

Heart Rhythm, San Francisco mai 08.

Kardial genetikk

**Kristina Hermann Haugaa,
Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet**

Genome-wide association studies (GWAS)

Tradisjonelt har jakten på å finne genetiske årsaker til en sykdom hatt sitt utgangspunkt i en hypotese om hvor i genomet defekten ligger. For eksempel har man konsentrert seg om gener som koder for ionekanalproteiner for å finne flere gener som kan forårsake arytrogen hjertesykdom, slik som lang QT-tid-syndrom og andre.

Patrick Ellinor fra Massachusetts General Hospital, Boston, foreleste om en annen tilnæringsmåte som er blitt tatt i bruk de siste årene: genome-wide association studies. Disse studiene brukes i flere medisinske fagfelt. Disse studiene er blitt mulige etter at "the Human Genome Project" sto klart i 2003. Dette prosjekt innebar at hele det humane genomet (hele DNA-sekvensen) ble kartlagt. DNA-sekvensen hos to mennesker varierer med bare 0,1 %. "Genome-wide association studies" tar for seg undersøkelse av hele DNA-sekvensen hos et individ og markerer disse variasjonene, som kan være både normalvarianter og sykdomsgivende varianter. Har man for eksempel en større gruppe med pasienter med atrieflimmer, kan disse sammenlignes med lignende personer uten atrieflimmer. Mellom 300 000 og 1 millioner genetiske variasjoner (single nucleotid polymorfismer (SNP's)) blir undersøkt hos vært enkeltindivid. Om en genetisk variant er hyppigere i sykdomsgruppen, kan denne genetisk variant undersøkes nærmere med tanke på sykdomsassosiasjon. Den sykdomsassosierte genetiske varianten kan peke ut de regioner av genomet der det er mulig at den sykdomsgivende defekten sitter. Dette kan gi ny kunnskap om sykdommen og om sykdomsmekanismen.

Naturligvis har denne tilnæringsmåten store begrensninger. Man har ingen utgangshypotese om hvor man skal lete, men leter gjennom hele genomet. Med så enormt mange undersøkelser er mengden falske positive resul-

tater stor. De variasjonene man finner forklarer vanligvis bare en liten del av sykdommen. Men det som er spennende er at man per i dag står helt i startfasen av ny potensielt betydningsfull kunnskap og også utfordringer, ikke minst etiske. Fremtidsscenarioet er at alle kan få undersøkt sitt komplette genom og få kalkulert risikoen for all slags sykdom. Hvordan dette skal håndteres etisk er det mange meninger om.

Et stort antall studier utført på denne måten begynner nå å bli presentert. DeCODE genetics er et prosjekt på Island der en stor del av den islandske befolkning deltar. Unikt for Island er den homogene befolkningsgruppen med relativt få innflyttere. Genprøver kobles til sykdomsregisteret og genvariasjoner med risiko for ulike sykdommer blir oppdaget. En atrieflimmerstudie fra Island viste at "lone fibrillation" hos unge personer er arvelig og er assosiert med en vanlig variant på kromosom 4q25. Risikoen for atrieflimmer med denne variant ble angitt med odds ratio på 1,71.

Behandling av asymptomatiske mutasjonsbærere av genetisk hjertesykdom

Behandlingen av pasienter med genetisk hjertesykdom slik som lang QT-tid-syndrom, hypertrofisk kardiomyopati og arytrogen høyre ventrikkelkardiomyopati er etter hvert etablert. Mye usikkerhet knyttes fortsatt til oppfølging og behandling av disse pasienters pårørende som ikke har utviklet symptomer på sykdommen, men som er påvist å være bærere av den samme mutasjon. Michael Vincent fra Salt Lake City, Utah presenterte data fra det internasjonale LQTS-registeret.

Det er per i dag tre ting som er bevist når det gjelder behandling av LQTS-pasienter:

1) betablokkerbehandling reduserer dødelighet ved LQT1 og LQT2, 2) compliance er avgjørende og 3) profylakse er avgjørende (unngå

QT-forlengende medikamenter, unngå konkurransesport osv). Scenariot for LQTS pasienter har forandret seg siden begynnelsen av 90-tallet da man første gang påviste sammenhengen mellom sykdommen og genmutasjon. I og med genetisk testing er det i dag mange flere LQTS-pasienter som blir diagnostisert enn da man kun hadde EKG med QTc som verktøy. Dette innebærer også at den samlede risiko for hele gruppen er blitt lavere. Data fra LQTS-registeret viste følgende verdier for årlig mortalitetsrisiko hos genbærere av LQTS, inkludert pasienter med og uten betablokkerbehandling: 0-13 år 0,15 % årlig risiko for plutselig hjertedød, 10-20 år 0,31 % og 20-40 år 0,28 %.

Hos pasienter med betablokkerbehandling som var fulgt over en 10-års-periode, og der man var sikker på god compliance, var årlig dødsrisiko 0,057 %. Velbehandlede LQTS-mutasjonsbærere, inkludert de asymptomatiske, har således meget lav mortalitetsrisiko som gruppe.

Videre ble det nevnt at QTc ikke er noen god risikoprediktor hos asymptomatiske mutasjonsbærere. Samme register viste at QTc hos asymptomatiske mutasjonsbærere har sensitivitet 59 %, spesifisitet 70 %, positiv prediktiv verdi 16 % og negativ prediktiv verdi på 95 %. Hos denne gruppen er således supplerende risikoprediksjon ønskelig.

Optimal cardiac imaging to guide CRT-placement: Does it make a difference?

Torkel Steen, Ullevål universitetssykehus

(Mini-course 14/5)

Peter Søgaard fra Gentofte, Danmark, snakket om metoder for utvelgelse av pasienter. Han startet med en kort repetisjon av de viktigste studiene som ligger til grunn for resynkroniseringsbehandlingen (CRT). I Miracle-studien var QRS-bredde en dårlig prediktor for effekt, mens i COMPANION-studien var det ingen effekt i subgruppen med QRS-bredde under 150 ms. Det vi ønsker å behandle, er mekanisk dyssynkroni. Dermed kan ekko være nyttig. Deretter oppsummerte han ekkometoder

i vanlig bruk og problemene med dem: dårlig standardisering, uttalt undersøkeravhengighet og dårlig eller ikke undersøkt reproducerbarhet. Som ferskt eksempel nevnte han at "core labs" i PROSPECT-studien ikke har en eneste metodepublikasjon. I spektral-doppler-metoder (blodhastighet) er man ikke alltid enige om man bruker start, stopp eller "peak" av signalet. Spesielt start og stopp påvirkes av filterinnstillinger. Vevs-doppler har en oppløsning på halvparten av bildefrekvensen. Er billedfrekvensen 50/s, er oppløsningen 25/s, tilsvarende 40 ms. Det er inadekvat for presise målinger på enkelt-pasienter. Høy billedfrekvens er derfor en absolutt forutsetning. Vevs-doppler er krevende og bør bare brukes av laboratorier og undersøkere med høyt volum og nøye kvalitetskontroll. Man kan finne "dyssynkroni" hos enhver hjertesviktpasient med en eller annen metode, mente Søgaard. Derfor trengs standardisering.

Tasneem Naqui fra UCLA presenterte et utall ekkometoder for CRT-optimisering, dvs. vurdering av om innstillingene (AV-tid og VV-tid) er optimale.

- Først må man sørge for optimal elektrisk programmering: "capture" på begge elektroder, helst > 95 % biventrikulær pacing, og frekvensrespons. Er det lav pace-andel, er det oftest for god egenoverledning eller hyppige VES. Da må man gi mer betablokker.
- Ved ekko: Først AV-timing med transmittalflow. Man må bruke høy "sweep-speed" og lite "gain".

Målet er å unngå at atriesystolen avbrytes av ventrikkelsystolen ("truncation of the A-wave"), og minimalisere fusjon av E og A. Her brukes visuell bedømmning. Så utføres evt. måling av VTI i LVOT, noe hun mente var vanskelig (det er også min erfaring: endringene ved omprogrammering er mindre enn variasjon med respirasjon, probevinkel og plassering av sample volum). Etter innstilling av AV-tid på denne måten, vurderer man VV-timing. Deretter må man prøve ut høyere frekvenser, f.eks. opp til 90/min. Hun ville også vurdere trikuspidalflow, på samme måte som mitralflow, men sa ikke hvordan hun prioriterte mellom dem (min erfaring er at man ikke alltid får optimalisert både på høyre og venstre side.) Deretter ville hun vurdere TDI-baserte metoder, men så til slutt se at transmittalflow fortsatt var i orden.

Diskusjonen etterpå ble om tid og ressurser: Hun innrømmet at hennes tilnærming er meget tidkrevende og at nytten ikke er dokumentert. En deltaker spurte om denne finstyrte hemodynamikken i hvile sa noe om forholdene under aktivitet, som antakelig er det viktige for pasienten. Det er uvisst. Peter Søgaard påpekte at AV-timing uansett må regnes som "standard of care". Mitt samlede inntrykk var at her kan det brukes enormt med tid og ressurser, og antakelig produseres utallige artikler og doktorgrader, men at man foreløpig ikke vet så mye mer enn at atriesystolen må komme til rett tid og paceandelen i venstre ventrikkel være høy.

Naqui nevnte også kort metoder under utvikling, som "radial artery tonometry" og en fonokardiografisk metode. John Gorcsan fra Pittsburg University snakket om remodellering og plassering av VV-elektroden. Post-hoc-analyser fra flere studier viser at de som har ekkotegn på bedre ventrikkelfunksjon (bedret EF og reduserte diammeter), også har bedret overlevelse. Når man bruker ekko for å vurdere hvor VV-elektroden bør plasseres, er det viktig å huske at et kortaksebilde må roteres ganske mye for å svare til en LAO-projeksjon. "Vi tror vi vet hvor vi vil, men tar feil av orienteringen." Viktigst er å unngå arrev. Pasienter med uttalte infarktsekkvele har ofte dårlig effekt. Gorcsan var meget nøktern angående nytten av ekko, og gjør det bare ved non-respons, fordi det har dårlig dokumentasjon og er ressurskrevende.

Christoph Stellbrink, Bielefeld, Tyskland, snakket også om CRT-optimisering ved ulike metoder. Han sa at optimal VV-timing trolig ofte forkortes med tiden, slik at man må repetere prosedyren dersom man satser på ekkostyrt innstilling. Om metodene sa han bl.a.:

- Ekko har et reproduserbarhetsproblem. Metodevalg er uavklart. Metodene er ustandardisert, probe-posisjon og -vinkling betyr mye, og det er uttalt undersøkeravhengighet. Han hadde uttalt ekkoskepsis.
- Direkte måling av veggbevegelse, PEA (peak endocardial acceleration, dvs. en spesialledning med mekanisk sensor i elektrodetippen, fra Sorin) har uavklart verdi. Resultatet er avhengig av hvor elektrodetippen sitter. Undersøkelser mangler.

- EKG-basert metode, dvs. "Quick Opt" fra SJM: Her er det oppgitt meget god korrelasjon med ekkovurdering, R i størrelsesorden 97 %, hvilket han sa var "too good to be true".

Naqueen tok ordet og "slaktet" denne metodestudien, pga. metoder og statistikk (og etter at flere hadde "slaktet" ekko, blir det jo uansett tvilsomt å bruke ekko som gullstandard i evaluering av ny metode). Det var "enighet" om at Quick Opt var lovende, men foreløpig ikke validert.

I praksis: Bielefeld ser på AV-timing med ekko. Andre metoder brukte han bare ved problemer.

En viktig diskusjon etterpå: Når pasienten forverres, er det ikke alltid CRT-innstillingene det er noe galt med. En vanlig årsak er at diuretika ikke justeres ned når pasienten bedres. Dehydrering gir dårlig fylling og hypotensjon.

Panelet mente at man etter CRT-implantasjon skal beholde eller øke betablokker, beholde ACEI/ARB, men justere diuretika etter behov, oftest noe ned.

Alan Cheng, Johns Hopkins, snakket om elektrodeplassering. Det er vanskelig å få VV-elektroden dit ekkofolkene mener den bør være. CT-venografi på forhånd har liten verdi. Kontrasten bør i stedet brukes på gode venogrammer peroperativt. Det er usikkert om RV-ledningen skal i RVOT, på septum eller apex. Ved RVOT-plassering er det vanskelig å sikre seg mot at ledningen i virkeligheten ligger høyt på fri vegg, selv om gjennomlysning og EKG-funn er gode. Han var derfor skeptisk til RVOT-plassering. Det viktigste er antakelig at det blir størst mulig avstand mellom de to elektrodene. Ved kirurgisk plassering: Det kirurgen oppfatter som lateralt, er det ekkofolk kaller anteriort. Kirurgen bør derfor bes om å plassere ledningen posterolateralt.

Elyse Foster, UCSF snakket om effekt av CRT på mitralinsuffisiens. Funksjonell mitralinsuffisiens skyldes VV-remodellering/dilatasjon med strukturelt normalt klaffeapparat. En sentral jet er ofte et tegn på at VV-dilatasjon spiller en vesentlig rolle. CRT kan da ha god effekt. Eksentrisk jet skyldes oftere iskemisk eller strukturell skade. CRT har da dårligere effekt. Bedringen av mitralinsuffisiens, som er funnet i flere CRT-studier, skyldes svært god effekt hos noen få pasienter. Hun mener at ca. 40 % av

pasientene har en viss bedring, visuelt bedømt. Ved betydelig mitralinsuffisiens (hun sa ikke hvor stor) kan man ikke regne med effekt av CRT. Etterpå oppsto en diskusjon om man skulle vurdere CRT eller mitralkirurgi først, uten at det kom noe klart svar.

Et samlet inntrykk: Ekko har, som vi vet fra før, metodeproblemer: undersøkeravhengighet, manglende standardisering og dårlig reproduserbarhet. Man er fortsatt ikke enige om hvilke metoder, om noen, som er nyttige for utvelgelse av CRT-kandidater eller optimalisering av behandlingen. Debattene viste at de fleste bruker ekko kun ved spesielle behov. Enkel vurdering av transmitralflow synes å være det flest

kunne samle seg om (det tar jo dessuten lite tid og krever ikke avansert ekkomaskin). Det er stort behov for nye metoder, basert på EKG, hemodynamiske sensorer, perifer sirkulasjon eller annet. Ikke noe av dette er foreløpig godt validert. Quick Opt synes å være det som ligger nærmest klinisk bruk, men trenger bedre validering. Etter denne sesjonen er ekkoskepsis kan man lure på hvordan man skal kunne validere nye metoder mot ekko (som var et gjennomgangstema i abstrakter og postere). Jeg tror man trenger studier med harde eller funksjonelle endepunkter. Vil utvelgelse etter visse kriterier gi bedre overlevelse, funksjonsklasse, gangdistanse eller O_2 -opptak?

Norske abstrakter presentert i San Francisco

PO1-125 Wedensky Modulation Index and Ejection Fraction Combined Provide Better Risk Stratification of Post-MI Patients

Peter A. Brady, MD, FRCP, Paul Erne, MD, Jesus E. Val- Mejias, MD, Joerg O. Schwab, MD, Rainer Schimpf, MD, Michael V. Orlov, MD, PhD, Tom Mattioni, MD, Marek Malik, MD, PhD and Jan P. Amlie, MD, PhD. Mayo Clinic, Rochester, MN, Kantonsspital Luzern, Luzern, Switzerland, Galichia Heart Hospital, Wichita, KS, Dept. of Medicine – Cardiology, University of Bonn, Bonn, Germany, 1st Department of Medicine-Cardiology, University Hospital Mannheim, Mannheim, Germany, Caritas St. Elizabeth's Hospital, Boston, MA, Arizona Arrhythmia Consultants, Scottsdale, AZ, St. George's Hospital, London, United Kingdom, Rikshospital, Oslo, Norway.

Introduction: Risk stratification based on ejection fraction (EF) alone is limited. Wedensky Modulation Index (WMI), based on subthreshold transchest electrical stimulation delivered to every other QRS complex, is a novel noninvasive assessment of myocardial vulnerability. We hypothesized that a WMI may have predictive value in patients late after myocardial infarction and provide incre-

mental (electrical) risk stratification beyond EF to predict best candidates for ICD therapy.

Methods: A WMI was derived and prospectively evaluated along with EF using patient event outcomes. The combination of the WMI and EF was evaluated using patient event outcomes derived from a prospective observational study at 8 international centers that included 268 post-myocardial infarction patients with ICD who completed at least one 6-month follow-up over a 12 month period. Patients were placed into two groups: NEG (WMI < 0.5 AND EF > 20%, n=119) and POS (WMI > 0.5 OR EF < 20%, n=149). Cumulative ICD-treated arrhythmia event rates for the two patient groups were compared using Kaplan-Meier estimates and Cox regression analysis.

Results: There was more than a two-fold increase in the number of events for the POS group compared to the NEG group (28% versus 13%, odds ratio = 2.53, p = 0.004). Cox regression analysis determined a > 30% absolute difference in event-free survival over 12 month follow-up between patients with WMI < 0.5 and EF > 20% compared to patients with WMI > 0.5 and an EF < 20% (p = 0.009). Patients with EF > 20% comprised 84% of population; however, when combined with a high WMI, these patients had a 26% event rate and > 15% difference in event-free survival over the 12 months (p = 0.011). Importantly, these results continued to hold when the patient population was restricted to patients with EF \geq 35% (n = N).

Conclusions: WMI adds important incremental prognostic data beyond ejection fraction in pa-

tients late after myocardial infarction. High WMI is associated with highest risk of arrhythmic event especially when combined with lower EF and is a noninvasive tool for distinguishing patients at highest arrhythmic event risk who may benefit from ICD therapy.

PO2-35 Detection of Complex Fractionated Electrograms by an Automated Algorithm

Morten K. Off, MS, Eivind Solheim, M.D., Peter Schuster, M.D. Ph.D., Per Ivar Hoff, M.D., Ole-Jørgen Ohm, M.D. Ph.D. and Jian Chen, M.D. Ph. D.. Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, University of Bergen, Bergen, Norway.

Introduction: Algorithms for detection of complex fractionated electrograms (CFE) have been developed and used as a guide for catheter ablation of atrial fibrillation (AF). No independent evaluations of these algorithms have been performed. We sought to determine the predictive values for a CFE mapping tool and investigate the influence of voltage amplitudes on this algorithm. **Methods:** CFE was defined as "atrial electrograms composed of two deflections or more, and/or perturbation of the baseline with continuous deflection of a prolonged activation complex and atrial electrograms with a very short cycle length (<120 ms)". High voltage signals were defined as signals with amplitude > 0.5 mV during AF. The EnSite NavX system (St. Jude Medical) was used to record 1877 electrograms during 8 s periods in the left and right atrium of 15 patients. The CFE mean value was calculated by the system as the mean cycle length of all time intervals detected during the sampling period. Detection was based on $-dV/dt$ with deflection duration and refractory threshold of 10 and 30 ms, respectively and sensitivity level 0.04 mV. The signals were digitally filtered with a high and low pass filter of 32 and 100 Hz and manually analysed offline. **Results:** Predictive values for different CFE mean values are shown in the table.

Conclusions: The CFE mapping tool is both sensitive and specific for detecting CFE mean values < 80 ms but the predictive values are dependent on the voltage amplitudes of the signals analysed.

PO3-22 Delineating Spatial Relation Between The Pulmonary Veins and Locations of Complex Fractionated Electrograms by Threedimensional Mapping

Jian Chen, MD, PhD, Morten Off, MSc, Eivind Solheim, MD, Peter Schuster, MD, PhD, Per Ivar Hoff, MD and Ole-Jørgen Ohm, MD, PhD. Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.

Introduction: Pulmonary vein (PV) isolation has been employed as a treatment for atrial fibrillation (AF). Complex fractionated electrogram (CFE) mapping has been introduced as another guide to AF ablation. Spatial relation between the PVs and locations of CFEs are not well defined.

Methods: 21 AF patients (17 men, mean age 57 ± 11 , 14 paroxysmal, 7 persistent) were included. The NavX CFE mapping tool (St. Jude Medical) was applied during stable AF (13 induced). Electrograms were sampled for 8 s with CFE value calculated as the mean cycle length of all detected time intervals. High frequency was defined as a CFE value of <80 ms and distance to the relevant PV ostium measured. The PV ostia and antra (within 20 mm from the ostia) were demarcated by guidance of fluoroscopy and NavX geometry.

Results: A total of 82 PVs were mapped (left common 4, superior 17, inferior 17; right superior 21, inferior 21, middle 2). Locations of high-frequency CFEs near the PV ostia are shown in the table. No high-frequency CFE was observed in 2/60 and 1/20 PVs anteriorly, 7/60 and 11/20 ($P < 0.001$) posteriorly in paroxysmal and permanent AF. In the PVs with identified highfrequency CFE, the distances to the PV ostia were 2.7 ± 5.1 and 7.4 ± 5.4 mm ($P < 0.01$) anteriorly, 6.5 ± 6.4 and 9.4 ± 8.4 mm posteriorly in paroxysmal and permanent AF. Con-

	All signals		High voltage signals		Non high voltage signals	
	Sensitivity/ Specificity	Positive/ negative predictive value	Sensitivity/ Specificity	Positive/ negative predictive value	Sensitivity/ Specificity	Positive/ negative predictive value
CFE mean <70 ms	0.54/0.96	0.91/0.72	0.69/0.91	0.81/0.84	0.48/0.99	0.98/0.66
CFE mean <80 ms	0.77/0.89	0.84/0.83	0.89/0.80	0.71/0.93	0.72/0.95	0.94/0.77
CFE mean <90 ms	0.90/0.73	0.73/0.90	0.96/0.63	0.58/0.97	0.88/0.82	0.83/0.87
CFE mean <100 ms	0.96/0.60	0.66/0.94	0.99/0.48	0.51/0.99	0.94/0.71	0.76/0.92

Distribution of high frequency CFEs near the PVs					
Number of PV (%)	Inside PV or at ostium	0-5 mm	5-10 mm	10-20 mm	Without high-frequency CFE
Anterior (n=82)	43(52.4)	19(23.2)	9(11.0)	6(7.3)	5(6.1)
Posterior (n=82)	21(25.6)	16(19.5)	13(15.9)	12(14.6)	20(24.4)

clusions: During PV isolation expanding ablation lesions up to 10 mm from the PV ostia may cover most of the high-frequency CFEs around the PV antra. High-frequency CFEs were more frequently located in the PV ostia in paroxysmal than in permanent AF.

PO3-85 Single Sheath Lead Extraction. A Single Centre Experience with 500 Pacemaker/ICD Lead Extractions

Thomas M. Knutsen, MD,, Eivind S. Platou, MD, PhD. and Magnus Heldal, MD, PhD.. Ullevål University Hospital, Oslo, Norway.

Introduction: Our centre is serving most of the country of Norway for pacemaker and ICD lead extractions. We have adopted a single sheath technique, a variant of the dilating sheath technique described by Byrd.

Methods: Since we started the service in 1997 to end of December 2007, we have treated 307 patients, median age 65,5 years (range 7-97 years), with 499 leads. Sixty-six percent of the extractions were performed on infections, the rest were elective. Median age of all leads is 5 years (range 0,1 to 27 years). Median age for leads extracted by gentle traction alone is one year (range 0,1 to 16 years). Median age of leads extracted by single sheath technique is 8 years, range 0,3 to 27 years. The single sheath technique was used in 74 % of extractions, traction alone 22 %, i.v. "fishing" ("Needles eye" or snares) 2 % and double sheath technique in (the first) 9 patients. We start with a gentle traction and then proceed to single sheath technique after applying a locking wire (Cook/Spectranetics/ VascoMed). A single Cook polypropylene sheath is mounted with a Cook Pin Vise and is gently pushed down the lead with rapid rotation. When serious resistance is met, the sheath size is increased. In some patients a steel sheath is used to access the subclavia vein.

Results: Complete success has been achieved in 95 % of the lead extractions and partial success (ie. removal of all of the lead except the distal 4 cm) has been achieved in 4 %. The overall clinical success is 99 %. ICD: 55 leads: 100 % success, one

major complication, resolved without sequelae. Median "sheath-time" (ie. the time the sheath is applied) is 6 min., range 1 to 300 minutes. Complications: Major complications 2,2 %, one fatal (0,3 %).

Minor complications 1 %.

Conclusions: The single sheath technique is effective with 99 % clinical success. The technique appears to be as quick and effective as powered sheaths (and a lot cheaper). The complication rate of the single sheath technique is low.

AB18-5 Wedensky Modulation of T-Wave Accurately Predicts Arrhythmic Events

Peter A. Brady, MD, FRCP, Paul Erne, MD, Jesus E. Val- Mejias, MD, Joerg O. Schwab, MD, Rainer Schimpf, MD, Michael V. Orlov, MD, PhD, Tom Mattioni, MD, Marek Malik, MD, PhD and Jan P. Amlie, MD, PhD. Mayo Clinic, Rochester, MN, Kantonsspital Luzern, Luzern, Switzerland, Galichia Heart Hospital, Wichita, KS, Dept. of Medicine - Cardiology, University of Bonn, Bonn, Germany, 1st Department of Medicine-Cardiology, University Hospital Mannheim, Mannheim, Germany, Caritas St. Elizabeth's Hospital, Boston, MA, Arizona Arrhythmia Consultants, Scottsdale, AZ, St. George's Hospital, London, United Kingdom, Rikshospital, Oslo, Norway

Introduction: Wedensky Modulation (WM) is based on subthreshold transthoracic electrical stimulation delivered to every other QRS complex. The WM Index (WMI) is computed from electrocardiographic (ECG) differences between stimulated and non-stimulated QRS complexes and accurately predicts arrhythmic events. We hypothesized that WM effects measured within T-waves would also accurately predict arrhythmic events.

Methods: The WM T-wave index was prospectively evaluated post-hoc using patient ECG data derived from a recently completed study (prospective observational study, 8 global centers). There were 268 post-myocardial infarction (post-MI) patients with ICD implantation with at least one 6 month follow-up completed. Patients were placed into the TMI-L group (TMI = 0, T-wave index > 0.5, n = 202) or the TMI-H group (TMI = 1, T-wave index > 0.5, n = 66). Cumulative ICD-treated arrhythmia

event rates for the two TMI groups were compared using Kaplan- Meier estimates.

Results: There were 35 events in the first year for the TMI-L group compared to 23 events in the same time period for the TMI-H group (log-rank $p < 0.01$). Comparing TMI-L to TMI-H, the hazard ratio for event rates was > 2 at one year (95% CI of 1.2 to 3.5, Wald $p < 0.01$). TMI is significantly different from WMI regarding future cardiac-related events prediction ($p < 0.0001$ regarding discordant pairs). When combined with WMI study results to form an R-wave T-wave index the event rate predicted by this combined index significantly improves the separate predictive power of the two indices, raising the positive predictive value (PPV) from 64% (WMI) and 40% (TMI) to 81%. The event rate for the RTI-L group (RTI = 0, $n = 106$) was 10% compared to the event rate of 29% for the RTI-H group (RTI = 1, $n = 162$).

Conclusions: Post-MI infarction patients with a high T-wave modulation index may have a significantly increased risk of a life-threatening arrhythmia when compared to patients with a low index. When combining the R-wave index with the T-wave index, the predictive power of Wedensky modulation testing for future cardiac-related events accurately predicted more than 80% of events occurring in the first 12 months following myocardial infarction.

Non-Invasive Risk Stratification using Wedensky Modulation to Determine Cardiac Electrical Vulnerability Late After Myocardial Infarction

Peter A. Brady, MD, FRCP, Paul Erne, MD, Jesus E. Val-Mejias, MD, Joerg O. Schwab, MD, Rainer Schimpf, MD, Michael V. Orlov, MD, Tom Mattioni, MD, Marek Malik, MD, PhD and Jan P. Amlie, MD, PhD. Mayo Clinic, Rochester, MN, Kantonsspital Luzern, Luzern, Switzerland, Galichia Heart Hospital, Wichita, KS, Dept. of Medicine – Cardiology, University of Bonn, Bonn, Germany, 1st Department of Medicine-Cardiology, University Hospital Mannheim, Mannheim, Germany, Caritas St. Elizabeth's Hospital, Boston, MA, Arizona Arrhythmia Consultants, Scottsdale, MN, St. George's Hospital, London, United Kingdom, Rikshospital, Oslo, Norway

Introduction: Risk stratification for sudden cardiac death (SCD) remains problematic with reliance on left ventricular ejection fraction (LVEF) which predicts total mortality rather than arrhythmic risk. A novel non-invasive method developed by Harbinger Medical, Inc. that uses Wedensky Modulation (WM) evoked by sub-threshold transthoracic electrical stimulation delivered to every other QRS complex may predict risk of SCD by direct measurement of myocardial electrical vulnerability. This study sought to determine the utility of WM to predict arrhythmic events in patients late after myocardial infarction.

Methods: The study was an international multi-centre prospective observational study of post-myocardial infarction patients with ICD implantation. A WM Index (WMI) was computed from differences in the spectro-temporal analysis (frequency/energy) of stimulated vs. non-stimulated beats. Patients were assigned to a WMI-L group (WMI > 0.5 , $n=137$) or WMI-H group (WMI > 0.5 , $n=131$). Data were analyzed at 12 months and cumulative ICD-treated arrhythmia event rates for the two WMI groups were compared using Kaplan-Meier estimates.

Results: A total of 268 pts were included with 21 events in the first year for the WMI-L group compared to 37 events in the same time period for the WMI-H group (log-rank $p < 0.01$). Comparing WMI-L to WMI-H, the hazard ratio for event rates was 2.1 at one year (95% CI of 1.2 to 3.6, Wald $p < 0.01$). When stratified both by WMI and LVEF, proportional hazards showed significant differences for cumulative event rates between WMI-L and WMI-H when adjusted for LVEF. However, LVEF did little to separate patients regarding events, either separately or when stratified by WMI.

Conclusions: Wedensky modulation index is a new and important non-invasive test that identifies patients at risk of SCD following myocardial infarction independent of LVEF.