



Utilidad de la resonancia magnética con realce tardío en la ablación de arritmias ventriculares

David Andreu Caballero

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Utilidad de la resonancia magnética con realce tardío en la ablación de arritmias ventriculares

Tesis Doctoral

Universidad de Barcelona, 2013

Elaborada y presentada por

David Andreu Caballero

Directores

Dr. Antonio Berruezo Sánchez

Dr. Lluís Mont Girbau

Agradecimientos

Me gustaría agradecer esta tesis doctoral a todas las personas que han influenciado mi vida de algún modo u otro.

A Lluís y Antonio, por haberme enseñado todo lo que sé en electrofisiología.

A todos los fellows con los que he compartido casos, vivencias, penas y cervezas.

A David, Etel y Esther, compañeros de profesión en tierra extraña.

A Neus y Paola, por esas risas y conversaciones en el antiguo despachito.

A todo el equipo de la Unidad de Arritmias (Mari Creu, Gemma, Mireia, Chema, Laly y un largo etcétera...).

A Dani y Carles, compañeros extraordinarios.

A mis suegros, por tener una hija increíble.

A mi hermano y a mis padres, por estar siempre a mi lado.

Y muy especialmente a mi mujer y a mi hija. Vosotras me habéis enseñado que mañana siempre será mejor que hoy, aunque parezca imposible.

Índice

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	3
ABREVIATURAS	xi
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Arritmias ventriculares	1
1.1.1. Tipos de arritmias ventriculares	1
1.1.2. Tratamiento.....	2
1.2. Procedimiento de ablación por radiofrecuencia de arritmias ventriculares.....	4
1.2.1. Mecanismos causantes de las arritmias ventriculares.....	5
1.2.2. Técnicas de identificación del origen	6
1.2.2.1. Electrocardiograma de superficie	7
1.2.2.2. Maniobras de topoestimulación.....	7
1.2.2.3. Maniobras de encarrilamiento	8
1.2.2.4. Mapas electroanatómicos de activación	10
1.2.2.5. Mapas electroanatómicos de sustrato	11
1.2.2.6. Otras posibles técnicas de identificación del origen.....	13
1.3. Sistemas de Navegación No Fluoroscópicos.....	13
1.3.1. Bases físicas de la localización del catéter	14
1.3.2. Tipos de registros de imágenes según el navegador.....	16
1.3.3. Consideraciones en la identificación del origen de las arritmias ventriculares y en el registro de imágenes de resonancia al usar los sistemas de navegación.....	18
1.4. Resonancia magnética cardíaca.....	19
1.4.1. Resonancia magnética cardíaca con contraste de gadolinio.....	19
1.4.2. Secuencias de adquisición 3D	22
1.5. Procesado de imágenes de resonancia magnética cardíaca	23
1.5.1. Signal-to-Noise Ratio y Contrast-to-Noise Ratio	23
1.5.2. Algoritmos de identificación de tejido necrótico	24
1.5.3. Correlación con histología.....	26

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	29
3. ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	31
Usefulness of Contrast Enhanced-Cardiac Magnetic Resonance in Identifying the Ventricular Arrhythmia Substrate and the Approach Needed for Ablation	33
Integration of 3D Electroanatomic Maps and Magnetic Resonance Scar Characterization into the Navigation System to Guide Ventricular Tachycardia Ablation	63
Displacement of the Target Ablation Site and Ventricles during Premature Ventricular Contractions: Relevance for Radiofrequency Catheter Ablation.....	75
3D Delayed Enhancement Magnetic Resonance Sequences Improve Conducting Channel Delineation Prior to Ventricular Tachycardia Ablation	85
4. DISCUSIÓN.....	111
4.1 Utilidad clínica de la resonancia magnética cardíaca en la identificación del origen de arritmias ventriculares.	111
4.2 Utilidad del procesado de imágenes de resonancia magnética cardíaca en la identificación de istmos de arritmias ventriculares: integración en el sistema de navegación.....	115
4.3 Influencia del ritmo cardíaco en el corregistro de reconstrucciones tridimensionales en el sistema de navegación.....	120
4.4 Comparativa entre las distintas secuencias de RMC con realce tardío en la cuantificación de la cicatriz, la calidad de imagen y la identificación de los istmos de arritmias ventriculares	124
5. CONCLUSIONES.....	133
6. BIBLIOGRAFÍA.....	137

Índice de figuras

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Circuito eléctrico simplificado en la ablación por RF	5
Figura 2 . Propagación del calor causante de la lesión en el músculo miocárdico en la ablación por RF	5
Figura 3. Esquema de una Extrasístole Ventricular por actividad ectópica (A) y una Taquicardia Ventricular por mecanismo de reentrada (B)	6
Figura 4. Identificación del origen de la TV clínica mediante maniobras de topoestimulación.....	8
Figura 5. Esquema de la maniobra de encarrilamiento con las distintas variantes en el resultado.....	9
Figura 6. Ejemplo de un mapa de activación de una EV (A) y de una TVMS por reentrada (B).....	11
Figura 7. Mapa de sustrato endocárdico (A) y epicárdico (B) en un paciente con displasia arritmogénica de ventrículo derecho.	12
Figura 8. Esquemas de la identificación de la posición del catéter en el sistema Carto (A) y en el sistema EnSite (B).....	15
Figura 9. Ejemplos de registro de imágenes importadas en el navegador Carto.....	17
Figura 10. Imágenes de RMC de pacientes con cicatriz en la secuencia de realce tardío con gadolinio	20

Figura 11. Comparativa entre una adquisición con un tiempo correcto de inversión (A) y una adquisición con un tiempo de inversión no adecuado (B)	20
Figura 12. Diferencias en la resolución de imagen entre una adquisición 2D (A) y una adquisición Single-Shot (B).....	21
Figura 13. Comparativa entre una secuencia estándar de realce tardío con contraste de gadolinio (A) y una secuencia 3D de realce tardío (B) del mismo paciente	22
Figura 14. Comparación entre un algoritmo de identificación de tejido necrótico basado en DS (A) y un algoritmo basado en intensidad de píxel (B).....	25
Figura 15. Adaptación del modelo de 12 segmentos utilizado en el campo de la electrofisiología al modelo de 17 segmentos, más extendido en el campo de imagen cardíaca.....	113
Figura 16. Comparación entre el mapa de voltaje bipolar y las reconstrucciones 3D derivadas de las imágenes de RMC.....	117
Figura 17. Momentos de captura de información eléctrica y de posición efectuados por el sistema de navegación, tanto en RS como en EV	121
Figura 18. Cambio en la posición del punto de máxima precocidad de la EV al modificar su referencia en el sistema de navegación hasta el latido previo en RS	122
Figura 19. Análisis de regresión de la diferencia de volumen entre mapas electroanatómicos obtenidos durante RS y EV respecto al intervalo de acoplamiento de la EV; y entre la distancia media de los puntos electroanatómicos del mapa de EV a la volumetría del ventrículo respecto el intervalo de acoplamiento de la EV	123

Figura 20. Efectos del desplazamiento severo entre imágenes en la secuencia 2D en la reconstrucción 3D del VI..... 127

Figura 21. Identificación de CC en las reconstrucciones 3D del ventrículo 128

Abreviaturas

ABREVIATURAS

3D:	Tridimensional
CC:	Canal de conducción
CNR:	Contrast-to-Noise Ratio
DAI:	Desfibrilador automático implantable
DS:	Desviación estándar
ECG:	Electrocardiograma
EV:	Extrasístole ventricular
FE:	Fracción de eyección
FV:	Fibrilación ventricular
PI:	Zona peri infarto
PMI:	Píxel de máxima intensidad
RF:	Radiofrecuencia
RMC:	Resonancia magnética cardíaca
RS:	Ritmo sinusal
SNR:	Signal-to-Noise Ratio
TAC:	Tomografía axial computerizada
TV:	Taquicardia ventricular
TVMS:	Taquicardia ventricular monomorfa sostenida
TVNS:	Taquicardia ventricular no sostenida
TVP:	Taquicardia ventricular polimorfa
VD:	Ventrículo derecho
VI:	Ventrículo izquierdo

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares pueden tener presentaciones clínicas muy diferentes, desde la ausencia de síntomas hasta la muerte súbita. La causa más frecuente de muerte súbita cardiaca es la enfermedad coronaria, la cual representa un 80% de todas las causas.(1) En menos de un 20% de los casos la bradicardia es el ritmo cardíaco que precede de forma inmediata a la muerte. En el 80% restante el ritmo cardíaco es una taquiarritmia ventricular, siendo la taquicardia ventricular (TV) el ritmo cardíaco perimortem en más del 60% del total. Las *torsades de pointes* representan un 13% y la fibrilación ventricular (FV) primaria representa un 8% de los casos.(1)

El enfoque terapéutico dependerá principalmente del tipo de arritmia ventricular presente en el paciente. Su presentación clínica dependerá de si la arritmia es sostenida o no sostenida: las arritmias no sostenidas presentarán síntomas muy variables, desde palpitaciones, episodios presincoales o incluso ausencia de síntomas, mientras que las arritmias sostenidas pueden dar lugar a cuadros clínicos que varían desde la ausencia de síntomas hasta el síncope o la parada cardiaca.

1.1.1. Tipos de arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares son clasificadas según su duración y variación en la morfología del electrocardiograma de superficie (ECG).

Extrasístole Ventricular (EV): Consiste en un latido de origen ventricular que se produce tras un latido del ritmo habitual, seguido normalmente por una pausa hasta el siguiente latido normal. Generalmente no producen síntomas y son de buen pronóstico, pero se ha observado que un porcentaje de EV elevado en relación al total de latidos puede producir disfunción ventricular.(2) También se ha descrito que las EV de corto intervalo de acoplamiento y originadas cerca del sistema de conducción pueden ser causantes de fibrilación ventricular.(3)

Taquicardia Ventricular No Sostenida (TVNS): Se trata de una racha de impulsos ventriculares consecutivos que dura menos de 30 segundos y es autolimitada. Los síntomas son palpitaciones y episodios presincoales. Si se da en pacientes con cardiopatía estructural, está asociado a un mayor riesgo de muerte súbita.

Taquicardia Ventricular Monomorfa Sostenida (TVMS): Consiste en una racha de latidos de origen ventricular, los cuales presentan siempre la misma morfología en el ECG, con una duración mayor de 30 segundos que tiene un intervalo entre impulsos de menos de 600 milisegundos. Los síntomas suelen ser palpitaciones y, muy frecuentemente, episodios de mareo y síncope. Dependiendo de diversos factores (ausencia o no de cardiopatía estructural, longitud de ciclo de la TV, etc.) pueden ser o no toleradas hemodinámicamente.

Taquicardia Ventricular Poliforma (TVP): Consiste en una racha de latidos de origen ventricular que presentan un intervalo entre impulsos de menos de 600 ms pero cuya morfología en el ECG varía en el tiempo. La *torsade de pointes* es un tipo de TVP.

Fibrilación Ventricular (FV): Es una desorganización de los impulsos eléctricos ventriculares que se traduce en una ausencia de latido efectivo. Los síntomas son ausencia de pulso y pérdida de conocimiento inmediata. Si no es tratada o si no revierte automáticamente puede resultar mortal en pocos minutos.

1.1.2. Tratamiento

Actualmente existen tres tratamientos para las arritmias ventriculares: tratamiento farmacológico antiarrítmico, implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) y ablación de la arritmia. La selección del tratamiento depende principalmente del tipo de arritmia ventricular, de su etiología, y de las características del paciente. A partir de todo ello se realiza una evaluación riesgo-beneficio.

Los principales fármacos antiarrítmicos en el tratamiento de las arritmias ventriculares son los betabloqueantes. Diversos estudios han demostrado que reducen la incidencia de arritmias ventriculares en múltiples situaciones clínicas, así como también reducen los episodios de muerte súbita en pacientes con cardiopatía estructural.(4-6)

Existe una controversia en el uso de la amiodarona como fármaco antiarrítmico a largo plazo. Diversos estudios y un meta-análisis han mostrado una reducción de los episodios de muerte súbita en pacientes con cardiopatía y disfunción ventricular.(7-9) Sin embargo, el estudio SCD-HeFT no mostró beneficio en la supervivencia en comparación con placebo.(10) Así mismo, la elevada probabilidad de efectos secundarios (relacionados con la dosis y el tiempo de administración del fármaco) que obligan a su retirada provocan que no sea un fármaco recomendado a largo plazo.

Los DAI son un tratamiento de primera elección en pacientes seleccionados de alto riesgo. Numerosos estudios han demostrado su beneficio en la reducción de mortalidad en pacientes con cardiopatía, tanto isquémica como no isquémica.(11-18) La reducción de mortalidad global obtenida oscila entre el 30% y el 50%, tanto para prevención primaria (los pacientes aún no han tenido ningún evento arrítmico) como para prevención secundaria (los pacientes que han sufrido uno o más eventos arrítmicos).

No obstante, los DAI no están diseñados para reducir las probabilidades de evento arrítmico, sino que únicamente tratan los episodios arrítmicos ventriculares reduciendo la mortalidad por muerte súbita. Después de una terapia del desfibrilador el paciente continuará teniendo las mismas probabilidades de sufrir una arritmia ventricular que antes de que el DAI tratara el episodio arrítmico.

La última opción actual de tratamiento es la ablación por radiofrecuencia (RF) de la arritmia ventricular. Dependiendo del tipo de arritmia, el consenso de expertos de la European Heart Rhythm Association (EHRA) y la Heart and Rhythm Society (HRS) recomienda la ablación únicamente en los casos mostrados en la Tabla 1.(19)

Tabla 1. Recomendaciones de la Ablación por Radiofrecuencia de Arritmias Ventriculares del consenso de expertos de la EHRA/HRS.

Recomendación de ablación por RF	Pacientes con TVMS (incluyendo TV terminadas por un DAI) que recurren a pesar de fármacos antiarrítmicos, o cuando los fármacos antiarrítmicos no son deseados.
	Pacientes con tormenta arrítmica o TV incesante que no es debido a una causa transitoria reversible.
	Pacientes con frecuentes EV, TVNS o TVMS que se sospecha que causa disfunción ventricular.
	Pacientes con TV fasciculares.
	Pacientes con TVP o FV causadas por un disparador el cual puede ser tratado mediante la ablación de radiofrecuencia.
Considerar la ablación por RF	Pacientes con uno o más episodios de TVMS a pesar de terapia con uno o más fármacos antiarrítmicos.
	Pacientes isquémicos con TVMS recurrentes, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE VI) >30% y buena esperanza de vida, como alternativa al tratamiento con amiodarona.
	Pacientes isquémicos con TVMS bien toleradas y FE VI >35%, aunque el tratamiento antiarrítmico no haya fallado.

En resumen, la ablación por RF está únicamente contemplada en arritmias ventriculares donde se puede identificar el origen causante de la misma. Por éste motivo su identificación es crucial en los procedimientos de ablación de arritmias ventriculares. En el resto de casos, la implantación de un DAI en combinación con un tratamiento farmacológico antiarrítmico suele ser la primera opción.

1.2 Procedimiento de ablación por radiofrecuencia de arritmias ventriculares

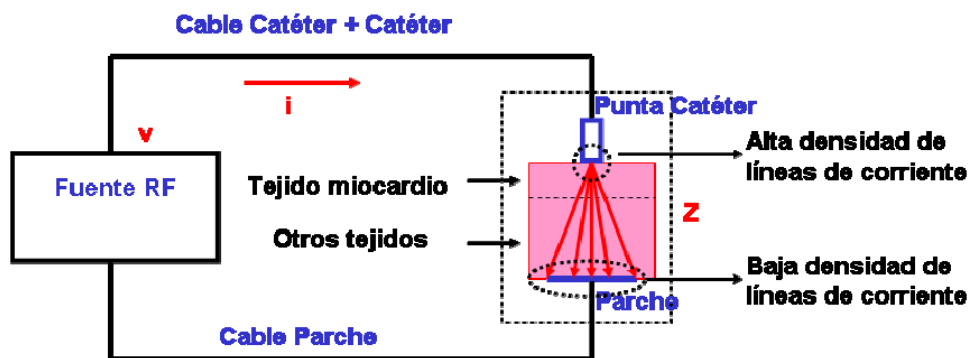
La ablación con catéter mediante RF es actualmente el procedimiento más utilizado en el tratamiento de arritmias cardíacas, desde taquicardias supraventriculares hasta la ablación de fibrilación auricular, pasando por la ablación de taquicardias ventriculares.

La técnica de ablación por RF se realiza habitualmente introduciendo un catéter por el sistema venoso o arterial, el cual se progresa hasta las cavidades del corazón. Este abordaje endocárdico es suficiente en la mayoría de los casos para eliminar la arritmia. Sin embargo, en un porcentaje de casos la arritmia ventricular se origina en la parte epicárdica del miocardio, y la lesión producida por el catéter (incluso con catéteres irrigados) no tiene la suficiente profundidad para llegar al lugar de origen, debido sobretodo al grosor de la pared ventricular.(20)

En 1996 *Sosa et al* describió una técnica de abordaje epicárdico mediante acceso subxifoideo no quirúrgico.(21) Esta técnica surgió de la necesidad de realizar una ablación epicárdica en pacientes con la enfermedad de Chagas, ya que en esta enfermedad el sustrato arritmogénico se sitúa principalmente a nivel epicárdico, habiéndose descrito la necesidad de acceso epicárdico en más de un tercio de los pacientes.(22) En la actualidad únicamente centros de alto volumen o muy referenciales realizan esta técnica. El procedimiento debe ser realizado con soporte quirúrgico próximo (por si es necesario debido a alguna complicación).

En los procedimientos de ablación por RF se aplica una energía eléctrica con una frecuencia alrededor de los 500 kHz desde la punta del catéter y es conducida hacia un parche diferencial de gran superficie situado en la espalda del paciente, cerrando así el circuito eléctrico. La alta densidad de líneas de corriente eléctrica localizadas en la punta del catéter produce el calentamiento del tejido en contacto, mientras que el parche diferencial apenas calienta el tejido adyacente debido a una menor densidad de corriente eléctrica, gracias a su mayor superficie (Figura 1).

Figura 1. Circuito eléctrico simplificado en la ablación por RF.



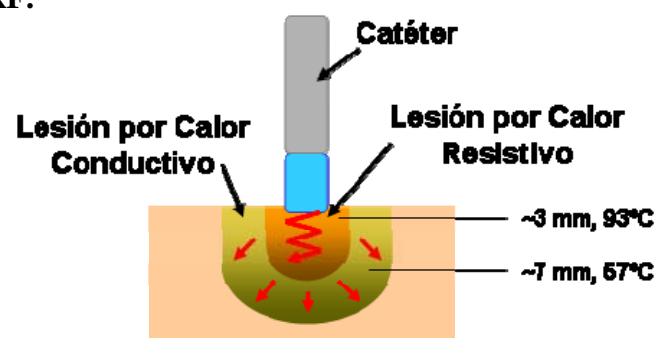
Este tipo de energía permite tener un gran control sobre el tipo de lesión creada, ya que la lesión en el tejido se produce a través del calentamiento del tejido en contacto con la punta del catéter, siguiendo dos mecanismos físicos diferentes:

Calor resistivo: ocurre en el tejido en contacto directo con la punta del catéter. Este calor es debido al paso de las líneas de corriente a través del tejido.

Calor conductivo: el calor resistivo en el tejido en contacto con el catéter se propaga por conducción a las zonas adyacentes.

La lesión se vuelve irreversible cuando la temperatura supera los 50°C. (Ver Figura 2)

Figura 2 . Propagación del calor causante de la lesión en el músculo miocárdico en la ablación por RF.



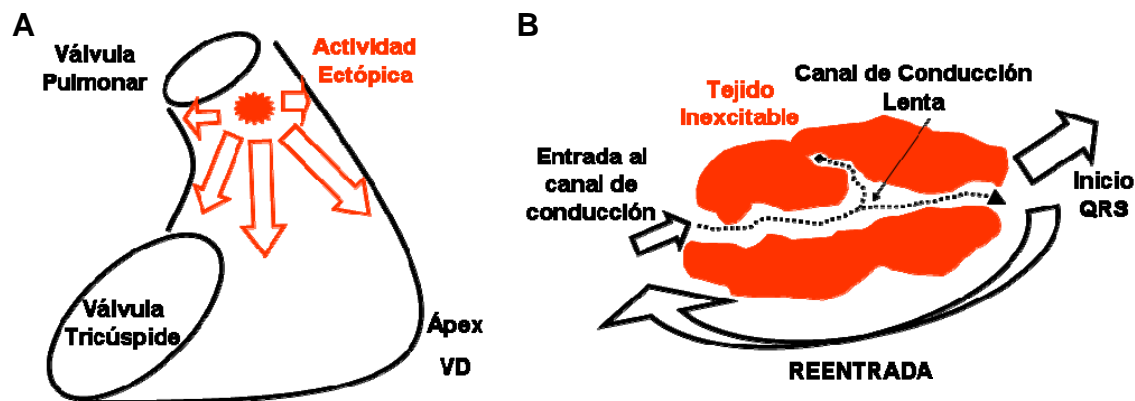
Tal como se ha visto, la ablación por RF permite eliminar tejido miocárdico de una manera precisa y controlada. La identificación del mecanismo causante de las arritmias ventriculares es el siguiente paso para poder seleccionar el lugar de aplicación de la RF.

1.2.1 Mecanismos causantes de las arritmias ventriculares

Existen dos mecanismos causantes de las arritmias ventriculares tratables mediante la ablación por RF: activación ectópica y mecanismo por reentrada. En el primer caso un

grupo de células con actividad espontánea actúan como disparador de las arritmias ventriculares. Dependiendo del caso este tipo de actividad puede producirse en reposo o bien durante el ejercicio. En el segundo caso, existe un circuito formado por una zona de células enfermas, en las cuales el impulso eléctrico se conduce lentamente. Esta zona en la que la activación es más lenta se sitúa entre dos zonas no excitables, ya sean dos zonas de cicatriz o una zona de cicatriz y una barrera anatómica (como por ejemplo el anillo mitral), y se comunica con dos zonas de tejido sano en sus extremos, formando lo que se denomina canal de conducción (CC).(23) La Figura 3 muestra un esquema de una arritmia ventricular por actividad ectópica y un esquema de una taquicardia ventricular por reentrada.

Figura 3. Esquema de una Extrasístole Ventricular por actividad ectópica (A) y una Taquicardia Ventricular por mecanismo de reentrada (B).



Este tipo de mecanismos se pueden producir en todo el espesor de la pared miocárdica. Por este motivo es necesario conocer con precisión el origen de la arritmia ventricular del paciente, para poder determinar el lugar apropiado donde se creará la lesión que la elimine.

1.2.2 Técnicas de identificación del origen

La identificación del origen de la arritmia ventricular es crucial para poder tratarla. Existen varias técnicas que permiten identificar con mayor o menor precisión el lugar donde se está originando la arritmia. Algunas son no invasivas, como el ECG, y otras son invasivas, como los mapas electroanatómicos de activación o las maniobras de topoestimulación. Las pruebas no invasivas, concretamente el ECG, tiene la ventaja de poder realizarse previamente al procedimiento de ablación por RF, y permiten planearlo con antelación, decidiendo por ejemplo si es necesario un abordaje epicárdico o endocárdico. Sin embargo, son poco precisas en comparación con las técnicas invasivas.

1.2.2.1 Electrocardiograma de superficie

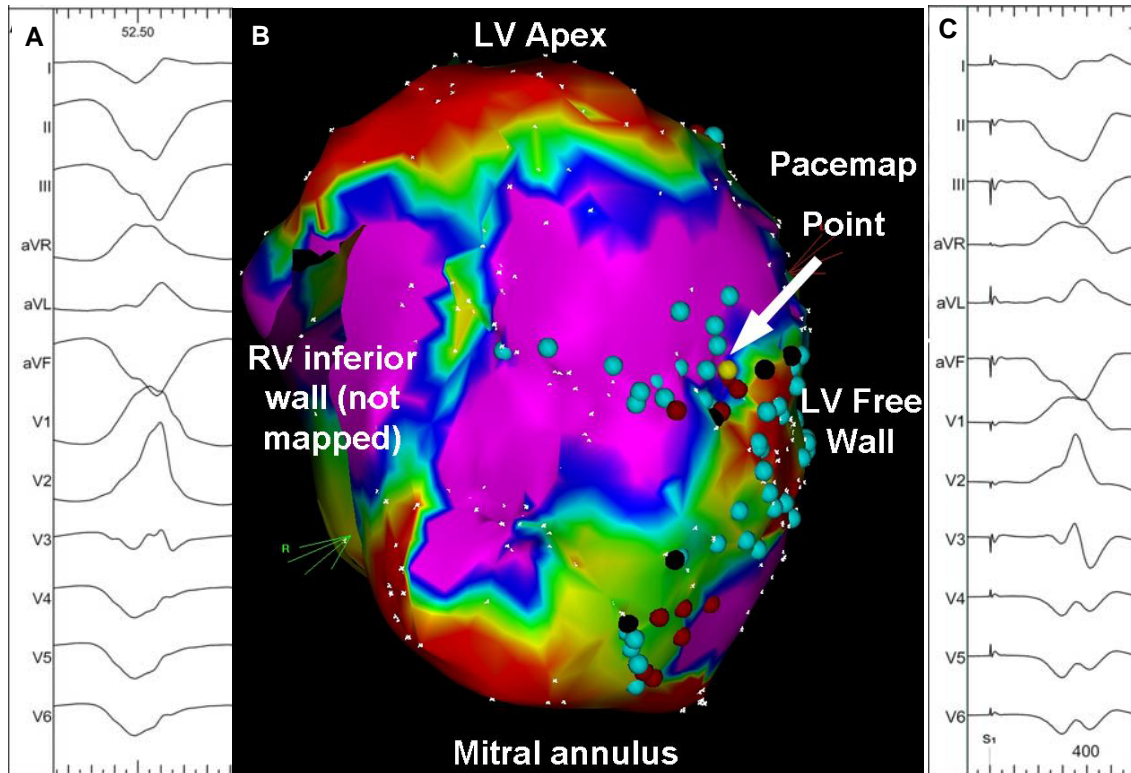
El ECG es una herramienta no invasiva que permite, entre otras cosas, identificar la zona del ventrículo donde se origina la TVMS o la EV del paciente. En la literatura existen diferentes algoritmos que permiten identificar el lugar de origen. El algoritmo de *Miller et al* permite identificar el segmento de origen en pacientes con cardiopatía isquémica.(24) *Segal et al* definieron otro algoritmo para identificar el origen de TVMS en pacientes también isquémicos.(25) *Dixit et al* publicaron un algoritmo que permite identificar en qué zona del tracto de salida del ventrículo derecho (VD) se origina la arritmia ventricular.(26)

Por otro lado, existen una serie de criterios electrocardiográficos a partir de los cuales se identifica el origen epicárdico de las arritmias ventriculares. *Berruezo et al* describieron un método para identificar el origen epicárdico de TVMS en pacientes isquémicos a partir de la identificación de una onda pseudodelta mayor de 34 ms en el complejo QRS.(27) El grupo de *Daniels et al* describió que un índice de máxima deflexión >0.55 identificaba el origen epicárdico en pacientes con TVMS idiopáticas.(28) *Bazan et al* afirman en su artículo que la presencia o ausencia de ondas Q en las derivaciones I, II, III y aVF (dependiendo de un origen inferior o superior) indican una mayor probabilidad de un origen epicárdico de la arritmia ventricular en pacientes sin cardiopatía isquémica.(29) En el trabajo de *Valles et al* utilizaron los criterios descritos previamente para identificar TVMS epicárdicas en pacientes con cardiopatía no isquémica, a partir de un algoritmo propio.(30)

1.2.2.2 Maniobras de topoestimulación

Las maniobras de topoestimulación consisten en estimular desde la punta del catéter situada en la zona del ventrículo donde se cree que se origina la arritmia ventricular, y comparar la morfología del ECG estimulado con el ECG de la arritmia ventricular clínica. Si se consigue una concordancia en las 12 derivaciones se considera que el lugar donde se ha estimulado corresponde al lugar de origen de la arritmia clínica. Se ha demostrado que esta técnica es útil en la identificación de los istmos causantes de las taquicardias ventriculares.(31-33) En la Figura 4 se puede observar un ejemplo de un caso donde se identifica el lugar de origen de la TV clínica mediante la técnica de topoestimulación.

Figura 4. Identificación del origen de la TV clínica mediante maniobras de topoestimulación. A: ECG de la TV clínica. B: Mapa electroanatómico epicárdico del VI, donde se muestra el lugar donde se efectuó la estimulación (o pacemap). C: ECG obtenido de la estimulación. Se puede observar el gran parecido con la morfología del ECG de la TV clínica.



1.2.2.3 Maniobras de encarrilamiento

Para efectuar esta maniobra es necesario que el paciente tenga en esos momentos la TV clínica, y el mecanismo de la misma se deba a una reentrada. La maniobra de encarrilamiento consiste en estimular desde la punta del catéter situado cerca de donde se sospecha que está el istmo de la TV a una frecuencia superior a la TV clínica. Una vez se ha comprobado que se ha capturado la TV (es decir, que el ritmo cardíaco está marcado por la estimulación y no por la taquicardia) se interrumpe la estimulación. Posteriormente se mide el intervalo entre el final de la estimulación (el último estímulo) y el posterior electrograma intracavitario (intervalo post-estimulación). Si la diferencia entre el intervalo post-estimulación y el ciclo de la TV es de pocos milisegundos, esto significa que el catéter está posicionado cerca del circuito de la TV. Si por el contrario el intervalo post-estimulación es mucho mayor que el ciclo de la TV, el circuito de la taquicardia se encontrará alejado del lugar de estimulación.(34-37)

No obstante, para determinar si el lugar de estimulación se corresponde con el istmo de la taquicardia, es imprescindible observar la morfología del ECG durante los latidos estimulados. Si hay fusión oculta (es decir, si la morfología del ECG durante estimulación no cambia o apenas cambia respecto la taquicardia) significará que la estimulación se realiza sobre la zona de conducción lenta del circuito. Si por el contrario la morfología del ECG cambia durante la estimulación y el ciclo de retorno es cercano al ciclo de la taquicardia significará que la estimulación se realiza desde la zona sana del circuito de la reentrada. La Figura 5 muestra un esquema de esta maniobra.

Figura 5. Esquema de la maniobra de encarrilamiento con las distintas variantes en el resultado.



En el caso de que la estimulación se realice desde un lugar de la cicatriz que no pertenece al circuito de la taquicardia (Bystander) la morfología del ECG de los latidos estimulados será la misma que la morfología de la TV clínica. Sin embargo, es posible que el tiempo de encarrilamiento de la taquicardia sea mayor. Este tiempo dependerá del

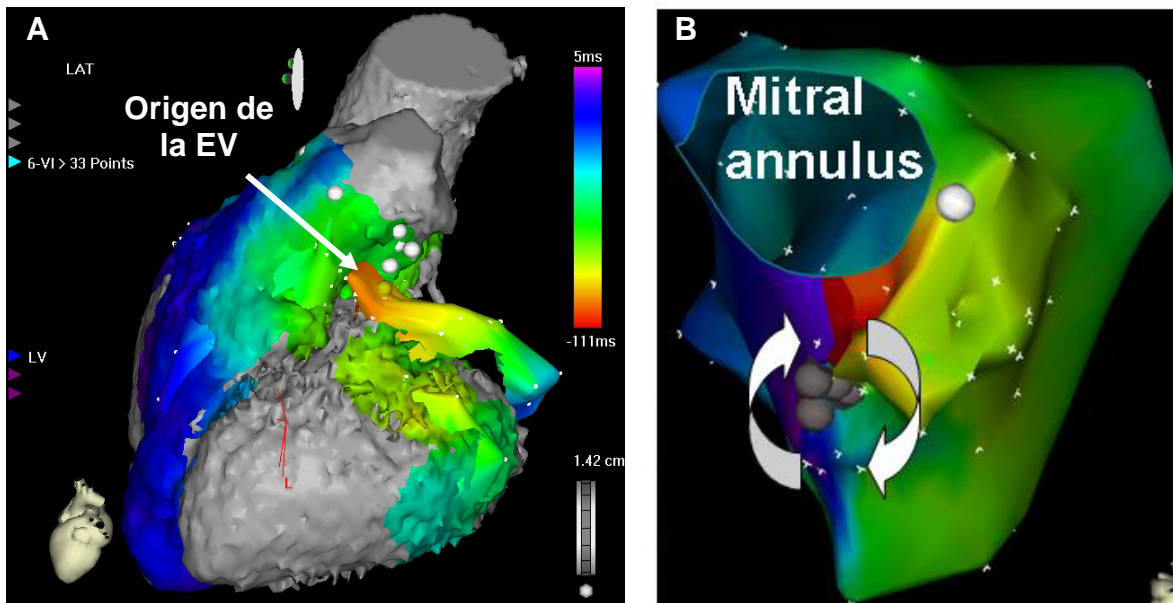
tiempo que necesitará el impulso en atravesar del tejido enfermo en esa zona hasta llegar al canal de conducción (Figura 5).

1.2.2.4 Mapas electroanatómicos de activación

Los mapas de activación se realizan habitualmente con el soporte de los sistemas de navegación a partir de la información eléctrica de las zonas mapeadas de los ventrículos. Se basan en la diferencia temporal entre una referencia y la actividad local en los diferentes puntos del ventrículo, teniendo en cuenta que esta relación se mantiene en los latidos posteriores. De este modo, latido a latido se puede obtener la información eléctrica de los diferentes puntos de la zona de interés. Para realizar un mapa de activación es necesario que el paciente presente la arritmia a mapear. En el caso de arritmias por actividad ectópica, el origen de la misma se identificará en el mapa como la zona más precoz. En los mapas electroanatómicos la zona más precoz suele mostrarse en rojo. En el caso de arritmias por mecanismo macroreentrante el circuito de la taquicardia será aquel que siga la secuencia de activación durante todo el ciclo de la taquicardia, volviendo al inicio en el siguiente latido. En los mapas electroanatómicos de activación estos circuitos son más difíciles de ver, ya que muchas veces existen zonas de conducción muy lenta que dificultan seguir la secuencia de activación.

En la Figura 6 se pueden observar dos ejemplos de mapas de activación en arritmias ventriculares. El primero corresponde a un mapa de activación de una EV (actividad ectópica), mientras que el segundo se corresponde a un mapa de activación de una TVMS (mecanismo reentrante).

Figura 6. Ejemplo de un mapa de activación de una EV (A) y de una TVMS por reentrada (B)



1.2.2.5 Mapas electroanatómicos de sustrato

Los mapas electroanatómicos de sustrato los realizan los sistemas de navegación a partir de la información de voltaje obtenida a medida que se va realizando el mapa del ventrículo. Existen dos tipos de mapa de sustrato posibles: los mapas de sustrato bipolar y los mapas de sustrato unipolar. Los primeros utilizan el voltaje pico a pico obtenido entre el polo distal y el segundo electrodo del catéter de mapeo. El voltaje bipolar proporciona información local del tejido situado entre estos dos polos, y en principio la información mostrada corresponde a la cavidad donde se está realizando el mapa. Si el tejido es sano el voltaje será elevado. Si por el contrario el tejido es necrótico, no habrá actividad eléctrica, por lo que la amplitud del voltaje estará muy disminuida.

Los mapas de sustrato unipolar se realizan a partir del voltaje comprendido entre el polo distal del catéter y el terminal central de Wilson, el voltaje del cual está calculado a partir de la media del voltaje del brazo derecho, el brazo izquierdo y la pierna izquierda del ECG. El voltaje unipolar puede proporcionar información del epicardio si el mapa se ha realizado desde el endocardio, pero con menor precisión.(38)

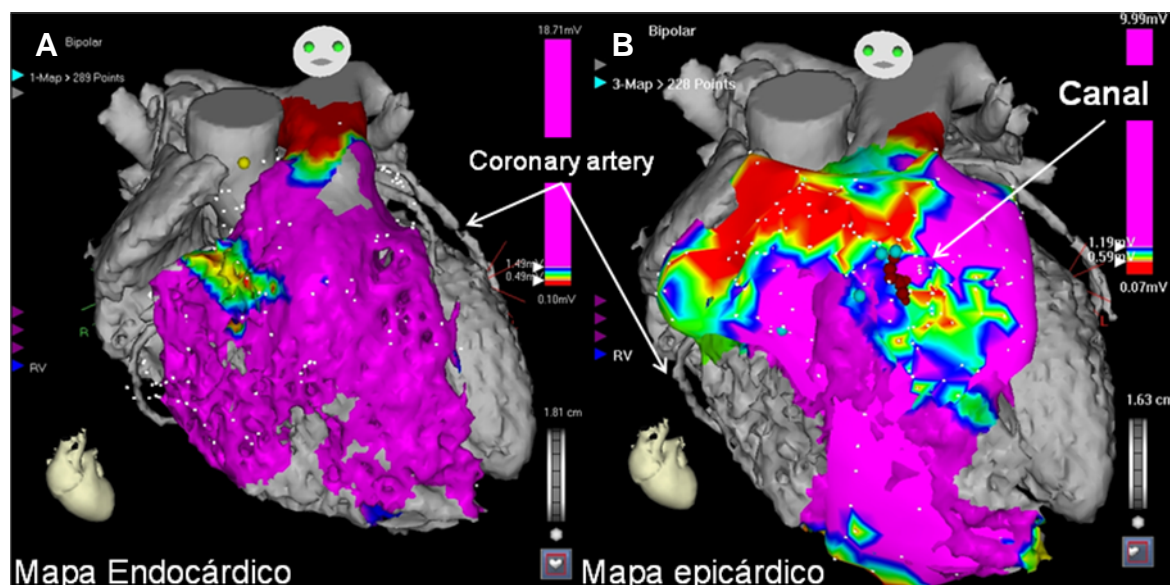
En la literatura, los umbrales de voltaje más aceptados para los mapas bipolares consideran tejido necrótico inexcitable las zonas con voltaje igual o inferior a 0.5 mV. Las zonas con voltaje bipolar superior a 1.5 mV son consideradas sanas, y las zonas con

voltaje comprendido entre 0.5 y 1.5 mV son consideradas zonas de transición (también llamadas zonas peri infarto (PI)).(33)

Para los mapas unipolares las zonas con voltaje igual o inferior a 3.5 mV son consideradas necróticas y las zonas con voltaje unipolar por encima de 6.5 mV son consideradas sanas. Las zonas PI son aquellas con voltajes comprendidos entre 3.5 y 6.5 mV. (39)

Los CC se identifican como zonas de PI que atraviesan zonas de tejido inexcitable, y están conectadas en sus extremos con tejido sano. La Figura 7 muestra un mapa de sustrato epicárdico donde se identifica un canal de conducción en un paciente con displasia arritmogénica de VD.

Figura 7. Mapa de sustrato endocárdico (A) y epicárdico (B) en un paciente con displasia arritmogénica de ventrículo derecho. Es posible observar como el mapa de sustrato bipolar endocárdico no muestra ningún CC, mientras que el mapa de voltaje epicárdico muestra un canal en la cara lateral del VD.



Algunos estudios sugieren realizar unos ajustes en los umbrales de voltaje para poder identificar mejor los CC.(40, 41) Otros estudios, en cambio, sugieren realizar un mapeo detallado de las zonas de cicatriz, ya que dentro de ellas es posible encontrar CC que no pueden ser identificados por el voltaje pico a pico de los mapas de sustrato bipolares. Éstos se identifican a partir del análisis detallado de los electrogramas locales,

identificando dos componentes (local y campo lejano), y siguiendo la secuencia de activación del componente local a lo largo de la cicatriz.(42-44)

1.2.2.6 Otras posibles técnicas de identificación del origen

La identificación del origen de una TV es crucial en la planificación de un procedimiento complejo como el de ablación de una TV. Se ha demostrado útil en predecir cuando la ablación precisará hacerse desde el epicardio y, por tanto, en predecir cuando el intento de ablación convencional (endocárdica) será fallido, evitando largos, innecesarios y en ocasiones repetidos intentos no exitosos de ablación. Por tanto la información precisa del origen de la TV podría ahorrar tiempo de procedimiento, recursos y complicaciones. Además posibilitaría tomar la decisión de derivar al paciente a un centro especializado, ya que la técnica de ablación epicárdica se realiza únicamente en unos pocos centros en la actualidad.

Habitualmente un sustrato anatómico alterado (como el tejido cicatricial y tejido viable en relación a éste) que produce bloqueo unidireccional de la propagación del impulso eléctrico es la base para la formación de circuitos de reentrada endocárdicos y epicárdicos y la génesis de TV. La evaluación histológica de la región de reentrada de las TV ha demostrado la existencia de miocardio viable en el epicardio o, en su caso, en el endocardio.(45) La RMC con contraste de gadolinio ha demostrado tener la capacidad de diferenciar in vivo entre tejido viable o cicatricial, con especial precisión en cardiopatías isquémicas y no isquémicas.(46, 47)

Una de las hipótesis de esta tesis es que el sustrato anatómico de las TV puede ser identificado y caracterizado con RMC con contraste, y que el patrón de distribución del tejido cicatricial en el grosor de la pared cardiaca puede ser útil en diferenciar entre TV de origen endocárdico y epicárdico.

1.3 Sistemas de Navegación No Fluoroscópicos

Los sistemas de navegación no fluoroscópicos se idearon con la finalidad de localizar el catéter de mapeo en el espacio, y mostrar en un entorno virtual la posición del catéter en tiempo real. De este modo, y una vez realizado el mapa de la cámara o cámaras cardíacas necesarias, el sistema de navegación permite identificar la posición en tiempo real del catéter sin necesidad de utilizar la escopia, reduciendo de este modo la exposición del paciente y del personal del laboratorio a los RX.(48-52)

Además, actualmente permiten asignar información eléctrica y de contacto en los distintos puntos geométricos obtenidos a medida que el catéter va recorriendo las distintas cámaras cardíacas, confeccionando punto a punto los mapas electroanatómicos mencionados en el punto anterior. En ellos se visualiza la posición actual del catéter en relación a la información eléctrica de cada punto obtenido previamente.

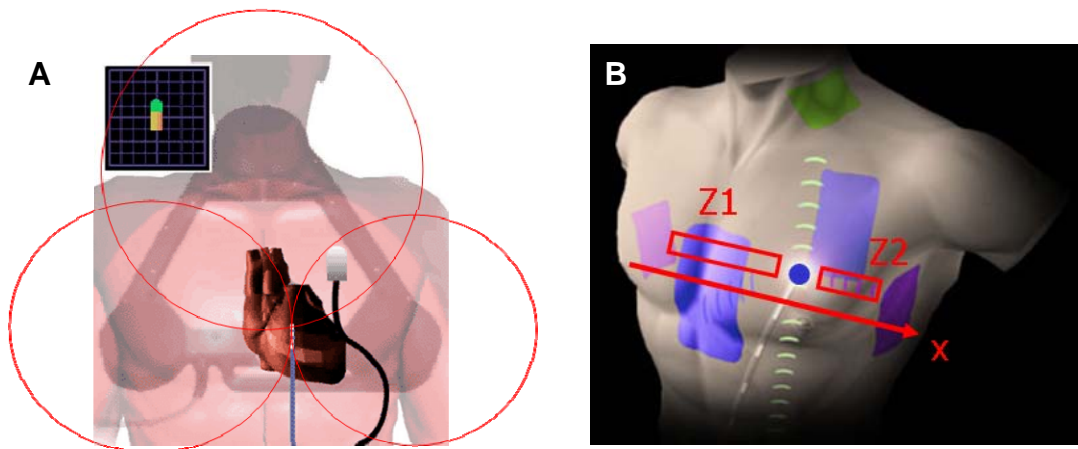
Actualmente existen disponibles dos navegadores comerciales: el sistema Carto (cuya versión más novedosa es el Carto3®, Biosense Webster, Diamond Bar, CA), y el sistema EnSite (cuya versión más actual es el EnSite Velocity™, St Jude Medical, St Paul, Minn). La principal diferencia entre ellos reside en el principio físico de localización del catéter en el paciente. Entender cómo los navegadores localizan la posición del catéter es crucial para conseguir la precisión necesaria para eliminar con éxito algunas arritmias ventriculares.

1.3.1 Bases físicas de la localización del catéter

El sistema de navegación Carto identifica la posición del catéter mediante la triangulación de señales magnéticas de baja densidad de campo. Una antena triangular con tres emisores magnéticos se sitúa debajo de la mesa del paciente. Esta antena emite señales magnéticas de 5×10^{-5} T. Dichas señales son captadas por la punta del catéter de mapeo, el cual incorpora un sensor magnético especial. Mediante la triangulación de las señales recibidas desde los tres emisores el sistema es capaz de identificar la posición del catéter en el espacio.(53)

El sistema EnSite identifica la posición del catéter a partir de las impedancias sensadas por el propio catéter. Un conjunto de seis parches son colocados de una manera específica en el cuerpo del paciente, de tal manera que entre una pareja de parches se puede identificar una coordenada espacial: un parche situado en la parte lateral izquierda del pecho del paciente y otro situado en la parte lateral derecha conforman la coordenada X; un parche en el cuello y otro en la pierna identifican la coordenada Y; y un parche en el pecho y otro en la espalda permiten identificar la coordenada Z. Estos parches son conectados al sistema, y por ellos se inyecta corriente de baja amplitud a una frecuencia de 5,7 kHz. El sistema mide la impedancia entre la punta del catéter y los dos parches para cada coordenada, pudiendo identificar de este modo su posición.(54) La Figura 8 muestra dos esquemas de los dos sistemas de identificación de la posición del catéter.

Figura 8. Esquemas de la identificación de la posición del catéter en el sistema Carto (A) y en el sistema EnSite (B).



Cada sistema tiene sus ventajas e inconvenientes. Las ventajas del sistema EnSite residen principalmente en que el sistema permite localizar cualquier catéter, ya que no requiere catéteres con un sensor especial. Su principal desventaja es que la localización del catéter en el espacio es no lineal, es decir, el sistema es capaz de identificar una variación en la posición del catéter, pero no puede calcular el valor absoluto del desplazamiento. Esto es debido a que la impedancia varía en función de múltiples factores, tanto interpaciente como intrapaciente (grasa corporal del paciente, respiración, sudoración, etc.). Para intentar corregir esta desventaja el sistema incorpora algoritmos de compensación, y una calibración que utiliza el interespaciado de los electrodos para crear un sistema de referencias lineal.

La ventaja del sistema Carto es que es un sistema lineal, independiente del paciente, ya que los campos magnéticos no se ven alterados por las características de cada paciente. Su principal desventaja radica en la necesidad de utilizar un catéter especial para poder visualizar su posición. Otra desventaja importante es el hecho de que el sistema de referencia no se mueva conjuntamente con el paciente, sino con la mesa de operaciones, lo cual implica que cualquier movimiento de posición del paciente en la mesa invalidaría los puntos electroanatómicos obtenidos previamente, al variar la posición relativa del corazón con el sistema de referencia. No obstante, en la versión actual el sistema incluye la posibilidad de visualizar otros catéteres. Es necesario situar tres parches en el pecho y otro tres en la espalda, los cuales también incorporan un sensor de posición magnético. Entre estos parches se crea una matriz de impedancia que permite localizar el resto de catéteres. La ventaja respecto al sistema EnSite es que esta matriz es

calibrada constantemente mediante la posición real obtenida por el catéter de mapeo, el cual continúa incorporando el sensor magnético. Los sensores magnéticos colocados en los parches permiten corregir pequeños movimientos del paciente dentro del sistema de referencia, evitando la necesidad de rehacer el mapa.

Es importante remarcar que los sistemas de navegación visualizan únicamente la posición del catéter en su sistema de referencia, y que además el corazón es un órgano dinámico, el cual varía su posición tanto por su latido como por la respiración, al estar situado cerca de los pulmones. Estos dos factores hay que tenerlos en cuenta a la hora de utilizar los sistemas de navegación, ya que debido a ellos puede haber diferencias entre la posición real del catéter en el corazón y la posición visual del catéter en el sistema de navegación.

1.3.2 Tipos de registros de imágenes según el navegador

Los navegadores permiten integrar reconstrucciones tridimensionales (3D) del corazón a partir de imágenes obtenidas previamente mediante estudios de resonancia magnética cardíaca (RMC) o tomografía axial computarizada (TAC). De este modo se consigue una anatomía más detallada de las distintas cámaras del corazón que la obtenida a partir de los mapas electroanatómicos del sistema de navegación, de los cuales solamente se obtiene información anatómica a medida que el catéter se va moviendo por las distintas zonas.

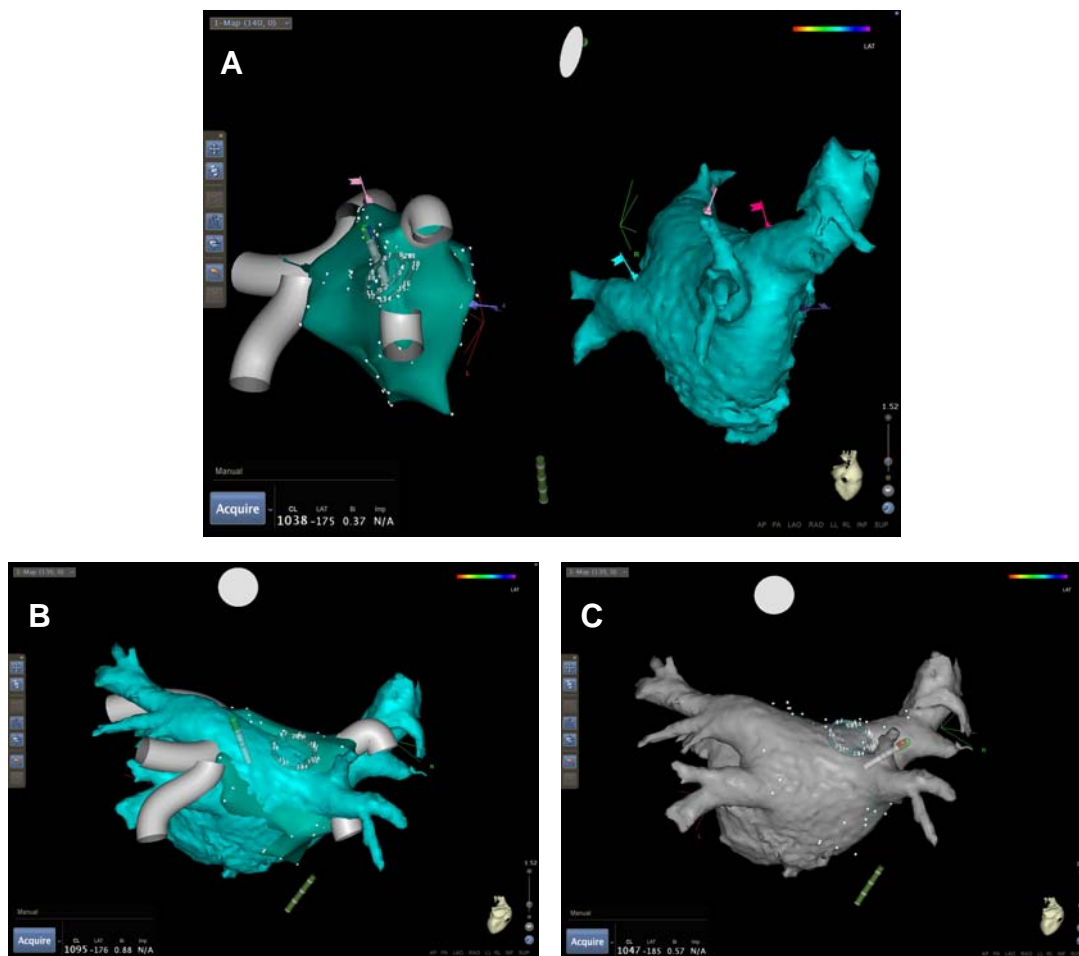
Las reconstrucciones obtenidas tienen el sistema de referencia de la máquina donde han sido adquiridas, y es necesario realizar un cambio de sistema de referencia para cuadrarlos con la anatomía del sistema de referencia del navegador (registro de imágenes). En base a los principios físicos de localización del catéter visto anteriormente, cada navegador realiza un tipo de registro diferente.

El sistema EnSite es un sistema no lineal, por lo que para adaptar el sistema de referencia se realiza una transformación no lineal. A partir de una serie de marcadores pareados introducidos por el operador (tanto en la anatomía del navegador como en la anatomía importada), el sistema deforma la anatomía del navegador adaptándola a la anatomía de la reconstrucción 3D.

El sistema Carto, por el contrario, realiza una transformación rígida del sistema de coordenadas de la anatomía importada (es decir, realiza únicamente rotaciones y traslaciones de la anatomía). A partir de una serie de marcadores pareados introducidos

por el operador (tanto en la anatomía del navegador como en la anatomía importada), el sistema gira y rota la anatomía importada y la adecua al sistema de referencia basándose en un algoritmo de distancias mínimas. La Figura 9 muestra un registro de imágenes con el sistema de navegación Carto.

Figura 9. Ejemplos de registro de imágenes importadas en el navegador Carto. Las imágenes A y B muestran el proceso de registro mediante marcadores y la imagen C muestra el resultado final.



Hay que tener en cuenta que una transformación rígida permite registrar otras estructuras con el mismo sistema de referencia aplicando la misma transformación para todas ellas. En el caso del navegador Carto, esto permite registrar todas las cavidades del corazón a partir del registro de una única cavidad. En el caso del navegador EnSite esto no ocurre así, ya que al aplicar transformaciones no lineales es necesario registrar las estructuras 3D importadas cavidad a cavidad.

1.3.3 Consideraciones en la identificación del origen de las arritmias ventriculares y en el registro de imágenes de resonancia al usar los sistemas de navegación

Al realizar los mapas electroanatómicos hay que tener en cuenta una serie de consideraciones importantes para que los mapas muestren información veraz y no puedan llevar a confundir al electrofisiólogo sobre el origen de la arritmia a tratar.

Al realizar los mapas de activación es necesario que la referencia tomada sea la adecuada. En los sistemas de navegación la referencia eléctrica puede ser una derivación del ECG o bien una señal intracavitaria. Al adquirir un punto es necesario que la morfología en el ECG sea siempre la misma que la morfología de la arritmia que se quiera tratar. Si se opta por que la referencia sea intracavitaria, el catéter de referencia no ha de variar su posición durante todo el periodo de realización del mapa. Si no fuera así, el tiempo de activación local de la referencia sería diferente y los puntos adquiridos previamente serían inservibles. Si se realiza un mapa de activación de una reentrada, se ha de ajustar un parámetro del navegador llamado “ventana de interés” al 95% de la longitud de ciclo de la taquicardia. Al tratarse de arritmias por mecanismo por reentrada, la ventana de interés ayuda a asignar la activación local al latido actual o bien al siguiente.

Al realizar los mapas de sustrato todos los puntos han de estar tomados en el mismo ritmo, ya que puede ser que el voltaje sentido pueda verse alterado si se adquieren durante extrasístole causada por el contacto mecánico del catéter. Actualmente los sistemas de navegación no incorporan herramientas especiales para identificar los CC por activación. Éstos han de ser marcados por puntos sólidos (o Tags) de un color específico para identificarlos en los mapas de sustrato.

La integración de imágenes podría verse alterada por la variación de la posición espacial del catéter en función del ritmo cardíaco. La localización espacial del catéter en los sistemas de referencia está sincronizada con el ECG. Una variación en el ritmo cardíaco (por ejemplo una EV o una TV) durante el procedimiento puede provocar un desplazamiento en la localización espacial del catéter en el sistema de referencia, a pesar de estar localizado en el mismo lugar del corazón. Habría que estudiar pues el efecto de los diferentes ritmos cardíacos en la localización espacial del catéter y su efecto en las imágenes de resonancia registradas en el sistema de navegación.

1.4 Resonancia magnética cardíaca

La RMC es una prueba no invasiva que permite obtener imágenes anatómicas a la vez que funcionales. En la actualidad los dos tipos de scanners para uso clínico más extendidos son los scanners con intensidad de campo magnético de 1.5T y los scanners con intensidad de campo magnético de 3T. Existen scanners con mayor intensidad de campo magnético, pero están dedicados exclusivamente a investigación experimental.

Recientemente la RMC ha cobrado gran importancia en el tratamiento de arritmias ventriculares, especialmente aquellas asociadas a cicatriz, ya que permite identificar tejido miocárdico necrótico a partir de secuencias de realce tardío con gadolinio.

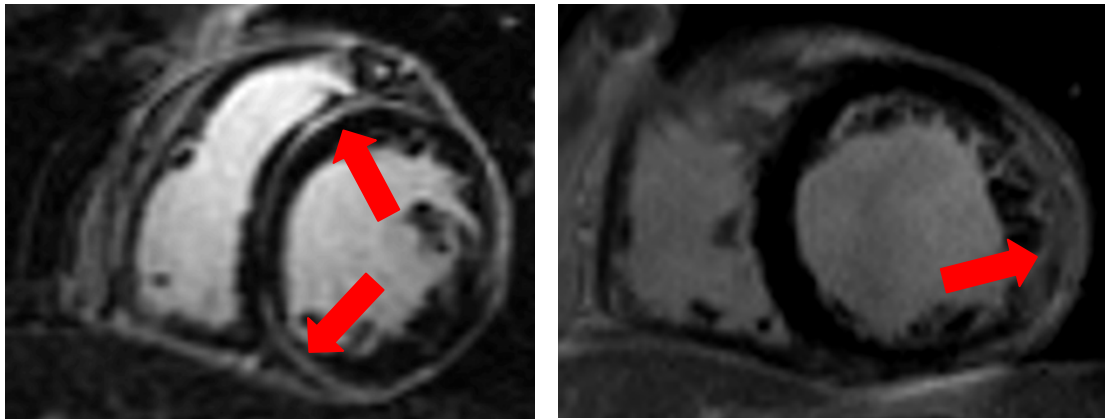
1.4.1 Resonancia magnética cardíaca con contraste de gadolinio

La RMC con contraste de gadolinio es una prueba que permite obtener imágenes donde se puede identificar la viabilidad del tejido miocárdico.(46, 55) Ésta identificación se basa en una secuencia de adquisición específica, siendo la más estandarizada una secuencia eco-gradiente con pulso de inversión recuperación.(56) Previamente al inicio de la secuencia de adquisición es necesaria la administración intravenosa de gadolinio quelado a ácido dietileno-triaminopentaacético (Gd-DTPA).(57) Una dosis de 0.1-0.2 mmol/kg permite identificar el tejido miocárdico cicatricial, siempre y cuando se ajuste el tiempo de inversión.(58)

La presencia de gadolinio en un tejido depende de la velocidad de lavado del mismo y del momento de la adquisición de la imagen. La vida media en sangre periférica del gadolinio es de unos 20 minutos. El gadolinio se difunde rápidamente por el tejido, pero no puede atravesar las membranas celulares intactas (tejido sano) limitando su presencia al tejido intersticial. Su lavado es rápido y no se producen acumulaciones. En el caso de haber membranas dañadas (fase aguda del infarto de miocardio), el gadolinio se introduce dentro de la célula aumentando su presencia por unidad de volumen. En el caso de presencia de fibrosis (infartos antiguos u otras cardiopatías), el gadolinio se acumula en la extensión de la matriz extracelular, resultando en una concentración mucho más elevada en comparación con el tejido sano.(59) El tiempo de adquisición óptimo suele estar situado en una ventana de 5 a 30 minutos después de la administración intravenosa de gadolinio.(60, 61)

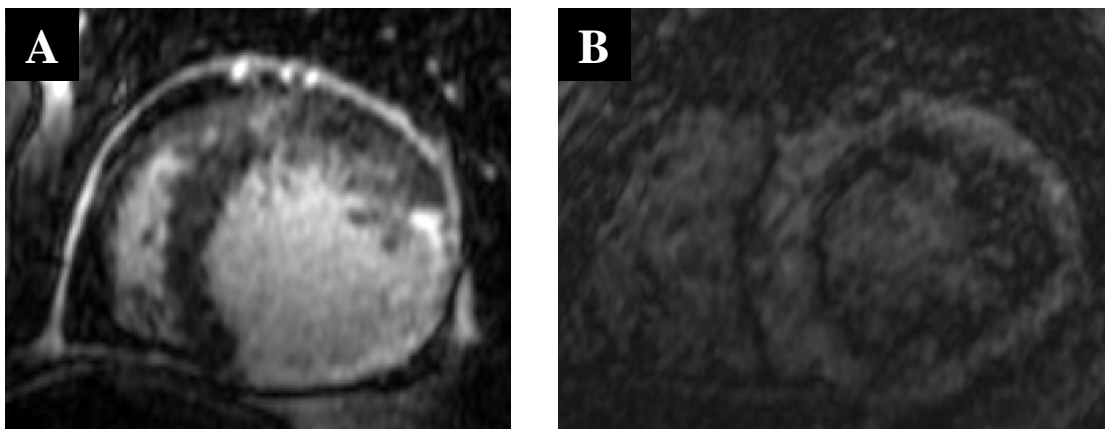
En la Figura 10 se pueden observar dos ejemplos de pacientes con cicatriz en el VI en las imágenes de RMC.

Figura 10. Imágenes de RMC de pacientes con cicatriz en la secuencia de realce tardío con gadolinio. Las flechas rojas muestran las zonas con realce tardío.



Estas secuencias son muy sensibles al tiempo de inversión elegido, entendiendo el tiempo de inversión como el tiempo transcurrido desde la liberación del pulso de radiofrecuencia hasta la adquisición de la imagen. Es el operador quien elige el tiempo de inversión adecuado, siendo éste el que permite observar la eliminación de la señal en el miocardio sano que no envía ningún tipo de señal y aparece como una estructura negra en la imagen resultante. Este tiempo varía según el tipo de scanner utilizado, soliendo oscilar entre 200-220 milisegundos en un scanner de 1.5T y entre 320-340 milisegundos en un scanner de 3T. Las regiones con propiedades magnéticas distintas muestran una hiperintensidad en la imagen resultante (color blanco) debido a concentraciones distintas de gadolinio. La figura 11 muestra una adquisición con un tiempo incorrecto de inversión en comparación con otra adquisición con un tiempo correcto de inversión.

Figura 11. Comparativa entre una adquisición con un tiempo correcto de inversión (A) y una adquisición con un tiempo de inversión no adecuado (B).



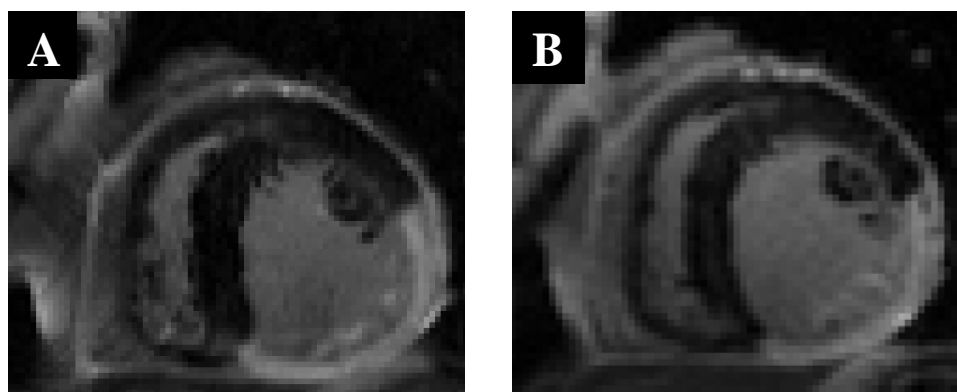
Las secuencias de RMC están sincronizadas con el ECG, por lo que es importante seleccionar los parámetros adecuados en la sincronización con el ritmo cardíaco para evitar adquirir imágenes durante latidos distintos al RS. La distancia entre cortes de este tipo de secuencias oscila entre 5 y 12 mm, dependiendo de la intensidad de campo magnético del scanner. Una mayor resolución comprometería la calidad de la imagen.

Estas secuencias de realce tardío se efectúan durante respiración libre (una imagen por apnea). Esto es, entre las distintas adquisiciones no existe ninguna sincronización de la posición del corazón, la cual se ve afectada por el movimiento del diafragma durante el ciclo respiratorio. Como resultado, puede haber variaciones en la posición del miocardio entre los distintos cortes debido a la respiración del paciente, esto hace que la reconstrucción 3D sea imposible. Una posible solución es realizar la adquisición durante una única apnea, para de esta forma evitar la influencia de la respiración en la posición espacial del corazón.

Secuencias Single-Shot

Las secuencias Single-Shot son secuencias que permiten adquirir imágenes de todo el tejido miocárdico en una única apnea.(62) Sus principales ventajas son la ausencia de desplazamiento entre las diferentes imágenes y un tiempo de adquisición corto (alrededor de 1 minuto, en comparación con las secuencias estándar que suelen durar sobre los 10 minutos). Su principal desventaja es su limitada resolución espacial. De este modo, si las imágenes obtenidas con una secuencia 2D estándar suelen tener un tamaño de píxel de 1.4x1.4 mm, las imágenes obtenidas con la secuencia Single-Shot suelen tener un tamaño de píxel algo mayor (sobre 2.0x2.0 mm), debido al limitado tiempo de adquisición de la secuencia. En la figura 12 se puede observar la diferencia en la resolución de las imágenes entre una adquisición 2D y una adquisición Single-Shot.

Figura 12. Diferencias en la resolución de imagen entre una adquisición 2D (A) y una adquisición Single-Shot (B).



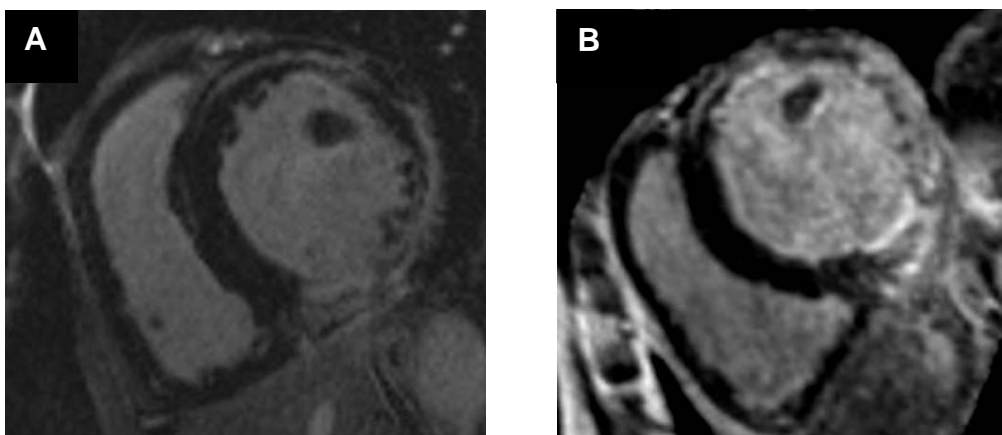
1.4.2 Secuencias de adquisición 3D

Las secuencias de adquisición 3D permiten obtener una mayor resolución espacial en comparación con las secuencias estándar de realce tardío. La distancia entre cortes se puede ver reducida hasta los 1.4 mm, lo que permite obtener un vóxel isométrico (1.4x1.4x1.4 mm), por lo que se pueden realizar reconstrucciones 3D sin necesidad de interpolación.(63-66)

La principal desventaja de esta secuencia es la pérdida de calidad de la imagen obtenida, causado principalmente por dos factores. El primero es la reducción de tejido generador de señal al tener mayor resolución espacial. Si en la secuencia estándar el vóxel tiene un volumen de 9.8 mm^3 (1.4x1.4x5 mm), en la secuencia 3D el volumen del vóxel es de 2.7 mm^3 (1.4x1.4x1.4 mm). Esto provoca que el ratio señal ruido (parámetro que mide la calidad de una imagen) sea menor. El segundo factor radica en el hecho de que la secuencia 3D requiere de mucho más tiempo para su adquisición, ya que utiliza un navegador respiratorio para adquirir siempre la señal en la misma posición del diafragma. Esto provoca que la secuencia se alargue durante varios minutos (varía en función del patrón respiratorio del paciente), provocando que el gadolinio vaya desapareciendo poco a poco y reduciendo de este modo la relación señal ruido.

La Figura 13 muestra una comparativa entre el mismo corte de un eje corto de un paciente, una realizada con la secuencia estándar y la otra realizada con la secuencia 3D. El scanner utilizado fue el mismo en ambas adquisiciones.

Figura 13. Comparativa entre una secuencia estándar de realce tardío con contraste de gadolinio (A) y una secuencia 3D de realce tardío (B) del mismo paciente.



Aunque la calidad de las imágenes de las secuencias 3D sea inferior, su gran resolución espacial hace que esta secuencia sea ideal para reconstruir la anatomía en tres dimensiones dentro de los sistemas de navegación.

1.5 Procesado de imágenes de resonancia magnética cardíaca

El procesado de imágenes de RMC tiene como objetivo final la inclusión dentro de los sistemas de navegación de, además de la información anatómica, la información funcional del tejido cicatricial causante de las TV reentrantes. De este modo, se podría combinar y correlacionar la información de la resonancia con la información de voltaje del mapa electroanatómico.

Actualmente el único modo de poder introducir imágenes dentro de los sistemas de navegación es a través del formato DICOM.(67) Para ello es necesaria la creación de un software especial donde se aplique un algoritmo de identificación de tejido necrótico sobre las imágenes de resonancia, manteniendo el mismo formato para poder posteriormente introducirlo en los sistemas de navegación.

Un aspecto importante en el procesado de imágenes de RMC es la calidad de las imágenes. Toda la interpretación posterior se basa en una buena adquisición, donde las imágenes no presentan artefactos, existe una buena contrastación entre el tejido sano y la zona de cicatriz y el nivel de ruido sea bajo. Una manera de cuantificar esta calidad de imagen es mediante los ratios de señal ruido (Signal-to-Noise Ratio, o SNR) y de contraste ruido (Contrast-to-Noise Ratio, o CNR).

1.5.1 Signal-to-Noise Ratio y Contrast-to-Noise Ratio

El SNR refleja la medida de la calidad de una imagen a partir de la relación de la señal de interés respecto al ruido presente en la misma. En el caso de las imágenes de RMC con realce tardío, la señal de interés se corresponde con la intensidad de la cicatriz mientras que el ruido de fondo se puede medir como la DS de una zona o tejido que no emite señal (como por ejemplo aire o pulmones).

En la práctica el SNR se obtiene a partir de la media de intensidad de píxel de una región de interés situada en una zona con cicatriz (M_{Scar}) respecto la DS de otra región de interés localizada en una zona con baja o “nula” intensidad de píxel, como un pulmón (SD_{Air}).

De este modo, se define el SNR como:

$$SNR = \frac{M_{Scar}}{1.53 \cdot SD_{Air}}$$

De manera similar, el CNR es el resultante de la diferencia entre la señal de interés (cicatriz) y la zona adyacente (tejido miocárdico normal) respecto el ruido de fondo. Este parámetro indica la facilidad para distinguir en una imagen entre tejido sano y cicatriz. En la práctica se mide de forma similar al SNR, pero añadiendo un tercer factor correspondiente a la media de intensidad de píxel de una región de interés localizada en tejido miocárdico sano (M_{Myo}).

Se define el CNR ratio como:

$$CNR = \frac{M_{Scar} - M_{Myo}}{1.53 \cdot SD_{Air}}$$

La necesidad de utilizar el factor correctivo (1.53) se debe a que el ruido presente en las imágenes de RMC se corresponde con una distribución Rayleigh.(68, 69)

Este método basado en regiones de interés, debido a su sencillez, es el más utilizado y diversos estudios lo utilizan en su metodología.(70-73) Sin embargo, presenta problemas de precisión respecto a otros métodos más precisos.(69)

1.5.2 Algoritmos de identificación de tejido necrótico

La información del tejido en las imágenes de RMC con contraste de gadolinio está codificada en escala de grises, acorde con la intensidad de señal recibida, siendo el tejido necrótico codificado en un color más claro y el tejido sano codificado en un color más oscuro. La cavidad estará codificada en un color más claro (gris claro/blanco) ya que la sangre tendrá contraste.

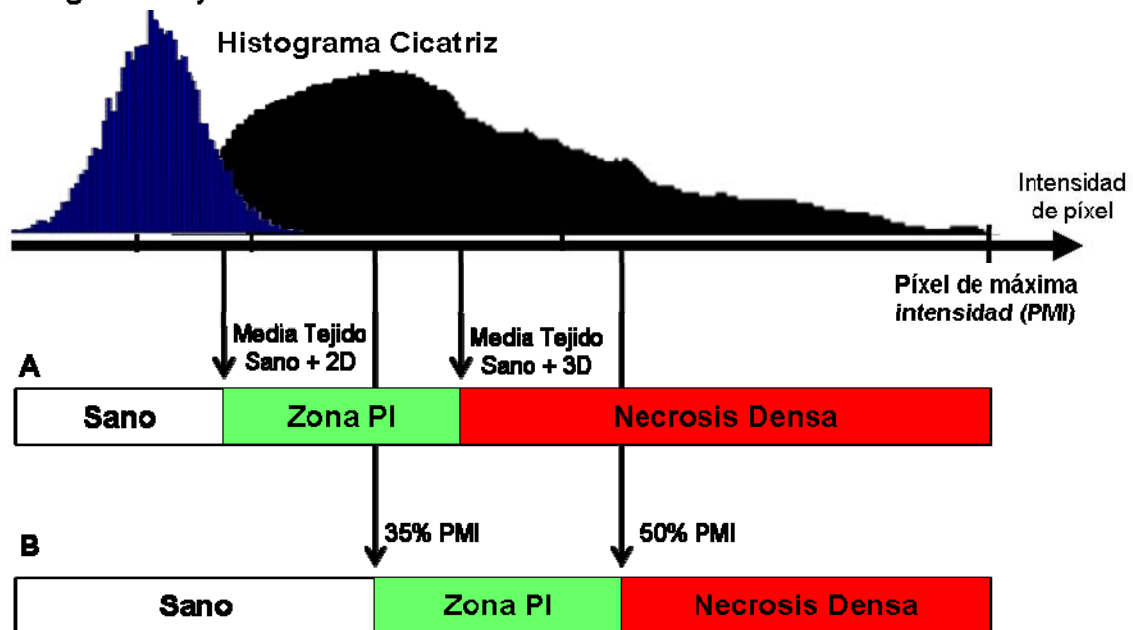
Para diferenciar el tipo de tejido en las imágenes de RMC es necesario aplicar un algoritmo de clasificación de los píxeles en función de su intensidad, asignándolos a tejido sano o tejido necrótico. Como cada adquisición aporta valores de intensidad de píxel diferente, no existe ningún valor fijo que identifique el umbral de clasificación del tejido. En la literatura hay distintos algoritmos de clasificación descritos para identificar el umbral en cada paciente. Los dos más utilizados identifican el valor del umbral entre tejido sano y tejido necrótico basándose en: a) un porcentaje del píxel de máxima

intensidad (PMI)(74, 75) y b) varias veces el valor de la desviación estándar (DS) de tejido sano.(41, 76) Otros algoritmos van más allá e intentan diferenciar el umbral entre zona de cicatriz densa y zona PI, del mismo modo que lo hacen los mapas electroanatómicos de voltaje.(39, 77)

La figura 14 muestra la comparación de estos dos tipos de algoritmos en función de la intensidad de píxel de la cicatriz y de la región de interés de tejido sano (en el caso del algoritmo basado en DS).

Figura 14. Comparación entre un algoritmo de identificación de tejido necrótico basado en DS (A) y un algoritmo basado en un porcentaje de la intensidad de píxel de máxima intensidad (B). Los píxeles del histograma se asignan a las zonas de necrosis densa, zona PI o tejido sano según su intensidad de píxel.

Histograma Tejido Sano



La masa del vóxel se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$m_{\text{voxel}} = ST \cdot PS \cdot d_{\text{myo}}$$

Donde PS es el tamaño de píxel, ST es el grosor de la imagen y d_{myo} es la densidad del miocardio (1.05 mg/ml). La masa de cicatriz total se obtiene multiplicando el número de vóxeles asignados a cada zona de cicatriz por la masa del vóxel. Para que el cálculo sea correcto no ha de haber superposición entre imágenes ni distancias entre imágenes.

1.5.3 Correlación con histología

En la actualidad existen limitados estudios donde se correlacionen cortes histológicos del corazón con imágenes obtenidas de la RMC con contraste de gadolinio. El estudio de *Amado et al* es un trabajo muy completo donde se comparan diferentes algoritmos de identificación de tejido necrótico en las imágenes de RMC con su histología.(74) En él se demostró que el algoritmo basado en un porcentaje del PMI (50% en este caso) era el que tenía mejores resultados respecto a los algoritmos basados en DS. No obstante, en este trabajo no se diferenciaba la zona necrótica entre zona de necrosis densa y zona PI, ni comparaba los resultados con mapas electroanatómicos de sustrato bipolar.

La correlación entre zonas viables (zona PI) identificadas mediante RMC y electrogramas patológicos identificados mediante cartografía con los sistemas de navegación no ha sido estudiada hasta el momento. Esta correlación permitiría identificar de forma no invasiva las zonas arritmogénicas y ayudaría a interpretar los electrogramas obtenidos durante la cartografía del ventrículo. Ayudaría por ejemplo a diferenciar características de los electrogramas de las zonas necróticas de los de las zonas PI.

Hipótesis de trabajo y objetivos

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS:

El sustrato anatómico de las TV puede ser identificado y caracterizado mediante RMC potenciada con contraste con campo de alta intensidad (3T). El patrón de la distribución del tejido cicatricial en el grosor de la pared del VI puede ser útil en:

- 1) Diferenciar entre arritmias ventriculares epicárdicas y endocárdicas
- 2) Correlacionar la información aportada por el mapa de voltaje con el sustrato anatómico identificado a través de las técnicas de imagen (RMC).
- 3) Identificar los istmos críticos para la aplicación de energía de RF.

Adicionalmente, se describirá la utilidad de la integración entre las imágenes procedentes de RMC y las obtenidas por el sistema de navegación 3D para guiar mejor el procedimiento de ablación.

OBJETIVOS:

En esta tesis doctoral se definen cuatro objetivos, uno de los cuales se engloba en el subproyecto 1 y los otros tres en el subproyecto 2:

Objetivo Subproyecto 1:

1. Reconocer los casos en que una arritmia ventricular, relacionada con una cicatriz miocárdica, necesitará ser ablacionada desde endocardio o desde epicardio.

Objetivos Subproyecto 2:

2. Correlacionar las zonas de cicatriz y de músculo viable de los ventrículos identificadas por RMC, con los datos obtenidos en los mapas de voltaje realizados con los sistemas de navegación (correlación electrograma-tejido).
3. Identificar las zonas en las que debe aplicarse energía de RF, esto es, el istmo de miocardio viable responsable de la TV.
4. Desarrollar la mejor forma de fusionar la imagen anatómica obtenida con RMC (volumetría) con las reconstrucciones 3D confeccionadas por los sistemas de navegación.

Artículos publicados

***Usefulness of Contrast Enhanced-Cardiac Magnetic
Resonance in Identifying the Ventricular Arrhythmia
Substrate and the Approach Needed for Ablation***

*Andreu D, Berruezo, A, Fernández-Armenta J, Ortiz-Pérez JT, Boussy T, de Caralt
TM, Perea RJ, Prat-González S, Mont L, Brugada J.*

Under Revision at the Eur Heart J.

Usefulness of Contrast Enhanced-Cardiac Magnetic Resonance in Identifying the Ventricular Arrhythmia Substrate and the Approach Needed for Ablation

David Andreu, MSc¹; Antonio Berruezo, MD, PhD¹; Juan Fernández-Armenta, MD¹; Jose Tomás Ortiz-Pérez, MD, PhD¹; Tim Boussy, MD¹; Teresa M de Caralt, MD, PhD²; Rosario J Perea, MD, PhD²; Susanna Prat-González, MD, PhD¹; Lluís Mont, MD, PhD¹; Josep Brugada, MD, PhD¹

1 Cardiology Department, Thorax Institute, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer).

2 Radiology Department, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona

Word Count: 5928

Address for correspondence:

Antonio Berruezo, MD, PhD

Arrhythmia Section, Cardiology Department

Thorax Institute, Hospital Clinic

C/ Villarroel 170

08036 Barcelona, Spain

Phone: 0034 93 2275551

Fax: 0034 93 4513045

Email: berruezo@clinic.ub.es

ABSTRACT

Aims

The endocardial versus epicardial origin of ventricular arrhythmia (VA) can be inferred from detailed ECG analysis. However, despite its clinical usefulness, ECG has limitations. Alternatively, scarred tissue sustaining VAs can be identified by contrast enhanced-Cardiac Magnetic Resonance (ce-CMR). The objective of this study is to determine the clinical value of analyzing the presence and distribution pattern of scarred tissue in the ventricles to identify the VA site of origin and the ablation approach required.

Methods and Results

A ce-CMR study was carried out before the indexed ablation procedure in 80 consecutive patients with nonidiopathic VA. Hyperenhancement (HE) in each ventricular segment was coded as absent, subendocardial, transmural, mid-myocardial or epicardial. The endocardial or epicardial VA site of origin was also assigned according to the approach needed for ablation. The clinical VA was successfully ablated in 77 (96.3%) patients, all of them showing HE on ce-CMR. In segments with successful ablation of the clinical VT, HE was absent in 3 (3.9%) patients, subendocardial in 19 (24.7%), transmural in 36 (46.7%), mid-myocardial in 8 (10.4%) and subepicardial in 11 (14.3%) patients. Epicardial ablation of the index VA was necessary in 15 (19.5%) patients. The presence of subepicardial HE in the successful ablation segment had 84.6% sensitivity and 100% specificity in predicting an epicardial origin of the VA.

Conclusion

Ce-CMR is helpful to localize the target ablation substrate of nonidiopathic VA as well as to plan the approach needed.

Keywords: Magnetic Resonance, Ventricular Tachycardia, Epicardial ablation

INTRODUCTION

The combination of endocardial and epicardial mapping and ablation can increase the effectiveness of the ventricular tachycardia (VT) ablation procedures in some patients.¹⁻

⁴ However, it remains unclear whether a combined, sequential or isolated epicardial approach should be the first choice in most patients. Although an epicardial approach is mostly recommended after a failed endocardial ablation, intra-procedural anticoagulation therapy increases the risk of complications from a second attempt.⁵ Any source of data providing useful information on the approach required could help to plan the initial procedure and avoid complications.

Although ECG analysis during VT is useful to anticipate epicardial origin,⁶⁻⁸ the defined ECG criteria are imperfect and somewhat limited by varying sensitivities and specificities, depending on the substrate and area of origin of the ventricular arrhythmia (VA). In addition, ECG analysis cannot be done in fast VTs or when the 12-lead surface ECG is not available.

Critical anatomic substrates such as scarred tissue support reentry circuits for endocardial and epicardial VAs.⁹ Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (ce-CMR) has demonstrated its ability to identify this viable tissue in the scar in vivo with unusual precision in ischemic and nonischemic cardiomyopathies.¹⁰⁻¹²

We hypothesized that the distribution pattern of the scarred tissue across the ventricle wall thickness can be useful in differentiating between endocardial and epicardial VA. The main objective of the study was to evaluate the usefulness of the ce-CMR alone or in combination with the ECG-suggested ventricular segment of origin (SOO) as a predictor of endocardial versus epicardial origin.

METHODS

Patient sample

All consecutive patients with a documented VA in a 12-lead surface ECG submitted for ablation and who underwent ce-CMR before the index procedure were included in the study. Patients were considered for VA ablation if they met one of the following criteria: 1) an incessant VT, 2) repetitive episodes of sustained monomorphic VT, or 3) symptomatic frequent premature ventricular contractions (PVC) despite the use of antiarrhythmic drugs, associated with structural heart disease (SHD). Patients with claustrophobia or classical contraindication for a ce-CMR acquisition were excluded. Patients with idiopathic VA not associated with SHD or with the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) were also excluded. All participants signed their informed consent and the study protocol was approved by the local Ethics Committee.

ce-CMR analysis

Patient-identifying data were removed from ce-CMR images for the analysis performed by two independent cardiologists also blinded to any clinical and electrophysiological data. In a case of discordance a third observer was required. Ce-CMR images were analyzed to depict the presence of scarred tissue for each LV segment according to the 17-segment model.¹³ The right ventricle (RV) septum was divided into three segments: right ventricular outflow tract (RVOT), right ventricular inflow tract (RVIT) and right ventricular apex. Equivalence to the 17-segments model of the RV septum was as follows: RVOT – segment 2; RV apex – segments 8, 9 and 14; RVIT – segment 3. The RV free wall was not taken into account for the analysis because it was too thin in the spatial resolution of the ce-CMR images to reliably establish a degree of HE transmural. For details of the ce-CMR sequence see supplemental files.

Accordingly, the HE pattern distribution for each segment was defined as follows:

Endocardial ce-CMR pattern: HE involved the endocardium with a mean transmural extent $\leq 50\%$ of wall thickness.

Transmural ce-CMR pattern: HE involved the endocardium with a mean transmural extent $> 50\%$ of wall thickness.

Epicardial ce-CMR pattern: HE involved the epicardial layer with a mean transmural extent <50% of wall thickness.

Mid-myocardial ce-CMR pattern: HE extended to <50% of wall thickness with mid-myocardial distribution.

Absence: No HE was identified in the corresponding segment.

Figure 1 shows examples for each of the five HE types. Sensitivity and specificity analysis were performed both for the presence of one or more segments with epicardial HE and for a predominance of epicardial HE in the ce-CMR images.

Electrophysiological study

All participants underwent an electrophysiology study in a fasting state, with oral sedation (10 mg diazepam). Intravenous conscious sedation was used during the electrophysiology study, except in cases of PVC ablation. In PVC cases, ventricular mapping was performed without intravenous sedation and a bolus of fentanyl was administered intravenously before radiofrequency ablation. A navigation system (CARTO system, Biosense Webster, Diamond Bar, California) was used to guide the VA ablation. A tetrapolar diagnostic 6F catheter was introduced through the femoral vein and placed at the RV apex. The stimulation protocol consisted of programmed ventricular stimulation from the RV apex at 3 drive cycle lengths with up to three extrastimuli and incremental burst pacing at a cycle length up to 200 ms. If the clinical VT was not inducible, intravenous isoproterenol was used. A 3.5-mm electrode irrigated-tip catheter (Thermocool Navistar®, Biosense Webster) was introduced through transeptal or retrograde aortic access for LV endocardial mapping. A nonsurgical transthoracic epicardial access was performed for epicardial mapping and ablation when endocardial VT ablation was unsuccessful, when the endocardial mapping did not identify a VT substrate, when the patient had a nonischemic cardiomyopathy and the ECG was suggestive of an epicardial origin (before endocardial mapping), or when ce-CMR showed an epicardial scar.^{1,5,14}

ECG-suggested ventricular segment of origin

As scar is usually present in more than one segment and could have different distribution patterns in each one of them, the ventricular segment related to the VA was

estimated on the basis of ECG morphology of VT using the Miller classical algorithm.¹⁵ The 17-segment model used for image analysis and location of the VA origin was adapted to the classical electrophysiology regions model¹⁶ (Figure 2).

However, the Miller algorithm applies only to ischemic patients and there is no validated algorithm to identify the origin of VA in nonischemic patients. Therefore, the sensitivity and specificity analysis in predicting an epicardial origin of the VA were performed only for the successful ablation segment.

Radiofrequency ablation

Radiofrequency delivery was temperature-controlled with a power limit of 50 W at a target temperature of 45°C. Ablation of sustained VT was guided by the identification of diastolic electrograms and entrainment mapping criteria. In a case of unmappable VT, pacemapping maneuvers identified the exit site in the scar and a substrate mapping and ablation approach was performed. In 39 (48.8%) patients a substrate ablation was performed in addition to the clinical VT ablation. The end point of the ablation procedure was the suppression of clinical VA inducibility and of any monomorphic VT, whatever the approach needed. The actual SOO of the clinical VA was determined by the location of the successful ablation site for that VA and was recorded in the CARTO electroanatomic map.

Mid-myocardial HE analysis

Patients with mid-myocardial HE in the successful ablation site were analyzed in more detail. The distance was measured between the border/center of the HE and the endocardium/epicardium in the case of a LV free wall or between the border/center of the HE and the endocardial RV and LV surface in a case of septal scar. This measurement refers to the thickness of the healthy myocardium interposed between the scar and the tip of the ablation catheter at the target ablation site. These patients were excluded from the general sensitivity and specificity analysis of the scar distribution pattern to predict the epicardial origin.

Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as mean value \pm SD, and qualitative variables are expressed as number and percentage. The sensitivity and specificity, as well as the

positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), were obtained for: 1) the presence of any segment with epicardial HE, 2) a majority of segments with epicardial HE and 3) the type of HE in the successful ablation segment. Comparisons were made using Chi square test or Wilcoxon test as appropriate. Statistical significance was set at $P < 0.05$. All data were analyzed using the PASW Statistics 18.0 software (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

RESULTS

Between June 2007 and September 2012, 80 patients were included in the study, 66 (82.5%) with a documented sustained VT and 14 (17.5%) with PVCs related to SHD. Fifty-one (63.8%) patients had ischemic cardiomyopathy and 29 (36.2%) patients had nonischemic cardiomyopathy. The mean LV ejection fraction was $41.9\pm 12.8\%$. Patient demographics are shown in Table 1.

ECG and electrophysiology study data

Forty-six (57.5%) patients had a right bundle branch block (RBBB)-like VA morphology, while 34 (42.5%) patients had a left bundle branch block (LBBB)-like configuration. In 3 (3.8%) patients the ablation was unsuccessful, and therefore the VA SOO was considered indeterminate. In 62 (80.5%) of the remaining 77 patients the successful ablation was performed endocardially and in 15 (19.5%) patients epicardially. In patients needing an epicardial ablation, a previous endocardial ablation was unsuccessful in 7 (46.7%) and endocardial mapping had been performed in 8 (53.3%). After ablation, noninducibility of any VA was obtained in 63 (81.8%) patients and in 14 (18.2%) patients other nonclinical VA were inducible.

In the 49 patients with ischemic heart disease, the successful ablation site of the clinical VT was located at the endocardium in 46 (93.9%) patients and an epicardial ablation was required only in 3 (6.1%) patients. Nonischemic patients more frequently required epicardial ablation (12 (42.9%) patients, $p < 0.001$). See Table 2 for details.

Using the Miller algorithm to localize the VT SOO, the ECG-suggested SOO matched with the successful ablation segment in 37 of 49 (75.5%) ischemic patients. In 3 (6.1%) patients the algorithm was not applicable because they had a septal infarction. In the remaining 9 (18.4%) patients the ECG-suggested SOO did not match the successful ablation segment. Of these, 3 (6.1%) patients had scar-related PVC that originated in a papillary muscle, in 5 (10.2%) patients the successful ablation segment was different from the segment suggested by the ECG, and in the remaining patient (2.1%) the VA originated in a mid-myocardial scar probably caused by hypertensive cardiomyopathy, far away from the infarction scar. Figure 3 shows an example in which the ECG-suggested SOO matched with the successful ablation segment.

Of the 28 nonischemic patients, 6 (21.4%) presented endocardial HE, 6 (21.4%) patients presented transmural HE, 4 (14.3%) patients presented mid-myocardial HE and 1 (3.6%) patient had no HE. All except one patient with mid-myocardial HE had a successful endocardial ablation. In this patient the successful ablation site was located in the epicardium. On the other hand, 11 (39.3%) patients presented epicardial HE in the SOO. In all of them the successful ablation site was on the epicardium.

Ce-CMR analysis

In all patients, HE was observed in some segment and the median number of segments with HE was 5 (IQR: 3-8). Only 3 (3.8%) patients with HE had a successful ablation site in a segment without HE. In these 3 cases the reason for ablation was frequent PVCs.

The presence of epicardial HE in one or more segments had a sensitivity of 80.0% and a specificity of 88.7% in identifying the epicardial origin of the VA. The PPV was 63.2% and the NPV was 94.8%. When patients were classified as having a predominant epicardial HE pattern (i.e., number of segments with epicardial HE \geq number of segments with other HE patterns), the sensitivity decreased to 66.7% but the specificity slightly increased to 98.4%. In this case the PPV was 90.9% and the NPV was 92.4%.

Ce-CMR analysis in combination with electrocardiographic data

In the subgroup of ischemic patients to whom the Miller algorithm applies (n=49) and the algorithm successfully identified the SOO (n=37), a successful endocardial ablation (n=34) was associated with subendocardial HE in 6 patients (17.6%), transmural HE in 26 patients (76.5%) and absence of HE in 2 (5.9%) patients. On the other hand, a successful epicardial ablation (n=3) was associated with transmural HE in 2 (66.7%) patients and mid-myocardial HE in 1 (33.3%) patient.

Ce-CMR analysis in the successful ablation segment

Successful endocardial ablation (n=62) was associated with subendocardial HE in 19 patients (30.7%), transmural HE in 34 (54.8%), mid-myocardial HE in 6 (9.7%) and absence of HE in 3 (4.8%) patients. Successful epicardial ablation (n=15) was associated with subepicardial HE in 11 (73.4%) patients, transmural HE in 2 (13.3%) and mid-myocardial HE in 2 (13.3%) patients. In this group there were no patients with

subendocardial HE and all of them had some type of HE. According to these data, and excluding the patients with mid-myocardial HE in the successful ablation segment, the presence of epicardial HE in the ce-CMR images had a sensitivity of 84.6% and a specificity of 100.0% to predict an epicardial VA origin. The PPV obtained in this case was 100% and the NPV was 96.6%. Table 3 summarizes this information.

Unsuccessful and still-inducible VA after radiofrequency ablation

In 3 (3.8%) patients the ablation procedure was unsuccessful. One of them was referred for VT ablation and the other 2 patients were referred for scar-related PVC ablation. The patient referred for VT ablation presented subendocardial HE in the suspected SOO. One of the patients referred for scar-related PVC ablation had transmural HE in the suspected SOO and both endocardial and epicardial ablation were attempted. The other patient presented mid-myocardial HE in the suspected septal SOO. Thirteen (16.3%) patients remained inducible for other nonclinical VA. One of them (7.7%) had nonclinical PVCs, 6 (46.2%) patients had nontolerated sustained monomorphic VT and 6 (46.2%) patients had a nontolerated polymorphic VT.

The number of patients with still-inducible VA after ablation was not significantly different for patients with transmural or mid-myocardial HE versus patients with other HE pattern distribution in the SOO (12 of 46 (26.0%) versus 4 of 34 (11.8%), respectively; $p=0.113$). The number of segments with HE was similar in the noninducible and still-inducible patients after ablation (5.35 ± 3.24 versus 6.00 ± 2.25 segments, $p=0.452$).

Mid-myocardial hyperenhancement

Mid-myocardial HE in the SOO was identified in 8 (10.0%) patients, 4 (50.0%) of them with nonischemic cardiomyopathy.¹⁷ Of the 4 patients with ischemic cardiomyopathy, one patient also had hypertensive cardiomyopathy and the SOO was located in the septum, away from the inferior infarction scar. The distribution of the SOO with mid-myocardial HE was septal in 6 (75.0%) and in the free wall in 2 (25.0%) patients.

When the VA SOO was located in the septum, the successful ablation was performed from the LV in 4 (66.7%) patients. In both patients with a free wall SOO, the successful ablation was performed from the epicardium. A combined RV/LV or endocardial/epicardial mapping was performed in 7 (87.5%) patients and

radiofrequency applications from both the RV and LV were performed in 2 of them (25.0%). Radiofrequency was applied from the endocardium and the epicardium in 2 (25.0%) patients. Other VA (nontolerated polymorphic VT) was induced in 3 (33.3%) patients after the elimination of the clinical one on the basal septum.

Of note, in all cases the successful ablation site was that with the shortest distance to the center of the HE region (mean distance: 5.95 ± 1.32 versus 8.39 ± 2.63 mm; $p=0.015$). The thickness of the healthy tissue between the endocardial/epicardial surface and the scarred tissue boundary was also shorter in the successful ablation site (mean thickness: 4.03 ± 0.97 versus 5.97 ± 1.87 mm; $p=0.003$), as detailed in Table 4 and Figure 4.

DISCUSSION

Main findings

The present study indicates that the blinded analysis of the presence and distribution of the scar, obtained with pre-procedural conventional ce-CMR, may provide useful clinical information to localize the target ablation substrate of nonidiopathic VA and therefore to focus mapping in the ventricular area of interest, as these mostly (96.3%) originate in a LV segment with HE. In addition, this information can be used to plan the ablation procedure by helping to decide the approach: endocardial vs epicardial in case of free wall VA or RV vs LV septal mapping and ablation in case of septal VA.

Appropriately planning the approach for VT ablation is important for logistics and safety. Epicardial access after LV endocardial mapping, for which the patient should be anticoagulated, is not recommended and should be avoided.⁵ Therefore the need to go to the epicardium after an endocardial mapping/ablation attempt would result in postponing the procedure to a second ablation attempt or to assume unnecessary risks for the patient. Alternatively, pericardium access could be gained before anticoagulation is needed for LV endocardial mapping/ablation in certain substrates, such as nonischemic cardiomyopathy. However, the incidence of epicardial VTs in nonischemic patients (42.9% in the present study) would result in nearly 60% unnecessary epicardial accesses. Therefore, in this subset of patients a previous ce-CMR study should be strongly recommended to plan the VT ablation approach. On the contrary, the low incidence of clinical VTs requiring epicardial ablation in ischemic patients makes the recommendation of pre-procedural ce-CMR to identify patients with scar extending to the epicardium controversial. Finally, epicardial ablation is a less-used technique; knowing the approach needed before beginning the procedure could help in deciding if the patient should be referred to a center with experience in more complex ablations.

Several small studies have shown that the location of HE in ce-CMR images is related to the VA substrate identified with the electroanatomic voltage map.^{10, 11, 18} In addition, a small study in nonischemic patients, only 48% of whom had delayed enhancement indicative of scar, reported that the epicardial scar distribution in 2 patients required an epicardial ablation. However, the results of this study cannot be extrapolated to the general population of patients with scar-related VTs due to its small sample size and the fact that the majority (69%) of patients analyzed had only PVCs as the index

arrhythmia, explaining the low percentage of patients having delayed enhancement and the low percentage needing epicardial ablation¹⁹. In the present study, only 17.5% of patients had frequent PVCs associated with SHD. This explains why all patients had HE in some segment and only 3 (3.8%) patients had the index arrhythmia (PVC in all cases) ablated in a segment without HE. Epicardial ablation was also more frequently needed in our study, probably due to difference in the patient profile.

Diagnostic yield of pre-procedural ce-CMR

The presence of epicardial HE in any segment identified the epicardial origin of the VA with a high sensitivity (80%) and specificity (88.7%). However, when considering a predominant epicardial scar pattern instead of the simple presence of epicardial HE in any segment, the specificity increased to 98.4%, at the cost of a decrease in sensitivity to 66.7%. Although these values are comparable to those obtained with the ECG analysis of the VTs, the major advantage of using ce-CMR is the lack of dependence on 12-lead surface ECG availability and its analytical limitations, especially in fast VTs.^{6, 8}

Sometimes patients have large, complex scar regions with varying distribution patterns through the LV wall, or these scars are present in different segments in the same ventricle. In these cases the information provided by ECG could be useful to determine the segment in which the VA is originating. The classical algorithms for the identification of VA segment of origin by ECG analysis were obtained from patients with ischemic heart disease. In the present study the Miller algorithm was used to identify the segment of VA origin only in ischemic patients, obtaining a 75.5% match with the actual ablation segment. One reason for this low accuracy was that the algorithm is only useful for patients with inferior or anterior infarctions. In our series, 3 of 49 (6.1%) patients had septal infarctions and so the algorithm could not be applied. Another reason for this low accuracy is that according to the adaptation of the 12-segments electrophysiology model to the 17-segment model described here, the algorithm only defines the origin in segments 3, 4, 5, 13, and 14 of the 17-segments model. ECG morphology is not defined for medial segments and basal anterolateral segments. If ECG algorithms to regionalize the segment of origin and applicable to nonischemic patients are developed in the future, the combination of the ECG with the ce-CMR images could determine endocardial versus epicardial origin with even higher sensitivity and specificity. Assuming a hypothetical perfect match between ECG-

suggested segment of origin and the actual successful ablation segment, a sensitivity of 84.6% and a specificity of 100% could be obtained.

Patients with mid-myocardial HE

Mid-myocardial HE in the SOO is not frequent (10% in the present series) and probably depends on the underlying substrate, the preferential location being the interventricular septum. Contrary to previous reports,¹⁹ 8 of the 9 clinical VT ablation attempts in these cases were successful in the present series. This is probably related to mapping from both sides (endocardium/epicardium or RV/LV septum) in all but one of these patients and delivery of radiofrequency from both sides in 4 of the patients. Interestingly, the ablation was always successful at the site in which the distance from the surface to the border/center of the HE region was shorter. This suggests the usefulness of this measurement to deciding the right place for radiofrequency delivery.

On the other hand, a slightly higher percentage of patients remained inducible after ablation when the scar distribution was mid-myocardial in the basal septum. In a previous study a similar percentage of still-inducible nonclinical VA was observed in patients with septal scars.²⁰ In these cases the limitations of ablation could be related not only to septal thickness but also to the proximity of the conduction system and the risk of damaging it, precluding radiofrequency application.

Clinical implications

Obtaining a pre-procedural conventional ce-CMR is of value for planning the VT ablation approach. In nonischemic patients, even the high incidence of epicardial VTs probably do not justify epicardial access before endocardial mapping for all patients, especially with the possibility of using ce-CMR to guide the procedure. In ischemic patients the usefulness could be more limited if clinical VT elimination is the objective, because only a small proportion will require an epicardial ablation. However, if the objective is to render the patient noninducible, ce-CMR could be of value to identify when the scar reaches the epicardium.

Ce-CMR could also be especially useful to identify mid-myocardial scars because it allows measurement of the thickness of the healthy myocardium interposed between the scar and the endocardium/epicardium or RV/LV surface. Finally, systematically obtaining a ce-CMR before cardioverter defibrillator implantation, especially in

secondary prevention, could be a good strategy to anticipate procedural requirements if a VT ablation is needed in the future.

Limitations

The use of the ECG to identify the segment of origin and increase the accuracy in predicting the successful ablation site is limited by the fact that the algorithms available are obtained from ischemic patients.¹⁵ Although there are no algorithms developed to be used in nonischemic patients, it is assumed that the majority of electrophysiologists are able to regionalize the area of interest when the ECG during VT is available. However, even without the ECG information, the sensitivity and specificity of ce-CMR is high enough to be considered for VT ablation planning.

CONCLUSION

Use of ce-CMR helps to identify endocardial versus epicardial VA origin and to plan the approach needed. It also helps in deciding the RV versus LV approach for septal scar-related VA with mid-myocardial HE. Additional benefit could be obtained by taking into account information from the 12-lead ECG to regionalize the segment of origin.

CONFLICT OF INTEREST

David Andreu is employed by Biosense Webster.

FUNDINGS

This study was partially supported by a grant from the “Fondo de Investigación Sanitaria” (FIS 2008–2011, PI080243).

ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to the Medical Imaging core facility of the IDIBAPS for the technical help.

REFERENCES

1. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Pilleggi E. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1996;7:531-536
2. Cano O, Hutchinson M, Lin D, Garcia F, Zado E, Bala R, Riley M, Cooper J, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans D, Marchlinski FE. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:799-808
3. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Tolosana JM, Arbelo E, Brugada J. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5:111-121
4. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, Dello Russo A, Casella M, Mohanty S, Pump A, Hongo R, Beheiry S, Pelargonio G, Santarelli P, Zucchetti M, Horton R, Sanchez JE, Elayi CS, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:132-141
5. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Bella PD, Hindricks G, Jaïs P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck K-H, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij M-J, Schilling R, Soejima K, Wilber D. Ehra/hrs expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2009;11:771-817
6. Berruezo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation*. 2004;109:1842-1847
7. Daniels DV, Lu YY, Morton JB, Santucci PA, Akar JG, Green A, Wilber DJ. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of valsalva: Electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 2006;113:1659-1666
8. Bazan V, Bala R, Garcia FC, Sussman JS, Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans DJ, Zado E, Marchlinski FE. Twelve-lead ecg features to identify ventricular tachycardia arising from the epicardial right ventricle. *Heart Rhythm*. 2006;3:1132-1139
9. Littmann L, Svenson RH, Gallagher JJ, Selle JG, Zimmern SH, Fedor JM, Colavita PG. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observations derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment, and epicardial laser photoablation. *Circulation*. 1991;83:1577-1591
10. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marban E, Tomaselli GF, Lima JAC, Wu KC. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115:2006-2014
11. Andreu D, Berruezo A, Ortiz-Perez JT, Silva E, Mont L, Borrás R, de Caralt TM, Perea RJ, Fernández-Armenta J, Zeljko H, Brugada J. Integration of 3d electroanatomic maps and magnetic resonance scar characterization into the

- navigation system to guide ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:674-683
12. Fernandez-Armenta J, Berruezo A, Ortiz-Perez JT, Mont L, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Brugada J. Improving safety of epicardial ventricular tachycardia ablation using the scar dechanneling technique and the integration of anatomy, scar components, and coronary arteries into the navigation system. *Circulation.* 2012;125:e466-468
 13. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation.* 2002;105:539-542
 14. Brugada J, Berruezo A, Cuesta A, Osea J, Chueca E, Fosch X, Wayar L, Mont L. Nonsurgical transthoracic epicardial radiofrequency ablation: An alternative in incessant ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2036-2043
 15. Miller JM, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Relationship between the 12-lead electrocardiogram during ventricular tachycardia and endocardial site of origin in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1988;77:759-766
 16. Josephson ME, Callans DJ. Using the twelve-lead electrocardiogram to localize the site of origin of ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2005;2:443-446
 17. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *European Heart Journal.* 2005;26:1461-1474
 18. Codreanu A, Odille F, Aliot E, Marie PY, Magnin-Poull I, Andronache M, Mandry D, Djaballah W, Regent D, Felblinger J, de Chillou C. Electroanatomic characterization of post-infarct scars: Comparison with 3-dimensional myocardial scar reconstruction based on magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:839-842
 19. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, Ebinger M, Pelosi F, Chugh A, Jongnarangsin K, Morady F. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: Utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1138-1145
 20. Haqqani HM, Tschabrunn CM, Tzou WS, Dixit S, Cooper JM, Riley MP, Lin D, Hutchinson MD, Garcia FC, Bala R, Verdino RJ, Callans DJ, Gerstenfeld EP, Zado ES, Marchlinski FE. Isolated septal substrate for ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: Incidence, characterization, and implications. *Heart Rhythm.* 2011;8:1169-1176

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Pattern distribution of hyperenhancement (HE) in cardiac magnetic resonance images. A: Endocardial HE. In this case segments 13, 14 and 16 (red arrow) presented endocardial HE. **B: Transmural HE.** The ce-CMR of this patient showed a transmural HE in segment 4 (red arrow) and segment 5. Segment 3 was also affected by endocardial HE. **C: Mid-myocardial HE.** In this case mid-myocardial HE affects segments 2 (red arrow) and 3. Segment 4 is partially affected. **D: Epicardial HE.** Red arrows show epicardial HE in segments 10 and 11. In these images it is also possible to observe mid-myocardial HE in segments 7 and 8.

Figure 2. Adaptation of the electrophysiological 12-segments model to the 17-segment model. Adaptation of the 17-segment model to the anatomical regions described by Miller *et al.* As a limitation of this algorithm, an important number of regions were not identified as a possible VA site of origin.

Figure 3. Example of the identification of the origin of ventricular arrhythmias (VA) using ECG information. Ischemic patient with inferior infarction. A1: ECG of the ventricular tachycardia (VT). The origin of this VT is located in the inferobasal septum (segment 3 in the 17-segment model), according to the Miller algorithm (inferior infarction, left bundle branch block, left superior axis and growing R-wave precordial pattern). B1: ce-CMR basal short-axis image of the patient. The white arrow identifies a transmural hyperenhancement (HE) in the inferobasal septum. C1: Substrate map (big picture) and activation map (small picture) of the VT. It is possible to identify the isthmus of the VT in the inferobasal septum. A block line lesion was performed joining the mitral annulus with a zone of dense scar.

Figure 4. Cardiac Magnetic Resonance and Carto electroanatomic map of two patients with mid-myocardial hyperenhancement (HE) in the successful ablation site. Case A: endocardial ablation of premature ventricular contractions (PVC) originated from the right ventricle (RV). The distance to the boundary of the HE region was shorter from the RV than from the left ventricle (LV). Only radiofrequency ablation (RFA) from the RV was performed. Case B: endocardial ablation from the LV. In this case the distance to the boundary of the HE region was shorter from the LV than from the RV. Both RV and LV were mapped. A previous unsuccessful RFA was attempted

from the RV. After mapping the LV the maximum precocity was obtained in the LV septum and the RFA eliminated the PVC.

Table 1. Patient demographics

Demographic data	N=80
Age (years)	65.6±9.3
Men	27 (90.0%)
Hypertension	23 (76.7%)
Diabetes mellitus	5 (16.7%)
Hyperlipidemia	24 (80.0%)
Clinical arrhythmia with LBBB ECG morphology	34 (42.5%)
Echocardiography data	
LV ejection fraction (%)	41.9±12.8
LV end-diastolic diameter (mm)	61.3±8.2
LV end-systolic diameter (mm)	45.3±10.9
Cardiac magnetic resonance data	
LV ejection fraction (%)	36.8±12.7
LV end-diastolic volume (ml)	216.8±69.0
LV end-systolic volume (ml)	142.0±66.0
Structural heart disease	
Ischemic	51 (63.8%)
Nonischemic	29 (36.2%)

Table 2. Comparison of the endocardial and epicardial site of successful ablation and type of structural heart disease (n=77).

	Endocardial successful ablation	Epicardial successful ablation
Ischemic	46 (93.9%)	3 (6.1%)
Nonischemic	16 (57.1%)	12 (42.9%)

Table 3. Successful ablation site (endocardial vs epicardial) depending on: 1) the presence of segments with epicardial hyperenhancement (HE), 2) the predominance of segments with epicardial HE and 3) the type of HE in the actual or ECG-suggested segment of origin.

		Endocardial successful ablation	Epicardial successful ablation
Segments with HE on ce-CMR	No epicardial segments with HE	55 (94.8%)	3 (5.2%)
	One or more segments with Epicardial HE	7 (36.8%)	12 (63.2%)
Segments with HE on ce-CMR	Minority of segments with epicardial HE	61 (92.4%)	5 (6.2%)
	Majority of segments with epicardial HE	1 (9.1%)	10 (90.8%)
HE on Segment suggested by ECG (n=37)	Absence	2 (100.0%)	0
	Endocardial	6 (100.0%)	0
	Transmural	26 (92.9%)	2 (7.1%)
	Mid-myocardial	0	1 (100.0%)
	Epicardial	0	0
HE on Segment with successful RF ablation	Absence	3 (100.0%)	0
	Endocardial	19 (100.0%)	0
	Transmural	34 (94.4%)	2 (5.6%)
	Mid-myocardial	6 (75.0%)	2 (25.0%)
	Epicardial	0	11 (100.0%)

Table 4. Analysis of patients with mid-myocardial hyperenhancement in the successful ablation segment. The distance from the mapped surface (right ventricle versus left ventricle in a case of septal scar or endocardium versus epicardium in a case of free wall scar) to the center of the hyperenhanced (HE) region is provided as well as the thickness of the healthy tissue interposed between the HE region and the mapped surface at the successful ablation site. Units: mm

Patient	Ablation location	Segment	Scar center to RV endocardium	Scar center to LV endocardium	Scar boundary to RV endocardium	Scar boundary to LV endocardium
1	Endo RV	RVIT	6.32	13.81	5.64	9.10
2	Endo LV	3	6.18	5.89	5.26	4.43
3	Endo LV	2	7.92	5.98	5.72	3.71
4	Endo LV	2	8.01	6.59	5.51	4.77
5	Endo LV	2	9.06	6.82	4.91	3.52
6	Endo LV	2	9.81	7.82	8.55	4.45

Patient	Ablation location	Segment	Scar center to LV endocardium	Scar center to LV epicardium	Scar boundary to LV endocardium	Scar boundary to LV epicardium
7	Epi LV	6	7.07	4.57	4.87	3.04
8	Epi LV	5	5.29	3.59	3.78	2.68

LV: Left ventricle

RV: Right ventricle

RVIT: right ventricle inflow tract

VA: Ventricular arrhythmia

Figure 1:

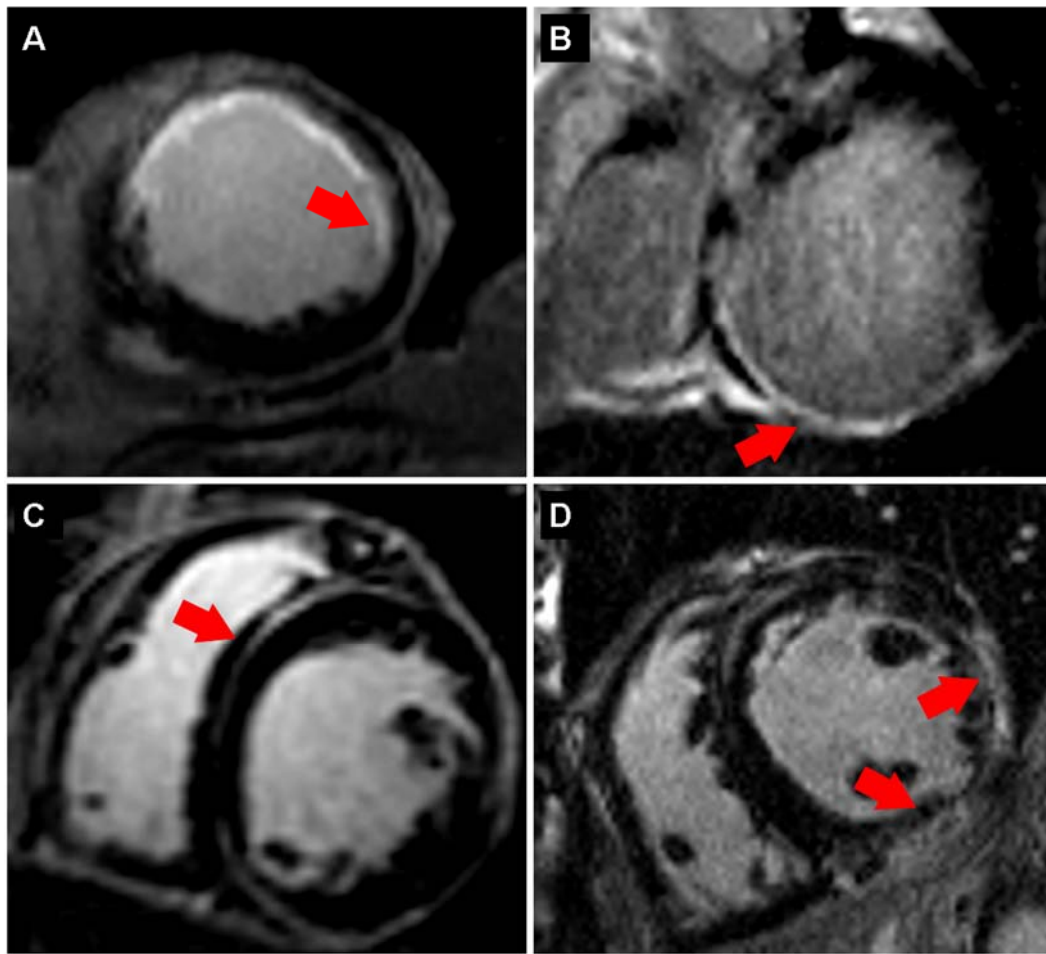


Figure 2:

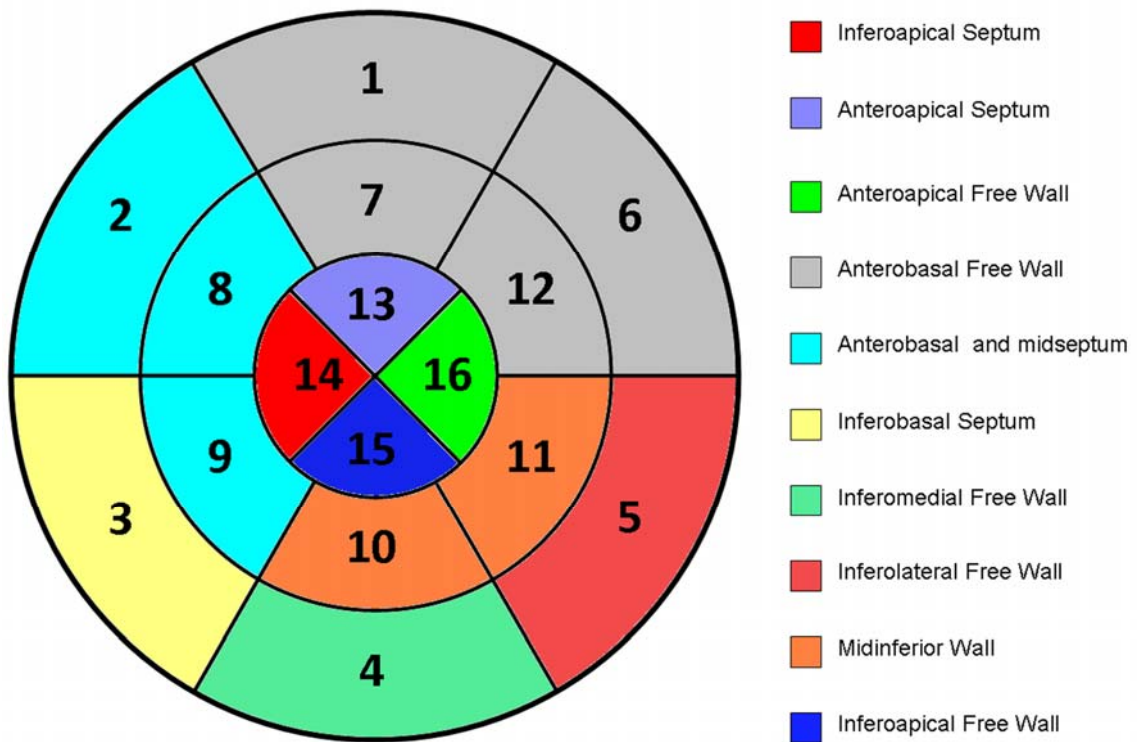


Figure 3:

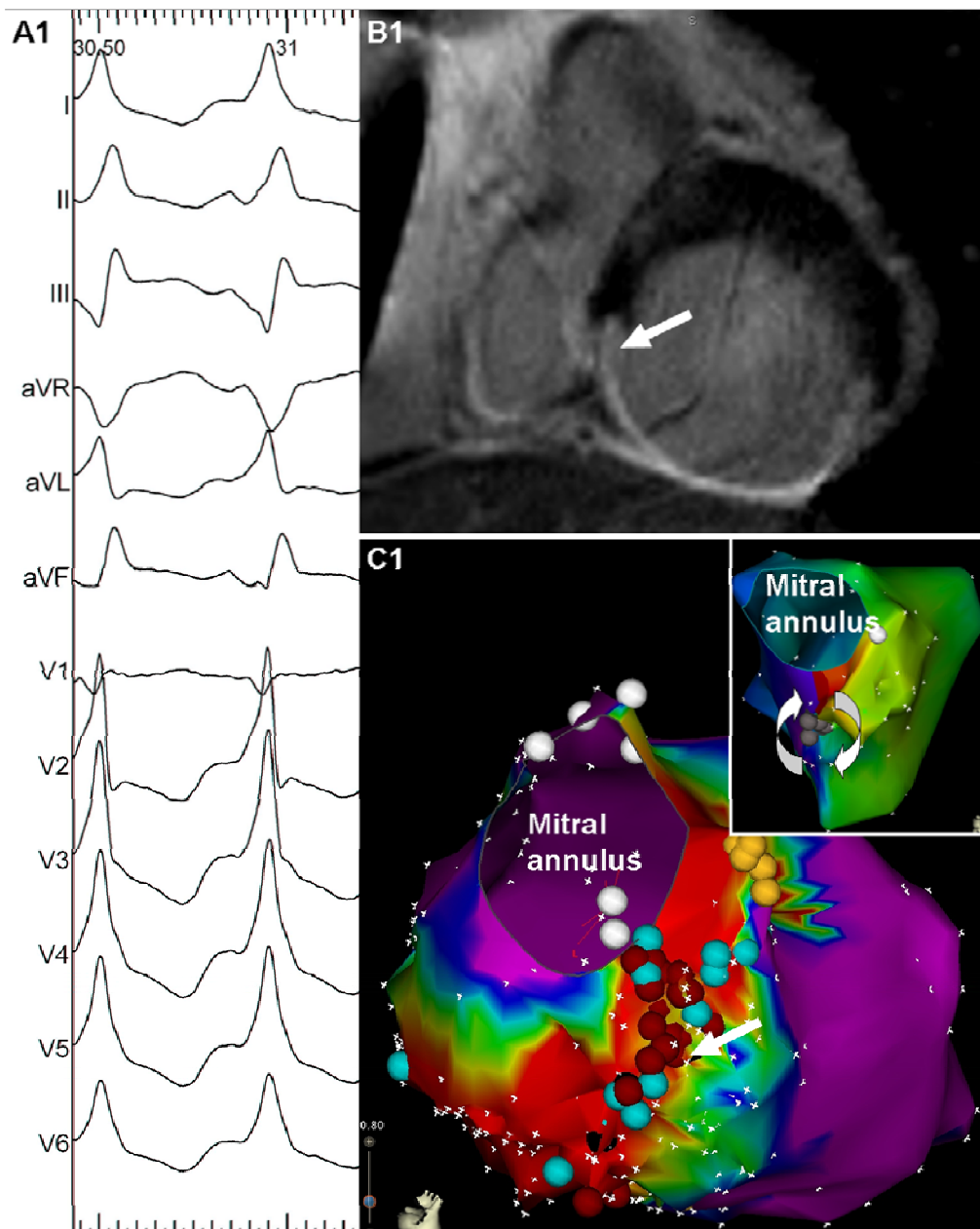
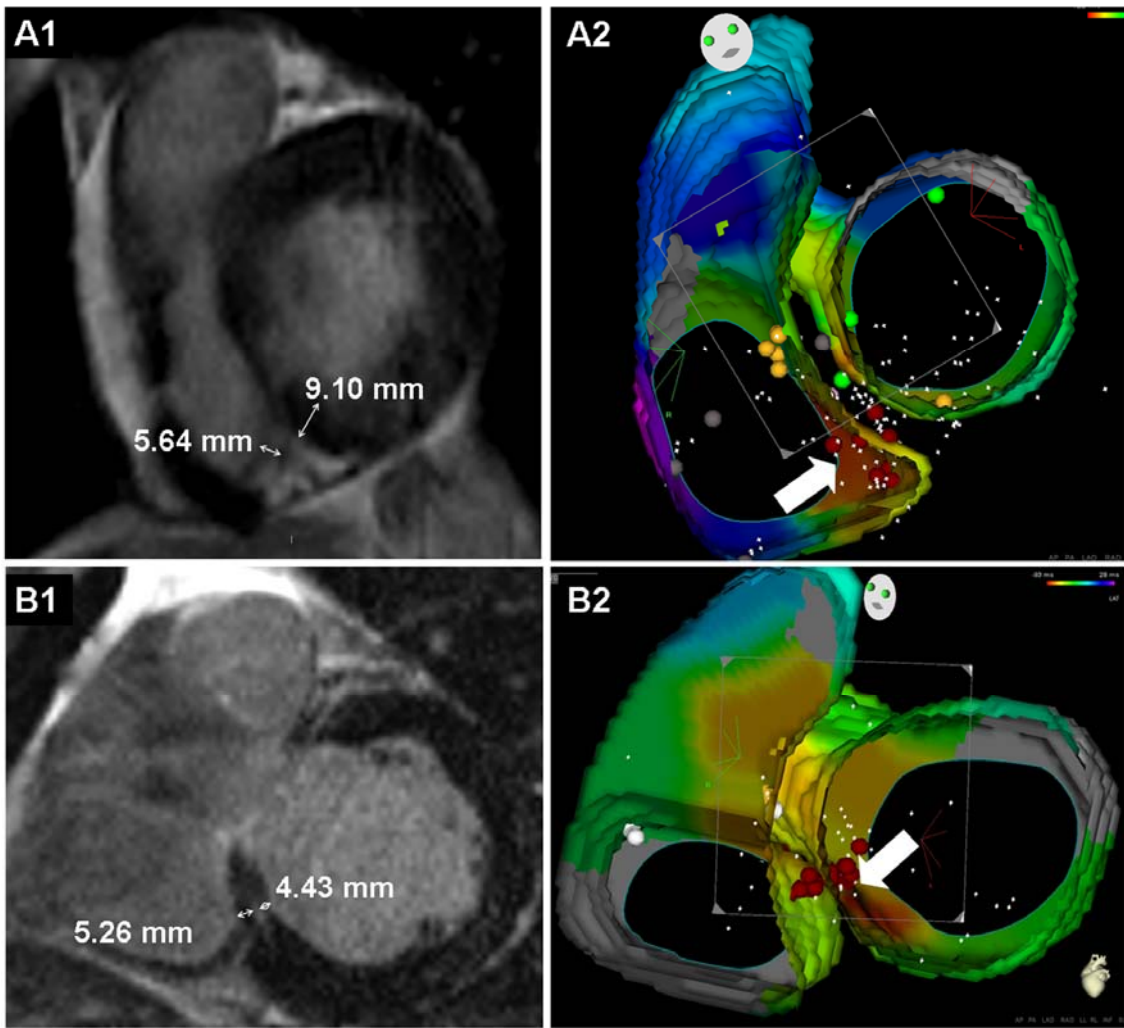


Figure 4:



Integration of 3D Electroanatomic Maps and Magnetic Resonance Scar Characterization into the Navigation System to Guide Ventricular Tachycardia Ablation.

Andreu D, Berruezo A, Ortiz-Pérez JT, Silva E, Mont L, Borràs R, de Caralt TM, Perea RJ, Fernández-Armenta J, Zeljko H, Brugada J.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011 Oct;4(5):674-83.

Integration of 3D Electroanatomic Maps and Magnetic Resonance Scar Characterization Into the Navigation System to Guide Ventricular Tachycardia Ablation

David Andreu, BEng; Antonio Berruezo, MD, PhD; José T. Ortiz-Pérez, MD, PhD; Etelvino Silva, BEng; Lluís Mont, MD, PhD; Roger Borràs, BSc; Teresa María de Caralt, MD, PhD; Rosario Jesús Perea, MD, PhD; Juan Fernández-Armenta, MD; Hrvojka Zeljko, MD; Josep Brugada, MD, PhD

Background—Scar heterogeneity identified with contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (CE-CMR) has been related to its arrhythmogenic potential by using different algorithms. The purpose of the study was to identify the algorithm that best fits with the electroanatomic voltage maps (EAM) to guide ventricular tachycardia (VT) ablation.

Methods and Results—Three-dimensional scar reconstructions from preprocedural CE-CMR study at 3T were obtained and compared with EAMs of 10 ischemic patients submitted for a VT ablation. Three-dimensional scar reconstructions were created for the core (3D-CORE) and border zone (3D-BZ), applying cutoff values of 50%, 60%, and 70% of the maximum pixel signal intensity to discriminate between core and BZ. The left ventricular cavity from CE-CMR (3D-LV) was merged with the EAM, and the 3D-CORE and 3D-BZ were compared with the corresponding EAM areas defined with standard cutoff voltage values. The best match was obtained when a cutoff value of 60% of the maximum pixel signal intensity was used, both for core ($r^2=0.827$; $P<0.001$) and BZ ($r^2=0.511$; $P=0.020$), identifying 69% of conducting channels (CC) observed in the EAM. Matching improved when only the subendocardial half of the wall was segmented (CORE: $r^2=0.808$; $P<0.001$ and BZ: $r^2=0.485$; $P=0.025$), identifying 81% of CC. When comparing the location of each bipolar voltage intracardiac electrogram with respect to the 3D CE-CMR-derived structures, a Cohen κ coefficient of 0.70 was obtained.

Conclusions—Scar characterization by means of high resolution CE-CMR resembles that of EAM and can be integrated into the CARTO system to guide VT ablation. (*Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:674-683.)

Key Words: ventricular tachycardia ablation ■ cardiac magnetic resonance ■ conducting channels

Most ventricular tachycardia (VT) episodes in patients with structural heart disease are related to a myocardial scar, even in cases of a focal origin.¹ In these patients, electroanatomic mapping (EAM) is commonly used and helpful in guiding the ablation procedure. Through a color-coded display of the intracardiac electrogram (EG), EAM systems allow depiction of cardiac anatomy and myocardial integrity using 3D maps of the cardiac chambers. Areas of interest show reduced EG amplitude in voltage maps and are considered a surrogate of myocardial scar.^{2,3} An accurate high-density map of low voltage areas is key in identifying slow conduction zones inside the scar, also called conducting channels (CC). These CC display a higher voltage amplitude than the surrounding area and are the target for ablation in scar-related VTs.⁴ However, point-by-point mapping is cumbersome, requires considerable skill, and is highly time-consuming.

Clinical Perspective on p 683

Depiction, quantification, and characterization of scar heterogeneity with contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (CE-CMR) has been demonstrated to have predictive value for ventricular arrhythmia inducibility and clinical events during follow-up⁵⁻⁷ and has a good correlation with histology in animal models as well.⁸ It also has been suggested that integration of scar depiction by CE-CMR into the EAM system could be of value in guiding the VT ablation procedure.^{9,10} However, feasibility of the real-time integration of scar components, infarct core (CORE) and border zone (BZ), into the navigation system to facilitate CC identification has not been tested yet. Most CE-CMR techniques are limited by insufficient spatial resolution or incomplete left ventricular (LV) coverage during acquisition, leading to partial volume effect and shifting artifacts between

Received December 3, 2010; accepted August 15, 2011.

From the Arrhythmia Section, Cardiology Department, Thorax Institute (D.A., A.B., J.T.O.-P., E.S., L.M., R.B., J.F.-A., H.Z., J.B.) and Radiology Department (T.M.d.C., R.J.P.), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Correspondence to Antonio Berruezo, MD, PhD, Thorax Institute, Hospital Clínic, University of Barcelona, Cardiology Department-Arrhythmia Section, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail berruezo@clinic.ub.es

© 2011 American Heart Association, Inc.

Circ Arrhythm Electrophysiol is available at <http://circep.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCEP.111.961946

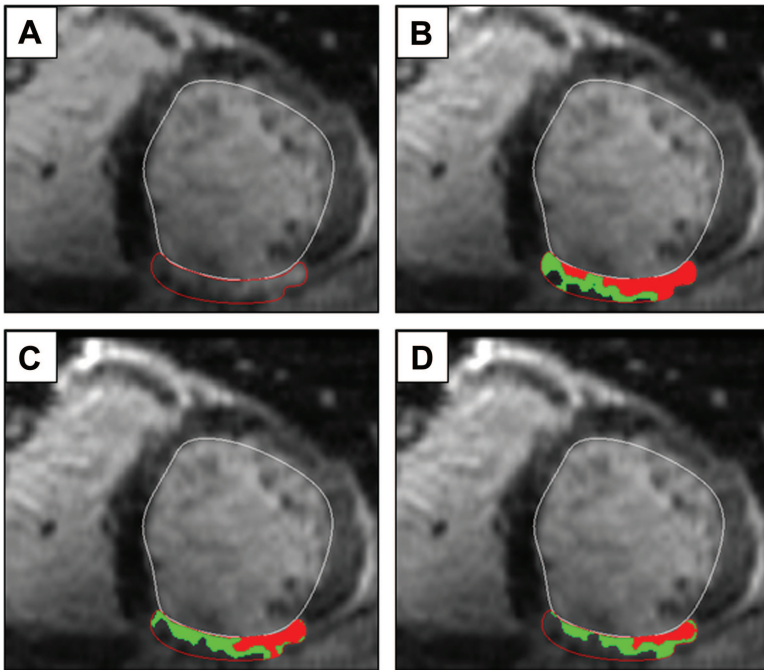


Figure 1. Algorithms applied to a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (CE-CMR) image. **A**, Manual segmentation applied to a CE-CMR image, both left ventricle endocardium and scar (white and red areas, respectively). **B**, **C**, and **D**, Same images postprocessed by an algorithm using 50%, 60%, and 70% of maximum signal intensity, respectively.

slices that preclude appropriate 3D reconstruction and integration into the EAM system. The purpose of the study was to develop the postprocessing tools to permit scar tissue segmentation, characterization, and integration into the EAM, based on a free-breathing, navigator-gated, high spatial resolution CE-CMR technique. Given that EG analysis is currently the gold standard in guiding the VT ablation, we aimed at defining the best correlation between CE-CMR and bipolar voltage maps for scar tissue characterization.

Methods

Patient Population

In our institution, patients with recurrent clinical VT are enrolled in an ongoing study to evaluate the usefulness of a preprocedure CE-CMR in guiding the VT ablation procedure. The local ethics committee approved the study protocol and all included patients signed the informed consent. We prospectively included 12 consecutive patients older than 18 years with documented myocardial infarction who had recurrent VT and for whom a 3T CE-CMR study was available. We excluded carriers of implantable devices as well as subjects with other classical contraindications to CE-CMR.

CE-CMR Acquisition Protocol

All subjects underwent CE-CMR examination at a mean of 3 ± 2 days before the VT ablation procedure using a 3T clinical scanner

(Magnetom Trio, Siemens Healthcare) equipped with advanced cardiac software and a dedicated cardiac 12-element phased array coil. Seven minutes after intravenous administration of gadodiamide-DTPA (Omniscan, Amersham Health) at a dose of 0.2 mmol/kg, a whole-heart, high spatial resolution, delayed-enhanced study was conducted using a commercially available free-breathing, navigator-gated, 3D inversion-recovery, gradient echo technique.^{11,12} The 3D slab was acquired in the transaxial direction, with a 256×256 pixels matrix size and minimized field of view. A Cartesian trajectory was used to fill the k-space and the phase-encoding (y) direction was anteroposterior. The acquired voxel size was adjusted to achieve an isotropic spatial resolution of $1.4 \times 1.4 \times 1.4$ mm. A set of images was reconstructed in the LV short-axis orientation with 1.4-mm slice thickness (typically 50–70 images) for subsequent image processing. The mean acquisition time was 18 ± 9 minutes, depending mainly on the breathing pattern and the presence of arrhythmias during the study. To compensate for the expected long acquisition time, we added 30 ms to the nominal value necessary to null normal myocardium as derived from a TI-scout sequence, typically at 320 ms. Other typical sequence parameters were as follows: repetition time, 2.6 ms; echo time, 0.9 ms; flip angle, 15° ; bandwidth, 810 Hz/pixel; and 51 k-space lines filled per heartbeat. Image acquisition was ECG gated to end-diastole to minimize cardiac motion. Respiratory synchronization was performed for every other heartbeat using a crossed-pair navigator approach. The dataset was acquired during expiration and generalized autocalibrating partially parallel acquisition (GRAPPA); an acceleration factor of 2 was used to speed up data acquisition. The scan could not be completed in 1 patient with

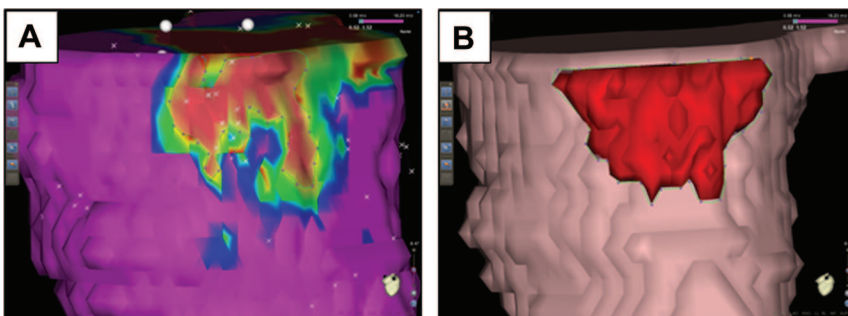


Figure 2. Area measurement method. **A**, CORE scar area measurement of the electroanatomic voltage map is being made over the projection on the left ventricle cardiac magnetic resonance-derived structure. **B**, Area measurement of the CORE of the 3D scar structure derived from the cardiac magnetic resonance acquisition.

Table 1. Patient Demographics (n=10)

Demographic data	
Age, y	64.8±10.6
Men	9 (90%)
Hypertension	6 (60%)
Diabetes mellitus	2 (20%)
Hyperlipidemia	6 (60%)
Echocardiography data	
LV ejection fraction, %	39.1±15.1
LV end-diastolic diameter, mm	64.4±9.3
LV end-systolic diameter, mm	45.6±7.2
Cardiac magnetic resonance data	
LV ejection fraction, %	36.7±16.4
LV end-diastolic volume, mL	184.1±61.6
LV end-systolic volume, mL	122.1±65.1
LV mass, g	151.2±27.0
LV indicates left ventricular.	

claustrophobia. Another patient had an irregular breathing pattern resulting in an image quality too poor to be postprocessed. In the remaining 10 patients the image quality was adequate.

CE-CMR Image Processing

The reformatted slab in the short-axis orientation was exported into DICOM format. Images were processed with a self-customized software (TCTK, Tissue Characterization Tool Kit, Barcelona) based on MATLAB (The MathWorks, Natick, MA). Briefly, an experienced operator manually outlined the endocardial border of the LV in all sequential short-axis slices to generate a dataset of the anatomy of the LV cavity. Then the scar was roughly outlined, and an automatic discriminator algorithm was applied to the scar region, defining 3 types of tissue—CORE, BZ, and healthy myocardium—to obtain a second dataset corresponding to the scar region.

The algorithm uses an automatic method based on an adjustable percentage of the maximum voxel signal intensity (MSI) of the scar region to define the threshold between the CORE and the BZ. In previous studies, the threshold was set at 50% of the MSI.^{5,8} In the present study, 3 different cutoff values were analyzed: 50, 60, and 70. Three distinct datasets were obtained for each patient (50% MSI, 60% MSI, and 70% MSI). Figure 1 shows an example of the images obtained with the different algorithms applied to a CE-CMR image. Similarly, based on previous studies,^{5,7} the threshold between the BZ and the healthy myocardium was defined as two-thirds of the

threshold between CORE and BZ. Voxels with signal intensity (SI) between the MSI and the CORE-BZ threshold are labeled as CORE. Similarly, voxels with SI between the CORE-BZ and BZ-healthy myocardium thresholds are labeled as BZ. Afterward, voxels considered as CORE and BZ are assigned a different and known SI (eg, 2000 and 2500). Voxels from other areas remain at their original SI. All sets of images are then exported into DICOM format and imported into the CARTO system (Biosense Webster, Diamond Bar, CA) before beginning the electrophysiological study. Using the CartoMerge module, the LV anatomy is segmented and exported. Using the voxel intensity filters of this module and setting them to only obtain voxels with known SI (eg, 2000 for CORE and 2500 for BZ), it is possible to obtain the 3D-CORE and 3D-BZ structures.

Electrophysiological Study and Substrate Mapping

A dose of 10 mg diazepam was administered before the electrophysiology procedure. The VT ablation procedure was performed under intravenous conscious sedation using midazolam and a perfusion of fentanyl. A multipolar diagnostic catheter was positioned at the right ventricular (RV) apex, and electrophysiology testing was performed at the beginning of the procedure. A programmed RV stimulation with basal trains (600–500–430) and up to 3 ventricular extrastimuli until refractory period or 200 ms and burst pacing was used for VT induction. The stimulation protocol continued until completed or clinical VT was induced. VT was then stopped, and an LV substrate map was obtained. A transseptal access was performed in all cases, and a steerable introducer (Agilis Sheet, St Jude Medical Inc, St Paul, MN) was used to facilitate endocardial mapping maneuvers. An endocardial high-density 3D electroanatomic bipolar voltage map of the LV was obtained during stable sinus rhythm using the CARTO system. All induced VTs were targeted. The same RV stimulation protocol was used to test for acute results after ablation.

Scar Area Measurement

Three LV landmarks were coregistered in the CE-CMR and EAM datasets: the LV apex, mitral annulus, and the aortic annulus. A map of the aorta or the RV was obtained for registration purposes to avoid a long axis rotation between the 3D-LV shell and the EAM. After landmark fitting, a more precise surface adjustment was made. Manual adjustment was allowed, and a slight rotation and/or displacement to match the LV CE-CMR shell with the LV EAM was required in 3 cases. We used standard voltage thresholds to define the scar on EAM: <0.5 mV for the CORE and 0.5–1.5 mV for the BZ.

To account for mismatch registration driven by the inner position of some points of the EAM, it was projected over the CE-CMR-derived 3D-LV dataset, and the projected areas of CORE and BZ were then measured (Figure 2).

Table 2. Agreement Analysis Between Electroanatomic Voltage Mapping and CE-CMR

	r^2	P	Regression Line		Bland-Altman Analysis, cm ²		
			M	C	Bias	Sup	Inf
CMR CORE–50% MSI	0.811	<0.001	1.225	11.505	–15.5	–7.9	–23.1
CMR CORE–60% MSI	0.827	<0.001	0.877	7.964	–5.8	–0.75	–10.8
CMR CORE–70% MSI	0.594	0.009	0.354	5.219	6.1	14.7	–2.5
CMR Half-CORE–60% MSI	0.808	<0.001	0.923	5.663	–4.3	1.2	–9.8
CMR BZ–50% MSI	0.594	0.009	0.179	1.546	12.2	22.5	1.9
CMR BZ–60% MSI	0.511	0.020	0.388	6.994	3.2	12.1	–5.7
CMR BZ–70% MSI	0.523	0.016	0.645	12.845	–7.5	1.8	–16.8
CMR Half-BZ–60% MSI	0.485	0.025	0.374	9.337	1.1	10.2	–8.0

CE-CMR indicates contrast-enhanced cardiac magnetic resonance; BZ indicates border zone of the scar; MSI, maximum signal intensity; M, slope of the regression line; C, constant of the regression line; r , Pearson correlation coefficient; Sup, superior limit of the 95% confidence interval; and Inf, inferior limit of the 95% confidence interval.

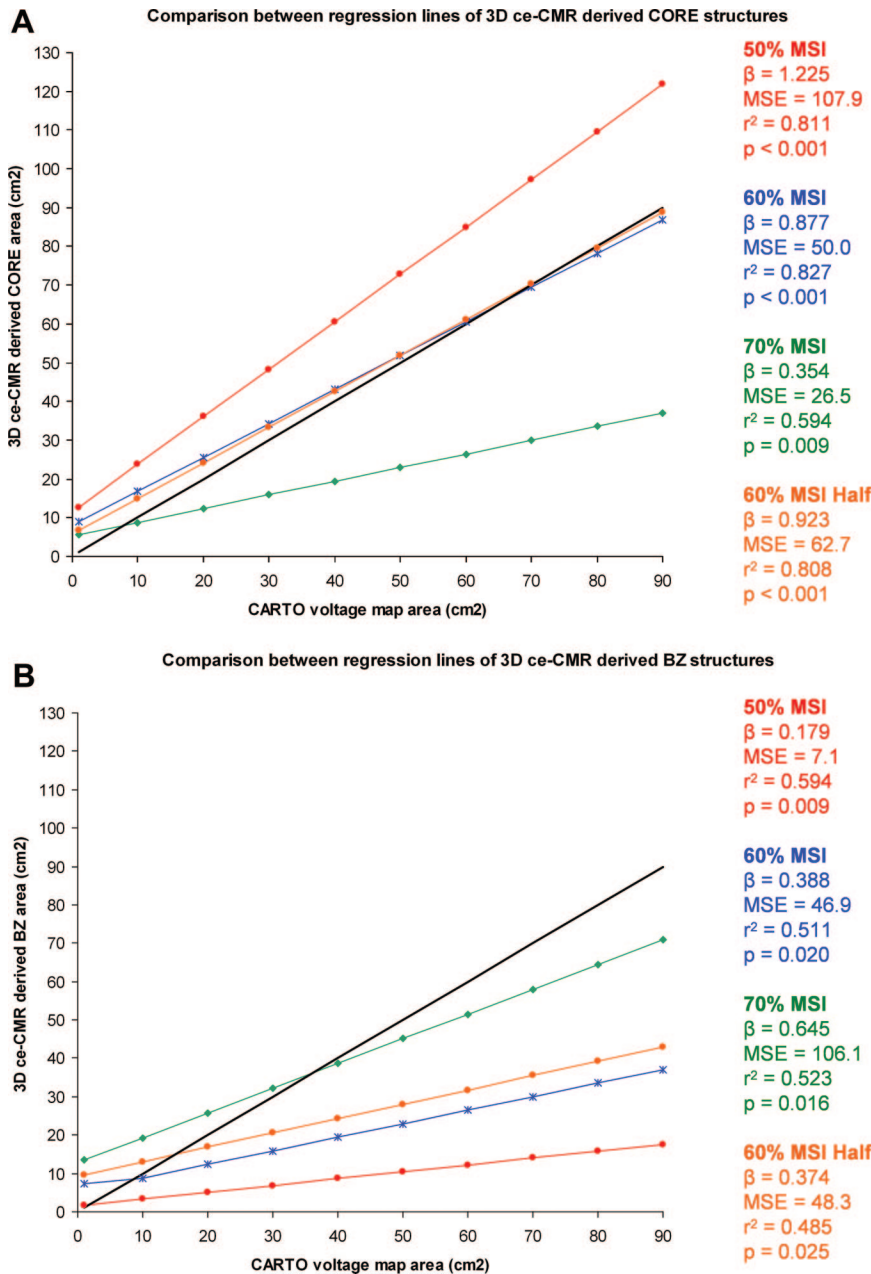


Figure 3. Comparison between regression lines using different cutoff values. **A**, Regression lines for the 3D-CORE structures using values of 50%, 60%, and 70% of the maximum signal intensity (MSI) and 60% MSI considering only the subendocardial half-wall thickness. **B**, Regression lines for the 3D border zone (BZ) structures using values of 50%, 60%, and 70% MSI and 60% MSI and considering only the subendocardial half-wall thickness. β coefficient indicates slope of the regression line; MSE, mean square error; and r^2 , square Pearson coefficient.

Subendocardial Scar Area Measurement

Because endocardial bipolar voltage maps only accurately reflect myocardial activation of the subendocardium, an additional analysis was performed of the CE-CMR data, restricted to the endocardial half of the entire left LV wall (epicardial half in 1 case). The algorithm applied was the one that obtained the best match with the full myocardial thickness.

Electrogram Location

The location of every EG with respect to the 3D CE-CMR-derived scar structures, using the best threshold, was analyzed. Location and bipolar voltage were categorized in CORE, BZ, and healthy tissue.

CC Identification

CCs were identified on the EAM by means of voltage criteria (a corridor of BZ surrounded by voltage areas <0.5 mV and connected by at least 2 sites to the healthy myocardium). For each CC, the following data were collected and analyzed using dual-observer

methodology: (1) location based on the 17-segment classification, (2) identification of CC on the CE-CMR-derived scar structures, (3) orientation (parallel to short or long axis), (4) matching between the surface ECG morphology obtained with pace mapping in the CC exit and the clinical VT, (5) radiofrequency ablation on the CC, and (6) the relationship between the CC and clinical VT. CC on the MRI was considered in the presence of (1) a corridor of BZ surrounded by CORE tissue or CORE plus mitral annulus and (2) a connection to the healthy tissue by at least 2 sites. Discrepancy was resolved by the intervention of a third observer.

Statistical Analysis

Analysis was performed using SPSS 16.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL). Continuous variables are presented as mean \pm SD or median (interquartile rank), unless otherwise specified. The relationship between EAM and CE-CMR areas was assessed by Pearson correlation and Bland-Altman analysis. Single measures were obtained from all patients to perform the regression analysis. A Cohen κ coefficient was calculated to evaluate the agreement between the

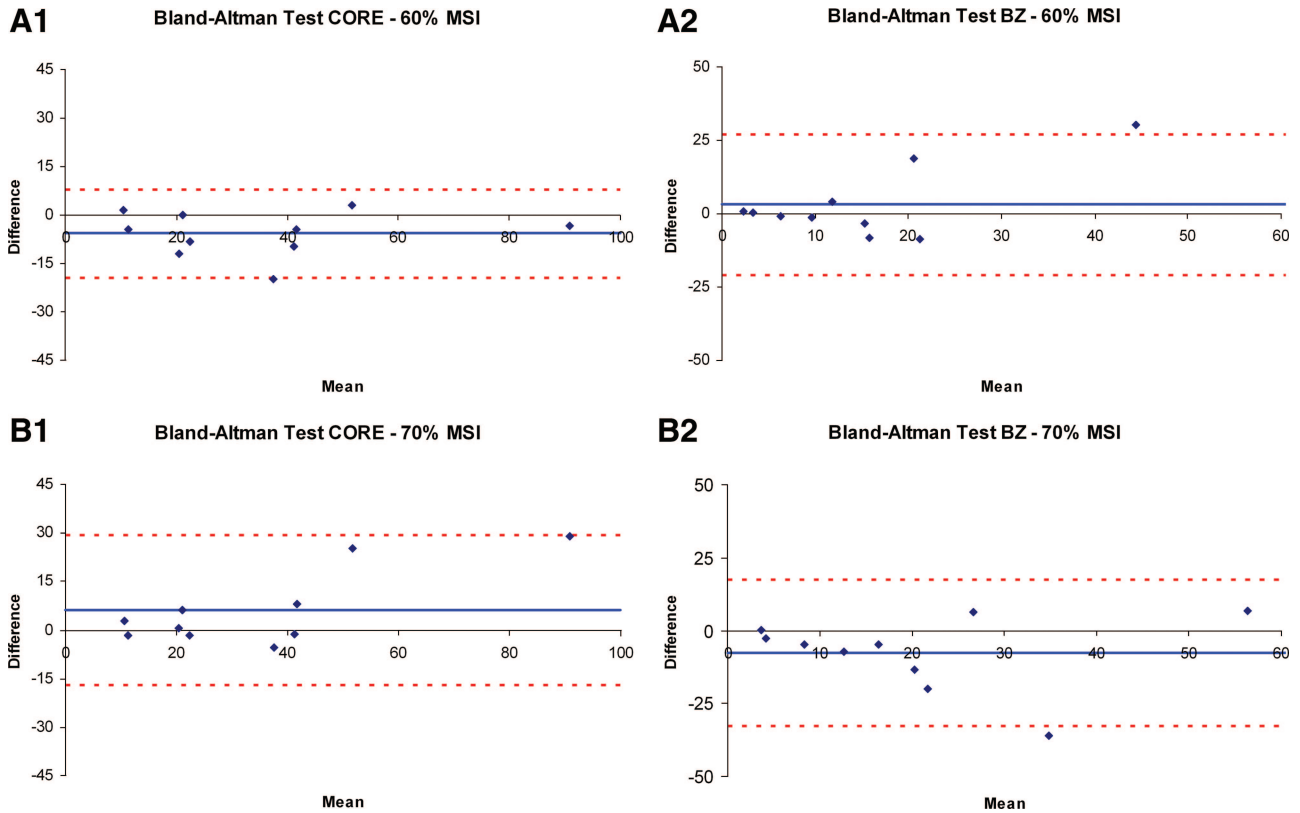


Figure 4. Bland-Altman plots of measures using the most relevant cutoff values. **A1** and **A2**, Bland-Altman plots using a cutoff value of 60% of maximum signal intensity (MSI) for the CORE and border zone (BZ), respectively. **B1** and **B2**, Bland-Altman plots using a cutoff value of 70% of MSI for the CORE and BZ, respectively (units are cm²).

bipolar voltage of the EAM and the SI on the CE-CMR. A probability value <0.05 was considered significant.

Results

Ten patients were included. Patient demographics are described in Table 1.

The median procedure time was 205.0 (126.5–217.5) minutes, and the median number of points collected per EAM was 467.5 (300.0–553.3). The median number of ablation lesions and radiofrequency time was 11.0 (7.5–23.5) and 319.0 (233.0–692.0) seconds, respectively. The median fluoroscopy time was 13.0 (9.8–27.5) minutes. Of the 10

patients, 9 had inducible VTs during the stimulation protocol. In total, 10 different VTs were induced in these patients, and in 1 case an epicardial approach was necessary. Noninducibility of the clinical VT or any other VT was achieved in all and 90% of cases, respectively. In 6 (60%) patients, an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) was implanted after the procedure. Three patients who did not undergo ICD implantation had well-tolerated VTs and preserved systolic function. One patient did not undergo ICD implantation because of a low life expectancy and comorbidities criteria. After the VT ablation, all patients continued on treatment with β -blockers, and 1 patient was still inducible and was treated with amiodarone. Patients with and without ICD were followed every 6 months. During a follow-up of 14.5 (11.8–17.0) months, none of the patients had VT recurrences.

Scar Analysis Results

The mean distance between the surface of the LV EAM and the surface of the 3D-LV endocardial shell after landmark and surface registration was 3.41±2.86 mm.

The total number of endocardial points acquired was 4364, with 1108 (25.4%) being location-only. The number of EGs with a voltage ≤0.5 mV was 778 (17.8%); 1103 points (25.3%) had a 0.5–1.5 mV, and 1375 points (31.5%) had >1.5 mV.

The mean density of points taken in the BZ, CORE and healthy tissue was 11.0±8.9, 5.1±1.8, and 1.1±0.5 points per cm², respectively. Assuming an equidistant distribution of

Table 3. Comparison Between Electrogram Location and Bipolar Voltage, Using the Cutoff Value of 60% of Maximum Signal Intensity and Considering Only the Subendocardial Half-Wall Thickness

Location on CE-CMR-Derived Structures	Electrogram Voltage		
	CORE <0.5 mV	BZ >0.5, ≤1.5 mV	Healthy >1.5 mV
CORE	662 (85.1%)	239 (21.7%)	42 (3.0%)
BZ	103 (13.2%)	730 (66.2%)	119 (8.7%)
Healthy tissue	13 (1.7%)	134 (12.1%)	1214 (88.3%)
Total	778 (100%)	1103 (100%)	1375 (100%)

CE-CMR indicates contrast-enhanced cardiac magnetic resonance; CORE, core of the scar; and BZ, border zone of the scar. Healthy indicates normal myocardium.

Cohen κ coefficient=0.70.

Table 4. Characteristics of the Conducting Channels Observed in the Electroanatomic Voltage Maps

Patient	Segment Location	Observed on CE-CMR (Location)				CC Orientation	PM-VT Match	RFA on CC	VT-Related
		50% MSI	60% MSI	70% MSI	60% MSI Half				
2	1, 2	No-(C)	Yes-(BZ)	No-(BZ)	Yes-(BZ)	Long-axis	No	Yes	Yes
3	4, 10	No-(C)	No-(C)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Long-axis	Yes	Yes	Yes
4	4, 10	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	No-(BZ)	Yes-(BZ)	Long-axis	Yes	Yes	Yes
4	4, 5	No-(C)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Short-axis	Yes	Yes	Yes
4	3	No-(C)	No-(C)	No-(C)	No-(C)	Short-axis	No	Yes	No
5	10, 11	No-(C)	No-(C)	Yes-(BZ)	No-(C)	Short-axis	Yes	Yes	Yes
6	14	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Long-axis	Yes	Yes	Yes
6	16	No-(C)	No-(C)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Short-axis	No	Yes	No
7	10	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Long-axis	No	Yes	Yes
7	9	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	No-(BZ)	Yes-(BZ)	Long-axis	No	Yes	No
8	16	No-(C)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Long-axis	No	Yes	Yes
8	13, 14	No-(C)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Short-axis	No	Yes	No
8	15	No-(C)	No-(BZ)	No-(BZ)	No-(BZ)	Long-axis	No	Yes	No
9	3, 4	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	No-(BZ)	Yes-(BZ)	Short-axis	No	Yes	Yes
9	10	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	No-(BZ)	Yes-(BZ)	Short-axis	No	Yes	No
10	3	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Yes-(BZ)	Short-axis	Yes	Yes	Yes

CE-CMR indicates contrast-enhanced cardiac magnetic resonance; CC, conducting channels; CC orientation, parallel to the short or the long axis; PM-VT Match, good match between the morphology obtained with pace mapping (PM) maneuvers in the conducting channel (CC) exit and the clinical ventricular tachycardia (VT); RFA on CC, if radiofrequency energy was delivered in the CC exit; VT-related, if the CC participated as an isthmus of a clinical VT; C, core of the scar; and BZ, border zone of the scar.

No CC were observed in patient 1.

points, the area resolution for the BZ and CORE was 0.09 and 0.20 cm², respectively. The mean difference in areas obtained using an intensity threshold of 50% to 60% was -9.6 ± 6.9 cm² for CORE and 8.9 ± 7.3 cm² for BZ. Increasing the intensity threshold from 60% to 70%, the mean difference between areas was -11.9 ± 9.5 cm² for CORE and 10.74 ± 8.6 cm² for BZ. Therefore, changes in the area size from CE-CMR could be detected with the EAM area resolution.

Table 2 shows the agreement between the EAM and CE-CMR in defining CORE and BZ, and Figure 3 shows the comparison between the different regression lines obtained for each cutoff value. The MSI cutoff value of 60% yielded the highest correlation between EAM and CE-CMR areas to discriminate between CORE and BZ ($r^2=0.827$; $P<0.001$). Figure 4 shows the Bland-Altman analysis between EAM and CE-CMR for the CORE and BZ with cutoff values of 60% and 70% MSI. The MSI cutoff value of 60% showed the best agreement for both CORE and BZ. The disagreement between Bland-Altman and regression analysis of the BZ using a cutoff value of 60% MSI can be explained by an outlier situated at the extreme of the regression line (Figure 4A2). That case penalizes the slope of the regression line dramatically, due to the limited number of cases analyzed.

The agreement improved when only the subendocardial half-wall of the LV from the CE-CMR images was analyzed (Table 2). In 3 patients (30%), the scar was completely subendocardial and therefore there were no differences with the whole wall segmentation for scar area measurements. However, the global result of this method was a slight improvement, with less than 10% difference between 3D-CORE surface scar areas and that of the EAM.

The mean CORE/BZ area ratio on the EAM was 1.30 ± 0.86 . Using 50%, 60%, and 70% of MSI, the mean CORE/BZ area ratio was 10.32 ± 9.53 , 1.96 ± 0.80 , and 0.59 ± 0.28 , respectively. The best mean CORE/BZ area ratio similarity was obtained when a threshold of 60% of MSI was used and only the subendocardial half-wall was considered (1.66 ± 0.96).

Electrogram Location Agreement

Table 3 shows the EG location agreement analysis. A Cohen κ coefficient of 0.70 was obtained. Bipolar voltage EGs <0.5 had the best location agreement with the 3D-CORE. A significant disagreement was found for bipolar voltage EGs between 0.5 and 1.5 mV, with 21.7% located on 3D-CORE, which was probably due to a far-field effect.

CC Identification

Table 4 shows the results of this analysis. Of the 16 CC observed in the EAM, 13 (81%) could be identified on the 3D CE-CMR-derived scar reconstruction when the cutoff value of 60% MSI was used and only the half-subendocardial wall was considered. Using the cutoff values of 50%, 60%, and 70%, 7 (44%), 11 (69%), and 9 (56%) CC were observed, respectively. Eleven CC observed in the EAM (69%) were related to clinical VTs, and all of them were ablated.

A representative 3D EAM and processed CE-CMR 3D image for each case is shown in Figure 5. A good correspondence between both methods can be observed for both CORE and BZ shape and location as well as for CC identification.

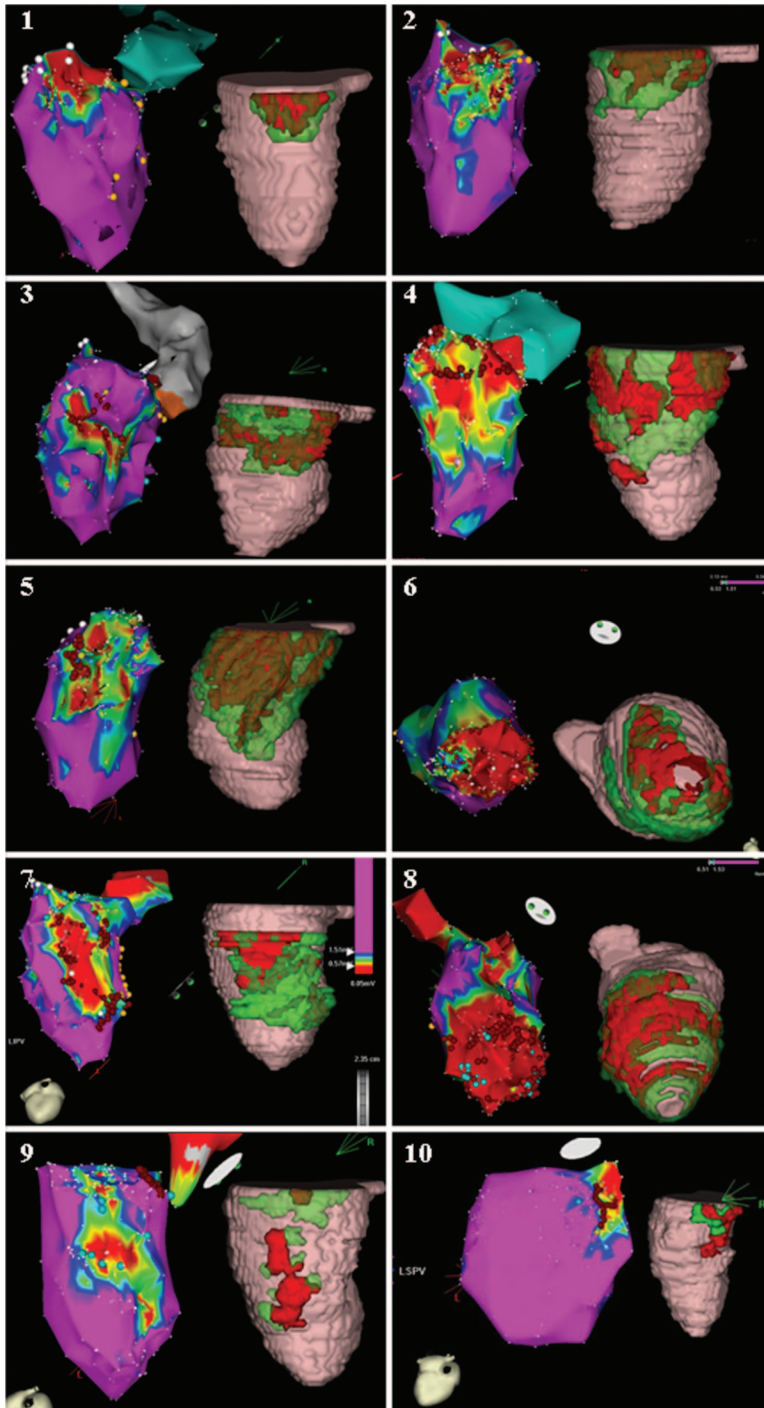


Figure 5. Comparison between electroanatomic voltage maps and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (CE-CMR)-derived structures for all cases. The CE-CMR structures were obtained using a cutoff value of 60% maximum signal intensity with only the subendocardial half-wall. **Image 10** shows the epicardial case.

Discussion

The present study proves that accurate 3D scar tissue characterization can be achieved by means of CE-CMR. In addition, different scar components can be integrated online into the CARTO navigation system. Using image registration we identified the algorithm obtaining the best agreement between CE-CMR and EAM to define the CORE and BZ, therefore allowing CC depiction. These preliminary results are the basis for further attempts to use CE-CMR-derived data to guide VT ablation procedures.

A large body of evidence exists showing that substrate mapping is a good guide to perform VT ablation proce-

dures.^{13–15} During substrate mapping, bipolar voltage maps are considered a surrogate of myocardial characterization and standard cutoff values of <0.5 mV and <1.5 mV are commonly used to identify the dense scar (CORE) and the intermediate viable BZ, respectively.¹³ The bipolar voltage maps obtained with these criteria have been demonstrated to be useful in identifying CC in the setting of ischemic cardiomyopathy and these CC are an appropriate target for VT ablation.⁴ However, scar characterization by means of EAM is time-consuming and requires considerable skill and effort. Alternatively, methods such as nuclear perfusion imaging or CE-CMR have been proposed for scar charac-

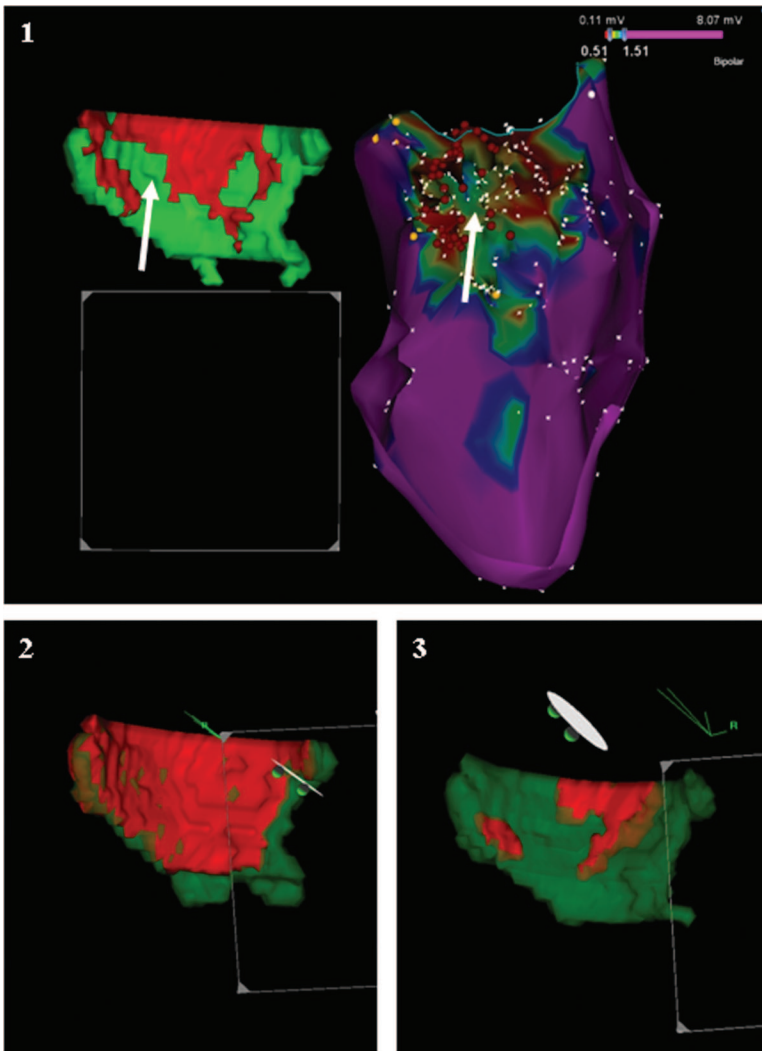


Figure 6. Comparison of 3D contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (CE-CMR)-derived scar reconstructions with different cutoff values. Endocardial view of the scar on the electroanatomic map and the same view of the 3D CE-CMR-derived scar reconstruction. **Panel 1,** Scar reconstruction obtained using 60% of the maximum signal intensity (MSI) and considering only the subendocardial half-wall thickness. **White arrows** show the ventricular tachycardia (VT)-related conducting channel inside the scar. Radiofrequency ablation lesions were deployed at this level, rendering the VT noninducible. **Panel 2,** Scar reconstruction using the 50% MSI. In this case, no conducting channel is observed. **Panel 3,** Scar reconstruction using the 70% MSI. In this case, a less accurate delineation of the conducting channel can be observed.

terization. In this regard, CE-CMR offers better spatial resolution, making the technique best suited for this purpose. Despite the exquisite scar depiction and histological precision shown in animal studies,¹⁶ the truth is that image quality remains an issue when the technique has been applied in the clinical arena. Several factors are responsible for this. Partial-volume effects on the standard thickness short-axis slices can lead to overestimation of

BZ areas.¹⁷ In addition, multiple breath-holds are needed when using classic fast low-angle shot (FLASH) segmented inversion recovery techniques that cause shifting of artifacts between slices.¹⁸ Multislice acquisition using subsecond inversion recovery steady-state free-precession sequences can overcome this problem, but these techniques are also hampered by insufficient spatial resolution¹⁹ and limited signal-to-noise ratio at 1.5 T.

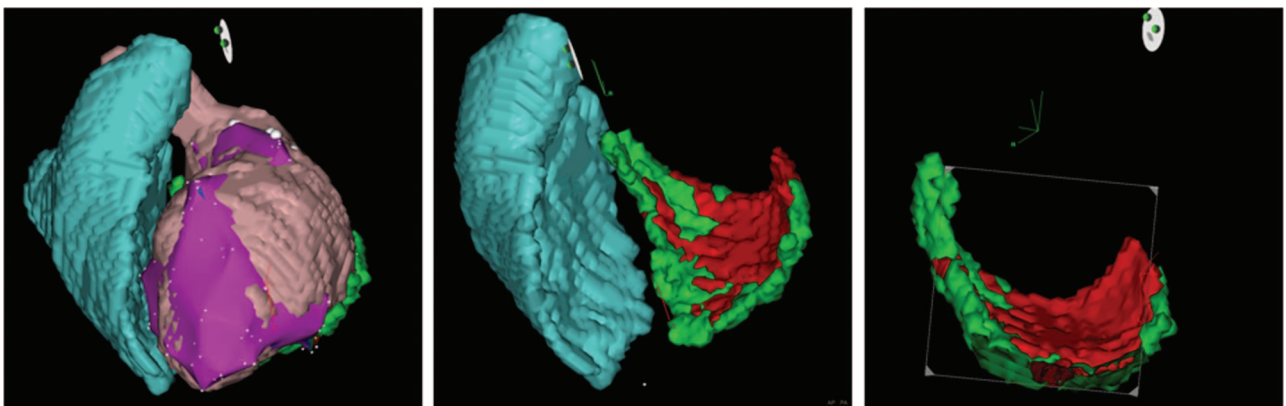


Figure 7. Final aspect of scar segmentation using the best cutoff value integrated into the navigation system (patient 5).

It has been shown that the best correlation between the total scar area from CE-CMR and CARTO bipolar maps is obtained with a cutoff value of 1.5 mV. However, a mismatch of 20% between the infarct surfaces was observed in one-third of cases, mainly at LV basal positions.⁹ Possible reasons explaining this discrepancy were a lack of good catheter contact and stability using the transaortic approach, with the consequent acquisition of erroneous EGs and low density of recorded points. In the present study, a transseptal access to the LV cavity, the use of a steerable introducer, and the high-density maps obtained might have contributed to achieving the good correlation between scar component areas derived from CE-CMR and EAMs.

Another source for discrepancy relies on the definition of scar tissue used for CE-CMR analysis. Some algorithms have been proposed to measure infarct size from the CE-CMR images, which have been validated against histology as the gold standard.⁸ The CE-CMR–derived scar also has been compared with EAM, using the full-width half-maximum algorithm previously validated.¹⁰ In that study, a bipolar voltage threshold of 1.5 mV to define scar resulted in 29% more mismatched points as compared with the CE-CMR data. The low spatial resolution of the CE-CMR technique applied might have accounted for this discrepancy. In the present study, a high-density EAM as well as a high spatial resolution CE-CMR technique were used to minimize these effects. Despite this, we found a mean difference of 4.3 cm² for the CORE area using the best cutoff value (see Table 2). However, a bipolar voltage location agreement >85% between EGs <0.5 mV and its location on the 3D-CORE structures was obtained. This good matching of CORE area allowed for precise CC identification inside the scar. Therefore, critical sites for radiofrequency application also can be identified.

Image Integration

An accurate registration between the endocardial LV shell and the 3D EAM should be the first step to compare scar areas. The registration error for ventricular chambers in the present study was slightly lower than that in previously published studies,²⁰ probably reflecting the improvement in spatial resolution achieved with both the EAM and CE-CMR images. The final positional error was estimated by the EG location agreement and CC identification and permitted identifying the vast majority of CC with the appropriate settings.

CORE Versus BZ Discrimination Algorithms

Although the best correlation between postmortem triphenyltetrazolium chloride pathology and scar identified on CE-CMR was achieved using the 50% MSI as the optimal cutoff value, a 60% MSI was needed to obtain the best correlation with CORE in EAMs. The smaller scar CORE areas identified in bipolar voltage maps can be reasonably explained by the effect of the far-field EGs of the surrounding healthy tissue, reducing the area where low voltage EGs are registered. This effect is proportionately higher in small and heterogeneous scars (Figure 3). Because CORE infarct areas represent the unexcitable tissue, when choosing the cutoff

value to discriminate between CORE and BZ, a good CORE delineation is preferable to more accurately depict CC inside the scar²¹ (Figure 6). According to the Bland-Altman analysis (Figure 4), the scar BZ area disagreement is greater than that of the CORE area and increases with the scar size. This can suggest that the information of the BZ provided by the CMR is useful only for small areas (<30 cm²). However, with only 1 case having BZ areas larger than 30 cm², further studies with a larger sample size should be undertaken to confirm this finding.

Additional benefit obtained by segmenting only the sub-endocardial half-wall thickness from CE-CMR is probably explained by the fact that bipolar voltage only accurately reflects electrophysiological events that occur a few millimeters deep. On the other hand, the whole-wall CE-CMR segmentation might represent a complementary tool to depict deeper intramural or epicardial scar characteristics that cannot be properly assessed by voltage mapping, allowing a more comprehensive characterization of the arrhythmogenic substrate (Figure 7).

Study Limitations

A limitation of the study is the small sample size. This has been a constant in previous studies defining cutoff voltage values to delimit CORE and BZ regions.^{8–10,13} Another limitation is the ever-present possibility of positional error.

A previous study¹⁰ considered the CE-CMR–derived structures as a gold standard instead of EAM. It is difficult to know which scar characterization method should be optimized to match the other and more histology studies will be necessary to determine the potential accuracy and contribution of each method.

Cardiac imaging at 3T field strength provides higher in-plane and z-axial spatial resolution (up to 1.4 mm) but also renders a lower signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio as compared to thicker 2D conventional slices. This could have affected the threshold for scar components discrimination. The optimal contrast between normal myocardium and scar tissue is affected, especially when a long acquisition time is needed. Motion artifacts remain a major limitation of free-breathing navigator sequences. Therefore, appropriate patient selection, particularly regarding the breathing pattern and absence of frequent arrhythmias, remains critical.

Conclusions

High-resolution 3D reconstruction of the LV chamber, CORE, and BZ can be obtained from currently available CE-CMR techniques and can be integrated and registered with the EAM obtained using the CARTO navigation system to guide VT ablation. The best match in defining the CORE and BZ probably is near an MSI cutoff value of 60% and appears to be improved when only the thickness of the subendocardial half of the wall is considered. Future studies are warranted to determine whether integration of CE-CMR–derived data into the navigation system streamlines or facilitates the VT ablation procedure.

Acknowledgments

We thank Neus Portella and Gemma Pros for the research support.

Sources of Funding

This study was partially supported by a grant from the “Fondo de Investigación Sanitaria” (FIS 2008–2011, PI080243) and by a grant from the “Sociedad Española de Cardiología,” 2008.

Disclosures

David Andreu receives research grants from Biosense Webster. Antonio Berruezo receives honoraria from Biosense Webster. Dr Mont acts as a consultant/advisory board for Biosense Webster and Bard.

References

1. Markowitz SM, Litvak BL, Ramirez de Arellano EA, Markisz JA, Stein KM, Lerman BB. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: right ventricular abnormalities delineated by magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1997;96:1192–1200.
2. Callans DJ, Ren JF, Michele J, Marchlinski FE, Dillon SM. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction: correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation*. 1999;100:1744–1750.
3. Sivagangabalan G, Pouliopoulos J, Huang K, Lu J, Barry MA, Thiagalingam A, Ross DL, Thomas SP, Kovoor P. Comparison of electroanatomic contact and noncontact mapping of ventricular scar in a postinfarct ovine model with intramural needle electrode recording and histological validation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:363–369.
4. Arenal A, del Castillo S, Gonzalez-Torrecilla E, Atienza F, Ortiz M, Jimenez J, Puchol A, García J, Almendral J. Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias: influence of the voltage scar definition. *Circulation*. 2004;110:2568–2574.
5. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, Westenberg JJ, Marsan NA, Kaandorp TA, Reiber JH, Zeppenfeld K, Lamb HJ, de Roos A, Schalij MJ, Bax JJ. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:183–190.
6. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marbán E, Tomaselli GF, Lima JA, Wu KC. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115:2006–2014.
7. 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*. 2006;114:32–39.
8. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, Nasir K, Kraitchman DL, Lima JA. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2383–2389.
9. Codreanu A, Odille F, Aliot E, Marie PY, Magnin-Poull I, Andronache M, Mandry D, Djaballah W, Régent D, Felblinger J, de Chillou C. Electroanatomic characterization of post-infarct scars comparison with 3-dimensional myocardial scar reconstruction based on magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:839–842.
10. Desjardins B, Crawford T, Good E, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F, Bogun F. Infarct architecture and characteristics on delayed enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomic mapping in patients with postinfarction ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2009;6:644–651.
11. Bauner KU, Muehling O, Theisen D, Hayes C, Wintersperger BJ, Reiser MF, Huber AM. Assessment of Myocardial Viability with 3D MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1645–1650.
12. Kino A, Zuehlsdorff S, Sheehan JJ, Weale PJ, Carroll TJ, Jerecic R, Carr JC. Three-dimensional phase-sensitive inversion-recovery turbo FLASH sequence for the evaluation of left ventricular myocardial scar. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:W381–W388.
13. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:1288–1296.
14. Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Ruskin JN. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2228–2236.
15. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, Sapp JL, Epstein LM. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus: feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation*. 2002;106:1678–1683.
16. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992–2002.
17. Schelbert EB, Hsu LY, Anderson SA, Mohanty BD, Karim SM, Kellman P, Aletras AH, Arai AE. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:743–752.
18. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215–223.
19. Sievers B, Elliott MD, Hurwitz LM, Albert TS, Klem I, Rehwald WG, Parker MA, Judd RM, Kim RJ. Rapid detection of myocardial infarction by subsecond, free-breathing delayed contrast-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:236–244.
20. Dickfeld T, Lei P, Dilsizian V, Jeudy J, Dong J, Voudouris A, Peters R, Saba M, Shekhar R, Shorofsky S. Integration of three-dimensional scar maps for ventricular tachycardia ablation with positron emission tomography-computed tomography. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2008;1:73–82.
21. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, Lahpor JR. Slow conduction in the infarcted human heart: ‘zigzag’ course of activation. *Circulation*. 1993;88:915–926.

CLINICAL PERSPECTIVE

Currently, substrate-based catheter ablation for scar-related ventricular tachycardia (VT) is based on obtaining a high-density voltage map of the ventricle to identify low voltage areas indicative of scarred tissue and conducting channels (VT isthmus). This point-by-point mapping technique is time-consuming and has inherent technical limitations. Integration of scar anatomy from preprocedural imaging into a mapping system could facilitate the procedure. The present study shows that high-resolution 3D scar tissue reconstruction can be obtained by postprocessing 3T contrast-enhanced cardiac magnetic resonance images and integrated and registered with the CARTO electroanatomic mapping system. Scar core and scar border zone are defined on the basis of relative signal intensity, and an algorithm obtaining the best agreement between contrast-enhanced cardiac magnetic resonance and the bipolar voltage maps is defined and appears to be improved by considering only the subendocardial half of the ventricular wall. Mapping and ablation findings and outcomes for a substrate-based VT ablation using this technology is promising in this small series of patients. Therefore, although the technique is limited to non-implantable cardioverter-defibrillator patients, future studies are warranted to determine whether this image-guided VT ablation method can improve the procedure.

***Displacement of the Target Ablation Site and Ventricles
during Premature Ventricular Contractions: Relevance
for Radiofrequency Catheter Ablation.***

*Andreu D, Berruezo A, Fernández-Armenta J, Herczku C, Borràs R, Ortiz-Pérez
JT, Mont L, Brugada J.*

Heart Rhythm. 2012 Jul;9(7):1050-7

Displacement of the target ablation site and ventricles during premature ventricular contractions: Relevance for radiofrequency catheter ablation

David Andreu, MSc, Antonio Berruezo, MD, PhD, Juan Fernández-Armenta, MD, Csaba Herczku, MD, Roger Borràs, BSc, José Tomás Ortiz-Pérez, MD, PhD, Lluís Mont, MD, PhD, FHRS, Josep Brugada, MD, PhD

From the Arrhythmia Section, Cardiology Department, Thorax Institute, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

BACKGROUND During premature ventricular contractions (PVCs), a spatial displacement of the ventricles and the target ablation site with respect to the sinus rhythm (SR) position is observed during mapping and ablation.

OBJECTIVES To analyze this displacement and its relevance for image integration and PVC ablation.

METHODS The electroanatomical activation maps (EAMs) of 55 consecutive patients who underwent PVC ablation were analyzed. Spatial displacement between each point position during PVC and SR was obtained.

RESULTS A total of 6923 points from 71 EAMs were analyzed. Overall, the median distance between the point position during SR and PVC for all the points was 9.42 mm (interquartile range [IQR]: 6.19–12.85). The EAM points from the right ventricle showed more displacement than did those from the left ventricle: 10.35 mm (IQR: 7.16–13.95) vs 7.62 mm (IQR: 5.20–10.81); $P < .001$. The ventricular end-diastolic volume of the EAM during SR was greater than that during PVC (median difference: 9.75 [IQR: 0.37–19.67] mL; $P = .002$). A shorter coupling interval of the PVC was associated with greater spatial displacement ($r = -.521$; $P < .001$), higher end-diastolic volume reduction with respect to the SR beat ($r = -.718$; $P =$

.001), and worse image integration (mean point-to-surface distance between EAM and 3-dimensional computed tomography-derived structure; $r = -.642$; $P = .018$).

CONCLUSIONS There is a significant spatial displacement between the point position in SR and PVC, mainly in the right ventricle. This displacement increases with the shortening of the PVC coupling interval and can result in poorer image fusion and difficult catheter navigation/positioning for ablation.

KEYWORDS Premature ventricular contraction; Radiofrequency ablation; Navigation system; Image integration; Spatial displacement

ABBREVIATIONS 3D = 3-dimensional; CMR = cardiac magnetic resonance; CT = computed tomography; EAM = electroanatomical map; ECG = electrocardiogram; IQR = interquartile range; LV = left ventricle; LVOT = left ventricle outflow tract; PVC = premature ventricular contraction; RF = radiofrequency; RFA = radiofrequency ablation; RV = right ventricle; RVA = right ventricular apex; RVOT = right ventricular outflow tract; SOO = site of origin; SR = sinus rhythm

(Heart Rhythm 2012;9:1050–1057) © 2012 Heart Rhythm Society. All rights reserved.

Introduction

Radiofrequency ablation (RFA) is an established treatment for patients with symptomatic premature ventricular contractions (PVCs) and for those in whom PVCs are suspected to cause cardiomyopathy.^{1–6} The use of navigation systems to create activation electroanatomical maps (EAMs), as well as to integrate these EAMs with the image acquisitions from computed tomography (CT) scan and cardiac magnetic res-

onance (CMR), is a helpful tool.^{1,2,7–10} Electrical and spatial information from activation EAMs taken during PVC is useful to guide catheter mapping and positioning. However, the spatial position of the activation EAM points taken during PVC differs from that of the same points taken during sinus rhythm (SR). Therefore, as catheter manipulation is mainly done during SR beats, the use of activation EAMs taken during PVC complicates the procedure.

In addition, the registration of 3-dimensional (3D) structures derived from CT or CMR images acquired during SR with EAMs taken during PVC can be difficult and inaccurate and can induce a catheter positioning error.

The first objective of this study was to analyze the spatial position displacement during PVC with respect to the SR and to identify potentially relevant variables influencing it. The second objective of this study was to analyze the

This study was partially supported by a grant from the “Fondo de Investigación Sanitaria” (FIS 2008–2011, PI080243) and by a grant from the “Sociedad Española de Cardiología” in 2008. Mr Andreu received a research grant from Biosense Webster. **Address for reprint requests and correspondence:** Dr Antonio Berruezo, MD, PhD, Arrhythmia Section, Cardiology Department, Thorax Institute, Hospital Clínic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail address: berruezo@clinic.ub.es.

influence of these variations in spatial position on the accuracy of image registration.

Methods

Patient sample

Fifty-five consecutive patients with PVCs who underwent RFA were included in the study. Patients were referred for PVC ablation according to current guidelines.² The main indication was symptomatic frequent PVCs despite the use of antiarrhythmic drugs, followed by the presence of PVC-induced cardiomyopathy or structural heart disease, defined as previous myocardial infarction, significant valvular heart disease, ventricular dysfunction, and/or moderate to severe left ventricle (LV) hypertrophy.

Electrophysiological study, activation mapping, and ablation

A dose of 10 mg of diazepam was administered before the electrophysiology procedure. Ventricular mapping was performed without the administration of any intravenous sedation drug. At 2–5 minutes before RFA, fentanyl was administered intravenously. A multipolar diagnostic catheter was positioned at the right ventricle (RV) apex. A 3.5-mm irrigated tip catheter (Navistar; Biosense Webster, Diamond Bar, CA) was used in all patients to obtain an activation map of the right ventricular outflow tract (RVOT), right ventricular inflow tract, right ventricular apex (RVA) and/or left ventricular outflow tract (LVOT), left ventricular inflow tract, left ventricular apex, and coronary sinus (as appropriate) and to deliver radiofrequency (RF) at the target ablation site. In those patients in whom the PVC was not frequent during the procedure, pacing maneuvers were performed (ie, burst pacing or pause-induced PVC). Isoproterenol was not used to induce the PVC.

An electrocardiogram (ECG)-gated activation map of the chamber of interest was acquired by using the CARTO system (Biosense Webster). The reference used to perform the activation EAM was an ECG precordial lead having a QRS complex with the same polarity during SR and the PVC and a well-defined R-wave peak. During activation mapping, points were acquired only if the catheter was stable during the 2 seconds before electroanatomical point acquisition. In patients with PVC precordial lead transition in V_3 and a septal RVOT earliest electrogram precocity on the activation map, the distal coronary sinus and the LVOT were also mapped. In patients with a precordial lead transition in V_1 or V_2 , the LVOT was mapped via aortic retrograde access.

The RFA target was the site having maximum electrogram precocity, either on the activation map of a given chamber or after comparing the different chambers if >1 map was obtained. At this site, RF was delivered for 60 seconds with a temperature limit of 45°C and a power limit of 40 W in the RV, 25 W in the distal coronary sinus, 30 W in the aortic root, and 50 W in the LVOT subvalvular region. No additional RF applications were delivered if no PVC recurrence was observed. Atrial and ventricular burst

pacing and isoproterenol were used to test for acute results after ablation.

Point displacement analysis

Points acquired during PVC preceded by an SR beat (ie, R-wave peak of PVC and R-wave peak of the previous SR beat) were selected for analysis. The spatial position of each point of the EAM at these 2 specific times was compared. The activation map of the PVC was saved on the CARTO system as a new map, and the time marker reference was set at the R wave of the previous SR beat for all points analyzed. This adjustment of the time reference permits automatic spatial location of the catheter-tip position in the SR beat (Figure 1), thereby obtaining the chamber anatomy on the end diastole of the SR beat. The spatial position (X, Y, and Z coordinates) of both maps (PVC and SR) was then exported into a text file, and the Euclidean distance between the spatial location during the PVC and SR was obtained for each point. All the points were classified according to anatomical region: RVOT, right ventricular inflow tract, RVA, LVOT, left ventricular inflow tract, and left ventricular apex.

Variables that potentially influence spatial displacement were also taken into account: (1) the PVC coupling interval for each patient, (2) the site of origin (SOO) of the PVC (classified as septal RVOT, free-wall RVOT, subtricuspid, submitral, LVOT, and LV lateral wall), and (3) the presence or absence of structural heart disease.

Image acquisition

For the purpose of registration with EAM volume reconstructions, a subset of patients underwent anatomical evaluation of cardiac chambers, with either CT or CMR. The CT images were obtained by using a dual-source dual-energy 128-slice scanner (SOMATON Definition Flash; Siemens, Forchheim, Germany). Image acquisition was triggered by a bolus tracking technique in the ascending aorta after an intravenous bolus of 80 mL (5 cm³/s) of iodinated contrast (Iomeron 380) followed by an additional dose of 10–15 cm³ at slow rate to facilitate simultaneous visualization of the RV chamber. A spiral, dose-modulated acquisition with retrospective ECG gating was obtained with a tube voltage of 80 kV and an effective current of 800 mA. Image reconstruction was performed in SR in the axial plane at late diastole, defined as 90% of the RR interval. Slice thickness was set at 0.75 mm and the in-plane resolution was 0.6 × 0.6 mm.

In 6 cases, the LV and RV anatomy was derived from a delayed enhanced CMR study obtained with a 3-T clinical scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Germany), conducted to allow myocardial tissue characterization. Acquisition was started 5 minutes following an intravenous bolus of 0.2 mmol/kg of gadodiamide (Omniscan; Amersham Health, UK). We used a free-breathing, navigator-gated, 3D inversion recovery gradient echo technique. The 3D slab was acquired in the transaxial direction, with a 256 × 256 pixels matrix size and minimized field of view, to

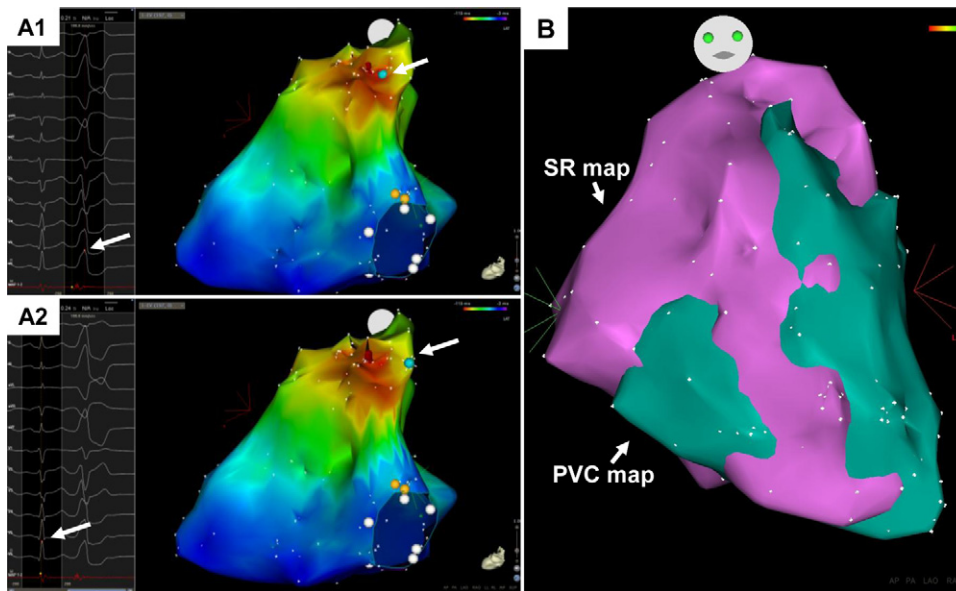


Figure 1 Spatial displacement of a given electroanatomical activation map (EAM) point depending on the rhythm. **A1:** Spatial location of a point (tagged in blue) during premature ventricular contraction (PVC). The acquisition reference (upper left arrow) is set in the R wave of the PVC. **A2:** Spatial location of the same point tagged in blue during sinus rhythm (SR). In this case, the acquisition reference (lower left arrow) is set in the R wave of the previous sinus beat; the distance was 10.6 mm. **B:** Spatial displacement of the whole EAM during SR with respect to the EAM obtained during PVC.

yield an isotropic spatial resolution of $1.4 \times 1.4 \times 1.4$ mm and to allow for image reformatting in the LV short-axis orientation for subsequent image processing. Image acquisition was acquired in SR at mid-to-late diastole in every case, and an arrhythmia detection algorithm was applied to avoid data acquisition during premature heartbeats.

Mesh volume calculation

The mesh of the RV EAM during SR and PVC and the RV mesh obtained from the CT or CMR segmentation were exported into a CartoView file. By using a self-customized script based in MATLAB (The MathWorks, Natick, MA), the volume was calculated for each mesh. Only complete EAMs were used for volume calculation. Arbitrarily, a complete EAM was considered when there were >15 points in each of the 3 regions of the ventricle and the EAM fill threshold was <25 .

Image registration analysis

The CartoMerge module was used to perform image registration with the EAM of the PVC and SR beats. Three RV landmarks were set in the CT/CMR and EAM: one in the RV apex, another in the tricuspid annulus, and the third in the RVOT. After landmark fitting, a surface adjustment was also made. Finally, the mean point-to-surface distance was obtained.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation or median (interquartile range [IQR]), unless otherwise specified. Normal distribution of the Euclidean distance variable was assessed by using a Kolmogorov-Smirnov normality test. Comparison between Euclidean distance

and location was assessed by using the Mann-Whitney *U* test and the Wilcoxon test. Volume and registration comparisons were assessed with the Wilcoxon test. Pearson correlation was used to assess the relationship between ECG variables and point displacement, registration accuracy, and EAM volumes. A *P* value of $<.05$ was considered significant. Analysis was performed by using R 2.13.1 software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Fifty-five patients who underwent RFA of PVC were included. Thirty-two (58.2%) patients underwent RFA due to symptomatic frequent PVCs despite the use of antiarrhythmic drugs, and 23 (41.8%) patients had PVC-induced cardiomyopathy or structural heart disease (as previously defined). The mean PVC burden was $27.1\% \pm 12.6\%$. The mean LV ejection fraction was $42.1\% \pm 15.4\%$, and 17 (30.9%) patients had an LV ejection fraction of $\leq 40\%$. Patient demographics are shown in Table 1.

Electrophysiology study

Fourteen (25.5%) patients had a right bundle branch block-like morphology of the PVC, while 41 (74.5%) patients had a left bundle branch block-like configuration. More than 1 chamber was mapped in 16 (29.1%) patients, whereas in 39 (70.9%) patients only 1 activation map (RV in 30 patients and LV in 9 patients) was obtained. The PVC SOO was located in the RV in 32 (58.2%) patients (10 in the lateral wall RVOT, 14 in the septal RVOT, and 8 around the tricuspid annulus) and in the LV in 23 (41.8%) patients (16 around the aortic annulus, 4 around the mitral annulus, and 3 in the LV free wall).

Table 1 Patient demographics

Demographic data	
Patients, N	55
Age (y), mean ± SD	53.4 ± 16.7
Sex: Man, n (%)	35 (63.6)
Hypertension, n (%)	24 (43.6)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (7.3)
Hyperlipidemia, n (%)	15 (27.3)
Echocardiography data	
LVEF (%), mean ± SD	42.1 ± 15.4
LV end-diastolic diameter (mm), mean ± SD	59.9 ± 7.0
LV end-systolic diameter (mm), mean ± SD	26.5 ± 10.7
Patients with an LVEF of ≤40%, n (%)	17 (30.9)
Other data	
PVC burden (%), mean ± SD	27.1 ± 12.6
Cardiomyopathy, n (%)	23 (41.8)
Previous myocardial infarction, n (%)	5 (9.0)

LV = left ventricle; LVEF = left ventricle ejection fraction; PVC = premature ventricular contractions; SD = standard deviation.

The mean duration of the procedure was 149.0 ± 59.5 minutes, and the mean fluoroscopy time was 15.2 ± 8.1 minutes. The median number of ablation lesions and RF time was 3.0 (IQR: 1.0–7.0) and 240.0 (IQR: 90.0–522.5) seconds, respectively.

Point displacement analysis results

The displacement of a total of 6923 points from 71 EAMs (46 RV and 25 LV) was analyzed. Both the histogram of the Euclidean distance between PVC and SR points and the Kolmogorov-Smirnov test variable showed a nonnormal distribution (*P* < .001). The RV EAM points showed more displacement than those from the LV: 10.35 (IQR: 7.16–13.95) vs 7.62 mm (IQR: 5.20–10.81); *P* < .001. In the RV, there were significant differences only when comparing the displacement between the RVA and the RVOT, whereas in

Table 2 Distance between electroanatomical map points during sinus rhythm and premature ventricular contraction

	Number (%) of points	Median	First quartile	Third quartile
RV	4793 (69.2)	10.35	7.16	13.95
RV apex	837 (12.1)	10.73	7.55	13.87
RVOT	2790 (40.3)	10.18	7.13	13.48
RVIT	1166 (16.8)	10.10	6.61	14.73
LV	2130 (30.8)	7.62	5.20	10.81
LV apex	761 (11.0)	8.57	5.97	11.50
LVOT	943 (13.6)	7.28	4.51	10.62
LVIT	426 (6.2)	6.14	3.71	9.25

LV = left ventricle; LVIT = left ventricular inflow tract; LVOT = left ventricular outflow tract; RV = right ventricle, RVIT = right ventricular inflow tract; RVOT = right ventricular outflow tract.

the LV all the regions had significant differences. (Figure 2 and Table 2 show the differences in the displacement according to the point location.).

The univariate and multivariate (after adjusting for RV or LV EAM) correlation analysis of the relationship between the mean point displacement and the PVC coupling interval showed a greater displacement associated with a shorter coupling interval (univariate analysis: RV: *r* = -.495, *P* < .001; LV: *r* = -.495, *P* = .012; multivariate analysis: *r* = -.521, *P* < .001; adjusted *r* = -.580, *P* < .001). Figure 3 shows the regression analysis for these measurements.

Spatial displacement was greater when the PVC SOO was in the RV (10.33 mm [IQR: 7.27–13.78]) vs the LV (8.34 mm [IQR: 5.13–11.58]); *P* < .001. However, there were no significant differences between RV and LV SOO when analyzing the median displacement of the successful RFA point (7.84 [IQR: 4.33–10.76] vs 6.36 [IQR: 3.59–9.17] mm, respectively; *P* = .357). Finally, RV SOO was

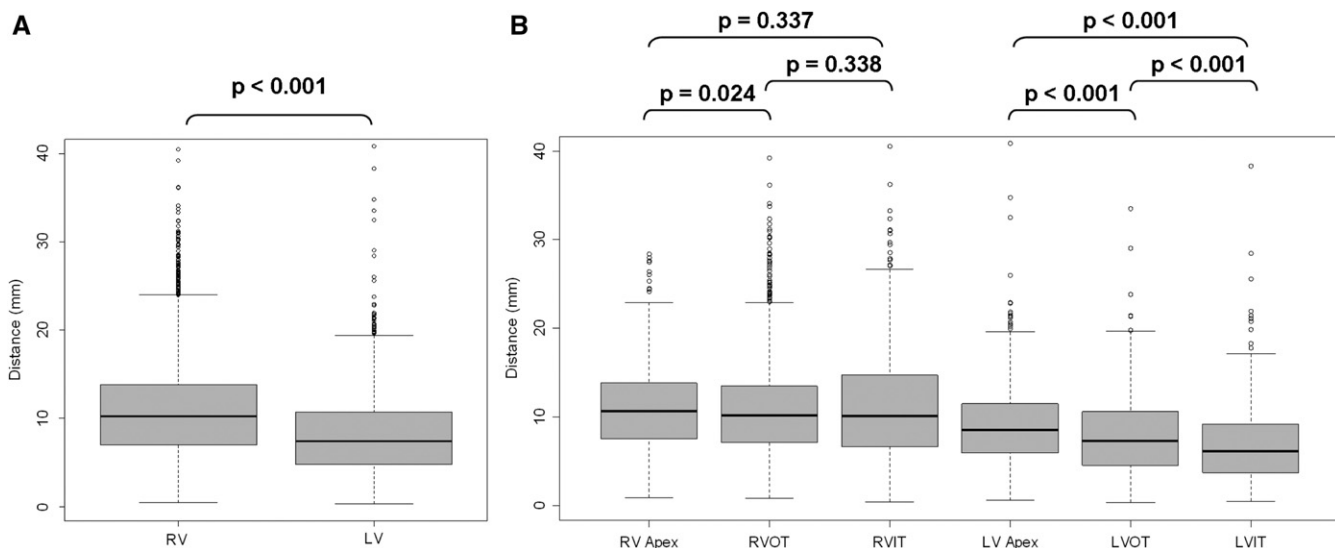


Figure 2 Analysis of spatial displacement according to location. **A:** Comparison of spatial displacement between points from the right ventricle (RV) and the left ventricle (LV). **B:** Detailed analysis according to the spatial location of points in the 3-segment model. Points from the RV showed greater spatial variation than did points from the LV. LVIT = left ventricular inflow tract; LVOT = left ventricular outflow tract; RVIT = right ventricular inflow tract; RVOT = right ventricular outflow tract.

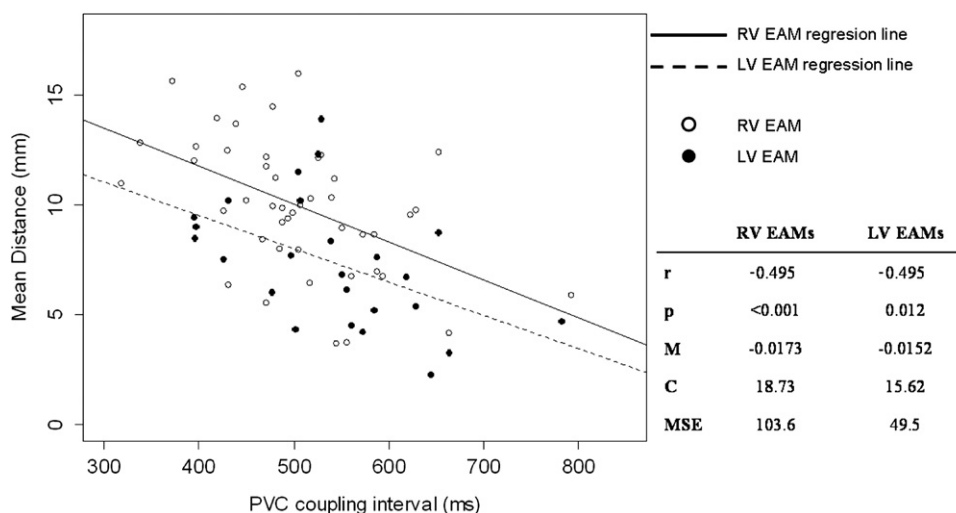


Figure 3 Regression analysis of the spatial displacement vs the coupling interval of the PVC. An inverse correlation is observed between spatial displacement and coupling interval. Regression lines also showed a significant difference in point displacement depending on RV or LV EAM. Results from the univariate analysis are shown. C = constant of regression line; EAM = electroanatomical map; LV = left ventricle; M = slope of regression line; MSE = mean square error; PVC = premature ventricular contraction; *r* = Pearson correlation coefficient; RV = right ventricle.

associated with a shorter median coupling interval than LV SOO (477.0 [IQR: 433.3–513.0] vs 550.0 [IQR: 501.0–618.0] ms, respectively; $P = .001$).

There were no statistical differences in spatial displacement between patients with or without structural heart disease (8.93 ± 3.60 vs 9.18 ± 2.98 mm, respectively; $P = .753$).

Mesh volume analysis results

Of the 71 EAMs, 28 were considered complete; all of them were RV EAMs. The median fill threshold was 23.5 (IQR: 21.5–25) mm. The volume of the EAMs was larger during SR than during PVC (113.3 [IQR: 98.4–167.0] vs 109.7 [IQR: 89.2–140.21] mL; $P = .003$). The median difference was 9.75 (IQR: 0.37–19.67) mL ($P = .002$). The difference between volumes was inversely related to the coupling interval ($r = -.718$; $P = .001$; Figure 4A).

Twenty-two of the 28 patients with complete EAMs underwent a previous image acquisition (16 CT, 6 CMR) for registration purposes. The RV volume derived from the CT/CMR was higher than that of the EAM during SR and PVC (163.8 [IQR: 118.0–186.5] vs 120.0 [IQR: 102.5–162.5] and 110.2 [IQR: 95.9–132.3] mL, respectively; $P < .001$; Figure 4C). After the image registration, the mean point-to-surface distance between the PVC EAM and the CT/CMR shell was greater (2.87 ± 0.55 mm) than that between the SR EAM and the CT/CMR shell (2.67 ± 0.46 mm; $P = .009$). The mean point-to-surface distance between the PVC EAM and the CT/CMR shell was inversely related to the coupling interval ($r = -.642$; $P = .018$) when this coupling interval was <500 ms (Figure 4B).

Discussion

Main findings

The present study shows significant displacement in EAM points during PVC compared with their SR position. The

median displacement during PVC was close to 1 cm, a nonnegligible distance when navigating during SR to map and locate the PVC SOO. Two factors influenced this displacement: (1) the chamber that was mapped, with greater displacement in RV mapping, and (2) the coupling interval, with a shorter interval associated with increased displacement and worse registration accuracy, as the CT/CMR image is acquired during SR beats and EAMs are obtained during PVC.

Spatial displacement and nonfluoroscopic navigation

Although some studies have reported changes in the spatial position based on the rhythm when integrating CT images and EAMs of the left atrium,^{11,12} there are no studies analyzing the point displacement between EAMs taken during SR and during PVC. Catheter display in the EAM is gated according to a fiducial point (usually the R wave of a given surface ECG lead) during the cardiac cycle, which compensates for the cardiac motion.¹³ However, this compensation is not effective when the activation EAM is obtained during PVC and catheter maneuvers and navigation occur mostly during SR. The reason for the position discrepancy is that point acquisition occurs at the end diastole in SR but in PVC it might occur at the end systole or at any time during the diastole, depending on the coupling interval. In fact, the spatial displacement was found to be greater when the PVC coupling interval was shorter. The SOO of the PVC can also influence the displacement: RV SOO is associated with greater displacement than is LV SOO, and small differences were also found between LV regions. The reasons for these differences are not known, but the observation that PVCs originating in the LV had a longer coupling interval could at least partially explain them. The lower displacement in the RF points with respect to the rest of the ventricles is explained by the fact that the apex of the ventricles (RVA and

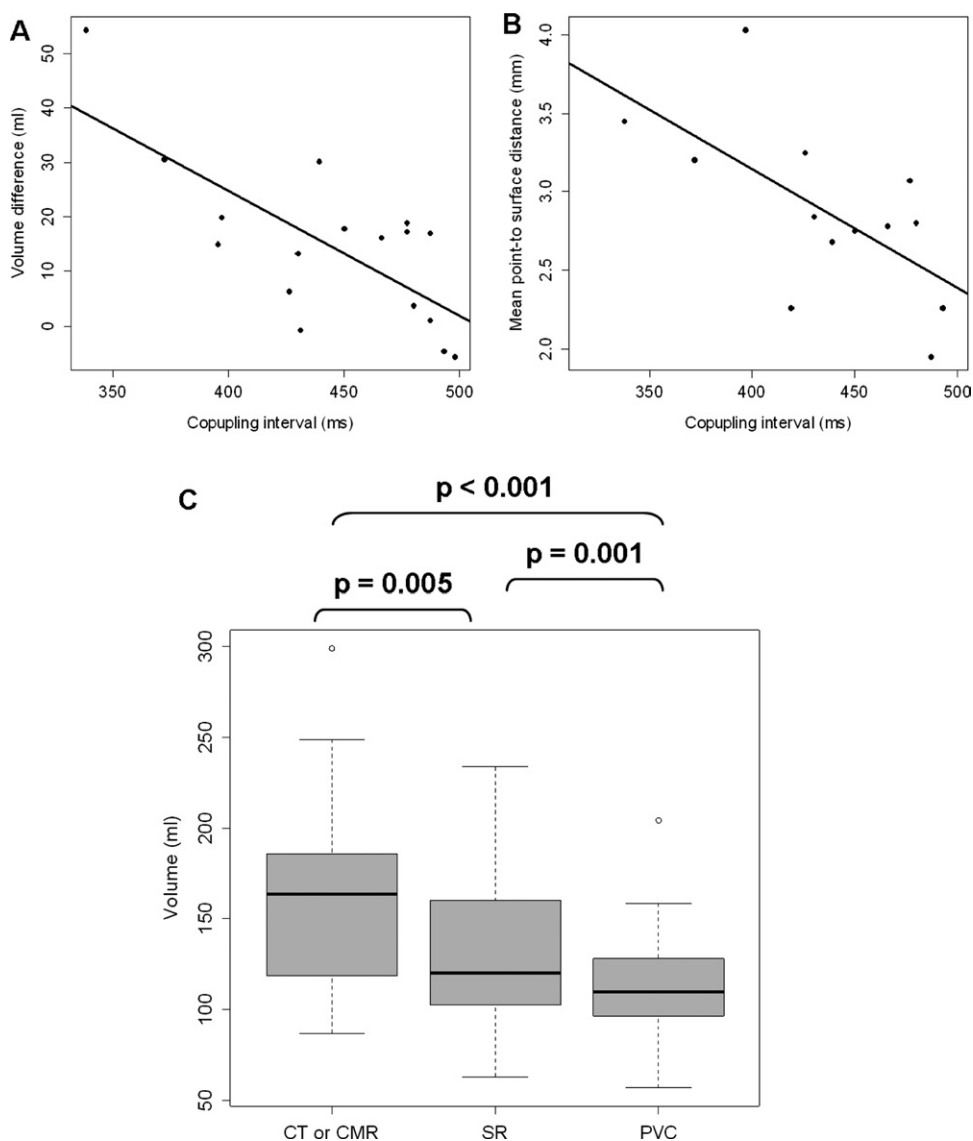


Figure 4 Regression analysis of volume difference and point-to-surface registration error based on the coupling interval. Volume difference analysis between computed tomography (CT)/cardiac magnetic resonance (CMR) and electroanatomical map during sinus rhythm (SR) and premature ventricular contraction (PVC). **A:** Volume difference between SR and PVC, derived from the electroanatomical map. **B:** Regression analysis of the mean point-to-surface registration error vs the coupling interval of the PVC. **C:** Volume difference analysis between CT/CMR and electroanatomical map during SR and PVC.

left ventricular apex) presented more movement than the basal segments of the ventricles near the valvular plane (see Figure 2 and Table 2). In turn, this could be explained by the fact that the great vessels hold the heart structure and are more fixed than the apex of the ventricles. The majority of the patients (53 patients, 94.5%) presented a SOO of the PVC located near the valvular plane, and so this would explain why the median displacement of the RFA points was lower than the median displacement of the whole ventricles.

Placing the catheter at the exact SOO in a case with low PVC density could be highly time-consuming. While catheter navigation and positioning is mostly done during SR, the activation EAM used to indicate the point of maximum precocity is obtained during PVC. This results in a lack of movement accuracy that could extend the procedure, in-

crease fluoroscopy requirements, and eventually result in an ineffective ablation. Figure 5 shows a possible method to correct the mismatching between the spatial position of the point of maximum precocity of the PVC in the activation EAM and its location when navigating in SR. By copying the point into a new map and setting the time reference annotation to the R wave of the previous sinus beat it is possible to guide the ablation catheter into the SOO while navigating in SR. Navigation systems could automatically implement this by displaying the anatomy of the ventricles in SR, together with the information of the PVC activation sequence (Figure 6).

Spatial displacement and image integration

Good image integration of the EAM and the 3D structures derived from CT/CMR mostly depends on having similar

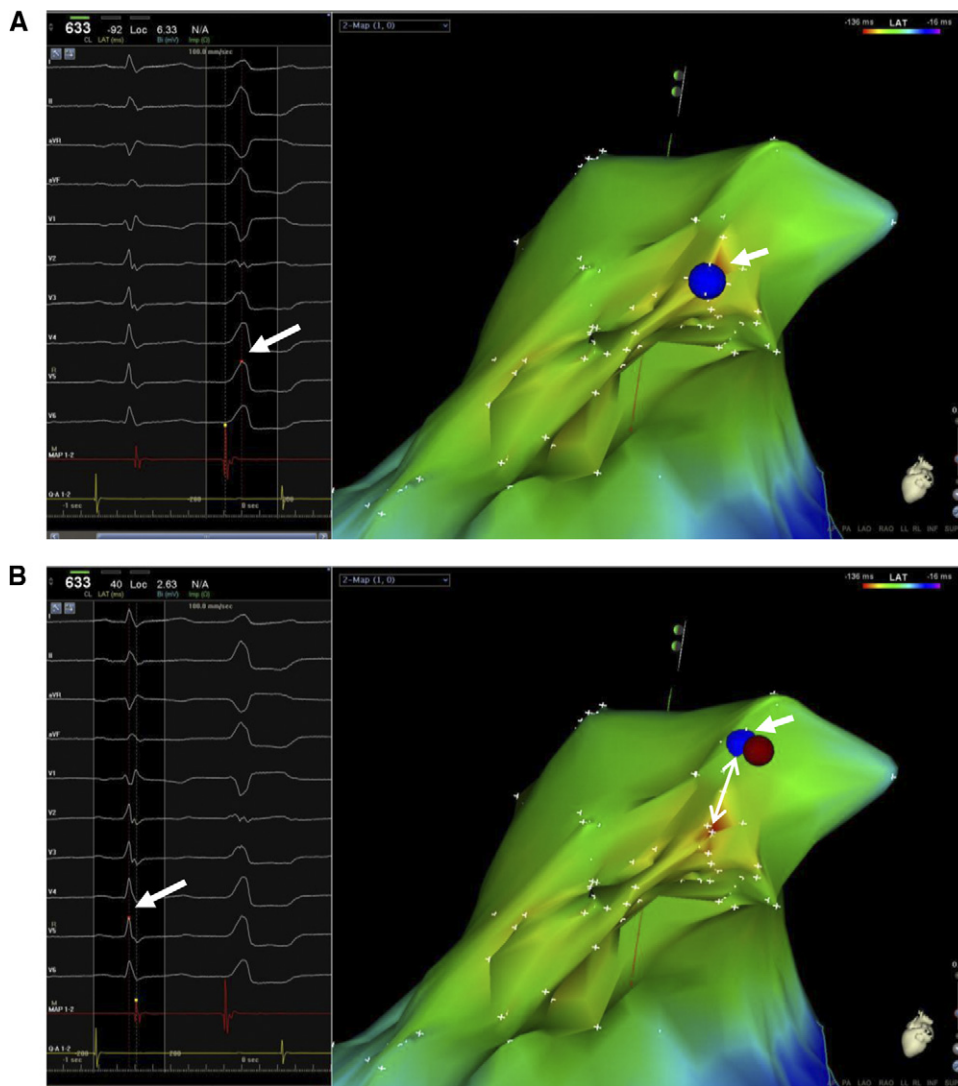


Figure 5 Modification of spatial location of the earliest activation point in a case of a premature ventricular contraction (PVC) mapping. The figure shows an electroanatomical activation map obtained from a patient with a low PVC density. **A:** Activation map of the PVC. The point of maximum precocity is tagged in dark blue. **B:** Modification of the reference annotation to the previous sinus rhythm (SR) beat. The point of maximum precocity (dark blue tag) showed significant displacement in SR with respect to its spatial position during PVC. During navigation in SR, the ablation catheter was positioned at the dark blue point. A single radiofrequency application was enough to stop the PVC.

volumes in both 3D meshes. This study found that the volume of the EAM is usually greater during SR than during PVC, which can be explained by the differences in point acquisition (ie, end diastole vs end systole or at any time during the diastole, respectively). As the CT/CMR acquisition is done close to the end diastole during SR, using the activation EAM obtained during PVC to perform the integration is not appropriate because of the difference in volume and spatial position.

Study limitations

One limitation of this study is the fact that only 39.4% of the EAMs were considered complete. Even in these cases, the entire surface of the chamber was not mapped, and therefore volumes from the CT/CMR and EAM are not fully comparable. In addition, the possibility of internal points reducing

the volume of the cavity in EAM compared with the CT/CMR cannot be excluded. Another limitation is that the CARTO system does not take into account the respiration effect, which can slightly alter the position of some points. However, because of the high number of points used for the analysis and the small variation in the spatial position due to respiration between the SR beat and the PVC, we consider this effect to be negligible. This study was conducted by using data from EAMs of only the CARTO system. It should be possible to observe and analyze the same effect by using another navigation system, although we have not tested this possibility.

Conclusions

Significant spatial displacement exists between EAM points obtained during SR and PVC that can make it difficult to

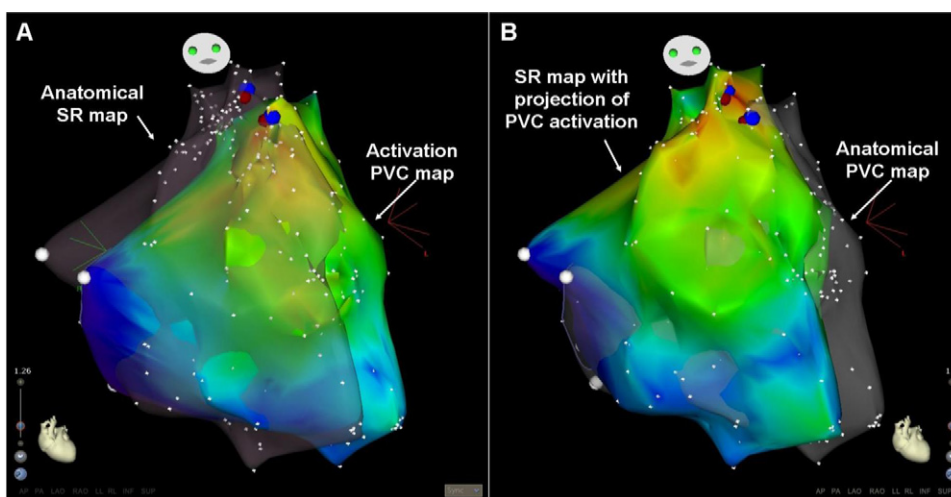


Figure 6 Projection of the activation map of premature ventricular contraction (PVC) on the electroanatomical map obtained during sinus rhythm (SR). **A:** Electroanatomical activation map of the right ventricle during PVC, together with its anatomy during SR obtained by changing the electrocardiogram (ECG) reference annotation. **B:** Activation map of the PVC projected over the anatomic reconstruction during SR obtained by changing the ECG reference annotation. In this case, the anatomy of the right ventricle during PVC is shown in grey.

navigate and position the ablation catheter to deliver RF at the SOO of the mapped PVC. This displacement mostly depends on the PVC coupling interval but is also specific to the SOO region and results in poorer image integration. Actions such as modification of the image acquisition timing to approach that of the coupling interval and simultaneous display of the SR map in the navigation system could facilitate the procedure.

References

1. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;6:886–933.
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M, et al. 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247–e346.
3. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007;4:863–867.
4. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients

- with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005;112:1092–1097.
5. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:328–329.
6. Sarrazin JF, Labounty T, Kuhne M, et al. Impact of radiofrequency ablation of frequent post-infarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2009;6:1543–1549.
7. Crawford T, Mueller G, Good E, et al. Ventricular arrhythmias originating from papillary muscles in the right ventricle. *Heart Rhythm* 2010;7:725–730.
8. Yamada T, Murakami Y, Yoshida N, et al. Efficacy of electroanatomic mapping in the catheter ablation of premature ventricular contractions originating from the right ventricular outflow tract. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;19:187–194.
9. Yamashina Y, Yagi T, Namekawa A, et al. Distribution of successful ablation sites of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:727–733.
10. Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contractions and preserved ejection fraction. *Heart* 2010;96:1275–1280.
11. Dong J, Dalal D, Scherr D, et al. Impact of heart rhythm status on registration accuracy of the left atrium for catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1269–1276.
12. Patel AM, Heist EK, Chevalier J, et al. Effect of presenting rhythm on image integration to direct catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22:205–210.
13. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, Ben Haim SA. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation* 1997;96:2016–2021.

***3D Delayed Enhancement Magnetic Resonance
Sequences Improve Conducting Channel Delineation
Prior to Ventricular Tachycardia Ablation.***

*Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Fernández-Armenta J, Guiu E, Prat-González S, de Caralt
TM, Perea RJ, Garrido C, Mont L, Brugada J, Berruezo A.*

Under Revision at the J Am Coll Cardiol Img.

3D Delayed Enhancement Magnetic Resonance Sequences Improve Conducting Channel Delineation Prior to Ventricular Tachycardia Ablation

David Andreu, MSc¹; Jose Tomás Ortiz-Pérez, MD, PhD¹; Juan Fernández-Armenta, MD¹; Esther Guiu, MSc¹; Susanna Prat-González, MD, PhD¹; Teresa M de Caralt, MD, PhD²; Rosario J Perea, MD, PhD²; César Garrido, RT²; Lluís Mont, MD, PhD¹; Josep Brugada, MD, PhD¹; Antonio Berruezo, MD, PhD¹;

1 Cardiology Department, Thorax Institute, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer).

2 Radiology Department, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona

Brief Title: 3D CMR sequences improve conducting channel delineation

Word Count: 4660

Address for correspondence:

Antonio Berruezo, MD, PhD

Arrhythmia Section, Cardiology Department

Thorax Institute, Hospital Clinic

C/ Villarroel 170

08036, Barcelona

Phone: 0034-93-2275551

Fax: 0034-93-4513045

Email: berruezo@clinic.ub.es

ABSTRACT

Background

Non-invasive depiction of conducting channels (CC) is gaining interest for its usefulness in ventricular tachycardia (VT) ablation.

Objectives

We studied whether characterization of myocardial scar with delayed-enhanced cardiac magnetic resonance (de-CMR) using a navigator-gated delayed enhanced 3D sequence (3DNAV) proved to be superior to conventional 2D imaging using either a single shot inversion recovery steady-state-free-precession (IRSSFP-2D) or inversion-recovery gradient echo (IRGE-2D) sequence.

Methods

We included 30 consecutive patients with structural heart disease referred for VT ablation. Myocardial characterization was conducted prior to the ablation procedure in a 3T-scanner using IRGE-2D, IRSSFP-2D and 3DNAV sequences, yielding a spatial resolution of 1.4x1.4x5 mm, 1.98x1.98x5 mm and 1.4x1.4x1.4 mm respectively. The scar components, core and border zone (BZ), were quantified in all datasets using the 60% and 40% threshold of maximum pixel intensity, respectively. 3D-reconstruction of the scar was obtained for each sequence and an electrophysiologist identified potential CC and compared them to those obtained with the electroanatomic map (EAM).

Results

We found no significant differences in the scar core mass between the IRGE-2D, IRSSFP-2D and 3DNAV sequence (mean 7.48 ± 6.68 versus 8.26 ± 5.69 and 6.26 ± 4.37 g respectively, $p=0.084$). However, the BZ mass was smaller in the IRGE-2D and IRSSFP-2D than in the 3DNAV sequence (9.22 ± 5.97 and 9.39 ± 6.33 versus 10.92 ± 5.98 g respectively; $p=0.042$). The matching between the CC observed in the EAM and in 3DNAV was 79.2%, while the matching obtained when comparing the EAM and the IRGE-2D and the IRSSFP-2D sequence decreased to the 61.8% and the 37.7%, respectively..

Conclusion

The higher spatial resolution provided by 3DNAV images improved the overall delineation of CC prior to VT ablation.

KEYWORDS: Magnetic Resonance, Ventricular Tachycardia Ablation

INTRODUCTION

In recent years, many studies have documented an unquestionable relationship between several scar parameters derived from delayed-enhanced cardiac magnetic resonance (de-CMR) and ventricular arrhythmias occurrence or inducibility.(1-3) From a mechanistically point of view, conducting channels (CC) are considered probable isthmus of ventricular tachycardia, and substrate ablation techniques consider the complete elimination of CC critical to fully achieve non-inducibility of ventricular arrhythmias.(4-6)

Several studies have demonstrated the utility of de-CMR imaging in the identification of CC using 3D reconstructions of the scar through the distinction of the scar in two types of tissues. The scar core represented by dense hyperenhanced areas, and the border zone (BZ) reflecting areas of heterogeneous non-dense hyperenhancement, likely capable of transmitting the electric impulse with slow conduction.(7,8) The integration of these reconstructions into the navigation system gives valuable information about the location and size of the CC prior to the electroanatomical mapping.(7,9)

De-CMR imaging using an inversion recovery 2D spoiled gradient echo sequence (IRGE-2D) represents the standard for clinical characterization of the myocardium.(10) A single shot inversion recovery steady-state-free-precession sequence (IRSSFP-2D), which provides a fast data acquisition allowing imaging in challenging patients, has been clinically validated against IRGE-2D.(11) However, these techniques have insufficient spatial resolution in the Z-axis, and portend limitations with 3D reconstructions due to the spatial mismatching between slices caused by respiratory motion. An approach based on free breathing imaging with a navigator-gated inversion recovery 3D sequence (3DNAV) with full left ventricular coverage compares favorably with standard 2D and allows 3D reconstruction without slice shifting artifacts.(12) In addition, the use of higher field strength at 3T might be exploited to reduce slice thickness to the level needed for appropriate CC depiction.

The aim of this study was to compare the depiction of CC provided by 3DNAV, IRGE-2D and IRSSFP-2D sequences as compared to electroanatomic maps (EAM) among patients referred for VT ablation.

METHODS

Patient sample

As part of our ongoing clinical protocol, patients with ventricular arrhythmia and structural heart disease who are referred for catheter ablation undergo a de-CMR exam. Patients with implantable devices as well as subjects with other classical contraindications to de-CMR, such as clinical instability and claustrophobia, were excluded from the study. Patients referred for VT ablation and arrhythmogenic right ventricular dysplasia were also excluded.

De-CMR Protocol

From June 2009 to September 2012 a total of 31 patients were scheduled to undergo a de-CMR examination using a 3 Tesla scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) equipped with 32 independent receiver channels and a 32-cardiac channel coil. The system provides a strength of 45 mT/m, enabling a slew rate of 200 T/m/s. Prior to the examination, patients were instructed to maintain a shallow and steady respiration. No medications, other than those given for the clinical VT, were administered prior to the study. An intravenous dose of 0.2 mmol/kg of gadodiamide (Omniscan, Amersham Health) was given, and delayed enhanced imaging was started seven minutes later. A TI scout was prescribed in a mid-ventricular short axis view to select the appropriate TI to null healthy myocardium.

First, a whole-heart, high spatial resolution, delayed-enhanced study was conducted using a commercially available free-breathing, 3DNAV inversion-recovery gradient echo technique as previously described.(7,12) The 3D slab was acquired in the axial plane. A Cartesian trajectory was used to fill the k-space with phase-encoding (y) in the anteroposterior direction. The field of view was covered by a 256 x 240 pixel matrix, and in-plane reconstruction was allowed to achieve an isotropic spatial resolution of 1.4×1.4×1.4 mm and a voxel size of 2.74 mm³. To compensate for the expected long acquisition time, we added 50 msec to the nominal value necessary to null normal myocardium as derived from the TI scout. Other typical sequence parameters were as follows: repetition time, 2.6 msec; echo time, 0.9 msec; flip angle, 15°; bandwidth, 810 Hz/pixel; and 51 k-space lines filled per heartbeat. In some cases, a high temporal resolution 4-chamber view cine, achieved by means of parallel imaging with an

acceleration factor of 3 was used to select the optimal acquisition window and minimize cardiac motion in late-diastole. Respiratory synchronization was performed for every other heartbeat using a crossed-pair navigator approach. The dataset was acquired during expiration and generalized autocalibrating partially parallel acquisition (GRAPPA) with an acceleration factor of 2 was used to speed up data acquisition. A set of images was reconstructed in the LV short-axis orientation with 1.4-mm slice thickness (typically 50–70 images) for subsequent image processing.

A new TI-scout was prescribed to select an updated appropriate TI. Following, a set of conventional delayed enhanced images was obtained using a well-established segmented 2D inversion recovery gradient-echo sequence (IRGE-2D).. Consecutive 5 mm-thick slices with no gap between them were prescribed to accomplish full LV coverage in the short axis orientation (one slice per breathhold). Typical parameters were: repetition time, 19 msec; echo time, 4 msec; flip angle, 25°; bandwidth, 140 Hz/pixel; and 35-45 k-space lines filled every other heartbeat, needing 10 to 15 heartbeats per slice. This sequence has been validated for clinical use at 3T.(13) The mean in-plane resolution was 1.4x1.4 mm, and the voxel size was 9.80 mm³.

Finally, a stack of ultra-fast short axis slices were obtained in the same short axis locations as the IRGE-2D using a single shot inversion recovery steady-state-free-precession sequence (IRSSFP-2D) without phase-sensitive reconstruction. This technique has been also validated against IRGE-2D at 1.5T and 3T field strength.(14) Basic parameters were as follows: repetition time was 2.2 ms; the echo time was 1.1 ms; flip angle was 50° and the bandwidth 1240 Hz/pixel. Trigger was set every other heartbeat. Typically, twenty-six cardiac cycles were necessary to image 13 slices during one single breathhold. A matrix size of 192x192 pixels and a mean FOV of 380x380 mm rendered an in-plane resolution of 2.0x2.0 mm and a voxel size of 20.00 mm³.

Electrophysiological Study

A navigation system (CARTO system, Biosense Webster, Diamond Bar, California) was used to guide the ablation. A tetrapolar diagnostic 6F catheter was introduced through the femoral vein and placed at the RV apex. A 3.5-mm electrode irrigated-tip catheter (Thermocool Navistar®, Biosense Webster) was introduced through transeptal or retrograde aortic access for endocardial mapping. A nonsurgical transthoracic epicardial access was performed for epicardial mapping and ablation when endocardial

ablation was unsuccessful or when the endocardial mapping did not identify a substrate for VT.

A high-density LV endocardial substrate electroanatomical map (EAM) was performed for each case in order to identify the CC. In the case of an epicardial access an epicardial EAM was also obtained.

Image Quality Analysis

A single representative short axis image at the same location was selected in every study for image quality assessment. The slice Z-axis position was checked in each image to verify a similar slice position. The SNR and the CNR was calculated for the three sequences. A self-customized software based in MATLAB 7.0 (The MathWorks, Natick, Massachusetts) was developed to calculate the signal to noise ratio (SNR) and the contrast to noise ratio (CNR), following similar methods as described in previous studies.(15) See supplemental files for further details.

Figure 1 shows a comparative between De-CMR images of the different sequences with a similar slice position.

Scar Quantification

The scar region was roughly delimited manually in all short axis slices by the same operator using the segmentation program TCTK®. The scar tissue was split into core and BZ using an algorithm based in the pixel with the maximum signal intensity (PMI) of the scar region. The threshold between core and BZ was obtained as the 60% of the PMI whereas the threshold between BZ and healthy tissue was calculated as the 40% of the PMI as previously described.(7) The total core and BZ mass was obtained by calculating the product of all the voxels for each region by m_{voxel} . See supplemental files for further details.

Identification of the Conducting Channels

Based on the short axis segmented images, a 3D reconstruction of the LV was obtained for the IRGE-2D, IRSSFP-2D and 3DNAV sequences as described in a prior study of our group.(8) Using a software tool based in the Gimias environment (<http://www.gimias.org>), the LV endocardial and epicardial borders were delimited using a semiautomatic segmentation algorithm. From the LV borders, five concentric

layers from the endocardium to epicardium were created (10%, 25%, 50%, 75%, and 90% of the LV wall thickness, respectively). The pixel signal intensity of the De-CMR images was projected into the different layers and color-coded in order to visualize the signal intensity distribution. Using the same thresholds described previously to differentiate the scar core from the BZ and the BZ from the healthy tissue (60% and 40% of the PMI, respectively), the color scale was modified to mimic that used in the EAM.

Shifting between consecutive images was evaluated qualitatively as follows: 1) Absent, when no spatial displacement between slices was observed; 2) mild, when shifting between images was present but did not compromise the segmentation; 3) Moderate, when image shifting caused inadequate segmentation in any region, and 4) severe, when image shifting impeded a correct 3D reconstruction of the LV. Figure 2 shows an example of severe displacement in 3D reconstruction using a IRGE-2D sequence.

All CC were identified both in the de-CMR reconstructions and EAM. An electrophysiologist, masked to the EAM data, analyzed the different 3D reconstructions and identified the CC according to their distribution across the whole LV wall thickness. Figure 3 shows an example of the three de-CMR 3D reconstructions compared to the endocardial EAM. If the image quality of one set of images was too low to be reconstructed (due to low SNR or CNR, the presence of artefacts or severe slice shifting effects) the set was considered unreadable. Another electrophysiologist blinded to the de-CMR reconstructions labelled the presence of CC in the EAM. The CC in the EAM was defined as voltage CC and late potential CC, following the same criteria that was defined in a previous study.⁽⁸⁾ An example is shown in the supplemental files. A third independent observer assessed the agreement between de-CMR and EAM in CC depiction.

Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed as mean value \pm SD, whereas qualitative variables are expressed as number and percentage. Comparisons between the different sequences were made using paired t-test and the repeated measures Anova test. The intra-observer agreement and the inter-observer agreement were assessed using Lin's coefficient. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All data was analyzed using the PASW Statistics 18.0 software (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

RESULTS

A total of 23 (76.7%) patients with ischemic cardiomyopathy and 7 (23.3%) patients with non-ischemic cardiomyopathy were included in the study. Twenty-four (80.0%) patients were referred for VT ablation and 6 (20.0%) patients were referred for scar-related PVC ablation. Patient characteristics are shown in table 1.

De-CMR results

The de-CMR study was performed a mean of 6.4 ± 10.7 days prior to the VT ablation procedure. The mean acquisition time for IRGE-2D sequence was 11.64 ± 4.28 minutes while the mean acquisition time for IRSSFP-2D and 3DNAV was 1.06 ± 0.64 minutes and 16.43 ± 7.19 minutes respectively ($p < 0.001$). As expected, the number of short axis images available for analysis was higher with the 3DNAV sequence. No differences were found in the number of images acquired with the IRGE-2D and the IRSSFP-2D sequences. Accordingly, the time required for LV segmentation was higher with the 3DNAV as compared to the others (table 2).

There were no differences in the total scar mass between the different de-CMR sequences ($p = 0.570$). However, a trend to a smaller core mass was observed with the use of 3DNAV as compared to the standard IRGE-2D sequence, that reached statistical significance when compared with the IRSSFP-2D sequence. In line with these results, the BZ mass was higher in the 3DNAV than in the IRGE-2D ($p = 0.028$) and the IRSSFP-2D sequences ($p = 0.040$).

Both, the IRGE-2D and IRSSFP-2D sequences showed higher SNR and CNR than the 3DNAV sequence ($p < 0.001$). The SNR was lower in the IRGE-2D images as compared to the IRSSFP-2D sequence ($p = 0.002$), but there were no significant differences in the CNR between the two sequences ($p = 0.196$).

Table 3 shows the Intra-observer and Inter-observer agreement. The intra-observer agreement showed a good matching between the different measures (Lin's coefficient was greater than 0.9 in all cases). However, the inter-observer agreement showed a lower concordance in the case of measurements of SNR and CNR.

In 4 (13.3%) cases the IRGE-2D sequence had severe shifting and the 3D reconstruction could not be performed. In 5 (16.7%) cases a moderated shifting was observed. With regards to the IRSSFP-2D sequence, a moderate shifting was observed in 5 (16.7%) studies with no cases of severe displacement. One patient (3.2%) was excluded because the 3DNAV sequence was not completed due to claustrophobia.

Conducting Channel Analysis

A total of 30 endocardial EAM and 9 epicardial EAM were obtained. The mean number of points for the endocardial and epicardial EAM was 422.6 ± 194.1 and 475.0 ± 242.7 respectively. The mean number of CC identified in the EAM was 2.55 ± 1.64 . A mean of 2.47 ± 1.25 CC were identified in the 3DNAV dataset, whereas only 2.08 ± 1.26 and 1.23 ± 0.97 CC were depicted using the IRGE-2D and IRSSFP-2D, respectively (p value). The agreement between the CC present in the EAM and those identified in the 3D LV reconstructions using the IRGE-2D, IRSSFP-2D and 3DNAV sequences were 61.8%, 37.7% and 79.2%, respectively (Figure 4).

DISCUSSION

Characterization of scarred tissue with de-CMR is widely performed using conventional imaging techniques, basically based on breathhold segmented inversion recovery gradient echo or rapid steady-state-free-precession techniques. These techniques have been validated for the diagnosis and viability evaluation in multiple clinical scenarios. However, imaging at a higher spatial resolution is becoming an imperative need in the field of arrhythmias, where imaging at a higher level of detail is mandatory to plan the ablation techniques. This study proves that imaging with a free breathing 3D acquisition at 3T field strength is superior to conventional de-CMR techniques to depict CC among patients referred for ventricular arrhythmia ablation.

The unique ability of cardiac de-CMR to depict scarred myocardium with an unprecedented precision makes the technique particularly attractive in the field of arrhythmias. From the very first beginning, even coarse features reflecting scar morphology from conventional 2D de-CMR images, such as infarct mass or infarct surface area, have been identified as predictors of ventricular arrhythmia inducibility.(1) Later on, a more refined approach to characterize the scar components into a dense core or an heterogeneous mixture of viable and patchy scarred myocardium, called border zone, proved to be a stronger predictor of cardiac mortality and ventricular arrhythmia inducibility than infarct sizing.(2,3) In addition, several experimental studies have demonstrated distinctive electrophysiological conducting properties of myocardial tissue according to their characterization using high resolution de-CMR imaging, which opened the possibility for the technique to become a clinical tool for the preprocedural planning of VT ablation. Ashikaga and coworkers showed that de-CMR with submillimeter resolution was able to reveal the isthmus of the reentry circuits critical for VT generation as areas of complex 3D disarrayed mixture of viable and scarred tissue.(6) This study used postmortem cardiac imaging, where cardiac and respiratory motion were not at play, and limitations in time of acquisition were not an issue. Since then, a great interest in the development of fast and high-resolution imaging techniques has evolved into the clinical scenario to overcome the inherent limitations of in-vivo imaging.

So far, the accumulated evidence suggests that areas with intermediate grades of viable tissue within the scar are the substrate for slow conduction channels.(16) These areas

can be depicted by means of de-CMR in a manner that is dependent of the equipment and sequences used, as well as the spatial and temporal resolution achieved. In this regard, imaging with sufficient spatial resolution remains a critical issue, since previous work has demonstrated that the amount of myocardium defined as BZ within the scar varied substantially depending on the spatial resolution achieved. Using delayed enhancement imaging in a murine model at high field strength, Schelbert and co-workers showed an excellent correlation between the gadolinium deposition and the histological pattern of fibrosis distribution nearly at the cellular level. Interestingly, when image resolution was degraded to resemble the clinical situation, the authors found an increase in the BZ while total infarct size remained unchanged.(17) The authors claimed that partial volume effects accounted for the increase in BZ when image resolution was pushed down. In line with these results, in our study we did not find significant differences in total infarct sizing with the 3D and 2D sequences. However, despite a higher spatial resolution with the 3DNAV technique, we found that BZ was significantly higher with the 3DNAV sequence than with the 2D sequences, a finding that cannot be explained by an increase in partial volume effect. We found that the SNR and CNR were lower with the 3DNAV technique, consistent with a smaller voxel size. In our study, the SNR was proportional to the voxel size of the technique, 9.8 mm³ with the IRSSFP-2D, 19.6 mm³ with the IRGE-2D sequence and 2.74 mm³ with the 3DNAV technique. This might have accounted for an increase in the amount of tissue showing intermediate signal intensity, finally classified as BZ. Another factor to take into consideration is the long acquisition time needed for 3DNAV data sets, leading to contrast diffusion and suboptimal T1 nulling effects. Thus, 3D images visually look less sharp and contrasted than conventional 2D images, but when post-processing is conducted with an automatic approach, a higher number of CC can be identified. CMR-2D sequence provides acceptable scar mass quantification while CMR-3D sequences provides the best CC depiction when comparing to CC observed in EAM.

Conducting Channels delineation

The correct visualization of the CC using De-CMR images previously to the ablation procedure can be a useful tool to guide and properly plan the intervention.(7,8,18) Nevertheless, different De-CMR sequences have been described in each of these studies. IRGE-2D sequences present the problem of displacement between slices due to respiratory motion that limits a correct 3D reconstruction of the LV. In this study, 30%

of the cases had severe or moderate displacement between slices that impeded the 3D reconstruction. IRSSFP-2D theoretically corrects this undesirable effect by making the full acquisition in a single breath-hold. However, in this study the 16.7% of cases have moderate displacement between images, probably as the result of the need of an excessively long breathhold.

The 3D LV reconstructions using the 3DNAV sequences provided the highest number of CC observed also in the EAM. The percentage of CC indentified both in the EAM and in the 3D LV reconstruction was similar to that identified in a previous study.(8) This can be explained by the higher spatial resolution of this sequence, which facilitates the depiction of CC in the 3D LV reconstruction. For the same reason, IRSSFP-2D provided the lowest sensitivity in identifying CC. The percentage of false positive was very similar in the three sequences (around 20%).

Limitations

There are several limitations in our study. In 3.2% of the cases the 3DNAV could not be completed due to respiratory motion or excessive long acquisition time. Factors related with patient cooperation and arrhythmia may increase substantially the acquisition time, which ends up limiting image quality and the real clinical applicability of the technique. In addition, we did not test other validated methods for classifying BZ, such as the standard deviation approach. In a recent study, the BZ defined with the standard deviation methods was superior to the methods proposed by Yan and Schmidt to predict VT inducibility.(19) Despite, we used the method that in our hands provided a better correlation as compared with the EAM in previous studies.(8)

CONCLUSIONS

Despite the higher SNR and CNR of standard IRGE-2D and IRSSFP-2D images, the higher spatial resolution provided by 3DNAV images improved the overall delineation of CC prior to VT ablation.

FUNDINGS

ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to the Medical Imaging core facility of the IDIBAPS for the technical help.

CONFLICT OF INTEREST

David Andreu is employed by Biosense Webster.

Table 1. Patient demographics.

Demographic data	N=30
Age (years)	65.6±9.3
Men	27 (90.0%)
Hypertension	23 (76.7%)
Diabetes mellitus	5 (16.7%)
Dyslipidemia	24 (80.0%)
Cardiac Magnetic Resonance data	
LV ejection fraction (%)	30.3±10.9
LV end-diastolic volume (ml)	220.7±88.3
LV end-systolic volume (ml)	159.1±79.9
LV mass (g)	125.9±32.3
Antiarrhythmic treatment	
Beta blockers	20 (66.7%)
Amiodarone	9 (30.0%)

Table 2. Comparison between the three sequences studied

	IRGE-2D	IRSSFP-2D	3DNAV	p value
Scar Mass (grams)	16.70±10.89	17.65±10.70	17.18±9.32	p=0.570
Core Mass (grams)	7.48±6.68	8.26±5.69	6.26±4.37	p=0.084
Border Zone Mass (grams)	9.22±5.97	9.39±6.33	10.92±5.98	p=0.042
SNR	24.45±9.22	30.76±13.79	17.14±7.14	p<0.001
CNR	20.42±8.51	22.54±12.06	12.38±5.45	p<0.001
Segmentation and processing time (minutes)	1.85±0.38	1.70±0.42	9.01±2.83	p<0.001

Table 3. Intra-observer and inter-observer agreement of the image quality and scar quantification of the CMR images. Lin's coefficient is shown for each sequence..

Intra-Observer agreement			
	IRGE-2D	IRSSFP-2D	3DNAV
SNR	0.9699	0.9811	0.9896
CNR	0.9668	0.9804	0.9864
BZ mass	0.9883	0.9654	0.9547
Core mass	0.9792	0.9920	0.9608
Inter-Observer agreement			
	IRGE-2D	IRSSFP-2D	3DNAV
SNR	0.6905	0.9056	0.8155
CNR	0.4553	0.8378	0.7815
BZ mass	0.9518	0.9290	0.9117
Core mass	0.9594	0.9067	0.9249

REFERENCES

1. Bello D, Fieno DS, Kim RJ et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1104-1108.
2. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA et al. Characterization of the Peri-Infarct Zone by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Predictor of Post-Myocardial Infarction Mortality. *Circulation* 2006;114:32-39.
3. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007;115:2006-14.
4. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L et al. Combined Endocardial and Epicardial Catheter Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Incorporating Scar Dechanneling Technique. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2012;5:111-121.
5. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:132-41.
6. Ashikaga H, Sasano T, Dong J et al. Magnetic resonance-based anatomical analysis of scar-related ventricular tachycardia: implications for catheter ablation. *Circ Res* 2007;101:939-47.
7. Andreu D, Berruezo A, Ortiz-Perez JT et al. Integration of 3D Electroanatomic Maps and Magnetic Resonance Scar Characterization into the Navigation System to Guide Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:674-683.
8. Fernandez-Armenta J, Berruezo A, Andreu D et al. Three-dimensional Architecture of Scar and Conducting Channels Based on High Resolution ce-CMR: Insights for Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013.
9. Gupta S, Desjardins B, Baman T et al. Delayed-enhanced MR scar imaging and intraprocedural registration into an electroanatomical mapping system in post-infarction patients. *JACC Cardiovascular imaging* 2012;5:207-10.
10. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-23.
11. Sievers B, Elliott MD, Hurwitz LM et al. Rapid detection of myocardial infarction by subsecond, free-breathing delayed contrast-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:236-44.
12. Nguyen TD, Spincemille P, Weinsaft JW et al. A fast navigator-gated 3D sequence for delayed enhancement MRI of the myocardium: comparison with breathhold 2D imaging. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:802-8.
13. Bauner KU, Muehling O, Wintersperger BJ, Winnik E, Reiser MF, Huber A. Inversion recovery single-shot TurboFLASH for assessment of myocardial infarction at 3 Tesla. *Investigative radiology* 2007;42:361-71.
14. Huber A, Bauner K, Wintersperger BJ et al. Phase-sensitive inversion recovery (PSIR) single-shot TrueFISP for assessment of myocardial infarction at 3 tesla. *Investigative radiology* 2006;41:148-53.
15. Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, Reiser MF, Schoenberg SO. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:375-85.

16. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988;77:589-606.
17. Schelbert EB, Hsu LY, Anderson SA et al. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circulation Cardiovascular imaging* 2010;3:743-52.
18. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL et al. Noninvasive Identification of Ventricular Tachycardia-Related Conducting Channels Using Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients With Chronic Myocardial Infarction: Comparison of Signal Intensity Scar Mapping and Endocardial Voltage Mapping. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:184-194.
19. Rubenstein JC, Lee DC, Wu E et al. A comparison of cardiac magnetic resonance imaging peri-infarct border zone quantification strategies for the prediction of ventricular tachyarrhythmia inducibility. *Cardiol J* 2013;20:68-77.

Figure 1. View of a representative slice of the same patient obtained by the IRGE-2D sequence (A), the IRSSFP-2D sequence (B) and the 3DNAV sequence (C).

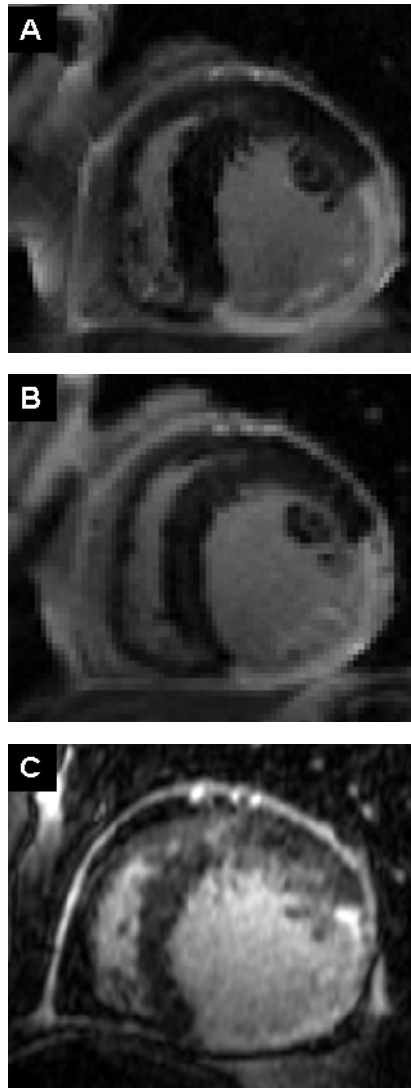


Figure 2. Displacement between slices during 3D reconstruction of the left ventricle using a IRGE-2D sequence with severe shifting. Panel 1: The spatial displacement between consecutive slices (green arrows) causes that the model of the LV does not fit the contour of the cardiac magnetic resonance (CMR) image (yellow arrows). Panel 2: This mismatching between the LV and the CMR images causes erroneous scar identification in the different LV layers (red arrows).

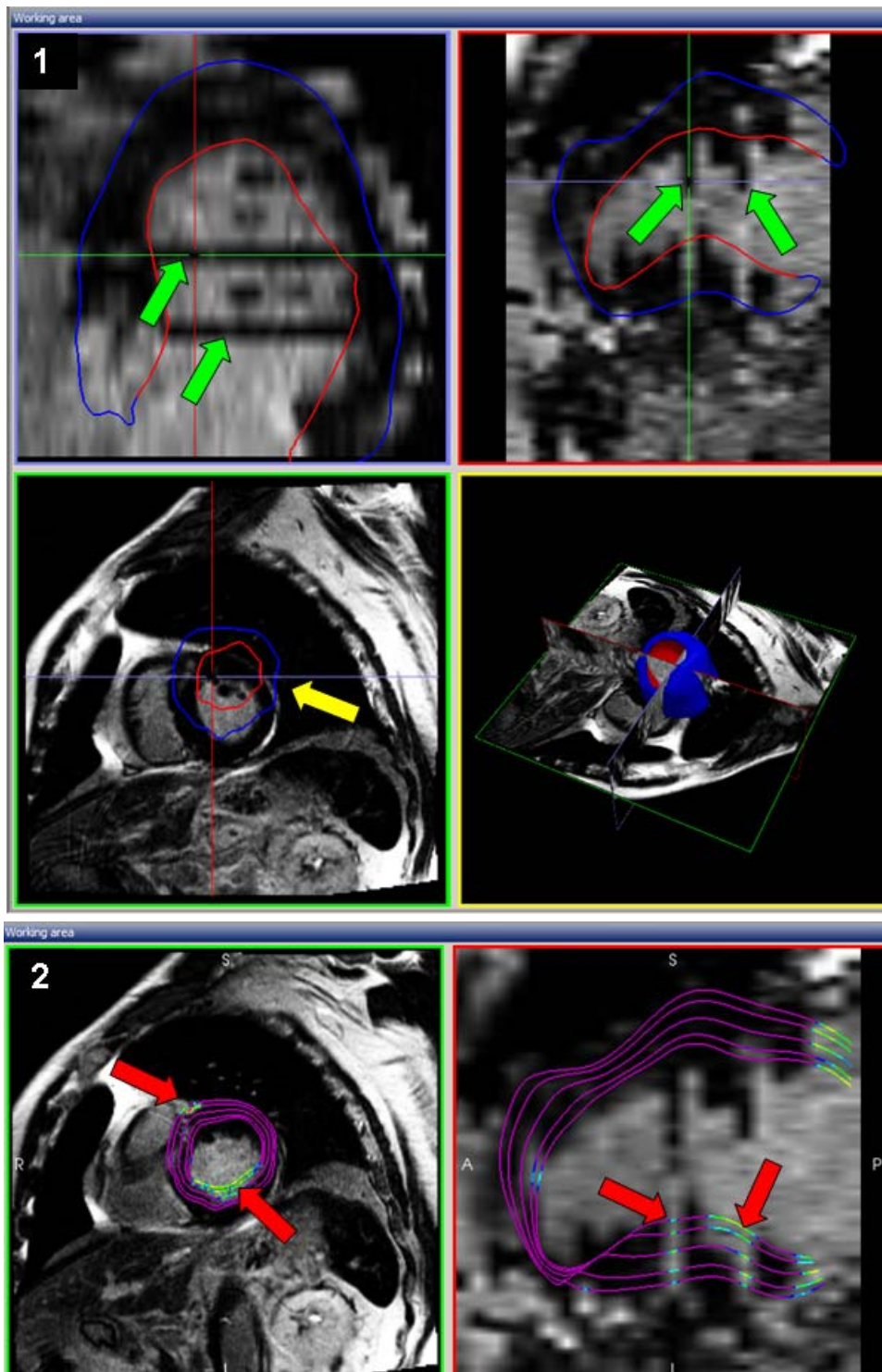


Figure 3. Identification of conducting channels (CC) in the different 3D left ventricular (LV) reconstructions using cardiac magnetic resonance (CMR) sequences and in the electroanatomical map (EAM). Layers at the 10% and 25% of the thickness of the LV wall are shown. In the EAM three conducting channels (CC) are identified, displayed as white dot lines. These CC are also observed in the 3D LV reconstruction using the 3DNAV sequence. Other CC are observed in the LV reconstructions (blue dot lines) but not identified in the EAM.

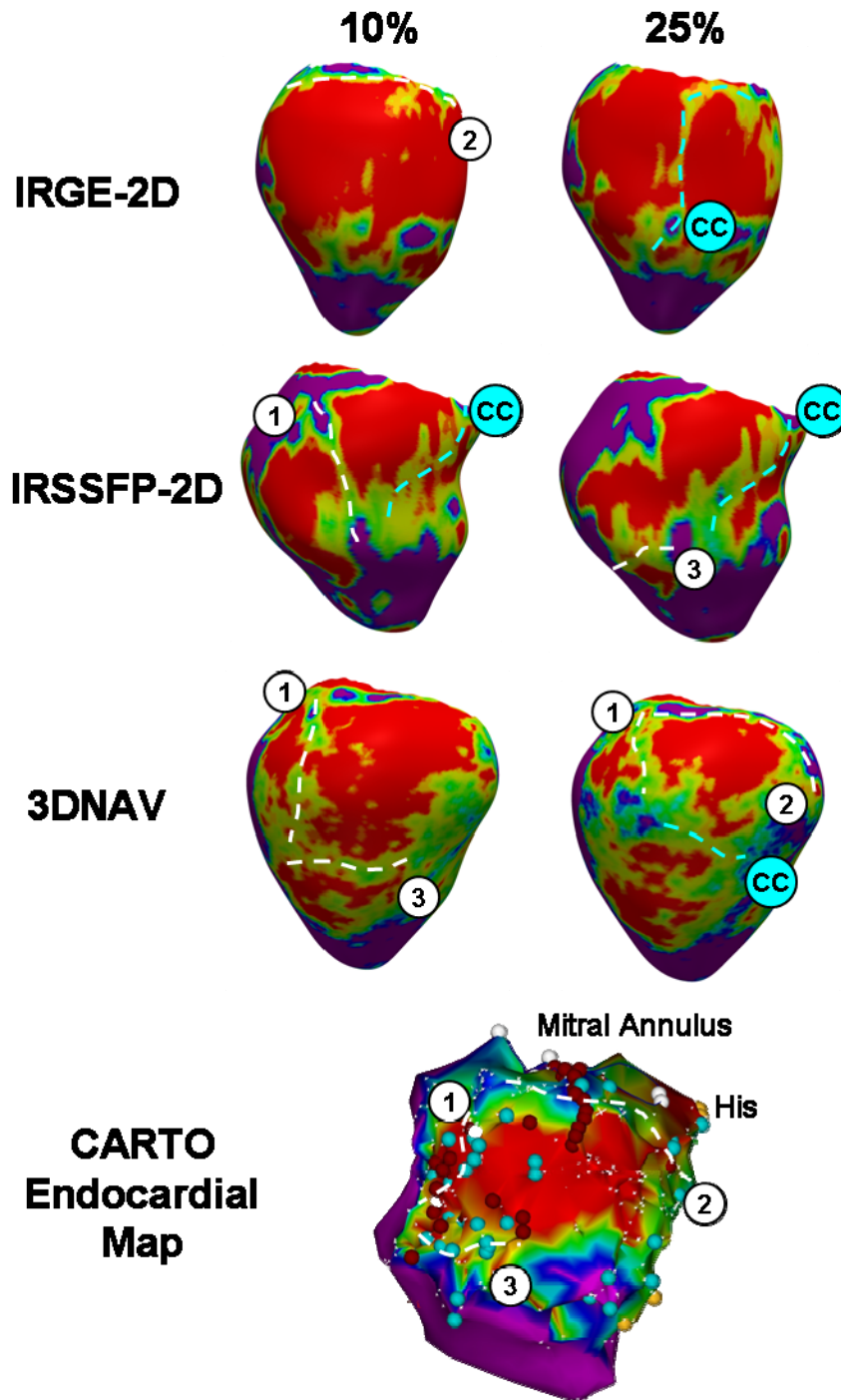
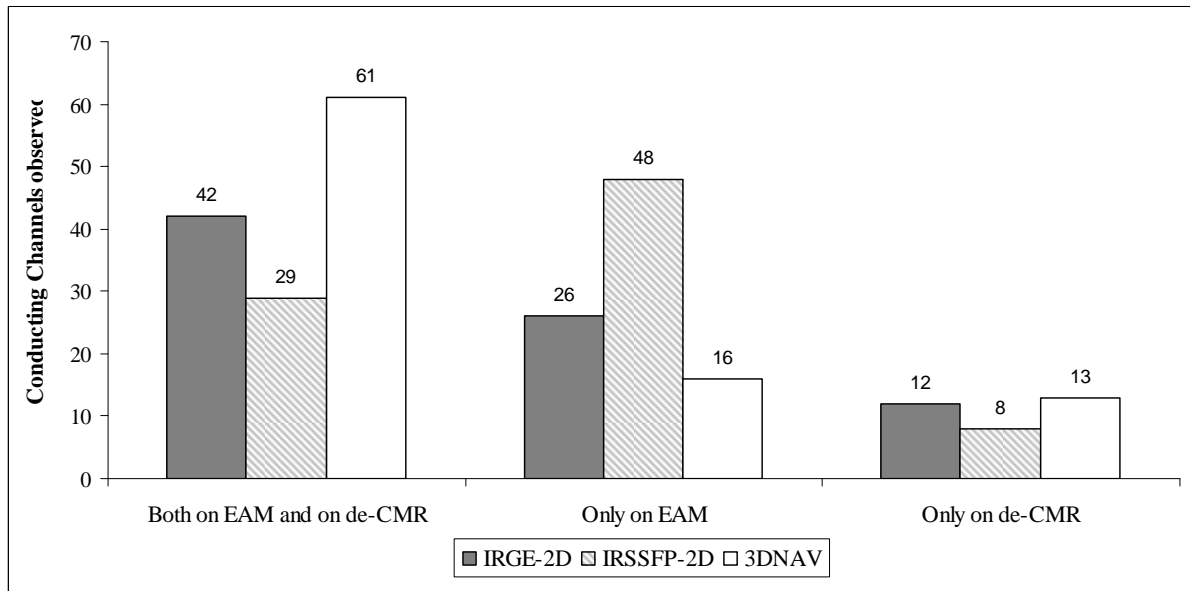


Figure 4. Matching between the conducting channels (CC) observed in the substrate electroanatomical map (EAM) and the CC identified in the 3D left ventricle reconstructions using different cardiac magnetic resonance (CMR) sequences.



Discusión

4. DISCUSIÓN

4.1 Utilidad clínica de la resonancia magnética cardíaca en la identificación del origen de arritmias ventriculares.

Conocer de antemano el probable origen endocárdico o epicárdico de una arritmia ventricular (TVMS o EV frecuente) es una información muy útil tanto a nivel organizativo como a nivel de seguridad de procedimiento.

Actualmente el abordaje epicárdico se realiza sólo en unos pocos centros especializados del país, ya que es una técnica compleja que requiere de un operador con experiencia. El tener previamente la información de un probable origen epicárdico permite planificar el procedimiento de ablación en un centro especializado.

Por otro lado, el procedimiento habitual de ablación de arritmias ventriculares empieza con un mapeo endocárdico del VI (en el caso de que se sospeche de un origen izquierdo). Durante el proceso de mapeo del VI es necesario anticoagular con heparina al paciente. Si después del mapeo se observa que el origen de la arritmia ventricular es epicárdico, o bien después de un intento de ablación endocárdica fallido, es necesario un abordaje epicárdico. No obstante, el consenso en arritmias ventriculares recomienda no realizar una punción epicárdica bajo terapia anticoagulante, ya que conlleva un riesgo muy importante para el paciente.(19) Tener la información de un origen epicárdico previamente permitiría realizar la punción epicárdica previamente al mapeo endocárdico del VI sin estar anticoagulado el paciente.

Existen métodos para predecir el origen epicárdico de una arritmia ventricular a partir del análisis del ECG.(27, 28, 78) No obstante, el principal problema de estos criterios radica en que son específicos de pacientes con una cardiopatía estructural concreta, y no son reproducibles en pacientes con otro tipo de cardiopatía.(29) Además, no son aplicables en TVs rápidas por la dificultad del análisis del ECG.

Estudios previos han descrito que en un porcentaje muy elevado de arritmias ventriculares idiopáticas originadas en los tractos de salida, la ablación endocárdica consigue eliminarlas satisfactoriamente, y que estas no están ligadas a una cardiopatía estructural visible mediante RMC con realce tardío.(79-83) Por otro lado, otros estudios han demostrado que la ablación combinada (endocárdica y epicárdica) es necesaria en la eliminación del sustrato causante de arritmias ventriculares en los pacientes con DAVD. Sin embargo, en un estudio reciente donde se realizaba una comparación entre una

ablación de sustrato convencional (endocárdica) versus una ablación combinada en pacientes isquémicos se observó que solamente un 33% de los pacientes a quienes se les practicó un acceso epicárdico requirieron ablación epicárdica.(84)

Por otro lado, existen en la literatura distintos estudios donde se pone de manifiesto la utilidad de la RMC con realce tardío en el estudio y tratamiento de las arritmias ventriculares.(39, 76, 85-87) Sin embargo, hasta la fecha de la publicación de esta tesis doctoral no ha habido ningún trabajo publicado donde se utilizara la RMC con realce tardío de gadolinio para predecir el origen endocárdico o epicárdico de las arritmias ventriculares. Un estudio publicado en el 2009 sugería que un realce epicárdico puede predecir un origen epicárdico de la arritmia ventricular.(88) Sin embargo, el número de pacientes en este estudio es muy reducido (14 pacientes, 5 de los cuales no presentaban arritmias ventriculares) y centrado únicamente en pacientes con cardiopatía no isquémica.

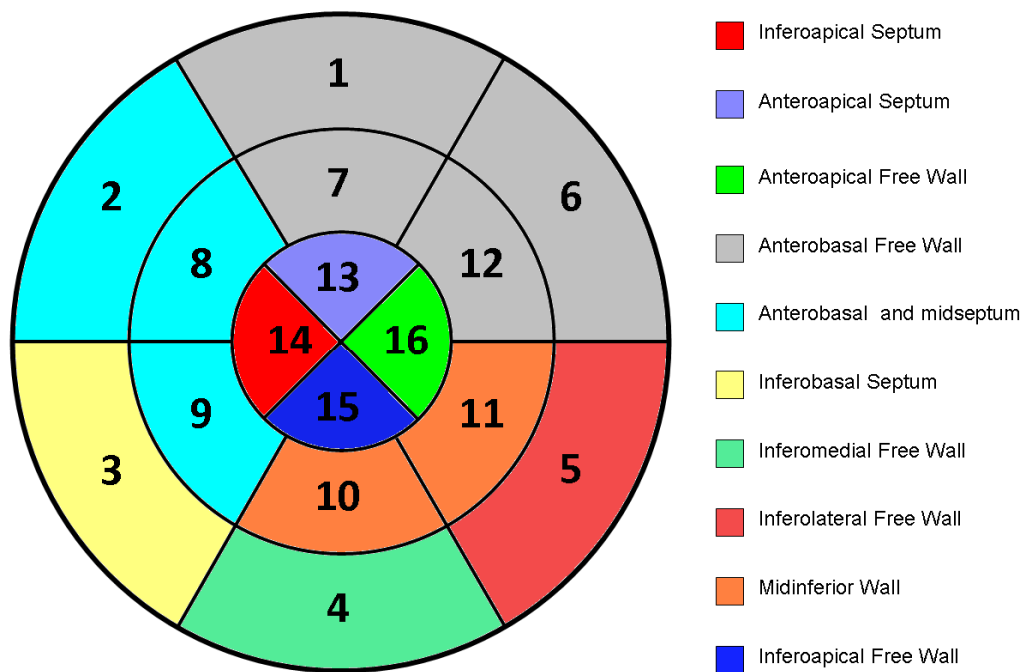
El primer artículo de esta tesis doctoral es un estudio retrospectivo que trata sobre la utilidad de la RMC con realce tardío en la predicción del origen endocárdico o epicárdico de arritmias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural, focalizándose únicamente en las arritmias originadas en el VI. Analizando el tipo de cardiopatía, se encontraron diferencias entre la proporción de pacientes con cardiopatía no isquémica que requirieron una ablación epicárdica frente a los pacientes con cardiopatía isquémica (el 42.9% requirió una ablación epicárdica en el primer grupo frente a un 6.1% en el segundo). No obstante, a pesar de estas diferencias, en un 60% de pacientes con cardiopatía no isquémica la arritmia ventricular se ablació exitosamente desde el endocardio. Esto implica que el tipo de cardiopatía no puede predecir un origen epicárdico de la arritmia ventricular, a pesar de que es más probable que un paciente con cardiopatía no isquémica sufra una arritmia ventricular localizada en el epicardio que un paciente con cardiopatía isquémica.

En este estudio se demuestra cómo una RMC puede ayudar a identificar un origen epicárdico previamente al inicio del procedimiento. La presencia de realce epicárdico presentó una sensibilidad y especificidad del 80.0%, y del 88.7%, respectivamente. Si se contempla una mayoría de segmentos con realce epicárdico, su sensibilidad decrece hasta el 66.7%, pero su especificidad aumenta hasta el 94.8%.

Sin embargo, la distribución del realce puede variar en función de la región del VI. Para obtener una mayor sensibilidad y especificidad previamente es necesario identificar en

qué segmento se origina la arritmia ventricular. En este estudio se utilizó el algoritmo de Miller et al para identificar el origen en los pacientes isquémicos a partir del análisis del ECG.(24) Este algoritmo fue capaz de identificar correctamente el origen en un 75.5% de los casos isquémicos. Debido a que este algoritmo utiliza el modelo de división en 12 segmentos del VI (descrito en el mismo artículo) fue necesario readaptarlo al modelo de 17 segmentos utilizado en el análisis de imagen cardíaca.(89) La Figura 15 muestra la adaptación realizada del modelo de 12 segmentos descrito por Josephson al modelo de 17 segmentos utilizado en el campo de la imagen cardíaca.

Figura 15. Adaptación del modelo de 12 segmentos utilizado en el campo de la electrofisiología al modelo de 17 segmentos, más extendido en el campo de imagen cardíaca.



No obstante, el hecho de que este algoritmo es aplicable únicamente a pacientes isquémicos limita su utilidad en combinación con la RMC, ya que los patrones de realce obtenidos son principalmente transmurales (73%) o endocárdicos (16%). Además, en casi un 25% de los pacientes el algoritmo no pudo identificar el origen de la taquicardia, debido principalmente a otras localizaciones del infarto (infartos septales o músculos papilares) o porque el algoritmo era inespecífico.

Debido a esta limitación del algoritmo, y al hecho de que en la literatura no se haya descrito ningún otro algoritmo de identificación del origen de una arritmia ventricular a

partir de la morfología del ECG (válido tanto como para pacientes isquémicos como para pacientes no isquémicos) se calculó la sensibilidad y especificidad de la RMC con realce tardío asumiendo una localización exacta del segmento de origen de la arritmia ventricular a partir del ECG. Para ello se analizó únicamente el patrón de realce tardío en el segmento de la RMC donde se realizó la ablación efectiva, y se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 84.6% y del 100% respectivamente, aumentando significativamente la capacidad de predecir un origen epicárdico.

Los casos con realce medio-miocárdico constituyen una excepción. En este estudio se observó que el tejido sano interpuesto entre la zona donde se realiza la ablación y la zona de tejido necrótico influye en el éxito de la ablación. En una serie de 9 casos con realce medio-miocárdico en el segmento de origen de la arritmia ventricular (7 de los cuales estaba localizado en el septo) se observó que el lugar de ablación exitoso se correspondía con la cavidad (VI o VD en los casos septales, endocardio o epicardio en el resto) con menor tejido sano interpuesto hasta la zona de necrosis. Esto es debido a la limitada profundidad de la lesión de RF, pese a la utilización de catéteres irrigados. En estos casos es recomendable analizar las imágenes de resonancia previamente, identificando el lugar de ablación como la cavidad con menor tejido sano interpuesto entre ésta y la zona de necrosis.

En este estudio se demuestra la utilidad de una simple prueba de imagen como es la RMC con realce tardío en la planificación de la ablación de arritmias ventriculares. El hecho de saber de antemano si un acceso epicárdico será necesario permite planificar de un modo más óptimo los recursos disponibles (necesidad de equipo de anestesia, duración de estancia hospitalaria post-ablación, anticipación de complicaciones) y permite realizar la punción epicárdica previamente al inicio de la terapia anticoagulante, necesaria durante la cartografía y ablación endocárdico en el VI. Asimismo, el hecho de conocer la localización del posible sustrato causante de arritmias ventriculares permite disminuir el tiempo de procedimiento, al realizar un mapeo más localizado de la zona de interés.

4.2 Utilidad del procesado de imágenes de resonancia magnética cardíaca en la identificación de istmos de arritmias ventriculares: integración en el sistema de navegación.

En el trabajo anterior se ha demostrado la utilidad de la RMC con realce tardío en la identificación de arritmias ventriculares epicárdicas. Una secuencia 2D con contraste de gadolinio es suficiente para identificar los segmentos del ventrículo con realce. Sin embargo, su limitada resolución espacial, además de las variaciones en la posición del miocardio entre los distintos cortes debido a la respiración del paciente, provoca que sea inviable su utilización para guiar la ablación de arritmias ventriculares a partir de su integración en los sistemas de navegación. Las secuencias 3D de RMC permiten tener una mejor resolución espacial al mismo tiempo que se evitan desplazamientos de los cortes entre sí cuando se adquieren las imágenes. Esto permite identificar con mayor precisión las zonas de distinta viabilidad miocárdica.(63, 64)

Para integrar las imágenes de RMC dentro del sistema de navegación es necesario realizar un preprocesado de imágenes, ya que los navegadores actuales únicamente extraen estructuras 3D a partir de la intensidad de píxel de las imágenes de RMC. En la literatura existen diferentes métodos de procesado de imagen para determinar el punto de corte entre zona PI y cicatriz densa, así como el umbral para zona PI y tejido sano.(74-77) En la introducción se han comentado los dos tipos de algoritmos más utilizados para diferenciar el punto de corte entre el tejido sano y las dos zonas de cicatriz. *Amado et al* comparó los dos tipos de algoritmo con la histología en un modelo experimental y demostró que el que método que mejor se correlaciona es el basado en un porcentaje del PMI.(74) Asimismo, dos estudios han demostrado que los métodos que calculan los umbrales entre las diferentes regiones del tejido miocárdico mediante un porcentaje del píxel de máxima intensidad son más reproducibles tanto intra como interobservador que los métodos basados en regiones de interés y DS.(85, 90) Un estudio previo adaptó los niveles de voltaje de los mapas de sustrato y los comparó con la cicatriz derivada de la RMC con contraste de gadolinio.(39) Sin embargo, ningún estudio ha comparado previamente diferentes puntos de corte en el procesado de imagen de la RMC con los mapas de sustrato utilizando los niveles estándar de voltaje bipolar, a pesar de que éstos están considerados actualmente el *gold standard* en la ablación de arritmias ventriculares.(33)

El segundo trabajo de esta tesis doctoral tiene como objetivo determinar qué umbral de intensidad de píxel de las imágenes de RMC con realce tardío presenta una mayor concordancia con los mapas electroanatómicos de sustrato y, de este modo, identificar en la cicatriz los istmos causantes de las TV reentrantes. Para ello fue necesaria la creación de un software que permitiera seleccionar y aplicar el algoritmo discriminatorio en una zona de interés según un umbral de intensidad de píxel. Partiendo del valor del 50% del PMI definido en el artículo de *Amado et al*, se definieron tres valores para poder discriminar entre tejido necrótico y zona PI: 50, 60 y 70% del PMI. La frontera entre tejido sano y zona PI se definió como dos tercios del umbral entre tejido necrótico y zona PI. Las reconstrucciones 3D de la cicatriz se integraron dentro del sistema de navegación, se midieron las áreas de cicatriz densa y zona PI, y se compararon con los mapas electroanatómicos de voltaje.

Al identificar el mejor algoritmo en base a la comparación entre las áreas observadas en las reconstrucciones 3D con las áreas del mapa electroanatómico, se estableció que el tejido necrótico define con una mayor claridad los CC que la zona PI, ya que aunque los CC estén definidos como regiones de tejido de zona PI que atraviesan dos áreas de tejido inexcitable, son las barreras eléctricas (como los anillos valvulares o el tejido necrótico) las que realmente delimitan estos canales de conducción.

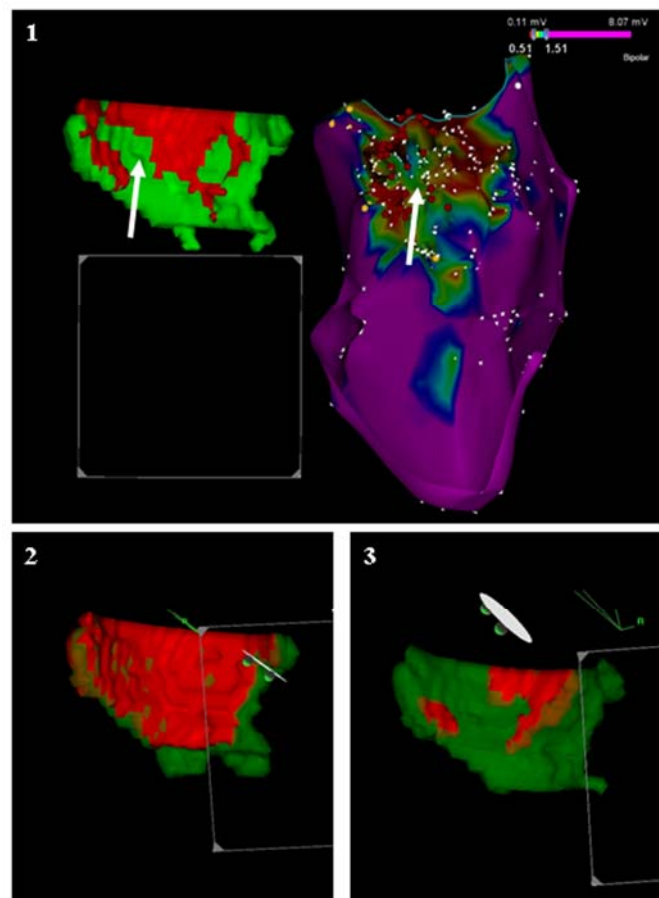
Las rectas de regresión obtenidas en este estudio mostraron una sobreestimación del tamaño del tejido necrótico denso de la cicatriz en las reconstrucciones 3D cuando se usaba un umbral del 50% del PMI. Así mismo, al usar un umbral del 70% del PMI el tamaño del tejido necrótico está muy por debajo del tamaño de la cicatriz observada en los mapas electroanatómicos. Este estudio concluye que el valor de corte que mejor define la frontera entre tejido necrótico y zona PI, en comparación con el mapa electroanatómico de voltaje bipolar, es el 60% del PMI. Esta correlación mejora al considerar únicamente la mitad de la pared miocárdica más cercana a la cavidad mapeada. No obstante, para este valor se definió un umbral del 40% de PMI como frontera entre tejido sano y zona PI, el cual obtuvo una pobre correlación con los mapas de voltaje, siendo el área de zona PI de la reconstrucción 3D sensiblemente más pequeña que el área medida en el mapa electroanatómico.

Una de las particularidades de la utilización de este algoritmo es que para tamaños de cicatriz pequeños ($<10 \text{ cm}^2$) la reconstrucciones 3D estaban sobrestimadas en comparación con el mapa electroanatómico, tanto en la zona PI como en la zona de

tejido necrótico. Esto puede ser debido a que el voltaje de los puntos electroanatómicos está influenciado por el efecto de campo lejano del tejido sano adyacente, estando el voltaje de los puntos periféricos de las diferentes regiones de la cicatriz aumentado considerablemente. Esto se traduce en una disminución de las áreas de cicatriz en los mapas electroanatómicos no despreciable para tamaños de cicatriz tan pequeños.

La Figura 16 muestra un ejemplo de las distintas estructuras 3D derivadas de la RMC en comparación con el mapa electroanatómico de voltaje bipolar.

Figura 16. Comparación entre el mapa de voltaje bipolar y las reconstrucciones 3D derivadas de las imágenes de RMC. La comparación se ha realizado usando los umbrales estándar (0.5 mV y 1.5 mV) en los mapas de voltaje y los umbrales de 60% y 40% del PMI (1), 50% y 33% del PMI (2) y 70% y 47% del PMI (3) en las reconstrucciones 3D.



Al estar los CC definidos como zonas viables de miocardio (zona PI) localizados entre zonas inexcitables, es importante definir con precisión las zonas necróticas que actúan como barreras para la propagación del impulso eléctrico. De este modo se pueden identificar con más claridad los CC. La pobre correlación entre la zona PI de los mapas de voltaje y la estructura 3D de la zona PI derivada de la RMC puede ser debida en parte al efecto sobre los mapas electroanatómicos del voltaje detectado del campo lejano de las zonas de tejido sano.(91) Esta suposición obtiene más fuerza al observar la localización de los puntos electroanatómicos en relación a las reconstrucciones 3D de la cicatriz utilizando el umbral del 60% del PMI. Más del 85% de los puntos electroanatómicos se correspondía con su correspondiente reconstrucción 3D, tanto en los puntos electroanatómicos clasificados como cicatriz densa (<0.5 mV) como en los puntos clasificados como sanos (≥ 1.5 mV). Sin embargo, un elevado porcentaje de puntos (21.7%) clasificados como zona PI (con voltaje ≥ 0.5 mV y < 1.5 mV) están localizados sobre estructuras 3D de tejido necrótico. Esto puede ser debido a que el voltaje de zonas menos necróticas adyacentes “contaminan” el electrograma local, aumentando el valor de voltaje, ya comentado anteriormente.

En este estudio, utilizando los umbrales del 60% y 40% del PMI se identificaron un 69% de los CC observados en el mapa electroanatómico de sustrato. Al considerar únicamente la mitad endocárdica del miocardio en la segmentación de las estructuras 3D derivadas de la RMC, se mejoró en la delimitación de las zonas de tejido necrótico inexcitable, permitiendo la identificaron de un 81% de los CC.

Existen diferentes procedimientos descritos para identificar los CC causantes de las arritmias ventriculares. Artículos previos sugieren la identificación de CC mediante el llamado *Voltage Scanning*, el cual consiste en la variación de los umbrales de voltaje hasta la identificación de CC.(40) Es remarcable que el valor de corte de voltaje bipolar obtenido en este artículo mayoritariamente está por debajo de 0.2 mV. Sin embargo, la densidad de puntos en este estudio es baja en comparación con la obtenida en el presente trabajo (en el artículo se reporta una media de 142 puntos para completar una cartografía del ventrículo versus una mediana de 467.5 puntos reportada en el estudio de la presente tesis doctoral). Este hecho limita la resolución del mapa de voltaje, ya que hay zonas de miocardio sin información eléctrica y la interpolación efectuada por el sistema de navegación a la hora de mostrar la información en los mapas electroanatómicos puede llevar a conclusiones erróneas.

Por otro lado, artículos posteriores han descrito otra manera de identificar los CC basados en el análisis de los electrogramas bipolares.(42, 43) Este método se basa en la diferenciación dentro del electrograma intracavitario bipolar de dos tipos de componentes: 1) electrograma de campo lejano correspondiente al tejido sano adyacente a la cicatriz, cuyas características son pocas deflexiones, baja frecuencia y amplitud reducida; y 2) electrograma local, cuyas características son alta frecuencia, baja amplitud, fraccionamiento y retraso respecto al componente de campo lejano. Este retraso es variable dependiendo de la localización del punto dentro del CC (cuanto más cercano al centro de la cicatriz en el CC, mayor retraso). Generalmente la información de voltaje mostrada en los mapas electroanatómicos corresponde al electrograma de campo lejano, ya que éste presenta habitualmente mayor amplitud que el electrograma local correspondiente a la activación del CC. Por este motivo, es difícil apreciar este tipo de canales usando la información de voltaje de los mapas electroanatómicos, y es necesario marcarlos mediante puntos de interés. Esto requiere un tiempo de elaboración del mapa de CCs muy superior al resto de métodos, aunque de esta forma se visualiza información cualitativamente diferente, es decir, CC que de otra forma no se podrían visualizar.

Tal como se ha visto, existen diferencias entre los distintos métodos para identificar CC. Cada método tiene sus ventajas y desventajas. La combinación de varios métodos permite identificar un mayor número de CC.

En este estudio la media de la distancia entre el mapa electroanatómico y la reconstrucción 3D de los ventrículos derivada de la RMC fue de 3.41 ± 2.86 mm, inferior a los datos reportados en estudios previos.(92-95) No obstante, en los 10 casos de este artículo todos los mapas electroanatómicos fueron obtenidos durante RS, el mismo ritmo en que fue obtenida la RMC. En casos posteriores a la publicación de este artículo (principalmente en casos de EV originada en zonas de cicatriz donde se integró la reconstrucción 3D en el sistema de navegación) se observó dificultad a la hora de realizar la integración entre el mapa electroanatómico y las reconstrucciones 3D de los ventrículos. En algunos casos el registro de las imágenes fue imposible, debido a la disparidad de volúmenes de ambas estructuras.

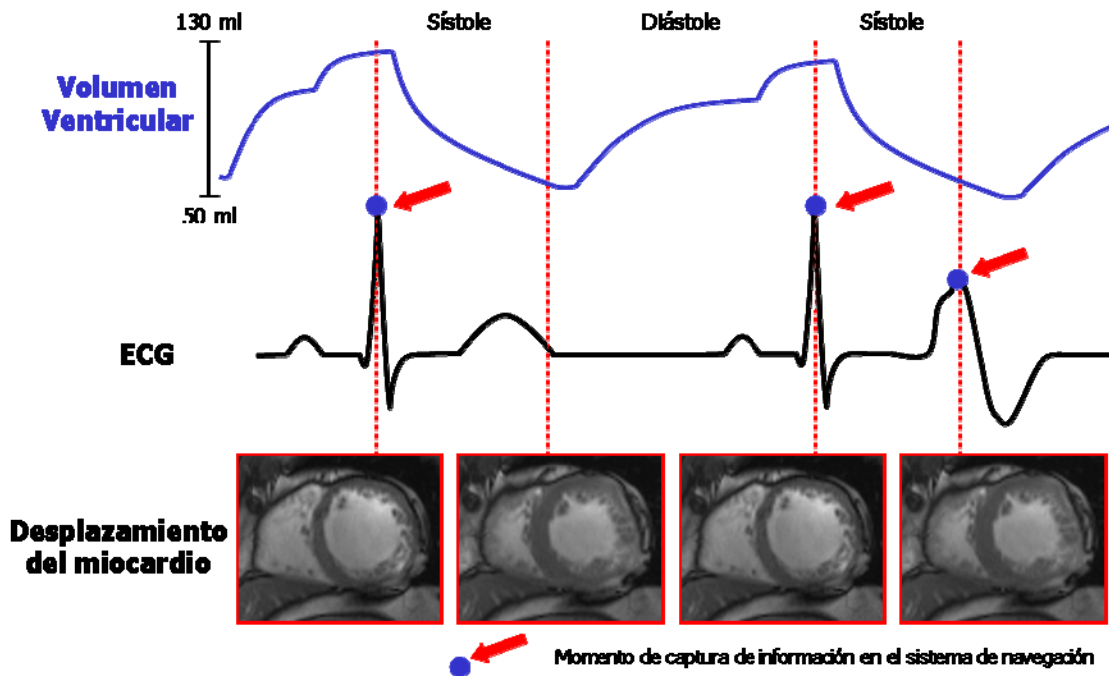
4.3 Influencia del ritmo cardíaco en el corregistro de reconstrucciones tridimensionales en el sistema de navegación.

Tal como se ha comentado en el apartado anterior, en la aplicación clínica diaria del segundo trabajo de esta tesis doctoral se observaron dificultades en el registro de las estructuras 3D derivadas de las imágenes de RMC o TAC y los mapas de voltaje y activación. Se trabajó sobre la hipótesis de que estas dificultades se debían a que las imágenes de RMC o TAC se habían realizado durante RS, mientras que los mapas de activación se realizaban durante EV o TVMS.

El cuarto trabajo de esta tesis doctoral tiene como objetivo cuantificar la diferencia de posición espacial de un mismo punto en ritmo sinusal respecto a extrasistolia ventricular. En este estudio se observó que la mediana del desplazamiento obtenido en 6923 puntos de un total de 71 mapas electroanatómicos no era despreciable (9,42 mm, con un rango intercuartil de 6,19 a 12,85 mm). Este desplazamiento variaba en función de dos variables principales: el intervalo de acoplamiento de la extrasístole con respecto al latido previo y la situación del punto con respecto a la anatomía del VD o el VI.

Un intervalo de acoplamiento corto entre la EV y el latido previo en RS demostró tener mayor desplazamiento que un intervalo de acoplamiento más largo. Esto se explica por el hecho de que los sistemas de navegación utilizan el ECG como referencia para capturar la información (eléctrica y de posición) en los mapas de activación de EV. En RS, dado que la activación eléctrica se produce antes de la activación mecánica, la captura de información se produce durante la telediástole ventricular. Sin embargo, al producirse una EV con intervalo de acoplamiento corto, la captura de información en el sistema de navegación se produce en algún momento de la sístole mecánica del latido previo (normalmente en ritmo sinusal), pudiendo coincidir incluso con la telesístole si el intervalo de acoplamiento es muy corto. La Figura 17 muestra la relación electromecánica entre la información obtenida por el ECG y la contractilidad de los ventrículos al producirse una EV. Es importante observar la diferencia entre los volúmenes ventriculares al adquirir la información durante RS y durante EV.

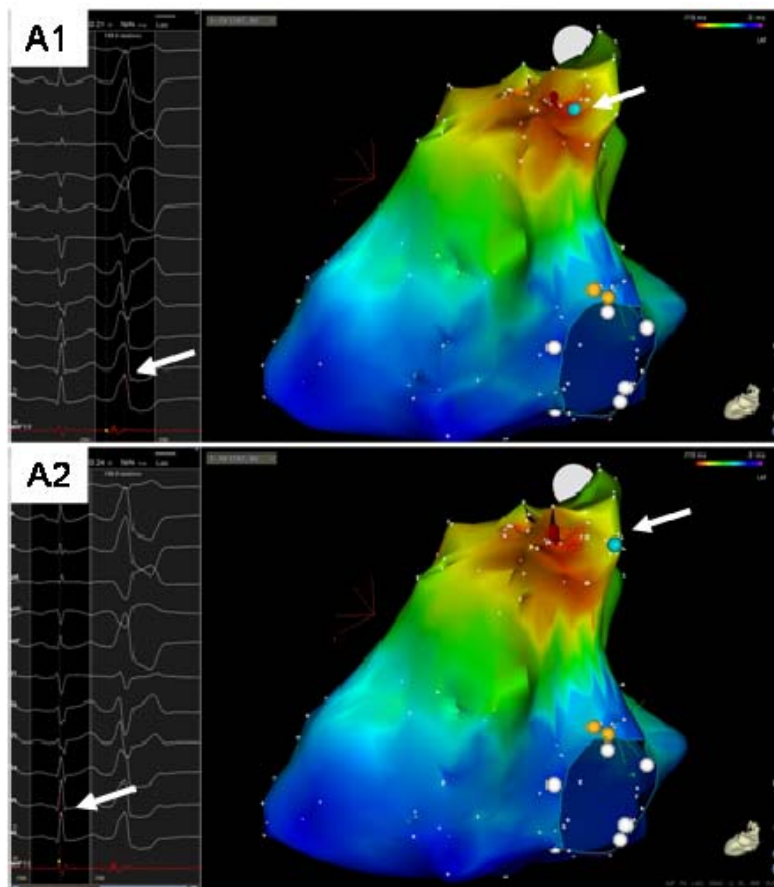
Figura 17. Momentos de captura de información eléctrica y de posición efectuados por el sistema de navegación, tanto en RS como en EV. Se puede observar la relación entre el volumen ventricular, el desplazamiento de la pared miocárdica y la señal del ECG en el momento de la captura.



Esta relación electromecánica varía considerablemente entre los diferentes pacientes.(96) Por este motivo la relación entre el intervalo de acoplamiento y el desplazamiento presenta mucha dispersión de valores. Los puntos del VD también demostraron sufrir un mayor desplazamiento respecto a los puntos del VI. Los puntos del VD se desplazaron una mediana de 10,35 mm respecto los 7,62 mm de mediana que se desplazaron los puntos del VI.

Una de las implicaciones directas de este desplazamiento en la práctica clínica, además de en la integración de imágenes, se observa en la ablación de EV poco frecuentes durante el procedimiento. El mapa de activación está realizado durante EV. Sin embargo, la navegación se realiza principalmente durante RS. En el momento de posicionar el catéter en el lugar más precoz (obtenido durante EV) durante navegación en RS se produce un error de posicionamiento del catéter que puede provocar que la ablación no sea efectiva. Para evitarlo, en el estudio se recomienda identificar el punto objetivo y cambiar su referencia hasta el latido en RS. De este modo, el sistema de navegación corregirá las coordenadas del punto hasta su posición durante RS (Figura 18).

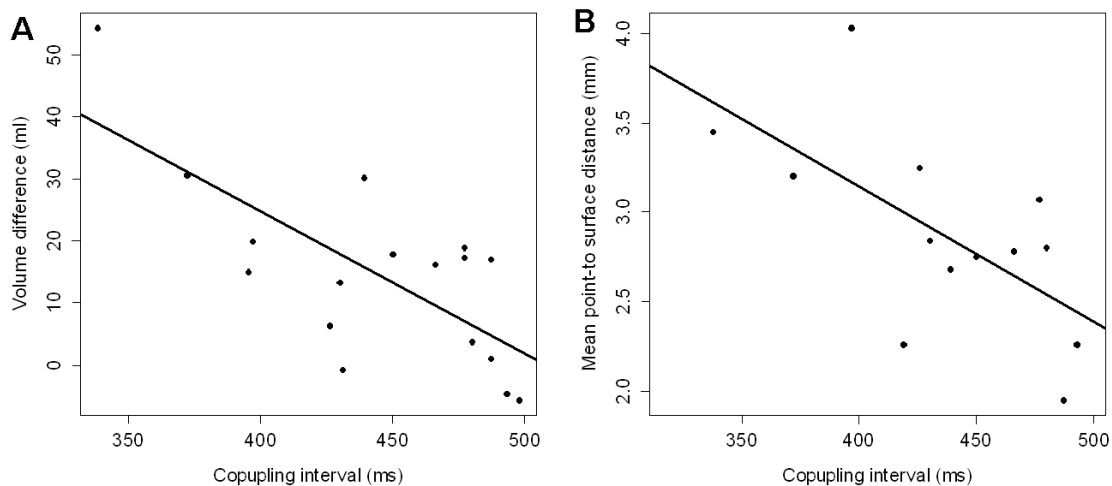
Figura 18. Cambio en la posición del punto de máxima precocidad de la EV (A1) al modificar su referencia en el sistema de navegación hasta el latido previo en RS (A2).



El desplazamiento de los puntos de los mapas electroanatómicos en función del ritmo cardíaco está ligado fuertemente con la calidad del registro de las reconstrucciones 3D. Los mapas electroanatómicos siempre son más pequeños que las reconstrucciones 3D derivadas de imágenes de RMC o TAC, puesto que generalmente no se realiza un mapa completo de los ventrículos. Sin embargo, la diferencia entre los mapas obtenidos durante EV y durante RS no es despreciable. Esto es debido a que, tal como se ha explicado previamente, el volumen ventricular en los mapas obtenidos durante EV es mucho menor ya que son adquiridos durante un momento entre la sístole y la diástole precoz. La Figura 19A muestra la relación entre el intervalo de acoplamiento y la diferencia entre el volumen de los mapas tomados en RS y los mapas tomados durante EV. Se puede observar como cuanto menor es el intervalo de acoplamiento, mayor es la diferencia entre volúmenes.

La calidad del registro de imágenes se mide cuantitativamente mediante la distancia media entre los puntos electroanatómicos y la superficie de las reconstrucciones 3D.(92-95) En este trabajo se demostró que esta distancia aumenta a medida que el intervalo de acoplamiento es más corto, relacionado con la diferencia entre los volúmenes de los mapas electroanatómicos durante EV y durante RS. La Figura 19B muestra la relación entre el intervalo de acoplamiento y la distancia media de los puntos del mapa de EV.

Figura 19. Análisis de regresión de la diferencia de volumen entre mapas electroanatómicos obtenidos durante RS y EV respecto al intervalo de acoplamiento de la EV (A); y entre la distancia media de los puntos electroanatómicos del mapa de EV a la volumetría del ventrículo respecto el intervalo de acoplamiento de la EV (B).



Por estos motivos, en los casos de pacientes con poca densidad de EV y si se desea realizar un registro de imágenes, es recomendable realizar un mapa electroanatómico en RS previo al mapa de activación de la EV.

4.4 Comparativa entre las distintas secuencias de RMC con realce tardío en la cuantificación de la cicatriz, la calidad de imagen y la identificación de los istmos de arritmias ventriculares

Tal como se ha comentado en el punto 4.2, la resolución espacial de las secuencias 3D permiten identificar una proporción importante de los CC, objetivo en la ablación de TV. La ausencia de desplazamiento entre las imágenes sucesivas permite una reconstrucción 3D fiel al tamaño real del VI. Sin embargo, el elevado tiempo de adquisición en comparación con otras secuencias provoca que la calidad de la imagen se vea reducida debido al ruido y, en algunos casos, se ha de interrumpir la prueba debido a la intolerancia del paciente a un estudio tan prolongado.

Una solución intermedia entre las secuencias 3D y las secuencias 2D de RMC con realce tardío son las secuencias adquiridas durante una única apnea, o Single-Shot.(63) De este modo, se evitan los problemas de desplazamiento entre imágenes asociadas a las secuencias 2D y a los problemas de ruido e intolerancia del paciente a la prueba debido al prolongado tiempo de adquisición de las secuencias 3D. Sin embargo, el problema de una resolución espacial limitada persiste, ya que la resolución espacial en el eje Z es parecida a la resolución de las secuencias 2D.

Diversos estudios han comparado previamente estas secuencias entre sí en el ámbito de la calidad de imagen.(97-99) Sin embargo, todavía no se ha evaluado cuál de estas secuencias permite identificar un mayor número de canales de conducción o si existen diferencias en la cuantificación de la cicatriz entre las diferentes secuencias (aspectos de vital importancia tanto en la ablación de TV como en la estratificación de riesgos de arritmia en pacientes con cicatriz en las imágenes de RMC).(41, 75, 85, 100-102)

El cuarto estudio de esta tesis doctoral compara estas tres secuencias en tres categorías distintas: cuantificación del tamaño de la cicatriz, calidad de imagen e identificación de CC en comparación con los mapas electroanatómicos.

Cuantificación del tamaño de la cicatriz:

Tal como se ha comentado previamente, la cuantificación del tamaño de la cicatriz (tanto en su tamaño total como en su división entre tejido necrótico denso y zona PI) ha tomado una especial relevancia a la hora de estratificar el riesgo de arritmias en pacientes con cicatriz ventricular y portadores de DAI. Actualmente esta cuantificación se realiza con métodos manuales o semiautomáticos, donde un operador selecciona

manualmente regiones de interés sobre las imágenes de RMC con relace tardío, y posteriormente se aplica un algoritmo en las regiones seleccionadas que separa la cicatriz entre zona PI y tejido necrótico.

El tiempo empleado por el operador es directamente proporcional al tamaño de la cicatriz, pero también al grosor de las imágenes de la RMC. Si por ejemplo una secuencia como la secuencia 2D estándar presenta menos cortes que la secuencia 3D (del orden de una cuarta parte), el tiempo empleado en el análisis será mucho menor. Sin embargo, no se sabe si existirán diferencias entre las masas de las zonas de la cicatriz obtenidas en las diferentes secuencias.

En este estudio se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad de cicatriz total entre las tres secuencias (2D, Single-Shot y 3D). Tampoco existían diferencias entre la cantidad de tejido necrótico denso obtenido en el análisis de las imágenes de las secuencias 2D y Single-Shot, al igual que entre las secuencias de 2D y 3D. Sin embargo, la cantidad de tejido necrótico denso obtenida en el análisis de las imágenes de la secuencia Single-Shot era superior a la cantidad obtenida en el análisis de las imágenes de la secuencia 3D. En contrapartida, la cuantificación de zona PI fue mayor en el análisis de las imágenes de la secuencia 3D frente a la obtenida en las secuencias Single-Shot y 2D. Este hecho ya se observó en un estudio previo.(103)

Estos resultados explican que la utilización de las secuencias 2D o Single-Shot sean las más utilizadas en la cuantificación de cicatriz, ya que aunque tengan una resolución espacial más reducida que la secuencia 3D, su reducido número de imágenes hace que el tiempo invertido en cada análisis sea mucho menor. Además, el hecho de que la secuencia 2D haya sido la más utilizada en los diversos estudios de estratificación de riesgo de arritmias en función de la cantidad de cicatriz (en los cuales ya se han obtenido los puntos de corte), provoca que el uso de esa secuencia sea la mejor opción en la cuantificación de cicatriz mediante el análisis de imágenes de resonancia magnética.

Calidad de las imágenes. SNR y CNR:

La calidad de las imágenes de RMC es fundamental a la hora de realizar cuantificaciones de tamaño de cicatriz o de realizar reconstrucciones 3D del VI donde se identifiquen los CC. Imágenes de mala calidad y por tanto con más ruido pueden dar

lugar a mayores tamaños de cicatriz, que no se correspondan con la realidad o, en el caso de las reconstrucciones 3D del VI, pueden representar CC falsos que no se observan en los mapas electroanatómicos.

En este estudio se observó que las imágenes que tuvieron una mayor calidad fueron las imágenes obtenidas mediante la secuencia Single-Shot. Por el contrario, las imágenes de peor calidad fueron las obtenidas mediante la secuencia 3D. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la secuencia Single-Shot y la secuencia 2D en cuanto a calidad de imagen.

Estos resultados son lógicos si se tiene en cuenta la distinta resolución espacial de las diferentes secuencias. La secuencia 3D proporciona un vóxel de 2.74 mm^3 de volumen, mientras que en la secuencia 2D el vóxel obtenido tiene un volumen de 19.6 mm^3 y en la secuencia Single-Shot el tamaño de vóxel es de 40 mm^3 . Esta diferencia de tamaños explicaría la diferencia en el SNR y el CNR obtenida en el estudio, ya que la cantidad de masa miocárdica es mucho mayor y, por lo tanto, proporciona una mayor intensidad de señal, provocando un aumento en el SNR y el CNR.

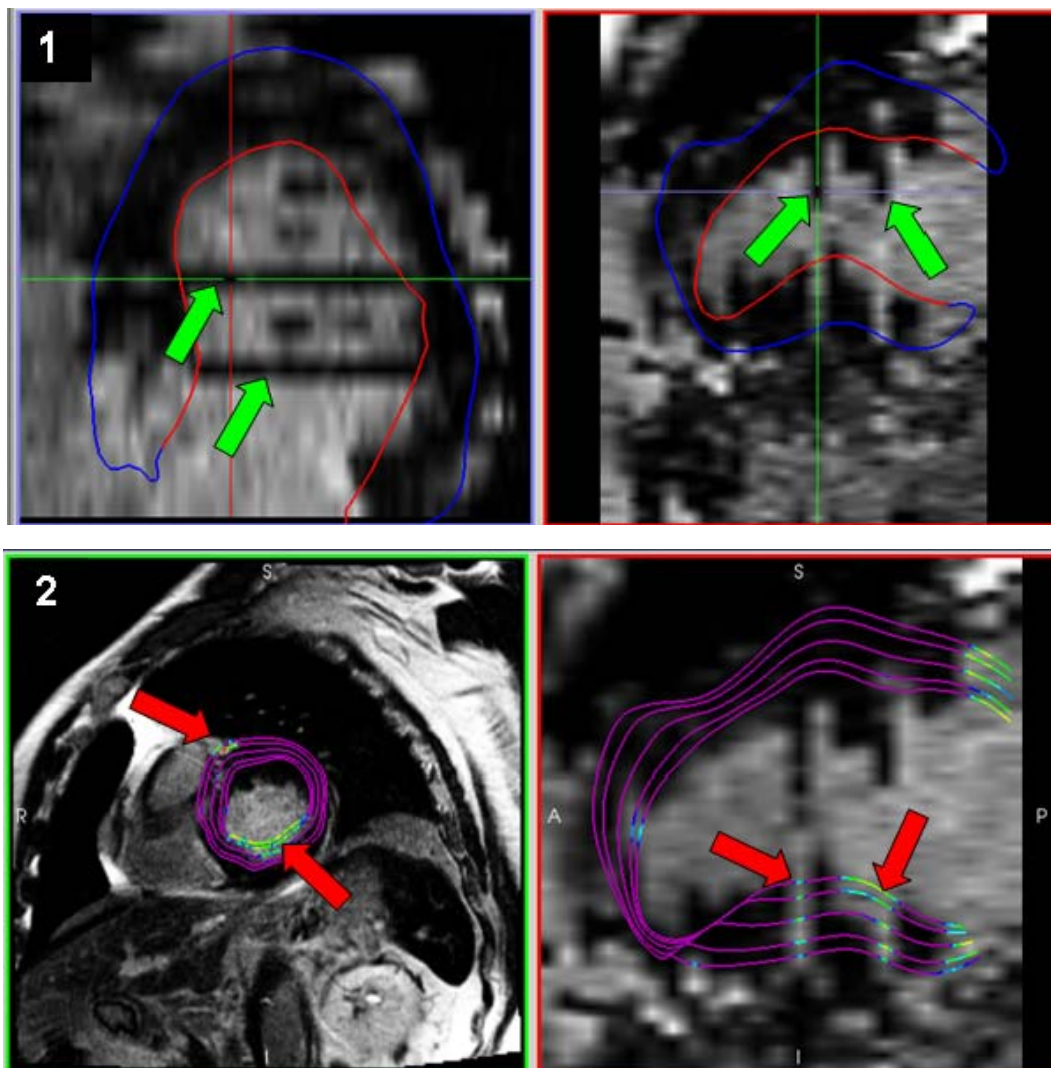
Por otro lado, en el estudio se observó que la medida del SNR y CNR, basada en regiones de interés, era poco reproducible en las mediciones interobservador. Un estudio previo ya afirmaba que la medida del SNR y del CNR basado en regiones de interés era poco reproducible, y proponía otros métodos más robustos y complicados.(69) Sin embargo, la medida del SNR y CNR utilizada en este estudio es la más utilizada en otros estudios, en gran parte gracias a la sencillez del método.(70-73) Además, el hecho de que se utilizara el mismo método para analizar las tres secuencias estudiadas, reduce el error introducido por este factor.

Identificación de los canales de conducción:

Tal como se ha visto, la identificación de los istmos causantes de las TV es uno de los objetivos principales de esta tesis doctoral que ya fue alcanzado en el segundo estudio. En ese estudio se utilizó una secuencia 3D para identificar los CC, mientras que en otros estudios se utilizó una secuencia 2D o una secuencia Single-Shot para identificar los CC.(41, 100) Falta por comprobar si existen diferencias significativas en la identificación de CC utilizando las tres secuencias en los mismos pacientes, y comparar la reconstrucción 3D del VI con los mapas electroanatómicos, obteniendo el nivel de concordancia en la identificación de CC para cada secuencia.

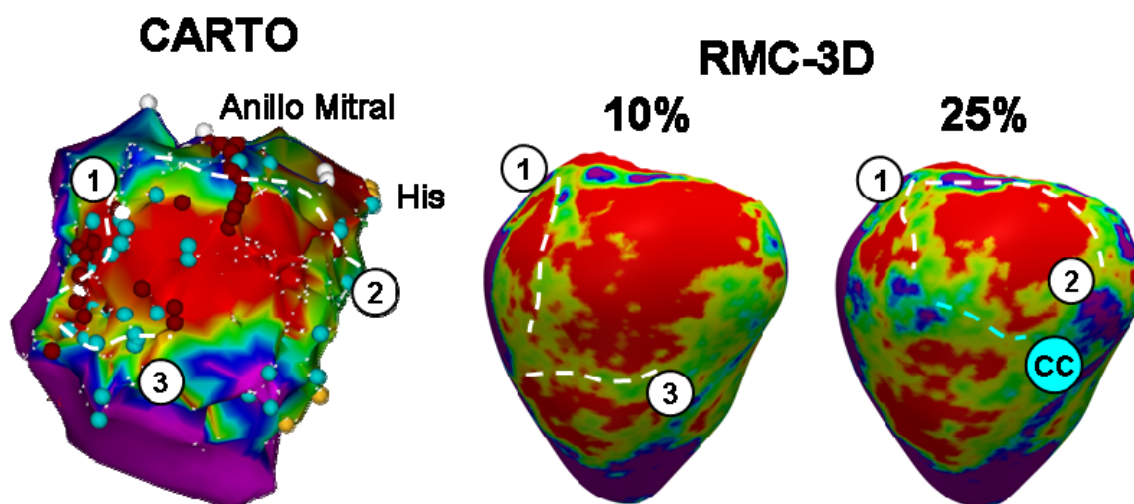
En el estudio realizado se observó que en 4 pacientes de 30 (13.3%) la secuencia 2D presentaba un desplazamiento entre imágenes clasificado como severo, lo cual impedía la reconstrucción 3D correcta del VI. La figura 20 muestra como este desplazamiento impide la adaptación del modelo de mallado del VI a las imágenes de RMC de la secuencia 2D. La secuencia Single-Shot, que teóricamente corregía este fenómeno, también presentó algunos casos de desplazamiento de grado moderado (16.7%). No obstante, la reconstrucción 3D se pudo realizar aunque de forma subóptima.

Figura 20. Efectos del desplazamiento severo entre imágenes en la secuencia 2D en la reconstrucción 3D del VI. Es posible observar como determinadas zonas del modelo quedan dentro de la cavidad debido al desplazamiento entre imágenes (panel 1), hecho que provoca que en la reconstrucción 3D del ventrículo aparezcan zonas de cicatriz que no se aprecian en las imágenes de resonancia (panel 2).



La secuencia que permitió identificar un mayor número de CC fue la secuencia 3D, seguida de la secuencia 2D y por último la secuencia Single-Shot. No obstante, el hecho de identificar un número mayor de CC no significa que la secuencia tenga mayor valor predictivo a lo hora de identificar CC en el mapa electroanatómico. En comparación con los CC identificados en los mapas electroanatómicos, la secuencia Single-Shot tuvo una pobre correlación (únicamente un 38% de concordancia) mientras que la secuencia 2D pudo identificar hasta un 62% de los CC observados en el mapa electroanatómico. La secuencia 3D tuvo el mayor porcentaje de concordancia (79%), valor muy cercano al porcentaje de CC observados tanto en las reconstrucciones 3D utilizando la misma secuencia como en los mapas electroanatómicos (81%) expuesto en el segundo estudio de esta tesis (apartado 4.2). Todo ello se explica en gran parte gracias a las diferencias en la resolución espacial entre cada una de las secuencias. A mayor resolución espacial, mayor número de CC identificados.

Figura 21. Identificación de CC en las reconstrucciones 3D del ventrículo. En este caso se identifican tres CC (canales 1, 2 y 3) tanto en el mapa tridimensional como en la reconstrucción 3D del VI a partir de las imágenes de resonancia (secuencia 3D). Se puede observar una zona con baja densidad de puntos donde se observa un CC en la reconstrucción 3D que no se observa en el mapa electroanatómico, posiblemente debido a la falta de información eléctrica de esa zona al tener una menor densidad de puntos.



Por otro lado, el porcentaje de falsos positivos (CC identificados en las reconstrucciones 3D del VI a partir de las secuencias de resonancia pero no observados en los mapas

electroanatómicos) fue muy similar en las tres secuencias (alrededor del 20%). Estos datos pueden verse alterados en parte a la limitada resolución espacial de los mapas electroanatómicos, ya que éstos se focalizan en las zonas de interés y pueden aparecer zonas poco mapeadas donde no se observan CC debido a la baja densidad de puntos. La figura 21 muestra un ejemplo de un caso donde se identifican dos CC tanto en el mapa electroanatómico como en la reconstrucción 3D del VI, pero que existe un cuarto CC observado en la reconstrucción 3D que no se observa en el mapa electroanatómico, posiblemente debido a la baja densidad de puntos en esa área.

Conclusiones

5. CONCLUSIONES

Subproyecto 1:

- La distribución del realce tardío en las imágenes de RMC permite diferenciar entre un probable origen endocárdico o epicárdico de las arritmias ventriculares.
- La combinación de la información del tejido necrótico de la RMC con la información del ECG de la arritmia ventricular permitiría identificar con gran sensibilidad y especificidad el origen endocárdico o epicárdico de una arritmia ventricular.

Subproyecto 2:

- Las imágenes post procesadas de RMC se pueden integrar dentro de los sistemas de navegación para guiar la ablación de arritmias ventriculares.
- Un umbral del 60% del PMI en las imágenes de RMC permite definir el límite entre tejido necrótico y zona PI, en comparación con los mapas electroanatómicos de voltaje bipolar.
- Un umbral del 60% del PMI puede identificar cerca de un 80% de los CC responsables de TV en pacientes isquémicos.
- Existe una diferencia espacial en un mismo punto entre RS y EV, acentuada sobretodo en el VD. Este desplazamiento se ve incrementado con el acortamiento del intervalo de acoplamiento de la EV, y es clave a la hora de posicionar el catéter en el lugar objetivo de ablación si el ritmo de navegación es diferente al ritmo del mapa electroanatómico.
- El desplazamiento debido al ritmo cardíaco dificulta el registro de imágenes en los sistemas de navegación al haber una diferencia entre el volumen del mapa electroanatómico tomado durante EV y el volumen de la reconstrucción 3D.
- Las secuencias 3D de RMC permiten identificar un mayor número de CC respecto las secuencias 2D y Single-Shot de RMC.
- No existen diferencias entre las diferentes secuencias de RMC respecto la cuantificación total de la cicatriz, aunque la secuencia 3D identifica una mayor zona PI y una menor zona de tejido necrótico denso.

Bibliografía

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace*. 2002;4(1):3-18. Epub 2002/02/23.
2. Gaita F, Giustetto C, Di Donna P, Richiardi E, Libero L, Brusin MC, et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):364-70. Epub 2001/08/14.
3. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet*. 2002;359(9307):677-8. Epub 2002/03/07.
4. Reiter MJ, Reiffel JA. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;82(4A):9I-19I. Epub 1998/09/16.
5. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, Kellen J, Coromilas J, Stein KM, et al. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation*. 2002;106(21):2694-9. Epub 2002/11/20.
6. Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, Barbone A, Klotz S, Mancini D, et al. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation*. 2003;107(19):2459-66. Epub 2003/05/14.
7. Connolly SJ. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials. *Am J Cardiol*. 1999;84(9A):90R-3R. Epub 1999/11/24.
8. Steinberg JS, Martins J, Sadanandan S, Goldner B, Menchavez E, Domanski M, et al. Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study. *American heart journal*. 2001;142(3):520-9. Epub 2001/08/30.
9. Farre J, Romero J, Rubio JM, Ayala R, Castro-Dorticos J. Amiodarone and "primary" prevention of sudden death: critical review of a decade of clinical trials. *Am J Cardiol*. 1999;83(5B):55D-63D. Epub 1999/03/25.

10. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):501-8. Epub 2004/06/09.
11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine.* 2005;352(3):225-37. Epub 2005/01/22.
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. 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.* 1996;335(26):1933-40. Epub 1996/12/26.
13. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *The New England journal of medicine.* 1997;337(22):1569-75. Epub 1997/11/27.
14. 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.* 1997;337(22):1576-83. Epub 1997/12/31.
15. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *The New England journal of medicine.* 1999;341(25):1882-90. Epub 1999/12/22.
16. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine.* 2002;346(12):877-83. Epub 2002/03/22.
17. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and

- death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1573-82. Epub 2003/05/14.
18. 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.* 2003;138(6):445-52. Epub 2003/03/18.
 19. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *Europace.* 2009;11(6):771-817.
 20. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation.* 2008;118(25):2773-82. Epub 2008/12/10.
 21. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Pilleggi E. A New Technique to Perform Epicardial Mapping in the Electrophysiology Laboratory. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 1996;7(6):531-6.
 22. Sarabanda AV, Sosa E, Simoes MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *International journal of cardiology.* 2005;102(1):9-19. Epub 2005/06/09.
 23. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation.* 1988;77(3):589-606.
 24. Miller JM, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Relationship between the 12-lead electrocardiogram during ventricular tachycardia and endocardial site of origin in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1988;77(4):759-66. Epub 1988/04/01.

25. Segal OR, Chow AW, Wong T, Trevisi N, Lowe MD, Davies DW, et al. A novel algorithm for determining endocardial VT exit site from 12-lead surface ECG characteristics in human, infarct-related ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(2):161-8. Epub 2007/03/07.
26. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Electrocardiographic Patterns of Superior Right Ventricular Outflow Tract Tachycardias: Distinguishing Septal and Free-Wall Sites of Origin. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(1):1-7.
27. Berruezo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation*. 2004;109(15):1842-7. Epub 2004/04/14.
28. Daniels DV, Lu YY, Morton JB, Santucci PA, Akar JG, Green A, et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 2006;113(13):1659-66. Epub 2006/03/29.
29. Bazan V, Gerstenfeld EP, Garcia FC, Bala R, Rivas N, Dixit S, et al. Site-specific twelve-lead ECG features to identify an epicardial origin for left ventricular tachycardia in the absence of myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2007;4(11):1403-10. Epub 2007/10/24.
30. Valles E, Bazan V, Marchlinski FE. ECG Criteria to Identify Epicardial Ventricular Tachycardia in Nonischemic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):63-71.
31. Brunckhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, Maisel WH, Friedman PL, Stevenson WG. Identification of the Ventricular Tachycardia Isthmus After Infarction by Pace Mapping. *Circulation*. 2004;110(6):652-9.
32. Bogun F, Taj M, Ting M, Kim HM, Reich S, Good E, et al. Spatial resolution of pace mapping of idiopathic ventricular tachycardia/ectopy originating in the right ventricular outflow tract. *Heart Rhythm*. 2008;5(3):339-44. Epub 2008/03/04.

33. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear Ablation Lesions for Control of Unmappable Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101(11):1288-96.
34. Waldo AL, MacLean WA, Karp RB, Kouchoukos NT, James TN. Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing: studies in man following open heart surgery. *Circulation*. 1977;56(5):737-45. Epub 1977/11/01.
35. Ellison K, Friedman P, Ganz L, Stevenson W. Entrainment mapping and radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):724-8.
36. Deo R, Berger R. The clinical utility of entrainment pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):466-70. Epub 2009/02/12.
37. Stevenson WG, Sager PT, Friedman PL. Entrainment techniques for mapping atrial and ventricular tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6(3):201-16. Epub 1995/03/01.
38. Polin GM, Haqqani H, Tzou W, Hutchinson MD, Garcia FC, Callans DJ, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to identify epicardial substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2011;8(1):76-83. Epub 2010/10/12.
39. Desjardins B, Crawford T, Good E, Oral H, Chugh A, Pelosi F, et al. Infarct architecture and characteristics on delayed enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomic mapping in patients with postinfarction ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):644-51.
40. Arenal A, del Castillo S, Gonzalez-Torrecilla E, Atienza F, Ortiz M, Jimenez J, et al. Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias: Influence of the voltage scar definition. *Circulation*. 2004;110(17):2568-74. Epub 2004/10/20.
41. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, del Castillo R, Atea L, Arbelo E, et al. Noninvasive Identification of Ventricular Tachycardia-Related Conducting Channels Using Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients With Chronic Myocardial Infarction: Comparison of Signal Intensity

- Scar Mapping and Endocardial Voltage Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):184-94.
42. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, et al. Combined Endocardial and Epicardial Catheter Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Incorporating Scar Dechanneling Technique. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(1):111-21.
43. Fernandez-Armenta J, Berruezo A, Ortiz-Perez JT, Mont L, Andreu D, Herczku C, et al. Improving safety of epicardial ventricular tachycardia ablation using the scar dechanneling technique and the integration of anatomy, scar components, and coronary arteries into the navigation system. *Circulation*. 2012;125(11):e466-8. Epub 2012/03/21.
44. Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of Local Abnormal Ventricular Activities: A New End Point for Substrate Modification in Patients with Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2012. Epub 2012/04/12.
45. Littmann L, Svenson RH, Gallagher JJ, Selle JG, Zimmern SH, Fedor JM, et al. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observations derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment, and epicardial laser photoablation. *Circulation*. 1991;83(5):1577-91. Epub 1991/05/01.
46. Kim R, Fieno D, Parrish T, Harris K, Chen E, Simonetti O, et al. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation*. 1999;100:1992-2002.
47. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108(1):54-9. Epub 2003/06/25.
48. Drago F, Silvetti MS, Di Pino A, Grutter G, Bevilacqua M, Leibovich S. Exclusion of fluoroscopy during ablation treatment of right accessory pathway in children. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(8):778-82. Epub 2002/09/06.

49. Stabile G, Scaglione M, del Greco M, De Ponti R, Bongiorno MG, Zoppo F, et al. Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: a multicentre experience. *Europace*. 2012;14(1):60-5. Epub 2011/09/07.
50. Kesek M, Wallenius N, Ronn F, Hoglund N, Jensen S. Reduction of fluoroscopy duration in radiofrequency ablation obtained by the use of a non-fluoroscopic catheter navigation system. *Europace*. 2006;8(12):1027-30. Epub 2006/11/15.
51. Estner HL, Deisenhofer I, Luik A, Ndrepepa G, von Bary C, Zrenner B, et al. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX). *Europace*. 2006;8(8):583-7. Epub 2006/07/13.
52. Rotter M, Takahashi Y, Sanders P, Haissaguerre M, Jais P, Hsu LF, et al. Reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration during ablation of atrial fibrillation using a novel anatomical navigation system. *Eur Heart J*. 2005;26(14):1415-21. Epub 2005/03/03.
53. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation*. 1997;96(6):2016-21. Epub 1997/10/10.
54. Paul T, Windhagen-Mahnert B, Kriebel T, Bertram H, Kaulitz R, Korte T, et al. Atrial reentrant tachycardia after surgery for congenital heart disease: endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation using a novel, noncontact mapping system. *Circulation*. 2001;103(18):2266-71. Epub 2001/05/23.
55. Sandstede JJ, Lipke C, Beer M, Harre K, Pabst T, Kenn W, et al. Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174(6):1737-40. Epub 2000/06/14.
56. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23. Epub 2001/01/12.

57. Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, Engelstad BL, Lipton MJ, Sievers R, et al. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology*. 1984;153(1):165-9. Epub 1984/10/01.
58. Wagner A, Mahrholdt H, Thomson L, Hager S, Meinhardt G, Rehwald W, et al. Effects of time, dose, and inversion time for acute myocardial infarct size measurements based on magnetic resonance imaging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2027-33. Epub 2006/05/16.
59. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2002;23(8):602-19. Epub 2002/04/24.
60. Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, Mata JF, French BA. Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104(23):2838-42. Epub 2001/12/26.
61. Petersen SE, Mohrs OK, Horstick G, Oberholzer K, Abegunewardene N, Ruetzel K, et al. Influence of contrast agent dose and image acquisition timing on the quantitative determination of nonviable myocardial tissue using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2004;6(2):541-8. Epub 2004/05/13.
62. Sievers B, Elliott MD, Hurwitz LM, Albert TS, Klem I, Rehwald WG, et al. Rapid detection of myocardial infarction by subsecond, free-breathing delayed contrast-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115(2):236-44. Epub 2007/01/04.
63. Bauner KU, Muehling O, Theisen D, Hayes C, Wintersperger BJ, Reiser MF, et al. Assessment of Myocardial Viability with 3D MRI at 3 T. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(6):1645-50. Epub 2009/05/22.
64. Kino A, Zuehlsdorff S, Sheehan JJ, Weale PJ, Carroll TJ, Jerecic R, et al. Three-dimensional phase-sensitive inversion-recovery turbo FLASH sequence for the evaluation of left ventricular myocardial scar. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(5):W381-8. Epub 2009/10/22.

65. Nguyen TD, Spincemaille P, Weinsaft JW, Ho BY, Cham MD, Prince MR, et al. A fast navigator-gated 3D sequence for delayed enhancement MRI of the myocardium: comparison with breathhold 2D imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(4):802-8. Epub 2008/02/28.
66. Amano Y, Matsumura Y, Kumita S. Free-breathing high-spatial-resolution delayed contrast-enhanced three-dimensional viability MR imaging of the myocardium at 3.0 T: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(6):1361-7. Epub 2008/11/26.
67. Bidgood WD, Jr., Horii SC. Introduction to the ACR-NEMA DICOM standard. *Radiographics*. 1992;12(2):345-55. Epub 1992/03/11.
68. Sijbers J, Dekker AJd, Raman E, Dyck DV. Parameter estimation from magnitude MR images. *Int J Imaging Syst Technol*. 1999;10(2):109-14.
69. Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, Reiser MF, Schoenberg SO. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(2):375-85. Epub 2007/07/12.
70. Firbank MJ, Harrison RM, Williams ED, Coulthard A. Quality assurance for MRI: practical experience. *The British journal of radiology*. 2000;73(868):376-83. Epub 2000/06/09.
71. Klumpp B, Fenchel M, Hoevelborn T, Helber U, Scheule A, Claussen C, et al. Assessment of myocardial viability using delayed enhancement magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla. *Investigative radiology*. 2006;41(9):661-7. Epub 2006/08/10.
72. Dickfeld T, Kato R, Zviman M, Lai S, Meiningner G, Lardo AC, et al. Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):370-8. Epub 2006/01/18.
73. Raman FS, Nacif MS, Cater G, Gai N, Jones J, Li D, et al. 3.0-T whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison of gadobenate dimeglumine and gadofosveset trisodium. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2013. Epub 2013/03/22.

74. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(12):2383-9. Epub 2004/12/21.
75. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, Westenberg JJ, Marsan NA, Kaandorp TA, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation Cardiovascular imaging.* 2009;2(3):183-90. Epub 2009/10/08.
76. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the Peri-Infarct Zone by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Predictor of Post-Myocardial Infarction Mortality. *Circulation.* 2006;114(1):32-9.
77. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2007;115(15):2006-14. Epub 2007/03/29.
78. Bazan V, Bala R, Garcia FC, Sussman JS, Gerstenfeld EP, Dixit S, et al. Twelve-lead ECG features to identify ventricular tachycardia arising from the epicardial right ventricle. *Heart Rhythm.* 2006;3(10):1132-9. Epub 2006/10/05.
79. Tandri H, Bluemke DA, Ferrari VA, Bomma C, Nasir K, Rutberg J, et al. Findings on magnetic resonance imaging of idiopathic right ventricular outflow tachycardia. *Am J Cardiol.* 2004;94(11):1441-5. Epub 2004/11/30.
80. Yamashina Y, Yagi T, Namekawa A, Ishida A, Sato H, Nakagawa T, et al. Distribution of successful ablation sites of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE.* 2009;32(6):727-33. Epub 2009/06/24.
81. Tanner H, Hindricks G, Schirdewahn P, Kobza R, Dorszewski A, Piorkowski C, et al. Outflow tract tachycardia with R/S transition in lead V3: six different anatomic approaches for successful ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):418-23. Epub 2005/02/01.

82. Morady F, Kadish AH, DiCarlo L, Kou WH, Winston S, deBuitlier M, et al. Long-term results of catheter ablation of idiopathic right ventricular tachycardia. *Circulation*. 1990;82(6):2093-9. Epub 1990/12/01.
83. Calkins H, Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Langberg JJ, Morady F. Relation between efficacy of radiofrequency catheter ablation and site of origin of idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1993;71(10):827-33. Epub 1993/04/01.
84. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):132-41. Epub 2012/07/07.
85. de Haan S, Meijers TA, Knaapen P, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. *Heart*. 2011;97(23):1951-6. Epub 2011/09/16.
86. Hasdemir C, Yuksel A, Camli D, Kartal Y, Simsek E, Musayev O, et al. Late gadolinium enhancement CMR in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy caused by idiopathic ventricular arrhythmias. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(4):465-70. Epub 2012/02/07.
87. Ashikaga H, Sasano T, Dong J, Zviman MM, Evers R, Hopenfeld B, et al. Magnetic resonance-based anatomical analysis of scar-related ventricular tachycardia: implications for catheter ablation. *Circ Res*. 2007;101(9):939-47. Epub 2007/10/06.
88. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1138-45. Epub 2009/03/28.
89. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2462-508. Epub 2010/05/19.

90. Gao P, Yee R, Gula L, Krahn AD, Skanes A, Leong-Sit P, et al. Prediction of arrhythmic events in ischemic and dilated cardiomyopathy patients referred for implantable cardiac defibrillator: evaluation of multiple scar quantification measures for late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(4):448-56. Epub 2012/05/11.
91. Tung S, Soejima K, Maisel WH, Suzuki M, Epstein L, Stevenson WG. Recognition of far-field electrograms during entrainment mapping of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):110-5. Epub 2003/07/10.
92. Dickfeld T, Lei P, Dilsizian V, Jeudy J, Dong J, Voudouris A, et al. Integration of three-dimensional scar maps for ventricular tachycardia ablation with positron emission tomography-computed tomography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2008;1(1):73-82. Epub 2008/01/01.
93. de Chillou C, Andronache M, Abdelaal A, Ernst Y, Magnin-Poull I, Magdi M, et al. Evaluation of 3D guided electroanatomic mapping for ablation of atrial fibrillation in reference to CT-Scan image integration. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;23(3):175-81. Epub 2008/09/30.
94. Reddy VY, Malchano ZJ, Holmvang G, Schmidt EJ, d'Avila A, Houghtaling C, et al. Integration of cardiac magnetic resonance imaging with three-dimensional electroanatomic mapping to guide left ventricular catheter manipulation: feasibility in a porcine model of healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2202-13. Epub 2004/12/08.
95. Dong J, Calkins H, Solomon SB, Lai S, Dalal D, Lardo AC, et al. Integrated electroanatomic mapping with three-dimensional computed tomographic images for real-time guided ablations. *Circulation*. 2006;113(2):186-94. Epub 2006/01/13.
96. Braunwald E, Fishman AP, Cournand A. Time relationship of dynamic events in the cardiac chambers, pulmonary artery and aorta in man. *Circ Res*. 1956;4(1):100-7. Epub 1956/01/01.
97. Viallon M, Jacquier A, Rotaru C, Delattre BM, Mewton N, Vincent F, et al. Head-to-head comparison of eight late gadolinium-enhanced cardiac MR (LGE CMR) sequences at 1.5 tesla: from bench to bedside. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(6):1374-87. Epub 2011/10/06.

98. Ozgun M, Maintz D, Bunck AC, Monnig G, Eckardt L, Wasmer K, et al. Right atrial scar detection after catheter ablation: Comparison of 2D and high spatial resolution 3D-late enhancement magnetic resonance imaging. *Acad Radiol*. 2011;18(4):488-94. Epub 2011/02/01.
99. Rosendahl L, Ahlander BM, Bjorklund PG, Blomstrand P, Brudin L, Engvall JE. Image quality and myocardial scar size determined with magnetic resonance imaging in patients with permanent atrial fibrillation: a comparison of two imaging protocols. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30(2):122-9. Epub 2010/01/01.
100. Gupta S, Desjardins B, Baman T, Ilg K, Good E, Crawford T, et al. Delayed-enhanced MR scar imaging and intraprocedural registration into an electroanatomical mapping system in post-infarction patients. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(2):207-10. Epub 2012/02/22.
101. Scott PA, Morgan JM, Carroll N, Murday DC, Roberts PR, Peebles CR, et al. The extent of left ventricular scar quantified by late gadolinium enhancement MRI is associated with spontaneous ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(3):324-30. Epub 2011/04/16.
102. Fernández-Armenta J, Berruezo A, Mont L, Sitges M, Andreu D, Silva E, et al. Use of Myocardial Scar Characterization to Predict Ventricular Arrhythmia in Cardiac Resynchronization Therapy. *Europace*. 2012.
103. Schelbert EB, Hsu LY, Anderson SA, Mohanty BD, Karim SM, Kellman P, et al. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(6):743-52. Epub 2010/09/18.

Adendum

ADENDUM

Artículos publicados por el autor y que mantienen relación con el tema de esta tesis doctoral:

1. Fernández-Armenta J, Berruezo A, **Andreu D**, Camara O, Silva E, Serra L, Barbarito V, Carotenutto L, Evertz R, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, Perea RJ, Sitges M, Mont L, Frangi A, Brugada J. *Three-dimensional Architecture of Scar and Conducting Channels Based on High Resolution ce-CMR: Insights for Ventricular Tachycardia Ablation*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 May 17. [Epub ahead of print]
2. Fernández-Armenta J, Berruezo A, Mont L, Sitges M, **Andreu D**, Silva E, Ortiz-Pérez JT, Tolosana JM, de Caralt TM, Perea RJ, Calvo N, Trucco E, Borràs R, Matas M, Brugada J. *Use of myocardial scar characterization to predict ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy*. Europace. 2012 Nov;14(11):1578-86
3. Fernández-Armenta J, Berruezo A, Ortiz-Pérez JT, Mont L, **Andreu D**, Herczku C, Boussy T, Brugada J. *Improving safety of epicardial ventricular tachycardia ablation using the scar dechanneling technique and the integration of anatomy, scar components, and coronary arteries into the navigation system*. Circulation. 2012 Mar 20;125(11):e466-8.
4. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, **Andreu D**, Herczku C, Boussy T, Tolosana JM, Arbelo E, Brugada J. *Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Feb;5(1):111-21.