einen großen Einfluss auf frühzeitige Diagnostik und Prognostik von diversen Erkrankungen und als Surrogatmarker in der Medikamentenentwicklung.<sup>80</sup>

### 1.3.3.2 Elektrokardiogramm

Verschiedenste EKG Parameter wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, der Prädiktion des SCD Risikos bei DCM Patienten, in diversen Studien untersucht.<sup>8</sup> Unter anderem wurden, durch die aktuelle Forschung, folgende potentielle Parameter der Risikostratifikation des EKGs untersucht: QRS-Dauer, QRS-Fragmentation, Mikrovolt T-Wellen Alternans (MTWA), Linksschenkelblockbilder, ventrikuläre Spätpotentiale des signalgemittelten EKG; Messung des kardialen autonomen Tonus: die Herzfrequenzvariabilität, Baroreflexsensitivität, Herzfrequenz-Turbulenz, ventrikuläre Extrasystolen und anhaltende VT während eines Monitoring oder nach programmierter Stimulation.<sup>8</sup> Eine große Metaanalyse von Goldberger et al.<sup>102</sup> fasste die Ergebnisse der vielen kleinen Studien zusammen. Insgesamt wurden 45 Studien mit einem Patientenkollektiv von 6088 Patienten mit NIDCM analysiert. Trotz verschiedener Endpunkte der Studien (arrhythmische Endpunkte: SCD, ventrikuläre Arrhythmien, adäquate ICD-Therapie und alternativ die Gesamtmortalität) und geringer Reproduzierbarkeit der Variablen zwischen den Studien fielen zwei Parameter besonders auf: die mithilfe des EKG ermittelbare Fragmentation des QRS Komplexes und das Vorhandensein von MTWA.<sup>8</sup>

Der fragmentierte QRS Komplex tritt definitionsgemäß auf, wenn ein atypischer QRS Komplex nicht einem eindeutigen Schenkelblock zugeordnet werden kann und dabei der QRS Komplex an der R- oder S-Zacke eingekerbt ist.<sup>118</sup> Der pathophysiologische Hintergrund kann vielfältige Ursachen haben und reicht von myokardialen Narben, hervorgerufen durch ischämische Herzerkrankungen und myokardiale Fibrose ursächlich durch verschiedenste kardiale Erkrankungen, maligne kardiale Pathologien, Ionenkanaldysfunktionen bis hin zu Systemerkrankungen mit Herzbeteiligung.<sup>118</sup> Neben der diagnostischen Funktion besitzt der fragmentierte QRS Komplex auch prognostische Eigenschaften, der Identifikation von Hochrisikopatienten in verschiedenen kardialen Krankheitsbildern (Bsp. Brugada Syndrom, Long-QT-Syndrom).<sup>118</sup>

Die sogenannte Mikrovolt T-Wellen Alternans charakterisiert die Schlag zu Schlag Fluktuation der T-Wellen Amplitude und deren Morphologie. Das Vorhandensein von MTWA bei Patienten mit einer reduzierten oder erhaltenen LVEF war in vielen klinischen Studien, die insgesamt >14000 Patienten inkludierten, mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und einem erhöhten SCD Risiko assoziiert.<sup>119</sup> Die Bestätigung, dass die MTWA einen nützlichen Marker für die Risikostratifizierung von letalen ventrikulären Arrhythmien und SCD darstellt, steht seitens großer randomisiert, kontrollierter klinischer Studien allerdings noch aus, ist aber aktueller Gegenstand der Forschung.<sup>119</sup>

Goldberger et al.<sup>102</sup> berechneten in ihrer Metaanalyse eine OR von 4,5 für die MTWA für das Risiko eines unerwünschten Ereignisses (95% KI, 2,55-8,53; p-Wert< 0,001) und eine OR von 6,73 für die Fragmentation des QRS Komplexes (95% KI, 3,85-11,76; p-Wert< 0,001). Andere Parameter wie beispielsweise die angesprochene Baroreflex Sensitivität, Herzfrequenzvariabilität oder die Herzfrequenz-Turbulenz und Weitere zeigten sich in der Studie von Goldbergers et al.<sup>102</sup> durch ORs zwischen 1,5

bis 3,0 als niedrigere prädiktive Werte.<sup>8</sup> Einerseits stützen wenige Studien die Deutungsfähigkeit der QRS-Komplex Fragmentation, andererseits liegen viele Studien vor, die auf das hohe Potential der MTWA hinweisen. Goldberger et al. Ergebnisse wurden durch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 von den Autoren De Ferrari et al.<sup>120</sup> untermauert.<sup>8</sup> Hohnloser et al.<sup>121</sup> schlugen die MTWA Technik vor um jene Patienten, die mit einer LVEF<35% nicht von einer ICD-Therapie profitieren würden, zu identifizieren. Auch wenn viele Studien und Analysen auf eine potentielle Verbesserung der bestehenden Risikostratifikation hinweisen, fehlt bisher die Bestätigung und Implementierung seitens großangelegter Studien.

### 1.3.3.3 Kardiale 123-Metaiodbenzylguanidin-Szintigraphie

Die vegetative Dysfunktion wurde schon lange als wichtiger Faktor in der Genese von ventrikulären Arrhythmien indentifiziert.<sup>122</sup> Viele Jahre der Forschung haben zu einem besseren Verständnis der Anatomie und Physiologie des kardialen autonomen Nervensystems beigetragen. Die Beziehung zwischen dem vegetativem Tonus (Dystonie) und klinisch signifikanten Arrhythmien wird durch vielfältige Studien gestützt.<sup>8, 122</sup> Verschiedenste sympathische Aktivierungen des Myokards resultieren in heterogenen kardialen Nervenleitgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten, die zu einer proarrhythmischen Umgebung führen.<sup>8</sup> Dabei sind die Mechanismen, bei denen die vegetative Aktivierung proarrhythmisch oder antiarrhythmisch wirken, komplex und vor allem unterschiedlich für verschiedene Arten von spezifischen Arrhythmien.<sup>122</sup> Der Hauptauslöser von Vorhofflimmern ist beispielsweise die simultane sympathische und parasympathische Aktivierung.<sup>122</sup> Im Gegensatz dazu ist das Kammerflimmern bei Patienten mit kardialer Ischämie durch einen erhöhten Sympathikotonus proarrhythmisch und durch einen erhöhten Parasympathikotonus antiarrhythmisch begünstigt.<sup>122</sup>

Die gelegentlich eingesetzte kardiale 123-Metaiodbenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG-Szintigraphie) ist in der Lage, diese vegetative Dysfunktion zu diagnostizieren.<sup>8</sup>

Als Parameter der vegetativen Dysfunktion werden erhöhte Tracer Auswaschraten, atypische Tracer Verteilung, zwischen dem Herz und dem Mediastinum (H:M Quotient) und Verteilungsstörungen des Tracers genutzt.<sup>8</sup> Viele Studien (siehe Tabelle 3) unterstützen die Annahme, dass die obigen Parameter prädiktiven Wert für die Vorhersage von SCDs und unerwünschte arrhythmische Ereignisse, im Patientenkollektiv der DCM und anderen Herzinsuffizienzen, besitzen.<sup>123-128</sup>

**Tabelle 3** Studien die mittels 123-MIBG Szintigraphie die Prädiktion von unerwünschten arrhythmischen Ereignissen im Patientenkollektiv mit DCM und weiteren Herzinsuffizienz untersuchten; Inhalt nach Halliday et al.<sup>8</sup>

Studie	Einschlusskriterien	n (DCM)	Parameter	Endpunkt	FU (Monate)	Ergebnis
<b>Merlet et al. (1990)</b> <sup>127</sup>	LVEF<40% NYHA II-IV	112 (112)	H:M Quotient	SCD *	27	Niedrige H:M Rate sind Prädiktor für SCD p-Wert= 0,0015
<b>Kioka et al. (2007)</b> <sup>126</sup>	LVEF<40% NYHA I-III	97 (46)	Auswaschraten	SCD *	65	HR, 6,13 95% KI, 1,53-24,5 p-Wert<0,05

<b>Tamaki et al. (2009)<sup>125</sup></b>	LVEF<40% NYHA I-III	106 (51)	Auswaschraten	SCD *	65	HR, 4,79 95% KI, 1,55-14,76 p- Wert= 0,0064
<b>Boogers et al. (2010)<sup>124</sup></b>	ICD Zuweisung	116 (30)	Late detect score>26	Adäquate ICD-Therapie *2	23	HR, 12,81 95% KI, 3,01-54,5 p- Wert<0,01
<b>ADMIRE-HF (2010)<sup>128</sup></b>	LVEF<35% NYHA II-III	961 (327)	H:M Quotient ≥ 1,60	Arrhythmische Events *3	17	HR, 0,37 95% KI, 0,16-0,85 p- Wert= 0,020
<b>Sood et al. (2013)<sup>123</sup></b>	LVEF<35% NYHA II-III	317 (317)	Summed rest score>8 in Patienten H:M Quotient <1,60	Arrhythmische Events *3	17	HR, 3,3 95% KI, 1,1-9,8 p-Wert= 0,032

\* beobachteter Herzstillstand, Tod innerhalb einer Stunde nach Auftreten von Symptomen oder unbeobachteter, unerwarteter Tod eines Patienten, welcher innerhalb der vorausgehenden 24h als gesund befundet wurde

\*2 Adäquate ICD Schock oder antitachykardes Pacing

\*3 Anhaltende VT, wiederbelebter Herzstillstand, adäquater ICD Schock oder antitachykardes Pacing

Merlet et al.<sup>127</sup> untersuchten 1990 alleinig Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und kamen mithilfe einer multivariablen Analyse zu dem Ergebnis, dass die mittels Radionukleotid Ventrikulographie bestimmte LVEF (p-Wert 0,02) und niedrige H:M Quotienten (p-Wert<0,0001) Voraussagewert für die Gesamtmortalität besitzen, wobei der niedriger H:M Quotient als Prädiktor für den SCD fungiert (p-Wert<0,0015).<sup>8</sup>

Die ADMIRE-HF<sup>128</sup> (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Studie demonstrierte, dass in Patienten mit ischämischer- und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz ein H:M Quotient  $\geq 1,6$  mit einem niedrigeren Risiko für unerwünschte, arrhythmische Ereignisse assoziiert war (definiert als spontan anhaltende VT, wiederbelebter Herzstillstand oder adäquate ICD-Therapie, einschließlich antitachykardem Pacing, ischämische HI 3,5%, nichtischämische HI 10,4%; p-Wert<0,01).<sup>8</sup> Weiterhin gab es bei einem H:M Quotienten  $\geq 1,6$  eine niedrigere Inzidenz des folgenden primären Endpunktes, zusammengesetzt aus arrhythmischen Events, Progression der NYHA-Klasse und dem kardiovaskulären Tod (HR 0,36, 95% KI, 0,17-0,75, p-Wert 0,006).<sup>8</sup> Überlebenszeitanalysen von Patienten ohne indizierte ICD-Therapie zeigte auf, dass der H:M Quotient zwar prognostischen Wert und Potential für eine verbesserte Risikoklassifikation besitzt, dennoch aber nicht in der Lage ist jene Patienten zu identifizieren, die einen Überlebensvorteil durch die ICD Implantation erhalten hätten.<sup>129, 130</sup>

Zwar unterstützen die erläuterten Studien den Zusammenhang zwischen der vegetativen Dysfunktion und einer erhöhten Rate an plötzlichen Herztoden, dennoch hat auch die 123-MIBG-Szintigraphie noch keinen Einzug in die Risikostratifikation von DCM Patienten gehalten. Auch bei dieser potentiell vielversprechenden Technik sind weitere und größere Studien nötig, um die bisher gewonnen Erkenntnisse zu verifizieren und vor allem im Patientenkollektiv der DCM genauer zu untersuchen.

#### 1.3.3.4 Klinische Faktoren und funktionale Parameter

Klinische Faktoren wie beispielsweise das erhöhte Patientenalter, pathologische Rhythmen (bspw. protodiastolischer Galopp-Rhythmus), funktionelle Fehlkopplungen sowie ventrikuläre Arrhythmien wurden bereits als Risikofaktoren für den Tod in Folge einer idiopathischen DCM erkannt.<sup>131</sup>

Neben der Untersuchung von klinischen Faktoren ist die Messung von funktionellen Parametern des Herzens, mittels der kardialen MRT und der Echokardiographie, bereits in vielen Studien durchgeführt worden. Ziel hierbei stellte stets der Bedarf einer verbesserten Identifikation von prädiktiven Parametern für das negative kardiale Outcome bei der Herzinsuffizienz dar. Hierbei wurden die bereits vielfach erwähnte LVEF untersucht. Weiterhin sind die linksventrikuläre enddiastolische/systolische Volumina (LVEDV, LVESV) und die linksventrikulären enddiastolischen/systolischen Durchmesser (LVEDD, LVESD) Gegenstand der Forschung. Goldberger et al.<sup>102</sup> fassten die Ergebnisse der vielen verschiedenen NIDCM Studien zusammen. Insgesamt wurden 45 Studien mit einem Patientenkollektiv von 6088 Patienten mit NIDCM analysiert. Die vielfach diskutierte LVEF erhielt durch die Analyse der Metadaten eine OR von 2,86 mit einer Sensitivität von 71,1% und einer Spezifität von 50,5%. Diese OR hängt laut Goldberger und Kollegen mit dem erhöhten epidemiologischen Auftreten von SCDs bei Patienten mit einer LVEF >35% zusammen.<sup>102</sup> Neben vielen anderen vielversprechenden Faktoren erwies sich der LVEDD als ein guter Prädiktor für unerwünschte kardiale Ereignisse (Studien n=4; OR 3,47 (1,90-6,35), 95% KI; p-Wert 0,014).<sup>102</sup>

Auch Biomarker (Blutmarker) erlauben den Einblick in der DCM zugrundeliegende pathophysiologischen Mechanismen und könnten künftig eine Rolle in der Outcome Vorhersage und dem Management und Therapie von der Herzinsuffizienz spielen.<sup>132</sup> Hierbei wird der Kardiomyozyt, seine Mikro- und Makroumgebung sowie das Zusammenspiel dieser Entitäten und deren Einfluss auf die Pathogenese der DCM betrachtet.<sup>132</sup> Mikroskopisch betrachtet verändern sich die Kardiomyozyten in Folge einer DCM typischerweise in eine histologische Trias: myozytäre Hypertrophie, Verlust an Kardiomyozyten und interstitielle Fibrose.

Neuere Biomarker der linksventrikulären Dysfunktion lassen sich anhand der Funktion wie folgt kategorisieren<sup>132</sup>:

- 1.) Myozytärer Stress und Dehnung
- 2.) Myozytäre Apoptose
- 3.) Kardiales Interstitium
- 4.) Inflammation
- 5.) Oxidativer Stress
- 6.) Kardiale Energetik
- 7.) Neurohumoral
- 8.) Renale Biomarker

Die in Tabelle 4 aufgeführten Biomarker stellen die neusten und wahrscheinlich wichtigsten Biomarker der DCM (und anderer Kardiomyopathien) dar. Jene haben gezeigt, dass sie einen prädiktiven und prognostischen Wert für Patienten mit Herzinsuffizienz besitzen. Viele dieser Biomarker wurden in anderen Kardiomyopathien evaluiert, die allerdings einen ähnlichen pathophysiologischen Ansatz im Vergleich zu der DCM besitzen (Beispielsweise die gesteigerte Fibrose in der Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF), Amyloidose, hypertrophe Kardiomyopathie, etc.).<sup>132</sup> Die durch Messung von Biomarkern erhaltenen prognostischen und prädiktiven Informationen könnten zukünftig entstehende Herzinsuffizienztherapien unterstützen. Kombiniert mit der klinischen Diagnostik, könnten Biomarker zu einem besseren Verständnis in zahlreichen Entitäten der Herzinsuffizienz führen, mit dem Ansatz eines Patienten

individualisierten Konzepts der frühzeitigen Identifizierung und Behandlung von Patienten mit linksventrikulären Dysfunktionen und Kardiomyopathien.

**Tabelle 4** Biomarker zur Untersuchung der Pathophysiologie und Signalkaskaden der dilatativen Kardiomyopathie, nach Gopal et al.<sup>132</sup>

Kardiomyozyt	Mikroumgebung	Makroumgebung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>B-Typ natriuretisches Peptid *</b></li> <li>• <b>N-terminales proBNP*</b></li> <li>• <b>Atriales natriuretisches Peptid*</b></li> <li>• <b>Lösliches ST2*</b></li> <li>• <b>H-FABP*</b></li> <li>• <b>Lösliche Apoptose stimulierende Protein- Fragmente*</b></li> <li>• <b>Myostatin</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Matrix-Metalloproteasen*</li> <li>• Inhibitoren von Metalloproteasen*</li> <li>• Kollagen Propeptide*</li> <li>• Galaktin-3*</li> <li>• Tumor Nekrose-Faktor*</li> <li>• Osteoprotegerin*</li> <li>• Pentraxin-3*</li> <li>• Myeloperoxidase*</li> <li>• Kardiotrophin-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adiponektin*</li> <li>• NGAL*</li> <li>• Cystatin-C*</li> <li>• Endothelin</li> <li>• Adrenomedullin</li> <li>• Copeptin*</li> </ul>

\* Biomarker die sich als prädiktiv im kardiovaskulärem Outcome bewiesen haben

### 1.3.3.5 Genetische Testung

Trotz der großen Fortschritte in der genetischen Sequenzierung durch das sogenannte „Next Generation Sequencing“ in den letzten zwei Dekaden, sind die Einflüsse der DCM Genetik auf die Risikostratifikation nur in spezifischen Fällen möglich.<sup>8, 27</sup>

Durch den technischen Fortschritt konnten letztlich mehr als 50 Gene identifiziert werden, die mit einer familiären dilatativen Kardiomyopathie assoziiert sind. Momentan gilt das Titin Gen (TTN) als Haupt-Gen, das aktuell für 20-25% der Fälle der familiären DCM Fälle verantwortlich gemacht wird.<sup>8, 24</sup> Der größte Teil dieser Gene kodiert für Bestandteile der Desmosomen der Herzmuskelzellen und ein weites Spektrum an myozytären Proteinen, die weitestgehend im Sarkomer der Kardiomyozyten zu finden sind. In 80-90% der Fälle wird die familiären DCM autosomal-dominanten vererbt.<sup>24</sup>

Die gebräuchlichste Anwendung der Identifikation von pathogenetischen Mutationen liegt momentan beim Lamin A/C Gen (LMNA), das für das Lamin A und C sowie Proteine der nuklearen Kernmembran, kodiert und schätzungsweise mit 5-8% der familiären DCM in Verbindung gebracht werden kann.<sup>8, 24</sup> Mehr als 200 LMNA Mutationen wurden bereits mit der Entstehung von DCM und variablen Skelettmuskelbeteiligungen assoziiert.<sup>26</sup> Der kardiale Phänotyp ist mit der frühzeitigen Erkrankung des Reizleitungssystems des Herzens verbunden sowie dem Auftreten von Vorhof- und Kammerarrhythmien, verbunden mit einer schlechten Prognose und dem erhöhten Risiko eines SCDs.<sup>24, 26</sup>

Die aktuell größte Studie von LMNA Kardiomyopathien untersuchte 94 Patienten (aus 27 Familien, mit insgesamt 164 Familienmitgliedern) in einem medianen Zeitraum von 57 Monaten.<sup>133</sup> Bei sechzig Patienten (64%) konnte bei Registrierung zu Studienbeginn der DCM Phänotyp und eine LMNA Mutation festgestellt werden, 34 Patienten hingegen besaßen nur die genotypische LMNA Mutation. Die Penetranz des Genotyps stellte sich in der Studie als außerordentlich hoch dar, wobei alle Patienten, die das 60 Lebensjahr erreichten und die LMNA Mutation besaßen, auch den DCM Phänotyp entwickelten.<sup>133</sup> Das 5-Jahresüberleben der Patienten mit einem positiven Phänotyp betrug 40%, wobei 45% einen SCD oder wiederbelebten SCD erlitten. Die Studie bestätigte die maligne und phänotypisch hoch penetrante Beschaffenheit der LMNA-Mutation assoziierten Kardiomyopathie, mit klinisch deutlich schlechteren Outcome, verglichen mit anderen Formen der DCM.<sup>133</sup> Diese und andere Studien<sup>134</sup>, die die Ergebnisse bestätigten, unterstützen die Ansicht, dass eine frühere ICD Implantation, entgegen der aktuellen Leitlinien<sup>25, 50, 51</sup>, unter dem Risikofaktor einer LMNA Mutation einen deutlichen Benefit erhalten könnten.<sup>133, 134</sup> Zwei Titin-Moleküle überbrücken die Länge eines Sarkomers und fungieren als Generator und Regulator der kontraktile Kraft.<sup>135</sup> Ist diese Proteinstruktur durch verkürzende Mutationen (sog. „truncating mutations“) gestört, kann es in Folge zu Entwicklung einer Beeinträchtigung der Herzmuskelkontraktilität kommen.<sup>136</sup> Herman et al.<sup>137</sup> untersuchten diese Mutationen in 312 Patienten mit DCM und demonstrierten ähnliche Raten an unerwünschten kardialen Ereignissen bei Patienten mit TTN Mutation und jenen ohne Mutation. Jüngste Ergebnisse durch Jansweijer und Kollegen<sup>138</sup> konnten zeigen, dass DCM Patienten mit der verkürzten TTN Variante einen mildereren Phänotyp der Krankheit besitzen und zudem höhere Raten an reversiblen pathologischen Umbauprozessen aufweisen, verglichen mit der LMNA Mutation und der mutationsfreien DCM Varianten.<sup>138</sup> Dies führt zu der Vermutung, dass die TTN assoziierte DCM eventuell eine besser zu behandelnde DCM Variante darstellt.<sup>8</sup>

Die Stammbaumanalyse und ihr Potential hinsichtlich einer Verbesserung der Differenzierung zwischen einer familiären und einer nicht-familiären DCM (die durch die übliche Diagnostik nicht möglich ist) wurde mithilfe des „United Network for Organ Sharing“ Registers (UNOS) untersucht.<sup>139</sup> Innerhalb dieser 16091 NIDCM, UNOS Register Patienten trugen 492 die Diagnose einer familiären DCM (3,1%). Seidemann et al.<sup>139</sup> analysierten die Ergebnisse eines einzelnen Zentrum, das vor Stammbaumanalyse eine Rate von 4,12% an familiärer DCM aufwies (3 Patienten aus 73). Nach ausführlicher Analyse der Familiengeschichten und des Stammbaums dieser 73 Patienten, konnten 19 der 73 als familiäre DCM Patienten identifiziert werden (26%).

Die oben dargestellten Ansätze einer genetischen Untersuchung der familiären DCM stellen nur drei von vielen Methoden der aktuellen genetischen Forschung dar. Nichtsdestotrotz könnten die Stammbaumanalyse und andere genetische Untersuchungen wie das „Next Generation Sequencing“ zukünftig eine potentielle Grundlage für die Früherkennung und Behandlung von familiärer DCM bei Familienmitgliedern von erkrankten Patienten bilden. Weiterhin wäre ein frühzeitiges und regelmäßiges Monitoring erstrebenswert, mit dem Hintergrund einer Beratung verschiedenster Themen wie der Familienplanung oder der frühzeitigen ICD-Therapie.<sup>24</sup>

#### 1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die technischen Entwicklungen und die Forschung im Bereich der implantierbaren Kardioverter Defibrillatoren (ICD) erlaubten einen großen Fortschritt in der Behandlung und Prävention der ventrikulären Tachykardien und des Kammerflimmerns. Eine Verhinderung der infausten Folge, eines plötzlichen Herztodes (Sudden Cardiac Death, SCD) ist durch die Implantation eines ICD-Devices möglich geworden.

Patienten mit der Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) haben ein deutlich höheres Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Dennoch ist eine Risikostratifikation des SCD im Patientenkollektiv der DCM bisher jedoch noch unzureichend.<sup>8, 9, 11, 64, 101, 102, 140</sup>

Die Indikation der Implantation eines Kardioverter Defibrillators bei DCM zwecks Primärprävention, der Verhinderung von zukünftigen ventrikulären Tachyarrhythmien, wird aktuell anhand der eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF <35%) und einer NYHA-Klasse von II oder III gestellt.<sup>14, 25</sup>

Allerdings besitzt die LVEF eine niedrige Sensitivität und Spezifität für die Voraussage eines SCD Events.<sup>140</sup> Nur 13% der Patienten, die an einem plötzlichen Herztod versterben, besitzen eine bekannte und eingeschränkte LVEF von unter 40%.<sup>58, 141</sup> Es fehlt weiterhin eine genaue Identifikation der Patienten, die trotz eingeschränkter oder erhaltender LVEF von der Implantation eines ICD profitieren würden.<sup>12, 13, 101, 102, 142</sup>

Überdies hinaus erhalten nur etwa 20% der Patienten mit DCM, die einen primär präventiven ICD implantiert bekommen haben, im Zeitraum des Follow-Ups eine adäquate Therapie im Sinne einer adäquaten Schockabgabe.<sup>140</sup> Somit sollte die Identifikation von Patienten, die für eine primärpräventive Implantation in Frage kommen, verbessert werden. Eine genaue Identifikation jener Patienten wäre wünschenswert, die innerhalb der aktuellen Indikationsstellung<sup>25</sup> für eine ICD-Therapie, eigentlich einer Niedrigrisikogruppe für einen SCD angehören.<sup>101, 102</sup>

Dies führte uns zu der Frage welcher DCM Patient von der ICD Implantation profitiert und durch welche Marker die Risikostratifikation jener Patienten verbessert werden könnte.

Die Zielsetzung unserer Studie besteht darin, eine genauere Definition der kardialen strukturellen und funktionellen Parameter mithilfe der Magnetresonanztomographie zu erarbeiten, die bei Patienten mit DCM mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Dies soll eine präzisere Einschätzung erlauben, ob eine ICD-Implantation beim einzelnen Patienten vorteilhaft hinsichtlich Morbidität und Mortalität ist.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

Im Folgenden werden das Material und die Methoden erläutert, mit dessen Hilfe wir unsere gewählten Parameter der Risikostratifikation von DCM Patienten evaluierten.

### 2.1 Studiendesign

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Februar 2003 und Juli 2012 eine kardiale MRT Untersuchung im Rahmen der Diagnosestellung einer DCM erhalten haben. Aufgrund der Diagnose DCM und anderen klinischen Indikationskriterien wurde bei allen Patienten eine zeitnahe ICD Implantation am Universitätsklinikum Mannheim durchgeführt.

Es wurden regelmäßige Follow-up Untersuchungen der ICD-Devices im Zeitraum Februar 2004 bis Juni 2016 in der Arrhythmieambulanz des Universitätsklinikums durchgeführt und als Datengrundlage mit aufgenommen.

Die Studie erhielt die Zustimmung durch die Ethikkommission im März 2011 (Aktenzeichen 2011-201N-MA).

### 2.2 Patientenkollektiv

Im oben genannten Zeitraum konnten Daten von insgesamt 163 Patienten erhoben werden, die nach einer Kardio-MRT ein ICD-Device erhalten haben. Dieses Patientenkollektiv setzte sich aus 121 männlichen (74%) und 42 weiblichen (26%) Patienten zusammen. Von 163 Patienten verstarben 21 (13%) im Untersuchungszeitraum zwischen Februar 2004 und Juni 2016.

Das Patientenkollektiv wies die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie auf. Aufgrund dieser Diagnose und der gegebenen Indikationskriterien wurde bei allen Patienten primär-, bzw. sekundärpräventiv ein ICD-Device implantiert. Die Indikationsstellung einer ICD Implantation wurde bei 151 Patienten (93%) primärpräventiv und bei 8 Patienten (5%) sekundärpräventiv gestellt. Bei 4 Patienten konnte retrospektiv nicht zwischen Primär- und Sekundärprävention unterschieden werden.

Bei 14 Patienten wurde durch diesen ICD eine VT, VF durch einen oder mehrere adäquate Schocks beendet und somit einen SCD verhindert.

Bedingt durch schlechte Beurteilbarkeit, Artefakte und mangelnde Anreicherung mussten von ursprünglich 168 Patienten 5 weitere Patienten aus der Late Gadolinium Enhancement Auswertung ausgeschlossen werden. Eine komplette Messung des LGE war bei 38 Patienten nicht möglich, hervorgeführt durch Kontraindikationen, einem vorzeitigen Abbruch der MRTs oder der Ablehnung einer Kontrastmittelgabe.

Zur Recherche wurden die elektronischen Patientenakten (Krankenhaus-Organisationssystem SAP des Universitätsklinikums Mannheims) verwendet, in dem der Behandlungsverlauf der einzelnen Patienten dokumentiert ist. Darüber hinaus wurden alle Patienten telefonisch kontaktiert.

Die Datengrundlage der Follow-up Untersuchungen nach ICD Implantation wurden durch die Arrhythmieambulanz des Universitätsklinikums Mannheim erhoben.

Beim Patientenkollektiv wurden vor der MRT Untersuchung und der ICD Implantation folgende anamnestische und epidemiologische Daten erhoben:

Epidemiologische Daten:

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BSA, BMI

Kardiologisch relevante Daten:

MRT Datum, ICD Implantation Datum, Tage zwischen MRT und ICD Implantation

Klinisch anamnestische Daten und kardiologische Vorerkrankungen:

Belastungsdyspnoe, NYHA- Klasse I bis IV, STEMI (Datum), NSTEMI (Datum), 1-, 2- und 3-Gefäß koronare Herzerkrankung, Familienanamnese für koronare Herzerkrankung, DM, insulinpflichtiger DM, medikamentös behandelter DM, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, Hypertonus, Vorhofflimmern (paroxysmal oder persistierend)

Kardiologische Voroperationen:

Koronararterien-Bypass, Koronarinterventionen mit PTCA und Stent (Datum)

Medikamente:

Marcumar, Acetylsalicylsäure, Betablocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Insulin, Glukose senkende Medikamente, neue orale Antikoagulationen

Follow-up Untersuchung nach ICD Implantation:

Mortalität und Ursache, Schockabgabe (adäquat, Datum, erfolgreiche Stimulation), Anzahl der Hospitalisierungen, antitachykardes Pacing, anhaltende VT, Electrical Storm

### 2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die vor der ICD Implantation durchgeführte kardiale Bildgebung wurde mithilfe dreier verschiedener Magnetresonanztomographen durchgeführt. Hierbei kamen zwei 1,5 Tesla (Magnetom Avanto und Magnetom Skyra) und ein 3 Tesla Magnetom (Skyra) der Firma Siemens zum Einsatz (Abb. 3).

**Abbildung 3** Magnetom Skyra (3 Tesla) des Universitätsklinikum Mannheim.



Zur Ermittlung der kardialen Größen- und Funktionsparameter und des Late Gadolinium Enhancements wurden die Messungen durch die MRT wie folgt durchgeführt.

Unter Zuhilfenahme von Atemkommandos und EKG Triggerung (siehe Kapitel 1.2.2 EKG-Triggerung und 1.2.3 Atemabhängigkeit der kardialen Magnetresonanztomographie) wurden Bilder gewonnen, die bei end-expiratorischem Atemanhalten und diastolischer Bildaufnahme die Bewegungsartefakte soweit wie möglich reduzieren.

Die MRT Untersuchung begann grundsätzlich mit einer Lokalisation des Herzens und einer Übersicht über die thorakalen anatomischen Verhältnisse. Dabei wurden zuerst die sogenannten Scout-Localizer (Übersichtsaufnahmen) angefertigt. Kardiale Pathologien waren und sind generell nur dann ausreichend darstellbar, wenn die Schichtführung der Messung an die Anatomie und Lage des Herzens bestmöglich angepasst war.<sup>143</sup> Die Schichtführung der kardialen MRT unterscheidet sich, aufgrund der anatomischen Lage des Herzens, weitestgehend von den Raumebenen der konventionellen Schnittbilddiagnostik. Dabei wurden die Localizer in sagittaler, koronarer und transversaler Raumebene angefertigt, die als Referenzpunkte für die sich anschließenden Messung dienten und allen weiteren Messungen zugrunde liegenden Planungsschichten korrekt angulierten.<sup>143</sup>

In aufeinanderfolgenden, standardisierten und reproduzierbaren Abläufen entstanden Planungsschichten, die sich an die patientenindividuelle Herzanatomie und Herzachsen anpassten. Dabei wurden diese Planungsschichten generell senkrecht aufeinander ausgerichtet. Die jeweils vorhergehende Planungsschicht enthielten die nötigen Informationen zur Erstellung der obliquen bzw. doppelt-obliquen Orientierung der folgenden Planungsschicht.<sup>143</sup>

Aus diesem Verfahren entstanden die jeweiligen Localizer für die Planung der Kammer- und der Kurzachsenebenen.

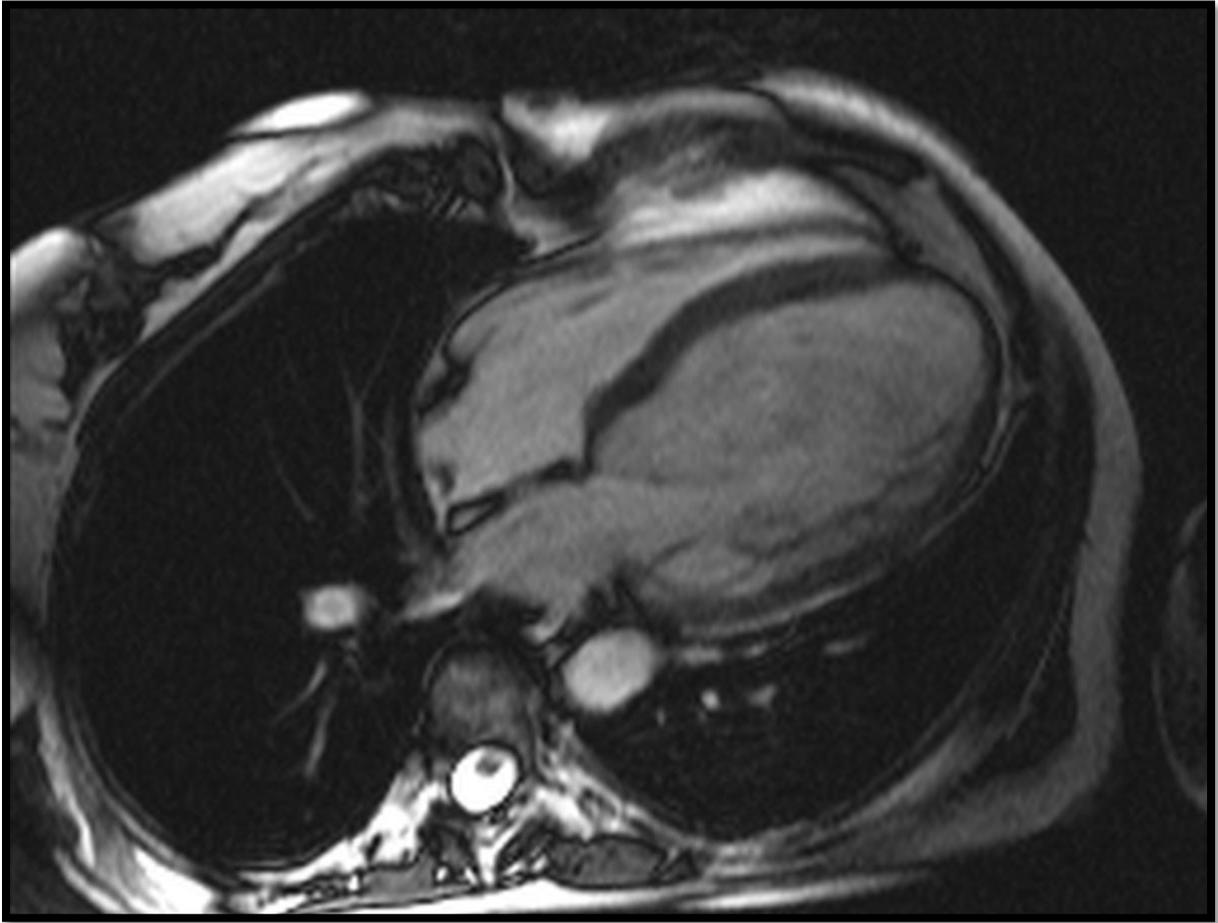
- 1.) Transversaler Localizer:  
Planung der 2-Kammerebene.
- 2.) Sagittaler Localizer:  
Planung des Kurzachsenstapels: Wahl des Localizers senkrecht zur Längsachse des Herzens.
- 3.) Kurzachsen Localizer  
Planung des 4-Kammerblicks: Darstellung des linken und rechten Ventrikels in ihrer Längs- und Querausdehnung mithilfe des Localizers (siehe Abbildung 4).
- 4.) Erstellung des 2-Kammerblicks:  
Planung senkrecht zur Kurzachsenebene (2-Kammerblick siehe Abbildung 5).
- 5.) Erstellung des Kurzachsenstapels:  
Planung anhand des 4-Kammerblicks, Abbildung des gesamten ventrikulären Volumens (Kurzachsenstapel aus dem Kurzachsenstapel siehe Abbildung 6).

Die TrueFISP-Pulssequenz (True fast imaging with steady state precession) in Einschicht- oder Mehrschichtmessung (Kurzachsenstapel) ermöglichten eine Darstellung des Herzens in den Cine-Aufnahmen (Tabelle 5). Diese sogenannte Cine-Aufnahme Sequenzen machten durch Aufzeichnung derselben Schicht, in allen Kontraktionszyklen des Herzens, eine bewegte Darstellung des kompletten Herzzyklus möglich. Anhand dieser Cine-Sequenzen ließen sich die Klappen, die Vorhoffunktionen, das rechts- und linksventrikuläre Myokard sowie die rechts- und linksventrikulären Volumina standardisiert beurteilen.

**Tabelle 5** Parameter der TrueFISP Sequenz, Grundlage der Cine-Aufnahmen.

Messparameter	Wert und Einheit
<b>Schichtdicke</b>	6-8 mm
<b>Pixelgröße</b>	≤1,5x2,1 mm
<b>zeitliche Auflösung</b>	35 ms
<b>Zwischenschichtdicke</b>	2-4 mm
<b>Schnitte</b>	7-12 für rechten und linken Ventrikel
<b>Kontrastgewichtung</b>	Bright Blood
<b>Echozeit</b>	1,2 ms
<b>Repetitionszeit</b>	3,2 ms
<b>räumliche Auflösung</b>	1,4-1,8 mm <sup>2</sup>

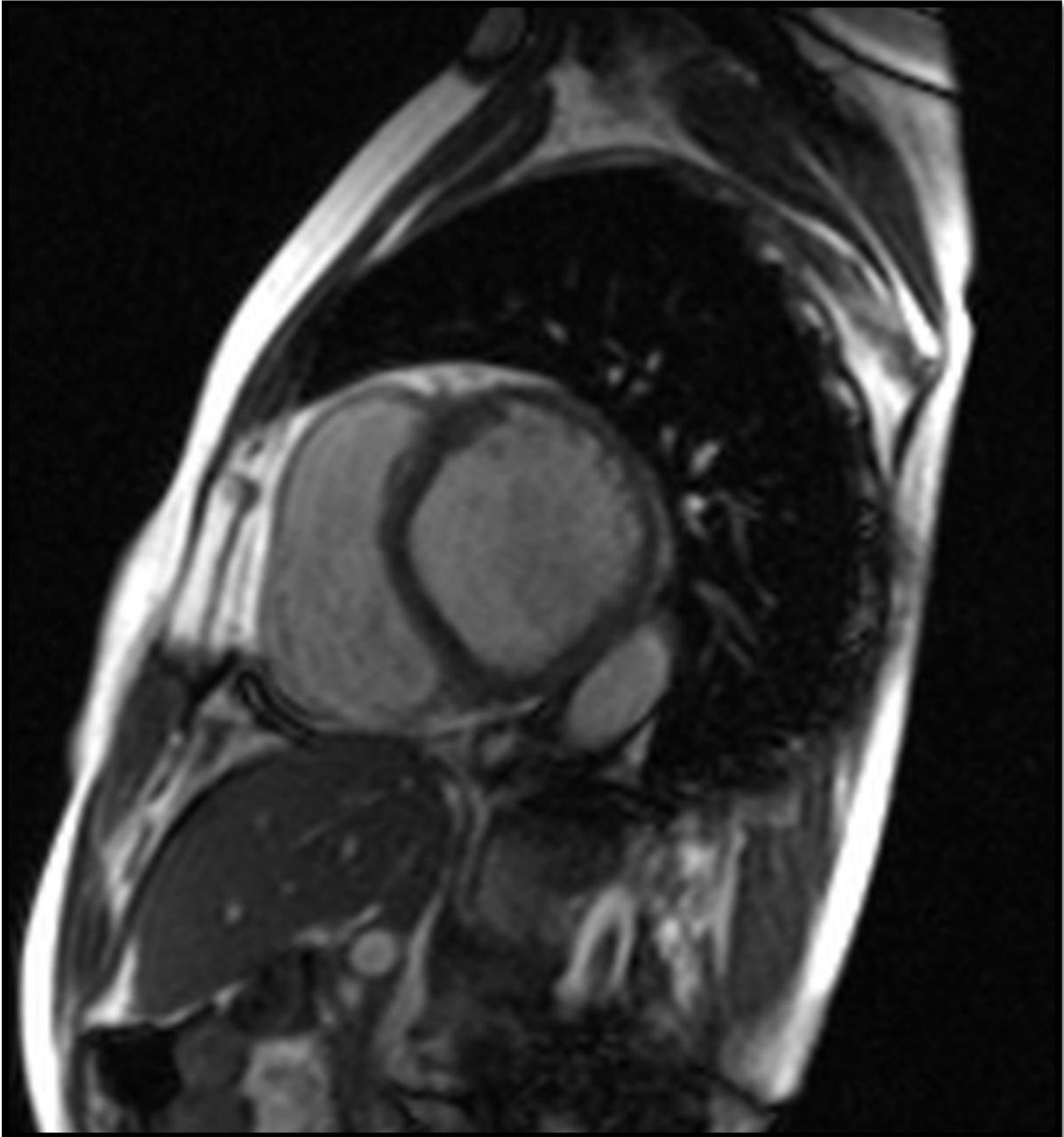
**Abbildung 4** Darstellung des 4-Kammerblicks (Patient mit dilatativer Kardiomyopathie).



**Abbildung 5** Darstellung des 2-Kammerblicks (Patient mit dilatativer Kardiomyopathie).



**Abbildung 6** Darstellung einer basalen Kurzachsen-schicht (Patient mit dilatativer Kardiomyopathie).

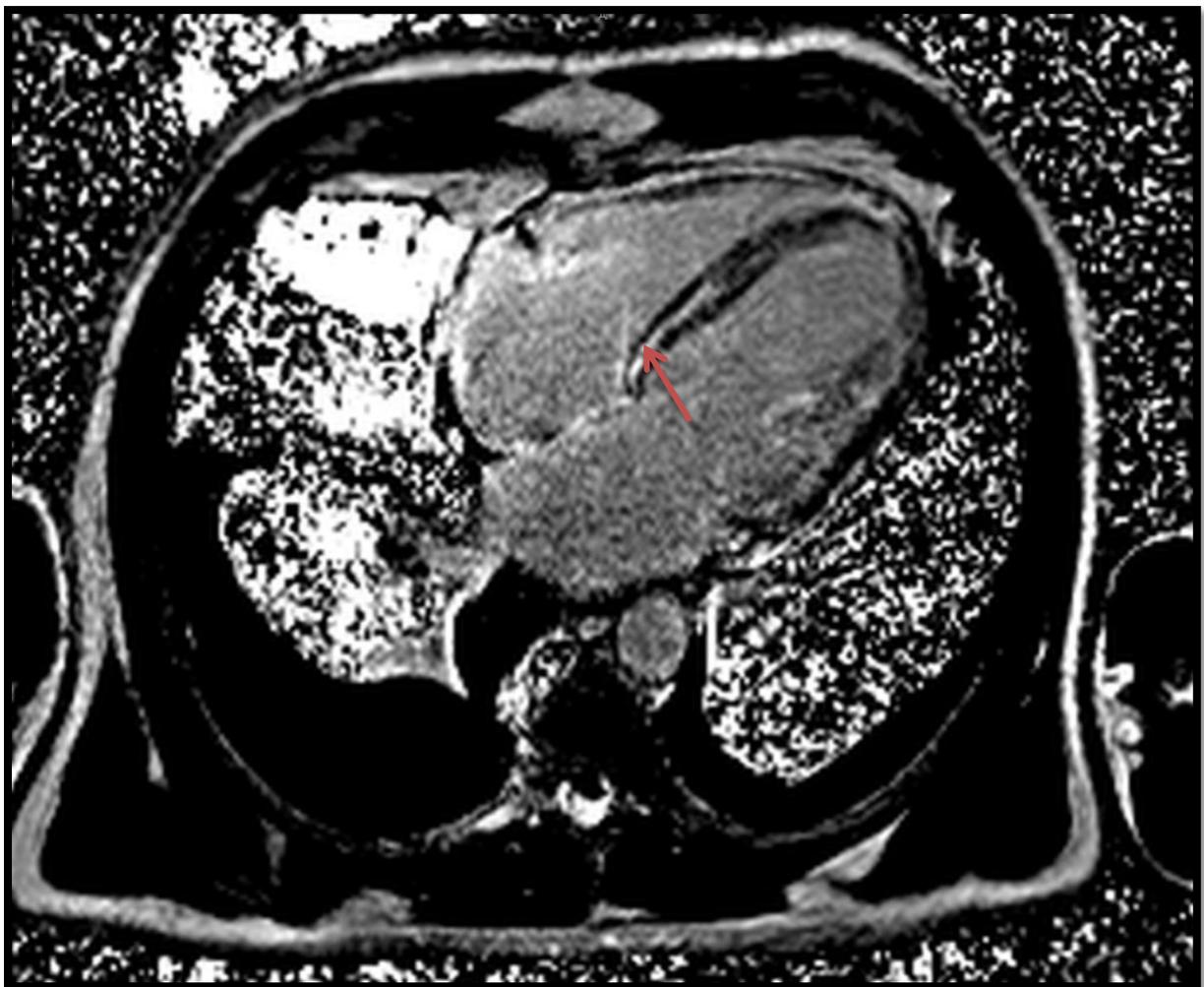


### 2.3.1 Late Gadolinium Enhancement

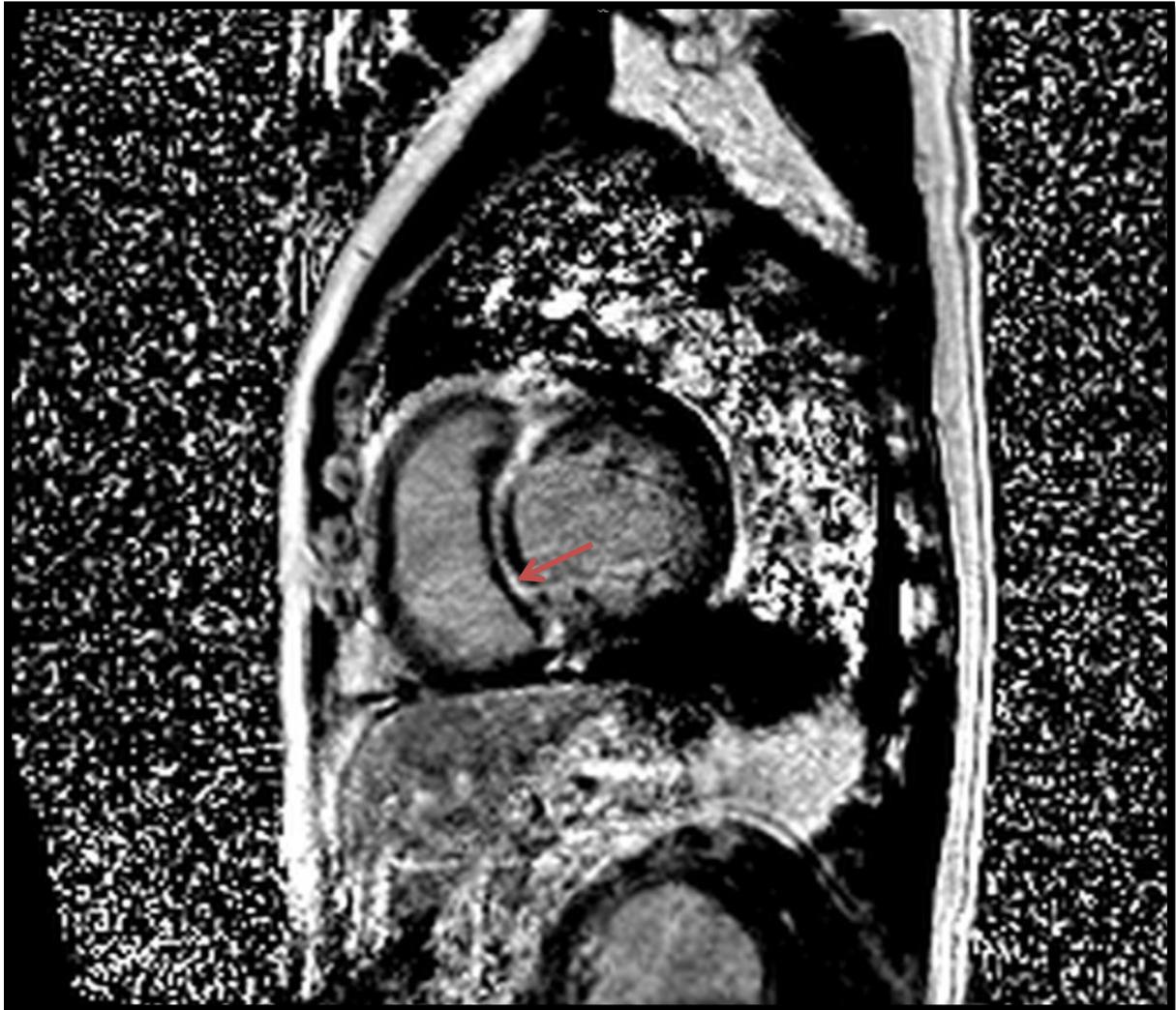
Für die Akquisition der Late Gadolinium Enhancement Aufnahmen wurde den Patienten 0,2 mmol/kg Körpergewicht gadoliniumhaltiges Kontrastmittel intravenös injiziert. Die kontrastmittelverstärkten Spätaufnahmen sind im Anschluss 10-15 Minuten nach Applikation gewonnen worden. Die bei jener Datengewinnung erhaltenen Cine-Schichten der kurzen und langen Achsen wurden im enddiastolischen Herzzyklus gewählt, um eine reproduzierbare Darstellung zu erhalten. Hierbei kamen zwei Sequenzen zur Anwendung. Die Fast Low Angle Shot (FLASH) Sequenz war einerseits in der Lage, das schlagende Herz EKG getriggert filmisch bewegt darzustellen. Andererseits ermöglichte die FLASH

Sequenz die Darstellung dynamischer, sequentieller Aufnahmen der Gewebepерfusion nach Kontrastmittelgabe. Mithilfe der zweiten Sequenz (PSIR Sequenz, Englisch: „Phase-sensitive Inversion-Recovery“) war die Gewinnung von LGE Bildern möglich, ohne die Notwendigkeit einer Patienten-individuellen, manuellen Einstellung einer Inversionszeit. Die Inversionszeiten wurden hierbei für einen optimalen Kontrast zwischen erkranktem und gesundem Myokard angepasst, um einen maximalen Kontrast zu erhalten. Dabei lagen die Inversionszeiten zwischen 250 und 300 Millisekunden. Die folgenden beiden Abbildungen 7 und 8 zeigen die typisch mesokardiale und subepikardiale Fibrosierung des Herzens bei Patienten mit DCM.

**Abbildung 7** Kontrastmittelverstärkte Spätaufnahme des 4-Kammerblicks mit einem für die DCM typischen streifigen intramyokardialen LGE inferoseptal basal bis mittventrikulär (roter Pfeil).



**Abbildung 8** Kontrastmittelverstärkte Spätaufnahme einer basalen Kurzachsen-schicht mit einem streifigen intramyokardialen LGE von antero- bis inferoseptal (roter Pfeil).



#### 2.4 Datenanalyse und Auswertung funktioneller Parameter

Grundlage der Datenanalyse bildete die Software cvi42, Circle Cardiovascular Imaging Incorporated (entwickelt durch Argus, Siemens 2008), dessen Werkzeuge für die Quantifizierung und Bestimmung im Bereich der diagnostischen und wissenschaftlichen kardialen Magnetresonanztomographie eingesetzt werden. Lizenziert wurde die Software durch die kardiologische Abteilung der medizinischen Universität Mannheim. Die Auswertung wurde ohne Wissen über Patientencharakteristika und den klinischen Verlauf, anonymisiert, durchgeführt.

Unter Zuhilfenahme der Software cvi42 erfolgte am linken Ventrikel die Bestimmung der Ejektionsfraktion (LVEF in %), der enddiastolischen myokardialen Masse (LV-EDM) und des endsystolischen und enddiastolischen Volumens (LV-ESV und LV-EDV) durch Abmessung jeder einzelnen Schicht des Ventrikels in der cMRT errechnet. Dies machte die Berechnung des linksventrikulären Schlagvolumens möglich (LV-SV). Weiterhin wurden die maximale Septumdicke (SWT) und posteriore

Wanddicke (PWT) bestimmt. Dabei wurden die LV-EDM, das LV-EDV, das LV-ESV und das LV-SV an die Körperoberfläche der Patienten angepasst (BSA, Englisch: body surface area, Körperoberfläche in m<sup>2</sup>).

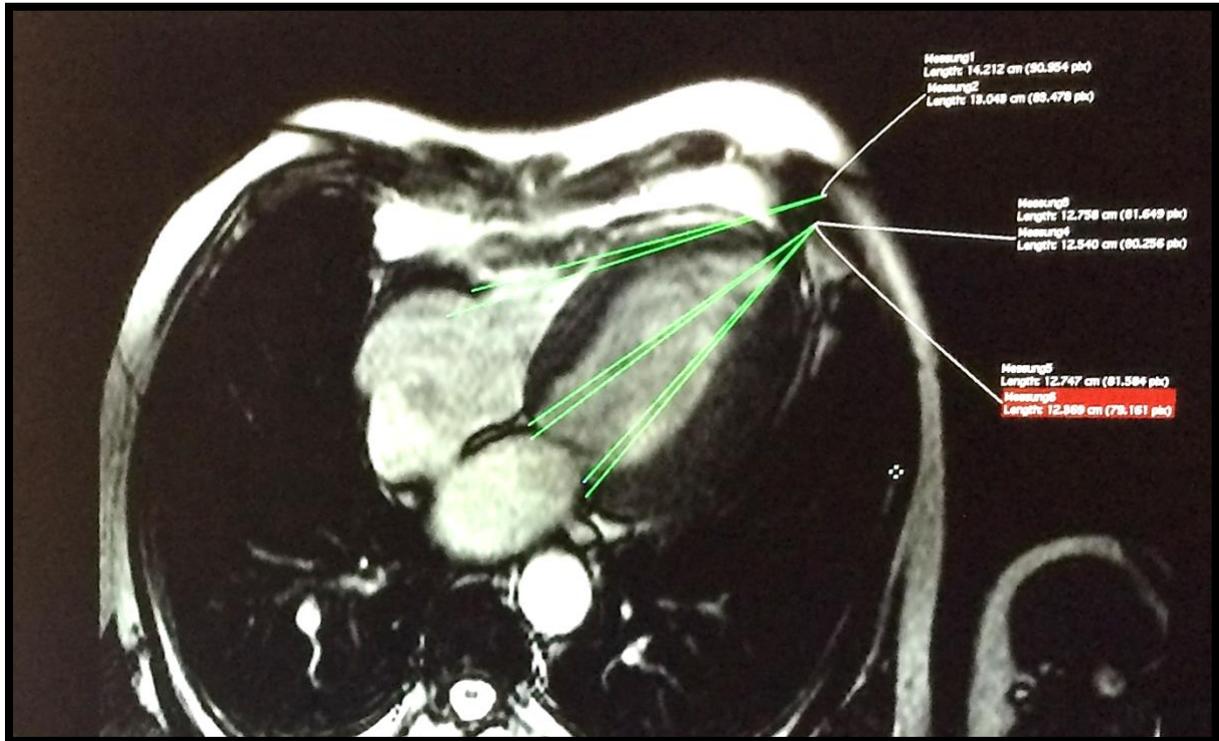
Die Körperoberfläche der Patienten berechnete sich anhand der Mostellers Formel.<sup>144</sup>

$$\text{Körperoberfläche in m}^2 = \frac{\text{Körpergewicht in kg} * \text{Körpergröße in cm}}{3600}$$

Auch am rechten Ventrikel wurde die Ejektionsfraktion bestimmt (RV-EF in %). Die RV-EF wurde auf Grundlage der Messung von endsystolischen und enddiastolischen Volumina (RV-ESV und RV-EDV) in den einzelnen Schichten errechnet. Hieraus ergab sich das rechtsventrikuläre Schlagvolumen (RV-SV). Die rechtsventrikulären Parameter wurden ebenfalls an die BSA adaptiert. Mithilfe der Differenzen der links- und rechtsventrikulären sowie additiv der lateralen und septalen Längsausdehnung in Endsystole und Enddiastole wurde die systolische Bewegung (Exkursion) der Mitral- bzw. Trikuspidalklappe, in Richtung Herzapex, ermessen, die sogenannte TAPSE (aus dem Englischen: Tricuspid annular planar systolic excursion) und MAPSE (aus dem Englischen: Mitral annular planar systolic excursion) (Abbildung 9).

Mithilfe der Bestimmung des minimalen und maximalen linksatrialen Volumens wurde die linksatriale Ejektionsfraktion (LA-EF in %) und das linksatriale Schlagvolumen bestimmt (LA-SV). Weiterhin wurde der rechtsatriale Durchmesser bestimmt (RAD). Um die LA-EF und das LA-SV zu bestimmen wurden am linken Vorhof im 2- und 4-Kammerblick enddiastolisch und endsystolisch die jeweilige Fläche sowie die Längsachse vermessen. Daraus konnte mithilfe der biplanen Area-Length Methode das Volumen des linken Vorhofs errechnet werden.

**Abbildung 9** Cine- Aufnahme im 4-Kammerblick. Ferner zeigt die Darstellung die Bestimmung der MAPSE und TAPSE anhand der Differenz aus endsystolischer und enddiastolischer Länge einer Strecke durch den Herzapex und dem lateralen Ansatzpunkt der Mitral- bzw. Trikuspidalklappe, in Bezug zu einem festen Punkt (grüne Markierungen).



Die Auswertung des Late Gadolinium Enhancements geschah ebenfalls mithilfe der Software cvi42, wobei die benötigten Tools ebenfalls durch die kardiologische Abteilung der Universität Mannheim lizenziert wurden.

Um eine halbautomatisierte und vergleichbare Auswertung des LGE zu ermöglichen, wurden die Schichtaufnahmen seitens der Bildintensität so gewählt, dass einerseits das genullte Myokard und andererseits die Areale des Myokards, die von Fibrose betroffen sind (d.h. ein vermehrtes LGE zeigen), nicht dieselbe Bildintensität zeigten. Dies ermöglichte die Differenzierung zwischen gesundem und fibrosiertem Myokard.

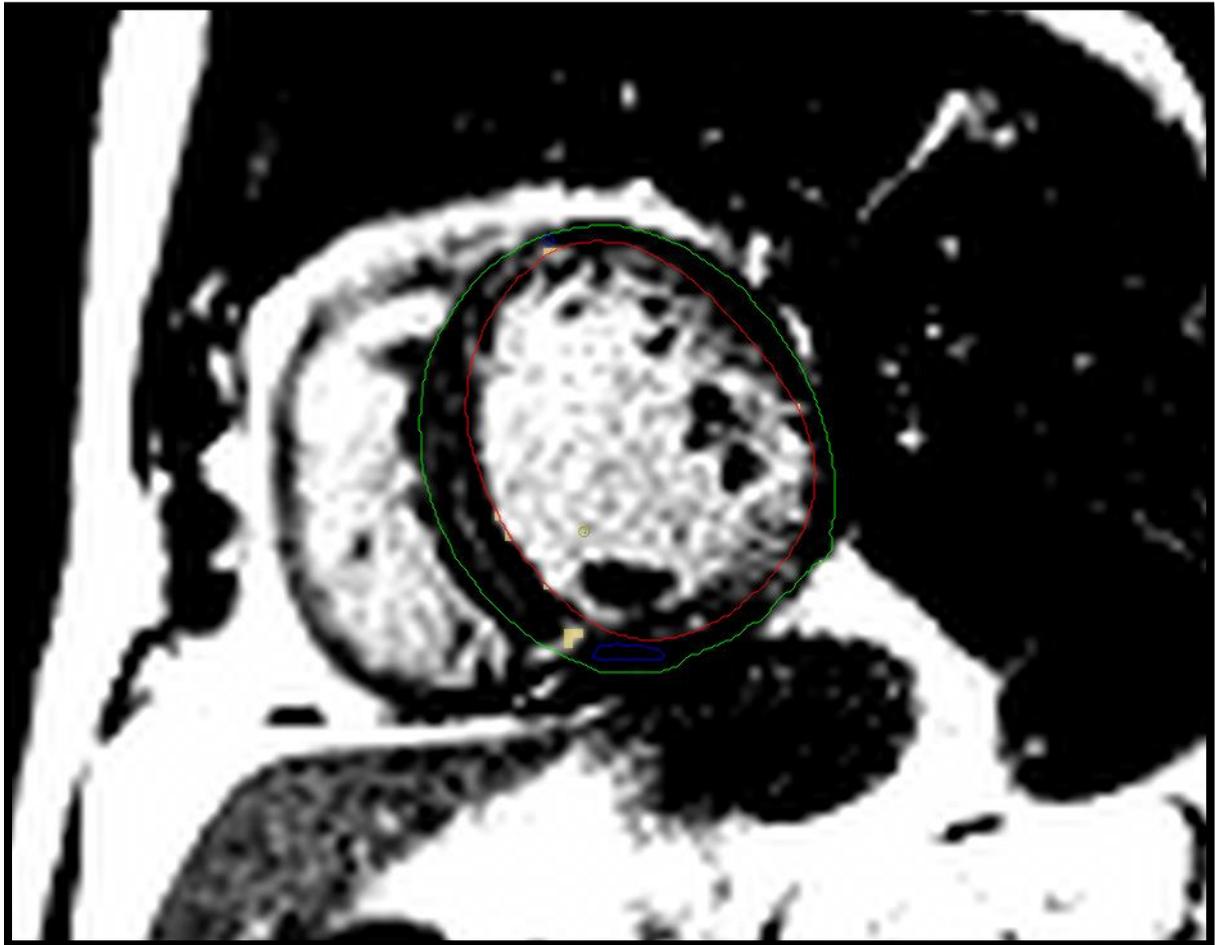
Um die Fibrose quantitativ zu analysieren wurde die sogenannte n-SD („n-standard deviation“, n-Standardabweichung) Technik angewandt. Diese Technik gehört zu den sogenannten „threshold“-Techniken (aus dem Englischen, „Schwelle“) aufgrund der Auswertung mithilfe von Standardabweichungen. Es existieren aktuell drei Methoden zur Analyse von LGE-Fibrose Daten. Dabei fiel in unserer Studie die Wahl auf die n-SD Methode, aufgrund der häufigsten Anwendung in der aktuellen Literatur (und die dadurch verbesserte Vergleichbarkeit). Weiterhin ist die semiautomatische n-SD Methode die zeitsparendste Anwendung im Vergleich mit der manuellen Planimetrie und der sogenannten FWHM Technik (aus dem Englischen: Full Width at Half Maximum). In Bezug auf die Genauigkeit sind die beiden semiautomatischen Verfahren (n-SD und FWHM) mit der Technik der manuellen Planimetrie vergleichbar.

Mithilfe der cvi42 Software wurden die Außenkonturen und Innenkonturen des linken Ventrikelmyokards manuell, schichtweise festgelegt. Hierbei wurden die Papillarmuskeln ausgespart. Um im Folgenden eine Analyse des LGE durchzuführen, wurde Schicht für Schicht im Myokard des linken Ventrikels eine ROI (region of interest, aus dem Englischen: Bereich von Interesse) festgelegt. Diese ROI entsprach gesundem, nicht fibrosiertem Myokard, erkennbar am Fehlen von LGE. Im seltenen Fall, dass in einer Schicht keinerlei ausreichend gesundes Myokard aufzufinden war, um eine ROI zu definieren, wurde in der nächsten Schicht, bei der gesundes Myokard vorhanden war, eine ROI definiert. Die ROI bildete die Referenz-Signalintensität (SI) für nicht kontrastmittelanreichendes Myokard. Um das fibrosierte Myokard zu differenzieren, wurde zu dieser Referenz-SI, der gesunden ROI, eine vorher festgelegte Anzahl von Standardabweichungen hinzuaddiert, die es der Software ermöglichten, automatisch Areale mit höherer Signalintensität (erhöht aufgrund des LGE) zu detektieren und somit zu quantifizieren (Abbildung 10). Artefakte in den MRT Daten erforderten allerdings stellenweise manuelle Korrekturen.

Die Anzahl der Standardabweichungen die zu der ROI hinzuaddiert wurden, differieren in der Literatur, befindet sich aber meist im Bereich von 2 bis 6 SD. In einem durch viele Studien gewachsenen Konsens wurde durch die SCMR Gesellschaft (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance) im Jahr 2013 eine Empfehlung zur Nutzung von +3 SD bei Myokarditiden und +5 SD SI Trennwert bei Myokardinfarkten ausgesprochen.<sup>145</sup>

Bezüglich spezieller Werte für die DCM machte die SCMR keine speziellen Angaben. Wir entschieden uns, in unserer Auswertung, einen Trennwert von +5 SD der SI für das LGE und 4-5 SD für die grey zone (Mischung aus bereits untergegangenen und überlebenden Zellen am Rand des Fibroseareals) zu nutzen. Diese Entscheidung trafen wir aufgrund der Empfehlungen der SCMR und aufgrund dessen, dass die Mehrzahl von DCM Studien, die LGE Analysen durchführten, mithilfe der obigen Trennwerte arbeitete (Vergleiche Metaanalyse der Autoren Di Marco et al.<sup>140</sup>).

**Abbildung 10** Darstellung eines Patienten im MRT mit einer Kontrastmittelanreicherung im Kurzachsenschnitt 15 Min nach Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Zudem zeigt die Darstellung die Analyse des LGE mithilfe der n-SD Technik. Eingezeichnet sind die Außen- und Innenkonturen des linken Ventrikels (grüne und rote Markierungen) und die ROI (blaue Markierung). Aus diesen Parametern errechnet sich das Ausmaß der Fibrose der jeweiligen Schnittebene (gelbe Fläche).



## 2.5 Statistische Auswertung

Für die funktionellen Parameter wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bestimmt.

Mithilfe eines ungepaarten, zweiseitigen t-Test wurden zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten folgende Parameter verglichen (mit der jeweiligen Einheit).

### Linksventrikuläre Parameter:

LVEF (%), LV-EDM/BSA ( $\text{g}/\text{m}^2$ ), LV-EDV/BSA ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), LV-ESV/BSA ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), LV-SV/BSA ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), SWT (mm), PWT (mm), MAPSE septal (cm), MAPSE lateral (cm)

### Rechtsventrikuläre Parameter:

RVEDD (mm), RVESD (mm), RV-EF (%), RV-EDV/BSA ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), RV-ESV/BSA ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), RV-SV/BSA ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), TAPSE (cm)

Atriale Parameter:

LA-SV (ml), LA-EF (%), RAD (mm)

Late Gadolinium Enhancement:

Vorhandensein von LGE (%), LGE mit SD 5 (%) und die korrespondierende grey zone mit 4-5 SD (%)

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner gleich 0,05 angesehen. Die Analysen wurden unter Verwendung von Microsoft Excel 2010, Graph Pad PRISM sowie des Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versionsnummer 25) erstellt.

## 2.6 Auswertung des klinischen Verlaufs

Der klinische Verlauf wurde unter Zuhilfenahme der verfügbaren Dokumentationen aus der Arrhythmieambulanz der Universitätsklinik Mannheim und der Dokumentationsdaten von stationären Aufenthalten erstellt.

Die Follow-up Zeit betrug, beginnend nach der ersten MRT Untersuchung, durchschnittlich 47,4 Monate ( $\pm 113$  Monate). In diesem Follow-up Zeitraum wurde die Mortalität und deren genaue Ursache erfasst.

Weitere Verlaufsdaten beinhalteten die Anzahl und das Datum der Hospitalisationen und deren Anlässe, die Anzahl an adäquaten Schocks durch den ICD, anhaltende VT, erfolgreiche Überstimulationen mittels antitachykardem Pacing und Electrical storms.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Patientencharakteristika

Die Studienkohorte setzte sich aus insgesamt 163 Patienten zusammen, welche die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie trugen. Von diesen 163 Patienten waren 121 männlichen (74%) und 42 weiblichen (26%) Geschlechts. Das Alter lag zum Zeitpunkt der Durchführung der MRTs zwischen 18 und 86 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $61,2 \pm 12,9$  Jahre). Die Indikationsstellung für die Implantation eines ICDs wurde bei 151 Patienten (93%) primärpräventiv und bei 8 Patienten (5%) sekundärpräventiv gestellt.

Insgesamt litten 159 Patienten unter Belastungsdyspnoe (98%). Von 163 Patienten ließen sich 9 Patienten (6%) in die Klasse I der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation einordnen. Insgesamt litten 49 Patienten an einer leichten Einschränkung der Belastbarkeit (NYHA-Klasse II, 30%). Weitere 89 Patienten hatten die NYHA-Klasse III (55%), mit einer starken Einschränkung der Belastbarkeit. Zudem konnten 15 Patienten (9%) der NYHA-Klasse IV zugeordnet werden, mit einer dauerhaften Beschwerdesymptomatik, auch in Ruhe. Bei einem Patienten konnte retrospektiv keine NYHA-Klasse ermittelt werden.

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren verteilte sich die Population wie folgt: Bei insgesamt 101 Patienten (62%) bestand eine arterielle Hypertonie. Weiterhin zeigten 38 Patienten (23%) die Diagnose eines Diabetes mellitus, von welchen 20 Patienten (12% der Studienkohorte) medikamentös eingestellt waren und 13 Patienten (8% der Studienkohorte) insulinpflichtig. Eine Hyperlipidämie bestand bei 63 Patienten (39%). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gaben 17 Patienten an, Raucher zu sein (10%). Von 163 Patienten bestand bei 8 (5%) eine positive Familienanamnese für eine koronare Gefäßerkrankung (CAD).

Insgesamt 24 Patienten hatten eine 1-Gefäß CAD, 5 weitere eine 2-Gefäß CAD und 1 Patient eine 3-Gefäß CAD (15%, 3% und 0,6%). Ein Patient hatte bereits einen Koronararterien-Bypass. Ein Vorhofflimmern war bei 62 Patienten bekannt (38%), davon litten 36 an paroxysmalem und 26 Patienten an persistierendem VHF (22% und 16%). Ein NSTEMI oder STEMI in der Vorgeschichte lag bei 2 bzw. 3 Patienten vor. Überdies erhielten 8 Patienten (5%) aus diesem oder anderen Gründen einen Stent.

In der medikamentösen Anamnese erhielten 50 Patienten Marcumar (31%) bzw. 4 Patienten (2%) andere Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung (NOACs), 48 Patienten nahmen ASS ein (29%).

155 Patienten erhielten  $\beta$ -Blocker (95%). Weitere 156 Patienten erhielten AT1-Antagonisten oder ACE-Hemmer (96%). 15 Patienten nahmen Calciumkanalblocker ein (9%). 131 Patienten wurden mit Diuretika versorgt (80%).

### 3.2 Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie

Folgende Befunde wurden in der MRT Untersuchung für alle Patienten erhoben und sind tabellarisch dargestellt:

**Tabelle 6** Linksventrikuläre Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie im Gesamtpatientenkollektiv (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Linksventrikulärer Parameter (LV)	Einheit	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
<b>LVEF (Ejektionsfraktion)</b>	%	25,6 $\pm$ 10,60
<b>LV-EDM/BSA (enddiastolische myokardiale Masse)</b>	g/m <sup>2</sup>	101,8 $\pm$ 26,45
<b>LV-EDV/BSA (enddiastolisches Volumen)</b>	ml/m <sup>2</sup>	145,4 $\pm$ 41,46
<b>LV-ESV/BSA (endsystolisches Volumen)</b>	ml/m <sup>2</sup>	110,5 $\pm$ 40,37
<b>LV-SV/BSA (Schlagvolumen)</b>	ml/m <sup>2</sup>	35,1 $\pm$ 13,26
<b>SWT (septale Wanddicke)</b>	mm	10,0 $\pm$ 2,18
<b>PWT (posteriore Wanddicke)</b>	mm	8,4 $\pm$ 1,79
<b>MAPSE septal (mitral annular plane systolic excursion)</b>	cm	0,6 $\pm$ 0,31
<b>MAPSE lateral (mitral annular plane systolic excursion)</b>	cm	0,7 $\pm$ 0,34

**Tabelle 7** Rechtsventrikuläre Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie im Gesamtpatientenkollektiv (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Rechtsventrikuläre Parameter (RV)	Einheit	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
<b>RVEDD (rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser)</b>	mm	45,2 $\pm$ 7,84
<b>RVESD (rechtsventrikulärer endsystolischer Durchmesser)</b>	mm	32,9 $\pm$ 8,81
<b>RV-EF (Ejektionsfraktion)</b>	%	39,7 $\pm$ 14,89
<b>RV-EDV/BSA (enddiastolisches Volumen)</b>	ml/m <sup>2</sup>	92,7 $\pm$ 33,06
<b>RV-ESV/BSA (endsystolisches Volumen)</b>	ml/m <sup>2</sup>	57,8 $\pm$ 31,35
<b>RV-SV/BSA (Schlagvolumen)</b>	ml/m <sup>2</sup>	34,9 $\pm$ 13,43
<b>TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)</b>	cm	1,4 $\pm$ 0,55

**Tabelle 8** Atriale Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie im Gesamtpatientenkollektiv (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Atriale Parameter	Einheit	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
<b>LA-SV (linksatriales Schlagvolumen)</b>	ml	26,4 $\pm$ 16,81
<b>LA-EF (linksatriale Ejektionsfraktion)</b>	%	25,6 $\pm$ 18,21
<b>RAD (rechtsatrialer Durchmesser)</b>	mm	49,6 $\pm$ 9,34

**Tabelle 9** Befunde des Late Gadolinium Enhancements mittels kardialer Magnetresonanztomographie im Gesamtpatientenkollektiv (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Late Gadolinium Enhancement	Einheit	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
<b>Vorhandensein von LGE</b>	%	82,39
<b>LGE mit SD 5</b>	%	4,9 $\pm$ 4,32
<b>LGE mit SD 4-5 (grey zone)</b>	%	4,0 $\pm$ 2,86

### 3.3 Klinischer Verlauf

In einem Follow-up Zeitraum von durchschnittlich 47 Monaten ( $\pm$ 113 Monate) verstarben 21 der 163 Patienten (13%). Davon verstarben 11 Patienten (7%) an einer kardialen Ursache, teils am kardiogenen Schock, teils an terminaler Herzinsuffizienz. Weiterhin erlitten 5 Patienten einen NSTEMI oder STEMI (2 (1%), bzw. 3 (2%) Patienten). 8 Patienten (5%) erhielten aus diesem oder anderen Gründen einen Stent.

Die Rehospitalisierungsrate infolge der kardialen Erkrankung der Patienten betrug 64%. Bei 13 Patienten (8%) wurde mindestens einer oder mehrere adäquate Schocks aufgrund einer VT durch den ICD ausgelöst und bei 21 Patienten (13%) eine ventrikuläre Tachykardie durch eine Kardioversion oder antitachykardes Pacing beendet. Bei 6 Patienten (4%) kam es im Verlauf zu einem Electrical storm (Eng: elektrischer Sturm; Definition: mindestens 3 oder mehr ventrikuläre Tachykardien innerhalb von 24 Stunden), von welchen allerdings kein Patient verstarb.

Unter den 21 verstorbenen Patienten erhielt ein einziger Patient vor seinem Tod mehrere adäquate Schocks (7 Schocks in Folge). Insgesamt wurden bei den überlebenden und verstorbenen Patienten vergleichbar viele Therapien abgegeben (adäquate Schocks bei verstorbenen und überlebenden Patienten, 2-seitiger t-Test: p-Wert 0,56 und antitachykardes Pacing bei verstorbenen und überlebenden Patienten, 2-seitiger t-Test: p-Wert 0,24).

### 3.4 Korrelationen zwischen den cMRT-Befunden und dem klinischen Verlauf

Die linksventrikulären Parameter aus Tabelle 10 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten.

Von den in Tabelle 11 aufgeführten rechtsventrikulären Parametern erreichten folgende Parameter das Signifikanzniveau: RVESD (p-Wert 0,016), RV-EF (p-Wert 0,043), RV-EDV/BSA (p-Wert 0,004), RV-ESV/BSA (p-Wert 0,009) und TAPSE (p-Wert 0,014).

Unter den atrialen Parametern (Tabelle 12) erreichte der RAD das Signifikanzniveau (p-Wert 0,001) im Hinblick auf die Mortalität.

Das Vorhandensein von Late Gadolinium Enhancement zeigte sich bei den nicht-verstorbenen Patienten, mit einem Durchschnitt von 87,40%, im Vergleich zu den Verstorbenen, mit einem Durchschnitt von 40,00% erhöht. Das LGE mit einer SD von 5 erreichte das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,045 und das LGE der grey zone mit einer SD 4-5 den p-Wert von 0,015. Beide LGE Parameter (prozentualer Anteil an LGE mit SD 5 und einer LGE grey zone bei SD 4-5) waren auf Seiten der überlebenden Patienten erhöht (Tabelle 13).

**Tabelle 10** Linksventrikuläre Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie der verstorbenen und überlebenden Patienten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, zweiseitiger t-Test, p-Wert).

Linksventrikulärer Parameter (LV)	nicht verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	p-Wert
LVEF (%)	25,9 $\pm$ 10,5	23,6 $\pm$ 11,2	0,339
LV-EDM/BSA (g/m <sup>2</sup> )	100,6 $\pm$ 25,3	109,9 $\pm$ 32,7	0,139
LV-EDV/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	143,1 $\pm$ 39,2	160,8 $\pm$ 52,4	0,067
LV-ESV/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	108,6 $\pm$ 39,2	123,3 $\pm$ 46,8	0,120
LV-SV/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	34,8 $\pm$ 10,7	37,4 $\pm$ 24,8	0,412
SWT (mm)	10,0 $\pm$ 2,2	10,2 $\pm$ 2,4	0,700
PWT (mm)	8,4 $\pm$ 1,7	8,2 $\pm$ 2,1	0,636
MAPSE septal (cm)	0,6 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,3	0,273
MAPSE lateral (cm)	0,7 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,3	0,923

**Tabelle 11** Rechtsventrikuläre Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie der verstorbenen und überlebenden Patienten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, zweiseitiger t-Test, p-Wert).

Rechtsventrikuläre Parameter (RV)	nicht verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	p-Wert
RVEDD (mm)	44,7 $\pm$ 8,0	48,1 $\pm$ 6,4	<b>0,062</b>
RVEDS (mm)	32,3 $\pm$ 8,7	37,2 $\pm$ 8,5	<b>0,016</b>
RV-EF (%)	40,7 $\pm$ 14,7	33,6 $\pm$ 15,2	<b>0,043</b>
RV-EDV/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	89,8 $\pm$ 29,5	111,9 $\pm$ 47,7	<b>0,004</b>
RV-ESV/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	55,3 $\pm$ 29,3	74,2 $\pm$ 39,6	<b>0,009</b>
RV-SV/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	34,5 $\pm$ 11,1	37,6 $\pm$ 24,1	0,322
TAPSE (cm)	1,4 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,4	<b>0,014</b>

**Tabelle 12** Atriale Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie der verstorbenen und überlebenden Patienten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, zweiseitiger t-Test, p-Wert).

Atriale Parameter	nicht verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	p-Wert
LA SV (ml)	26,1 $\pm$ 14,8	28,2 $\pm$ 28,3	0,622
LA-EF (%)	26,5 $\pm$ 18,3	19,4 $\pm$ 17,0	0,102
RAD (mm)	48,6 $\pm$ 9,1	55,9 $\pm$ 8,8	<b>0,001</b>

**Tabelle 13** Late Gadolinium Enhancement Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie der verstorbenen und überlebenden Patienten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, zweiseitiger t-Test, p-Wert).

Late Gadolinium Enhancement	nicht verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	p-Wert
<b>Vorhandensein von LGE (%)</b>	87,40%	40,00%	
<b>LGE mit SD 5 (%)</b>	5,2 $\pm$ 4,1	2,8 $\pm$ 5,2	<b>0,045</b>
<b>LGE mit SD 4-5 (%)</b>	4,2 $\pm$ 2,7	2,3 $\pm$ 3,5	<b>0,015</b>

## 4 DISKUSSION

Der ICD soll einen plötzlichen Herztod verhindern, der ätiologisch auf eine DCM zurückzuführen ist.<sup>24, 146</sup>

Die Risikostratifikation bei Patienten mit einer DCM dient der Verbesserung der Indikationsstellung einer primärprophylaktischen ICD Implantation.

Durch eine verbesserte Risikostratifikation kann die Indikationsstellung eines ICD erneuert werden, was zu einer genaueren Auswahl von Patienten führt, die von einer Implantation profitieren.<sup>101, 141</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 163 Patienten funktionelle Parameter sowie Fibrosemarker des Herzens (Late Gadolinium Enhancement) hinsichtlich ihrer Eignung als prognostische Determinanten untersucht.

Bei allen 163 Patienten wurde mithilfe der kardialen MRT die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie gestellt. Hieraus ergab sich bei allen Patienten die Indikation (nach den aktuellen Leitlinien<sup>25</sup>) der Implantation eines ICD, die im Anschluss durch die Uniklinik Mannheim durchgeführt wurde.

In Zusammenschau der MRT Befunde und der Follow-up Daten der ICD-Devices werteten wir im Gruppenvergleich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten aus.

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden wird zunächst der Hintergrund der aktuellen Indikationsstellung sowie der wissenschaftliche Hintergrund der ICD Implantation erläutert.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der funktionellen Parameter und Fibrosemarker unserer Studie, im Hinblick auf die aktuelle Literatur, diskutiert.

#### 4.1.1 Wissenschaftliche Grundlagen der primärpräventiven ICD-Therapie

Fünf große randomisierte, kontrollierte Studien (RCT, Tabelle 14) untersuchten im Zeitraum von 2002 bis 2016 die primärpräventive ICD-Therapie bei DCM Patienten. Diese bilden gemeinsam den aktuellen Horizont der Indikationsstellung einer ICD Implantation und deren Kritikpunkte. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden aufgeführt.

Große Studien bei DCM Patienten mit einer ICD Therapie erschienen zu Beginn des Jahrtausends, wobei besonders vier aufgrund ihrer herausstehenden Bedeutung in der Literatur hervorzuheben sind. Die „Cardiomyopathy Trial“<sup>147</sup> (CAT, 2002) und die „Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial“<sup>62</sup> (SCD-HeFT, 2005) Studie wählten folgende Inklusionskriterien: LVEF $\leq$ 30% und  $\leq$ 35% und einer NYHA-Klasse von II oder III. Der primäre Endpunkt der CAT Studie, eine um 30% reduzierte Gesamtmortalität im ersten Jahr, konnte nicht erreicht werden, was zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie führte.<sup>147</sup>

Die SCD-HeFT Studie<sup>62</sup> inkludierte insgesamt 2521 Patienten (kombiniert 52% IHD, 48% DCM, medianes Follow-up: 45,5 Monate), die randomisiert folgenden Gruppen zugeteilt wurden: konventionelle HI Therapie plus Placebo, konventionelle Therapie plus Amiodaron oder konventionelle Therapie plus einen, lediglich schockfähigen, 1-Kammer ICD. Die Gesamtmortalität in der ICD Gruppe wurde gegenüber dem

Placebo um 23% reduziert (p-Wert 0,007). Die absolute Reduktion der Mortalität betrug 7,2% nach 5 Jahren (1,4% pro Jahr). Eine Subgruppenanalyse der DCM Patienten zeigte einen ähnlichen Trend einer reduzierten Mortalität, allerdings erreichte dieser keine statistische Signifikanz (Hazard Ratio (HR): 0,73; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,5-1,07; p-Wert 0,06).<sup>62</sup>

Die im Jahr 2003 erschienene "Amiodarone vs. Implantable Cardioverter-Defibrillator"<sup>148</sup> (AMIOVIRT) und die "Defibrillator in Non-ischaemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation"<sup>64</sup> (DEFINITE, 2004) Studien inkludierten folgende Patienten: LVEF≤35%, NYHA-Klasse I-III, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (NSVT, aus dem Englischen: non-sustained ventricular tachycardia (Selbsterminierung der VT innerhalb von 30 Sekunden) und ventrikuläre Extrasystolen in der DEFINITE Studie.

Beide Studien randomisierten ihre Patienten in zwei Gruppen: ICD Implantation gegenüber Amiodaron (AMIOVIRT, 2003) oder bestmöglicher medikamentöser Therapie (DEFINITE, 2004). Ähnlich wie bei der CAT Studie wurde die AMIOVIRT Studie ebenfalls frühzeitig abgebrochen, da der primäre Endpunkt einer signifikant reduzierten Mortalität nicht erreicht wurde.<sup>148</sup>

Die DEFINITE Studie erreichte eine signifikante Reduktion der SCD-Rate in der ICD Gruppe, verglichen mit der optimalen medikamentösen Therapie (HR: 0,20; 95% KI, 0,06-0,71; p-Wert 0,006). Eine Reduktion der Gesamtmortalität, im medianen Follow-up Zeitraum von 29 Monaten erreichte kein Signifikanzniveau (HR: 0,65; 95% KI: 0,40-1,06; p-Wert 0,08).

Die neueste, den aktuellen Guidelines konträre DANISH<sup>11</sup> (DANISH, 2016 „Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality“) Studie, inkludierte ihre Patienten anhand einer eingeschränkten LVEF≤35% nicht-ischämischen Ursprungs. Die Patienten wurden randomisiert der ICD bzw. der konventionellen klinischen Therapie Gruppe zugewiesen. Im Ergebnis konnte keine Reduktion der Langzeitmortalität mittels ICD-Therapie nachgewiesen werden.

Interessanterweise zeigte sich ein signifikanter Vorteil der ICD-Therapie hinsichtlich der Gesamtmortalität in der Subgruppe jüngerer Patienten (jünger als 68 Jahre, HR 0,64; 95% KI, 0,45-0,90; p-Wert 0,01).<sup>11</sup>

**Tabelle 14** Studien Primärprävention DCM, Daten nach <sup>10, 149</sup> .

Studie	Jahr	Journal	Patienten (n)	Vergleich	Median FU (Monate)	Outcome
<b>CAT</b> <sup>147</sup>	2002	Circulation	104	ICD vs. Medikamentöse Therapie (MT)	66	Mortalität, SCD, Tod durch kardiale Ursache, Herztransplantation
<b>AMIOVIRT</b> <sup>148</sup>	2003	JACC	103	ICD vs. Amiodaron	24	Mortalität, SCD, nicht-plötzlicher SCD, Mortalität nicht kardialer Ursache, Lebensqualität, Arrhythmie freies Überleben, Herztransplantation
<b>DEFINITE</b> <sup>64</sup>	2004	NEJM	458	ICD vs. MT	29	Mortalität, SCD, Tod durch kardialer Ursache, adä./inadä. Schocks
<b>SCD-HeFT</b> <sup>62</sup>	2005	NEJM	1211	ICD vs. MT vs. Amiodaron	45,5	Mortalität
<b>DANISH</b> <sup>11</sup>	2016	NEJM	1116	ICD vs. MT	68	Mortalität, KHK, SCD, Reanimierter Herzstillstand, überlebte VT, Herzstillstand, Blutungen, adä./inadä. Schocks

Zusammenfassend zeigte eine Metaanalyse aller fünf oben genannten Studien durch Wolff et al.<sup>10</sup> dennoch einen Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität und unterstützt somit die aktuellen ACCF<sup>65</sup>/ ESC<sup>58</sup> Leitlinien. Trotz der jüngsten Abschwächung des ICD-Vorteils durch die DANISH Studie<sup>11</sup>, sprechen Wolff et al. weiterhin eine Empfehlung für die Primärprävention eines SCD mittels ICD bei Patienten mit DCM aus.<sup>10</sup>

Die folgenden Jahre werden zeigen, ob die bestehende Indikationsstellung durch LVEF<35% weiterhin Bestand haben wird oder ob sie von neueren innovativen Techniken abgelöst wird.

Unsere Studie befasste sich mit der Messung von funktionellen Parametern und dem LGE, als Ansatz von neuen Methoden der Risikostratifikation.

#### 4.1.2 Risikostratifikation mithilfe von funktionellen Parametern

In unserer Auswertung der funktionellen Parameter des Herzens betrachteten wir besonders genau die links- und rechtsventrikulären sowie atriale Parameter.

##### 4.1.2.1 Linksventrikuläre Parameter

Von 163 Patienten erlitten 13 Patienten eine VT, die durch den ICD mithilfe eines adäquaten Schock terminiert wurde. Diese hätte ohne ICD-Therapie in einem plötzlichen Herztod geführt.

Von 163 Patienten wurde bei 21 eine ventrikuläre Tachykardie durch eine Kardioversion oder antitachykardem Pacing beendet, wodurch ebenfalls ein SCD verhindert wurde. Diese, nur durch die ICD-Therapie überlebenden Patienten,

werden somit zu den verstorbenen Patienten gezählt, um evaluieren zu können, ob die ICD Implantation zu einer Mortalitätsverbesserung führt.

Im Blick auf die aktuelle Indikationsstellung der ICD Implantation in den Leitlinien<sup>25</sup>, die der <35% LVEF Grenze zugrunde liegt, erkennt man, dass sowohl die verstorbenen als auch die überlebenden Patienten (bei denen der ICD keine Therapie in Form eines adäquaten Schocks oder einer Kardioversion durchgeführt hat) unserer Studie im Mittelwert innerhalb dieser Grenze liegen (LVEF in %, Mittelwert  $\pm$  SD, Überlebende:  $25,9 \pm 10,5$  und Verstorbene:  $23,6 \pm 11,2$ ). In 93% der Fälle (151 Patienten) wurde der ICD primärpräventiv implantiert, bei 8 Patienten war die Implantation sekundärpräventiv. Die Indikationsstellung war bei allen 163 Patienten leitliniengetreu.<sup>14</sup>

Betrachtet man unser Patientenkollektiv und den primären Endpunkt, muss man lediglich feststellen, dass von insgesamt 163 ICD implantierten Patienten rund 8% einen adäquaten Schock und nur 13% eine Kardioversion erhalten haben. So wird offenkundig, dass auch in unserer Studienpopulation eine unzureichende Indikationsstellung und Risikostratifikation bestand, die in den aktuellen Leitlinien zutage tritt.

Zusammenfassend erreichte die LVEF kein Signifikanzniveau (t-Test, p-Wert: 0,339) in der Unterscheidung zwischen den Patienten, die von der ICD Implantation profitieren (Verstorbenen, d.h. Defibrillation oder Kardioversion) und den Patienten, bei denen der ICD nicht indiziert gewesen wäre (Überlebenden).

Die weiteren analysierten linksventrikulären Parameter erreichten in der statistischen Auswertung kein Signifikanzniveau.

#### 4.1.2.2 Rechtsventrikuläre Parameter

Im Hinblick auf die rechtsventrikulären Parameter wählten wir die TAPSE und die RVEF für die Evaluation der Funktion des rechten Ventrikels aus.

Die rechtsventrikuläre Funktion ist im Zusammenhang mit der idiopathischen DCM in der bisherigen Literatur nur spärlich erforscht worden, unter anderem aufgrund der Fokussierung auf den linken Ventrikel.<sup>150</sup>

Dennoch ist die rechtsventrikuläre Funktion eng an die linksventrikuläre Funktion gebunden (gemeinsame Gewebe beider Ventrikel und Septumanteile, biventrikuläre kardiomyopathische Prozesse, steigende LV Füllungsdrücke, ventrikuläre Wechselwirkungen und der nicht ausdehnbare perikardiale Raum).<sup>151, 152</sup> Obwohl die aktuelle Risikostratifikation der DCM auf die negativen Auswirkungen des LV-Remodellings zurückgeht, entsteht aktuell eine wachsende Beachtung des Potentials der RV-Dysfunktion (RVSD Rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion) als prognostischer Parameter.<sup>151, 153-159</sup>

Die RV Funktion ist aufgrund der komplexen anatomischen Geometrie des rechten Ventrikels schwer zu evaluieren. Um diese Limitation zu überwinden, wurde die Bewegung der Trikuspidalklappe in der Klappenebene (TAPSE) als guter Prädiktor für die RV Funktion bereits 1984 durch Kaul et al.<sup>160</sup> entwickelt.<sup>161</sup> Auch die RVEF gibt diagnostische Hinweise auf die Dysfunktion des rechten Ventrikels.<sup>150</sup> Aktuell gilt die kardiale MRT als Goldstandard<sup>25</sup> für die nicht-invasive Bestimmung der

biventrikulären Funktion. Durch die MRT lassen sich die TAPSE sowie die RVEF akkurat und reproduzierbar messen.<sup>150</sup> Die Ursache der RVSD unterscheidet sich bei der ischämischen und idiopathischen DCM. Im Bereich der idiopathischen DCM reflektiert die RVSD meistens eine biventrikuläre Beteiligung oder eine vorgelagerte Konsequenz eines erhöhten LV Füllungsdrucks oder erhöhtem pulmonalen Druck. Im Bereich der ischämischen DCM sind die Gründe heterogener, abhängig von der Infarktgröße oder der Lokalisation bzw. der Dauer einer Ischämie. Im Gegensatz zur idiopathischen DCM, wird der Effekt einer Ischämie auf die TAPSE in den aktuellen Studien<sup>159, 162-164</sup> eher als neutral bewertet.<sup>165</sup>

Die Prävalenz einer RV Dysfunktion liegt bei DCM Patienten zwischen 34 und 65%.<sup>162, 165</sup> Die wenigen Studien<sup>156-159</sup>, die sich mit der TAPSE beschäftigten, kamen zu dem Schluss, dass besonders bei der idiopathischen DCM durch die Evaluation der RV Dysfunktion ein zusätzlicher prognostischer Wert gewonnen werden kann.<sup>165</sup> Dies zeigt den Bedarf einer genaueren Evaluation der funktionellen, rechtsventrikulären Parameter und deren Einfluss auf die Prognose bei Patienten mit DCM.

Eine reduzierte TAPSE (<2cm) weist auf eine RV Dysfunktion hin. In unserem Studienkollektiv lag die TAPSE im Mittelwert bei  $1,4 \pm 0,55$  cm. Darüber hinaus gilt eine RVEF von <45% definitionsgemäß als Grenzwert für die RVSD.<sup>150</sup> Die RVEF lag in unserem Studienkollektiv bei einem Mittelwert von  $39,7 \pm 14,89$  %. In der Unterscheidung hinsichtlich des prognostischen Werts der RVSD fielen unsere gemessenen Werte wie folgt aus (Siehe Tabelle 15). Es zeigte sich eine deutliche Signifikanz der TAPSE sowie der RVEF. Patienten mit einer erniedrigten TAPSE und RVEF gingen deutlich mit einer erhöhten Mortalität einher. Die weiteren gemessenen Parameter (RVEDD, RVESD, RVEDV, RVESV), bis auf das RVSV, erwiesen sich ebenfalls als signifikant. Hierbei spiegeln die erhöhten Werte des rechten Ventrikels unter den verstorbenen Patienten eine erhöhte Dilatation gegenüber dem rechten Ventrikel der überlebenden Patienten wider.

**Tabelle 15** Rechtsventrikuläre Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie der verstorbenen und überlebenden Patienten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, zweiseitiger t-Test, p-Wert).

Rechtsventrikuläre Parameter (RV)	nicht verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	verstorben (Mittelwert $\pm$ SD)	p-Wert
<b>RVEDD (mm)</b>	44,7 $\pm$ 8,0	48,1 $\pm$ 6,4	<b>0,062</b>
<b>RVESD (mm)</b>	32,3 $\pm$ 8,7	37,2 $\pm$ 8,5	<b>0,016</b>
<b>RV-EF (%)</b>	40,7 $\pm$ 14,7	33,6 $\pm$ 15,2	<b>0,043</b>
<b>RV-EDV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	89,8 $\pm$ 29,5	111,9 $\pm$ 47,7	<b>0,004</b>
<b>RV-ESV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	55,3 $\pm$ 29,3	74,2 $\pm$ 39,6	<b>0,009</b>
<b>RV-SV/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>	34,5 $\pm$ 11,1	37,6 $\pm$ 24,1	0,322
<b>TAPSE (cm)</b>	1,4 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,4	<b>0,014</b>

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen signifikant die aktuelle Vermutung<sup>156-159</sup>, dass die TAPSE und RVEF als Maß einer RVSD als prognostischer Parameter der dilatativen Kardiomyopathie herangezogen werden können.

Eine weitere Analyse der Subgruppen unserer Studienpopulation bezüglich der Unterscheidung der verschiedenen Ätiologien würde weitere Klarheit darüber geben, bei welchen DCM Patienten die rechtsventrikulären Parameter für eine Risikostratifikation nützlich wären. Dies war uns aber aufgrund der Größe der Studienpopulation von 163 Patienten nicht möglich. Eine funktionale Evaluation des rechten Ventrikels sowie phänotypische Charakterisierung sollte routinemäßig durchgeführt werden, um eine genauere Risikostratifikation von DCM Patienten zu gewährleisten und zu verfeinern.<sup>150</sup> Weitere Studien mit großen Fallzahlen, in einem RCT Setting, werden benötigt, um zu verstehen, ob es nach einer Verbesserung der RVSD mittels Therapie zu einer Verbesserung der Prognose kommt. Weiterhin sollte in größeren Studien evaluiert werden, ob sich der Verdacht bestätigt, dass die funktionellen Parameter des rechten Ventrikels sich als prognostisch bedeutsam erweisen.

#### 4.1.2.3 Atriale Parameter

Das linksatriale Schlagvolumen wird durch das maximale abzüglich des minimalen LA Volumens definiert. Die LA-EF berechnet sich folgend aus dem Schlagvolumen und der maximalen Füllung des linken Vorhofs.

Diese Parameter, die die Größe und insbesondere die Funktion des rechten Vorhofs widerspiegeln, lassen sich durch die cMRT evaluieren.<sup>166</sup> Erhöhen sich die Füllungsdrücke des linken Atriums aufgrund des progredienten Rückwärtsversagens im Rahmen der systolischen Dysfunktion einer DCM im linken Ventrikel, so dilatiert ebenfalls in Folge der Vorhof. Im Folgenden kommt es zum Absinken der LAEF und des LASVs.

Dabei kann die Größe des Vorhofs als Marker der diastolischen Dysfunktion betrachtet werden.<sup>166-169</sup> Das LA Volumen und die diastolische Dysfunktion wird in verschiedenen Studien als prognostischer Parameter bei Patienten mit Herzinsuffizienz angesehen, ist allerdings in der bisherigen Literatur nur punktuell untersucht worden.<sup>166-170</sup> Dies führte uns zu der Vermutung, dass das Volumen und die Funktion des LAs und eine bestehende diastolische Dysfunktion bedeutsam für die Risikostratifikation von DCM Patienten sein könnten. Im Hinblick auf die Prognose bei Patienten mit DCM, erreichten diese Parameter in unserer Studie allerdings nicht das Signifikanzniveau.

Noch seltener als die linksatrialen Parameter wurden in der bisherigen Literatur die rechtsatrialen Parameter bei Patienten mit DCM evaluiert.<sup>171, 172</sup> Die Zunahme des RAD gründet sich auf der Dilatation des rechten Vorhofs aufgrund von zunehmenden diastolischen Drücken. Diese Pathophysiologie wurde im Rahmen der pulmonalen Hypertonie tiefgreifend beschrieben. Dabei wird die RA Funktion als prognostisch negativer Marker des Outcomes bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie immer bedeutsamer.<sup>173</sup> Barbosa et al.<sup>174</sup> untersuchten die atriale Funktion bei Patienten mit DCM und kamen zu dem Schluss, dass die myokardiale Bewegung beim RA und LA im Vergleich zur Kontrollgruppe eingeschränkt war.

Eine genauere Betrachtung der rechtsatrialen Morphologie und damit einhergehend die Funktion des rechten Vorhofs bei Patienten mit DCM, erschien uns im Zuge der aufkommenden Beachtung des rechten Ventrikels als potentieller prognostischer Parameter sinnvoll. In Betrachtung des rechtsatrialen Durchmessers stellten wir eine signifikante Erhöhung bei den verstorbenen Patienten gegenüber den überlebenden

Patienten in unserem Studienkollektiv fest (gemessen in mm,  $55,9 \pm 8,8$  und  $48,6 \pm 9,1$  t-Test p-Wert: 0,001). Zusammenfassend ging in unserer Studie ein dilatierter rechter Vorhof signifikant mit einer erhöhten Mortalität einher. Einerseits ist der Zusammenhang zwischen einem dilatierendem rechten Vorhof und einem negativen Outcome bei Patienten mit DCM bis dato unzureichend untersucht worden, andererseits zeigen unsere Daten deutlich, dass eine weitergehende, genauere Untersuchung der atrialen Parameter sinnvoll ist.

#### 4.1.3 Risikostratifikation mithilfe des Late Gadolinium Enhancement

Viele Studien haben den Zusammenhang zwischen LGE und dem Patientenoutcome, bzw. VA oder SCD untersucht und analysiert.

Di Marco et al.<sup>9</sup> werteten zahlreiche Single-Center-Studien in einer Metaanalyse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen LGE und SCD oder VA bei Patienten mit DCM aus.

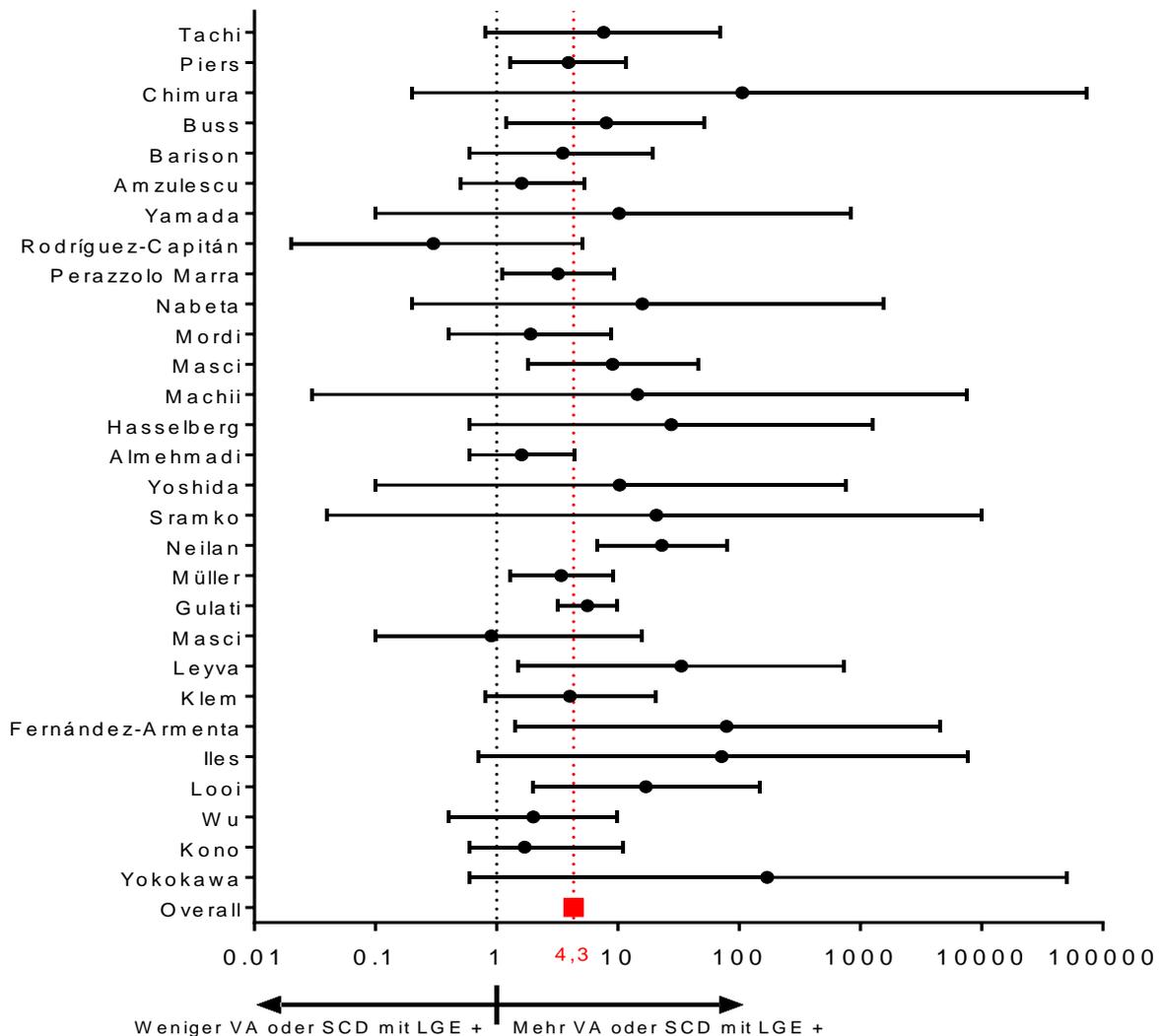
Hierbei wurden 2948 Patienten aus 29 Studien laut der gebräuchlichen Definition der DCM der European Society of Cardiology<sup>1</sup> inkludiert: eine reduzierte LVEF ohne signifikante koronare Herzerkrankung, ohne signifikante Klappenerkrankungen, ohne Zeichen einer hypertensiven Herzerkrankung, einer infiltrativen Herzerkrankung oder einer hypertrophen Kardiomyopathie. Der Großteil der Studien, die in der Metaanalyse zusammengefasst wurden, evaluierten die Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins oder des Fehlens von LGE mittels einer visuellen Analyse.<sup>9</sup> Weiterhin wurde meist die sogenannte threshold-Technik zur LGE Analyse angewandt. Der mediane Follow-up Zeitraum betrug 3 Jahre (zwischen 1- 5,3 Jahre), bei einem weiten Spektrum an DCM Patienten mit medianen LVEF-Werten zwischen 20% bis zu 43% im Patientenkollektiv.

Der Großteil der Studien wählte als primäre Endpunkte den SCD und/ oder erfolgreich unterbrochenen Herzstillstand, überlebte VA und/ oder eine adäquate ICD-Therapie.<sup>9</sup> Das Gesamtkollektiv der Studien wies eine weite Verteilung an LGE positiven DCM Patienten auf (21% bis zu 70%) und war insgesamt bei 1305 Patienten LGE nachweisbar (44%). Der arrhythmische Endpunkt trat bei 350 Patienten (12%) auf, wobei 272 positives LGE besaßen (21% der LGE Patienten) und 78 kein LGE (4,7% der LGE negativen Patienten) aufwiesen.<sup>9</sup>

In unserer Studie zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit von LGE+ Befunden. Bei insgesamt 134 von 163 Patienten (82%) konnte ein LGE und somit eine Fibrose nachgewiesen werden. Diese lag im Mittelwert bei einem Fibrosierungsgrad (in %, bei einer SD von 5 in der threshold-Technik) von  $4,9 \pm 4,32$  SD. Für den Bereich der Greyzone (Mischung aus fibrotischen Arealen und überlebenden Myokardzellen) lag der Mittelwert (in %, bei einer SD in der Messung von 4-5) bei  $4,0 \pm 2,86$  SD. Der hohe Anteil von LGE+ Patienten im Vergleich zu der Metaanalyse von Di Marco et al.<sup>9</sup> erschließt sich wahrscheinlich durch den hohen Anteil von schwerstkranken DCM Patienten in unserem Studienkollektiv (LVEF im Mittelwert  $\pm$  SD von  $25,6 \pm 10,60$ ).

Wird nun die Frage betrachtet, ob das Vorhandensein von LGE mit einer erhöhten Zahl von VA und SCD einhergeht, so kommt Di Marco et al. zu folgendem Schluss: Das Vorhandensein von LGE war in den analysierten Studien mit einem signifikant erhöhten Auftreten des arrhythmischen Endpunktes assoziiert (gepoolte OR: 4,3;  $p < 0,001$ ) (Figur 5).

**Figur 5** Forest Plot of Odds Ratios, Odds Ratios der durch Di Marco et al. ausgewerteten LGE Studien, Daten nach <sup>9</sup>.



Die Analyse der Subgruppen ergab, dass der signifikante Zusammenhang zwischen LGE und VA bzw. SCD sowohl in retrospektiven, prospektiven, in Studien die visuell ausgewerteten, als auch in jenen die threshold- basiert (vergleichbar mit der in unserer Studie angewandten n-SD Technik) analysiert wurden, bestand.<sup>9</sup> Der starke und signifikante Zusammenhang zwischen dem arrhythmischen Endpunkt und dem Vorhandensein von LGE (44% der DCM Patienten) konnte kontinuierlich in den Studien festgestellt werden, die Patienten in den unterschiedlichsten Krankheitsstufen der DCM beinhalteten.

Dies konnten wir in unseren Daten nicht bestätigen. Es zeigte sich ein entgegengesetzter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von LGE+ und einer erhöhten Mortalitätsrate. Bei 87,4% der im Follow-up überlebenden Patienten zeigte sich ein LGE+ Befund; im Gegensatz dazu wiesen nur 40% der Patienten die im follow-up Zeitraum verstarben ein Late Gadolinium Enhancement auf. Auch der Fibrosierungsgrad des Myokards (bei einer SD von 5 in der Messung in der n-SD Technik) war bei den Überlebenden durchschnittlich höher (in %, Mittelwert  $\pm$  SD)  $5,2 \pm 4,1$  als bei den Verstorbenen Patienten  $2,8 \pm 5,2$ . Dieses Ergebnis erwies sich als signifikant mit einem p-Wert von 0,045 im t-Test. Das LGE im Bereich der grey zone

(in %, Mittelwert  $\pm$  SD), SD 4-5 in der n-SD Messung) zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und niedrigeren Fibrosegraden und lag im Mittelwert  $\pm$  SD (in %) bei den Überlebenden bei  $4,2 \pm 2,7$  und den Verstorbenen bei  $2,3 \pm 3,5$ . Zusammenfassend gingen höhere Fibrosegrade in unserer Studie mit einem besseren Überleben einher. Dies zeigte sich überraschenderweise genau entgegen der bisher angenommenen Meinung, dass höhere Grade an Fibrose mit einem erhöhten Auftreten von VA und SCD einhergehen (Figur 5). Die Gründe hierfür können vielfältig sein: es kommen Fehler in der Methodik, wie z.B. dem manuellen Ausmessen in der n-SD Technik (einem fehlerhaften Einzeichnen von Innen und Außenkonturen oder der ROI) oder der wissenschaftlichen Auswertung in Betracht. Um eine Präzisierung der Korrelation zwischen Mortalität und Fibrose zu erreichen, wäre eine Subgruppenanalyse hilfreich. Das genaue Betrachten des Zusammenhangs zwischen LGE+ Befunden und dem Auftreten von VA oder SCD, altersadaptiert oder LVEF adaptiert, war allerdings in unserer Studie aufgrund der zu geringen Fallzahl von  $n=163$  und 21 verstorbenen Patienten nicht durchführbar.

Hinsichtlich der Analyse der LVEF wurde in der Metaanalyse von Di Marco et al.<sup>9</sup> kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verteilung von LGE und der medianen LVEF in den jeweiligen Studien festgestellt (p-Wert 0,33, 95% KI: -0,55-0,15). Zusätzlich gab es keine Korrelation zwischen der LVEF und der studienübergreifenden Verteilung von arrhythmischen Events (Korrelationskoeffizient nach Pearson:  $r=0,07$ , p-Wert 0,9) oder der jährlichen Eventrate ( $r=0,08$ , p-Wert 0,7).<sup>9</sup> Im separaten Vergleich des Patientenstamms mit einer medianen LVEF  $>35\%$  oder  $<35\%$  konnte kein signifikanter Unterschied in der arrhythmischen (12,2% gegenüber 11,7%) und jährlichen Eventrate (3,5% gegenüber 4,2%, p-Wert 0,1) festgestellt werden.<sup>9</sup> Die Ergebnisse der Metaanalyse bestätigen laut Di Marco et al. die bestehende Vermutung, dass die LVEF nicht der optimale Prädiktor von arrhythmischen Events bei DCM Patienten ist.<sup>9</sup> Diese Zusammenhänge werden, wie bereits zu Beginn der Diskussion beschrieben, durch unsere Ergebnisse gestützt.

Wie bereits angedeutet, sieht di Marco et al. das LGE als potentiell prognostisches und starkes Tool für das gesamte Spektrum an DCM Patienten und deren Risikostratifikation.<sup>9</sup> Der signifikante Zusammenhang zwischen positivem LGE und dem arrhythmischen Endpunkt bestand in den Studien mit einer medianen LVEF  $<35\%$ . Zusätzlich dazu gab es einen noch stärkeren Zusammenhang bei Patienten mit einer medianen LVEF von  $>35\%$  und positivem LGE. Patienten mit positivem LGE hatten eine ähnliche Verteilung der Anzahl an arrhythmischen Endpunkten in Studien mit einer medianen LVEF von  $<35\%$  und  $>35\%$ .

Auch wenn die Ergebnisse unserer Studie bezüglich des LGE diesen vermuteten Zusammenhang nicht unterstützen, so unterstreichen unsere Ergebnisse den großen Bedarf nach einer verbesserten Risikostratifikation und dem Anspruch auf eine weitere Evaluation des Late Gadolinium Enhancement mittels größerer randomisierten, kontrollierten Studien. Es lässt sich spekulieren, ob ein primärpräventiver ICD vorteilhaft für den Patienten mit vorhandenem LGE ist, unabhängig von seiner LVEF und der damit derzeit verbundenen Implantations-Indikationsstellung.<sup>9</sup>

## 4.2 Limitationen der MRT als Methode

Neben der Wahl der richtigen Indikationsstellung für die MRT, stellt die technisch korrekte Anwendung zur erfolgreichen Bildakquisition eine weitere Hürde dar. Im Gegensatz zur MRT des restlichen Körpers findet sich bei der kardialen MRT das Problem der schnellen Bewegung des Herzmuskels, der bei langen Messzeiten Verwischungen und andere Artefakte entlang der Phasenkodierrichtung hervorruft.<sup>73</sup> Mittlerweile kann die Messzeit der Einzelschichten so weit verkürzt werden, dass die Herzbewegung und Kontraktion fast in Echtzeit dargestellt werden kann.<sup>33, 73</sup> Trotz der Herz- und Atemabhängigkeit der Bildakquisition gelingt es meistens, gröbere Artefakte auszuschließen.<sup>73</sup> Die Messzeit sollte für eine Darstellung der systolischen Herzphase <50 ms, respektive <200 ms für die diastolische Herzphase sein. Um eine bessere zeitliche und räumliche Auflösung zu erhalten, ist es möglich, die Aufnahme einer Schnittebene auf mehrere Herzschläge segmentiert zu verteilen.<sup>73</sup> Im Normalfall ist die Herzbewegung periodisch und dadurch befindet sich der Herzmuskel in unterschiedlichen Zyklen, aber in den gleichen Schlagphasen am selben Ort.<sup>73</sup> Um eine Bildakquisition in der gleichen Herzphase zu ermöglichen, werden segmentierte Messungen mit dem Herzrhythmus EKG-getriggert synchronisiert.<sup>73</sup> Weiterhin ist eine Triggerung über den Atemzyklus möglich. Mithilfe dieser Techniken, die im Kapitel 1.2.2 und 1.2.3 genauer erklärt wurden, ist es möglich, das Herz und seine Kammern inklusive der venösen und arteriellen Gefäße anatomisch in drei Dimensionen darzustellen.<sup>73</sup>

Im Gegensatz zu anderen diagnostischen Techniken ist die MRT in der Lage, die Ebenen in der Achse frei zu wählen. Dies bietet den Vorteil, dass das Herz, welches sich bekanntermaßen nicht parallel zur Körperachse abbildet, in den gewünschten Untersuchungsachsen dargestellt werden kann.<sup>33</sup>

### 4.2.1 Kontraindikationen und Risiken der MRT

Im Folgenden werden die häufigsten Kontraindikationen und Risiken erläutert, die im Zusammenhang mit der diagnostischen Magnetresonanztomographie auftreten und in unserer Studie zu diversen Abbrüchen und Artefakten in der Datenakquisition geführt haben.

#### 4.2.1.1 Medizinische Implantate und Prothesen

Aufgrund der Erzeugung von starken Magnetfeldern von bis zu 3,0 Tesla bestand eine absolute Kontraindikation für Patienten mit Herzschrittmachern oder anderen implantierten elektrischen Stimulatoren, den sogenannten Cardiac implantable electrical device (CIEDS, übersetzt aus dem Englischen: kardiales implantierbares elektronisches Gerät).<sup>33</sup> Viele der neueren Geräte sind allerdings, unter Berücksichtigung diverser Voraussetzungen der Hersteller, für die MRT zugelassen.<sup>175</sup> Wenn ein MRT bei Patienten mit einem CIEDS durchgeführt wird, besteht bei älteren Geräten die Gefahr einer Reed-Schalter Aktivierung.<sup>176</sup> Hierbei kommt es durch die Aktivierung zum Übergang des Herzschrittmachers in den asynchronen Stimulationsmodus mit Deaktivierung der Wahrnehmungsfunktion, bzw. einer Deaktivierung des ICD. Normalerweise werden die mechanischen Reed Schalter durch einen externen Handmagneten angesteuert. Neuere MR-sichere ICDs nutzen sogenannte Hall-Sensoren, die aufgrund ihrer elektronischen Natur nicht vom statischen Magnetfeld des MRT beeinflusst werden.<sup>177</sup> Weiterhin besteht die Gefahr

von Elektrodenerhitzung<sup>178</sup>, Systemdysfunktionen, Erzeugung von signifikanten Radiofrequenzstörgeräuschen, welche in einer inadäquaten Inhibition in Form von Pacing oder antitachykarden Therapien und Programmierungsänderungen hervorrufen können.<sup>177, 179</sup> Die Gefahr einer Dislokation von verwachsenen Aggregaten oder Elektroden besteht durch das MRT und der dadurch hervorgerufene Zugkraft nicht. Der höhere Anteil von ferromagnetischen Metallen in älteren Modellen kann allerdings Traktionsempfindungen und Parästhesien hervorrufen. Aus diesem Grund werden in modernen ICDs ein vielfach geringerer Anteil an ferromagnetischen Metallen verbaut.<sup>177</sup> Somit ließ sich die wirkende Traktionskraft um den Faktor 10 verringern, unterhalb der Schwelle der wirkenden Gravitationskräfte.<sup>177, 180</sup>

Sommer et al. beschrieben 2017 in ihrem Konsensuspapier<sup>177</sup> der DGK und der DRG die MR-Untersuchung bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren-Defibrillatoren. Dabei wird die Problematik beschrieben, dass in den letzten Jahre in Deutschland einerseits spezialisierte Zentren Magnetresonanzuntersuchungen im zulassungsüberschreitenden „off-label use“ selbst bei konventionellen CIEDs durchführen (unter Beachtung von dezidierten Vorsichtsmaßnahmen). Andererseits werden demgegenüber Patienten mit „MR-conditional“ ICDs oder Schrittmachern von zahlreichen Zentren kategorisch und fälschlicherweise abgelehnt (MR-conditional bedeutet definitionsgemäß: Gegenstand oder Gerät ist unter bestimmten geprüften Bedingungen MRT-sicher).<sup>177</sup>

Aufgrund des derzeit herrschenden Informationsbedarfs und der bestehenden Rechtsunsicherheit unter Radiologen und Kardiologen gibt es mittlerweile abgestimmte Empfehlungen<sup>177</sup> seitens der DGK und der DRG.

#### 4.2.1.2 Fremdkörper und Ferromagnetische Gegenstände

Der sogenannte „Missile-Effekt“ beschreibt das Verhalten von losen ferromagnetischen Gegenständen, die sich im Magnetfeld des MRT befinden.<sup>73</sup> Die durch die starken Anziehungskräfte des MRT beschleunigten Gegenstände können sich zu gefährlichen Geschossen entwickeln. Aus diesem Grund müssen alle Geräte und Gegenstände, die in die Nähe des MRT gelangen, aus nicht-ferromagnetischen Materialien bestehen.<sup>73</sup> Getragene Zahnprothesen enthalten oft ferromagnetisches Material und sollten vor der Untersuchung, sofern möglich, abgelegt werden; andernfalls besteht das Risiko eines Artefakts in den Bilddaten.<sup>73</sup>

#### 4.2.1.3 Verbrennungen

Auch ohne im oder am Körper enthaltene Risiko-Metallteile, wie z.B. Elektroden, können Verbrennungen auftreten. Diese durch Einzelfälle<sup>181</sup> beschriebenen Verbrennungen können auftreten, wenn Körperkontakt zur Röhreninnenwand, zur Hochfrequenzspule besteht oder falls beim Patienten Haut zu Haut Kontakt besteht. Eine Lagerung ohne die genannten Berührungspunkte ist zwecks der Prävention einer Verbrennung notwendig.<sup>73</sup>

#### 4.2.1.4 Klaustrophobie

Aufgrund der Enge in der MRT kommt es im klinischen Alltag wiederkehrend zu Situationen, bei denen Patienten nicht untersucht werden können.<sup>73, 182</sup> Viele

Patienten verspüren im MRT ein ungutes Gefühl oder sogar Angst. Ob die Patienten die Untersuchung dulden, hängt allerdings maßgeblich von der Betreuung, der Vorinformation und dem Vertrauen in das Personal ab. Abhilfe hierbei schaffen Prismenbrillen, Sichtspiegel oder im Äußersten eine medikamentöse Sedation.<sup>73</sup>

#### 4.2.2 Kontraindikationen und Risiken des Late Gadolinium Enhancements

Fraum et al.<sup>97</sup> fassten 2017 in ihrer systematischen Übersichtsarbeit fünf Artikel<sup>183-187</sup> mit mehr als 660.000 Patienten zusammen, die intravenös GBCAs (alle GBCAs haben ähnliche Raten an negativen Reaktionen<sup>183, 185, 187, 188</sup>) erhalten haben. Die Rate an unmittelbaren, negativen Reaktionen betrug gepoolt 0,1%, wovon 4% als schwerwiegende Reaktion einzustufen war (0,005% aller GBCA Gaben). Dabei endeten nur 0,0003% aller GBCA Gaben tödlich.<sup>97</sup>

Im Folgenden werden die wichtigsten Kontraindikationen und Risiken erläutert, die mit der Gabe von GBCA assoziiert sind.

##### 4.2.2.1 Nephrogene systemische Sklerose

Die meisten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel werden über die Niere sezerniert und besitzen hierdurch eine Halbwertszeit von 2 Stunden.<sup>88, 97</sup> Nach rund 24 Stunden ist das Kontrastmittel fast vollständig aus dem Blut eliminiert.<sup>88</sup> Schon in den späten siebziger Jahre wurde der Zusammenhang zwischen den iodhaltigen Kontrastmitteln und negativen klinischen Outcomes, bei Patienten mit eingeschränkten Nierenfunktionen, im Rahmen von Computertomographien erkannt.<sup>97</sup> Im Gegensatz dazu wurden GBCAs seit jeher mit relativ wenigen Einschränkungen, für Patienten mit einer eingeschränkten eGFR, versehen und somit oft in genau diesen Fällen den iodhaltigen Kontrastmitteln und CT-Untersuchungen vorgezogen.<sup>97</sup>

Trotz des Umstands, dass GBCAs viele Jahre als sicher klassifiziert wurden, ergab sich im Jahr 2006 erstmals der Zusammenhang mit dem Auftreten der seltenen, allerdings schwerwiegenden Erkrankung der nephrogenen systemischen Sklerose (NSF).<sup>88, 97</sup> Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es zu einer pathophysiologischen Vermehrung von Bindegewebe in der Haut, in der Muskulatur und in den inneren Organen wie Herz, Lunge, Leber und Zwerchfell.<sup>88</sup> Diese Erkrankung tritt vorwiegend bei Patienten auf, die eine reduzierte Nierenfunktion besitzen, vorzugsweise Dialysepatienten und jenen, die hohe Dosen an Gadolinium in multiplen Angiographien erhalten haben.<sup>88</sup> Der aktuelle Konsens der Ursachen der Toxizität von GBCAs liegt in der Ablagerung von Gadolinium Ionen in zahlreichen Geweben (Zahlreiche Organe, einschließlich Gehirn, Leber und Knochen), abhängig von der jeweiligen Struktur der unterschiedlichen Kontrastmittel.<sup>96, 97</sup> Ursächlich ist hierbei der Austausch des  $Gd^{3+}$  Kations aus dem Chelatkomplex mit körpereigenem  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  oder  $Ca^{2+}$  Ionen, wobei die freigewordenen  $Gd^{3+}$  Kationen mit endogenen Anionen Ionenbindungen eingehen und sich somit im Körper ablagern.<sup>96, 97</sup>

Das Auftreten dieser Erkrankung führte zu einer rigorosen Überarbeitung der Guidelines seitens der Federal Drug Administration (FDA, Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika), mit dem Teilergebnis der Abschaffung von Kontrastmitteln, welche nur eine niedrige Affinität (Bindungsvermögen) gegenüber dem Gadolinium besaßen.<sup>88, 97</sup> Weiterhin wurde darauf aufmerksam gemacht, dass GBCAs zurückhaltend in Dialysepatienten oder Patienten mit einem eGFR Wert

unter 15 ml/min/1,73-m<sup>2</sup> anzuwenden. Darauffolgend wurde dieser Grenzwert mittels einer sogenannte „Blackbox-Warnung“ (Beipackzettel-Warnung vor schwerwiegenden Nebenwirkung durch verschreibungspflichtige Arzneimittel) erneut auf eine eGFR Grenze von 30 ml/min/1,73-m<sup>2</sup> erhöht.<sup>97</sup>

Die NSF ist eine seltene Erkrankung. Dennoch hinterlässt die Entdeckung des Zusammenhangs ihres Auftretens bei GBCAs Gebrauch einen großen Einfluss auf die heutige Indikationsstellung.<sup>97</sup> Routinescreenings auf Niereninsuffizienz, der eingeschränkten Gebrauch von GBCAs in Patienten mit Stadium 4-5 bei chronischen Nierenerkrankungen oder akutem Nierenversagen und dem Wechsel zu niedrig-Risiko GBCAs haben die Inzidenz von NSF Fällen seit 2010 weitestgehend gesenkt.<sup>97</sup> Die aktuelle Forschung und prospektive Studien befassen sich mit hoch-stabilen, niedrig-dosierten Kontrastmitteln und der Möglichkeit einer hepatobiliären Elimination für einen sicheren Gebrauch von GBCA bei Patienten mit fortgeschrittenen Nierenerkrankungen.<sup>97</sup>

#### 4.2.2.2 Hypersensitive Reaktionen

Von Bedeutung sind weiterhin Nebenwirkungen hypersensitiven Ursprungs, die immun-vermittelte Reaktionen<sup>189</sup> hervorrufen. Diese sind typischerweise unabhängig von Dosis oder Konzentration und werden als Allergie-ähnlich oder anaphylaktoid bezeichnet, da sie im Gegensatz zu regulären Immunreaktionen keine vorherige Exposition mit dem Antigen benötigen. Dennoch führen Sie in der Regel zu Mastzelldegranulation und Komplementaktivierung. Trotz ihrer Seltenheit variieren hypersensitive Reaktionen von leichten (bspw. limitierte Urtikaria) bis zu schweren Reaktionen (bspw. anaphylaktischer Schock).<sup>97</sup> Im Rahmen unserer Studie sind keine hypersensitiven Reaktionen aufgetreten.

### 4.3 Komplikationen und Einschränkungen der ICD Implantation

Während einerseits mittlerweile der Nutzen des ICDs in verschiedenen Krankheitsbildern erwiesen ist, müssen andererseits auch die Nachteile einer invasiven Implantation betrachtet werden. Die Komplikationen der ICD-Therapie lassen sich in drei Phasen einteilen:

- 1.) Implantation  
Komplikationen, die mit der Implantation des ICDs verbunden sind.
- 2.) Verlauf der Behandlung  
Komplikationen, die im Verlauf der Behandlung zu erwarten sind.
- 3.) Funktion des ICD  
Komplikationen, die mit der technischen Funktion des ICD verbunden sind.

#### 4.3.1 Implantation

Die perioperative Risiken die mit einer ICD Implantation verbunden sind, können wie folgt zusammengefasst werden: Thrombosen, Schlaganfälle, Perikardtamponade durch Perforation der Herzwände und Hämatome der Generatorgewebstasche. Des Weiteren kann die invasive Venenpunktion der V. subclavia unter anderem auch Pneumothoraces hervorrufen.<sup>190</sup>

Die Aggregatinfektion stellt ein wachsendes Problem der letzten Jahre dar. Eine amerikanische Analyse<sup>191</sup> der Infektionsraten von 1993-2008 von sogenannten CIEDs, zu welchen der ICD gehört, ergab einen deutlichen Anstieg von 1,53% im Jahr 2004 auf 2,41% im Jahr 2008. Die Autoren führen den Anstieg auf eine sich ausweitende Indikationsstellung im ICD-Bereich und eine steigende Zahl an Komorbiditäten im Patientenkollektiv zurück. Eine Infektion ist mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und einer Erhöhung der Gesamtkosten assoziiert.<sup>191</sup>

Defaye et al.<sup>192</sup> verglichen im Jahr 2017 die Langzeit Outcomes von 1-K und 2-K ICDs. Hierbei stellte sich heraus, dass die 2-K Systeme keinen Vorteil in Hinsicht auf Mortalität und Vermeidung von inadäquaten Schocks besaßen. Im Gegensatz traten die oben genannten perioperativen Komplikationen und spätere, notwendig gewordene Generatorenwechsel signifikant häufiger auf Seiten des 2-K ICD auf.

#### 4.3.2 Verlauf der Behandlung

Der wichtigste Punkt der ICD-Therapie ist der einer adäquaten Therapie, gleichbedeutend mit einer korrekten Schockabgabe.

Kommt es im Verlauf der Behandlung zu einer inadäquaten Therapie, d.h. einer Schockabgabe ohne nötige Indikation, ist dies für den Patienten ein zusätzliches Risiko. Wiederholende oder mehrfache Schocks sind schmerzhaft und stellen eine psychologische Belastung des Patienten dar. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer Aggravation der Herzfunktion und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.<sup>193</sup> Die Kosteneffektivität der Therapie sinkt aufgrund einer notwendigen Hospitalisation.<sup>194</sup> Inadäquate Therapien, d.h. inkorrekte Schockabgaben, können durch verschiedene Gründe hervorgerufen werden. Hauptursächlich sind meist AF und andere supraventrikuläre Tachyarrhythmien, auch wenn ausgeklügelte Algorithmen zwecks einer Diskriminierung von ventrikulären Tachyarrhythmien vorhanden sind.<sup>193</sup> Als eine weitere Quelle von inadäquaten Schocks gilt das sogenannte „oversensing“,

hervorgerufen durch oversensing von P-, R oder T-Wellen, oversensing des M. pectoralis oder des Diaphragmas und weiterhin oversensing von elektromagnetischen Interferenzen oder defekten Elektroden.<sup>195</sup>

Eine aktuelle Studie des israelischen ICD Registers<sup>196</sup> inkludierte 2349 Fälle von primär- und sekundärpräventiven ICD Implantationen.

Hierbei wies die Patientengruppe der primärpräventiven Implantation eine adäquate Schockrate von 1,1% im 1 Jahr des FU und 2,6% adäquate Schockrate nach 30 Monaten auf.

Patienten, die einen sekundärpräventiven ICD erhielten, wiesen vergleichsweise eine adäquate Schockrate von 3,8% im ersten Jahr und sogar 7,4% nach 30 Monaten auf. Beide Gruppen zeigten eine ähnliche inadäquate Schockrate (Primärprävention 4,9% und 4,5% Sekundärprävention).

Die „ALLTITUDE Survival Study“<sup>197</sup> kam in einem großen Patientenkollektiv von 116222 ICD Patienten auf eine adäquate Schockrate von 23% und eine inadäquate Schockrate von 16%.

Trotz dieser vergleichsweise hohen Raten sorgt eine stetige Verbesserung der Programmierung in den letzten Jahren für einen sicheren und effektiven Rückgang an inadäquaten Schockraten, mit dem Ergebnis eines verbesserten Überlebens im primärpräventiven Patientenkollektiv.<sup>11, 196</sup>

Auch die neueren S-ICD Geräte haben trotz differentem Erkennungsmechanismus (Oberflächen EKG ähnlicher, Morphologie basierender, Analysealgorithmus) ein signifikante inadäquate Schockanzahl.<sup>198</sup>

Weiterhin stellt sich die Frage, ob eine adäquate Therapie in der Lage ist, einen SCD zu verhindern. Mitchell et. al.<sup>199</sup> zeigten auf, dass der plötzliche Herztod bei Patienten, die durch einen ICD behandelt wurden, in 29% der Fälle auf eine VA/VT zurückzuführen ist. Dieser Anteil ist zwar durch einen adäquaten Schock zu verhindern, zeigt aber auch, dass selbst bei implantiertem ICD eine Verhinderung eines SCDs nicht immer möglich ist.

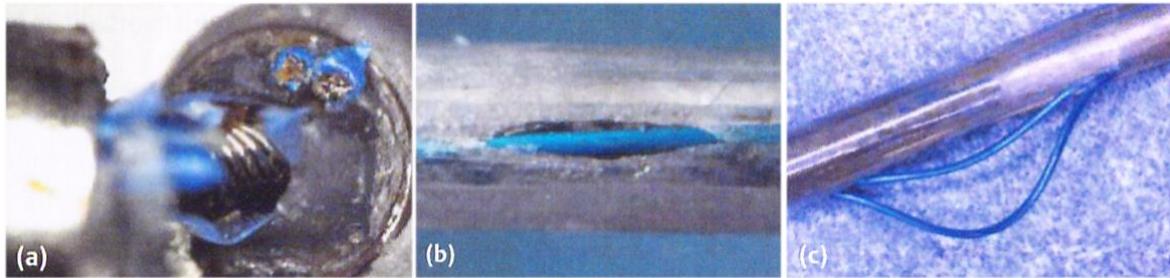
Seitens der Literatur wird die Frage aufgeworfen, ob eine inadäquate ICD-Therapie selbst proarrhythmisch und dadurch synkopal wirken kann. Aufgrund der mangelhaften Datenlage evaluierten Tenma et al. in einer retrospektiven Studie jenes Risiko. Die Rate der proarrhythmischen Events, hervorgerufen durch eine inadäquate ICD-Therapie, lag im Patientenkollektiv bei 0,18% der Patienten pro Jahr (22% hingegen erlebten eine inadäquate Therapie ohne Interventionsbedürftige Proarrhythmie).<sup>200</sup>

Ein ausgelöster Schock seitens des ICDs, sei er adäquat oder inadäquat, stellt für den Patienten eine zusätzliche psychologische Belastung dar. Es finden sich unter ICD Patienten erhöhte Raten an psychologischem Distress, Angst und Depressivität bis hin zu posttraumatischen Belastungsstörungen.<sup>201</sup>

Je nach Behandlungsanzahl (Schockabgabe) muss der Generator alle 4-5 Jahre gewechselt werden. Die Elektroden verbleiben hierbei im Patienten und der gesamte Generator wird in einer kleinen Operation getauscht. 40% aller mit dem ICD verbundenen Operationen in den USA schließen einen Generatorenwechsel aufgrund von Batteriedepletion mit ein.<sup>202</sup> Auch kann ein vorzeitiger Generatöraustausch aufgrund von Fehlfunktionen, einer vorzeitigen Batterieentladung oder verlängerten Ladezeiten nötig sein und kann aufgrund der

technischen Natur des Gerätes nie ganz ausgeschlossen werden. Die meisten Komplikationen der ICD-Therapie entstehen durch die Elektroden.<sup>203</sup> Hierbei seien beispielsweise Elektrodenbrüche und Dislokationen genannt (Abb. 11), die eine komplikationsbehaftete Elektrodenextraktion notwendig machen.<sup>71</sup> Wie bereits erläutert, ist der Elektrodenbruch auch als Quelle für inadäquate Schockabgaben durch oversensing anzusehen.

**Abbildung 11** Die häufigsten technischen Sondenprobleme: Leiterbruch (a), Isolationsdefekt (b) und „herrausstehender Leiter“ (c); Abbildung entnommen aus<sup>204</sup>, mit freundlicher Genehmigung des Autors.



Ein weiterer wichtiger Punkt stellt die Kosteneffektivität mit dem Maßstab des qualitätskorrigierten Lebensjahrs (QALY, aus dem Englischen: quality-adjusted life year) des ICD dar. Die Darlegung der Kosteneffektivität unterliegt einigen Schwierigkeiten, da diese von der Patientenpopulation und deren Charakteristika, in welcher der ICD implantiert wird, abhängig ist.<sup>205-207</sup> Weiterhin besteht eine Abhängigkeit der jeweiligen heterogenen Gesundheitssysteme des Implantationslandes und der damit verbundenen Kosten.<sup>206, 207</sup> Konventionell gilt die Dialyse bei Nierenversagen als Maßstab für eine kosteneffektive medizinische Therapie in den vereinigten Staaten von Amerika. Hierbei fallen Kosten von 30.000-50.000 US-Dollar pro gesichertem Lebensjahr (übersetzt aus dem Englischen, Life-year saved) an.<sup>207</sup> Epstein et al.<sup>53</sup> bezifferten die Kosteneffektivität vergleichsweise, zusammengefasst aus den großen Studien, die eine durch den ICD reduzierte Mortalität aufwiesen auf 25.300 bis zu 50.700 US-Dollar. Diese Zahlen finden ihren Platz in den aktuellen 2012 AHA/ACCF/HRS Leitlinien. Hierbei wird betont, dass prinzipiell die Kosteneffektivität steigt, wenn der Patient ein hohes Risiko für einen Tod durch Arrhythmie und ein niedriges für einen Tod anderer Ursache besitzt. Daraus lässt sich wiederum eine Notwendigkeit für die Verbesserung der Risikostratifikation und die damit einhergehende verbesserte Kosteneffektivität ableiten.<sup>53</sup>

#### 4.3.3 Funktion des ICD

Schnelle VTs mit einer Frequenz von >200 Schlägen werden oft aus Sicherheitsbedenken durch einen Schock terminiert. Das antitachykarde Pacing (ATP) stellt eine Alternative zu einer schmerzhaften Schockabgabe zur Beendigung einer VT, bis zu einer Frequenz von 250 Schlägen, dar.<sup>208, 209</sup> Neuere mathematische Detektionsmodelle erlauben es, eine ATP vor einer Schockabgabe voranzuschließen. Sollte die VT nicht durch die antitachykarde Überstimulation beendet werden können oder schlimmstenfalls akzelerieren, wird ein ICD Schock ausgelöst.<sup>53</sup> Vorteile einer ATP Therapie liegen in den Bereichen der verminderten Psychosozialen Belastungen aufgrund einer reduzierten Schockanzahl.<sup>209</sup> Kleemann

et al. zeigten in ihrer Studie, dass in einem Patientenkollektiv von 1398 Patienten, drei Viertel der aufgetretenen VT durch ein ATP beendet werden konnten. Bei einem Drittel schloss sich ein ICD Schock an das ATP an. Das Auftreten von ATP beendeten Episoden war allerdings mit einer unabhängig erhöhten Mortalität assoziiert, auch wenn keine ICD Schocks abgegeben wurden.<sup>209</sup>

Mittels einer verbesserten Diskrimination, längeren Detektionsperioden und Algorithmen, die einen verfrühten Schock verhindern, ist eine Senkung der Gesamtmortalität mittels einer Senkung der Schockanzahl möglich, ohne dass es zu vermehrten Synkopen arrhythmischen Ursprungs kommt.<sup>208, 210</sup>

#### 4.4 Perspektiven für die Klinik

Betrachtet man zusammenfassend unsere Ergebnisse und die aktuelle Literatur, so wird deutlich, dass die LVEF als führender Parameter der Indikationsstellung und Risikostratifikation bei Patienten mit DCM und primärprophylaktischer ICD Implantation zu Recht seit Jahren in kritischer Überprüfung steht. Würde die Risikostratifikation der Patienten, die einen plötzlichen Herztod erleiden, mithilfe eines kardialen Parameters oder anderer Methodik verbessert werden, so würden aufgrund der relativ hohen Prävalenz und Inzidenz der DCM viele Patienten profitieren. Das Entdecken eines solchen Parameters wurde in der Fachliteratur als „the Holy Grail of Cardiology“, zu Deutsch: der heilige Gral der Kardiologie bezeichnet. Dies verdeutlicht metaphorisch, wie wichtig und umfassend das Auffinden eines genaueren, prognostischen Parameters wäre.

Zusammenfassend zeigte sich, dass auch in unserer Studie die LVEF nicht signifikant in der Unterscheidung zwischen den Patienten war, die durch die ICD-Therapie profitieren und jenen die nicht profitieren. In unserer Suche nach einem neuen Parameter einer verbesserten Risikostratifikation zeigte sich, dass die weiteren linksventrikulären Parameter keinen prognostischen Vorteil in unserem Studienkollektiv besaßen.

Das Late Gadolinium Enhancement, welches in den letzten Jahren einen bedeutenden Aufschwung als potentieller prognostischer Marker bei DCM Patienten erfahren hat, zeigte sich in unserer Studie als signifikant. Entgegen der aktuellen Literatur, stellte sich der Zusammenhang zwischen Fibrosegrad (gemessen durch das LGE) und erhöhter Mortalität in unserer Studie entgegengesetzt dar. Ein erhöhter Fibrosegrad ging mit einer verringerten Mortalität einher. Betrachtet man dies von der pathophysiologischen Seite, kann ein fibrosierteres Herz (und dementsprechend krankeres) nicht mit einer geringeren kardialen Mortalität einhergehen. Aufgrund dessen sehen wir weiterhin den Bedarf der klinischen Evaluation des LGE. In jüngster Vergangenheit zeigte Di Marco et al. in seiner Metaanalyse von 2017<sup>9</sup>, dass Befunde mit vorhandenem LGE bei 29 Studien eine gepoolte Odds Ratio von 4,3 besaßen, bezogen auf ein vermehrtes Auftreten von VA und SCD.

Die wohl interessantesten Ergebnisse unserer Arbeit stellten die signifikanten rechtsventrikulären und atrialen Parameter dar. Hier zeigte sich, dass eine erniedrigte TAPSE und eine erniedrigte RVEF mit einer erhöhten Mortalität einhergingen.

Diese beiden funktionellen Parameter beschreiben die systolische Funktion des rechten Herzens. Der Hauptfokus der bestehenden Literatur der DCM liegt auf dem

linken Ventrikel. Wenige Forschungsarbeiten <sup>150, 151, 161, 162, 165, 211, 212</sup> haben sich bisher mit dem rechten Ventrikel bei DCM Patienten beschäftigt. Noch seltener wurde in der Fachliteratur <sup>170-172, 174</sup> der Einfluss untersucht, den die Funktion und Morphologie des rechten Vorhofs auf die Prognose einer dilatativen Kardiomyopathie hat. In unserer Studie ging ein dilatierter rechter Vorhof (erhöhte RAD Werte) signifikant mit einer erhöhten Mortalität einher. Auch hier sehen wir weiteren Bedarf für Studien, die untersuchen, welchen Einfluss die Funktionalität und Morphologie des rechten Vorhofs auf die Prognose von DCM Patienten besitzt.

Unsere Studienergebnisse entstanden im Rahmen einer Single-Center-Studie. Um den Einfluss unserer Studienparameter auf die Prognose der DCM besser beurteilen zu können, befürworten wir die Analyse mithilfe von prospektiven multizentrischen Studien.

Zusammenfassend empfehlen wir eine genauere Evaluation der funktionellen Parameter des rechten Ventrikels (RVEF und TAPSE) und der rechtsatrialen Parameter (RAD), bei Patienten mit DCM.

Dies sollte eine Verbesserung der Risikostratifikation eines plötzlichen Herztodes vor dem Hintergrund einer primärpräventiven ICD Implantation erlauben.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie besitzen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes. Dieser lässt sich durch die Implantation eines implantierbaren Kardioverter Defibrillators reduzieren.

Die Schwierigkeit liegt in der Identifikation der Patienten, die einen plötzlichen Herztod erleiden werden und somit am meisten von der primärpräventiven Implantation profitieren.

Die aktuelle Indikationsstellung einer primärpräventiven Kardioverter Defibrillator Implantation bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie beruht auf der linksventrikulären Ejektionsfraktion  $<35\%$ , unter optimierter medikamentöser Therapie.

Diese Indikationsstellung ist im Hinblick auf die Risikostratifikation jener Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod besitzen, möglicherweise unzureichend.

Daraus resultierte die Frage, welche kardialen Parameter bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie besser in der Lage sind, ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod vorauszusagen.

Weiterhin sollte der Fibrosegrad des Herzens bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie als Marker einer schlechteren Prognose evaluiert werden.

Unser Studienkollektiv umfasste 163 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die am Universitätsklinikum Mannheim eine diagnostische kardiale Magnetresonanztomographie mit gadoliniumhaltigen Kontrastmittel erhalten haben.

Allen Patienten wurde im Anschluss ein implantierbarer Kardioverter Defibrillator implantiert. Nachfolgend wurden die Patienten durch die Arrhythmieambulanz des Universitätsklinikum Mannheim betreut und die Daten aus den implantierten Kardioverter-Defibrillatoren regelmäßig ausgelesen sowie klinische Parameter erfasst (kardiale Ereignisse, Therapieabgaben, Hospitalisationen und Todesfälle). Das Follow-up betrug 47 Monate  $\pm$  113 Monate.

Mit den Follow-up Daten der Arrhythmieambulanz des Universitätsklinikums Mannheim und den kardialen Magnetresonanztomographiedaten unter Zuhilfenahme der Software cvi42 bestimmten wir strukturelle und funktionelle links- sowie rechtsventrikuläre Parameter des Herzens. Die erhobenen Parameter wurden zwischen 142 überlebenden und 21 verstorbenen Patienten verglichen.

Wir konnten zeigen, dass die rechtsventrikulären und rechtsatrialen Parameter signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen signifikant die aktuelle Vermutung, dass die TAPSE und RVEF als Zeichen einer RVSD als prognostische Parameter der dilatativen Kardiomyopathie herangezogen werden können.

Mithilfe der Auswaschung des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels aus dem Herzen berechneten wir weiterhin den Fibrosegrad des linken Ventrikels. Das Vorhandensein von Late Gadolinium Enhancement war mit 40% bei den verstorbenen versus 87% bei den überlebenden Patienten signifikant geringer. Dies reflektierte sich ebenfalls im prozentuellen Fibrosegrad: LGE in der n-SD Threshold Technik mit SD 4-5 (in%):

2,3±3,5 verst. vs. 4,2±2,7, nicht verst.; p=0,015. Diese Werte überraschten, da in der Literatur bisher der Fibrosegrad mit der Sterblichkeit korrelierend dargestellt wurde.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen den Bedarf einer genaueren Evaluierung der bis dato unzureichend untersuchten rechtsventrikulären und rechtsatrialen Parametern (TAPSE, RV-EF, RAD) als potentielle Surrogatmarker einer effektiveren Risikostratifikation von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, bei primärpräventiver Kardioverter Defibrillator Implantation.

Zukünftige Studien sollten gegebenenfalls entsprechende Cut-off Werte definieren, ab denen eine erhöhte Mortalität zu erwarten ist.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Elliott, P, Andersson, B, Arbustini, E, Bilinska, Z, Cecchi, F, Charron, P, Dubourg, O, Kuhl, U, Maisch, B, McKenna, WJ, Monserrat, L, Pankuweit, S, Rapezzi, C, Seferovic, P, Tavazzi, L, Keren, A: Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 29: 270-276, 2008.
2. Grimm, W, Maisch, B: Sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy -- therapeutic options. *Herz*, 27: 750-759, 2002.
3. Klein, RC, Raitt, MH, Wilkoff, BL, Beckman, KJ, Coromilas, J, Wyse, DG, Friedman, PL, Martins, JB, Epstein, AE, Hallstrom, AP, Ledingham, RB, Belco, KM, Greene, HL: Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 14: 940-948, 2003.
4. Della Bella, P: [Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone]. *Italian heart journal Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 1: 1070-1071, 2000.
5. Luu, M, Stevenson, WG, Stevenson, LW, Baron, K, Walden, J: Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation*, 80: 1675-1680, 1989.
6. Kelly, P, Coats, A: Variation in mode of sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy. *European heart journal*, 18: 879-880, 1997.
7. Tamburro, P, Wilber, D: Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *American heart journal*, 124: 1035-1045, 1992.
8. Halliday, BP, Cleland, JGF, Goldberger, JJ, Prasad, SK: Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*, 136: 215-231, 2017.
9. Di Marco, A, Anguera, I, Schmitt, M, Klem, I, Neilan, TG, White, JA, Sramko, M, Masci, PG, Barison, A, McKenna, P, Mordi, I, Haugaa, KH, Leyva, F, Rodriguez Capitan, J, Satoh, H, Nabeta, T, Dallaglio, PD, Campbell, NG, Sabate, X, Cequier, A: Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart failure*, 5: 28-38, 2017.
10. Wolff, G, Lin, Y, Karathanos, A, Brockmeyer, M, Wolters, S, Nowak, B, Furnkranz, A, Makimoto, H, Kelm, M, Schulze, V: Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 2017.
11. Kober, L, Thune, JJ, Nielsen, JC, Haarbo, J, Videbaek, L, Korup, E, Jensen, G, Hildebrandt, P, Steffensen, FH, Bruun, NE, Eiskjaer, H, Brandes, A, Thogersen, AM, Gustafsson, F, Egstrup, K, Videbaek, R, Hassager, C, Svendsen, JH, Hofsten, DE, Torp-Pedersen, C, Pehrson, S: Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine*, 375: 1221-1230, 2016.

12. Looi, KL, Lever, N, Tang, A, Agarwal, S: Prophylactic implantable cardioverter defibrillator in heart failure: the growing evidence for all or Primum non nocere for some? *Heart failure reviews*, 22: 305-316, 2017.
13. Becker, MAJ, Cornel, JH, van de Ven, PM, van Rossum, AC, Allaart, CP, Germans, T: The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular imaging*, 11: 1274-1284, 2018.
14. Priori, SG, Blomstrom-Lundqvist, C, Mazzanti, A, Blom, N, Borggrefe, M, Camm, J, Elliott, PM, Fitzsimons, D, Hatala, R, Hindricks, G, Kirchhof, P, Kjeldsen, K, Kuck, KH, Hernandez-Madrid, A, Nikolaou, N, Norekval, TM, Spaulding, C, Van Veldhuisen, DJ: 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). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 17: 1601-1687, 2015.
15. Towbin, JA, Lowe, AM, Colan, SD, Sleeper, LA, Orav, EJ, Clunie, S, Messere, J, Cox, GF, Lurie, PR, Hsu, D, Canter, C, Wilkinson, JD, Lipshultz, SE: Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama*, 296: 1867-1876, 2006.
16. Hershberger, RE, Siegfried, JD: Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 57: 1641-1649, 2011.
17. Yusuf, S, Pitt, B, Davis, CE, Hood, WB, Cohn, JN: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, 325: 293-302, 1991.
18. Kjekshus, J, Swedberg, K, Snapinn, S: Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *The American journal of cardiology*, 69: 103-107, 1992.
19. Bristow, MR, Gilbert, EM, Abraham, WT, Adams, KF, Fowler, MB, Hershberger, RE, Kubo, SH, Narahara, KA, Ingersoll, H, Krueger, S, Young, S, Shusterman, N: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*, 94: 2807-2816, 1996.
20. Hjalmarson, A, Goldstein, S, Fagerberg, B, Wedel, H, Waagstein, F, Kjekshus, J, Wikstrand, J, El Allaf, D, Vitovec, J, Aldershvile, J, Halinen, M, Dietz, R, Neuhaus, KL, Janosi, A, Thorgeirsson, G, Dunselman, PH, Gullestad, L, Kuch, J, Herlitz, J, Rickenbacher, P, Ball, S, Gottlieb, S, Deedwania, P: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama*, 283: 1295-1302, 2000.
21. Codd, MB, Sugrue, DD, Gersh, BJ, Melton, LJ, 3rd: Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*, 80: 564-572, 1989.
22. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*, 26: 1376-1398, 1995.
23. Maron, BJ, Towbin, JA, Thiene, G, Antzelevitch, C, Corrado, D, Arnett, D, Moss, AJ, Seidman, CE, Young, JB: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 113: 1807-1816, 2006.
  24. Manolis, AS: Sudden death risk stratification in non-ischemic dilated cardiomyopathy using old and new tools: a clinical challenge. *Expert review of cardiovascular therapy*, 15: 315-325, 2017.
  25. Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, Bueno, H, Cleland, JG, Coats, AJ, Falk, V, Gonzalez-Juanatey, JR, Harjola, VP, Jankowska, EA, Jessup, M, Linde, C, Nihoyannopoulos, P, Parissis, JT, Pieske, B, Riley, JP, Rosano, GM, Ruilope, LM, Ruschitzka, F, Rutten, FH, van der Meer, P: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, 18: 891-975, 2016.
  26. McNally, EM, Golbus, JR, Puckelwartz, MJ: Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *The Journal of clinical investigation*, 123: 19-26, 2013.
  27. Morales, A, Hershberger, RE: The Rationale and Timing of Molecular Genetic Testing for Dilated Cardiomyopathy. *The Canadian journal of cardiology*, 31: 1309-1312, 2015.
  28. Hershberger, RE, Hedges, DJ, Morales, A: Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nature reviews Cardiology*, 10: 531-547, 2013.
  29. Beltrami, CA, Finato, N, Rocco, M, Feruglio, GA, Puricelli, C, Cigola, E, Sonnenblick, EH, Olivetti, G, Anversa, P: The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 27: 291-305, 1995.
  30. Mewton, N, Liu, CY, Croisille, P, Bluemke, D, Lima, JA: Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, 57: 891-903, 2011.
  31. Liuba, I, Marchlinski, FE: The substrate and ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 77: 1957-1966, 2013.
  32. Schuleri, KH, Centola, M, Evers, KS, Zviman, A, Evers, R, Lima, JA, Lardo, AC: Cardiovascular magnetic resonance characterization of peri-infarct zone remodeling following myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14: 24, 2012.
  33. Reimer, P, Parizel, PM, Stichnoth, FA: *Klinische MR-Bildgebung: Eine Praktische Anleitung*, Springer, 2003.
  34. Myerburg, RJ, Kessler, KM, Castellanos, A: Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*, 85: I2-10, 1992.
  35. Trappe, H-J: Dreißig Jahre Defibrillatortherapie in Deutschland (1984–2014). *Der Kardiologe*, 8: 125-137, 2014.

36. Ezekowitz, JA, Armstrong, PW, McAlister, FA: Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*, 138: 445-452, 2003.
37. Yousuf, O, Chrispin, J, Tomaselli, GF, Berger, RD: Clinical management and prevention of sudden cardiac death. *Circ Res*, 116: 2020-2040, 2015.
38. Zipes, DP, Wellens, HJJ: Sudden Cardiac Death. *Circulation*, 98: 2334-2351, 1998.
39. Zipes, DP, Camm, AJ, Borggrefe, M, Buxton, AE, Chaitman, B, Fromer, M, Gregoratos, G, Klein, G, Moss, AJ, Myerburg, RJ: *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death)*, 2006.
40. Kuriachan, VP, Sumner, GL, Mitchell, LB: Sudden Cardiac Death. *Current Problems in Cardiology*, 40: 133-200, 2015.
41. Muller, JE, Ludmer, PL, Willich, SN, Tofler, GH, Aylmer, G, Klangos, I, Stone, PH: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*, 75: 131-138, 1987.
42. Arntz, HR, Willich, SN, Schreiber, C, Bruggemann, T, Stern, R, Schultheiss, HP: Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *European heart journal*, 21: 315-320, 2000.
43. Eckart, RE, Shry, EA, Burke, AP, McNear, JA, Appel, DA, Castillo-Rojas, LM, Avedissian, L, Pearse, LA, Potter, RN, Tremaine, L, Gentlesk, PJ, Huffer, L, Reich, SS, Stevenson, WG: Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *Journal of the American College of Cardiology*, 58: 1254-1261, 2011.
44. van der Werf, C, Hendrix, A, Birnie, E, Bots, ML, Vink, A, Bardai, A, Blom, MT, Bosch, J, Bruins, W, Das, CK, Koster, RW, Naujocks, T, Schaap, B, Tan, HL, de Vos, R, de Vries, P, Woonink, F, Doevendans, PA, van Weert, HC, Wilde, AA, Mosterd, A, van Langen, IM: Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 18: 592-601, 2016.
45. Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J, Krueger, S, Kass, DA, De Marco, T, Carson, P, DiCarlo, L, DeMets, D, White, BG, DeVries, DW, Feldman, AM: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine*, 350: 2140-2150, 2004.
46. Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L, Tavazzi, L: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine*, 352: 1539-1549, 2005.
47. Jung, W, Andresen, D, Block, M, Bocker, D, Hohnloser, SH, Kuck, KH, Sperzel, J: [Guidelines for the implantation of defibrillators]. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 95: 696-708, 2006.
48. Priori, SG, Blomstrom-Lundqvist, C, Mazzanti, A, Blom, N, Borggrefe, M, Camm, J, Elliott, PM, Fitzsimons, D, Hatala, R, Hindricks, G, Kirchhof, P, Kjeldsen, K,

- Kuck, KH, Hernandez-Madrid, A, Nikolaou, N, Norekval, TM, Spaulding, C, Van Veldhuisen, DJ: [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]. *Giornale italiano di cardiologia* (2006), 17: 108-170, 2016.
49. Rose, EA, Moskowitz, AJ, Packer, M, Sollano, JA, Williams, DL, Tierney, AR, Heitjan, DF, Meier, P, Ascheim, DD, Levitan, RG, Weinberg, AD, Stevenson, LW, Shapiro, PA, Lazar, RM, Watson, JT, Goldstein, DJ, Gelijns, AC: The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. *The Annals of thoracic surgery*, 67: 723-730, 1999.
  50. Yancy, CW, Jessup, M, Bozkurt, B, Butler, J, Casey, DE, Jr., Drazner, MH, Fonarow, GC, Geraci, SA, Horwich, T, Januzzi, JL, Johnson, MR, Kasper, EK, Levy, WC, Masoudi, FA, McBride, PE, McMurray, JJ, Mitchell, JE, Peterson, PN, Riegel, B, Sam, F, Stevenson, LW, Tang, WH, Tsai, EJ, Wilkoff, BL: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 62: e147-239, 2013.
  51. Yancy, CW, Jessup, M, Bozkurt, B, Butler, J, Casey, DE, Jr., Colvin, MM, Drazner, MH, Filippatos, GS, Fonarow, GC, Givertz, MM, Hollenberg, SM, Lindenfeld, J, Masoudi, FA, McBride, PE, Peterson, PN, Stevenson, LW, Westlake, C: 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of cardiac failure*, 23: 628-651, 2017.
  52. Trappe, H-J: Prä- oder intrahospitaler Herz-Kreislauf-Stillstand. *Der Kardiologe*, 3: 37-46, 2009.
  53. Epstein, AE, DiMarco, JP, Ellenbogen, KA, Estes, NA, 3rd, Freedman, RA, Gettes, LS, Gillinov, AM, Gregoratos, G, Hammill, SC, Hayes, DL, Hlatky, MA, Newby, LK, Page, RL, Schoenfeld, MH, Silka, MJ, Stevenson, LW, Sweeney, MO, Tracy, CM, Epstein, AE, Darbar, D, DiMarco, JP, Dunbar, SB, Estes, NA, 3rd, Ferguson, TB, Jr., Hammill, SC, Karasik, PE, Link, MS, Marine, JE, Schoenfeld, MH, Shanker, AJ, Silka, MJ, Stevenson, LW, Stevenson, WG, Varosy, PD: 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 61: e6-75, 2013.
  54. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *The New England journal of medicine*, 337: 1576-1583, 1997.
  55. Connolly, SJ, Hallstrom, AP, Cappato, R, Schron, EB, Kuck, KH, Zipes, DP, Greene, HL, Boczor, S, Domanski, M, Follmann, D, Gent, M, Roberts, RS: Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs

- Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *European heart journal*, 21: 2071-2078, 2000.
56. Connolly, SJ, Gent, M, Roberts, RS, Dorian, P, Roy, D, Sheldon, RS, Mitchell, LB, Green, MS, Klein, GJ, O'Brien, B: Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 101: 1297-1302, 2000.
  57. 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*, 102: 748-754, 2000.
  58. Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, Bueno, H, Cleland, JG, Coats, AJ, Falk, V, Gonzalez-Juanatey, JR, Harjola, VP, Jankowska, EA, Jessup, M, Linde, C, Nihoyannopoulos, P, Parissis, JT, Pieske, B, Riley, JP, Rosano, GM, Ruilope, LM, Ruschitzka, F, Rutten, FH, van der Meer, P: 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*, 69: 1167, 2016.
  59. Siebels, J, Kuck, KH: Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *American heart journal*, 127: 1139-1144, 1994.
  60. 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. *The New England journal of medicine*, 335: 1933-1940, 1996.
  61. 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. *The New England journal of medicine*, 346: 877-883, 2002.
  62. Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB, Poole, JE, Packer, DL, Boineau, R, Domanski, M, Troutman, C, Anderson, J, Johnson, G, McNulty, SE, Clapp-Channing, N, Davidson-Ray, LD, Fraulo, ES, Fishbein, DP, Luceri, RM, Ip, JH: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, 352: 225-237, 2005.
  63. Desai, AS, Fang, JC, Maisel, WH, Baughman, KL: Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*, 292: 2874-2879, 2004.
  64. Kadish, A, Dyer, A, Daubert, JP, Quigg, R, Estes, NA, Anderson, KP, Calkins, H, Hoch, D, Goldberger, J, Shalaby, A, Sanders, WE, Schaechter, A, Levine, JH: Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 350: 2151-2158, 2004.
  65. Yancy, CW, Jessup, M, Bozkurt, B, Butler, J, Casey, DE, Jr., Drazner, MH, Fonarow, GC, Geraci, SA, Horwich, T, Januzzi, JL, Johnson, MR, Kasper, EK, Levy, WC, Masoudi, FA, McBride, PE, McMurray, JJ, Mitchell, JE, Peterson, PN, Riegel, B, Sam, F, Stevenson, LW, Tang, WH, Tsai, EJ, Wilkoff, BL: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128: e240-327, 2013.
  66. Mirowski, M, Reid, PR, Mower, MM, Watkins, L, Gott, VL, Schauble, JF, Langer, A, Heilman, MS, Kolenik, SA, Fischell, RE, Weisfeldt, ML: Termination of

- malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *The New England journal of medicine*, 303: 322-324, 1980.
67. Wilkoff, BL, Cook, JR, Epstein, AE, Greene, HL, Hallstrom, AP, Hsia, H, Kutalek, SP, Sharma, A: Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *Jama*, 288: 3115-3123, 2002.
  68. Wilkoff, BL, Kudenchuk, PJ, Buxton, AE, Sharma, A, Cook, JR, Bhandari, AK, Biehl, M, Tomassoni, G, Leonen, A, Klevan, LR, Hallstrom, AP: The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 53: 872-880, 2009.
  69. Sharma, PS, Ellenbogen, KA: Inside or Outside of the Heart: Where Do We Go From Here? *Journal of the American College of Cardiology*, 68: 2056-2058, 2016.
  70. Bardy, GH, Smith, WM, Hood, MA, Crozier, IG, Melton, IC, Jordaens, L, Theuns, D, Park, RE, Wright, DJ, Connelly, DT, Fynn, SP, Murgatroyd, FD, Sperzel, J, Neuzner, J, Spitzer, SG, Ardashev, AV, Oduro, A, Boersma, L, Maass, AH, Van Gelder, IC, Wilde, AA, van Dessel, PF, Knops, RE, Barr, CS, Lupo, P, Cappato, R, Grace, AA: An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *The New England journal of medicine*, 363: 36-44, 2010.
  71. Wilkoff, BL, Love, CJ, Byrd, CL, Bongiorno, MG, Carrillo, RG, Crossley, GH, 3rd, Epstein, LM, Friedman, RA, Kennergren, CE, Mitkowski, P, Schaerf, RH, Wazni, OM: Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart rhythm*, 6: 1085-1104, 2009.
  72. Achenbach, S, Barkhausen, J, Beer, M: *Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie*, Boerm Bruckmeier, 2013.
  73. Weishaupt, D, Köchli, VD, Marincek, B: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer Berlin Heidelberg, 2014.
  74. Yamamuro, M, Tadamura, E, Kubo, S, Toyoda, H, Nishina, T, Ohba, M, Hosokawa, R, Kimura, T, Tamaki, N, Komeda, M, Kita, T, Konishi, J: Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. *Radiology*, 234: 381-390, 2005.
  75. Henneman, MM, Schuijf, JD, Jukema, JW, Holman, ER, Lamb, HJ, de Roos, A, van der Wall, EE, Bax, JJ: Assessment of global and regional left ventricular function and volumes with 64-slice MSCT: a comparison with 2D echocardiography. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 13: 480-487, 2006.
  76. Grude, M, Juergens, KU, Wichter, T, Paul, M, Fallenberg, EM, Muller, JG, Heindel, W, Breithardt, G, Fischbach, R: Evaluation of global left ventricular myocardial function with electrocardiogram-gated multidetector computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*, 38: 653-661, 2003.
  77. Raman, SV, Cook, SC, McCarthy, B, Ferketich, AK: Usefulness of multidetector row computed tomography to quantify right ventricular size and function in adults with either tetralogy of Fallot or transposition of the great arteries. *The American journal of cardiology*, 95: 683-686, 2005.

78. Raman, SV, Shah, M, McCarthy, B, Garcia, A, Ferketich, AK: Multi-detector row cardiac computed tomography accurately quantifies right and left ventricular size and function compared with cardiac magnetic resonance. *American heart journal*, 151: 736-744, 2006.
79. Taylor, AJ, Salerno, M, Dharmakumar, R, Jerosch-Herold, M: T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovascular imaging*, 9: 67-81, 2016.
80. Bulluck, H, Maestrini, V, Rosmini, S, Abdel-Gadir, A, Treibel, TA, Castelletti, S, Bucciarelli-Ducci, C, Manisty, C, Moon, JC: Myocardial T1 mapping. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 79: 487-494, 2015.
81. Becker, AE, Heijmans, CD, Essed, CE: Chronic non-ischaemic congestive heart disease and endomyocardial biopsies. Worth the extra? *European heart journal*, 12: 218-223, 1991.
82. Iles, LM, Ellims, AH, Llewellyn, H, Hare, JL, Kaye, DM, McLean, CA, Taylor, AJ: Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 16: 14-22, 2015.
83. Burlew, BS, Weber, KT: Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz*, 27: 92-98, 2002.
84. Kwong, RY, Chan, AK, Brown, KA, Chan, CW, Reynolds, HG, Tsang, S, Davis, RB: Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*, 113: 2733-2743, 2006.
85. Assomull, RG, Prasad, SK, Lyne, J, Smith, G, Burman, ED, Khan, M, Sheppard, MN, Poole-Wilson, PA, Pennell, DJ: Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 48: 1977-1985, 2006.
86. Dweck, MR, Joshi, S, Murigu, T, Alpendurada, F, Jabbour, A, Melina, G, Banya, W, Gulati, A, Roussin, I, Raza, S, Prasad, NA, Wage, R, Quarto, C, Angeloni, E, Refice, S, Sheppard, M, Cook, SA, Kilner, PJ, Pennell, DJ, Newby, DE, Mohiaddin, RH, Pepper, J, Prasad, SK: Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58: 1271-1279, 2011.
87. Burt, JR, Zimmerman, SL, Kamel, IR, Halushka, M, Bluemke, DA: Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 34: 377-395, 2014.
88. Doltra, A, Amundsen, BH, Gebker, R, Fleck, E, Kelle, S: Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI. *Current cardiology reviews*, 9: 185-190, 2013.
89. Cummings, KW, Bhalla, S, Javidan-Nejad, C, Bierhals, AJ, Gutierrez, FR, Woodard, PK: A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 29: 89-103, 2009.
90. Choi, EY, Choi, BW, Kim, SA, Rhee, SJ, Shim, CY, Kim, YJ, Kang, SM, Ha, JW, Chung, N: Patterns of late gadolinium enhancement are associated with ventricular stiffness in patients with advanced non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, 11: 573-580, 2009.

91. Barison, A, Del Torto, A, Chiappino, S, Aquaro, GD, Todiere, G, Vergaro, G, Passino, C, Lombardi, M, Emdin, M, Masci, PG: Prognostic significance of myocardial extracellular volume fraction in nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*, 16: 681-687, 2015.
92. Barison, A, Grigoratos, C, Todiere, G, Aquaro, GD: Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart failure reviews*, 20: 731-749, 2015.
93. Yan, AT, Shayne, AJ, Brown, KA, Gupta, SN, Chan, CW, Luu, TM, Di Carli, MF, Reynolds, HG, Stevenson, WG, Kwong, RY: Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*, 114: 32-39, 2006.
94. Roes, SD, Borleffs, CJW, van der Geest, RJ, Westenberg, JJ, Marsan, NA, Kaandorp, TA, Reiber, JH, Zeppenfeld, K, Lamb, HJ, de Roos, A: Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2: 183-190, 2009.
95. Schmidt, A, Azevedo, CF, Cheng, A, Gupta, SN, Bluemke, DA, Foo, TK, Gerstenblith, G, Weiss, RG, Marbán, E, Tomaselli, GF: Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 115: 2006-2014, 2007.
96. Hao, D, Ai, T, Goerner, F, Hu, X, Runge, VM, Tweedle, M: MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 36: 1060-1071, 2012.
97. Fraum, TJ, Ludwig, DR, Bashir, MR, Fowler, KJ: Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 46: 338-353, 2017.
98. Lenz, GW, Haacke, EM, White, RD: Retrospective cardiac gating: a review of technical aspects and future directions. *Magnetic resonance imaging*, 7: 445-455, 1989.
99. Boxerman, JL, Mosher, TJ, McVeigh, ER, Atalar, E, Lima, JA, Bluemke, DA: Advanced MR imaging techniques for evaluation of the heart and great vessels. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 18: 543-564, 1998.
100. Westbrook, C: *Handbook of MRI Technique*, Wiley, 2014.
101. Arbustini, E, Disertori, M, Narula, J: Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification. *JACC Heart failure*, 5: 39-43, 2017.
102. Goldberger, JJ, Subacius, H, Patel, T, Cunnane, R, Kadish, AH: Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 63: 1879-1889, 2014.
103. Gonzalez, JA, Kramer, CM: Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Current heart failure reports*, 12: 276-283, 2015.
104. de Haan, S, de Boer, K, Commandeur, J, Beek, AM, van Rossum, AC, Allaart, CP: Assessment of left ventricular ejection fraction in patients eligible for ICD therapy: Discrepancy between cardiac magnetic resonance imaging and 2D echocardiography. *Netherlands heart journal : monthly journal of the*

- Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 22: 449-455, 2014.
105. Buck, T, Breithardt, O-A, Faber, L, Fehske, W, Flachskampf, FA, Franke, A, Hagendorff, A, Hoffmann, R, Kruck, I, Kücherer, H, Menzel, T, Pethig, K, Tiemann, K, Voigt, J-U, Weidemann, F, Nixdorff, U: Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*, 4: 49, 2009.
  106. Lang, RM, Bierig, M, Devereux, RB, Flachskampf, FA, Foster, E, Pellikka, PA, Picard, MH, Roman, MJ, Seward, J, Shanewise, JS, Solomon, SD, Spencer, KT, Sutton, MS, Stewart, WJ: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 18: 1440-1463, 2005.
  107. Lang, RM, Badano, LP, Tsang, W, Adams, DH, Agricola, E, Buck, T, Faletra, FF, Franke, A, Hung, J, de Isla, LP, Kamp, O, Kasprzak, JD, Lancellotti, P, Marwick, TH, McCulloch, ML, Monaghan, MJ, Nihoyannopoulos, P, Pandian, NG, Pellikka, PA, Pepi, M, Roberson, DA, Shernan, SK, Shirali, GS, Sugeng, L, Ten Cate, FJ, Vannan, MA, Zamorano, JL, Zoghbi, WA: EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 25: 3-46, 2012.
  108. Haugaa, KH, Goebel, B, Dahlslett, T, Meyer, K, Jung, C, Lauten, A, Figulla, HR, Poerner, TC, Edvardsen, T: Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 25: 667-673, 2012.
  109. Dunlay, SM, Redfield, MM, Weston, SA, Therneau, TM, Hall Long, K, Shah, ND, Roger, VL: Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 54: 1695-1702, 2009.
  110. McMurray, JJ: Clinical practice. Systolic heart failure. *The New England journal of medicine*, 362: 228-238, 2010.
  111. Huikuri, HV, Castellanos, A, Myerburg, RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *The New England journal of medicine*, 345: 1473-1482, 2001.
  112. Bocker, D, Bansch, D, Heinecke, A, Weber, M, Brunn, J, Hammel, D, Borggrefe, M, Breithardt, G, Block, M: Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with and without heart failure. *Circulation*, 98: 1636-1643, 1998.
  113. Germano, JJ, Reynolds, M, Essebag, V, Josephson, ME: Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic? *The American journal of cardiology*, 97: 1255-1261, 2006.
  114. Friedman, DJ, Al-Khatib, SM, Zeitler, EP, Han, J, Bardy, GH, Poole, JE, Bigger, JT, Buxton, AE, Moss, AJ, Lee, KL, Steinman, R, Dorian, P, Cappato, R, Kadish, AH, Kudenchuk, PJ, Mark, DB, Inoue, LYT, Sanders, GD: New York Heart Association class and the survival benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: A pooled analysis of 4 randomized controlled trials. *American heart journal*, 191: 21-29, 2017.

115. Souders, CA, Bowers, SL, Baudino, TA: Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circulation research*, 105: 1164-1176, 2009.
116. Moon, JC, Messroghli, DR, Kellman, P, Piechnik, SK, Robson, MD, Ugander, M, Gatehouse, PD, Arai, AE, Friedrich, MG, Neubauer, S, Schulz-Menger, J, Schelbert, EB: Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15: 92, 2013.
117. aus dem Siepen, F, Buss, SJ, Messroghli, D, Andre, F, Lossnitzer, D, Seitz, S, Keller, M, Schnabel, PA, Giannitsis, E, Korosoglou, G, Katus, HA, Steen, H: T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 16: 210-216, 2015.
118. Steger, A, Sinnecker, D, Berkefeld, A, Muller, A, Gebhardt, J, Dommasch, M, Huster, KM, Barthel, P, Schmidt, G: [Fragmented QRS. Relevance in clinical practice]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, 26: 235-241, 2015.
119. Aro, AL, Kentta, TV, Huikuri, HV: Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now? *Arrhythmia & electrophysiology review*, 5: 37-40, 2016.
120. De Ferrari, GM, Sanzo, A: T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart rhythm*, 6: S29-35, 2009.
121. Hohnloser, SH, Cohen, RJ: Microvolt T-wave alternans testing provides a reliable means of guiding anti-arrhythmic therapy. *American heart journal*, 164: e7; author reply e9-e10, 2012.
122. Shen, MJ, Zipes, DP: Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation research*, 114: 1004-1021, 2014.
123. Sood, N, Al Badarin, F, Parker, M, Pullatt, R, Jacobson, AF, Bateman, TM, Heller, GV: Resting perfusion MPI-SPECT combined with cardiac 123I-mIBG sympathetic innervation imaging improves prediction of arrhythmic events in non-ischemic cardiomyopathy patients: sub-study from the ADMIRE-HF trial. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 20: 813-820, 2013.
124. Boogers, MJ, Borleffs, CJ, Henneman, MM, van Bommel, RJ, van Ramshorst, J, Boersma, E, Dibbets-Schneider, P, Stokkel, MP, van der Wall, EE, Schalij, MJ, Bax, JJ: Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 55: 2769-2777, 2010.
125. Tamaki, S, Yamada, T, Okuyama, Y, Morita, T, Sanada, S, Tsukamoto, Y, Masuda, M, Okuda, K, Iwasaki, Y, Yasui, T, Hori, M, Fukunami, M: Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *Journal of the American College of Cardiology*, 53: 426-435, 2009.
126. Kioka, H, Yamada, T, Mine, T, Morita, T, Tsukamoto, Y, Tamaki, S, Masuda, M, Okuda, K, Hori, M, Fukunami, M: Prediction of sudden death in patients with mild-to-moderate chronic heart failure by using cardiac iodine-123

- metaiodobenzylguanidine imaging. *Heart (British Cardiac Society)*, 93: 1213-1218, 2007.
127. Merlet, P, Benvenuti, C, Moyses, D, Poullart, F, Dubois-Rande, JL, Duval, AM, Loisanche, D, Castaigne, A, Syrota, A: Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 40: 917-923, 1999.
  128. Jacobson, AF, Senior, R, Cerqueira, MD, Wong, ND, Thomas, GS, Lopez, VA, Agostini, D, Weiland, F, Chandna, H, Narula, J: Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55: 2212-2221, 2010.
  129. Hachamovitch, R, Nutter, B, Menon, V, Cerqueira, MD: Predicting Risk Versus Predicting Potential Survival Benefit Using 123I-mIBG Imaging in Patients With Systolic Dysfunction Eligible for Implantable Cardiac Defibrillator Implantation: Analysis of Data From the Prospective ADMIRE-HF Study. *Circulation Cardiovascular imaging*, 8, 2015.
  130. Goldberger, JJ, Hendel, RC: Decision Making for Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation: Is There a Role for Neurohumoral Imaging? *Circulation Cardiovascular imaging*, 8, 2015.
  131. Hombach, V, Merkle, N, Torzewski, J, Kraus, JM, Kunze, M, Zimmermann, O, Kestler, HA, Wohrle, J: Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *European heart journal*, 30: 2011-2018, 2009.
  132. Gopal, DM, Sam, F: New and emerging biomarkers in left ventricular systolic dysfunction--insight into dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular translational research*, 6: 516-527, 2013.
  133. Pasotti, M, Klersy, C, Pilotto, A, Marziliano, N, Rapezzi, C, Serio, A, Mannarino, S, Gambarin, F, Favalli, V, Grasso, M, Agozzino, M, Campana, C, Gavazzi, A, Febo, O, Marini, M, Landolina, M, Mortara, A, Piccolo, G, Viganò, M, Tavazzi, L, Arbustini, E: Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology*, 52: 1250-1260, 2008.
  134. van Rijsingen, IA, Arbustini, E, Elliott, PM, Mogensen, J, Hermans-van Ast, JF, van der Kooij, AJ, van Tintelen, JP, van den Berg, MP, Pilotto, A, Pasotti, M, Jenkins, S, Rowland, C, Aslam, U, Wilde, AA, Perrot, A, Pankuweit, S, Zwinderman, AH, Charron, P, Pinto, YM: Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers a European cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59: 493-500, 2012.
  135. Horowitz, R, Kempner, ES, Bisher, ME, Podolsky, RJ: A physiological role for titin and nebulin in skeletal muscle. *Nature*, 323: 160-164, 1986.
  136. Schafer, S, de Marvao, A, Adami, E, Fiedler, LR, Ng, B, Khin, E, Rackham, OJ, van Heesch, S, Pua, CJ, Kui, M, Walsh, R, Tayal, U, Prasad, SK, Dawes, TJ, Ko, NS, Sim, D, Chan, LL, Chin, CW, Mazzarotto, F, Barton, PJ, Kreuchwig, F, de Kleijn, DP, Totman, T, Biffi, C, Tee, N, Rueckert, D, Schneider, V, Faber, A, Regitz-Zagrosek, V, Seidman, JG, Seidman, CE, Linke, WA, Kovalik, JP, O'Regan, D, Ware, JS, Hubner, N, Cook, SA: Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nature genetics*, 49: 46-53, 2017.

137. Herman, DS, Lam, L, Taylor, MR, Wang, L, Teekakirikul, P, Christodoulou, D, Conner, L, DePalma, SR, McDonough, B, Sparks, E, Teodorescu, DL, Cirino, AL, Banner, NR, Pennell, DJ, Graw, S, Merlo, M, Di Lenarda, A, Sinagra, G, Bos, JM, Ackerman, MJ, Mitchell, RN, Murry, CE, Lakdawala, NK, Ho, CY, Barton, PJ, Cook, SA, Mestroni, L, Seidman, JG, Seidman, CE: Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 366: 619-628, 2012.
138. Jansweijer, JA, Nieuwhof, K, Russo, F, Hoorntje, ET, Jongbloed, JD, Lekanne Deprez, RH, Postma, AV, Bronk, M, van Rijsingen, IA, de Haij, S, Biagini, E, van Haelst, PL, van Wijngaarden, J, van den Berg, MP, Wilde, AA, Mannens, MM, de Boer, RA, van Spaendonck-Zwarts, KY, van Tintelen, JP, Pinto, YM: Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, 19: 512-521, 2017.
139. Seidelmann, SB, Laur, O, Hwa, J, Depasquale, E, Bellumkonda, L, Sugeng, L, Pomianowski, P, Testani, J, Chen, M, McKenna, W, Jacoby, D: Familial dilated cardiomyopathy diagnosis is commonly overlooked at the time of transplant listing. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 35: 474-480, 2016.
140. Di Marco, A, Anguera, I, Schmitt, M, Klem, I, Neilan, T, White, JA, Sramko, M, Masci, PG, Barison, A, McKenna, P, Mordi, I, Haugaa, KH, Leyva, F, Rodriguez Capitan, J, Satoh, H, Nabeta, T, Dallaglio, PD, Campbell, NG, Sabate, X, Cequier, A: Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart failure*, 2016.
141. Wellens, HJ, Schwartz, PJ, Lindemans, FW, Buxton, AE, Goldberger, JJ, Hohnloser, SH, Huikuri, HV, Kaab, S, La Rovere, MT, Malik, M, Myerburg, RJ, Simoons, ML, Swedberg, K, Tijssen, J, Voors, AA, Wilde, AA: Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *European heart journal*, 35: 1642-1651, 2014.
142. Halliday, BP, Baksi, AJ, Gulati, A, Ali, A, Newsome, S, Izgi, C, Arzanauskaite, M, Lota, A, Tayal, U, Vassiliou, VS, Gregson, J, Alpendurada, F, Frenneaux, MP, Cook, SA, Cleland, JGF, Pennell, DJ, Prasad, SK: Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovascular imaging*, 2018.
143. Schulte, B, Boldt, A, Beyer, D: MRT des Herzens und der Gefäße. Indikationen – Strategien – Abläufe – Ergebnisse. *Dtsch Arztebl International*, 102: A-3504, 2005.
144. Lam, TK, Leung, DT: More on simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*, 318: 1130, 1988.
145. Schulz-Menger, J, Bluemke, DA, Bremerich, J, Flamm, SD, Fogel, MA, Friedrich, MG, Kim, RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F, Kramer, CM, Pennell, DJ, Plein, S, Nagel, E: Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15: 35, 2013.
146. Koutalas, E, Kanoupakis, E, Vardas, P: Sudden cardiac death in non-ischemic dilated cardiomyopathy: a critical appraisal of existing and potential risk stratification tools. *International journal of cardiology*, 167: 335-341, 2013.

147. Bansch, D, Antz, M, Boczor, S, Volkmer, M, Tebbenjohanns, J, Seidl, K, Block, M, Gietzen, F, Berger, J, Kuck, KH: Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*, 105: 1453-1458, 2002.
148. Strickberger, SA, Hummel, JD, Bartlett, TG, Frumin, HI, Schuger, CD, Beau, SL, Bitar, C, Morady, F: Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *Journal of the American College of Cardiology*, 41: 1707-1712, 2003.
149. Disertori, M, Quintarelli, S, Mazzola, S, Favalli, V, Narula, N, Arbustini, E: The need to modify patient selection to improve the benefits of implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 15: 1693-1701, 2013.
150. Gulati, A, Ismail, TF, Jabbour, A, Alpendurada, F, Guha, K, Ismail, NA, Raza, S, Khwaja, J, Brown, TD, Morarji, K, Liodakis, E, Roughton, M, Wage, R, Pakrashi, TC, Sharma, R, Carpenter, JP, Cook, SA, Cowie, MR, Assomull, RG, Pennell, DJ, Prasad, SK: The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 128: 1623-1633, 2013.
151. Voelkel, NF, Quaife, RA, Leinwand, LA, Barst, RJ, McGoon, MD, Meldrum, DR, Dupuis, J, Long, CS, Rubin, LJ, Smart, FW, Suzuki, YJ, Gladwin, M, Denholm, EM, Gail, DB: Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 114: 1883-1891, 2006.
152. Champion, HC, Michelakis, ED, Hassoun, PM: Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*, 120: 992-1007, 2009.
153. Haddad, F, Doyle, R, Murphy, DJ, Hunt, SA: Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*, 117: 1717-1731, 2008.
154. McDonald, MA, Ross, HJ: Trying to succeed when the right ventricle fails. *Current opinion in cardiology*, 24: 239-245, 2009.
155. Selton-Suty, C, Juilliere, Y: Non-invasive investigations of the right heart: how and why? *Archives of cardiovascular diseases*, 102: 219-232, 2009.
156. Sun, JP, James, KB, Yang, XS, Solankhi, N, Shah, MS, Arheart, KL, Thomas, JD, Stewart, WJ: Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *The American journal of cardiology*, 80: 1583-1587, 1997.
157. Meyer, P, Filippatos, GS, Ahmed, MI, Iskandrian, AE, Bittner, V, Perry, GJ, White, M, Aban, IB, Mujib, M, Dell'Italia, LJ, Ahmed, A: Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*, 121: 252-258, 2010.
158. Meluzin, J, Spinarova, L, Hude, P, Krejci, J, Dusek, L, Vitovec, J, Panovsky, R: Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a

- strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *International journal of cardiology*, 105: 164-173, 2005.
159. Juilliere, Y, Barbier, G, Feldmann, L, Grentzinger, A, Danchin, N, Cherrier, F: Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *European heart journal*, 18: 276-280, 1997.
  160. Kaul, S, Tei, C, Hopkins, JM, Shah, PM: Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American heart journal*, 107: 526-531, 1984.
  161. Aloia, E, Cameli, M, D'Ascenzi, F, Sciaccaluga, C, Mondillo, S: TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *International journal of cardiology*, 225: 177-183, 2016.
  162. La Vecchia, L, Zanolla, L, Varotto, L, Bonanno, C, Spadaro, GL, Ometto, R, Fontanelli, A: Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *American heart journal*, 142: 181-189, 2001.
  163. Kjaergaard, J, Iversen, KK, Akkan, D, Moller, JE, Kober, LV, Torp-Pedersen, C, Hassager, C: Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure. *Cardiovascular ultrasound*, 7: 51, 2009.
  164. Ghio, S, Temporelli, PL, Klersy, C, Simioniuc, A, Girardi, B, Scelsi, L, Rossi, A, Ciccoira, M, Tarro Genta, F, Dini, FL: Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 15: 408-414, 2013.
  165. Venner, C, Selton-Suty, C, Huttin, O, Erpelding, ML, Aliot, E, Juilliere, Y: Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Prognostic value and predictive factors. *Archives of cardiovascular diseases*, 109: 231-241, 2016.
  166. Hoit, BD: Left atrial size and function: role in prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63: 493-505, 2014.
  167. Tsang, TS, Barnes, ME, Gersh, BJ, Bailey, KR, Seward, JB: Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*, 90: 1284-1289, 2002.
  168. Mancuso, FJ, Moises, VA, Almeida, DR, Poyares, D, Storti, LJ, Oliveira, WA, Brito, FS, Paola, AA, Carvalho, AC, Campos, O: Left Atrial Volume Determinants in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 105: 65-70, 2015.
  169. Moon, J, Shim, CY, Kim, YJ, Park, S, Kang, SM, Chung, N, Ha, JW: Left Atrial Volume as a Predictor of Left Ventricular Functional Recovery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Absence of Delayed Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of cardiac failure*, 22: 265-271, 2016.
  170. Rossi, A, Temporelli, PL, Quintana, M, Dini, FL, Ghio, S, Hillis, GS, Klein, AL, Marsan, NA, Prior, DL, Yu, CM, Poppe, KK, Doughty, RN, Whalley, GA: Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *European journal of heart failure*, 11: 929-936, 2009.
  171. D'Andrea, A, Scarafile, R, Riegler, L, Salerno, G, Gravino, R, Cocchia, R, Castaldo, F, Allocca, F, Limongelli, G, Di Salvo, G, Cuomo, S, Pacileo, G, Caso, P, Russo, MG, Calabro, R: Right atrial size and deformation in patients

- with dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *European journal of heart failure*, 11: 1169-1177, 2009.
172. Tigen, K, Karaahmet, T, Dundar, C, Cincin, A, Ozben, B, Guler, A, Gurel, E, Sunbul, M, Basaran, Y: Right ventricular and atrial functions in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Wiener klinische Wochenschrift*, 127: 877-883, 2015.
  173. D'Alto, M, D'Andrea, A, Di Salvo, G, Scognamiglio, G, Argiento, P, Romeo, E, Di Marco, GM, Mattera Iacono, A, Bossone, E, Sarubbi, B, Russo, MG: Right atrial function and prognosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*, 248: 320-325, 2017.
  174. Barbosa, MM, Rocha, MO, Botoni, FA, Ribeiro, AL, Nunes, MC: Is atrial function in Chagas dilated cardiomyopathy more impaired than in idiopathic dilated cardiomyopathy? *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 12: 643-647, 2011.
  175. Lowe, MD, Plummer, CJ, Manisty, CH, Linker, NJ: Safe use of MRI in people with cardiac implantable electronic devices. *Heart (British Cardiac Society)*, 101: 1950-1953, 2015.
  176. Luechinger, R, Duru, F, Zeijlemaker, VA, Scheidegger, MB, Boesiger, P, Candinas, R: Pacemaker reed switch behavior in 0.5, 1.5, and 3.0 Tesla magnetic resonance imaging units: are reed switches always closed in strong magnetic fields? *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 25: 1419-1423, 2002.
  177. Sommer, T, Bauer, W, Fischbach, K, Kolb, C, Luechinger, R, Wiegand, U, Lotz, J, Eitel, I, Gutberlet, M, Thiele, H, Schild, HH, Kelm, M, Quick, HH, Schulz-Menger, J, Barkhausen, J, Bansch, D: MR Imaging in Patients with Cardiac Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 189: 204-217, 2017.
  178. Luechinger, R, Zeijlemaker, VA, Pedersen, EM, Mortensen, P, Falk, E, Duru, F, Candinas, R, Boesiger, P: In vivo heating of pacemaker leads during magnetic resonance imaging. *European heart journal*, 26: 376-383; discussion 325-377, 2005.
  179. Chow, GV, Nazarian, S: MRI for patients with cardiac implantable electrical devices. *Cardiology clinics*, 32: 299-304, 2014.
  180. Luechinger, R, Duru, F, Scheidegger, MB, Boesiger, P, Candinas, R: Force and torque effects of a 1.5-Tesla MRI scanner on cardiac pacemakers and ICDs. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 24: 199-205, 2001.
  181. Friedstat, JS, Moore, ME, Goverman, J, Fagan, SP: An unusual burn during routine magnetic resonance imaging. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*, 34: e110-111, 2013.
  182. Sarji, SA, Abdullah, BJ, Kumar, G, Tan, AH, Narayanan, P: Failed magnetic resonance imaging examinations due to claustrophobia. *Australasian radiology*, 42: 293-295, 1998.
  183. Aran, S, Shaqdan, KW, Abujudeh, HH: Adverse allergic reactions to linear ionic gadolinium-based contrast agents: experience with 194, 400 injections. *Clinical radiology*, 70: 466-475, 2015.
  184. Power, S, Talbot, N, Kucharczyk, W, Mandell, DM: Allergic-like Reactions to the MR Imaging Contrast Agent Gadobutrol: A Prospective Study of 32 991 Consecutive Injections. *Radiology*, 281: 72-77, 2016.

185. Raisch, DW, Garg, V, Arabyat, R, Shen, X, Edwards, BJ, Miller, FH, McKoy, JM, Nardone, B, West, DP: Anaphylaxis associated with gadolinium-based contrast agents: data from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System and review of case reports in the literature. *Expert opinion on drug safety*, 13: 15-23, 2014.
186. Fakhran, S, Alhilali, L, Kale, H, Kanal, E: Assessment of rates of acute adverse reactions to gadobenate dimeglumine: review of more than 130,000 administrations in 7.5 years. *AJR American journal of roentgenology*, 204: 703-706, 2015.
187. Jung, JW, Kang, HR, Kim, MH, Lee, W, Min, KU, Han, MH, Cho, SH: Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology*, 264: 414-422, 2012.
188. Prince, MR, Zhang, H, Zou, Z, Staron, RB, Brill, PW: Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR American journal of roentgenology*, 196: W138-143, 2011.
189. Kalogeromitros, DC, Makris, MP, Aggelides, XS, Spanoudaki, N, Gregoriou, SG, Avgerinou, G, Rigopoulos, DG: Anaphylaxis to gadobenate dimeglumine (Multihance): a case report. *International archives of allergy and immunology*, 144: 150-154, 2007.
190. Alter, P, Waldhans, S, Plachta, E, Moosdorf, R, Grimm, W: Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 28: 926-932, 2005.
191. Greenspon, AJ, Patel, JD, Lau, E, Ochoa, JA, Frisch, DR, Ho, RT, Pavri, BB, Kurtz, SM: 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *Journal of the American College of Cardiology*, 58: 1001-1006, 2011.
192. Defaye, P, Boveda, S, Klug, D, Beganton, F, Piot, O, Narayanan, K, Perier, MC, Gras, D, Fauchier, L, Bordachar, P, Algalarrondo, V, Babuty, D, Deharo, JC, Leclercq, C, Marijon, E, Sadoul, N: Dual- vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: long-term follow-up of the Defibrillateur Automatique Implantable-Prevention Primaire registry. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2017.
193. Moss, AJ, Schuger, C, Beck, CA, Brown, MW, Cannom, DS, Daubert, JP, Estes, NA, 3rd, Greenberg, H, Hall, WJ, Huang, DT, Kautzner, J, Klein, H, McNitt, S, Olshansky, B, Shoda, M, Wilber, D, Zareba, W: Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *The New England journal of medicine*, 367: 2275-2283, 2012.
194. Auricchio, A, Hudnall, JH, Schloss, EJ, Sterns, LD, Kurita, T, Meijer, A, Fagan, DH, Rogers, T: Inappropriate shocks in single-chamber and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 2017.
195. Powell, BD, Asirvatham, SJ, Perschbacher, DL, Jones, PW, Cha, YM, Cesario, DA, Cao, M, Gilliam, FR, 3rd, Saxon, LA: Noise, artifact, and oversensing related inappropriate ICD shock evaluation: ALTITUDE noise study. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 35: 863-869, 2012.
196. Sabbag, A, Suleiman, M, Laish-Farkash, A, Samania, N, Kazatsker, M, Goldenberg, I, Glikson, M, Beinart, R: Contemporary rates of appropriate

- shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. *Heart rhythm*, 12: 2426-2433, 2015.
197. Saxon, LA, Hayes, DL, Gilliam, FR, Heidenreich, PA, Day, J, Seth, M, Meyer, TE, Jones, PW, Boehmer, JP: Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation*, 122: 2359-2367, 2010.
  198. Olde Nordkamp, LR, Brouwer, TF, Barr, C, Theuns, DA, Boersma, LV, Johansen, JB, Neuzil, P, Wilde, AA, Carter, N, Husby, M, Lambiase, PD, Knops, RE: Inappropriate shocks in the subcutaneous ICD: Incidence, predictors and management. *International journal of cardiology*, 195: 126-133, 2015.
  199. Mitchell, LB, Pineda, EA, Titus, JL, Bartosch, PM, Benditt, DG: Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation. *Journal of the American College of Cardiology*, 39: 1323-1328, 2002.
  200. Tenma, T, Yokoshiki, H, Mizukami, K, Mitsuyama, H, Watanabe, M, Sasaki, R, Maeno, M, Matsui, Y, Tsutsui, H: Predictors and Proarrhythmic Consequences of Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 79: 1920-1927, 2015.
  201. Sears, SF, Hauf, JD, Kirian, K, Hazelton, G, Conti, JB: Posttraumatic stress and the implantable cardioverter-defibrillator patient: what the electrophysiologist needs to know. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 4: 242-250, 2011.
  202. Kremers, MS, Hammill, SC, Berul, CI, Koutras, C, Curtis, JS, Wang, Y, Beachy, J, Blum Meisnere, L, Conyers del, M, Reynolds, MR, Heidenreich, PA, Al-Khatib, SM, Pina, IL, Blake, K, Norine Walsh, M, Wilkoff, BL, Shalaby, A, Masoudi, FA, Rumsfeld, J: The National ICD Registry Report: version 2.1 including leads and pediatrics for years 2010 and 2011. *Heart rhythm*, 10: e59-65, 2013.
  203. Lee, DS, Krahn, AD, Healey, JS, Birnie, D, Crystal, E, Dorian, P, Simpson, CS, Khaykin, Y, Cameron, D, Janmohamed, A, Yee, R, Austin, PC, Chen, Z, Hardy, J, Tu, JV: Evaluation of early complications related to De Novo cardioverter defibrillator implantation insights from the Ontario ICD database. *Journal of the American College of Cardiology*, 55: 774-782, 2010.
  204. Hansen, C: Optimierte ICD-Therapie - ein Update. *Herz- Kreislauf Kompendium*: 46-51, 2014.
  205. Groeneveld, PW, Dixit, S: Cardiac Pacing and Defibrillation Devices: Cost and Effectiveness. *Annual review of medicine*, 68: 1-13, 2017.
  206. Rajabali, A, Heist, EK: Sudden cardiac death: a critical appraisal of the implantable cardioverter defibrillator. *International journal of clinical practice*, 68: 458-464, 2014.
  207. Sanders, GD, Hlatky, MA, Owens, DK: Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *The New England journal of medicine*, 353: 1471-1480, 2005.
  208. Wathen, MS, DeGroot, PJ, Sweeney, MO, Stark, AJ, Otterness, MF, Adkisson, WO, Canby, RC, Khalighi, K, Machado, C, Rubenstein, DS, Volosin, KJ: Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia

- Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*, 110: 2591-2596, 2004.
209. Kleemann, T, Strauss, M, Kouraki, K, Zahn, R: Clinical course and prognostic relevance of antitachycardia pacing-terminated ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 17: 1068-1075, 2015.
  210. Saeed, M, Hanna, I, Robotis, D, Styperek, R, Polosajian, L, Khan, A, Alonso, J, Nabutovsky, Y, Neason, C: Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock: results from the PROVIDE study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 25: 52-59, 2014.
  211. Karaye, KM: Right ventricular systolic function in peripartum and dilated cardiomyopathies. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 12: 372-374, 2011.
  212. McLaughlin, ES, Travers, C, Border, WL, Deshpande, S, Sachdeva, R: Tricuspid annular plane systolic excursion as a marker of right ventricular dysfunction in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*, 34: 102-107, 2017.

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Wahlers, Christopher  
Geburtsdatum: 14.11.1990  
Geburtsort: Hannover  
Familienstand: ledig  
Konfession: evangelisch-lutherisch  
Vater: Univ.- Prof. Dr. med. Thorsten Wahlers  
Mutter: Dr. med. Margot Wahlers, geb. Jülicher

### SCHULISCHER WERDEGANG

#### Schule (Grundschullaufbahn):

1997 bis 1999 Bernhard-Rehkopf-Grundschule, Hannover  
1999 bis 2001 Besuch der Westschule/ Staatliche Grundschule, Jena

#### Schule (Gymnasiallaufbahn):

2001 bis 2006 Christliches Gymnasium Jena, Jena  
2006 bis 2010 Gymnasium Kreuzgasse, Köln  
30.6.2010 Allgemeine Hochschulreife

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2010/11 bis SS 2011 Biologiestudium an der Julius- Maximilians- Universität zu Würzburg  
10/ 2011 bis 7/ 2012 Vorbereitungsjahr für das Studium der Humanmedizin in Ungarn am Mc Daniel College Budapest  
WS 2012/13 Beginn Medizinstudium an der Goethe Universität zu Frankfurt, Vorklinik

4.9.2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

SS 2015 Weiterführung Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät Mannheim (Teil der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg), Klinik

12.4.2018 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

17.5.2019 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

13.6.2019 Erhalt der Approbation als Arzt durch das Regierungspräsidium Stuttgart

### PRAKTISCHES JAHR

21.5.2018 bis 12.8.2018 Gastroenterologie Universitätsklinik Köln  
(Prof. Dr. med. T. Goeser)

Hämatonkologie Universitätsklinik Köln  
(Prof. Dr. med. M. Hallek)

13.8.2018 bis 4.11.2018 Orthopädie und Unfallchirurgie Universitätsklinik Köln  
(Prof. Dr. med. P. Eysel und Prof. Dr. med. L. Müller)

Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie Universitätsklinik Köln (Prof. Dr. med. C. Bruns)

5.11.2018 bis 3.2.2019 Anästhesiologie Universitätsklinik Mannheim  
(Prof. Dr. med. M. Thiel)

4.2.2019 bis 5.5.2019 Kardiologische Ambulanz Universitätsklinik Mannheim  
(Prof. Dr. med. M. Borggreffe)

### BERUFLICHER WERDEGANG

Ab 1.10.2019 Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie an der Universitätsklinik Köln

## 8 DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. med. Theano Papavassiliu gilt mein besonderer Dank für die freundschaftliche und erfolgreiche Betreuung; sowohl im Verlauf der Datenerhebung als auch während der Niederschrift. Ihre Ideen und Anmerkungen haben diese Arbeit zu einem wesentlichen Teil mitbestimmt.

Herrn Univ. Prof. Dr. med. M. Borggreffe danke ich für die Schaffung der Voraussetzungen, die diese Arbeit erst ermöglicht haben und für seine Unterstützung im weiteren Entstehungsprozess.

Ich bedanke mich bei allen, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit auf die eine oder die andere Weise geholfen haben.

Schließlich danke ich im Besonderen meiner Familie und meiner Freundin für Liebe, Unterstützung und Verständnis. Dadurch wurde diese Arbeit erst ermöglicht.