

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie
- Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger -

**Morphometrische Analyse des prozentualen Anteils und des
Verteilungsmusters rechtsventrikulärer Lipomatose in
Endomyokard-Biopsien von Patienten mit
arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Lammers, Christina Maria
aus Mettingen
2012

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Paul
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Philip Kümpers

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie
- Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Paul
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Philip Kümpers

Zusammenfassung

Morphometrische Analyse des prozentualen Anteils und des Verteilungsmusters von rechtsventrikulärer Lipomatose in Endomyokard-Biopsien von Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie

Lammers, Christina Maria

HINTERGRUND: Die morphometrische Analyse von Endomyokardbiopsien (EMB) ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC), einer erblichen Erkrankung, die eine häufige Ursache für das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien und des plötzlichen Herztodes darstellt. Charakteristisch ist der Ersatz von Myokard durch Fett- und Bindegewebe. Es gibt jedoch noch keine groß angelegte Studie, die sich mit dieser histologischen Veränderung qualitativ und quantitativ in vivo befasst und diese Daten mit klinischen Parametern korreliert hat.

METHODEN: Bei 75 Patienten (45 ± 14 Jahre) mit einer nach den modifizierten Task Force Kriterien gesicherten ARVC wurden 312 Biopsien ($4 \pm 1,7$ EMB/ Patient) aus 6 verschiedenen rechtsventrikulären Regionen entnommen: dem Ausflusstrakt (RVOT; $n=78$ EMB; 25%), supraapikal ($n=69$ EMB; 22%), anterior ($n=56$ EMB; 18%), septal ($n=50$ EMB; 16%), inferior ($n=26$ EMB; 8%) sowie aus dem Bereich der freien Wand ($n=1$ EMB; 0,3%). 32 EMB (10%) konnten keiner Region zugeordnet werden. Um die Gesamtbiopsiefläche und den Anteil des Fettgewebes zu bestimmen, erfolgte eine histomorphologische Analyse der mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten und digital erfassten Biopsien halb-automatisch mit der Bildverarbeitungssoftware Cell^A der Firma Olympus.

ERGEBNISSE: Innerhalb des prozentualen Lipomatoseanteils zeigten sich große individuelle und regionale Unterschiede: $2 \pm 5\%$ (RVOT), $6 \pm 19\%$ (supraapikal), $5 \pm 17\%$ (anterior), $5 \pm 15\%$ (septal), $1 \pm 3\%$ (inferior) und 0% (freie Wand; $P=ns$). Am häufigsten fanden sich Fettzellen in EMB aus dem Septum: 48% aller hier entnommenen Biopsien enthielten Fett, RVOT: 24%, supraapikal: 29%, anterior: 39%, inferior: 35%, freie Wand: 0%. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem prozentualen Fettanteil und dem Schweregrad der rechtsventrikulären Dilatation in der rechtsventrikulären Angiographie bei Erstdiagnose mit einem P-Wert von 0,012.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die morphometrische Analyse des prozentualen Anteils und des Verteilungsmusters rechtsventrikulärer Lipomatose in EMB stellt eine wichtige Untersuchungsmethode zur Differentialdiagnostik der ARVC dar. Die durch sie gewonnenen Informationen reichen aber alleine nicht zur Diagnosestellung und Prognoseabschätzung aus und sollten daher mit anderen Untersuchungsmethoden kombiniert werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2012

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Morphometrische Analyse des prozentualen Anteils und des Verteilungsmusters rechtsventrikulärer Lipomatose in Endomyokard-Biopsien von Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie“

in dem:

Department für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Münster

unter Anleitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Paul

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 18.07.2012

Lammers, Christina

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Vorwort	2
2. Einleitung	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Pathogenese	3
2.3 Ätiologie	6
2.4 Klinik	7
2.5 Diagnostik	8
2.5.1 Transthorakale Echokardiographie	14
2.5.2 Rechtsventrikuläre Angiographie	14
2.5.3 Elektrokardiographische Verfahren	15
2.5.3.1 12-Kanal-EKG	15
2.5.3.2 Signalmittelungs-EKG	17
2.5.4 Endomyokardbiopsie	17
2.5.5 Immunhistochemische Analysen	19
2.5.6 Elektro-Voltage-Mapping	19
2.5.7 Magnetresonanztomographie	20
2.6 Therapie und Prognose	20
2.6.1 Pharmakologische Behandlung	22
2.6.2 Katheterablation	22
2.6.3 ICD	23
2.7 Differentialdiagnostik	24
2.7.1 Morbus Uhl	24
2.7.2 Brugada-Syndrom	24
2.7.3 Idiopathische rechtsventrikuläre Tachykardie	25
2.7.4 Dilatative Kardiomyopathie	25
2.8 Fragestellung und Zielsetzung	26
3. Material und Methoden	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Biopsieentnahme	27

3.3 Histologische Aufarbeitung.....	28
3.3.1 HE-Färbung.....	28
3.4 Lichtmikroskopische Auswertung.....	30
3.5 Statistische Auswertung.....	34
4. Ergebnisse	35
4.1 Patientencharakteristik.....	35
4.2 Auswertung der Endomyokardbiopsien.....	35
4.3 Analyse des Verteilungsmusters der Lipomatose.....	37
4.4 Analyse des prozentualen Anteils der Lipomatose aller Endomyokardbiopsien..	38
4.5 Analyse des prozentualen Anteils der Lipomatose der Fett enthaltenden Endo- myokardbiopsien	38
4.6 Auswertung der Mehrfachbiopsien.....	39
4.7 Signifikanztestung der Verteilungsmuster.....	40
4.8 Beobachtung von Thrombenbildung	42
4.9 Auswertung der Kontrollmessung	43
5. Diskussion	45
5.1 Wissenschaftliche Studienlage	45
5.2 Vergleich der Studienergebnisse mit den eigenen Ergebnissen	48
5.3 Limitationen.....	50
5.4 Schlussfolgerung.....	52
6. Literaturverzeichnis.....	53
7. Abbildungen und Tabellen.....	70
8. Lebenslauf	72
9. Danksagung.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ARVC	=	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BSA	=	Körperoberfläche („ B ody s urface a rea“)
EF	=	Ejektionsfraktion
EMB	=	Endomyokarbiopsie
F	=	French-Einheit
HE	=	Hämatoxylin-Eosin
ICD	=	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KOF	=	Körperoberfläche
LSB	=	Linksschenkelblock
LV	=	Linker Ventrikel
MRT	=	Magnetresonanztomographie
PLAX	=	Parasternale lange Achse („ p arasternal l ong a xis“)
PSAX	=	Parasternale kurze Achse („ p arasternal s hort a xis“)
RV	=	Rechter Ventrikel
RVOT	=	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SAECG	=	Signalmittlungs-EKG („signal-averaged ECG“)
VT	=	Ventrikuläre Tachykardie

1. Vorwort

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist eine erbliche Erkrankung, die eine häufige Ursache für das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien und den plötzlichen Herztod bei zuvor scheinbar herzgesunden Menschen darstellt. Charakteristisch ist der Ersatz von vormals vitalem Myokard durch Fett- und Bindegewebe.

Die erste historische Beschreibung dieser Erkrankung erfolgte 1736 durch Giovanni Maria Lancisi in „De Motu Cordis et Aneurysmatibus“, eine Falldarstellung einer Familie, in der über vier Generationen wiederholt Symptome wie Palpitationen, Herzinsuffizienz, Dilatation und Aneurysmata des rechten Ventrikels sowie plötzlicher Herztod auftraten [9]. Dalla Volta berichtete 1961 erstmals in einem Fallbericht von einem Patienten mit „Auricularisation of right ventricular pressure curve“ [27]. 1977 wurde die ARVC von Fontaine und Mitarbeitern als eigenständige Krankheitsentität gewertet, zunächst als rechtsventrikuläre Dysplasie bezeichnet [31] und schließlich 1995 in die WHO-Klassifikation der Kardiomyopathien aufgenommen [75].

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der ARVC in der Allgemeinbevölkerung wird auf 1:2000 bis 1:5000 geschätzt [28, 34], wobei die genaue Zahl auf Grund zahlreicher nicht oder falsch diagnostizierter Fälle höher liegen könnte [36, 45]. Männer sind mit einem Verhältnis von 2-3:1 häufiger betroffen als Frauen [22, 24, 44].

Es zeigt sich des Weiteren eine regionale Häufung von Fällen in der italienischen Region Venetien mit einer Prävalenz von 1:1000 [63] oder der Insel Naxos [74].

Die ARVC gilt als führende Ursache des plötzlichen Herztodes bei Patienten unter 35 Jahren und macht bis zu 10% der Ursache bei Patienten unter 65 Jahren aus, die an einer unerkannten Herzerkrankung versterben [80].

2.2 Pathogenese

Das histopathologische Bild der ARVC ist durch eine lokalisierte oder generalisierte Myokarddegeneration und -atrophie des rechten Ventrikels mit nachfolgendem Ersatz durch Fett- und/oder Bindegewebe gekennzeichnet, die von epikardial nach endokardial fortschreitet [10, 20, 93]. Die im Fett- und Bindegewebe inselförmig überlebenden Myokardzellen stellen das arrhythmogene Substrat dar. In diesen Bereichen kommt es zu einer verzögerten Erregungsleitung, die zu Reentry-Arrhythmien führen kann [19, 34].

Der alleinige Nachweis von Fett im Myokard ist für das Vorliegen einer ARVC jedoch nicht spezifisch, da auch bei Herzgesunden, vor allem älteren oder adipösen Menschen, besonders im antero-apikalen Bereich intramyokardiales Fett gefunden werden kann [8,

14, 97]. Genauso werden auch fibröse Veränderungen bei anderen Kardiomyopathien beobachtet [8].

Prädilektionsstelle dieser Veränderungen bei der ARVC ist das sogenannte Dreieck der Dysplasie („triangle of dysplasia“), welches sich aus der Region zwischen rechtsventrikulärem Ausflusstrakt, Apex sowie der subtrikuspidalen Region der freien rechtsventrikulären Wand zusammensetzt (s. **Abb. 1**) [79, 93].

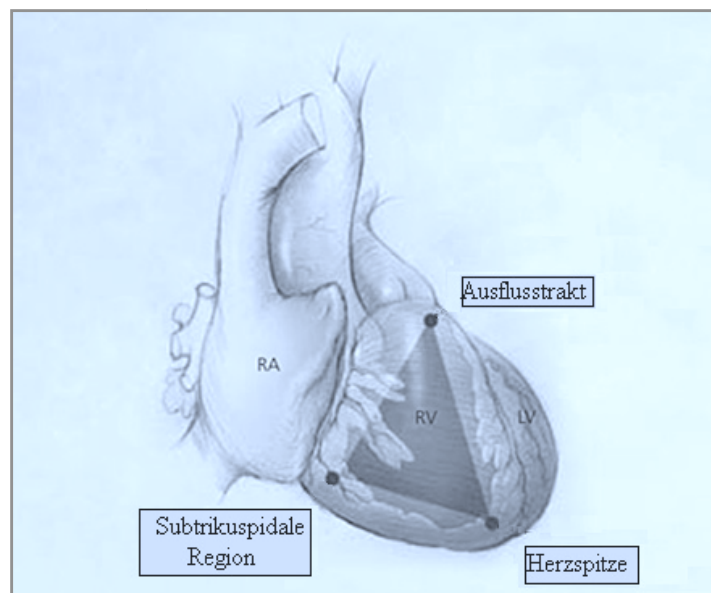


Abb. 1: Dreieck der Dysplasie modifiziert nach Anderson [1]. RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel

Das Ventrikelseptum ist eher selten betroffen [81, 93]. Eine frühe Beteiligung des linken Ventrikels und der inferiolateralen Wand [79] kann durch eine Biopsie oder mit bildgebenden Verfahren (z.B. per SPECT [51]) diagnostiziert werden, führt aber meist erst in fortgeschrittenen Stadien und nach längerer Krankheitsdauer zur klinischen Manifestation einer Herzinsuffizienz [80, 85].

So wurden in einer Studie von *Corrado* et al. bei Patienten mit histopathologisch gesicherter ARVC zusätzlich in 76% eine linksventrikuläre Beteiligung diagnostiziert, die klinisch häufiger mit ventrikulären Arrhythmien, Herzversagen, inflammatorischen Infiltraten und einer Vergrößerung des Herzens einherging [18].

Auch wenn nicht geklärt ist, ob inflammatorische Infiltrate eine Reaktion auf den Zelluntergang oder Folge einer Infektion sind, so stellen sie einen histopathologischen Marker einer aktuellen Myokardschädigung dar, der auf eine progressive myokardiale Erkrankung hinweist [18, 85].

In einer groß angelegten Studie von *Tabib* et al. waren in 2/3 der Fälle der Autopsiebefunde ebenfalls das His-Bündel und seine Äste fibrös, fettig oder fibrös-fettig durchsetzt [82].

Auf makroskopischer Ebene sind bei vielen Patienten Aneurysmata sichtbar. Diese befinden sich einzeln oder multipel vor allem in der inferioren Wand des rechten Ventrikels sowie am Apex und der anterioren rechtsventrikulären Wand. Ebenso ist der rechte Ventrikel häufig dilatiert und weist eine verstärkte Trabekularisierung auf [15, 80]. Des Weiteren lässt sich häufig eine Wandverdünnung auf Grund der Atrophie des Myokards feststellen [34, 84].

2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der ARVC wurde lange Zeit diskutiert und ist auch heute noch nicht vollständig geklärt. Als führende Hypothese gilt derzeit, dass es sich bei ARVC um eine genetisch bedingte Erkrankung des Desmosoms handelt [7, 40, 81].

Bereits 1982 wurde von *Marcus et al* in einer Fallbeschreibung von 24 ARVC-Patienten eine familiäre Häufung aufgezeigt [54]. Ein familiärer Hintergrund wird derzeit in 30-50% der Fälle angenommen [64]. Es zeigt sich, dass die Erkrankung dabei einem autosomal-dominanten Vererbungsgang mit inkompletter Penetranz und variabler phänotypischer Expression folgt [63, 70].

Rampazzo et al. berichteten 1994 als Erste von einer chromosomalen Veränderung als Ursache der ARVC. Mit Hilfe von molekulargenetischen Analyseverfahren konnten bis jetzt über 100 verschiedene Mutationen auf den Chromosomen 1, 2, 3, 6, 10, 12, 14, 17 und 18 gefunden werden [69]. Diese Mutationen betreffen zum Einen Gene für Zellkontaktproteine wie Plakoglobin, Desmoplakin, Plakophilin-2, Desmoglein-2 und Desmocollin-2, zum Anderen auch extradesmosomale Gene wie z.B. transforming growth factor beta-3 (TGFβ3), Transmembranprotein-43 (TMEM43) oder Ryanodin-Rezeptor (RyR2) [67, 69, 80].

Von besonderer Bedeutung scheint hierbei das Plakophilin-2 zu sein, da hier Mutationen nicht nur in einzelnen Familien, sondern in etwa 22-30% klinisch erkrankter Indexpatienten gefunden werden konnten [56, 67].

Neben der autosomal-dominanten Form existieren zwei autosomal-rezessive Varianten: Die sogenannte „Naxos-Erkrankung“ geht neben einer schweren Form der ARVC mit wolligem Haar und palmoplantarer Keratose einher, ist auf eine Mutation im Plakoglo-

bin kodierenden Gen zurückzuführen und wird mit einer hundertprozentigen Penetranz vererbt [69].

Eine Mutation im Desmoplakin kodierenden Gen liegt in der zweiten rezessiven Form vor, dem Carvajal-Syndrom. Bei dieser Variante ist neben kutanen Veränderungen hauptsächlich der linke Ventrikel betroffen [43, 73].

2.4 Klinik

Die ARVC manifestiert sich meist im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter zwischen dem 15.-35. Lebensjahr. Das Spektrum der Symptome ist interindividuell breit gefächert: es reicht von Palpitationen, Schwindel und unklaren Synkopen bis hin zu ventrikulären Tachykardien und dem plötzlichen Herztod [29, 57, 64, 93].

Die ARVC manifestiert sich in der Regel durch ventrikuläre Tachyarrhythmien mit linksschenkelblockartiger Konfiguration, die auf den Ursprung der Arrhythmie im rechten Ventrikel hinweisen [64]. Diese treten vor allem in frühen Phasen der Erkrankung belastungsinduziert auf, während sie in späteren Stadien auch unter Ruhebedingungen auftreten können. Viele Patienten weisen vereinzelt auftretende, monomorphe, anhaltende Kammertachykardien auf. Auf Grund der erhaltenen linksventrikulären Funktion werden auch hohe Frequenzen hämodynamisch meist noch gut toleriert. Andere Patienten leiden hingegen unter repetitiven ventrikulären Salven oder nicht anhaltenden Kammertachykardien. Polymorphe Kammertachykardien oder Kammerflimmern treten eher selten auf [93]. Das erste Symptom der Erkrankung kann sich jedoch auch in einem Herzstillstand oder dem plötzlichen Herztod ohne vorhergehende Symptomatik manifestieren [32]. Ein sehr seltenes primäres Symptom stellt die Herzinsuffizienz dar. Diese ist meist Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung [93].

Der Verlauf der Erkrankung lässt sich in vier Phasen untergliedern. Die erste Phase verläuft meist subklinisch, auf struktureller Ebene zeigen sich jedoch bereits Veränderungen. Der plötzliche Herztod eines Patienten kann in dieser Phase das erste Symptom darstellen.

Die folgende Phase ist gekennzeichnet durch Manifestierung von elektrischen Veränderungen. Synkopen und Palpitationen können auftreten. Charakteristisch sind jedoch anstrengungsinduzierte ventrikuläre Arrhythmien mit Ursprung im rechten Ventrikel mit linksschenkelblockartiger Konfiguration. Strukturelle Veränderungen sind durch bildgebende Verfahren detektierbar.

Der progressive Verlust von Myokard im dritten Stadium beeinträchtigt die mechanische Funktion des rechten Ventrikels und kann zum Rechtsherzversagen führen.

Biventrikuläres Herzversagen im letzten Stadium ist die Konsequenz aus dem Übergreifen der Erkrankung auf den linken Ventrikel [80, 85].

2.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung der ARVC gestaltet sich auf Grund unspezifischer Symptome und einem breiten Spektrum phänotypischer Manifestationen als sehr komplex [24], so dass eine Kombination von verschiedenen Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung am geeignetsten zu sein scheint, um die strukturellen, funktionellen und elektrischen Veränderungen aufzudecken.

Dabei gewinnen vor allem Echokardiographie, rechtsventrikuläre Angiographie, Signalmittelungs-EKG und Langzeit-EKG an großer Bedeutung [56].

Entscheidende klinische Hinweise auf das Vorliegen einer ARVC sind nach Wichter [95]:

- ventrikuläre Arrhythmien mit linksschenkelblockartiger Konfiguration (häufig belastungsinduziert)
- rechtspräkordiale Depolarisations- und Repolarisationsstörungen im Oberflächen-EKG
- strukturelle und funktionelle Störungen des rechten Ventrikels (global und regional)
- positive Familienanamnese (ARVC, unklare Arrhythmien oder plötzlicher Herztod)

1994 wurden von einer Expertengruppe um William McKenna Kriterien zur Diagnosestellung der ARVC vorgeschlagen. Verschiedene Aspekte wurden dabei in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt. Diese beinhalten neben globalen bzw. regionalen strukturellen und funktionellen Veränderungen auch die Beurteilung über den Ersatz von Myokardgewebe durch Fett- und/oder Bindegewebe. Weitere Faktoren sind Repolarisationsstörungen sowie Veränderungen in der Depolarisation und Reizleitung. Ferner sind das Vorliegen von Arrhythmien sowie die Familienanamnese Kriterien zur Diagnosestellung (s. **Tabelle 1**). Die Diagnose galt als gesichert, wenn zwei Hauptkriterien, ein Haupt- und zwei Nebenkriterien oder vier Nebenkriterien erfüllt waren [59].

1. Globale und/oder regionale Dysfunktionen und strukturelle Veränderungen:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • schwere globale Dilatation und Reduktion der RV-Ejektionsfraktion • lokalisierte RV-Aneurysmata • schwere segmentale Dilatation
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • leichte globale Dilatation oder Reduktion der RV-Ejektionsfraktion • regionale Hypokinesie • leichte segmentale Dilatation
2. Gewebsscharakterisierungen der Ventrikelwand:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrolipomatöser Myokardersatz in der Endomyokardbiopsie
3. Repolarisationsstörungen:	
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • T-Inversionen in den rechtspräkordialen Ableitungen V_2 und V_3 bei Patienten >12. Lebensjahr ohne Rechtsschenkelblock
4. Depolarisations- oder Leitungsstörungen:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • Epsilon-Potential oder lokale QRS-Verlängerungen (>110ms in V_1-V_3)
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • Spätpotentiale im Signalmittelungs-EKG
5. Arrhythmien:	
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • anhaltende oder nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien vom LSB-Typ • häufige ventrikuläre Extrasystolen (>1000/24h)
6. Familienanamnese:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • durch Sektion oder Operation gesicherte familiäre Erkrankung
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • plötzlicher Herztod in der Familienanamnese (<35 Jahre) mit Verdacht auf ARVC • ARVC in der Familienanamnese

Tabelle 1: Diagnosekriterien der ARVC. Modifikation der ARVC Task Force Kriterien nach *McKenna et al* [36]. EKG: Elektrokardiogramm; LSB: Linksschenkelblock; RV: rechtsventrikulär.

Vor dem Hintergrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten, wie z. B. kontrastmittelverstärkter Echokardiographie, 3-D-Echokardiographie oder dem Elektroanatomischen-Voltage-Mapping sowie einem verbesserten Verständnis der genetischen Grundlagen der Erkrankung als auch zusätzlich postulierter EKG-Kriterien, war eine Überarbeitung der bisherigen Diagnosekriterien notwendig geworden.

Des Weiteren waren die ursprünglichen Kriterien wenig sensitiv zur Erkennung früher Stadien der Erkrankung sowie bei Fällen familiärer Prädisposition, so dass *Marcus et al* 2010 eine Weiterentwicklung der ursprünglich von *McKenna et al* veröffentlichten Diagnosekriterien entwickelten (s. **Tabelle 2**).

Eine definitive Diagnose kann beim Vorliegen von zwei Hauptkriterien *oder* einem Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien *oder* beim Vorhandensein von vier Nebenkriterien verschiedener Kategorien gestellt werden.

Grenzfälle liegen vor, wenn nur ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium feststellbar sind *oder* drei Nebenkriterien verschiedener Kategorien vorliegen.

Der Verdacht auf eine mögliche Erkrankung kann beim Vorhandensein von einem Hauptkriterium *oder* zwei Nebenkriterien verschiedener Kategorien gestellt werden [57].

1. Globale und/oder regionale Dysfunktionen und strukturelle Veränderungen:	
Hauptkriterium:	<p>zweidimensionale Echokardiographie:</p> <ul style="list-style-type: none"> regionale RV-Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma und 1 der folgenden Parameter (enddiastolisch): <ul style="list-style-type: none"> PLAX RVOT ≥ 32 mm (nach Körpergröße korrigiert [PLAX/KOF] ≥ 19 mm/m²) PSAX RVOT ≥ 36 mm (nach Körpergröße korrigiert [PLAX/KOF] ≥ 21 mm/m²) oder echokardiographische Ejektionsfraktion $\leq 33\%$ <p>Magnetresonanz-Tomographie:</p> <ul style="list-style-type: none"> regionale RV-Akinesie oder Dyskinesie oder dyssynchrone RV-Kontraktionen und 1 der folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> Quotient aus RV endiastol. Volumen und KOF ≥ 110 ml/m² (Männer) oder ≥ 100 ml/m² (Frauen) oder RV-EF $\leq 40\%$ <p>RV-Angiographie:</p> <ul style="list-style-type: none"> regionale RV-Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma
Nebenkriterium:	<p><u>zweidimensionale Echokardiographie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> regionale RV-Akinesie, Dyskinesie und 1 der folgenden Parameter (enddiastolisch): <ul style="list-style-type: none"> PLAX RVOT ≥ 29 bis < 32 mm (nach Körpergröße korrigiert [PLAX/KOF] ≥ 16 bis < 19 mm/m²) PSAX RVOT ≥ 32 bis < 36 mm (nach Körpergröße korrigiert [PLAX/KOF] ≥ 18 bis < 21 mm/m²) oder echokardiographische Ejektionsfraktion $> 33\%$ bis $\leq 40\%$ <p><u>Magnetresonanz-Tomographie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> regionale RV Akinesie oder Dyskinesie oder dyssynchrone RV-Kontraktionen und 1 der folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> Quotient aus RV endiastol. Volumen und KOF ≥ 100 ml/m² bis < 110 ml/m² (Männer) oder ≥ 90 bis < 100 ml/m² (Frauen) oder RV-EF $> 40\%$ bis $\leq 45\%$
2. Gewebscharakterisierungen der Ventrikelwand:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> Myozytenanteil $< 60\%$ in morphometrischer Analyse (oder $< 50\%$ bei Schätzung) mit bindegewebigem Ersatz des RV-Myokards der freien Wand in ≥ 1 Probe mit oder ohne lipomatösen Gewebeersatz in der EMB
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> Myozytenanteil 60% bis 75% in morphometrischer Analyse (oder $50\% - 65\%$ bei Schätzung) mit bindegewebigem Ersatz des RV-Myokards der freien Wand in ≥ 1 Probe mit oder ohne lipomatösen Gewebeersatz in der EMB
3. Repolarisationsstörungen:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> T-Inversionen in den rechts-präkordialen Ableitungen (V₁₋₃) bei Patienten > 14 Lebensjahren (in Abwesenheit eines RSB mit QRS ≥ 120 ms)

Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • T-Inversionen in den Ableitungen V₁ und V₂ bei Patienten >14. Lebensjahr (in Abwesenheit eines kompletten RSB) oder in V₄, V₅ oder V₆ • T-Inversionen in den Ableitungen V₁-V₄ bei Patienten >14. Lebensjahr mit gleichzeitigem kompletten RSB
4. Depolarisations- oder Leitungsstörungen:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • Epsilon-Potential in den rechts-präkordialen Ableitungen (V₁-V₃)
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • Spätpotentiale im Signalmittelungs-EKG bei ≥1 bis 3 Parametern ohne QRS-Dauer ≥110 ms im Standard-EKG • gefilterte QRS-Dauer (fQRS) ≥114 ms • Dauer des endständigen QRS <40 μV(Signal-Dauer mit niedriger Amplitude) ≥38ms • Effektivspannung des Endpunktes 40ms ≤ 20μV • Endständige Aktivitätsdauer des QRS-Komplexes ≥55 ms gemessen vom Tiefpunkt der S-Zacke zum Ende des QRS-Komplexes, einschließlich R', in V₁, V₂ oder V₃ ohne kompletten RSB
5. Arrhythmien:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • anhaltende oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien mit LSB-Block-Morphologie mit superiorer elektrischer Erregungs-Achse (negativer oder unbestimmter QRS-Komplex in Ableitung II, III und aVF und positiv in Ableitung aVL)
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • anhaltende oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie mit RVOT-Konfiguration, LSB-Morphologie mit inferiorer elektrischer Erregungs-Achse (positiver QRS-Komplex in Ableitung II, III und aVF und negativ in Ableitung aVL) oder unbekannter elektrischer Erregungs-Achse • >500 ventrikuläre Extrasystolen/24h (Langzeit-EKG)
6. Familienanamnese:	
Hauptkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • bestätigte ARVC gemäß der Task Force Kriterien bei einem Verwandten 1. Grades • histopathologisch nach Autopsie oder Operation bestätigte ARVC bei einem Verwandten 1. Grades • Identifikation einer mit ARVC assoziierten oder möglicherweise assoziierten pathogenetischen Mutation
Nebenkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • positive Familienanamnese einer ARVC bei einem Verwandten 1. Grades, die nicht gemäß der Task Force Kriterien überprüft werden kann • Plötzlicher Herztod (<35. Lebensjahr) bei einem Verwandten 1. Grades auf Grund einer vermuteten ARVC • histopathologisch oder gemäß der Task Force Kriterien bestätigte ARVC bei einem Verwandten 2. Grades

Tabelle 2: Diagnosekriterien der ARVC. Modifikation der ARCV Task Force Kriterien nach Marcus et al. [57]. EF: Ejektionsfraktion; EKG: Elektrokardiogramm; EMB: Endomyokardbiopsie; KOF: Körperoberfläche; PLAX: Parasternale lange Achse; PSAX: Parasternale kurze Achse; RSB: Rechtsschenkelblock; RV: rechtsventrikulär; RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; VT: ventrikuläre Tachykardie.

2.5.1 Transthorakale Echokardiographie

Durch die transthorakale Echokardiographie ist es möglich, nicht-invasiv die Größe und die Funktion des rechten und des linken Ventrikels abzuschätzen.

Beim Vorliegen einer ARVC ist meist der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) und Einflusstrakt systolisch wie diastolisch vergrößert. Ein vergrößerter Durchmesser des RVOT ≥ 30 mm besitzt eine hohe Spezifität (89%) und Sensitivität (86%) für das Vorliegen der Erkrankung [96]. Weitere häufige Befunde sind eine verminderte globale rechtsventrikuläre Funktion, regionale oder globale Kontraktionsstörungen, fokale Aneurysmata sowie eine verstärkte Reflexion des Moderatorbandes („Trabecula septo-marginalis“).

Die Echokardiographie weist jedoch insgesamt betrachtet eine eingeschränkte Sensitivität auf, da die strukturellen oder funktionellen Veränderungen innerhalb der freien rechtsventrikulären Wand durch das Sternum schlecht zugänglich sind. Ebenso sind in frühen Stadien die Veränderungen kaum oder gar nicht sichtbar [45, 93, 96].

2.5.2 Rechtsventrikuläre Angiographie

Der Angiographie des rechten Ventrikels wird eine besondere Bedeutung bei der Diagnostik der ARVC zugeschrieben und gilt noch immer als der Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik [24]. Charakteristische Befunde sind Kontraktionsstörungen des rechten Ventrikels mit a-/ dyskinetischen Bereichen, Aneurysmata sowie hypertrophierte Trabekel mit tiefen Fissuren [34]. Die Detektion von a-/ dyskinetischen Aussackungen („bulgings“) im Infundibulum und in der apikalen und subtrikuspidalen Region hat eine hohe diagnostische Spezifität [26, 45], Gleiches gilt für die trikuspidalen und infe-

rioren Wandabschnitte [41]. Des Weiteren ermöglicht diese Untersuchungstechnik die Entnahme von Myokardbiopsien [47].

Bei Patienten mit segmentaler Erkrankung ist diese Diagnostik nur eingeschränkt sensitiv. Auf Grund der variablen Form und Geometrie des rechten Ventrikels ist des Weiteren eine Abgrenzung von Normalbefunden erschwert [94].

2.5.3 Elektrokardiographische Verfahren

2.5.3.1 12-Kanal-EKG

Ein 12-Kanal-EKG gehört zur Basisdiagnostik der ARVC und sollte während Sinusrhythmus und ventrikulärer Arrhythmie-Phasen aufgezeichnet werden.

Die häufigsten Veränderungen sind T-Negativierungen in den präkordialen Ableitungen V_1 - V_3 [77] (s. EKG-Beispiel **Abb. 2**). Diese Repolarisationsstörung ist jedoch nicht spezifisch, da sie auch eine Normvariante bei Kindern unter 12 Jahren oder Folge eines Rechtsschenkelblockes sein kann [19, 55]. T-Negativierungen in allen präkordialen Ableitungen sprechen für eine linksventrikuläre Beteiligung [30].

Typisch sind des Weiteren QRS-Prolongationen ≥ 110 ms in den Ableitungen V_1 - V_3 . Diese sprechen für eine rechtsventrikuläre Dilatation und Myokardersatz durch Fettgewebe [79].

Als signifikanter Wert für den QRS-Längen-Quotient $(V_1+V_2+V_3)/(V_4+V_5+V_6)$ gilt ein Wert ≥ 120 ms [71]. QRS Dispersionen ≥ 40 ms gelten als prognostischer Wert für den plötzlichen Herztod [86].

Ein weiterer Befund kann eine Verbreiterung des S-Wellen Aufstieges in V_1 - $V_3 \geq 55$ ms sein [61].

Bei 30% der Patienten finden sich im EKG sog. Epsilon-Potentiale (s. **Abb. 2 und 3**). Dies sind niederamplitudige Potentiale am Ende des QRS-Komplexes zu Beginn der ST-Strecke. Sie spiegeln Bereiche langsamer intraventrikulärer Erregungsleitung wider, die potentiell Re-Entry-Arrhythmien verursachen können [19].

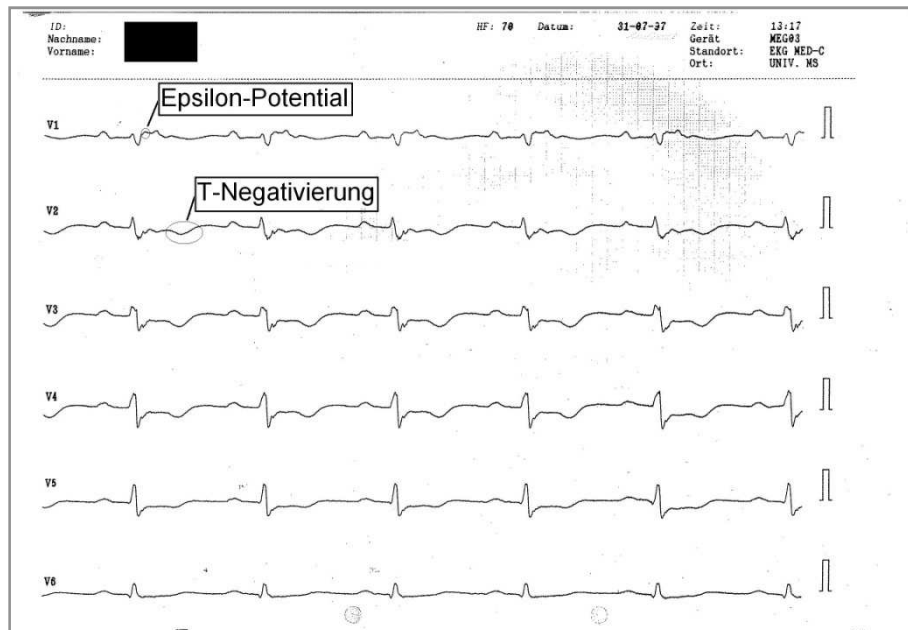


Abb. 2: ARVC-Patient mit Epsilon-Potentialen und T-Negativierungen.

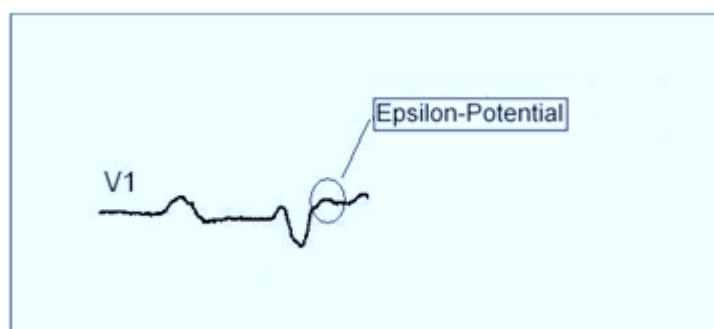


Abb. 3: vergrößerter EKG-Ausschnitt mit einem Epsilon-Potential.

2.5.3.2 Signalmittelungs-EKG

Die Epsilon-Potentiale entsprechen im Signalmittelungs-EKG den sog. Spätpotentialen. Zwischen 50-80% der Patienten mit gesicherter ARVC weisen diese auf. Ein verändertes Signalmittelungs-EKG wird häufiger bei schwerer Fibrosierung und einer verminderten rechtsventrikulären Ejektions-Fraktion beobachtet und stellt einen Vorhersagewert für ventrikuläre Tachykardien und Arrhythmien dar [19, 48, 62, 66].

2.5.4 Endomyokardbiopsie

Auf Grund der besonderen Topographie und den histologischen Veränderungen der Erkrankung stellt die Endomyokardbiopsie eine etablierte und wichtige Untersuchung zur Diagnosestellung oder -bestätigung dar. Eine diagnostische Spezifität von 95% für die ARVC besitzt die Untersuchung nach einer Studie von *Basso et al.*, wenn der Anteil gesunden Myokards im Mittel aller rechtsventrikulären Gewebeproben eines Patienten kleiner als 59% (Sensitivität 80%), der Fibroseanteil über 31% (Sensitivität 50%) und der Fettanteil über 22% (Sensitivität 50%) liegt. Werden ältere und adipöse Menschen ausgeschlossen, reduziert sich die Grenze des nicht pathologischen Fettanteils auf über 9% Fett.

Die Myokardatrophie wird dabei als wichtigster morphologischer Parameter in der in vivo Diagnostik der ARVC gewertet, da vor allem in frühen Stadien zunächst nur eine Degeneration der Myozyten zu beobachten ist [8].

Nach einer in vivo Studie von *Angelini et al.* weist die Endomyokardbiopsie für die Diagnosestellung der ARVC eine Spezifität von 92% und eine Sensitivität von 67% auf, wenn in einer Biopsie mit Myokardatrophie <45% verbleibende vitale Myozyten nachzuweisen sowie eine Fibrose >40% und Lipomatose von >3% zu detektieren sind [2].

In einer Studie von *Burke et al.* wird postuliert, dass bis zu 15% Fett im anteroapikalen Bereich normal sein können [14]. Des Weiteren stellt die Endomyokardbiopsie eine wichtige Untersuchung zur Abgrenzung von anderen ARVC-ähnlichen Erkrankungen wie Myokarditis, Sarkoidose oder idiopathischer RVOT-Tachykardie dar [14].

Eine Endomyokardbiopsie in vivo erscheint im linken Ventrikel als wenig sinnvoll, da hier der Umbau segmental und begrenzt auf subepikardiale und midmurale Bereiche beschränkt ist, die der Endomyokardbiopsie nicht zugänglich sind [8]. In der Regel wird eine Endomyokardbiopsie auf Grund der leichteren Zugänglichkeit und geringeren Komplikationsrate aus dem Septum entnommen. Bei der ARVC ist dieser Bereich jedoch selten betroffen [8]. Da vor allem im Bereich der freien Wand und im „triangle der dysplasie“ die hauptsächlichen histologischen Veränderungen sichtbar sind, diese Regionen jedoch sehr dünn sind, sind in diesem Bereich die Risiken einer EMB wie z.B. Perforation und Perikardtamponade besonders hoch [80]. Schwere Komplikationen wie Tod (>0,11%), Myokardinfarkt (0,05%) oder Schlaganfall (0,05%) sind bei diesem Eingriff sehr selten. Als weitere mögliche Komplikationen wären Embolien, Blutungen, Gefäßperforation, vagotone Reaktionen, supraventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Kammerflattern und Kontrastmittelreaktionen zu nennen. An der Punktionsstelle selbst können vor allem Komplikationen wie Blutungen, Aneurysmata oder Infektionen auftreten [37, 47].

Die EMB steht auf Grund der Invasivität in der Kritik und sollte nach *Corrado et al.* nur durchgeführt werden, wenn klinische, elektrophysiologische und elektroanatomische Befunde ergebnislos bleiben und nur eine histologische Bestätigung zur Diagnosefindung führt [23], wobei neuere Untersuchungen diese Kritikpunkte nicht teilen [68].

Die Endomyokardbiopsie bleibt auch in den neuen Task Force Kriterien ein wesentlicher Bestandteil zur Diagnosefindung [57].

2.5.5 Immunhistochemische Analysen

Die immunhistochemische Analyse von konventionellen Myokardbiopsien stellt eine neuere Diagnosemöglichkeit dar. *Asimaki et al.* zeigten, dass bei ARVC-Patienten das immunoreaktive Signal für Plakoglobin gegenüber der Kontrollgruppe deutlich erniedrigt war. Hervorzuheben ist, dass die Werte auch bei Proben aus dem interventrikulären Septum reduziert waren, obwohl dieser Bereich bei der ARVC primär histologisch nicht verändert ist. Dies ist von Vorteil, da das Septum für eine Endomyokardbiopsie gut zugänglich und die Komplikationsrate in diesem Bereich gering ist. Die immunhistochemische Analyse wies dabei in dieser Studie eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 82% auf [5, 39].

2.5.6 Elektro-Voltage-Mapping

Bildgebende Verfahren gewinnen bei der Steigerung der Sensitivität der Endomyokardbiopsie und der Diagnostik einer ARVC-Erkrankung eine immer größere Bedeutung. Ein drei-dimensionales elektroanatomisches Voltage-Mappingsystem kann in einer elektrophysiologischen Untersuchung low-voltage Bereiche („elektroanatomische Narben“) aufdecken, die in einem engen Zusammenhang mit den histologisch veränderten Arealen stehen [6, 23-24]. Des Weiteren ermöglicht es die Abgrenzung von ARVC symptomatisch ähnlichen Erkrankungen wie der Myokarditis und der RVOT Tachykardie [23, 72].

2.5.7 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht eine drei-dimensionale Darstellung des Herzens und eignet sich sowohl zur Darstellung von strukturellen als auch von funktionellen Veränderungen. Durch eine Zunahme der Signalintensität in der T1-Wichtung kann intramyokardiales Fett erfasst werden. Über eine späte Kontrastmittelaufnahme des Gewebes („late enhancement“) wird des Weiteren der Myokardersatz durch Fett- und Bindegewebe dargestellt. Mit dynamischen „Cine-Sequenzen“ wird es zudem ermöglicht, die Volumina der Ventrikel zu messen, Wandbewegungsstörungen sowie Wandverdünnungen und Aneurysmata zu detektieren.

Auch wenn Studien eine gute Korrelation der MRT-Ergebnisse mit den Resultaten von rechtsventrikulärer Angiographie, Endomyokardbiopsien und Echokardiographien zeigen, so wird die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung in der Literatur variabel angegeben. Vor allem ist es bei der Fettmessung schwer, zwischen normalem epikardialem und ARVC-bedingtem Fett zu differenzieren [42, 52, 78, 83].

2.6 Therapie und Prognose

Als Marker für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien und den plötzlichen Herztod gelten: junges Alter, frühere plötzliche Kreislaufstillstände, schlecht tolerierte polymorphe ventrikuläre Tachykardien, Synkopen, schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion, Herzversagen mit linksventrikulärer Beteiligung und plötzlicher Herztod in der Familienanamnese [13, 24, 49].

Eine kausale Therapie der ARVC ist derzeit noch nicht möglich, so dass die Behandlung der ventrikulären Arrhythmien im Vordergrund steht. Zur Verfügung stehen neben

der pharmakologischen Therapie und Katheterablation auch die Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICD) [94].

Da es sich bei der ARVC um eine genetisch bedingte Störung des Desmosoms handelt und dadurch die Stabilität der Zellkontakte verloren geht, sollte generell auf Leistungssport verzichtet werden, denn durch Volumenüberbelastung des rechten Ventrikels, Dehnung und Dilatation kann die Atrophie des Myokards und der konsekutive Ersatz durch Fett- und Bindegewebe verstärkt werden [24].

Das jeweilige Therapiekonzept sollte risikoadaptiert am Schweregrad der Erkrankung ausgerichtet sein:

- Asymptomatische Patienten mit ventrikulären Salven und Extrasystolen bedürfen keiner prophylaktischen Therapie. Sie sollten jedoch regelmäßig auf einen möglichen Progress der Erkrankung hin untersucht werden [13, 24, 92].
- Patienten mit lokalisierter ARVC und hämodynamisch gut tolerierten Tachykardien sollten mit Antiarrhythmika, β -Blockern oder Katheterablation behandelt werden [13, 24, 92].
- Bei Patienten mit rezidivierenden ventrikulären Tachykardien und einem hohen Risikoprofil sowie Patienten nach überlebtem plötzlichen Herztod empfiehlt sich die Implantation eines ICD-Systems [24, 92].
- Zur Therapie von Patienten mit rechtsventrikulärem oder biventrikulärem Herzversagen sollten Diuretika, ACE-Hemmer, Digitalis-Präparate und Antikoagulantien eingesetzt werden [94].
- Eine Herztransplantation stellt bei refraktärem Herzversagen und/oder unbehandelbaren ventrikulären Arrhythmien die letzte Option dar [24, 94].

2.6.1 Pharmakologische Behandlung

Sotalol (320-480mg/Tag) zeigte in Studien zur pharmakologischen Behandlung der ARVC gute Effekte. Eine Kombination von Sotalol mit Amiodaron erwies sich ebenfalls als wirksam. Auf Grund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils von Amiodaron eignet es sich jedoch weniger zur Langzeittherapie. Klasse-1 Antiarrhythmika erwiesen sich in der Therapie als weniger wirksam [92].

In einer Studie von *Marcus* et al. wurde die Rezidivrate von ventrikulären Tachyarrhythmien nach ICD-Implantation untersucht. Hier zeigte sich ein präventiver Effekt von Amiodaron im Langzeitverlauf, während in der Therapie mit Sotalol keine Reduktion nachgewiesen werden konnte. Sotalol wurde in dieser Studie jedoch in einer niedrigeren Dosierung (240 mg/ Tag) verabreicht [58].

2.6.2 Katheterablation

Typische Indikationen für die Katheterablation in der Therapie der ARVC stellen Patienten mit lokalisierten Herdbefunden und monomorphen ventrikulären Tachykardien, medikamenten-refraktären ventrikulären Tachykardien und häufigen ventrikulären Tachykardien nach ICD-Implantation dar [4].

Eine akute Suppression der Arrhythmien wird meist mit gutem Erfolg erreicht. *Verma* et al. berichteten in ihrer Studie von einem Erfolg in 82% [88], *Wichter* et al. von 60-80%, wobei 50% weiterhin auf antiarrhythmische Medikamente angewiesen waren [94].

In der Langzeitbeobachtung wurde jedoch von häufigen Rezidiven berichtet. Bei *Verma* et al. wurden bei 23%, 27% und 42% der Patienten im Ein-, Zwei- und Drei-Jahres Follow-up erneut ventrikuläre Tachyarrhythmien festgestellt [88]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen *Dalal* et al.. In ihrer Studie waren in 85% neue Arrhythmieherde

aufgetreten [25]. Bei *Marchlinski* et al. hingegen waren 84% der Patienten nach einer Beobachtungszeit von 27 ± 22 Monaten noch rezidivfrei [53].

Das Auftreten von Rezidiven ist auf die Entwicklung von neuen Arrhythmieherden zurückzuführen, die die progressive Entwicklung der Erkrankung widerspiegeln [25].

2.6.3 ICD

Die Implantation eines Cardioverter-Defibrillators dient der Feststellung und Durchbrechung von Kammertachykardien und zur Prävention des plötzlichen Herztodes [21, 34, 95]. Indikationen für die Implantation eines ICDs sind, neben einem überlebten plötzlichen Herztod, hämodynamisch schlecht tolerierte ventrikuläre Tachykardien und eine ausgeprägte rechtsventrikuläre oder/und linksventrikuläre Beteiligung sowie unklare Synkopen. In dieser Hochrisikogruppe erhalten 10% pro Jahr einen ICD. Die Mortalitätssenkung beträgt im 36-Monats-Follow-up 24-35% [24] und der ICD stellt somit eine effektive, lebensrettende Methode dar [21].

2.7 Differentialdiagnostik

Wesentliche Differentialdiagnosen der ARVC sind Morbus Uhl, das Brugada-Syndrom, die idiopathische rechtsventrikuläre Tachykardie und die dilatative Kardiomyopathie des rechten Ventrikels. Eine eindeutige Differenzierung kann sich durch Überschneidungen der einzelnen Krankheitsbilder schwierig gestalten [93].

2.7.1 Morbus Uhl

Morbus Uhl ist eine seltene kongenitale Erkrankung, die durch Aplasie des Myokards und eine pergamentartig dünne Wand des rechten Ventrikels charakterisiert ist. Die Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels führt konsekutiv zu einer Rechtsherzdilatation und einem progredienten Rechtsherzversagen. Histologische Veränderungen ähneln der ARVC. Arrhythmien stehen jedoch nicht im Vordergrund. Ebenso unterscheiden sich Manifestationsalter, Klinik und Verlauf [17, 35, 67, 93].

2.7.2 Brugada-Syndrom

Das Brugada-Syndrom ist gekennzeichnet durch typische EKG-Veränderungen wie einem Rechtsschenkelblock, rechtspräkordiale ST-Elevationen (V_1 - V_3) mit Übergang in eine negative T-Welle („coved-type“), tachykarde ventrikuläre Arrhythmien oder aber auch durch das Auftreten eines plötzlichen Herztodes bei strukturell normalem Herzen. Die Erkrankung manifestiert sich meist im Erwachsenenalter [3, 12]. Als Ursache wird eine Mutation im SCN5a-Gen auf Chromosom 3 gesehen, welches für kardiale Natrium-Kanäle kodiert und autosomal-dominant mit incompletter Penetranz vererbt wird [76, 90, 93].

2.7.3 Idiopathische rechtsventrikuläre Tachykardie

Die idiopathische rechtsventrikuläre Tachykardie stellt eine Ausschlussdiagnose dar, wenn keine strukturelle Herzerkrankung gefunden werden kann. Sie hat ihren Ursprung häufig im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT). Die QRS-Komplexe der Arrhythmien weisen linksschenkelblockartige Konfigurationen mit typischem Steil- oder Rechtslagetyp auf und ähneln somit der ARVC. Klinisch treten ebenfalls Synkopen auf, während ein plötzlicher Herztod eher selten ist. Im Gegensatz zur ARVC bestehen keine Strukturveränderungen und Kontraktionsstörungen des rechten Ventrikels. Das Ruhe-EKG weist ebenfalls keine Veränderungen auf. Die Prognose der Erkrankung ist in der Regel günstig [50, 65, 93].

2.7.4 Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie des rechten Ventrikels ist durch eine diffuse Kontraktionsstörung des rechten Ventrikels gekennzeichnet. Da der linke Ventrikel ebenfalls früh betroffen sein kann, besteht häufig eine Herzinsuffizienz. Im Gegensatz zur ARVC bestehen keine charakteristischen EKG-Veränderungen [93].

2.8 Fragestellung und Zielsetzung

Die Endomyokardbiopsie ist auch trotz anderer, weniger invasiver Diagnosemöglichkeiten immer noch ein wichtiger Bestandteil in der Diagnosefindung, -bestätigung oder Differentialdiagnostik der ARVC. Auch in den modifizierten Task Force Kriterien spiegelt sich dieser Aspekt wider. Nach wie vor stellt die morphometrische Analyse der Endomyokardbiopsien ein Hauptkriterium der ARVC dar. Vor dem Hintergrund der Invasivität einer Angiographie mit Biopsieentnahme und den damit verbundenen Komplikationen ist eine gezielte Biopsie und die richtige Interpretation der Ergebnisse umso wichtiger. Nichtsdestotrotz gibt es kaum Studien zu den quantitativen histopathologischen Veränderungen der ARVC in vivo und der Korrelation dieser Daten mit anderen klinischen Parametern, um eine bessere Diagnostik zu ermöglichen oder sogar eventuell Prognosescores zu entwickeln.

Ziel dieser Studie war es, den für die ARVC charakteristischen Ersatz des Myokardgewebes durch Fettzellen an einem relativ großen Patientenkollektiv in Bezug auf den prozentualen Anteil sowie das Verteilungsmusters rechtsventrikulärer Lipomatose in Endomyokard-Biopsien in vivo zu erfassen. Es sollte des Weiteren überprüft werden, ob die im nachfolgenden Abschnitt dargestellte Methodik der morphometrischen Analyse im klinischen Alltag praktikabel ist und ob die erhobenen Daten in einem Zusammenhang mit klinischen Parametern gebracht werden können.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie bestand aus 75 Patienten mit einer bereits gesicherten oder vermuteten ARVC, davon waren 60 männlich und 15 weiblich (männlich 80%, weiblich 20%). Diese Patienten sind in dem Zeitraum von 1990 bis 2007 in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie der Universitätsklinik Münster im Rahmen einer rechtsventrikulären Angiographie zur differentialdiagnostischen Abklärung oder Diagnosebestätigung untersucht und biopsiert worden. Insgesamt wurden 312 auswertbare Endomyokardbiopsien aus verschiedenen Bereichen des rechten Ventrikels entnommen. Die Einteilung der Entnahmeorte erfolgte in die Regionen: supraapikal, anterior, Ausflusstrakt (RVOT), Septum, inferior und freie Wand. Konnte eine Biopsie keiner Region mehr zugeordnet werden, wurde sie unter „unknown“ einsortiert. Für alle Patienten dieser Studie bestand eine eindeutige klinische Indikation zur invasiven kardialen Diagnostik und Entnahme einer Endomyokardbiopsie. Alle Patienten hatten zuvor ihr Einverständnis zu dieser Untersuchung schriftlich erklärt.

3.2 Biopsieentnahme

Die Entnahme der Endomyokardbiopsien erfolgte im Rahmen einer rechtsventrikulären Angiographie. Nach Desinfektion und einer lokalen Anästhesie mit Lidocain 2% subkutan erfolgte zunächst die Punktion der Vena femoralis. Als alternativer Zugangsweg können die Venae jugularis, cubitales oder subclaviae genutzt werden. Mittels Seldinger-Technik wurde nun über einen Führungsdraht eine Schleuse eingebracht. Unter röntgenologischer Kontrolle wurde über die Schleuse ein Katheter in die rechte Herzkammer vorgeschoben und dort platziert. Anschließend erfolgte die Gewebeentnahme

mit einem Biopptom (1,8x100mm; Pilling Weck[®], Karlstein am Rhein, Deutschland) ebenfalls unter Durchleuchtungskontrolle. Jedem der Patienten wurden dabei mehrere Proben entnommen. Unmittelbar nach Entnahme wurden die Biopsien in gepuffertem Formalin fixiert. Die Untersuchungen wurden dabei unter den Standard- Projektionen bei biplaner Einstellung (RAO30°/LAO60°) durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine Femoralvenen-Einführungsschleuse (9F, 11cm, Durchmesser 3,0mm; Cordis[®], Haan, Deutschland) zusammen mit einer Schleuse (7F, 96cm; Cordis[®], Haan, Deutschland) verwendet. Als F=„French-Einheit“ bezeichnet man das Maß des Außendurchmessers des Katheters (1F = 0,33mm) [46].

3.3 Histologische Aufarbeitung

Die in gepuffertem Formalin fixierten Biopsien wurden im Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Münster in Paraffin (Paraffin Grimm-Plast, 55-57°C Schmelzpunkt) eingebettet, mit einem Rotationsmikrotom (MICROM, HM 360) in 3-4 µm Dicke geschnitten und auf einen Objektträger aufgebracht. Von jedem Präparat wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung angefertigt. Insgesamt entstanden so 312 Präparate von 75 Patienten zur weiteren Diagnostik.

3.3.1 HE-Färbung

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung stellt eine Routinefärbung in der Histologie dar. Der basische Farbstoff Hämatoxylin färbt Zellkerne und Zytoplasmaanteile, die viel endoplasmatisches Retikulum enthalten, blau-violett. Die Blau-Violett-Färbung ist auf das Vorhandensein negativ geladener Anteile wie DNA, RNA, Muzinen und extrazelluläre

Proteoglykane in der Biopsie zurückzuführen. Der saure Farbstoff Eosin hingegen färbt das Zytoplasma vieler Zellen und extrazelluläre Komponenten rot [91].

Folgende Materialien wurden zur Herstellung der Färbelösungen verwendet:

- Eosin Y Dinatriumsalz, Fluka, 45240
- Haematoxylin, Fluka, 51260
- Aluminiumkaliumsulfat-Dodecahydrat, Merck KGaA, Darmstadt
- Citronensäure-Monohydrat, Merck KGaA, Darmstadt
- Chloralhydrat, >99,5%, Carl Roth GmbH+Co, Karlsruhe

Die Eosin-Färbelösung setzte sich wie folgt zusammen:

250ml 70% Alkohol

+ 50ml Eosin-Stammlösung (20g Eosin + 2l 20% Alkohol)

+ 100µl Eisessig

Die Zusammensetzung der Hämatoxylin-Färbelösung nach Mayer bestand aus:

4g Hämatoxylin in 4l Aqua dest. aufgelöst

+ 0,8g Na-Jodat

+ 200g Aluminiumkaliumsulfat

+ 200g Chloralhydrat

+ 4g Citronensäure

Die Färbungen erfolgten anschließend im Färbeautomaten HE medite Tissue Stainer COT 20 in dieser Reihenfolge:

- Entparaffinierung mit Xylol (4x)
- 99,9% Alkohol (2x)
- 70% Alkohol (1x)
- Spülung mit Aqua dest. (1x)
- Kernfärbung mit Hämatoxylin-Färbelösung nach Meyer (4x)
- H₂O (2x)
- Färbung mit Eosin (2x)
- Aqua dest. (1x)
- 70% Alkohol (2x)
- 99,9% Alkohol (3x)
- Xylol (2x)

Abschließend erfolgte die Eindeckelung der Präparate.

3.4 Lichtmikroskopische Auswertung

Die Auswertungen der Biopsien erfolgten an einem Mikroskop der Firma Olympus (Modell BX 51). Zunächst wurden die Schnitte mittels einer Mikroskop-Digital-Kamera von Olympus (Olympus DP70) nach Auswahl der geeignetsten Biopsie auf dem Objektträger anhand der Färbungsqualität und Vollständigkeit der Biopsie digital erfasst. Biopsien mit einem Thrombusanteil wurden auf Grund einer möglichen Verfälschung der Messwerte durch zum Beispiel Überdeckung von Fettgewebe ausgeschlossen. Von diesen Proben wurden in Abhängigkeit von der Biopsiegröße jeweils in verschiedenen Vergrößerungen Übersichtsaufnahmen angefertigt und anschließend die Kameradaten in das Bildverarbeitungsprogramm Cell^A (Olympus Soft Imaging Solutions) importiert.

Die Gesamtgewebefläche der Biopsie wurde mit einer herkömmlichen Computer-Maus im Bildverarbeitungsprogramm per Hand umrandet und automatisch unter Berücksichtigung der Vergrößerung vermessen (s. **Abb. 4**).



Abb. 4: Im Bildverarbeitungsprogramm Cell^A umrandete, supraapikale EMB (4155930,40 µm²) eines ARVC-Patienten (HE-Färbung). Maßstab=1mm

Der Datensatz wurde anschließend in Microsoft Excel 2002 exportiert. Angegeben wurde hier jeweils die Gesamtfläche der Biopsie in µm². Im Anschluss wurde die Biopsie unter dem Mikroskop in stärkerer Vergrößerung auf das Vorhandensein von Fett durchgemustert. Die Fettzellen stellen sich durch das Einbettungsverfahren in Paraffin und durch die HE-Färbung im Lichtmikroskop als leere Vakuolen dar, da die Lipide in den Fettzellen durch Alkohole aus den Zellen herausgelöst werden. Die äußere Begrenzung stellt das durch den zentralen Fetttropfen zusammen gepresste Zytoplasma inklusive der Plasmamembran dar. Die Zellkerne sind meist an den Rand gedrängt und flach (s. **Abb. 5 und 6**) [38, 89, 91].



Abb. 5: Supraapikale Endomyokardbiopsie eines ARVC-Patienten (HE-Färbung). Markiert sind typische Fettvakuolen. Maßstab=200 μ m

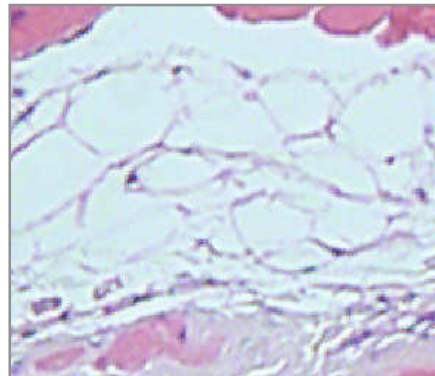


Abb. 6: Fettzellen einer supraapikalen Endomyokardbiopsie eines ARVC-Patienten (HE Färbung) in stärkerer Vergrößerung.

Falls im Biopsat Fettvakuolen vorhanden waren, wurden diese ebenfalls unter parallelem mikroskopischen Abgleich umrandet und die Fläche ausgemessen. Die Daten wurden ebenso in Excel exportiert und die Fettfläche in Relation zur Gesamtfläche gesetzt, um den prozentualen Fettanteil zu erhalten (s. **Abb. 7**).

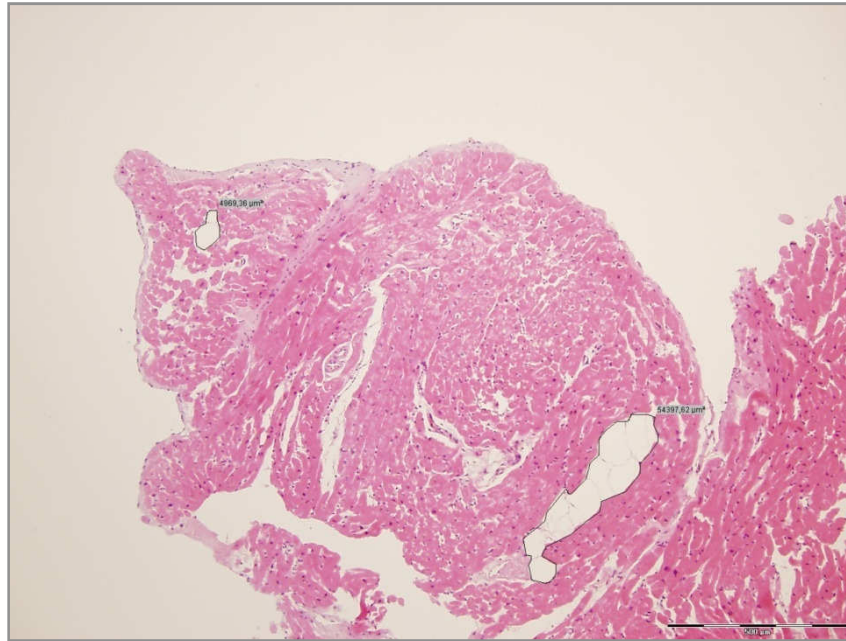


Abb. 7: Im Bildverarbeitungsprogramm Cell^A umrandete Fettvakuolen einer supraapikalen EMB (Gesamtfläche der Fettvakuolen 59366,98µm²) eines ARVC-Patienten (HE-Färbung). Maßstab=500µm.

Um die Reproduzierbarkeit der Methodik zu überprüfen, wurden im Anschluss die Biopsien von 20 zufällig ausgewählten Patienten nach der vorgestellten Methode wiederholt analysiert und auf Abweichungen gegenüber der ersten Messung überprüft. Drei von diesen Patienten erfüllten nach weiterführender Diagnostik nicht die notwendige Punktezahl der modifizierten Task Force Kriterien für eine manifeste ARVC und wurden aus der Gesamtstatistik herausgenommen. Zur Überprüfung der reinen Methodik wurden ihre Werte jedoch belassen.

Drei Patienten wurden zwei Mal, ein Patient wurde insgesamt drei Mal zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung biopsiert. Um eine ungewollte Gewichtung der Fälle zu vermeiden, wurden die Mehrfachbiopsien nicht zur Gesamtauswertung zugelassen, sondern immer nur die Erstbiopsie gewertet.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Predictive Analytics Software für Windows (PASW-Statistik-Software, Version 18, PASW Inc., Chicago, Illinois, USA). Es wurden jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung sowie Angaben zu absoluten und relativen Häufigkeiten in Prozent gemacht. Die Testung auf Signifikanz der Verteilungsmuster der Fettwerte auf klinische Parameter erfolgte mit dem Kruskal-Wallis- bzw. Mann-Whitney-U-Test. Die Testung der Korrelation von Parametern auf Skalen-Niveau erfolgte mit dem Spearman-Rho-Test. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik

Über einen Zeitraum von 17 Jahren (1990 bis 2007) wurden bei 75 ARVC-Patienten im Rahmen einer rechtsventrikulären Angiographie 312 auswertbare Biopsien entnommen. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgte im Durchschnitt im Alter von 43 Jahren \pm 14 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 15, der älteste Patient 65 Jahre alt. Bei den Frauen erfolgte die Diagnosestellung im Durchschnitt fast fünf Jahre später als bei den Männern (Frauen: 48 Jahre, Männer: 41 Jahre). Das mittlere Patientenalter bei der Biopsieentnahme betrug 45 \pm 14 Jahren. Der jüngste Patient war 21, der älteste Patient 74 Jahre alt. Auch hier erfolgte die Biopsieentnahme bei den Frauen im Mittel im 48. Lebensjahr. Bei den Männern bereits im Alter von 44 Jahren.

Zwischen Diagnosestellung und Biopsieentnahme lagen durchschnittlich 2,9 Jahre. Bei 48 Patienten erfolgte die Diagnosestellung zeitgleich mit der Biopsieentnahme. Alle 75 Patienten erfüllten die modifizierten Task Force Kriterien für das Vorliegen einer ARVC.

4.2 Auswertung der Endomyokardbiopsien

Pro Patient wurden 4 \pm 1,7 auswertbare Biopsien entnommen. Die Einteilung der Biopsieentnahmeorte erfolgte in sechs Bereiche: supraapikal, anterior, Ausflusstrakt (RVOT), inferior und freie Wand. In der unten dargestellten Abbildung zeigt sich die Verteilung der Entnahmehäufigkeiten innerhalb der verschiedenen Regionen (s. **Abb. 8**). Im Ausflusstrakt wurden am häufigsten Biopsien entnommen (RVOT; n=78 EMB;

25%), gefolgt von Biopsien aus der supraapikalen (n=69 EMB; 22,1%), anterioren (n=56 EMB; 17,95%), septalen (n=50 EMB; 16,03%), inferioren Region (n=26 EMB; 8,33%) sowie der freien Wand (n=1 EMB; 0,32%). 32 EMB (10,26%) konnten keiner Region zugeordnet werden und wurden als „unknown“ klassifiziert. Es wurden pro Untersuchung 3 ± 1 verschiedene Entnahmeregionen gewählt.

Es fällt auf, dass nur 16% der Biopsien aus dem Septum entnommen worden sind und insgesamt 74% (n=230) aus den anderen definierten Biopsiearealen, entsprechend den in der Literatur angenommenen Manifestationsorten der ARVC (s. **Abb. 8**).

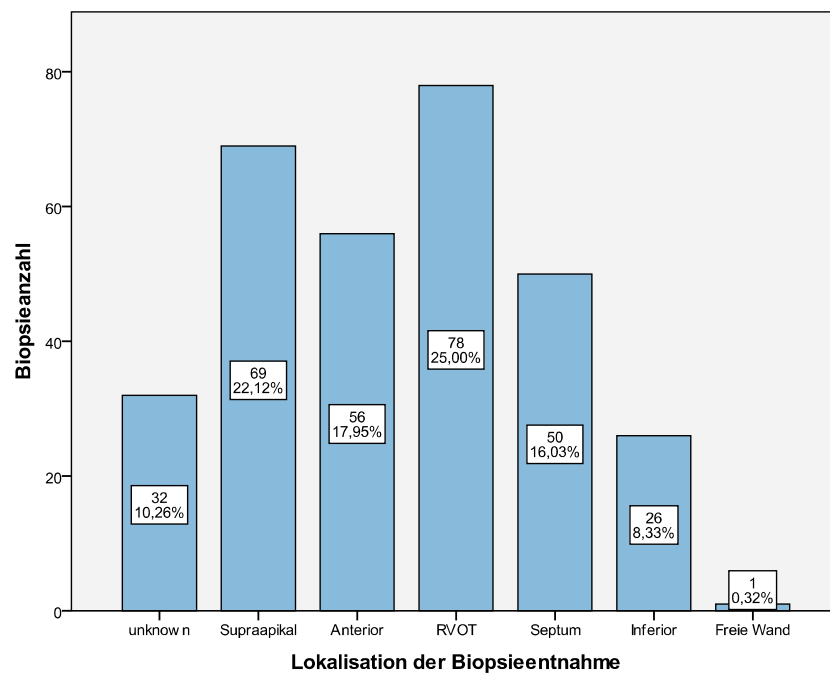


Abb. 8: Darstellung der Entnahmeregionen und Anzahl der Biopsien in absoluten und relativen Zahlen.

Die durchschnittliche Biopsiegesamtgröße lag bei $1,7\text{mm}^2\pm 1,3\text{mm}^2$. Innerhalb der verschiedenen Regionen zeigten sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede (s. **Tabelle 3**).

	unknown	supra-apikal	anterior	RVOT	Septum	inferior	freie Wand
Probenfläche, mm²	1,4 ± 1,1	2,2 ± 1,7	1,7 ± 1,2	1,6 ± 1,1	1,8 ± 1,2	1,7 ± 0,8	2,2

Tabelle 3: Darstellung der durchschnittlichen Probengesamtflächen bezogen auf den Entnahmestort (Mittelwert ± Standardabweichung).

4.3 Analyse des Verteilungsmusters der Lipomatose

In 33,3% aller Biopsien konnten Fettzellen nachgewiesen werden (n=104). Dabei zeigte sich eine große regionale Spannbreite. Am Häufigsten fanden sich Fettzellen im Septum (48%), einem Bereich, der bei der ARVC in der Regel nicht sehr stark betroffen ist [81, 93]. Demgegenüber fanden sich in Bereichen, die in der Regel häufiger von den histologischen Veränderungen betroffen sind seltener Fettzellen, nämlich in nur 29% innerhalb der supraapikalen Region, 39,3% im anterioren Bereich, 24,4% im Ausflusstrakt und 34,6% in der inferioren Region der Endomyokardbiopsien (s. **Tabelle 4**).

	Lokalisation der Biopsieentnahme							Gesamt
	unknown	supra-apikal	anterior	RVOT	Septum	Inferior	freie Wand	
negativ	22 (69%)	49 (71%)	34 (61%)	59 (76%)	26 (52%)	17 (65%)	1 (100%)	208
Fett positiv	10 (31%)	20 (29%)	22 (39%)	19 (24%)	24 (48%)	9 (35%)		104
Gesamt	32	69	56	78	50	26	1	312

Tabelle 4: Darstellung der EMB-Entnahmestorte im Bezug auf das Vorhandensein von Fettvakuolen in absoluten und relativen Zahlen in Prozent in Klammern.

4.4 Analyse des prozentualen Anteils der Lipomatose aller Endomyokardbiopsien

Der durchschnittliche Anteil der Fettfläche pro Endomyokardbiopsie - unabhängig davon, ob sie Fett enthielten oder nicht - aufgeteilt nach Regionen ist in der unten stehenden Tabelle dargelegt. Der Fettanteil gemittelt über alle entnommen Biopsien beläuft sich auf $3,9 \pm 13,7\%$. Die teilweise sehr großen Standardabweichungen weisen auf eine hohe individuelle Spannbreite hin. Der höchste durchschnittliche Fettanteil wurde in der supraapikalen Region gemessen (5,8%), gefolgt von der anterioren Region (4,9%), dem Septum (4,7%), dem Ausflusstrakt (1,5%) und der inferioren Region (1,2%) (s. **Tabelle 5**).

	un-known	supra-apikal	anterior	RVOT	Septum	inferior	freie Wand
Fett/ Gesamt-EMB in %	4,8 ± 11,9	5,8 ± 19,1	4,9 ± 16,5	1,5 ± 5,3	4,7 ± 14,8	1,2 ± 2,5	0

Tabelle 5: Darstellung des Fettanteils an der Gesamtfläche der Biopsien in Bezug zum Entnahmeort (Mittelwert ± Standardabweichung; P=ns).

4.5 Analyse des prozentualen Anteils der Lipomatose der Fett enthaltenden Endomyokardbiopsien

Der Gesamtanteil von Fett pro Biopsie betrug durchschnittlich $11,7\% \pm 21,8\%$. Der höchste Prozentwert wurde in der supraapikalen Region erreicht (20,1%), gefolgt vom Septum (9,9 %), dem anterioren Bereich (12,4%), dem Ausflusstrakt (6,3%) und dem inferioren Bereich (3,5%) (s. **Tabelle 6**).

	un- known	supra- apikal	anterior	RVOT	Septum	inferior	freie Wand
Fett/ Gesamt- EMB in %	15,2 ± 17,6	20,1 ± 31,8	12,4 ± 24,8	6,3 ± 9,3	9,9 ± 20,4	3,5 ± 3,4	0

Tabelle 6: Darstellung des Fettanteils an der Gesamtfläche der EMB bei Fett-positiven Biopsien in Bezug zum Entnahmeort (Mittelwert ± Standardabweichung)

4.6 Auswertung der Mehrfachbiopsien

Drei Patienten wurden im Krankheitsverlauf zwei und ein Patient drei Mal biopsiert. Innerhalb der Biopsien zeigten sich teilweise große Unterschiede im prozentualen Fettanteil. Bei Patient Nr. 1 wurden bei der ersten Entnahme drei Biopsien gewonnen: Zwei aus dem anterioren Bereich und eine aus dem supraapikalen Bereich. Es wurde ein durchschnittlicher Fettanteil von 37% bestimmt, während bei der folgenden Biopsie (zwei Biopsien aus der anterioren Region) keine Fettzellen vorhanden waren. Bei dem zweiten Patienten zeigten sich innerhalb der verschiedenen Entnahmen kaum Unterschiede im Fettgehalt. Zwischen der ersten und der zweiten Biopsie bei Patient Nr. 3 lagen nur fünf Monate. Während in der ersten Biopsie der durchschnittliche Fettanteil bei 25% lag, wurde in der zweiten Biopsie lediglich ein Fettgehalt von einem Prozent ermittelt.

Auch beim vierten Patienten, der innerhalb von acht Jahren insgesamt drei Mal biopsiert worden ist, zeigten sich deutliche Unterschiede im mittleren Fettgehalt der Biopsien (s.

Tabelle 7).

	1. Biopsie: durchschnittlicher Fettanteil in %	2. Biopsie: durchschnittlicher Fettanteil in %	3. Biopsie: durchschnittlicher Fettanteil in %
1. Patient	37,19 (08/95)	0 (06/99)	-
2. Patient	2,14 (08/97)	0,6 (08/01)	-
3. Patient	25,20 (04/04)	1,07 (09/04)	-
4. Patient	0,29 (01/98)	7,84 (12/00)	1,91 (08/06)

Tabelle 7: Darstellung der durchschnittlichen Fettanteile bei mehrfach biopsierten Patienten in Prozent. In Klammern angegeben ist der Monat und das Jahr der Biopsientnahme.

Auch wenn diese Auswertung auf Grund der geringen Fallzahl sicherlich keine Allgemeingültigkeit beanspruchen kann, spiegelt sich bereits hier der segmentale Charakter der Erkrankungsmanifestation der ARVC wider und die daraus folgende Notwendigkeit der Entnahme mehrerer Biopsien, um eine möglichst hohe Treffergenauigkeit zu erhalten oder die Entnahme mit anderen Verfahren zu kombinieren.

4.7 Signifikanztestung der Verteilungsmuster

Überprüft wurde, ob es bei der Verteilung der durchschnittlichen Fettwerte aller Biopsien pro Patient über verschiedene klinische Parameter innerhalb des Patientenkollektivs Häufungen gibt, die eine statistische Signifikanz aufweisen. Getestet wurden:

- Geschlecht des Patienten (männlich/weiblich)
- Genstatus (unbekannt/Plakoglobin-2/Desmocollin-2/Desmoglein-2)

- Arrhythmie, die zur Erstdiagnose geführt hat (Synkope/Präsynkope/ventrikuläre Extrasystolen/nicht anhaltenden ventrikuläre Tachykardien/anhaltende ventrikuläre Tachykardien/Vorhofflimmern/asymptomatisch)
- QRS-Dauer (maximale QRS-Dauer in den rechtspräkordialen Ableitungen im Erstdiagnosen-EKG)
- Krankheitsgrad bei Erstdiagnose (keine Wandbewegungsstörungen/moderate bis schwere Hypokinesien in max. zwei verschiedenen Segmenten/schwere Hypokinesien in >2 verschiedenen Segmenten)
- Linksventrikuläre Beteiligung bei Erstdiagnose (keine linksventrikuläre Beteiligung/linksventrikuläre Beteiligung)
- Induzierbarkeit von anhaltenden ventrikulären Tachykardien in erster elektrophysiologischer Untersuchung (ja/nein)
- Ventrikuläre Tachykardien-Rezidiv im Follow-up (ja/nein)

Bezüglich der genannten klinischen Parameter konnte keine Häufung auf einem Signifikanz-Niveau von $p < 0,05$ nachgewiesen werden. Ein signifikantes Verteilungsmuster zeigte sich jedoch beim klinischen Parameter „rechtsventrikuläre Dilatation in der rechtsventrikulären Angiographie bei Erstdiagnose (normal/moderat/schwer)“ auf einem Signifikanz-Niveau von $p = 0,012$ (s. **Abb. 9**).

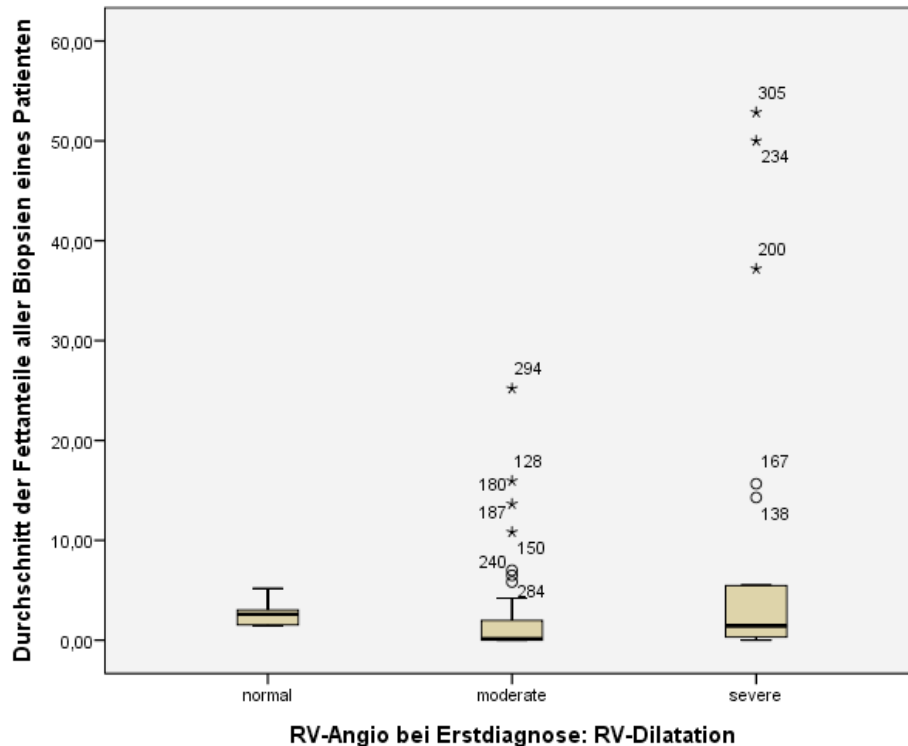


Abb. 9: Box-Plot-Darstellung des Verteilungsmusters des Schweregrades der RV-Dilatation in der rechtsventrikulären Angiographie bei der Erstdiagnose in Bezug auf den Durchschnitt der Fettanteile aller Biopsien eines Patienten.

4.8 Beobachtung von Thrombenbildung

In einer aktuellen Studie von *Verres et al* wurde auf eine Komplikation der Endomyokardbiopsie hingewiesen, auf die bisher in der Literatur wenig eingegangen worden ist: die akute Thrombenbildung bei der EMB. In 4% (n=7) der EMB, welche nach einer Herztransplantation durchgeführt worden sind, konnte eine Thrombenbildung beobachtet werden. Als Zugangsweg wurden entweder die Jugular- oder Femoralvene genutzt [87]. Als Randbeobachtung soll im Rahmen dieser Dissertation nur erwähnt werden, dass eine Thrombenbildung auch in unseren histologischen Präparaten beobachtet werden konnte (s. **Abb. 10**). Bei fünf Patienten fanden sich in der morphometrischen Analyse Fibrinthromben. Diese Biopsien wurden von der Gesamtauswertung ausgeschlossen

sen. Bei einem Patienten fanden sich in drei von drei Biopsien Thromben, so dass dieser komplett ausgeschlossen werden musste. Bei einem anderen Patienten fanden sich in vier von acht Biopsien Thromben, hier wurden nur die Biopsien mit Thrombus nicht zugelassen. Bei drei Patienten fand sich in jeweils einer Biopsie ein Thrombus.

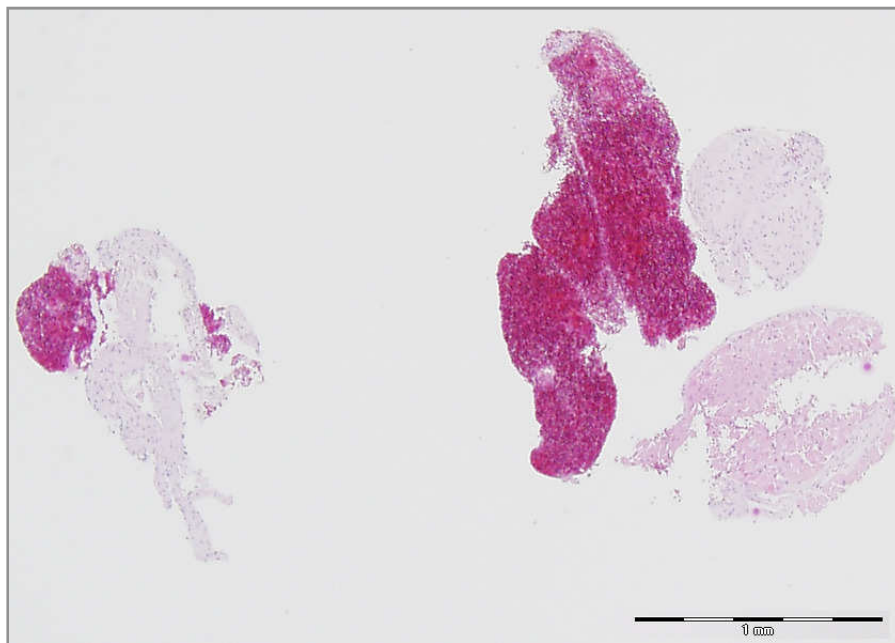


Abb. 10: Endomyokardbiopsie eines ARVC-Patienten aus dem Ausflusstrakt (HE-Färbung) mit einem großen Thrombus. Maßstab = 1mm

4.9 Auswertung der Kontrollmessung

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Daten wurde die morphometrische Analyse an 88 Biopsien von 20 zufällig ausgewählten ARVC-Patienten wiederholt. Es wurde wiederum die Gesamtfläche und, falls vorhanden, die Fettfläche vermessen und das Ergebnis mit der ersten Messung verglichen. Die durchschnittliche Abweichung von der Messung der Gesamtfläche betrug $1,7\% \pm 1,7\%$. Bei der Vermessung der Biopsien mit Fettfläche ($n=24$) wurde eine durchschnittliche Abweichung von $5,2\% \pm 3,5\%$ festgestellt. Die etwas größere Abweichung bei der Vermessung der Fettfläche ist wahrschein-

lich auf die deutlich kleineren Fettflächen und damit einer größeren Ungenauigkeit beim Umfahren der selbigen mit der Computer-Maus zurück zuführen.

5. Diskussion

5.1 Wissenschaftliche Studienlage

Bisher liegen nur wenige Studiendaten vor, die sich mit der morphometrischen Analyse der Endomykardbiopsien von Patienten mit ARVC in vivo beschäftigt und mit klinischen Parametern korreliert haben. Es liegen des Weiteren keine einheitlichen Grenzwerte für das Vorliegen von pathologischen Fettwerten in Endomyokardbiopsien vor, die für das Vorliegen einer ARVC hinweisend sind, was die Diagnosestellung deutlich erschwert.

In keiner dieser Studien wurden an einem so großen Patientenkollektiv morphometrische Fett-Analysen in vivo, unterteilt nach den einzelnen Entnahmeregionen durchgeführt und diese Werte in Bezug zu klinischen Daten gesetzt. Die bisher erfolgten Studien sollen im Folgenden kurz skizziert werden:

In einer Studie von *Chimenti et al.* von 2004 wurden 30 Patienten (mittleres Alter 27 ± 10 Jahre) mit dem Verdacht auf eine nicht familiäre ARVC biopsiert. Es wurden sechs bis acht Biopsien aus der Herzspitze (Apex), der anterioren freien Wand, der inferioren Wand des rechten Ventrikels und der septal-apikalen Region des linken Ventrikels entnommen. Bei neun Patienten bestätigte sich der klinische Verdacht durch histologische Veränderungen entsprechend dem Vorliegen einer ARVC. Diese wiesen im Mittel einen Fettanteil von $24 \pm 7,8\%$ auf, während in der Kontrollgruppe der Fettanteil bei $0,33 \pm 0,8\%$ lag (verbleibende Myozyten: $44 \pm 9,2\%$; Bindegewebsanteil: $26 \pm 11,1\%$). Es zeigte sich eine große individuelle Streuung innerhalb des Fettanteils (8-45%). Auf die genaue regionale Verteilung wurde nicht eingegangen. Bei den anderen 21 Patienten hingegen wurde eine Myokarditis diagnostiziert [15].

Von *Angelini* et al. wurden 1993 in einer in vivo Studie (Gesamt: n=89; ARVC: n=30; DCM: n=29; gesunde Kontrollen: n=30) folgende quantitative Diagnosekriterien vorgeschlagen: Die Endomyokardbiopsie weist für die Diagnosestellung der ARVC eine Spezifität von 92% und eine Sensitivität von 67% auf, wenn in einer Biopsie eine Myokardatrophie mit <44,95% verbleibenden vitalen Myozyten nachzuweisen ist sowie eine Fibrose von >40,38% und Lipomatose von >3,21 % vorliegen. Der mittlere Fettanteil betrug durchschnittlich $13,3 \pm 17,3\%$. Das mittlere Alter der ARVC-Patienten lag in dieser Studie bei $35,03 \pm 14,6$ Jahren [2].

Frustaci postuliert, dass in einem gesunden Herzen nicht mehr als 20% Fett vorhanden sind [33].

In einer Studie von *Burke* et al. [14] wurden die Autopsiebefunde von 25 Herzen mit einer fibro-lipomatösen ARVC-Form und sieben Herzen von Patienten mit einer reinen lipomatösen Form mit gesunden Kontrollherzen verglichen. Patienten mit der fibro-lipomatösen Form wiesen gegenüber den Kontrollherzen in allen Bereichen eine deutliche Fettvermehrung auf. Der durchschnittliche Fettanteil betrug 17 ± 11 Prozent. Bei der ARVC-Form mit reinem Fettersatz zeigte sich ein durchschnittlicher Fettanteil von $32 \pm 10\%$. Es zeigte sich keine Korrelation des mittleren Fettprozentanteils in den Biopsien mit dem Alter der Patienten. Burke postuliert, dass ein Fettanteil im Apex von bis zu 15% normwertig sein kann. Gemittelt über alle Biopsieentnahmeorte der Kontrollherzen (n=18), wird ein durchschnittlicher nicht pathologischer Fettgehalt von $10 \pm 8\%$ angegeben [14].

Die bisher größte Untersuchung erfolgte durch *Basso* et al. [8]. 300 Biopsien von 60 Transplant- oder Autopsieherzen wurden ausgewertet. Davon hatten jeweils 10 Patienten die Diagnose diffuse (mehr als zwei Areale des rechten Ventrikels betroffen) und

weitere 10 Patienten eine segmentale ARVC (zwei oder weniger Areale des rechten Ventrikels betroffen). Zehn weitere Patienten waren an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt. Als Vergleichskontrollen wurden des Weiteren zehn gesunde Herzen, zehn Herzen von adipösen Menschen und zehn Herzen von Patienten über 80 Jahre untersucht. Nach Analyse der Daten wurde von Basso eine diagnostische Spezifität von 95% für die Diagnose ARVC postuliert, wenn der Anteil des gesunden Myokards im Mittel aller rechtsventrikulären Gewebeproben eines Patienten kleiner als 59% (Sensitivität 80%), der Fibroseanteil über 31% (Sensitivität 50%) und der Fettanteil über 22% (Sensitivität 50%) liegen. Werden ältere und adipöse Menschen ausgeschlossen, reduziert sich die Grenze des pathologischen Fettanteils auf $>9\%$ Fett. Basso stellt heraus, dass die Myokardatrophie dabei als wichtigster morphologischer Parameter in der in vivo Diagnostik der ARVC gewertet werden soll, da vor allem in frühen Stadien zunächst nur eine Degeneration der Myozyten zu beobachten ist [8]. In den modifizierten Task-Force Kriterien nach *Marcus et al.* stellt die Endomyokardbiopsie immer noch ein Hauptkriterium dar, jedoch nimmt die Fettverteilung nun einen eher untergeordneten Stellenwert ein. War der fibrolipomatöse Myokardersatz in den Kriterien von McKenna noch ein Hauptkriterium, steht nun die Degeneration der Myozyten mit bindegewebigem Ersatz im Vordergrund, diese kann mit oder ohne lipomatösen Gewebeersatz vorliegen [57, 60].

Der Stellenwert der Endomyokardbiopsie wird in der Literatur generell kontrovers diskutiert. Auf Grund der zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten und der unzureichenden Datenlage besitzt die derzeitige Empfehlung zur Durchführung einer EMB bei fraglicher ARVC lediglich einen Empfehlungsgrad der Klasse C (Expertenkonsensus) und Evidenzgrad IIb (der Nutzen ist wenig belegt) [16].

	Patientenkollektiv	Alter	als pathologisch definierter Fettgehalt	mittlerer Fettgehalt
Chimenti [15]	n=30 (Gesamt)	27 ± 10	-	-
	n=21 (Myokarditis)	26 ± 11		0,3 ± 0,8%
	n=9 (ARVC)	29 ± 7		25 ± 8%
Basso [8]	n=60 (Gesamt)	-	>22% bzw. >9%	-
	n=10 (segm. ARVC)	30 ± 6		
	n=10 (diffuse ARVC)	34 ± 18		
Angelini [2]	n=89 (Gesamt)	-	>3,21%	-
	n=30 (ARVC)	35 ± 15		13 ± 17%
Frustaci [33]	-	-	>20%	-
Burke [14]	n=25 (FL-ARVC)	31 ± 14	-	17 ± 11%
	n=7 (L-ARVC)	44 ± 13		32 ± 10%
	n=18 (Kontrolle)	36 ± 12		10 ± 8%

Tabelle 8: Übersicht über die Eckdaten der verschiedenen Studien. FL-ARVC fibrolipomatöse ARVC, L-ARVC lipomatöse ARVC. Darstellung als Mittelwert ± Standardabweichung.

5.2 Vergleich der Studienergebnisse mit den eigenen Ergebnissen

Wendet man die Diagnosekriterien für das Vorliegen einer ARVC von *Angelini et al.* (Fettanteil 3,21%) auf unsere 75 Patienten an [2], so liegen 54 von 312 Biopsien (18,3%) über dem Cut-off Wert. Wendet man den Fettanteil auf den durchschnittlichen Fettanteil aller Biopsien eines Patienten an, erfüllen 17 (22,6%) aller Patienten das Kriterium. 36 Patienten (48%) haben mindestens eine Biopsie mit einem Fettgehalt von über 3,21%. In einer Untersuchung von *Daliento et al.* wurde ebenfalls der diagnostische Cut-off Wert von *Angelini [2]* an 12 jungen und 17 älteren Patienten mit einer gesicherten ARVC angewendet. Nur 25% der jüngeren und 35% der älteren Patienten wiesen demnach die Kriterien für eine ARVC auf. Als Ursache für dieses Ergebnis wird der sogenannte „sampling error“ genannt, das bedeutet, dass auf Grund des segmentalen

Erkrankungsmusters Biopsien vermehrt aus nicht veränderten Bereichen entnommen worden sein könnten. Des Weiteren wird dieses Ergebnis als Indiz gewertet, dass die Krankheit progredient verläuft und der Fettanteil im Alter zunimmt [11]. Legt man als Diagnosekriterium die von *Basso* et al. geforderten 22% Fettanteil fest [8], so liegen nur 16 (5,1%) der 312 Biopsien über diesem Wert. Vier (5,3%) Patienten liegen im Durchschnitt aller ihrer entnommen Biopsien über 22% und 12 (16%) Patienten hatten mind. eine Biopsie, die über 22% Fettanteil liegt. Auf Grund der Tatsache, dass die Studie von *Basso* et al. keine in vivo Studie darstellt, sondern an Herzen aus Autopsien oder Transplantatherzen durchgeführt worden ist, können diese Daten nicht ohne Weiteres auf eine in vivo Studie angewendet werden, wenn man davon ausgeht, dass die ARVC eine progressiv verlaufende Erkrankung darstellt und in der Studie von *Basso* et al. somit vor allem eher schwer erkrankte Patienten untersucht wurden. Vor allem frühe Stadien könnten so mit diesen Diagnosekriterien schnell übersehen werden. *Basso* stellt jedoch auch heraus, dass der Grenzwert deutlich niedriger angesetzt werden kann, wenn ältere und adipöse Patienten ausgeschlossen werden. Der pathologische Grenzwert für Fettläge dann bei >9%.

Vergleicht man die Daten mit der Studie von *Chimenti* et al. (durchschnittlicher Fettanteil von $24 \pm 7,8\%$) weicht der Fettgehalt unseres Patientenkollektivs mit $3,9 \pm 13,7\%$ deutlich ab [15], liegt aber noch über den Werten der Kontrollgruppe von *Chimenti* mit $0,33 \pm 0,8\%$ Fettanteil. Ein unkritischer direkter Vergleich ist aber auch hier nicht möglich, da in der Studie von *Chimenti* et al. zusätzlich linksventrikuläre Biopsien entnommen worden sind. Des Weiteren ist unser Patientkollektiv wesentlich älter bei Biopsientnahme (*Chimenti*: Gesamtkollektiv 27 ± 10 Jahre vs. $45,2 \pm 14,4$ Jahre). Zusätzlich ist die Fallzahl bei *Chimenti* et al. sehr klein ($n=9$).

In der bis dato vorliegenden Literatur wird als Prädilektionsstelle der histologischen Veränderungen der ARVC die sogenannte „triangel of dysplasia“ genannt, welche sich aus dem Ausflusstrakt, der Spitze des rechten Ventrikels sowie der subtrikuspidalen Region der freien rechtsventrikulären Wand zusammensetzt. Das Septum ist hingegen selten von diesen Veränderungen betroffen. In dem Patientenkollektiv dieser Dissertation zeigten sich jedoch im Septum die häufigsten Fettfunde.

Die höchsten prozentualen Fettwerte fanden sich im supraapikalen Bereich, also in der Region, in der auch physiologisch mehr Fett vorhanden ist. An zweiter Stelle steht jedoch auch hier schon das Septum. Zusammenfassend lässt sich herausstellen, dass die Rolle des Septums in der Erkrankungsmanifestation der ARVC bis dato eventuell unterschätzt worden sein könnte. In einer Studie von *Basso et al.* wird jedoch gleichzeitig betont, dass die Sensitivität einer Endomyokardbiopsie aus dem Bereich des Septums sehr gering sei [8]. Dies gilt jedoch nur unter der Annahme, dass das Septum ein seltener Manifestationsort der ARVC ist.

Ein Vergleich der Signifikanztestung von Fettwerten mit klinischen Parametern ist auf Grund der begrenzten Studienlage kaum möglich. In einer Studie von *Burke* konnte ebenfalls gezeigt werden, dass es keinen Zusammenhang mit dem Alter und dem mittleren Fettgehalt der Endomyokardbiopsien gibt [14].

5.3 Limitationen

Die ARVC schreitet von epikardial nach endokardial fort. Das heißt, im Anfangsstadium mit ausschließlicher Epikardbeteiligung kann die Endomyokardbiopsie unauffällig sein [47]. Des Weiteren handelt es sich bei der ARVC um eine Erkrankung mit einem segmentalen Manifestationscharakter. Es können also keine gezielten Biopsien aus be-

troffenen Arealen durch die rechtsventrikuläre Angiographie alleine entnommen werden. Durch Entnahme von Biopsien aus häufiger betroffenen Regionen kann die Treffergenauigkeit zwar gesteigert werden, ein negativer Befund schließt das Vorliegen von Gewebsveränderungen jedoch nicht aus. Diese Problematik konnte in der Auswertung der Mehrfachbiopsien innerhalb dieser Dissertation nochmals herausgestellt werden, auch wenn auf Grund der geringen Fallzahl sicherlich keine Allgemeingültigkeit beansprucht werden kann.

Des Weiteren wurden zum Vergleich der durchschnittlichen Fettwerte keine alters- und gewichts-korrelierenden gesunden Herzen herangezogen, um pathologische von normwertigen Fettwerten genauer abzugrenzen.

Die Methodik der Auswertung der Endomyokardbiopsie mit der Bildverarbeitungssoftware Cell^A von Olympus ist zwar leicht zu erlernen, erfordert aber eine gewisse Präzision beim Umfahren der Gesamtbioptie und ggf. der Fettzellen, so dass die Ergebnissqualität stark untersucherabhängig ist und so Messungen bei ungenauer Handhabung schnell verfälscht werden könnten – dies konnte aber in Mehrfachmessungen an unterschiedlichen Tagen mit Abweichungen <10% in unserem Kollektiv ausgeschlossen werden.

5.4 Schlussfolgerung

Die Endomyokardbiopsie stellt ein etabliertes Verfahren zur Diagnostik von Herzmuskelerkrankungen dar. Auf Grund des segmentalen Erkrankungscharakters der ARVC scheint eine ungezielte Biopsie hier jedoch wenig sinnvoll, da die Trefferwahrscheinlichkeit gering ist und ein negativer Befund das Vorliegen einer ARVC nicht ausschließt. Eine Endomyokardbiopsie sollte daher mit anderen bildgebenden Untersuchungstechniken kombiniert werden, um die Aussagekraft der Biopsie zu steigern.

Des Weiteren ist es durch die Progression der histologischen Veränderungen von epikardial nach endokardial problematisch, alleine durch die Endomyokardbiopsie frühe Stadien korrekt zu diagnostizieren.

Selbst wenn Fett in den Biopsien nachgewiesen werden kann, ist dies ein relativ unspezifisches Kriterium zur Diagnosefindung, denn eine Zunahme des Fettgehaltes im Herzen kann auch im Alter und bei Adipositas beobachtet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Fettgehaltes und den in dieser Dissertation getesteten klinischen Parametern konnte bis auf den Schweregrad der rechtsventrikulären Dilatation in der RV-Angiographie bei Erstdiagnose nicht festgestellt werden, so dass der Fettgehalt kein relevanter Prognosefaktor zu sein scheint. Dennoch stellt die Endomyokardbiopsie immer noch ein wichtiges Instrument zur Differentialdiagnostik von klinisch ähnlichen Erkrankungen dar, wie z.B. Myokarditis, Sarkoidose oder der idiopathischen RVOT-Tachykardie.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Anderson EL (2006) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician* 73: 1391-1398

- [2] Angelini A, Thiene G, Boffa GM, Calliaris I, Daliento L, Valente M, et al. (1993) Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 40: 273-282

- [3] Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. (2005) Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 111: 659-670

- [4] Arruda M AL, Fahmy T, Di Biase L, Patel D, Natale A (2009) Catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol* 25(2): 129-133

- [5] Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. (2009) A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 360: 1075-1084

- [6] Avella A, d'Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi P, Laurenzi F, et al. (2008) Diagnostic Value of Endomyocardial Biopsy Guided by Electroanatomic Voltage Mapping in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19: 1127-1134

- [7] Awad MM, Calkins H, Judge DP (2008) Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5: 258-267
- [8] Basso C, Ronco F, Marcus F, Abudureheman A, Rizzo S, Frigo AC, et al. (2008) Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* 29: 2760-2771
- [9] Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G (2009) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 373: 1289-1300
- [10] Basso C, Thiene G, Corrado D, et al (1996) right ventricular cardiomyopathia: dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation* 94: 983-991
- [11] Basso C, Thiene G (2007) Autopsy and endomyocardial biopsy findings. In: Marcus F.I., Nava A., Thiene G. (Hrsg) *Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia: recent advances*. Springer Verlag, Milan, 1, Auflage S 29-44
- [12] Brugada P, Brugada J (1992) Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 20: 1391-1396

- [13] Buja G, Estes NAM, Wichter T, Corrado D, Marcus F, Thiene G (2008) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: risk stratification and therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 50: 282-293
- [14] Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R (1998) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation* 97: 1571-1580
- [15] Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A (2004) Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 43: 2305-2313
- [16] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. (2007) The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 50: 1914-1931
- [17] Cornelissen C, Frechen D, Schreiner K, Krüger S (2009) Morbus Uhl—seltene Ursache einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz. *Med Klin* 104: 949-952

- [18] Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. (1997) Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 30: 1512-1520
- [19] Corrado D, Basso C, Thiene G (2000) CARDIOMYOPATHY: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *BMJ* 321: 588-595
- [20] Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. (2000) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation* 101: e101-106
- [21] Corrado D, Leoni L, Link MS, Bella PD, Gaita F, Curnis A, et al. (2003) Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 108: 3084-3091
- [22] Corrado D, Thiene G (2006) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 113: 1634-1637
- [23] Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Turrini P, Baucce B, et al. (2007) Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 51: 731 - 739

- [24] Corrado D, Basso C, Thiene G (2009) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *BMJ* 95: 766-773
- [25] Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, et al. (2007) Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 50: 432-440
- [26] Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al. (1990) Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 66: 741-745
- [27] Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E (1961) 'Auricularization' of right ventricular pressure curve. *Am Heart J* 61: 25-33
- [28] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 29: 270-276
- [29] Fontaine G, Fontaliran F, Frank R (1998) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: clinical forms and main differential diagnoses. *Circulation* 97: 1532-1535

- [30] Fontaine G, Fontaliran F, Hebert JL, Chemla D, Zenati O, Lecarpentier Y, et al. (1999) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med* 50: 17-35
- [31] Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosgeat Y, Cabrol C, Facquet J (1977) Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: Study of mechanism and selection for surgery. In: Kulbertus HE (Hrsg) *Reentrant arrhythmias*. MTP, Lancaster, Auflage S 334-350
- [32] Fornes P, Ratel S, Lecomte D (1998) Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-an autopsy study of 20 forensic cases. *J Forensic Sci* 43: 777-783
- [33] Frustaci A, Bellocci F, Olsen EGJ (1994) Results of biventricular endomyocardial biopsy in survivors of cardiac arrest with apparently normal hearts. *Am J Cardiol* 74: 890-895
- [34] Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD (2001) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 38: 1773-1781
- [35] Gerlis L, Schmidt-Ott S, Ho S, Anderson R (1993) Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *BMJ* 69: 142-150

- [36] Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. (2002) Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 40: 1445-1450
- [37] Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, et al. (2008) Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 97: 475-512
- [38] Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba HC, Dohr G (2009) Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie: licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas, facultas.wuv Universitätsverlag,
- [39] Hauer RNW (2009) Toward early diagnosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol* 26: 1-2
- [40] Herren T, Gerber PA, Duru F (2009) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a not so rare “disease of the desmosome” with multiple clinical presentations. *Clin Res Cardiol* 98: 141-158
- [41] Indik JH, Wichter T, Gear K, Dallas WJ, Marcus FI (2008) Quantitative assessment of angiographic right ventricular wall motion in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). *J Cardiovasc Electrophysiol* 19: 39-45

- [42] Jain A, Tandri H, Calkins H, Bluemke DA (2008) Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Magn Reson* 10: 32
- [43] Kaplan S, Gard J, Carvajal-Huerta L, Ruiz-Cabezas J, Thiene G, Saffitz J (2004) Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol* 13: 26-32
- [44] Kayser HWM, van der Wall EE, Sivananthan MU, Plein S, Bloomer TN, de Roos A (2002) Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A Review¹. *Radiographics* 22: 649-650
- [45] Kiès P, Bootsma M, Bax J, Schalij MJ, van der Wall EE (2006) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm* 3: 225-234
- [46] Knapp S, Stroszczyński C (2008) Arterielle Zugangswege in der interventionellen Radiologie. *Radiologe* 48: 375-379
- [47] Lapp H, Krakau I. (2009) *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, Thieme, Stuttgart
- [48] Leclercq IF, Coumel P (1993) Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. *Eur Heart J* 14: 80-80

- [49] Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F (2005) Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *BMJ* 91: 1167-1172
- [50] Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM (2006) Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: a clinical approach. *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 2120-2137
- [51] Lindstrom L, Nylander E, Larsson H, Wranne B (2005) Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-a scintigraphic and echocardiographic study. *Clin Physiol Funct Imaging* 25: 171-177
- [52] Lorenz C, Walker E, Morgan V, Klein S, Graham T (1999) Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1: 7-21
- [53] Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, et al. (2004) Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 110: 2293-2298
- [54] Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau J, Malergue C, et al. (1982) Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 65: 384-398

- [55] Marcus FI (2005) Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol* 95: 1070-1071
- [56] Marcus FI, Zareba W, Calkins H, Towbin JA, Basso C, Bluemke DA, et al. (2009) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: Results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm* 6: 984-992
- [57] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. (2010) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 121: 1533-1541
- [58] Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. (2009) Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy A Report From the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 54: 609-615
- [59] McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. (1994) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *BMJ* 71: 215-218

- [60] McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. (1994) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *BMJ* 71: 215-218
- [61] Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, et al. (2004) Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 110: 1527-1534
- [62] Nasir K, Rutberg J, Tandri H, Berger R et al (2003) Utility of SAECG in arrhythmogenic right ventricle dysplasia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8(2): 225-234
- [63] Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja G, et al. (1988) Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 12: 1222-1228
- [64] Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. (2000) Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 36: 2226-2233

- [65] O'Donnell D, Cox D, Bourke J, Mitchell L, Furniss S (2003) Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J* 24: 801-810
- [66] Oselladore L, Nava A, Buja G, Turrini P, Daliento L, Livolsi B, et al. (1995) Signal-averaged electrocardiography in familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 1. *Am J Cardiol* 75: 1038-1041
- [67] Pamuru P, Dokuparthi M, Remersu S, Calambur N, Nallari P (2010) Comparison of Uhl's anomaly, right ventricular outflow tract ventricular tachycardia (RVOT VT) & arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C) with an insight into genetics of ARVD/C. *Indian J Med Res* 131: 35-45
- [68] Paul M, Stypmann J, Gerss J, Wirdeier S, Zumhagen S, Breithardt G, et al. (2011) Safety of Endomyocardial Biopsy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Study Analyzing 161 Diagnostic Procedures. *JACC Interventions* 4: 1142-1148
- [69] Paul M, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Wichter T (2003) Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy—status quo and future perspectives. *Clin Res Cardiol* 92: 128-136

- [70] Paul M, Zumhagen S, Stallmeyer B, Koopmann M, Spieker T, Schulze-Bahr E (2009) Genes Causing Inherited Forms of Cardiomyopathies. *Herz* 34: 98-109
- [71] Peters S, Götting B, Peters H (1999) Localized right precordial QRS prolongation as the basic ECG finding in arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 4: 4-9
- [72] Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, Pelargonio G, Casella M, Bellocci F, et al. (2009) High Prevalence of Myocarditis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Differential Diagnosis by Electroanatomic Mapping-Guided Endomyocardial Biopsy. *J Am Coll Cardiol* 53: 681-689
- [73] Protonotarios N, Tsatsopoulou A (2004) Naxos disease and Carvajal syndrome:: Cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 13: 185-194
- [74] Protonotarios N, Tsatsopoulou A (2005) Naxos disease. *Indian Pacing Electrophysiol J* 5: 76-80
- [75] Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841-842

- [76] Samani K, Ai T, Towbin JA, Brugada R, Shuraih M, Xi Y, et al. (2009) A nonsense SCN5A mutation associated with Brugada type ECG and intraventricular conduction defects. *Pacing Clin Electrophysiol: PACE* 32: 1231-1236
- [77] Schmid M, Pilgerstorfer L, Reisinger J, Siostrzonek P (2009) EKG-Beispiel: Epsilonwelle bei arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie. *J Cardiol* 16: 445-446
- [78] Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, Wage R, Ward D, Merrifield R, et al. (2006) Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited comparison with task force criteria and genotype. *J Am Coll Cardiol* 48: 2132-2140
- [79] Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ (2007) Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 115: 1710-1720
- [80] Sen-Chowdhry S, Morgan R, Chambers J, McKenna W (2010) Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Ann Rev Med* 61: 233-253
- [81] Sen Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ (2005) Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 927-935

- [82] Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. (2003) Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 108: 3000-3005
- [83] Tandri H, Castillo E, Ferrari VA, Nasir K, Dalal D, Bomma C, et al. (2006) Magnetic Resonance Imaging of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Sensitivity, Specificity, and Observer Variability of Fat Detection Versus Functional Analysis of the Right Ventricle. *J Am Coll Cardiol* 48: 2277-2284
- [84] Thiene G, Basso C, Calabrese F, Angelini A, Valente M (2000) Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz* 25: 210-215
- [85] Thiene G, Corrado D, Basso C (2007) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2: 45
- [86] Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Bauce B, Thiene G (2001) Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 103: 3075-3080

- [87] Veress G, Bruce CJ, Andreen K, Click RL, Scott CG, Oh JK, et al. (2010) Acute Thrombus Formation as a Complication of Right Ventricular Biopsy. *J Am Soc Echocardiogr* 23: 1039-1044
- [88] Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, et al. (2005) Short-and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 111: 3209-3216
- [89] Wachtler F (2005) *Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Facultas-Univ.-Verl.
- [90] Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, et al. (2002) Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation* 105: 707-713
- [91] Welsch U (2005) *Atlas Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie*, Elsevier, Urban und Fischer
- [92] Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G (1992) Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 86: 29-37
- [93] Wichter T, Borggrefe M, Breithardt G (1998) Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. *Med Klin* 93: 268-277

- [94] Wichter T, Paul M, Breithardt G (2005) Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie: Sportmedizinische Aspekte. Dtsch Z Sportmed 56: 118-125
- [95] Wichter T (2009) Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC). Notfall & Rettungsmedizin 12: 442-450
- [96] Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, et al. (2005) Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol 45: 860-865
- [97] Zumhagen S, Spieker T, Rolinck J, Baba HA, Breithardt G, Böcker W, et al. (2009) Absence of Pathognomonic or Inflammatory Patterns in Cardiac Biopsies From Patients With Brugada Syndrome CLINICAL PERSPECTIVE. Circ Arrhythm Electrophysiol 2: 16-23

7. Abbildungen und Tabellen

- Abb. 1: Dreieck der Dysplasie modifiziert nach Anderson.
- Abb. 2: EKG-Beispiel: ARVC-Patient mit Epsilon-Potentialen und T-Negativierungen.
- Abb. 3: EKG-Beispiel: vergrößerter EKG-Ausschnitt mit einem Epsilon-Potential.
- Abb. 4: Im Bildverarbeitungsprogramm Cell^A umrandete, supraapikale EMB (4155930,40 μm^2) eines ARVC-Patienten (HE-Färbung).
- Abb. 5: supraapikale Endomyokardbiopsie eines ARVC-Patienten (HE-Färbung).
Markiert sind typische Fettvakuolen.
- Abb. 6: Fettzellen einer supraapikalen Endomyokardbiopsie eines ARVC-Patienten (HE-Färbung) in stärkerer Vergrößerung.
- Abb. 7: Im Bildverarbeitungsprogramm Cell^A umrandete Fettvakuolen einer supraapikalen EMB (Gesamtfläche der Fettvakuolen 59366,98 μm^2) eines ARVC-Patienten (HE-Färbung).
- Abb. 8: Darstellung der Entnahmeregionen und Anzahl der Biopsien in absoluten und relativen Zahlen.
- Abb. 9: Box-Plot-Darstellung des Verteilungsmusters des Schweregrades der rechtsventrikulären Dilatation in der rechtsventrikulären Angiographie bei der Erstdiagnose im Bezug zum Durchschnitt der Fettanteile aller Biopsien eines Patienten.
- Abb. 10: Endomyokardbiopsie eines ARVC-Patienten aus dem Ausflusstrakt (HE-Färbung) mit einem großen Thrombus.

- Tabelle 1: Diagnosekriterien der ARVC. Modifikation der ARCV Task Force Kriterien nach McKenna et al. (59).
- Tabelle 2: Diagnosekriterien der ARVC. Modifikation der ARCV Task Force Kriterien nach Marcus et al. (57).
- Tabelle 3: Darstellung der durchschnittlichen Probengesamtflächen bezogen auf den Entnahmeort.
- Tabelle 4: Darstellung der EMB-Entnahmeorte im Bezug auf das Vorhandensein von Fettvakuolen in absoluten und relativen Zahlen in Prozent in Klammern.
- Tabelle 5: Darstellung des Fettanteils an der Gesamtfläche der Biopsien in Bezug zum Entnahmeort.
- Tabelle 6: Darstellung des Fettanteils an der Gesamtfläche der EMB bei Fettpositiven Biopsien in Bezug zum Entnahmeort.
- Tabelle 7: Darstellung der durchschnittlichen Fettanteile bei mehrfach biopsierten Patienten in Prozent.
- Tabelle 8: Übersicht über die Eckdaten der verschiedenen Studien.

8. Lebenslauf

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen Menschen danken, die durch ihre Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Paul danke ich für die exzellente Betreuung von der Idee bis hin zur Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Tilmann Spieker danke ich für die gute Einarbeitung in die Methodik sowie die tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung der Biopsien.

Dem Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie danke ich für die Bereitstellung der Präparate und Nutzung der technischen Gerätschaften.

Mein besonderer Dank gilt Marcel, der mich in jeder Lebenslage immer unterstützt.