

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Klinische Radiologie  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. Heindel -

**Zum Stellenwert der kardialen  
Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der  
Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie  
(ARVC)**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von Heermann, Philipp  
aus Münster

2012

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Maintz

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Paul

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Klinische Radiologie  
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. Heindel -  
Referent: Prof. Dr. med. D. Maintz  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Paul

## Zusammenfassung

### Zum Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC)

Philipp Heermann

**Einleitung:** Die Rolle der MRT in der Diagnostik der ARVC ist vielversprechend, jedoch noch nicht endgültig bestimmt. An einem größeren Kollektiv sollten die folgenden Fragestellungen untersucht werden: 1. Welche Rolle hat die MRT in der Diagnosestellung der ARVC in Abgrenzung gegenüber Differentialdiagnosen? 2. Wie korrelieren die Ergebnisse der MRT mit denen der Echokardio- und Ventrikulographie und denen der Biopsie? 3. Wieviele Diagnosen ARVC beruhen tatsächlich letztlich auf den Ergebnissen der MRT? 4. Welche Anzahl der ARVC- Diagnosen können alleine durch MRT mit EKG und Familienanamnese gestellt werden? 5. Welche Unterschiede bestehen im MRT- Phänotyp zwischen Patienten mit und ohne PKP-2 Mutation?

**Methodik:** Es wurden 113 Patienten MR-tomographisch untersucht, die entweder eine gesicherte ARVC (n=24) hatten oder bei denen eine ARVC nachgewiesen/ausgeschlossen werden sollte bei klinischem Verdacht (n=22), positiver Familienanamnese für ARVC (n=22), rechtsventrikulärer Ausflusstrakttachykardie (RVOT, n=22), Brugada- Syndrom (n=15) oder ventrikulären Extrasystolen (VES, n=8). Für 15 der 24 ARVC- Fälle lag eine Genotypisierung vor.

**Ergebnisse:** Rechtsventrikuläre Wandbewegungsstörungen (WBST) zeigten die höchste Sensitivität und Spezifität als Kriterium für eine ARVC und die höchste Übereinstimmung mit dem Referenzstandard Ventrikulographie. Für die quantitativen MR-Parameter der RV-Funktion zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen ARVC-Kollektiv und den Vergleichskollektiven ( $p \leq 0,05$ ). Der Zugewinn der MRT bei der Überführung zur Diagnose ARVC betrug 9 Patienten. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen PKP-2 positivem Genotyp und dem Ausprägungsgrad des MR- Phänotyps.

**Conclusio:** Die MRT trug in über einem Drittel der Fälle dazu bei, einen Verdacht auf ARVC in eine Diagnose ARVC zu überführen. Unter den MR-Parametern sollten WBST und quantitative RV-Parameter bei der Diagnosestellung bevorzugt verwendet werden. Zukünftige Studien müssen klären, ob der aufgezeigte Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad des MR-Phänotyps und dem zugehörigen Genotyp Grundlage für eine zukünftige MR-Früherkennung bei PKP-2 positiven ARVC- Patienten sein könnte.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2012

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Philipp Heermann, geb. am 16.07.1983 in Münster, dass ich bisher noch keinen Promotionsversuch an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster oder an einer anderen Universität unternommen habe.

Münster, den 06.12.2011

Philipp Heermann

**Sandra und meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
2.1. Definition der ARVC.....	1
2.2. Epidemiologie und Klinik.....	1
2.3. Pathogenese/ Arrhythmogenese.....	2
2.4. Genetik .....	2
2.5. Diagnose.....	3
2.6. Therapie.....	5
2.7. Prävention / Prognose .....	5
2.8. Literaturübersicht .....	6
2.9. Ausgang / Fragestellungen .....	18
<b>3. Methodik</b> .....	<b>20</b>
3.1.1. Studienpopulation und Einschlusskriterien .....	20
3.1.2. Echokardiographische, Ventrikulographische u. klinische Parameter .....	22
3.2. Auswertung.....	23
3.2.1. Quantitative Parameter .....	24
3.2.1.1. Rechter Ventrikel .....	24
3.2.1.2. Linker Ventrikel .....	26
3.2.1.3. Volumetrie.....	26
3.2.2. Qualitative Parameter .....	27
3.3. Statistische Methoden der 5 Fragestellungen.....	31
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
4.1. Rolle der MRT in der Diagnosestellung der ARVC hinsichtlich der Verteilung der quantitativen und qualitativen MR- Parameter auf die Diagnosegruppen .....	34

4.1.1. Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede der quantitativen Parameter zwischen den 6 Diagnosegruppen .....	34
4.1.2. Prävalenz, Sensitivität und Spezifität der qualitativen Parameter .....	39
4.2. Untersuchung auf Übereinstimmung zwischen MRT- Detektion der qualitativen Parameter (Fett; WBST; RV-EDVI- Dilatation) mit dem kardiologischen Referenzstandard (Endomyokardbiopsie; WBST, Dilatation in RV- Ventrikulographie).....	46
4.3. Ergebnisse zur Anzahl der mittels MRT- Diagnostik in das ARVC- Kollektiv überführten Patienten aus den Vergleichskollektiven.....	48
4.4. Ergebnisse zur Anzahl richtig diagnostizierter ARVC- Fälle durch MRT (unter Einbezug der klinischen Daten mit Ausschluss der kardiologischen Bildgebung und Endomyokardbiopsie) innerhalb der Diagnosegruppe ARVC basierend auf den Task Force Kriterien .....	52
4.5.1. Auswirkungen einer Mutation im PKP-2 Gen auf den Phänotyp bei ARVC. - Signifikanzprüfung für quantitative Parameter .....	54
4.5.2. Auswirkungen einer Mutation im PKP-2 Gen auf den Phänotyp bei ARVC. - Verteilung der qualitativen Parameter.....	55
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>58</b>
5.1. Rolle der MRT in der Diagnosestellung der ARVC hinsichtlich Verteilung der quantitativen und qualitativen MR- Parameter auf die Diagnosegruppen.....	58
5.2. Untersuchung auf Übereinstimmung zwischen MRT- Detektion der qualitativen Parameter (Fett; WBST; RV-EDVI- Dilatation) mit dem kardiologischen Referenzstandard (Endomyokardbiopsie; WBST, Dilatation in RV- Ventrikulographie).....	62

5.3. Anzahl der mittels MRT- Diagnostik in das ARVC- Kollektiv überführten Patienten aus den Vergleichskollektiven .....	65
5.4. Anzahl richtig diagnostizierter ARVC- Fälle durch MRT (unter Einbezug der klinischen Daten mit Ausschluss der kardiologischen Bildgebung und Endomyokardbiopsie) .....	68
5.5. Auswirkungen einer Mutation im PKP-2 Gen auf den Phänotyp bei ARVC .....	70
<b>6. Limitationen .....</b>	<b>74</b>
<b>7. Schlussfolgerung .....</b>	<b>75</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>11. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>95</b>
<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## **2. Einleitung**

### **2.1. Definition der ARVC**

Die Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist charakterisiert durch eine primär den rechten Ventrikel erfassende Degeneration des Myokards mit fibrolipomatösem Ersatz der Kardiomyozyten. Klinisches Korrelat sind rechtsventrikuläre Tachyarrhythmien mit linksschenkelblockartiger Konfiguration, Synkopen oder ein plötzlicher Herztod. Letzterer ist häufig Erstmanifestation bei jungen, sportaktiven Männern mit subklinischem Erkrankungsbild [58].

### **2.2. Epidemiologie und Klinik**

Die Prävalenz der Erkrankung wird in der Literatur mit 1:5000 bis 1:10000 [24; 43; 61; 62] oder 0,02% [32; 63] angegeben. Es existieren erhöhte Prävalenzen der Erkrankung in Endemiegebieten, wie z.B. im nordöstlichen Italien [42] oder auf der Insel Naxos in Griechenland [12]. In ersterer wird die Prävalenz mit 1:2000 bis 1:5000 angegeben [42; 62].

Die exakte Bestimmung der Prävalenz ist durch eine anzunehmende, hohe Dunkelziffer subklinischer Frühformen [13; 15; 60; 62] oder durch Fehldiagnosen wegen schwer abgrenzbarer Differentialdiagnosen [15; 62] erschwert.

Die ARVC ist klassischerweise eine Erkrankung des Jugendlichen oder jungen Erwachsenen (Adoleszenz) und präsentiert sich häufig im Alter von 15 - 35 Jahren [28] mit rechtsventrikulären Tachykardien als Ursache von Schwindel, Palpitationen, Synkopen oder plötzlichem Herztod [37]. Das Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich beträgt 2,7:1,0 [13; 28; 32].

### **2.3. Pathogenese/ Arrhythmogenese**

Die ARVC präsentiert sich pathomorphologisch durch eine progressive Degeneration von Kardiomyozyten mit Ersatz der untergegangenen Zellformationen durch reifes Binde- und/ oder Fettgewebe [58]. Der Vorgang entwickelt sich von subepikardial startend in Richtung subendokardial, sodass die vollständigen Umbauvorgänge einen transmuralen Status erreichen können. Das Resultat hieraus ist unter dem Verlust von organisierten Muskelzellverbänden eine bindegewebig aufgelockerte, dilatierte Wand des rechten Ventrikels, die in der Extremform zahlreiche Aneurysmen aufweisen kann. Diese morphologischen Substrate haben ihre Prädilektionsstellen im so genannten „triangle of dysplasia“, einem Dreieck, das durch den Apex, den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) und die subtrikuspidale Region gebildet wird und das in der EKG- gestützten Differentialdiagnostik Bedeutung findet [35]. Diese Veränderungen können sich auch im linksventrikulären Myokard zeigen mit Bevorzugung der postero-lateralen Wand [14]. Der beschriebene Vorgang entwickelt sich bei Adoleszenten und im jungen Erwachsenenalter. Diese Zeitkomponente ist differentialdiagnostisch entscheidend für die Abgrenzung gegen die Uhl'sche Erkrankung, bei der eine komplette Atrophie der rechtsventrikulären Muskulatur von Geburt an besteht [36]. Das histologische Ergebnis der Umbauvorgänge sind vereinzelt stehende Verbände aus Kardiomyozyten, die von Fibrozyten und Adipozyten durchwandert werden mit konsekutiver Störung der elektrischen Erregungsleitung und -rückbildung [6] und einer gesteigerten Katecholaminempfindlichkeit [69].

### **2.4. Genetik**

Nach der aktuellen Literatur sind 30- 50% der ARVC Fälle genetisch determiniert, die restlichen Fallzahlen werden bisher als sporadische Formen eingeordnet [32; 62]. Die klassische Vererbungsform ist hier der autosomal dominante Erbgang mit variierender Penetranz und unterschiedlicher

phänotypischer Expressivität [2]. Als Ursache der Myozytendegeneration wird auf molekulargenetischer Ebene die Mutation von Desmosomen gesehen [25; 26; 39; 45; 46; 52], die auf unterschiedlichen Genabschnitten verschiedener Chromosomen kodiert sind. Hierbei handelt es sich um folgende Loci: 14q23-q24 (ARVD1), 1q42-q43 (ARVD2), 14q12-q22 (ARVD3), 2q32 (ARVD4), 3p23 (ARVD5), 10p12-14 (ARVD6), 10q22, 6p24 (ARVD8), and 12p11 (ARVD9) [20].

## 2.5. Diagnose

Die Diagnose einer ARVC ist komplex und setzt sich als eine Art „Bausteindiagnose“ aus Haupt- und Nebenkriterien aus sechs Diagnosegruppen zusammen [39; **Tabelle 1**]. Die Kombination aus 2 Major Kriterien, 1 Major Kriterium und 2 Minor Kriterien oder 4 Minor Kriterien aus unterschiedlichen Kategorien führen letztlich zur Diagnose. Die Kriterien wurden von einem internationalen Expertengremium aufgrund klinischer Erfahrung entwickelt aber erst 2010 in einer revidierten Version auch prospektiv evaluiert (38).

Neben der bereits erwähnten Differentialdiagnose des M. Uhl sind vor allem auch die idiopathische rechtsventrikuläre Ausflusstrakttachykardie (RVOT) [44] und das Brugada-Syndrom [44] nach Paul et al. aber auch eine kardiale Beteiligung im Zusammenhang einer Sarkoidose, die eine ARVC vortäuschen kann [65], von der ARVC abzugrenzen.

---

## **I. Globale und/oder regionale RV-Dysfunktion und strukturelle RV**

### **Veränderungen**

- |       |   |
|-------|---|
| Haupt | <ul style="list-style-type: none"><li>• Deutliche Dilatation und Reduktion der RV-EF ohne (oder mit nur milder) LV-Beteiligung</li><li>• Regionale RV-Aneurysmen (Akinesie oder Dyskinesie mit diastolischem Bulging)</li><li>• Deutliche regionale Dilatation des RV</li></ul> |
| Neben | <ul style="list-style-type: none"><li>• Milde globale RV-Dilatation und/oder reduzierte RV-EF bei normalem LV</li><li>• Milde regionale RV-Dilatation</li><li>• Regionale RV-Hypokinesie</li></ul>  |

### **II. Gewebecharakterisierung der Ventrikelwand**

- |       |   |
|-------|---|
| Haupt | <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrolipomatöser Ersatz des Myokards bei Endomyokardbiopsie</li></ul> |
|-------|---|

### **III. Repolarisationsstörungen**

- |       |  |
|-------|--|
| Neben | <ul style="list-style-type: none"><li>• T-Negativierung in rechtspräkordialen EKG-Ableitungen (V2 und V3; Alter &gt; 12 Jahre, kein RSB)</li></ul> |
|-------|--|

### **IV. Depolarisations- und Reizleitungsstörungen**

- |       |  |
|-------|--|
| Haupt | <ul style="list-style-type: none"><li>• Epsilonpotential oder lokale QRS-Prolongation in rechtspräkordialen Ableitungen (&gt; 110 ms in V1–V3)</li></ul> |
| Neben | <ul style="list-style-type: none"><li>• Spätpotentiale (Signalmittlungs-EKG)</li></ul>   |

### **V. Arrhythmien**

- |       |  |
|-------|--|
| Neben | <ul style="list-style-type: none"><li>• LSB-konfigurierte VT (anhaltend oder nicht anhaltend im EKG, Langzeit-EKG oder bei Belastungstests)</li><li>• Häufige ventrikuläre Extrasystolen (&gt; 1 000/24 h im Langzeit-EKG)</li></ul> |
|-------|--|

### **VI. Familienanamnese**

- |       |  |
|-------|--|
| Haupt | <ul style="list-style-type: none"><li>• Familiäre Erkrankung gesichert durch Sektion oder Operation</li></ul>  |
| Neben | <ul style="list-style-type: none"><li>• Familienanamnese mit plötzlichem Herztod in jungem Alter (&lt; 35 Jahre) durch vermutete ARVC</li><li>• Familienanamnese einer ARVC, klinisch diagnostiziert</li></ul> |

---

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien für die Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) [39]. 2 Haupt- oder 1 Haupt- und 2 Neben- oder 4 Neben- aus verschiedenen Gruppen ergeben die Diagnose einer ARVC. EF: Ejektionsfraktion; EKG: Elektrokardiogramm; LSB: Linksschenkelblock; LV: linker Ventrikel; RSB: Rechtsschenkelblock; RV: rechter Ventrikel; VT: ventrikuläre Tachykardie

## 2.6. Therapie

Es stehen grundsätzlich vier Säulen der Therapie zur Verfügung: 1. klinisch-konservativ kardiologische Verlaufskontrollen; 2. pharmakologisch mit Antiarrhythmika [68; 71]; 3. durch einen implantierbaren Kardioverter/Defibrillator (ICD) und 4. mittels kathetergesteuerter Ablation ventrikulärer Tachyarrhythmien.

Eine ausgeprägte rechtsventrikuläre Dysfunktion sowie die Auslösbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien und ihre kombinierte Präsentation wird als prognostisch schlechtes Zeichen der ARVC sowie als unabhängiger Indikator für eine Medikamentenrefraktärität der VTs angesehen [71]. Bei medikamentös-refraktären ventrikulären Tachykardien (VT) bzw. unaufhörliche (incessant) VTs ist die Katheterablation bei hämodynamisch relevanter oder incessant VTs im Sinne eines eher palliativen Ansatzes zu sehen. Die Katheterablation hat gute Kurzzeitergebnisse, da sie das pathomorphologische Korrelat der Tachyarrhythmien beseitigt. Die Langzeitergebnisse leiden jedoch unter dem progressiven Charakter der ARVC. Das Verfahren findet sonst nur Anwendung bei morphologisch klar begrenzten, hämodynamisch stabilen, singulären und monomorphen VTs [71].

Der implantierbare Kardioverter/Defibrillator (ICD) hat sich in der Literatur als lebensrettend erwiesen mit guten Ergebnissen in der Sekundärprävention [16]. Es existiert ein Therapieflussschema zur korrekten Indikationsstellung der drei genannten Verfahren [71].

## 2.7. Prävention / Prognose

QRS- Komplex Verbreiterungen von  $\geq 40$ ms, linksventrikuläre Beteiligung, VTs, Synkopen oder überlebter plötzlicher Herztod tragen zur Erstellung des individuellen Risikoprofils bei [64]. Die Prognose ist je nach Risikostratifizierung und zugeführter Therapie unterschiedlich, wobei sich prospektiv ausgerichtete Aussagen zum Outcome wegen fehlender randomisierter Studien nicht treffen lassen. Der ICD hat einen untersuchten, sekundärpräventiven Effekt [70]

Primärprävention ist zum Zeitpunkt 2008 ebenso wenig erforscht wie etwa ein molekulargenetischer Ansatz auf der Ebene der mitbeteiligten Desmosomen. Dies könnte in Zukunft ein kurativer Ansatz sein, während bisher beschriebene Verfahren nicht kurativ ansetzen. Präventiv wird auch ein Screening von Athleten bei Wettkämpfen sowie deren Ausschluss bei positiven Befunden beschrieben, was effektiv zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes führen soll [17]. Bei biventrikulärer Herzinsuffizienz wird nach dem Stufenschema der NYHA Klassifikation therapiert. Bei therapierefraktärer Herzinsuffizienz kann als ultima ratio die Herztransplantation erwogen werden.

## **2.8. Literaturübersicht**

Die ARVC wurde historisch das erste Mal 1736 von Giovanni Maria Lancisi in seinem Buch „De Motu Cordis et Aneurysmatibus“ beschrieben, indem er über eine Familie berichtete, die über 4 Generationen von den Charakteristika der ARVC betroffen war durch Palpitationen, plötzlichen Herztod, Dilatation und Aneurysmen des RV [62].

Entscheidende Erkenntnisse durch klinische und pathologische Serienuntersuchungen wurden aber erst in den 1980er Jahren gewonnen durch die Arbeiten von Marcus et al. [35] und Thiene et al. [58]. Marcus et al. [35] berichteten dabei über die Erkrankung bei Erwachsenen, beschrieben den Ursprung der RV Arrhythmien und berichteten über ihr pathomorphologisches Substrat in Form der fibrolipomatösen Myokardumwandlung [35; 62]. Thiene et al. [58] berichteten über eine Serie von plötzlichem Herztod bei Patienten unter 35 Jahren im Zusammenhang der ARVC und fanden entscheidende EKG Kriterien der Erkrankung [58; 62].

Neben der Betrachtung der historischen Entwicklung der Diagnostik im Zusammenhang mit der ARVC sollte der Fokus jedoch auf Arbeiten gerichtet werden, die sich mit der MRT des Herzens zur Diagnostik der ARVC beschäftigt haben, um eine Vergleichbarkeit zu unserer Studie für die spätere Diskussion zu erzielen. Entscheidende Arbeiten entstanden in diesem Zusammenhang in den 90er Jahren. Dabei sollten im folgenden Abschnitt nicht sämtliche

Veröffentlichungen zur MRT im Zusammenhang mit der ARVC zeitlich chronologisch dargestellt werden, sondern es wurden speziell die Arbeiten, die bezogen auf unsere Fragestellungen einen vergleichbaren Ansatz gewählt haben, und darüber hinaus in der zeitlichen Chronologie einige Arbeiten herausgestellt, die im Zusammenhang mit der technischen Weiterentwicklung der MRT entscheidende Erkenntnisse zur Verbesserung der Diagnostik der ARVC lieferten.

#### Arbeiten zur Detektion der charakteristischen, fibrolipomatösen Myokardumwandlung der ARVC durch MRT:

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) als eine Erkrankung des rechten Ventrikels mit Degeneration des Myokards und fibrolipomatösem Ersatz der Kardiomyozyten [58] kann durch spezielle Sequenzen in der MRT nachgewiesen werden. In sogenannten Turbo- Spin- Echo- Black- Blood- Sequenzen ist es möglich eine fibrolipomatöse Degeneration, speziell die fettige Komponente, die in T1-Gewichtung signalhyperintens zur Darstellung kommt, zu detektieren.

Diese Technik nutzten alle im Folgenden angeführten Arbeiten und auch in unserer Studie ist der Fettnachweis durch Turbo- Spin- Echo- Sequenzen elementarer Bestandteil der MRT Diagnostik.

Die Detektion von „Fett“ in der MRT ist jedoch durch die anatomischen Bedingungen des rechten Ventrikels deutlich erschwert [56]. So führt die in der Bildgebung schwierig abzubildende, bereits physiologisch dünne RV- Lateralwand einerseits, die durch die ARVC konsekutiv verursachte weitere Wandausdünnung andererseits dazu, dass intramyokardiale Läsionen erschwert detektierbar sind [56] und deren Detektionsrate abhängig von der Erfahrung des Untersuchers deutlich variiert [55]. Zusätzlich erschwert physiologisch vorkommendes, epikardiales Fett die Differenzierung gegenüber einer eindeutig intramyokardialen fibrolipomatösen Degeneration [56]. In diesem Zusammenhang ist es entscheidend, dass der Krankheitsprozess von subepikardial nach subendokardial fortschreitet [62]. Frühe Krankheitsstadien können somit subepikardiale Veränderungen zeigen, die als fibrolipomatöser

Myokardumbau schwer vom physiologischen subepikardialen Fett abgrenzbar sind. Diese Problematik wird unter Anderem in den Reviews von Midiri et al. [41] 2001 und Cesare et al. [10] 2002 thematisiert.

Erste Arbeiten in 1990er Jahren zum Vergleich des Parameters „Fett“ mit Wandbewegungsstörungen („WBST“) und RV- Dilatationen wurden von Fattori et al. [22] 1996 und Sommer et al. [51] 1998 veröffentlicht.

Bluemke et al. [3] untersuchten in diesem Zusammenhang 2003 ein Patientenkollektiv mit n=45, das von 8 geblindeten Radiologen und 5 geblindeten Kardiologen befundet wurde auf die Parameter RV Dilatation, abnorme RV Morphologie und Fett. Die Diagnose der ARVC wurde unabhängig von der MRT nach den Task Force Kriterien [39] bei 7 Patienten gestellt, weitere 32 waren verdächtig auf ARVC und 6 Probanden dienten als Kontrolle. Ziel der Studie war es, Tendenzen der Befundung durch die Radiologen und Kardiologen dahingehend auszumachen, ob sich die zu detektierenden Parameter mit unterschiedlicher Häufigkeit auf die drei Subkollektive verteilen würden. Für die Parameter RV- Dilatation und auffällige RV- Morphologie zeigten sich unterschiedliche Prävalenzen in den Subkollektiven ARVC gegenüber Verdacht auf ARVC gegenüber den Kontrollen in aufgeführter Reihenfolge: 58%, 12%, 14% (RV-Dilatation); 47%, 20%, 15% (RV-Morphologie). Im Zusammenhang mit der angesprochenen Problematik um den Parameter „Fett“ zeigten sich für diesen in der zitierten Studie jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Kollektiven, womit eine geringe Spezifität des Fettes für die ARVC im Rahmen der Bildgebung abgeleitet wurde und Ventrikelgröße und -form als Schlüsselparameter bewertet wurden.

Im Zusammenhang mit den Limitationen der Detektion von Fett und der nachgewiesenen Wertigkeit quantitativer und alternativer morphologischer Parameter ist auch die Veröffentlichung von Tandri et al. [53] zu sehen. Sie beurteilten 2003 die Parameter rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (RV-EDD), die Fläche des rechtsventrikulären Ausflusstraktes RVOT, den rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen Index (RV-EDVI) und funktionell die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV-EF). Gegenübergestellt wurden diesen Parametern die qualitativen Parameter Fett, RV- Hypertrophie,

Trabekularisierung und Wandausdünnung. Als Kollektiv standen 12 durch die Task Force Kriterien [39] prospektiv diagnostizierte ARVC Patienten und 10 Kontrollen zur Verfügung. Unter den qualitativen Parametern war Fett mit 9/12 (75%) führend vor der Trabekularisierung. Entsprechende Auffälligkeiten konnten bei den 10 Kontrollen nicht detektiert werden, allerdings konnten die Signalhyperintensitäten nur in 6 der 9 Fälle bioptisch untermauert werden. Für die quantitativen Parameter zeigte sich eine deutliche statistische Signifikanz dahingehend, dass die Durchmesser, Flächen und Volumina bei den ARVC Patienten deutlich erhöht waren gegenüber den Kontrollen und die EF eindeutig vermindert war bei vorliegender ARVC. Die Arbeit betonte in einer Linie mit Bluemke et al. [3] die Bedeutung der quantitativen Parameter. Tendenziell vergleichbare Ergebnisse zeigte die Arbeitsgruppe in zwei weiteren Studien, die ebenfalls im Zusammenhang um die Limitationen des Fettnachweises einzuordnen sind.

Tandri et al. [55] veröffentlichten 2006 in Anlehnung an ihre Arbeit von 2003 zu morphologischen Auffälligkeiten in der MRT bei ARVC und der nachgewiesenen Bedeutung von quantitativen Parametern (RV-EDD, RVOT, RV-EDVI, RV-EF) eine Arbeit mit größerem Kollektiv, bestehend aus 40 Patienten mit Verdacht auf ARVC und 20 Kontrollen. Von den 40 suspekten ARVC Fällen bestätigten sich 15 nach Erfüllung der Task Force Kriterien [39]. Gegenstand der Untersuchungen in der MRT waren, wie 2003, Fett und Wandausdünnung, quantitativ der Durchmesser des RVOT und des RV sowie funktionell globale und regionale Wandbewegungsstörungen, die von 2 unabhängigen Untersuchern befundet wurden. Es wurden interobserver kappa scores bestimmt mit 0,74; 0,94; 0,89; 0,93; 0,93 in der Reihenfolge Fett, globale WBST, regionale WBST, Wandausdünnung und RVOT- Dilatation. Die Korrelationskoeffizienten zwischen den 2 Untersuchern waren mit 0,93; 0,94; 0,95 für die funktionellen Parameter RV-EDV, RV-ESV und EF besonders gut. Parallel zur Veröffentlichung von 2003 wurden qualitative Parameter in Form von Fett und funktionelle Parameter (RV- Dilatation, regionale RV- Dysfunktion) auf Sensitivität und Spezifität überprüft. In der Reihenfolge Fett, RV- Dilatation

und RV- Dysfunktion war Fett mit 84% zu 68% zu 78% bei der Sensitivität zwar führend, lag aber mit 79% zu 96% zu 94% bei der Spezifität deutlich zurück.

Tandri et al. [56] untersuchten 2008 im Rahmen der North American ARVC study 42 Patienten, von denen sich nach Beurteilung durch die Task Force Kriterien [39] 40 ARVC Patienten ermitteln ließen. Zwei weitere Kollektive, 10 Patienten mit rechtsventrikulären Ausflusstrakt- Tachykardien und 25 Kontrollen, wurden vergleichend auf die Parameter Fett, RV- Dysfunktion, qualitative Dysfunktion sowie RV- Ejektionsfraktion untersucht. Während sich keine positiven Befunde der aufgeführten Parameter in den beiden Vergleichskollektiven ergeben haben, zeigten sich für die Parameter in der oben aufgeführten Reihenfolge im ARVC- Kollektiv Prävalenzen von 24/40 (60%) für Fett, davon 6/24 mit LV Beteiligung, 32/40 (80%) für RV- Dysfunktion, 26/40 (65%) für qualitative Dysfunktion und 24/28 (85%) für RV- Ejektionsfraktionseinschränkung. Vergleichbar mit den bisher angeführten Studien waren funktionelle und quantitative Parameter in dieser Studie in ihrer Wertigkeit führend einzuordnen vor dem Parameter „Fett“.

#### Arbeiten zur Verbesserung des Nachweises der fibrolipomatösen Myokardumwandlung der ARVC in der MRT:

Wegen der angesprochenen, anatomisch bedingten Limitationen des Fettnachweises durch Turbo- Spin- Echo- Black- Blood- Sequenzen als Korrelat des fibrolipomatösen Myokardumbaus, die durch die zuletzt angeführten Studien deutlich wurden, sind in der Literatur zahlreiche Arbeiten zu finden, die mit unterschiedlicher Methodik untersucht haben, ob die erschwerte Detektion von Fett durch eine Weiterentwicklung von Sequenzen in der MRT zu verbessern ist.

So veröffentlichten Schick et al. [48] 2000 eine wichtige Studie, die auf die Verbesserung der Fettdetektion durch „chemical-shift“ selektive Sequenzen abzielte.

Mit vergleichbarer Zielsetzung wie Schick et al. [48] zeigte die Arbeit von Abbara et al. [1] von 2004 einen weiteren Ansatz. Hier wurden Turbo-Spin-Echo Sequenzen sowohl mit als auch ohne Fettsuppression gefahren. Die Studie

zeigte für die zwei Untersuchungsprotokolle, dass sowohl die Übereinstimmung der Befunde zwischen den Untersuchern als auch die Sicherheit in der Festlegung auf den Befund „fibrolipomatöser Myokardumbau“ durch das Protokoll mit Fettsuppression statistisch signifikant anstiegen.

Parallel zu Schick et al. [48] und Abbara et al. [1] war auch die Veröffentlichung von Castillo et al. [8] von 2004 zur Bildqualität des Parameters Fett bei Turbo-Spin-Echo und Spin-Echo Sequenzen einzuordnen.

Einen weiteren Ansatz zur Verbesserung der Fettdetektion lieferten 2005 Fattori et al. [23] und 2006 Tung et al. [63]. Erstere untersuchten Fett zum ersten Mal nicht qualitativ, sondern quantitativ durch reine Myokardmasse und Fettmasse in Gramm. Bei einem Kollektiv von 10 ARVC Patienten und 24 Kontrollen ergaben sich für die Fettmasse statistisch signifikante Unterschiede.

Tung et al. untersuchten den Effekt eines experimentellen Protokolls im Vergleich zum Standardprotokoll. Das experimentelle Protokoll unterschied sich durch einen Abstand von 6 cm zwischen Herzspule und Brust vom Standardprotokoll und lieferte mit 5/7 Fettdetektionen eine höhere Übereinstimmung mit der Histopathologie als das Standardprotokoll.

#### Arbeiten zur Verbesserung des Nachweises der fibrolipomatösen Myokardumwandlung der ARVC in der MRT durch Delayed Enhancement:

Eine entscheidende Weiterentwicklung der Diagnostik zum Nachweis der fibrolipomatösen Myokardumwandlung stellten kontrastmittegestützte Gradientenechosequenzen mit Inversions-Erholungstechnik (IR) mit Akquirierung der Bilddaten 12-15 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation dar. Unter dem Ansatz, dass eine fibrolipomatöse Myokardumwandlung vergleichbar zu Myokardischämien, Narben und entzündlich degenerativen Veränderungen zu einem Untergang der Kardiomyozyten und deren Konnexität mit konsekutiver Erweiterung des Extrazellulärraumes führt [54], verweilt das Kontrastmittel im größenprogredienten Extrazellulärraum länger als das intakte Myokard physiologisch durch Kontrastmittel perfundiert wird. In einer späten Phase der Bildakquirierung (Delayed) ist demnach nur noch eine Signalhyperintensität

durch Kontrastmittel (Enhancement) in den degenerierten Myokardarealen nachweisbar.

So zeigten Pfluger et al. [45] 2008 in einem direkten Vergleich der Detektionen für Delayed Enhancement mit den Detektionen für „Fett“ anhand von Turbo-Spin- Echo- Black- Blood- Sequenzen deutlich bessere Ergebnisse zugunsten des Delayed Enhancement, welches die Myokarddegeneration in Form einer fibrolipomatösen Myokardumwandlung besser repräsentiert.

Unter diesem Ansatz untersuchten Tandri et al. [54] 2005 ein Kollektiv von 30 Patienten, die prospektiv nach Task Force Kriterien [39] beurteilt worden waren, auf die Prävalenz der fibrolipomatösen Myokardumwandlung. 12 erfüllten die Kriterien zur Diagnose ARVC. Das Sequenzprotokoll beinhaltete eine DE-MRT (Delayed Enhancement) 10 Minuten nach Kontrastmittelapplikation von 0,2mmol/kg KG. Das Delayed Enhancement war positiv bei 8 von 12 (67%) der Erkrankten und bei keinem der 18 Nichterkrankten. Korreliert worden sind diese Ergebnisse mit elektrophysiologischer Testung und Myokardbiopsie, wie oben erwähnt und wie auch bei Bomma et al. [5] durchgeführt. Von den 8 DE Befunden zeigten 6 induzierbare, anhaltende VT bei der ET, während bei den 4/12 ARVC ohne positives DE diese VT nicht induzierbar waren, was eine starke Korrelation der beiden Parameter darlegte. Bei 9 der 12 ist eine Endomyokardbiopsie durchgeführt worden, wobei hier 4 von 9 Untersuchungen tatsächlich fibrolipomatösen Ersatz bestätigten.

Eine weitere Arbeit zum Delayed Enhancement stammte im gleichen Jahr von Hunold et al. [29] 2005. Neuerungen waren in dieser Arbeit die Erwähnung von DE im LV und die parallele Erhebung von Turbo- Spin- Echo Black Blood- Sequenzen, bei denen sich bei keinem der Patienten mit Delayed Enhancement Detektion eine Signalhyperintensität im Sinne eines Fettnachweises zeigte.

Lu et al. [33] fanden parallel zu Hunold et al. [29] eine LV Beteiligung im Zusammenhang mit DE.

Ein case report, der in diesem Zusammenhang die diagnostischen Möglichkeiten der kardialen MRT bei der ARVC aufzeigt, stammt 2006 von Maintz et al. [34], indem an einem ausgeprägten ARVC Fall alle zu diesem Zeitpunkt verfügbaren MRT- Sequenzen zur Diagnostik der ARVC eingesetzt

wurden. Das Delayed Enhancement wurde parallel zu den zitierten Arbeiten mit kontrastmittelgestützten Gradientenechosequenzen mit Inversions-Erholungstechnik (IR) mit Akquirierung der Bilddaten 15 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation von 1,0 mmol/kg Gadolinium nachgewiesen. In dieser Arbeit wurden zusätzlich zum Vergleich Turbo- Spin-Echo- Black- Blood- Sequenzen zum Fettnachweis durch Signalhyperintensitäten mit und ohne Fettsuppression parallel zu Abbara et al. [1] akquiriert und entsprechende Ergebnisse mit CT- Scans korreliert.

Eine weitere, zentrale Arbeit zum Stellenwert des Delayed Enhancement in der Diagnostik der ARVC stammt von Sen-Chowdhry et al. [49] 2006. Diese Arbeit untersuchte darüber hinaus jedoch noch zwei weitere Fragestellungen, die neben den vergleichbar zu unserer Studie durchgeführten Untersuchungen zum Delayed Enhancement tendenziell eine Vergleichsmöglichkeit zu den Untersuchungen unserer Arbeit boten, sodass die Arbeit von Sen-Chowdhry et al. [49] einen zentralen Bezugspunkt in der späteren Diskussion darstellt. Bei den zentralen, parallelen Ansätzen handelte es sich um die Untersuchung von genotypisierten Patienten im Zusammenhang mit der ARVC sowie um die Überführung von Patienten mit Verdacht auf eine ARVC (V.a. ARVC) durch eine kardiale MRT.

#### Arbeiten zur kardialen MRT bei ARVC, welche MRT Detektionen zu qualitativen und quantitativen Ergebnissen mit dem Referenzstandard der RV-Ventrikulographie vergleichen:

Parallel zu unserer Arbeit wurden bereits zuvor Detektionen von pathomorphologischen Charakteristika der ARVC in der kardialen MRT mit dem Referenzstandard der rechtsventrikulären Ventrikulographie verglichen.

Auffermann et al. [2] haben 1993 36 Patienten elektrophysiologisch untersucht und danach 2 Gruppen mit jeweils 18 Patienten gebildet und diejenigen, bei denen ventrikuläre Tachykardien induzierbar waren mit denen verglichen, bei denen keine auslösbar waren, sowie mit 11 gesunden Probanden als Kontrollen. Verglichen wurde die klinische Erkrankungsausprägung im direkten Vergleich der nicht-invasiven kardialen Magnetresonanztomographie und der

invasiven Bildgebung mittels rechtsventrikulärer Angiographie. Patienten mit induzierbaren VTs in der programmierten Stimulation hatten statistisch signifikant reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktionen (LV-EF) gegenüber denen ohne auslösbare Kammertachykardien und den Kontrollen mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,01$ ), was auch durch den Referenzstandard der RV- Angiographie bestätigt wurde. Weitere quantitative Parameter, wie z.B. der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex RV-EDVI mit  $92 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>, stellten sich ebenfalls als statistisch signifikant unterschiedlich in der Patientengruppe mit induzierbaren VTs gegenüber den Vergleichskollektiven heraus. Qualitative Parameter wurden beispielsweise im Falle des Fettnachweises mit einer Prävalenz von 33% im Kollektiv mit induzierbaren VTs zu 11% im Kollektiv ohne induzierbare VTs zu 0% im Kontrollkollektiv bei Patienten mit induzierbaren ventrikulären Tachykardien am häufigsten detektiert.

Midiri et al. [40] haben 1997 das Vorliegen einer ARVC bei 30 Patienten untersucht, wobei die Autoren den Verdacht auf ARVC auf den gleichen elektrokardiographischen und in der Bildgebung sichtbaren Auffälligkeiten begründeten wie Auffermann et al. [2]. Alle Patienten sind durch EKG, Echokardiographie und MRT untersucht worden, zusätzlich wurde ein Drittel der Patienten angiographiert.

Eine weitere Arbeit zum Vergleich der MRT mit der RV-Ventrikulographie stammt von White et al. [67].

#### Arbeiten zum Stellenwert der MRT im Follow up von ARVC Patienten:

Untersuchungen zur Bedeutung der kardialen MRT in Folgeuntersuchungen von ARVC- Patienten nehmen in der Literatur eine zentrale Rolle ein, da die MRT als nichtinvasives Bildgebungsverfahren im Falle nachgewiesener Wertigkeit ihrer Detektionsraten für charakteristische Pathologien der ARVC ein entscheidendes Diagnostikum sein könnte.

Cesare et al. [10] thematisierten diesen richtungweisenden Neuaspekt ebenso wie Kayser et al. [31] in ihrer Studie 2003. In Letzterer wurden 25 Patienten mit LSB- VTs oder Palpitationen ohne positive Familienanamnese für ARVC

elektrokardiographisch und MR-tomographisch untersucht. Gegenstand waren die regionale Verteilung von fibrolipomatösen Veränderungen, Wandausdünnungen und Aneurysmen des RV sowie Dilatationen des RV und des RVOT. 14/25 (56%) wurden durch MRT als ARVC Patienten bestimmt. In einem Follow-up über drei Jahre zeigten in dieser Gruppe aus 14 Patienten insgesamt 6 klinische Ereignisse. Diese schlüsselten sich auf in einen Todesfall bei einem Patienten, der bei Erstdiagnose MR-tomographisch transmurales Fett aufwies, in 5 Patienten mit therapieresistenten, rezidivierenden VT und der Notwendigkeit eines implantierbaren Cardioverter/Defibrillators (ICD) sowie einen Patienten mit hämodynamisch tolerierbaren VT. In der Gruppe der 11 Patienten ohne MR-tomographische Befunde waren keine ICD notwendig und nur 2 Patienten zeigten Auffälligkeiten in Form von wiederkehrenden anhaltenden oder nicht anhaltenden VT. Hieraus leiteten die Autoren eine große Bedeutung der MRT für das Follow-up von ARVC Patienten ab, was 2008 durch Dewilde et al. [21] erneut aufgegriffen wurde. Ebenfalls Gegenstand dieser Studie war es, die MRT- Befunde auf ihre Korrelation mit EKG-Auffälligkeiten zu untersuchen, ähnlich zu Auffermann et al. [2], die die Korrelation von MRT und RV- Angiographie untersucht haben. Parallel zu einer Studie von Roul et al. [47] wurde auch auf die hohe Segmentkorrelation zwischen MR-tomographisch, pathomorphologischen Manifestationen und einer diastolischen Wandbewegungsstörung hingewiesen.

Roul et al. [47] fokussierten in diesem Zusammenhang ihre Untersuchungen 1998 auf den MR- tomographischen Parameter Bewegungsstörungen mit Zuordnung entsprechender Auffälligkeiten zu Segmenten im Ventrikel.

Bomma et al. [4] untersuchten 2004 in diesem Zusammenhang die Reevaluation von zuvor als ARVC diagnostizierten Patienten. Die Fallzahl betrug 89. Die Reevaluation basierte auf Klinik, invasiven und nicht invasiven Verfahren einschließlich der MRT. Ursprünglich sind von den 89 Patienten 65 MR- tomographisch untersucht worden, von denen 60 (92%) Auffälligkeiten passend zur ARVC zeigten. 46 Patienten zeigten bei der Reevaluation allerdings keine Auffälligkeiten mehr und unter der Hinzunahme weiterer diagnostischer Kriterien konnte bei diesen 46 Patienten auch abschließend die

Diagnose ARVC nicht bestätigt werden, was nach Reevaluation nur noch bei 24 Patienten gegenüber zuvor 89 gelang. Es wurden die Schwierigkeit der Detektion des Parameters „Fett“ erneut betont sowie die Schwankungen in der diagnostischen Sicherheit, ein und dieselbe Umwandlungsstelle zu verschiedenen Zeitpunkten zu evaluieren. Es zeigte sich eine „Überdiagnostik“ des Parameters „Fett“ in der MRT. Die Bedeutung, den Verlauf der Erkrankung zu beobachten und zu reevaluieren, wurde parallel zur Follow-up Studie von Kayser et al. [31] und zur späteren Studie von Conen et al. [11] 2006 aufgezeigt. Die zu bereits zitierten Studien parallele Schlussfolgerung, die Diagnose ARVC nicht allein auf qualitativen Parametern zu basieren sondern quantitative Untersuchungen in der Diagnostik mit einzubeziehen, wurde durch eine Arbeit der entsprechenden Forschungsgruppe [5] 2005 zu quantitativen Parametern umgesetzt.

Das Kollektiv bestand aus 14 ARVC Patienten und 18 Kontrollen. Es wurden linker und rechter Ventrikel jeweils auf Volumina (RV-EDV, RV-ESV, SV) als auch auf Funktionsindizes (PER, EF, PFR) getestet. Fett ist in dieser Studie auch untersucht worden mit 10/14 positiven Befunden in der MRT. Eine LV-Beteiligung wurde durch 5/14 positive Befunde erwähnt. VTs waren im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen in 7/14 ARVC Fällen auslösbar.

Bezogen auf Untersuchungen zu quantitativen Parametern untersuchten auch Harper et al. [27] 2003 die RV- Lateralwanddicke quantitativ, die sonst als RV-Wandausdünnung im Zusammenhang einer ARVC qualitativ beurteilt wurde. Sie fanden mit einer RVFWT von  $4,4 \pm 1,4$  mm bei ARVC-Patienten gegenüber  $7,8 \pm 2,9$  mm im Kontrollkollektiv statistisch signifikante Unterschiede mit  $p < 0,001$ .

#### Arbeiten zu ARVC-Kollektiven, welche über eine Genotypisierung bezüglich einer Mutation in den die Desmosomen codierenden Genabschnitten verfügen:

Aus der Einleitung der Arbeit sowie aus der Literatur ist zu entnehmen, dass ca. 30-50% der ARVC-Fälle genetisch determiniert sind [32; 62]. Untersuchungen zum Genotyp sowie speziell zur Korrelation des Genotyps mit der phänotypischen Ausprägung einer ARVC in der MRT stellen einen der

zentralsten und aktuellsten Themenschwerpunkte in der Literatur dar und werden auch in unserer Arbeit untersucht. Alle in diesem Zusammenhang zitierten Studien sind daher gleichzeitig wichtige Vergleichsstudien für unsere Arbeit in der Diskussion.

Eine bereits im Zusammenhang mit „Delayed Enhancement“ und Untersuchungen zur Überführung von V.a. ARVC-Patienten zur Diagnose ARVC mittels MRT zitierten Studie ist im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Genotyp- Phänotyp-Korrelation die Arbeit von Sen-Chowdhry et al. [49] 2006. Sie untersuchten das in diesem Zusammenhang bis dahin in der Literatur größte erwähnte Kollektiv von 232 Patienten mit Verdacht auf ARVC. Die Patienten wurden MR-tomographisch unter anderem mit DE-Sequenzen untersucht. Die zentralen Neuaspekte dieser Arbeit bestanden in der Überprüfung der Sensitivität und Spezifität der MRT für die Gesamtdiagnose ARVC gemessen an den Task Force Kriterien [39], im zur Verfügung stehenden, genotypisierten Kollektiv aus 35 Patienten, sodass ein erster Zusammenhang zwischen Genotyp und MR-Phänotyp untersucht werden konnte, und in der zusätzlich zu den bekannten Task Force Kriterien [39] angewendeten Kriterienmodifikation [26] für Verwandte von ARVC-Patienten. Die Sensitivität der MRT wurde in dieser Arbeit mit 100% für die Diagnosestellung der ARVC angegeben. 119 von den insgesamt 232 wurden allerdings über die 64 Patienten hinaus durch MRT als ARVC diagnostiziert, was eine geringere Spezifität folgern ließ. Von diesen 119 Patienten erfüllten allerdings 63 die modifizierten Task Force Kriterien [26] und 7 der 119 waren obligate Gen-Carrier, womit sich aus der Studie die Hypothese ergab, dass die MRT Frühformen der Erkrankung sensitiver detektieren könnte. Bei der isolierten Untersuchung der 35 Gen-Carrier (26 Gen-positiv; 9 Gen-negativ) auf die Wertigkeit der MRT ergaben sich für die Detektion der ARVC mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 78% deutlich bessere Werte als bei der Anwendung auf das Gesamtkollektiv.

In einer Linie mit der Genotyp-Phänotyp-Thematik stand auch die Studie von Dalal et al. 2009 [19]. Deren Inhalt wurde von Calkins [7] als Mitglied der Forschungsgruppe bereits 2008 in einem Review zur ARVC thematisiert. Dalal

et al. [19] untersuchten bei genotypisierten Patienten die Auswirkungen auf den MR-Phänotyp speziell im Hinblick auf LV-Beteiligung und neue morphologische Phänomene. Das Kollektiv umfasste 38 Familienangehörige von 12 Patienten, die desmosomale Mutationsträger waren. 25 der 38 Patienten zeigten Mutationen für die Desmosomenbestandteile Plakophilin-2 (PKP2), Desmoplakin (DSP) bzw. Desmoglein-2 (DSG-2). Bezogen auf den LV gab es eine Beteiligung im Sinne phänotypischer Pathologien in 4 von 38 Patienten. Alle 4 waren hierbei Mutationsträger. Das sogenannte „accordion sign“ im RVOT wurde hier als neue morphologische Auffälligkeit beschrieben. Es zeigte durch Manifestation bei 60% der Mutationsträger einen stärkeren Zusammenhang zur Genetik als auch zur Schwere der ARVC, indem es abhängig vom Task Force Score unterschiedlich häufig detektiert wurde (entsprechend der Scores 1, 2, 3, 4 mit einer Häufigkeit von 0%, 37%, 71%, 75%).

#### Arbeiten zur Untersuchung der Überführbarkeit von „borderline-„ ARVC-Fällen zur gesicherten Diagnose ARVC:

Diese Untersuchung nimmt auch in unserer Arbeit eine zentrale Rolle ein, sodass als entscheidende Arbeiten für die spätere Diskussion in diesem Zusammenhang einerseits, wie bereits erwähnt, die Arbeit von Sen-Chowdhry et al. [49] zu nennen ist und andererseits die Veröffentlichungen von Marcus et al. [38] über eine Modifikation der Task Force Kriterien sowie von Cox et al. [18], die den Zugewinn von ARVC Diagnosen aus Verdachtskollektiven durch die neue Modifikation im Vergleich zu den alten Task Force Kriterien untersuchten, anzuführen sind.

## **2.9. Ausgang / Fragestellungen**

Aus dem Einleitungsteil wird deutlich, dass die Diagnose auf den Task Force Kriterien [39] in Form einer Kombination aus familienanamnestischen Informationen, EKG- Befunden, bioptischen Ergebnissen und der kardiologischen Bildgebung in Form von Echokardio- und Ventrikulographie

beruht. Es sei aber an dieser Stelle bereits darauf hingewiesen, dass im Jahr 2010 durch Marcus et al. [38] modifizierte Task Force Kriterien veröffentlicht worden sind, die einen Einbezug der Einzelparameter aus der MR- Bildgebung mit Angabe quantitativer Referenzwerte als festen Bestandteil in die Task Force Kriterien darlegen.

Speziell aus **der Literaturübersicht 2.8.** geht hervor, dass bisherige Studien mit dem Ziel der Evaluation der Wertigkeit der MR- Bildgebung im Zusammenhang der Diagnosestellung einer ARVC sehr oft ein Kollektiv erkrankter Patienten mit einem gesunden Vergleichskollektiv verglichen haben. Wir haben in unserer Studie der ARVC ein Vergleichskollektiv gegenübergestellt, das sich aus wichtigen Differentialdiagnosen der ARVC zusammensetzt in Form der rechtsventrikulären Ausflusstrakt-Tachykardie RVOT und des Brugada-Syndroms sowie aus einem Kollektiv mit der klinischen Angabe einer monomorphen ventrikulären Extrasystole VES.

Vor diesem Hintergrund geht die Studie speziell 5 Fragestellungen nach:

1. Welche Rolle kommt der MRT in der Diagnosestellung der ARVC zu, insbesondere in Abgrenzung gegenüber klinischen Differentialdiagnosen? Wie verteilen sich in diesem Zusammenhang die qualitativen und quantitativen Parameter (Definitionen siehe **3.2. Auswertung**) auf die 6 Diagnosegruppen (1. Patienten mit gesicherter ARVC; 2. Patienten mit dringendem Verdacht auf ARVC (V.a. ARVC); 3. Patienten mit einer positiven Familienanamnese bezüglich der ARVC, (Pos. Fam. ARVC); 4. Rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Tachykardie (RVOT); 5. Brugada- Syndrom und 6. Ventrikuläre Extrasystole (VES)) ?
2. Wie korrelieren die Ergebnisse der MRT zu den Detektionen der qualitativen Parameter (Fett/ fibrolipomatöser Myokardumbau, Wandbewegungsstörungen WBST, Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI- Dilatation) mit denen der rechtsventrikulären Endomyokardbiopsie, und der RV- Ventrikulographie?

3. Bei wie vielen Patienten mit grenzwertigen Befunden, die nahe an die Diagnose ARVC reichen, erfolgt ein zusätzlicher Einschluss der Patienten in die Diagnosegruppe ARVC aufgrund der zusätzlichen MRT?
4. Bei wie vielen Patienten innerhalb des ARVC- Kollektives kann aufgrund der Task Force Kriterien durch die MRT nur mit Hilfe des EKGs bzw. einer positiven Familienanamnese für die ARVC die Diagnose der ARVC gestellt werden?
5. Unterscheiden sich Patienten mit PKP-2 Mutation von Patienten ohne Mutation im MRT-Phänotyp? Wie stellt sich die Verteilung der qualitativen Parameter in beiden Subkollektiven vor diesem Hintergrund dar? Unterscheiden sich die quantitativen Parameter zwischen beiden Subkollektiven?

### **3. Methodik**

#### **3.1.1. Studienpopulation und Einschlusskriterien**

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von 2000 bis 2008 am Institut für Klinische Radiologie (IKR) eine MRT des Herzens (CMR) durchgeführt wurde und die sich basierend auf der kardiologischen Diagnose den folgenden 6 Diagnosegruppen zuordnen ließen:

1. Patienten mit gesicherter ARVC
2. Patienten mit dringendem Verdacht auf ARVC (V.a. ARVC),
3. Patienten mit einer positiven Familienanamnese für die ARVC, (Pos. Fam. ARVC),
4. Rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Tachykardie (RVOT),
5. Brugada- Syndrom und
6. Ventrikuläre Extrasystole (VES).

Entsprechende Diagnosen waren dabei unabhängig von den Ergebnissen der MRT gestellt worden.

Die Diagnose „ARVC“ basierte auf den Kriterien der Task Force [39] mit einem Task Force Score von mindestens 4. Bei den Patienten der Diagnosegruppe

„V.a. ARVC“ lag maximal ein Task Force Score von 3 vor, bei den Patienten der Diagnosegruppe „Pos.Fam ARVC“ fand sich ausschließlich eine positive Familienanamnese für eine ARVC. Da es sich bei den Diagnosegruppen RVOT, Brugada-Syndrom und VES um wichtige klinische Differentialdiagnosen handelt, wurden diese den 3 Diagnosegruppen der ARVC als Vergleichskollektiv gegenübergestellt. Auf Grundlage dieser Einschlusskriterien aus Vorliegen einer MRT-Untersuchung und entsprechender klinisch-kardiologischer Diagnose ergab sich ein Gesamtkollektiv von 179 Patienten. Im Folgenden erfolgte eine weitere Selektion der Patienten auf Grundlage der MRT-Untersuchung und des hierbei verwendeten Untersuchungsprotokolls. Im Hinblick auf eine Beantwortung der im Rahmen der Zielsetzungen der Studie formulierten Fragestellungen wurde dabei das Vorliegen folgender MR-Sequenzen als Voraussetzung für einen Studieneinschluss festgelegt:

1. Balanced fast field echo (bFFE) Cine Aufnahmen in axialer Raumebene und in der kurzen Herzachse (engl. „short axis view“) mit vollständiger Abdeckung von rechtem und linkem Ventrikel,

2. Kontrastmittel gestützte Aufnahmen in 2 Ebenen mit Inversions-Erholungstechnik (IR) 12-15 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation, sogenanntes „delayed enhancement“ und/oder Turbo-Spin- Echo- Black- Blood- Sequenzen in 2 Ebenen mit mindestens 15 Schichten mit oder ohne zusätzlicher Aufnahme mit Fettsuppression.

Die Voraussetzungen waren bei insgesamt 113 Patienten erfüllt. Dabei verteilten sich diese 113 Patienten wie folgt auf die 6 Diagnosegruppen: ARVC: n=24; V.a. ARVC: n=22; Pos.Fam. ARVC: n=22; RVOT: n=22; Brugada-Syndrom: n=15; VES: n=8. Für 15 Patienten des ARVC- Kollektivs lagen basierend auf einer Myokardbiopsie zusätzlich die Ergebnisse einer Genotypisierung hinsichtlich des Vorliegens einer Mutation im Plakophilin-2 (PKP-2) Gen vor. Eine entsprechende Mutation fand sich dabei in 9 der 15 genotypisierten ARVC Fälle.

### 3.1.2. Echokardiographische, Ventrikulographische und klinische Parameter

Eine retrospektive Aktenanalyse aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie des UKM ergab für die Kollektive „Definitive ARVC“, „Borderline ARVC“ und „Familienanamnese für ARVC“ den in Tabelle 1 zusammengefassten Punktescore zu den 6 Kategorien der Task Force Kriterien [39; **Tabelle 1**]. Die Informationen über 1. Globale und/oder regionale RV-Dysfunktionen und strukturelle RV-Veränderungen aus Ventrikulo-/Echokardiographie, über 2. Gewebecharakterisierung der Ventrikelwand aus der Endomyokardbiopsie, über 3. Repolarisationsstörungen, 4. Depolarisations- und Reizleitungsstörungen und 5. Arrhythmien aus den EKG-Informationen und über 6. Familienanamnese wurden dabei mit dem Punktescore 1 oder dem Punktescore 2 verschlüsselt angegeben.

Ein Score von 2 entsprach dabei einem Majorkriterium, ein Score von 1 bedeutete entsprechend ein Minorkriterium gemäß Task Force Kriterien [39].

Zum Erreichen der Diagnose ARVC war ein Score von  $\geq 4$  definiert, sodass die Kombination aus 2 Major-, 1 Major- und 2 Minor- oder aus 4 Minorkriterien die Diagnose sicherte.

Bei 15/24 ARVC Patienten lag der Studie zusätzlich ein molekulargenetischer Befund hinsichtlich einer Mutation in den Genloci für PKP-2 vor.

Für die Studienpopulation der Vergleichskollektive RVOT, Brugada und monomorphe VES lag die Information über die Kollektivzugehörigkeit ohne Punktescores vor.

### 3.2. Auswertung

Bei der Analyse der MR- Tomographien wurde zwischen quantitativen und qualitativen Parametern unterschieden.

Im Rahmen der quantitativen Auswertung wurden folgende Parameter erhoben: Für den rechten Ventrikel sind der rechtsventrikuläre enddiastolische und -systolische Diameter (RV-EDD, RV-ESD in mm), planimetrisch enddiastolische und -systolische Volumina (RV-EDV, RV-ESV in ml), Schlagvolumen (RV-SV in ml), Ejektionsfraktion (RV-EF in %), der rechtsatriale Diameter (RA-D in mm) und seine Fläche (RA-SQ in mm<sup>2</sup>), sowie die enddiastolischen und -systolischen Maße des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) in Form des maximalen Durchmessers (RVOT-EDD, RVOT-ESD in mm) und der Fläche (RVOT-EDSQ, RVOT-ESSQ in mm<sup>2</sup>) bestimmt worden.

Linksventrikulär sind analog zum rechten Ventrikel die enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Diameter und Volumina (LV-EDD, LV-ESD in mm und LV-EDV, LV-ESV in ml), das Schlagvolumen (LV-SV in ml) und die Ejektionsfraktion (LV-EF in %) bestimmt worden.

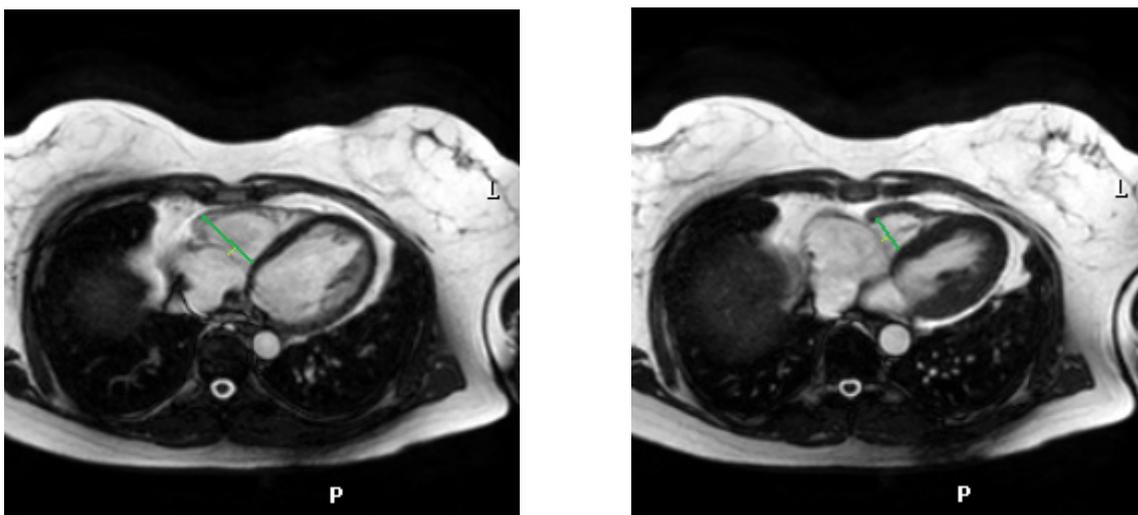
Darüber hinaus sind die Wandstärken des Septums (IVS in mm) und der linksventrikulären Lateralwand (LV-L in mm) erhoben worden. Im Rahmen der qualitativen Auswertung wurden die MRT-Untersuchungen von 2 erfahrenen Radiologen geblindet zur klinischen Diagnose ausgewertet. Dabei wurden folgende qualitative Parameter erhoben: Wandbewegungsstörungen (WBST) graduiert nach Hypo-/ A-/ Dyskinesie und Aneurysma (die Auswertung des Vergleichs mit den Detektionen der Ventrikulographie wurde nur nach der Präsenz der WBST ohne Graduierungen durchgeführt), fibrolipomatöser Myokardumbau (Fett mit Signalhyperintensität in den Turbo- Spin- Echo Sequenzen in der MRT) und Delayed Enhancement Late Enhancement (DE). Bei Abweichung der jeweiligen Befunde zwischen beiden Radiologen erfolgte eine Reevaluation mit anschließender Konsensusentscheidung.

### 3.2.1. Quantitative Parameter

Die Auswertung erfolgte an der Viewforum (Version Release 3.12 Philips, Best, the Netherlands) anhand der balanced FFE Cine Sequenzen. Die systolischen Werte sind dabei zum Zeitpunkt der maximalen Ventrikelkontraktion, die diastolischen zum Zeitpunkt der Enddiastole bestimmt worden. Die rechts- und linksventrikulären quantitativen Parameter sind analog zur Arbeit von Tandri et al. [53] bestimmt worden, rechtsventrikulär in axialer Schichtführung, linksventrikulär im short axis view.

#### 3.2.1.1. Rechter Ventrikel

Der RV-EDD wurde in den balanced FFE Cine Aufnahmen in der ersten axialen Schicht kaudal des linksventrikulären Ausflusstraktes ermittelt. Dabei wurde die Distanz von der Endokard-Cavum-Grenze der freien RV-Wand bis zum Endokard des Septums 1cm distal und parallel zur Trikuspidalklappe bestimmt [53] (**Abb.1**). Analog wurde in der aufgesuchten Schichtebene der RV-ESD bei Maximalkontraktion ermittelt [53] (**Abb.2**).



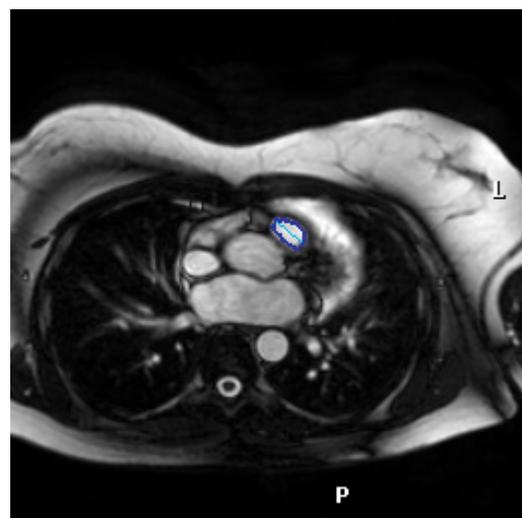
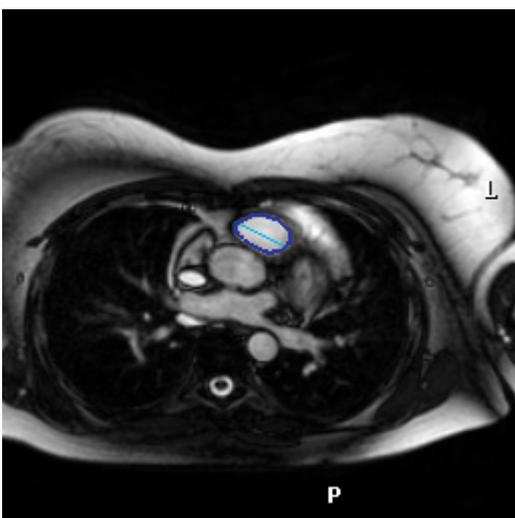
**Abb. 1/2:** **Abb.1** zeigt die Bestimmung des RV-EDD (grün) 1cm unterhalb der Trikuspidalklappe (hellgrünes Lot) und parallel zu dieser in der Enddiastole. **Abb.2** RV-ESD (grün).



**Abb. 3:** Ermittlung des RA-D (türkis) parallel zur Trikuspidalklappe bzw. zum RV-ESD in der Mitte des RA sowie Ermittlung des RA-SQ (blau) durch umfahren des Vorhofes.

In derselben Schicht erfolgte die Ermittlung der rechtsatrialen Parameter in der atrialen Diastole [53]. In der Mitte des Vorhofes wurde parallel zur Trikuspidalklappe bzw. zum RV-ESD die Distanz von der Lateralwand zum atrialen Septum bestimmt. Die atriale Fläche wurde in derselben Einstellung bestimmt (**Abb.3**).

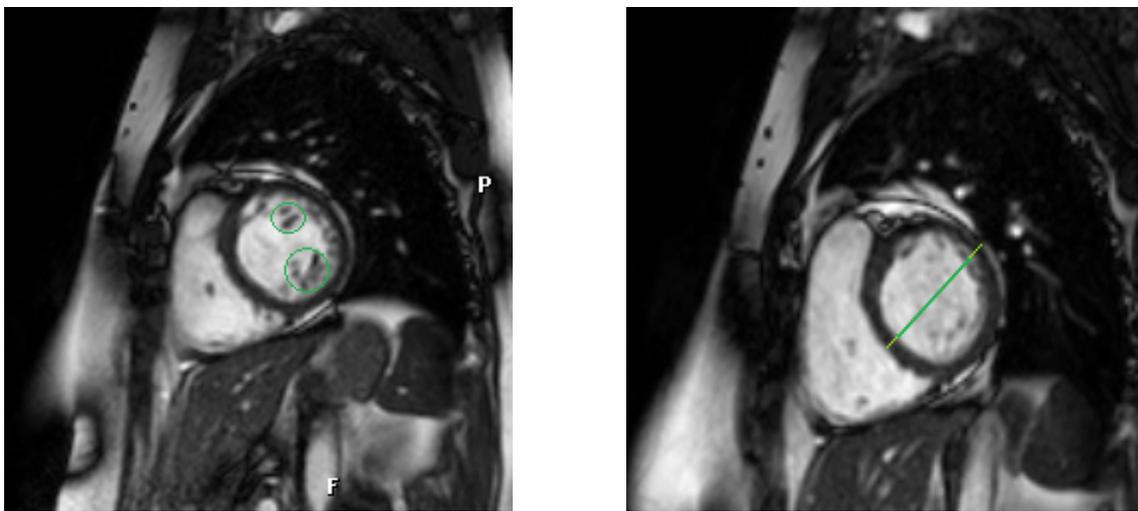
Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wurde in axialer Schichtorientierung eine Schichtebene kranial der gut sichtbaren Aortenklappe vermessen. Der RVOT-EDD und der RVOT-ESD waren dabei jeweils definiert als die Strecke mit der maximalen Ausdehnung im RVOT [53]. Zur Bestimmung der Fläche wurde die Endokardkontur des RVOT in beschriebener Einstellung umfahren [53] (**Abb.4/5**).



**Abb. 4/5:** Bestimmung von RVOT-EDD (türkis), RVOT-EDSQ (blau) in **Abb.4** und entsprechende Parameter RVOT-ESD (türkis), RVOT-ESSQ (blau) **Abb.5**.

### 3.2.1.2. Linker Ventrikel

Die quantitativen Parameter wurden linksventrikulär in der Kurzachsendarstellung (short axis view) ermittelt. Für den LV-EDD und den LV-ESD wurde jeweils die Schichtebene unmittelbar proximal der Papillarmuskeln (**Abb.7**) aufgesucht. In Verlängerung des enddiastolischen Durchmessers wurden die Wanddicken von Septum (IVS) und Lateralwand (LV-L) gemessen (**Abb.7**).



**Abb. 6/7:** In **Abb.6** ist die letzte Schicht unterhalb der Schicht in **Abb.7** gezeigt, die noch die Papillarmuskeln beinhaltet. Oberhalb dieser werden einheitlich in **Abb.7** der LV-EDD (grün) und jeweils in paralleler Verlängerung das IVS (hellgrün) und die LV-L (hellgrün) in der im Text beschriebenen Weise bestimmt. Analog wird in entsprechender Schichtebene endsystolisch der LV-ESD ermittelt.

### 3.2.1.3. Volumetrie

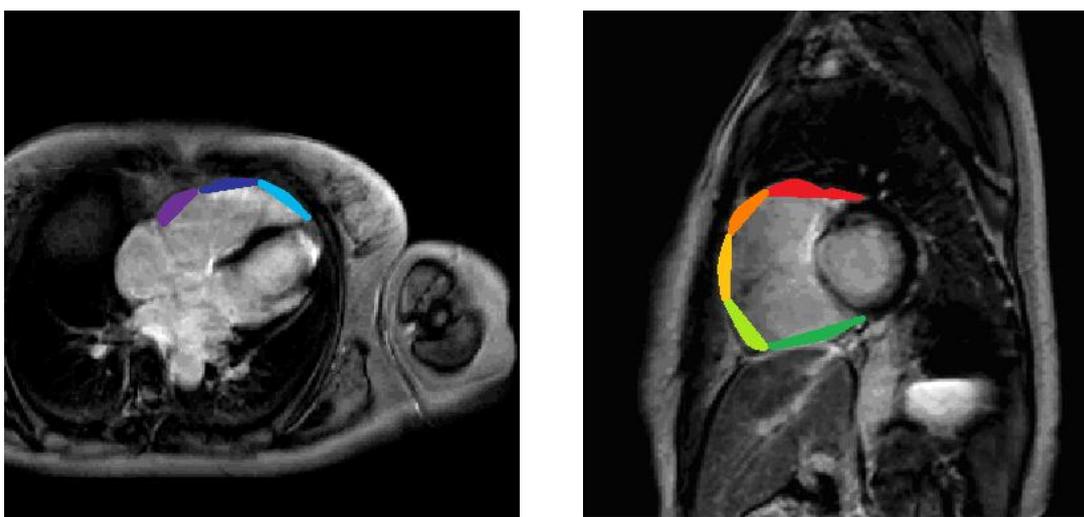
Die Volumina des rechten und linken Ventrikels sind auf Basis der bFFE Cine Aufnahmen jeweils in Enddiastole und Endsystole gemäß der „Simpson’s method“ [53] bestimmt worden. Dabei sind die Ventrikel-Cavum-Flächen für den rechten Ventrikel in axialer Schichtführung von kaudal nach kranial, für den linken Ventrikel in der kurzen Herzachse von apikal zur Basis vermessen und in Kenntnis der jeweiligen Schichtdicke die Ventrikelvolumina berechnet worden.

Für alle Werte sind zum Zweck der statistischen Vergleichbarkeit die Index-Werte berechnet worden, indem der Quotient aus dem jeweiligen quantitativen Wert und der Körperoberfläche des zugehörigen Patienten (KOF) ermittelt wurden [53]. Die KOF errechnete sich dabei nach der Formel von Dubois [53] auf der Basis von Körpergröße und Körpergewicht des jeweiligen Patienten:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = 0,007184 * \text{Körpergröße (cm)}^{0,725} * \text{Körpermasse (kg)}^{0,425}$$

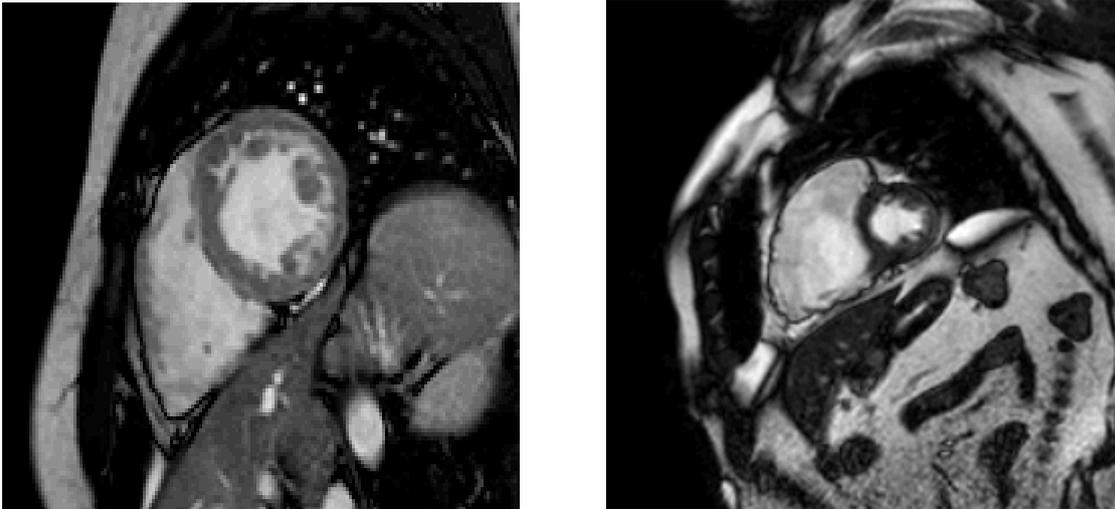
### 3.2.2. Qualitative Parameter

Die topographische Zuordnung der von den Auswertern beobachteten Wandbewegungsstörungen (WBST) und des fibrolipomatösen Myokardumbaus erfolgte für den rechten Ventrikel anhand des 15-Segmentmodells [50]. Dabei wurden in axialer Ebene jeweils drei Segmente definiert: Apex, Mittelsegment und Basis (**Abb.8**). Im Kurzachsenblick wurde der abgebildete Ventrikel in 5 Segmente unterteilt: anterior, anterolateral, lateral, inferolateral und inferior (**Abb.9**). Die Zuordnung der Befunde im Falle des LV erfolgte gemäß des 17 Segmentmodells nach Cerqueira et al. „Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart“ [9].



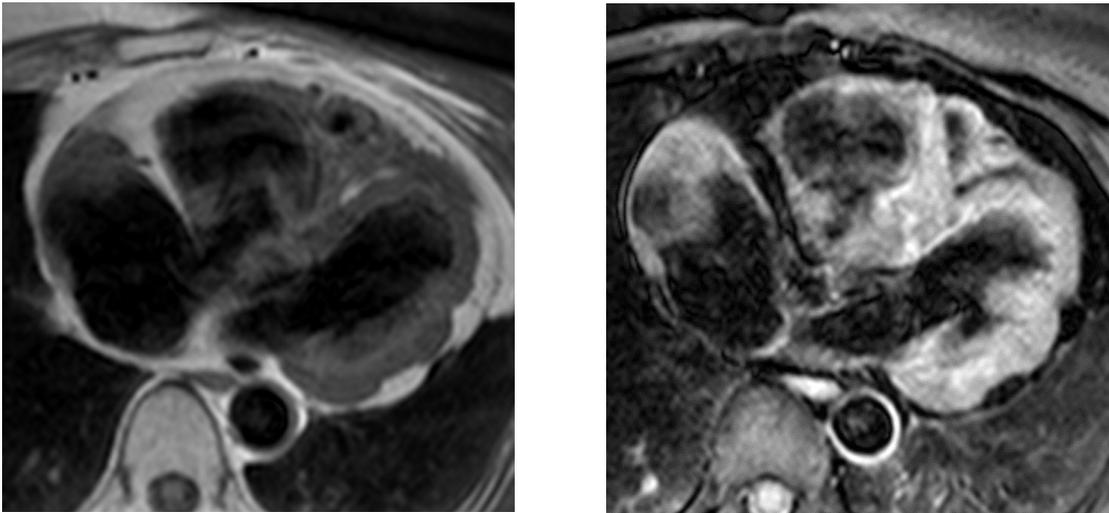
**Abb. 8/9:** Jeweils schematisch sind in **Abb.8** die axiale Unterteilung in Basis (lila), Mitte (dunkelblau) und Apex (türkis), in **Abb.9** die Aufteilung in anterior (rot), anterolateral (orange), lateral (gelb), inferolateral (hellgrün) und inferior (grün) des RV dargestellt.

Bei der Bewertung der Wandbewegungsstörungen (WBST) erfolgte eine Unterscheidung in 4 Schweregrade: Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie bis hin zum Aneurysma bzw. bulging [53]. Die Dyskinesie ist dabei definiert als systolische Wandausstülpung (**Abb.10**). Beim Aneurysma bleibt eine entsprechende Wandausstülpung auch in der Diastole bestehen [53] (**Abb.11**).



**Abb. 10/11:** **Abb.10** zeigt ein Bsp. für eine Dyskinesie; in der Systole wölbt sich die RV Lateralwand axial mittventrikulär im short axis view im anterolateralen Segment nach außen. **Abb.11** zeigt ein bulging axial mittventrikulär, im short axis view im inferioren Segment, das in der Diastole persistiert. Gleichzeitig globale Akinesie und zahlreiche microbulgings.

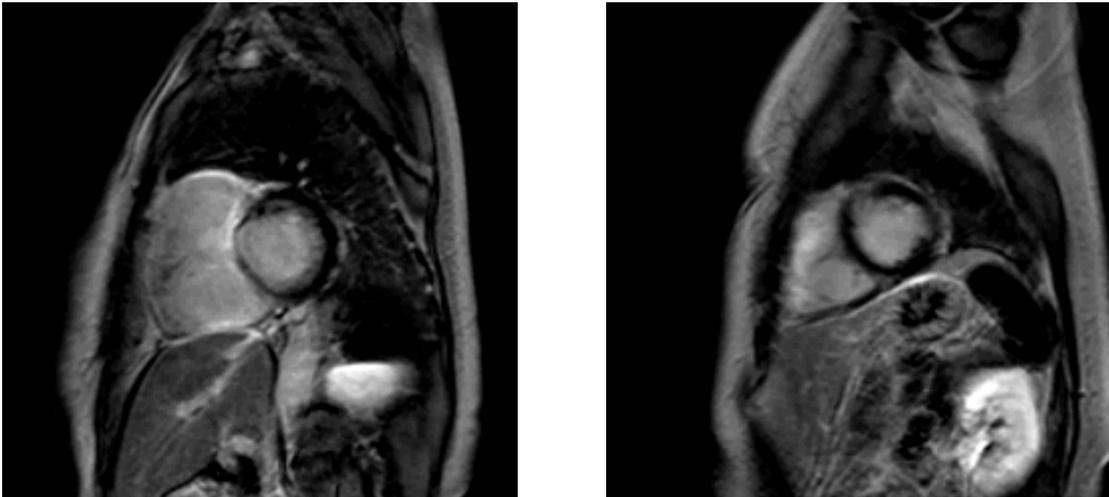
Als Zeichen des fibrolipomatösen Myokardumbaus wurden sowohl der myokardiale Fettnachweis in Form eines intramyokardialen fettisointensen Areals, eine unscharfe, ausgefranste Demarkation des epikardialen Fetts in den Turbo-Spin-Echo Sequenzen (Black Blood, BB) als auch ein fleckförmiges oder lineares, nicht infarkttypisches, myokardiales delayed Enhancement gewertet. Im Falle des Fettnachweises in den Turbo- Spin- Echo Sequenzen wurde bei einer korrespondierenden Signalauslöschung in der Fettsuppression der Befund der Graduierungsstufe mit höchster diagnostischer Sicherheit zugewiesen (**Abb.12/13**). Eine Sequenz mit Fettsuppression (FS) lag allerdings nur bei 73 Patienten vor.



**Abb. 12/13:** Beispiele für eine TSE-BB-Sequenz ohne FS links (Abb.12) und mit Fettsuppression (FS) rechts in Abb.13; Beispiel mit ausgefränkter Demarkation von Myokard und epikardialem Fett im Bereich der freien RV-Wand und fokaler Fetteinlagerung apikal rechtsventrikulär septal.

Absteigend folgten die Graduierungsstufen „sicherer Fettnachweis“, definiert durch eindeutige Demarkation eines fettisointensen Areals in den Turbo- Spin- Echo Sequenzen (Black Blood, BB) mit eindeutiger Abgrenzbarkeit gegenüber dem epikardialen Fett aber fehlender korrelierender Aufnahme mit Fettsuppression, „unsicherer Fettnachweis“, definiert durch eine Demarkation eines fettisointensen Areals in den Turbo- Spin- Echo Sequenzen (Black Blood, BB) mit uneindeutiger Abgrenzbarkeit gegenüber dem epikardialen Fett, und „kein Fettnachweis“. Es lagen damit auch für diesen qualitativen Parameter vier Ausprägungsgrade vor.

Das Delayed Enhancement wurde anhand der 3 Kategorien sicheres Delayed Enhancement, unsicheres Delayed Enhancement und kein Delayed Enhancement in den jeweiligen Segmenten klassifiziert (**Abb.14/15**).



**Abb. 14/15:** Beispiele für Delayed Enhancements in DE-Sequenzen, hier 3D Scar; in **Abb.14** zeigt sich basal im anterioren Segment eine Signalhyperintensität, in **Abb.15** ist eine Signalhyperintensität mittventrikulär im lateralen Segment zu sehen.

Das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dilatation wurde basierend auf dem Parameter Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens als Index RV-EDVI analog zu Tandri et al. [57] anhand vorliegender geschlechtsspezifischer cut-off-Werte ( $82 \pm 16,2 \text{ ml/m}^2$  für Männer und  $68,6 \pm 14 \text{ ml/m}^2$  für Frauen) definiert.

### **3.3. Statistische Methoden der 5 Fragestellungen**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS (Version 16.0). Die zur Bearbeitung der 5 formulierten Fragestellungen verwendeten statistischen Verfahren werden im Folgenden einzeln aufgeführt.

#### **1. Fragestellung:**

**Rolle der MRT in der Diagnosestellung der ARVC hinsichtlich der Verteilung der quantitativen und qualitativen MR- Parameter auf die Diagnosegruppen:**

Für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität der genannten qualitativen Parameter wurde das Hauptkollektiv ARVC dem Vergleichskollektiv aus RVOT, Brugada und VES gegenübergestellt.

Zur Überprüfung der quantitativen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen Hauptkollektiv und den jeweiligen Vergleichskollektiven (V.a. ARVC; Pos.Fam. ARVC; RVOT; Brugada; VES) wurden Oneway Anova und Post Hoc-Analyse nach Bonferroni verwendet.

#### **2. Fragestellung:**

**Untersuchung auf Übereinstimmung zwischen MRT- Detektion der qualitativen Parameter (Fett; WBST; RV-EDVI) mit dem kardiologischen Referenzstandard (Endomyokardbiopsie; WBST, Dilatation in RV-Ventrikulographie):**

Grundlage der Betrachtung war ein Kollektiv aus 68 Patienten, bestehend aus den Diagnosegruppen ARVC mit n=24, V.a. ARVC und Pos.Fam. ARVC mit jeweils n=22 Patienten.

Sensitivität und Spezifität der MRT in der Detektion der qualitativen Parameter Fett/ fibrolipomatöser Myokardumbau, WBST (qualitativ nominal ohne Graduierung), RVEDVI- Dilatation (qualitativ nominal oberhalb der cut off-

Werte nach Tandri et al. [57]) wurden im Vergleich zum kardiologischen Referenzstandard ermittelt.

### **3. Fragestellung:**

#### **Anzahl der mittels zusätzlicher MRT- Diagnostik in das ARVC- Kollektiv überführten Patienten aus den Vergleichskollektiven:**

Bei dieser Fragestellung wurde der zusätzliche Nutzen der MRT in der Diagnosestellung der ARVC ermittelt, indem für jeden Patienten der Vergleichskollektive der Punktescore nach Task Force [39] unter Ausschluss der kardiologischen Daten aus Ventrikulo- und Echokardiographie aber Einbezug der Daten aus der MRT- Untersuchung errechnet wurde. Dabei wurde die Anzahl der Patienten ermittelt, bei denen basierend auf den Befunden aus EKG, Familienanamnese und MRT ein Punktescore von >4 erreicht wurde und die folglich zusätzlich der Diagnose einer ARVC zugeordnet werden konnten. Für diese zentrale Fragestellung wurde unter Anderem im Rahmen dieser Studie die Möglichkeit der MRT, das Myokard im Rahmen der kontrastmittelgestützten Aufnahme mit Inversions- Erholungstechnik (IR) 12- 15 Minuten nach Kontrastmittelapplikation (DE) und der Turbo- Spin- Echo- Black-Blood- Sequenzen zu charakterisieren, genutzt. Die Wertung der Informationen zum Myokard aus der MRT wurde erhoben, indem die Detektion fibrolipomatösen Myokardumbaus als Majorkriterium der Kategorie II. Gewebecharakterisierung der Ventrikelwand aus den Task Force Kriterien [39] analog zum Nachweis fibrolipomatösen Myokardumbaus in der Endomyokardbiopsie eingeordnet wurde.

Wir wollten damit der täglichen Praxis in der Klinik entsprechen, in der innerhalb der Befundung einer MRT mit der Fragestellung nach Hinweisen auf eine ARVC die Beurteilung fibrolipomatösen Myokardumbaus in Form eines Delayed Enhancements eine zentrale Rolle spielt. Dennoch ist deutlich anzumerken, dass außerhalb dieser Fragestellung und außerhalb dieser Studie nur der Nachweis fibrolipomatösen Myokardumbaus durch Endomyokardbiopsie einem Majorkriterium nach Task Force Kriterien entspricht [39].

#### **4. Fragestellung:**

**Anzahl richtig diagnostizierter ARVC- Fälle durch MRT (unter Einbezug der klinischen Daten mit Ausschluss der kardiologischen Bildgebung und Endomyokardbiopsie) innerhalb der Diagnosegruppe ARVC basierend auf den Task Force Kriterien:**

Methodisch war die Vorgehensweise vergleichbar mit der vorherigen Fragestellung.

Unter erneutem Ausschluss der Daten aus Ventrikulo- und Echokardiographie wurde nach Task Force Kriterien [39] die Anzahl der Patienten im ARVC-Kollektiv ermittelt, die aus MRT, EKG und Familienanamnese einen Punktescore von  $\geq 4$  erreichten.

#### **5. Fragestellung:**

**Auswirkungen einer Mutation im PKP-2 Gen auf den Phänotyp bei ARVC. Signifikanzprüfung für quantitative Parameter:**

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp hinsichtlich der Manifestation der qualitativen Parameter Fett, DE, WBST, Dilatation (RVEDVI qualitativ nominal [57]), eingeschränkte Ejektionsfraktion wurde für beide Subkollektive (PKP-2 positive ARVC und PKP-2 negative ARVC) tabellarisch durch deskriptive Statistik dargestellt.

Für die Überprüfung der quantitativen Parameter auf signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Mutation im PKP-2 Gen wurden erneut One-way Anova und Post Hoc- Analyse nach Bonferroni angewendet.

## **4. Ergebnisse**

Die verwendete Kollektivgröße weicht innerhalb einiger Fragestellungen von der des Methodikteils ab. Zu erklären ist dies dadurch, dass im Gegensatz zur Diagnose ARVC durch MRT (4. Fragestellung) zur Detektion von einzelnen, pathomorphologischen Parametern der ARVC in der MRT nicht alle in dieser Studie zur Vollständigkeit geforderten Sequenzen benötigt werden. Im Sinne eines einheitlichen Untersuchungsprotokolls können daher für die Auswertung des jeweiligen Einzelparameters alle diejenigen Patienten innerhalb der einzelnen Kollektive eingeschlossen werden, die eine Sequenzvollständigkeit bezüglich des untersuchten Einzelparameters aufweisen.

### **4.1. Rolle der MRT in der Diagnosestellung der ARVC hinsichtlich der Verteilung der quantitativen und qualitativen MR- Parameter auf die Diagnosegruppen**

#### **4.1.1. Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede der quantitativen Parameter zwischen den 6 Diagnosegruppen**

Die signifikant unterschiedlichen quantitativen Parameter im jeweiligen interkollektiven Vergleich des Hauptkollektivs ARVC mit den einzelnen 5 Vergleichskollektiven werden zur besseren Gesamtübersicht tabellarisch durch Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen mit entsprechender Kennzeichnung dargestellt (**Tab.2**):

Parameter	ARVC (Mittelwert ±Standard- abweichung)	V.a.ARVC	Pos.Fam.ARVC	RVOT	Brugada	VES
<b>RV-EDV</b> (ml)	252,3 ± 89,9	192,3 ± 76,7 *	177,4 ± 31,9 #	175,9 ± 47,2 #	165,7 ± 44,1 #	159,2 ± 38,6 #
<b>RV-ESV</b> (ml)	158,6 ± 82,5	102,9 ± 59,7 #	83,5 ± 21,4 #	85,2 ± 31,5 #	81,8 ± 26,6 #	69,5 ± 16,4#
<b>RV-EF</b> (%)	40,6 ± 12	48,6 ± 8,4 *	53,5 ± 6,5 #	52,4 ± 6,6 #	51,2 ± 6 #	56 ± 6 #
<b>RV-SV</b> (ml)	93,6 ± 20,6	89,3 ± 23,3	94 ± 17	90,6 ± 20,4	83,9 ± 20,7	89,7 ± 26,2
<b>RV-EDD</b> (mm)	52,5 ± 8,3	44,9 ± 8,3 #	43,1 ± 6,2 #	46,3 ± 5,9	41,6 ± 6,1#	41,1 ± 5,2#
<b>RV-ESD</b> (mm)	46,1 ± 11,8	35,7 ± 9,5 #	31,9 ± 5,1 #	34,6 ± 6 #	33,3 ± 6,1#	30,4 ± 4,5#
<b>RA-D</b> (mm)	59,9 ± 8,4	55,2 ± 9	55,2 ± 6,2	54,5 ± 7,4	55 ± 7,5	53,7 ± 8,4
<b>RA-SQ</b> (mm <sup>2</sup> )	2345,1 ± 568	2132,3 ± 604,3	2044,5 ± 380	2082,8 ± 434,3	2017 ± 383,1	1867,8 ± 453,1
<b>RVOT-EDD</b> (mm)	63,3 ± 11,1	58,3 ± 9,2	57,1 ± 8,8	57,2 ± 12,5	52,6 ± 7,3 *	54 ± 10,5
<b>RVOT-ESD</b> (mm)	49,3 ± 13,2	41,8 ± 7,6	38,5 ± 5,4 #	37,9 ± 6 #	36,8 ± 5,8#	36,9 ± 7,2 #
<b>RVOT-EDSQ</b> (mm <sup>2</sup> )	1836,7 ± 676,4	1448,3 ± 435	1327 ± 342,7 #	1333,2 ± 364,1 #	1212,9 ± 238,1#	1137,1 ± 419,2 #
<b>RVOT-ESSQ</b> (mm <sup>2</sup> )	1257,8 ± 663,4	821 ± 296,8 #	686,7 ± 180,8 #	709,6 ± 216 #	717,2 ± 139,4#	590,3 ± 206,5 #

**Tabelle 2:** Mittelwerte mit Standardabweichungen für die quantitativen Parameter des RV; Signifikanzanalyse nach Post Hoc Bonferroni mit \*: **p < 0.05**; #: **p < 0.01**; statistisch signifikante Unterschiede sind mit Symbol gekennzeichnet (\*; #); Vergleiche zwischen ARVC mit jeweiligem Vergleichskollektiv.

Mit wenigen Ausnahmen unterscheiden sich alle rechtsventrikulären quantitativen Parameter im Vergleich zwischen Patienten mit einer ARVC mit den 5 Vergleichskollektiven statistisch signifikant. Somit sind RV-EDV, RV-ESV, RV-EF, RV-EDD, RV-ESD, RVOT-ESD, RVOT-EDSQ und RVOT-ESSQ im ARVC-Kollektiv statistisch signifikant unterschiedlich gegenüber V.a. ARVC, Pos.Fam. ARVC, RVOT, Brugada und VES. Die angeführten Parameter sind zwischen diesen Diagnosegruppen statistisch hoch signifikant (#), abgesehen vom Vergleich zwischen ARVC und V.a. ARVC für das RV-EDV und die RV-EF mit statistischer Signifikanz (\*). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hinsichtlich des RSV, des RAD und der RASQ. Der RVOT-EDD zeigt lediglich statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich ARVC mit Brugada. Innerhalb des Vergleichskollektiv haben sich für die aufgeführten rechtsventrikulären Parameter zwischen den Diagnosegruppen in einer post hoc Analyse nach Bonferroni keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt.

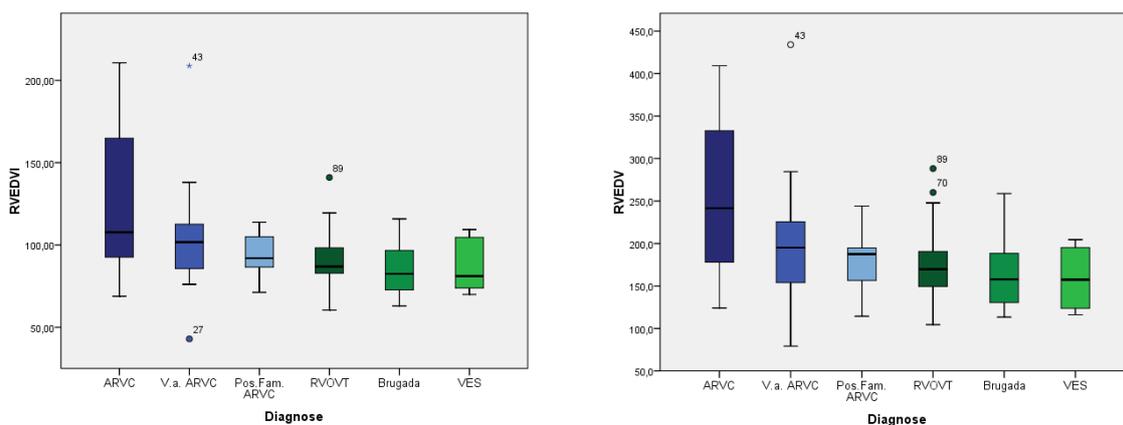
Für die linksventrikulären quantitativen Parameter war in keiner der möglichen interkollektiven Vergleichskonstellationen ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

Zur Veranschaulichung der aus Tabelle 2 ersichtlichen statistisch signifikanten Unterschiede rechtsventrikulärer quantitativer Parameter werden das RV-EDV mit entsprechendem Index, die RV-EF sowie die RVOT-EDSQ und RVOT-ESSQ exemplarisch in Form von Box-and-Whiskers-Plots graphisch dargestellt. Somit soll graphisch repräsentativ eine Auswahl der statistisch signifikant unterschiedlichen Parameter einerseits aus dem Bereich der planimetrisch ermittelten Funktionsparameter des RV sowie andererseits aus dem Bereich des RVOT dargestellt werden.

Das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen ist demnach im Falle einer vorliegenden ARVC statistisch signifikant größer als das der Vergleichskollektive.

Im Einzelnen stellen sich die Signifikanzen folgendermaßen dar:

Für den Vergleich ARVC - V.a. ARVC ist  $p=0,032$ . Für die p-Werte mit  $p=0,003$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,007$  für die Vergleiche ARVC zu Pos.Fam. ARVC, RVOT, Brugada, VES in entsprechender Reihenfolge liegt ein statistisch hochsignifikanter Unterschied vor. Für das RV-EDV ergibt sich ein Mittelwert von 252 ml mit einer Standardabweichung von  $\pm 90$  ml (**Grafik 2**).



**Grafik 1/2:** Box-and-Whiskers-Plot: RV-EDVI und RV-EDV.

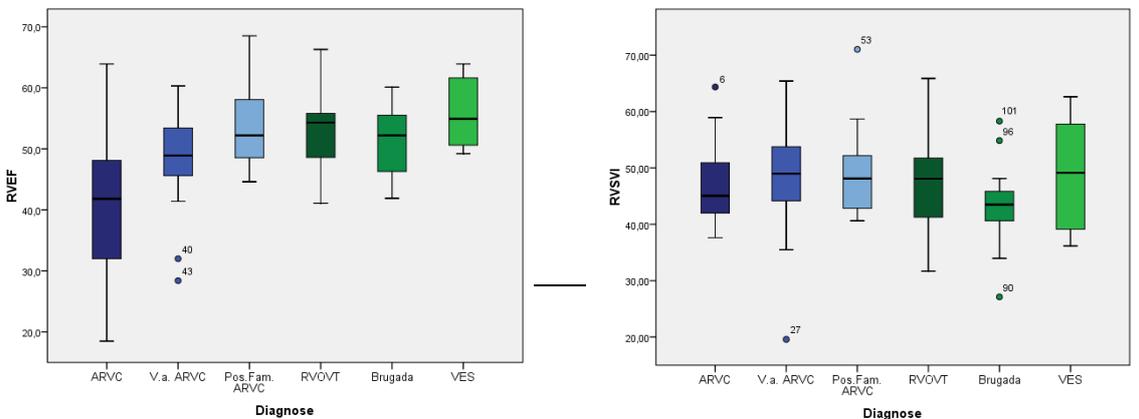
Im Sinne der Eliminierung von Einflussvariablen in Form des Körpergewichts sowie der Körpergröße ist parallel als **Grafik 1** der entsprechende Index im Vergleich aufgeführt. Das enddiastolische Volumen ist hier auf die BSA bezogen worden.

Zum Vergleich eines statistisch signifikanten Parameters mit einem nicht-signifikanten wird die RV-EF dem RV-SVI graphisch gegenübergestellt (**Grafik 3/4**). Die Ejektionsfraktion ist durchgängig statistisch signifikant niedriger bei Patienten mit einer ARVC im Vergleich zu den anderen untersuchten Krankheitsentitäten (V.a. ARVC; Pos.Fam. ARVC; RVOT; Brugada; VES; **Tab. 2; Grafik 3**).

Parameter	ARVC (Mittelwert ± SD)	V.a.ARVC	Pos.Fam.ARVC	RVOT	Brugada	VES
RV-EF (%)	40,6 ± 12	48,6 ± 8,4 *	53,5 ± 6,5 #	52,4 ± 6,6 #	51,2 ± 6 #	56 ± 6 #
RV-SV (ml)	93,6 ± 20,6	89,3 ± 23,3	94 ± 17	90,6 ± 20,4	83,9 ± 20,7	89,7 ± 26,2

**Auszug aus Tabelle 2:** Mittelwerte mit Standardabweichungen für die quantitativen Parameter RV- EF und RVSV; Signifikanzanalyse nach Post Hoc Bonferroni mit \*:  $p < 0.05$ ; #:  $p < 0.01$ ; statistisch signifikante Unterschiede sind mit Symbol gekennzeichnet (\*; #) Vergleiche zwischen ARVC mit jeweiligem Vergleichskollektiv.

Die RV-EF liegt für ARVC- Patienten in dieser Studie im Mittel bei 40,6 % ± 12 % (Tab. 2; Grafik 3).

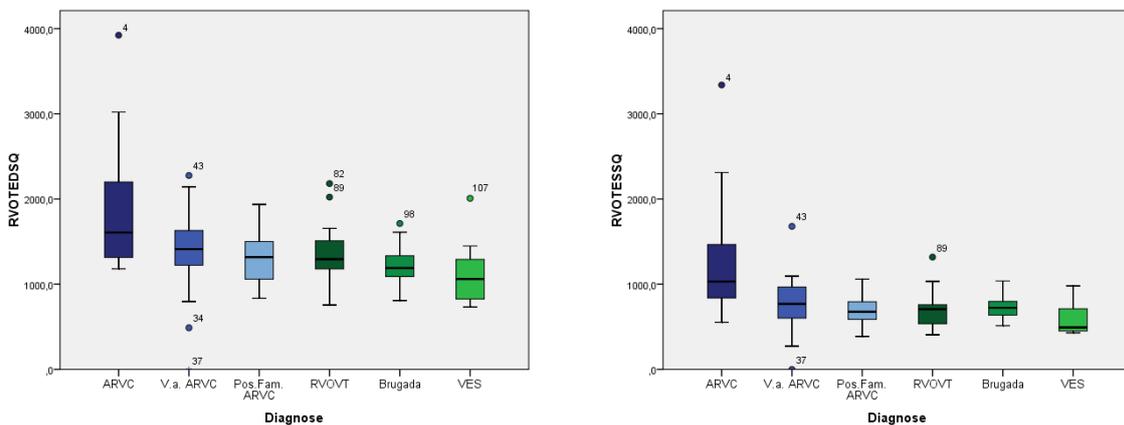


**Grafik 3/4:** Box-and-Whiskers-Plot: RV-EF und RV-SVI.

Bei der Untersuchung der Ejektionsfraktionseinschränkung weichen 2 Patienten aus dem Kollektiv V.a. ARVC deutlich über die Standardabweichung hinaus vom Mittelwert ab. Mit Vorgriff auf die Fragestellung 3, die die Überführbarkeit der ARVC- verdächtigen Patienten zur gesicherten Diagnose ARVC untersucht, handelt es sich bei dem Patienten mit der deutlichsten Ejektionsfraktionseinschränkung innerhalb des V.a. ARVC-Kollektivs (EF 28%) um den Patienten

6 aus **Tabelle 12**, der unter Fragestellung 3 durch die zusätzliche MRT einen Task Force Score von 3 erreicht und somit hochgradig verdächtig wird auf eine ARVC.

Die enddiastolische Ausflusstraktfläche, RVOT-EDSQ, ist statistisch signifikant unterschiedlich im ARVC-Kollektiv gegenüber den jeweiligen Vergleichskollektiven mit p-Werten für RVOT-EDSQ von  $p < 0,006$  gegenüber den anderen Krankheitsentitäten mit Ausnahme des Vergleiches zwischen ARVC und V.a. ARVC mit  $p = 0,087$  (**Grafik 5**). Die RVOT-ESSQ ist statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zwischen ARVC-Kollektiv und den anderen Krankheitsentitäten mit p-Werten für RVOT-ESSQ von  $p < 0,004$  (**Grafik 6**).



**Grafik 5/6:** Box-andWhiskers-Plot: RVOT-EDSQ und RVOT-ESSQ.

#### 4.1.2. Prävalenz, Sensitivität und Spezifität der qualitativen Parameter

Bei diskrepanter Interpretation eines der qualitativen Parameter in 14 der 113 Patienten erfolgte die anschließende Festlegung auf das Vorliegen des entsprechenden Merkmals im Konsensus. Die 14 Konsensusentscheidungen verteilten sich dabei auf die Diagnosegruppen ARVC; V.a. ARVC; Pos.Fam. ARVC; RVOT; Brugada; VES in genannter Reihenfolge mit  $n=6$ ; 5; 2; 1; 0; 0.

Untersucht wurde unter dieser Fragestellung die Verteilung der qualitativ nominal ausgewerteten Parameter in Form der fibrolipomatösen Myokardumwandlung durch Nachweis von Fett in Turbo-Spin-Echo-Black-Blood-Sequenzen sowie durch Delayed Enhancement in kontrastmittelgestützten Gradientenechosequenzen mit Inversions-Erholungstechnik (IR) 12-15 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation, in Form der Wandbewegungsstörungen WBST (die Graduierungen Hypo-/A-/Dyskinesie und Aneurysma sind als Detektion gewertet worden in **Tabelle 3a**; **Tabelle 3b** gibt eine Übersicht über die Verteilung der Graduierungen der WBST) sowie in Form der Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI mit den beschriebenen cut-off-Werten nach Tandri et al. [57] auf die 6 Diagnosegruppen.

Die qualitativen Parameter Fett (fibrolipomatöser Myokardumbau) und Delayed Enhancement DE werden MR-tomographisch im ARVC Kollektiv im Vergleich zu den qualitativen Parametern Wandbewegungsstörungen WBST und Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI-Dilatation seltener detektiert und zeigen mit 41,7% für Fett und 36,4% für DE im Vergleich zu WBST mit 62,5% und RV-EDVI mit 73,9% niedrigere Prävalenzen (**Tab.3a**). Gemeinsam ist beiden Parametern des fibrolipomatösen Myokardumbaus sowie den Wandbewegungsstörungen WBST eine Prävalenz von 0% in den Kollektiven Brugada und VES. Unter dem methodischen Ansatz, die drei zuletzt tabellarisch angeführten Vergleichskollektive als einheitliches Vergleichskollektiv der ARVC gegenüberzustellen, zeigen Fett und DE als Nachweis eines fibrolipomatösen Myokardumbaus sowie die Wandbewegungsstörungen WBST niedrige Detektionsraten im Vergleichskollektiv (RVOT; Brugada; VES), für das Delayed Enhancement stellen wir sogar keine Detektion im Vergleichskollektiv fest (**Tab.3a**; **Tab.4**). Die Wandbewegungsstörungen WBST zeigen somit verglichen mit den Parametern des fibrolipomatösen Myokardumbaus „Fett“ und „Delayed Enhancement“ vergleichbar niedrige Detektionen im Vergleichskollektiv (RVOT; Brugada; VES) bei gleichzeitig höherer Detektionsrate im ARVC- Kollektiv (**Tab.3a**; **Tab.4**).

<b>Parameter- prävalenz in der MRT in %</b>  (absolute Detektionen des Parameters in der MRT)	<b>ARVC</b>  (n=24 Patienten)	<b>V.a. ARVC</b>  (n=22 Patienten)	<b>Pos. Fam. ARVC</b>  (n=22 Patienten)	<b>RVOT</b>  (n=22 Patienten)	<b>Brugada</b>  (n=15 Patienten)	<b>VES</b>  (n=8 Patienten)
<b>Fett</b>	<b>41,7</b> (10/24)	<b>4,5</b> (1/22)	<b>9,5</b> (2/21)	<b>4,5</b> (1/22)	<b>0</b> (0/15)	<b>0</b> (0/8)
<b>DE</b>	<b>36,4</b> (4/11)	<b>5,9</b> (1/17)	<b>5,3</b> (1/19)	<b>0</b> (0/16)	<b>0</b> (0/14)	<b>0</b> (0/4)
<b>WBST</b>	<b>62,5</b> (15/24)	<b>31,8</b> (7/22)	<b>4,5</b> (1/22)	<b>9,1</b> (2/22)	<b>0</b> (0/15)	<b>0</b> (0/8)
<b>RV-EDVI</b>	<b>73,9</b> (17/23)	<b>68,4</b> (13/19)	<b>57,9</b> (11/19)	<b>50</b> (11/22)	<b>20</b> (3/15)	<b>37,5</b> (3/8)

**Tabelle 3a:** Prävalenzen und absolute Werte der detektierten qualitativen Parameter in der MRT in den Diagnosegruppen.

Die Verteilung der in dieser Studie untersuchten Graduierungen der Wandbewegungsstörungen (Hypo-, A-, Dyskinesie und Aneurysma/ bulging) ist ergänzend in **Tabelle 3b** dargestellt:

<b>Graduierte WBST in der MRT</b> in % der WBST gesamt  (absolute Detektionen in der MRT)	<b>ARVC</b> (n=24 Patienten)  <b>15 WBST</b>	<b>V.a. ARVC</b> (n=22 Patienten)  <b>7 WBST</b>	<b>Pos. Fam. ARVC</b> (n=22 Patienten)  <b>1 WBST</b>	<b>RVOT</b> (n=22 Patienten)  <b>2 WBST</b>	<b>Brugada</b> (n=15 Patienten)  <b>0 WBST</b>	<b>VES</b> (n=8 Patienten)  <b>0 WBST</b>
<b>Hypokinesie</b>	<b>0</b> (0/15)	<b>0</b> (0/7)	<b>0</b> (0/1)	<b>100</b> (2/2)	0	0
<b>Akinesie</b>	<b>20</b> (3/15)	<b>0</b> (0/7)	<b>0</b> (0/1)	<b>0</b> (0/2)	0	0
<b>Dyskinesie</b>	<b>6,7</b> (1/15)	<b>71,4</b> (5/7)	<b>0</b> (0/1)	<b>0</b> (0/2)	0	0
<b>Aneurysma</b>	<b>73,3</b> (11/15)	<b>28,6</b> (2/7)	<b>100</b> (1/1)	<b>0</b> (0/2)	0	0

**Tabelle 3b:** Prävalenzen und Absolutwerte der graduierten WBST (Hypo-, A-, Dyskinesie und Aneurysma) .

Im ARVC-Kollektiv werden in erster Linie hochgradige Wandbewegungsstörungen in Form des Aneurymas mit 11/15 detektierten WBST befundet. Im Verdachtskollektiv führen die Dyskinesien mit 5/7 der detektierten WBST. Im RVOT-Kollektiv werden ausschließlich leichtgradige Wandbewegungsstörungen in Form der Hypokinesie nachgewiesen (**Tab. 3b**).

Die niedrigen Detektionen des fibrolipomatösen Myokardumbaus durch Fettnachweis und Delayed Enhancement in den 5 Vergleichskollektiven sind im interkollektiven Vergleich in den ARVC-assoziierten Kollektiven (V.a. ARVC; Pos.Fam. ARVC) relativ am höchsten.

Die gleiche Tendenz beobachtet man im Zusammenhang mit den Detektionen für Wandbewegungsstörungen (**Tab.3a**). RV-EDVI- Dilatation zeigt mit 73,9 % die höchste Prävalenz, wobei die Detektionsraten in den Vergleichskollektiven deutlich höher als bei den 3 erstgenannten, qualitativen Parametern sind (**Tab.3a**). Durch die Gegenüberstellung des ARVC-Kollektivs und des Vergleichskollektivs aus (RVOT, Brugada, VES) ergibt sich als Fortsetzung der

**Tab.3a** folgende Prävalenz für die qualitativen Parameter in beiden Kollektiven (**Tab.4**):

<b>Parameter- prävalenz in der MRT in %</b>  (absolute Detektionen des Parameters in der MRT)	<b>ARVC</b>  (n=24 Patienten)	<b>Vergleichskollektiv</b> (RVOT, Brugada, VES)  (n=45 Patienten)
<b>Fett</b>	<b>41,7</b> (10/24)	<b>2,2</b> (1/45)
<b>DE</b>	<b>36,4</b> (4/11)	<b>0</b> (0/34)
<b>WBST</b>	<b>62,5</b> (15/24)	<b>4,4</b> (2/45)
<b>RV-EDVI</b>	<b>73,9</b> (17/23)	<b>37,8</b> (17/45)

**Tabelle 4:** Prävalenzen und absolute Werte der detektierten qualitativen Parameter in der MRT im ARVC- und im Vergleichskollektiv.

Anhand der Aufteilung in Hauptkollektiv ARVC und Vergleichskollektiv (RVOT, Brugada, VES) lässt sich aus der Prävalenz der absoluten Detektionen des jeweiligen Einzelparameters in den beiden Diagnosegruppen die Sensitivität und Spezifität des Einzelparameters errechnen und damit eine Aussage über die Wertigkeit des Einzelparameters in der Diagnosefindung der ARVC sowie in der Abgrenzung gegenüber den drei Differentialdiagnosen treffen. Die Sensitivität und Spezifität ist für jeden Parameter tabellarisch (**Tab. 5, 6, 7, 8**) dargestellt.

Für den Parameter „Fett“ (fibrolipomatöser Myokardumbau) ergibt sich eine bereits beschriebene Sensitivität von 41,7% gegenüber einer Spezifität von 97,8% (**Tab.5**).

Parameter: <b>Fett</b> (fibrolipomatöser Myokardumbau)	Parameternachweis positiv	Parameternachweis negativ	Summe	
<b>ARVC</b> (n=24 Patienten)	<b>10</b>	14	24	<b>Sensitivität</b> (10/24) <b>41,7%</b>
<b>Vergleichskollektiv</b> (n=45 Patienten)	1	<b>44</b>	45	<b>Spezifität</b> (44/45) <b>97,8</b>

**Tabelle 5:** Sensitivität und Spezifität des Parameters Fett (i.e. fibrolipomatöser Umbau).

In dieser Konstellation ergibt sich für das Delayed Enhancement (DE) eine Sensitivität von 36,4% und eine Spezifität von 100% (**Tab.6**).

Parameter: <b>DE</b> (fibrolipomatöser Myokardumbau)	Parameternachweis positiv	Parameternachweis negativ	Summe	
<b>ARVC</b> (n=11 Patienten)	<b>4</b>	7	11	<b>Sensitivität</b> (4/11) <b>36,4%</b>
<b>Vergleichskollektiv</b> (n=34 Patienten)	0	<b>34</b>	34	<b>Spezifität</b> (34/34) <b>100%</b>

**Tabelle 6:** Sensitivität und Spezifität des Parameters DE.

Für den Parameter Wandbewegungsstörungen WBST (qualitativ nominal ohne Graduierungen) erhalten wir aus den Daten der Studie eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 95,6% (**Tab.7**).

Parameter: <b>WBST</b>	Parameternachweis positiv	Parameternachweis negativ	Summe	
<b>ARVC</b> (n=24 Patienten)	<b>15</b>	9	24	<b>Sensitivität</b> (15/24) <b>62,5%</b>
<b>Vergleichskollektiv</b> (n=45 Patienten)	2	<b>43</b>	45	<b>Spezifität</b> (43/45) <b>95,6%</b>

**Tabelle 7:** Sensitivität und Spezifität des Parameters WBST.

Für den Parameter Dilatation des RV-EDVI, der hier qualitativ nominal gewertet wird ab Werten oberhalb der im Methodikteil nach Tandri et al. [57] zugrunde gelegten cut-off-Werte, errechnet sich eine Sensitivität von 73,9% gegenüber einer Spezifität von 62,2% (**Tab.8**).

Parameter: <b>RV-EDVI</b>	Parameternachweis positiv	Parameternachweis negativ	Summe	
<b>ARVC</b> (n=23 Patienten)	<b>17</b>	6	23	<b>Sensitivität</b> (17/23) <b>73,9%</b>
<b>Vergleichskollektiv</b> (n=45 Patienten)	17	<b>28</b>	45	<b>Spezifität</b> (28/45) <b>62,2%</b>

**Tabelle 8:** Sensitivität und Spezifität des Parameters RV-EDVI- Dilatation.

**4.2. Untersuchung auf Übereinstimmung zwischen MRT- Detektion der qualitativen Parameter (Fett; WBST; RV-EDVI- Dilatation) mit dem kardiologischen Referenzstandard (Endomyokardbiopsie; WBST, Dilatation in RV- Ventrikulographie)**

Für den Parameter „Fett“ (fibrolipomatöser Myokardumbau) ergibt sich aus dem Vergleich der MRT- Detektionen mit dem Goldstandard der RV- Myokardbiopsie eine Sensitivität von 41,2% und eine Spezifität von 86,1% für die MRT. Die gemeinsame Schnittmenge für einen Nachweis von fibrolipomatösem Myokardumbau findet sich bei 7 Patienten. Die gemeinsame Schnittmenge der MRT und der RV- Endomyokardbiopsie für nicht vorhandenen fibrolipomatösen Myokardumbau findet sich bei 37 Patienten (**Tab. 9**).

Parameter		RV- Endomyokardbiopsie		
		Fett / fibrolipomatöser Myokardumbau +	Fett / fibrolipomatöser Myokardumbau -	Summe
Fett/ fibrolipomatöser Myokardumbau	Fett / fibrolipomatöser Myokardumbau +	7	6	13
	kein Fett/ fibrolipomatöser Myokardumbau -	10	37	47
	Summe	17	43	
Sensitivität		41,2%		
Spezifität			86,1%	

**Tabelle 9:** Vergleich der Detektionsrate der MRT für Fett/ fibrolipomatösen Myokardumbau mit der der RV- Endomyokardbiopsie qualitativ nominal; Übereinstimmungen der Detektionen (grün hinterlegt); Sensitivität und Spezifität.

Für den Parameter Wandbewegungsstörungen WBST (qualitativ nominal ohne Graduierungen) zeigt sich eine gemeinsame Schnittmenge zwischen MRT und

RV-Ventrikulographie für den qualitativ nominalen, positiven Nachweis einer WBST bei 18 Patienten. Die gemeinsame Schnittmenge der MRT und der RV-Ventrikulographie für den qualitativ nominalen, negativen Nachweis einer WBST findet sich bei 27 Patienten. Orientiert am kardiologischen Referenzverfahren RV-Ventrikulographie beträgt die Sensitivität der MRT für WBST 62,1% und die Spezifität 90% (Tab.10).

Parameter		RV- Ventrikulographie		
		WBST +	WBST -	Summe
MRT	WBST +	18	3	21
	WBST -	11	27	38
	Summe	29	30	
Sensitivität		62,1%		
Spezifität			90%	

**Tabelle 10:** Vergleich der Detektionsrate für WBST zwischen MRT und RV- Ventrikulographie qualitativ nominal (WBST unabhängig von der Graduierung: Hypo-/A-/ Dyskinesie und Aneurysma wurden als Detektion gewertet); Übereinstimmungen der Detektionen (grün hinterlegt); Sensitivität und Spezifität.

Der Parameter Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens als Index RV-EDVI wird hier analog zum entsprechenden Index der Ergebnisse der 1. Fragestellung qualitativ nominal gewertet ab Werten oberhalb der im Methodikteil nach Tandri et al. [57] zugrunde gelegten cut-off-Werte.

Unter dieser Voraussetzung und orientiert am kardiologischen Referenzverfahren RV-Ventrikulographie zeigt der Parameter eine Sensitivität von 81,1% und eine Spezifität von 57,9% mit einer gemeinsamen Schnittmenge der MRT und der RV-Ventrikulographie für den Nachweis der Dilatation des RV-EDVI bei 30 Patienten und für den negativen Nachweis bei 11 Patienten (Tab.11).

Parameter RV-EDVI		RV- Ventrikulographie		
		RV-EDVI +	RV-EDVI -	Summe
MRT	RV-EDVI +	30	8	38
	RV-EDVI -	7	11	18
	Summe	37	19	
Sensitivität		81,1%		
Spezifität			57,9%	

**Tabelle 11:** Vergleich der Detektionsrate der MRT für RV-EDVI- Dilatation mit der RV-Ventrikulographie qualitativ nominal (cut-off-Wert); Übereinstimmungen der Detektionen (grün hinterlegt); Sensitivität und Spezifität

#### 4.3. Ergebnisse zur Anzahl der mittels MRT- Diagnostik in das ARVC-Kollektiv überführten Patienten aus den Vergleichskollektiven

Für das V.a. ARVC-Kollektiv erhält man unter Anwendung der Kriterien der Task Force [39] und des Einbezugs der für diese Fragestellung angewendeten Wertung fibrolipomatösen Myokardumbaus durch DE oder Fettnachweis mittels MR- Bildgebung als Majorkriterium 3 Patienten, die einen Task Force Score von mindestens 4 Punkten erreichen und damit als ARVC diagnostiziert werden können. Die Aufschlüsselung der Einzelparameter, die innerhalb der MR-Bildgebung bzw. zusätzlich innerhalb der klinischen Informationen zur Überführung in den 3 individuellen Patientenfällen geführt haben, zeigt **Tabelle 12**. Drei weitere Fälle reichen durch Punktescores unmittelbar unterhalb von 4 Punkten nah an die Diagnose heran und sind in **Tabelle 12** grau hinterlegt.

Kollektivüberführung	Patient	MRT (Scores: Major 2; Minor 1)	Kombination der Scores aus MRT + Klinik (eingeschränkt)
V.a. ARVC → ARVC	1	RV- EDVI Dilatation (2) Dyskinesie (2)	(2) ; (2) + Positive Myokardbiopsie (2)
V.a. ARVC → ARVC	2	Bulging (2) + DE/ Fibrolipomatose (2)	(2) + (2) + Positive Myokardbiopsie (2) + Repolarisation (1)
V.a. ARVC → ARVC	3	Fett/Fibrolipomatose (2) + Dyskinesie (2)	(2) + (2) + Arrhythmie (1)
V.a. ARVC	4	RV- EDVI Dilatation (2) Dyskinesie (2)	(2) ; (2)
V.a. ARVC	5	RV- EDVI Dilatation (2) Dyskinesie (2)	(2) ; (2) + Arrhythmie (1)
V.a. ARVC	6	RV- EDVI Dilatation (2) Bulging (2)	(2) ; (2) + Arrhythmie (1)

**Tabelle 12:** Anzahl der durch zusätzliche MRT aus V.a. ARVC in ARVC überführte Patienten.

Für das Pos.Fam. ARVC- Kollektiv erhält man unter Anwendung der Kriterien der Task Force [39] und des Einbezugs der für diese Fragestellung angewandten Wertung fibrolipomatösen Myokardumbaus durch DE oder Fettnachweis mittels MR- Bildgebung als Majorkriterium 5 Patienten, die einen Task Force Score von mindestens 4 Punkten erreichen. In diesem Kollektiv erhält man durch alleinige MR- Bildgebung 1 ARVC-Diagnose, die 4 weiteren ARVC- Fälle können unter der Kombination der klinischen Information mit der MRT diagnostiziert werden (**Tab.13**).

Kollektivüberführung	Patient	MRT (Scores: Major 2; Minor 1)	Kombination der Scores aus MRT + Klinik (eingeschränkt)
Pos.Fam. ARVC → ARVC	1	RV- EDVI Dilatation (2) + Fett/ Fibrolipomatose (2)	(2) + (2) + Pos.Fam.Anamnese (1)
Pos.Fam. ARVC → ARVC	2	RV- EDVI Dilatation (2)	(2) + Depolarisation (1) + Pos.Fam.Anamnese (1)
Pos.Fam. ARVC → ARVC	3	RV- EDVI Dilatation (2)	(2) + Depolarisation (1) + Pos.Fam.Anamnese (1)
Pos.Fam. ARVC → ARVC	4	DE/ Fibrolipomatose (2)	(2) + Arrhythmie (1) + Pos.Fam.Anamnese (2)
Pos.Fam. ARVC → ARVC	5	RV- EDVI Dilatation (2)	(2) + Arrhythmie (1) + Pos.Fam.Anamnese (1)

**Tabelle 13:** Anzahl der durch zusätzliche MRT aus Pos.Fam. ARVC in ARVC überführte Patienten.

In Abgrenzung zu den auf den Task Force Kriterien [39] basierenden 3 ARVC-assoziierten Kollektiven basiert die Darstellung der Ergebnisse zur Überführung aus den 3 Kollektiven der Differentialdiagnosen RVOT, Brugada und VES nur auf den Detektionen durch MRT. Wie im Methodikteil unter 3.1.2. erwähnt, lagen zum Auswertungszeitpunkt der Studie die kardiologischen Informationen in Form von Punktescores für diese Kollektive nicht vor. Daher ist bei den Ergebnissen - unter der Annahme zu diesen Kollektiven klinische Punktescores nutzen zu können - zu berücksichtigen, dass die klinisch-radiologische Kombination zu weiteren ARVC-Diagnosen führen könnte. Für das RVOT-Kollektiv ergibt sich unter Anwendung der Kriterien der Task Force [39] und des Einbezugs der für diese Fragestellung angewendeten Wertung fibrolipomatösen Myokardumbaus durch DE oder Fettnachweis mittels MR- Bildgebung als

Majorkriterium 1 weitere ARVC- Diagnose, die klinisch einen 4 Punkte Score erreicht und zur Einordnung in diese Diagnosegruppe führt (**Tab.14**).

Kollektivüberführung	Patient	MRT (Scores: Major 2; Minor 1)
RVOT → ARVC	1	RV-EDVI Dilatation (2) + Fett/ Fibrolipomatose (2)

**Tabelle 14:** Anzahl der durch zusätzliche MRT aus RVOT in ARVC überführte Patienten.

Für die Kollektive Brugada und VES ergeben sich keine weiteren Überführungen in das ARVC- Kollektiv durch eine zusätzlich durchgeführte MRT.

Somit werden zusätzlich insgesamt 9 Patienten (3 V.a.ARVC; 5 Pos.Fam.ARVC; 1 RVOT) durch die MRT zur Diagnose ARVC überführt. Bei klinisch- kardiologisch 24 ARVC Diagnosen mit einem MRT- Zugewinn von 9 ergeben sich somit 33 ARVC Diagnosen.

#### 4.4. Ergebnisse zur Anzahl richtig diagnostizierter ARVC- Fälle durch MRT (unter Einbezug der klinischen Daten mit Ausschluss der kardiologischen Bildgebung und Endomyokardbiopsie) innerhalb der Diagnosegruppe ARVC basierend auf den Task Force Kriterien

Für das ARVC- Kollektiv erhält man unter Anwendung der Kriterien der Task Force [39] mittels MR- Bildgebung 16 Patienten, die einen Task Force Score von mindestens 4 Punkten erreichen und damit bereits durch die MRT als ARVC diagnostiziert werden können. Dies entspricht einer Sensitivität von 66,7% (**Tab.15**).

	Gesamte klinische Information	MRT	Kombination aus eingeschränkter klinischer Information (EKG, Familienanamnese) + MRT
<b>Kollektivgröße</b>	24	24	24
<b>ARVC +</b>	24	<b>16</b>	<b>20 (16 + 4)</b>
<b>ARVC -</b>	0	8	4
<b>Sensitivität (%)</b>	100	66,7	83,3

**Tabelle 15:** Erkennungsrate der ARVC durch MRT und durch MRT mit klinischer Information (EKG, Familienanamnese).

4 weitere ARVC- Fälle können unter der Kombination der klinischen Information (EKG + Familienanamnese) mit der MR- Bildgebung diagnostiziert werden. Dies entspricht damit unter der Fragestellung einer Sensitivität von 83,3% für die Diagnose ARVC durch MR- Bildgebung (**Tab.15**).

#### Anzahl richtig diagnostizierter ARVC- Fälle durch MRT im genotypisierten ARVC- Kollektiv (n=15; 9 PKP-2 positive ARVC; 6 PKP-2 negative ARVC):

Das zugrunde liegende Subkollektiv der genotypisierten ARVC- Fälle, welches hier anhand der 4. Fragestellung parallel zu den hierzu bereits dargestellten Ergebnissen im ARVC- Kollektiv (vergleichbar zu Sen-Chowdhry et al. [49]) untersucht wird, ist anhand der planimetrisch ermittelten Funktionsparameter des RV folgendermaßen zusammengesetzt (**Tab.16**). Das dargestellte Kollektiv

in **Tabelle 16** ist auch Grundlage für die noch im Folgenden dargestellten Ergebnisse zur 5. Fragestellung.

Parameter	PKP-2 positive ARVC-Patienten (n=9)	PKP-2 negative ARVC-Patienten (n=6)
RV-EDV (ml)	263 ± 104	258 ± 97
RV-ESV (ml)	162 ± 85	171 ± 104
RV-EF (%)	42 ± 10	38 ± 15
RVSV (ml)	101 ± 20	87 ± 23
RV-EDD (mm)	55 ± 9	52 ± 9
RV-ESD (mm)	46 ± 13	50 ± 14
RAD (mm)	59 ± 9	63 ± 9
RVOTEDD (mm)	62 ± 11	62 ± 9
RVOT-ESD (mm)	49 ± 14	49 ± 15
RASQ (mm <sup>2</sup> )	2391 ± 746	2407 ± 545
RVOT-EDSQ (mm <sup>2</sup> )	1856 ± 495	1892 ± 1109
RVOT-ESSQ (mm <sup>2</sup> )	1159 ± 436	1381 ± 1077

**Tabelle 16:** Mittelwerte + SD für die quantitativen Parameter des RV im PKP-2 positiven- und PKP-2 negativen ARVC-Kollektiv; \*:  $p \leq 0,05$ ; #:  $p \leq 0,01$

Unter isolierter Betrachtung der 2 Subkollektive des ARVC- Kollektives (PKP-2 positive ARVC, PKP-2 negative ARVC) hinsichtlich der Erkennungsrate einer ARVC durch MR-Bildgebung errechnet sich eine Sensitivität von 73,3% mit 11/15 richtig positiv erkannten ARVC- Patienten. Unter Einbezug der klinischen Information wird eine Erkennungsrate von 86,7% erreicht (**Tab.17**). Alle 9 PKP-2 positiven ARVC- Fälle sind durch die MRT detektiert worden und nach den Task Force Kriterien [39] MR- tomographisch eindeutig als ARVC diagnostizierbar gewesen. Daher erreichen wir bei der Anwendung der Fragestellung auf ein PKP-2 positives ARVC- Kollektiv mit  $n = 9$  eine Sensitivität der MRT für die Diagnose einer ARVC von 100%.

Genotypisierte ARVC (n= 15 Patienten)	MRT	Kombination aus eingeschränkter klinischer Information (EKG, Familienanamnese) + MRT
PKP-2 + (n= 9)	11	13
PKP-2 – (n= 6)	4	2
% Anteil +	73,3%	86,7

**Tabelle 17:** Erkennungsrate der ARVC durch MRT und durch MRT mit klinischer Information (EKG, Familienanamnese) bezogen auf das genotypisierte Subkollektiv.

#### 4.5.1. Auswirkungen einer Mutation im PKP-2 Gen auf den Phänotyp bei ARVC - Signifikanzprüfung für quantitative Parameter

Die Mittelwerte mit Standardabweichungen der rechtsventrikulär bestimmten quantitativen Parameter im PKP-2 positiven ARVC-Kollektiv und im PKP-2 negativen ARVC-Kollektiv setzen sich parallel zur Untersuchung des vorliegenden Subkollektivs innerhalb der 4. Fragestellung folgendermaßen zusammen (**Tab.16**):

Parameter	PKP-2 positive ARVC-Patienten (n=9)	PKP-2 negative ARVC-Patienten (n=6)
RV-EDV (ml)	263 ± 104	258 ± 97
RV-ESV (ml)	162 ± 85	171 ± 104
RV-EF (%)	42 ± 10	38 ± 15
RVSV (ml)	101 ± 20	87 ± 23
RV-EDD (mm)	55 ± 9	52 ± 9
RV-ESD (mm)	46 ± 13	50 ± 14
RAD (mm)	59 ± 9	63 ± 9
RVOTEDD (mm)	62 ± 11	62 ± 9
RVOT-ESD (mm)	49 ± 14	49 ± 15
RASQ (mm <sup>2</sup> )	2391 ± 746	2407 ± 545
RVOT-EDSQ (mm <sup>2</sup> )	1856 ± 495	1892 ± 1109
RVOT-ESSQ (mm <sup>2</sup> )	1159 ± 436	1381 ± 1077

**Tabelle 16:** Mittelwerte + SD für die quantitativen Parameter des RV im PKP-2 positiven- und PKP-2 negativen ARVC-Kollektiv; \*:  $p \leq 0,05$ ; #:  $p \leq 0,01$

Im interkollektiven Vergleich bezüglich der quantitativen rechtsventrikulären Parameter ergibt sich im Rahmen der Post Hoc Analyse nach Bonferroni kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PKP-2 positivem- und PKP-2 negativem Kollektiv. Auch die quantitativen linksventrikulären Parameter zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden genannten Subkollektiven.

#### 4.5.2. Auswirkungen einer Mutation im PKP-2 Gen auf den Phänotyp bei ARVC - Verteilung der qualitativen Parameter

Für die Fragestellung nach einem Zusammenhang zwischen Genotyp und phänotypischer Ausprägung in Form der in der MRT detektierten qualitativen Einzelparameter wird in dieser Studie zwischen beiden Subkollektiven die Prävalenz der qualitativ nominalen enddiastolischen Volumenindex-Dilatation (EDVI-Dilatation) bei Werten oberhalb der cut-off-Werte nach Tandri et al. [57], der eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF) [57], der Wandbewegungsstörungen WBST mit Graduierung (leichtgradig entspricht Hypokinesie; mittelgradig entspricht Akinesie; hochgradig: Dyskinesie oder Aneurysma/ bulging) und des fibrolipomatösen Myokardumbaus in Form des Fettnachweises oder eines „Delayed Enhancement“ (DE) jeweils für beide Ventrikel untersucht (**Tab.18; 19**).

Genotyp (PKP-2) (15/24)	RV-EDVI	RV-EF- ↓	RV-WBST (leichtgradig/ Hypokinesie)	RV-WBST (mittelgradig/ Akinesie)	RV-WBST (hochgradig/ Dyskinesie; Aneurysma)	RV-Fibro-lipomatose durch Fettnachweis	RV-Fibro-lipomatose durch RV-DE
<b>positiv</b> (n=9)	7 (77,8%)	8 (88,9%)	0	1 (11,1%)	7 (77,8%)	5 (55,6%)	3 (33,3%)
<b>negativ</b> (n=6)	5 (83,3%)	5 (83,3%)	0	2 (33,3%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)

**Tabelle 18:** Prävalenzen der im MRT detektierten qualitativen Parameter des RV für PKP-2 positive- und PKP-2 negative ARVC Patienten

Während die Prävalenzen der Parameter RVEDVI und RV-EF-Einschränkung tendenziell keine deutlichen Unterschiede zwischen dem PKP-2 positiven- und dem PKP-2 negativen Kollektiv zeigen, was sich auch durch fehlende statistische Signifikanz im Vergleich ihrer quantitativen Untersuchung in 3.5.2. zeigt, sind deutliche Prävalenzunterschiede zugunsten des positiv genotypisierten Kollektives für die qualitativen Einzelparameter Wandbewegungsstörungen (WBST), fibrolipomatöser Myokardumbau in Form des Fettnachweises und in Form des Delayed Enhancement (DE) zu beobachten.

Eine rechtsventrikuläre WBST zeigt sich in 8 von 9 Fällen (88,9%) im positiv genotypisierten Kollektiv gegenüber 3 von 6 Fällen (50%) im PKP-2 negativen Kollektiv. Unter Betrachtung der hochgradigen Wandbewegungsstörungen WBST Dyskinesie und Aneurysma, die das positiv genotypisierte Kollektiv in 7/8 detektierten WBST insgesamt zeigt, errechnet sich eine Prävalenz von 77,8% (7/9) im PKP-2 positiven Kollektiv gegenüber 16,7% (1/6) im Vergleichskollektiv. Fibrolipomatöser Myokardumbau in Form des Nachweises von Fett im MRT wird führend im PKP-2 positiven Kollektiv in 5/9 Fällen (55,6%) gegenüber 1/6 Fällen (16,7%) im PKP-2 negativen Kollektiv detektiert.

Fibrolipomatöse Myokardumwandung in Form eines Delayed Enhancement DE zeigt sich in 3/9 Fällen (33,3%) im PKP-2 positiven Kollektiv gegenüber 1/6 Fällen (16,7%) im PKP-2 negativen Kollektiv. Die Prävalenzen für WBST, Fett und DE sowie deren Ausprägungsgrad sind abhängig von der Genotypisierung und zeigen im Vergleich des PKP-2 positiven- mit dem PKP-2 negativen ARVC-Kollektiv höhere Prävalenzen der genannten phänotypischen Ausprägungen speziell im Falle einer Graduierung der Ausprägung. So sind hochgradige Bewegungsstörungen in Form der Dyskinesie und des Aneurysmas führend im PKP-2 positiven ARVC-Kollektiv detektiert worden.

Für die Untersuchung der Prävalenzunterschiede der linksventrikulären Einzelparameter zwischen positivem und negativem Genotyp können wegen kleiner Fallzahlen nur Tendenzen beschrieben werden. In den Ergebnissen

dieser Studie ist der aus **Tabelle 19** ablesbare Trend aber gleichgerichtet zu den bisherigen Ergebnissen.

Genotyp (PKP-2) (15/24)	LV-EDVI	LV-EF ↓	LV- WBST (Hypo-/A-/Dyskinesie/Aneurysma)	LV-Fibro-lipomatose durch Fettnachweis	LV-Fibro-lipomatose durch LV-DE	alle LV-Parameter
positiv (n=9)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
negativ (n=6)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0	0	0	0

**Tabelle 19:** Prävalenzen der im MRT detektierten qualitativen Parameter des LV für PKP-2 positive- und PKP-2 negative ARVC Patienten.

Eine linksventrikuläre Beteiligung in Form einer gleichzeitig bei ein und demselben Patienten vorhandenen Wandbewegungsstörung WBST, eines Nachweises fibrolipomatöser Myokardumwandlung in Form eines MRT Fettnachweises oder eines Delayed Enhancement DE zeigt sich nur im PKP-2 positiven ARVC- Kollektiv bei einem Patienten.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Rolle der MRT in der Diagnosestellung der ARVC hinsichtlich Verteilung der quantitativen und qualitativen MR- Parameter auf die Diagnosegruppen**

Es existieren viele Veröffentlichungen in der Literatur, die sich mit den Detektionsraten von qualitativen Parametern und dem Vergleich quantitativer Parameter zwischen ARVC- Patienten und Kontrollkollektiven in der MRT beschäftigt haben [3; 53; 55; 56]. Mit dem Ziel neue Erkenntnisse zu dieser Fragestellung liefern zu können, haben wir in unserer Studie im Unterschied zu anderen vergleichbaren Studien kein Vergleichskollektiv aus gesunden Probanden gebildet, sondern entscheidende klinische Differentialdiagnosen (RVOT; Brugada- Syndrom; VES) zu einem Vergleichskollektiv zusammengefasst.

MRT Untersuchungen des Herzens zu Prävalenzen von fibrolipomatösem Myokardumbau/ Fett, Wandbewegungsstörungen und von Dilatationen des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI bei ARVC- Patienten gegenüber Patienten mit rechtsventrikulärer Ausflusstrakttachykardie (RVOT) und mit Brugada- Syndrom sind in der Literatur in dieser Form bislang nicht erhoben worden. In gewisser Parallele untersuchten Tandri et al. [56] 2008 neben dem Vergleich zwischen ARVC und gesunden Probanden bezüglich der Prävalenzen qualitativer und quantitativer Parameter zusätzlich ein Kollektiv bestehend aus Patienten mit rechtsventrikulärer Ausflusstrakttachykardie.

Die Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität des Parameters „Fett“ wurden sehr kontrovers diskutiert [3; 53; 55; 56]. Die Ergebnisse für die Sensitivität variierten selbst in den Arbeiten derselben Forschungsgruppe bei Tandri et al. [53; 55; 56]. So erhielten Tandri et al. mit 75% 2003 [53] und 84% 2006 [55] gute Ergebnisse für die Sensitivität von Fett, die führend vor den Sensitivitäten der anderen qualitativen Parameter waren. 2008 [56] ergab eine weitere Studie dieser Forschungsgruppe mit nur 60% Sensitivität für Fett, dass

andere qualitative Parameter in Form der Wandbewegungsstörungen WBST und quantitative Parameter wie die RV-Ejektionsfraktion sensitiver waren. Einerseits wurde eine hohe Spezifität für fibrolipomatösen Myokardumbau „Fett“ durch fehlende Detektionen im Kontrollkollektiv berichtet [53], während 2006 auf der anderen Seite „Fett“ mit 79% Spezifität deutlich hinter den anderen qualitativen Parametern zurücklag [55]. Diese Kontroverse skizziert die stark variierenden Ergebnisse für fibrolipomatösen Myokardumbau in Form des Fettnachweises in der MRT unter der behandelten Fragestellung. Auffermann et al. [2] stellten die große Variabilität der in der Literatur für Fett angegebenen Prävalenzen mit 22 - 100 % bei ARVC-Patienten dar.

Diese kontroversen Angaben sind durch mehrere Faktoren begründbar. Alle zu dieser Fragestellung veröffentlichten Studien verwendeten überwiegend kleine Kollektive mit weit divergierenden Fallzahlen zwischen den einzelnen Studien. Es wurden bisher deutlich variierende MRT-Sequenzprotokolle verwendet. Entscheidend jedoch kann die große Variabilität der Detektionsraten für „Fett“ durch die anatomischen Bedingungen des rechten Ventrikels begründet werden, die die Evaluation erschweren [56]. So führt die in der Bildgebung schwierig abzubildende, bereits physiologisch dünne RV-Lateralwand einerseits, die durch die ARVC konsekutiv verursachte weitere Wandausdünnung andererseits dazu, dass intramyokardiale Läsionen erschwert detektierbar sind [56] und deren Detektionsrate abhängig von der Erfahrung des Untersuchers deutlich variiert [55]. Zusätzlich erschwert physiologisch vorkommendes, epikardiales Fett die Differenzierung gegenüber einer eindeutig intramyokardialen fibrolipomatösen Degeneration [56]. In diesem Zusammenhang ist es entscheidend, dass der Krankheitsprozess von subepikardial nach subendokardial fortschreitet [62]. Frühe Krankheitsstadien können somit subepikardiale Veränderungen zeigen, die als fibrolipomatöser Myokardumbau schwer vom epikardialen Fett abgrenzbar sind.

In diesem Zusammenhang fanden wir für den Parameter „Fett“ eine Prävalenz von 41,7% (ARVC), 4,5% (V.a. ARVC), 9,5% (Pos. Fam. ARVC), 4,5% (RVOT), 0% (Brugada-Syndrom und VES) bzw. 41,7% für ARVC gegenüber 2,2% im Vergleichskollektiv (RVOT, Brugada, VES). Unsere Ergebnisse lassen sich

daher parallel zur Studie von Tandri et al. unter dieser Fragestellung [56] einordnen, die „Fett“ als einen Parameter geringer Sensitivität einordneten. Die geringe Detektionsrate im Vergleichskollektiv mit konsekutiv hoher Spezifität unter dieser Konstellation ist vergleichbar mit der Studie von Tandri et al. 2003 [53].

Die Bedeutung weiterer qualitativer Parameter sowie die Anwendung von quantitativen Parametern ist wegen der skizzierten Kontroverse um die Fettdetektion in der Literatur zahlreich betont worden [3; 53; 55; 56]. Daher haben auch wir in unserer Studie unter dem Ansatz eines gegenüber bisherigen Studien veränderten Vergleichskollektivs Prävalenzen der Parameter Wandbewegungsstörung WBST und der Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI erhoben und den Ergebnissen zum Parameter „Fett“ gegenübergestellt.

In Absolutwerten erhielten wir 15; 7; 1; 2; 0; 0 Fälle bzw. in Relation zur Kollektivgröße eine Prävalenz von 62,5% (ARVC); 31,8% (V.a. ARVC); 4,5% (Pos.Fam. ARVC); 9,1% (RVOT); 0% (Brugada-Syndrom und VES) für Wandbewegungsstörungen. Diese Ergebnisse zeigten parallel zu Tandri et al. [56] im Vergleich zum Parameter „Fett“ deutlich höhere Prävalenzen für den Parameter WBST im ARVC- Kollektiv. Wandbewegungsstörungen waren daher in unserer Studie deutlich sensitiver für eine ARVC als fibrolipomatöser Myokardumbau in Form des Fettnachweises und deren Beurteilung eignete sich gleichzeitig durch eine hohe Spezifität zur Abgrenzung gegenüber dem Vergleichskollektiv. Die Untersuchung zu den graduierten Wandbewegungsstörungen (Hypo-, A-, Dyskinesie und Aneurysma) zeigte in diesem Zusammenhang eine differenziertere Verteilung der Detektionen auf die 6 Diagnosegruppen als die Verteilung der ungraduierten Wandbewegungsstörungen. Exemplarisch zeigte die absolute Detektionsrate einer hochgradigen Wandbewegungsstörung in Form des Aneurysmas bei 11 ARVC- gegenüber 2 V.a. ARVC- und 1 Pos.Fam. ARVC-Patienten noch deutlichere interkollektive Verteilungsunterschiede sogar gegenüber den „boderline“ ARVC-Diagnosegruppen zugunsten des ARVC-Kollektivs.

Bezogen auf die Sensitivität war gegenüber den beiden qualitativen Parametern „Fett“ und Wandbewegungsstörungen WBST in unserer Studie die Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI mit 73,9% führend, wobei der in unserer Studie verwendete cut-off-Wert nach Tandri et al. [57] gleichzeitig zu hohen Detektionsraten in den 5 Vergleichskollektiven mit 13 (V.a. ARVC); 11 (Pos.Fam. ARVC); 11 (RVOT); 3 (Brugada-Syndrom und VES) detektierten Patienten und damit gegenüber den beiden anderen Parametern zu einer deutlich niedrigeren Spezifität mit 62% gegenüber dem Vergleichskollektiv (RVOT, Brugada, VES) führte. Gleichzeitig konnten wir aber für diesen Parameter in der quantitativen Auswertung einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber entsprechenden Werten in allen 5 Vergleichskollektiven zeigen. Wir lieferten damit in unserer Studie parallel zu Tandri et al. [53; 56] Ergebnisse, die den quantitativen Parametern eine große Bedeutung in der MR- tomographischen Diagnostik einer ARVC einräumen. Über die zitierten Arbeiten hinaus untersuchten wir und fanden statistische Signifikanzen der meisten rechtsventrikulären Parameter in Form des RV-EDV, RV-ESV, RV-EF, RV-EDD, RV-ESD, RVOT-ESD, RVOT-EDSQ und des RVOT-ESSQ gegenüber 5 Vergleichskollektiven mit besonderem Fokus auf dem Vergleich gegenüber der RVOT und dem Brugada-Syndrom. Vergleichbare Arbeiten untersuchten in diesem Zusammenhang weniger rechtsventrikuläre quantitative Parameter nur im interkollektiven Vergleich mit gesunden Probanden [3; 53; 55; 56].

Unsere Arbeit gab daher bei der direkten Gegenüberstellung der qualitativen und quantitativen Auswertung des Parameters RV-EDVI Grund zu der Annahme, dass sich neben der führenden Sensitivität unter anderen cut-off-Werten auch die Spezifität in der qualitativen Auswertung verbessern könnte. Zum Zeitpunkt der Auswertung unserer Daten existierten keine standardisierten, definierten Referenzwerte für Dilatationen des rechten Ventrikels im Zusammenhang mit der ARVC. In diesem Zusammenhang betont erneut die Veröffentlichung von Marcus et al. [38] die Aktualität der diskutierten Thematik, indem MR-tomographische Referenzwerte für eine RV-Dilatation in den modifizierten Task Force Kriterien [38] präsentiert wurden.

Zusammenfassend zeigte sich die höchste Sensitivität in unserer Arbeit für den Parameter RV-EDVI absteigend gefolgt von RV-WBST, Fett und DE. Das DE war bezogen auf die Spezifität führend mit 100% vor Fett und RV-WBST, die mit ebenfalls sehr hohen Spezifitäten untereinander annähernd vergleichbar waren. Unter der qualitativen Bewertung der Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI zeigte dieser Parameter im Vergleich die niedrigste Spezifität, versprach aber unter quantitativer Auswertung durch statistisch signifikante Unterschiede eine gute Diskriminante gegenüber unseren 5 Vergleichskollektiven zu sein.

#### **5.2. Untersuchung auf Übereinstimmung zwischen MRT- Detektion der qualitativen Parameter (Fett; WBST; RV-EDVI- Dilatation) mit dem kardiologischen Referenzstandard (Endomyokardbiopsie; WBST, Dilatation in RV- Ventrikulographie)**

Vergleichbar mit dieser Fragestellung bzw. dem methodischen Ansatz, die Detektionsraten sowie die Übereinstimmungen der Detektionen für WBST und RV-Dilatation zwischen einer MRT des Herzens und der Ventrikulographie einerseits sowie entsprechend für Fett zwischen einer MRT des Herzens und der Endomyokardbiopsie zu untersuchen, sind die Arbeiten von Auffermann et al. [2] und White et al. [66]. Letztere ist methodisch vergleichbar, indem die Ergebnisse beider Bildgebungsmodalitäten verglichen wurden. Im Unterschied wurde jedoch die Sensitivität und Spezifität bezogen auf die Gesamtdiagnose ARVC untersucht [66], vergleichbar mit Sen-Chowdhry et al. [49] und mit der **4. Fragestellung** unserer Arbeit.

Die Gegenüberstellung der Detektionen für qualitative Parameter zwischen MRT und kardiologischer Bildgebung bzw. MRT und Endomyokardbiopsie bei Auffermann et al. [2] bietet eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu unserem Ansatz.

Wir haben unter dieser Fragestellung die Kollektive ARVC, V.a. ARVC und Pos. Fam. ARVC in einem Kollektiv (n = 68) zusammengefasst und lieferten damit zu dieser Fragestellung ein größeres Kollektiv als vergleichbare Studien.

Zusätzlich zu Auffermann et al. [2] haben wir neben der Untersuchung zur Übereinstimmung des Nachweises eines qualitativen Parameters auch die Übereinstimmung für das Fehlen Desselben untersucht. Ersteres entsprach nach unserem methodischen Ansatz mit der Festlegung der kardiologischen Diagnostik zum Referenzstandard der Sensitivität in Form richtig positiver Nachweise, Letzteres der Spezifität in Form richtig negativer Nachweise durch eine MRT des Herzens.

Wir fanden für die Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex RV-EDVI, RV-WBST und Fett in entsprechender Reihenfolge absteigend geordnet mit 81%, 62% und 41% die höchste Sensitivität für die Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex.

Mit 90% gegenüber 86% und 58% in der Reihenfolge RV-WBST, Fett und RV-EDVI- Dilatation zeigte sich der Parameter WBST am spezifischsten.

In der Kombination von Sensitivität und Spezifität war demnach nach unserer Studie im Vergleich der bildgebenden Modalitäten der Parameter RV-WBST in der Wertigkeit führend. Tendenziell parallel zu diesem Ergebnis fanden Auffermann et al. [2] mit 86% Übereinstimmung für die segmentbezogene Detektion von Wandbewegungsstörungen zwischen MRT und Ventrikulographie vergleichbare Ergebnisse bei gleichzeitig nur 22% Übereinstimmung für die Detektion von Fett zwischen MRT und Endomyokardbiopsie.

Neben parallelen Ansätzen sind als Einschränkung aber auch methodische Unterschiede beider Arbeiten zu nennen, indem Auffermann et al. [2] sich ausschließlich auf ein Kollektiv mit gesicherter Diagnose einer ARVC bei gleichzeitig positivem, bioptischen Nachweis von Fett in allen Fällen bezogen. Wir lieferten neue Daten für ein größeres Kollektiv unter der **2. Fragestellung**. Dieses bestand aber neben gesicherten Diagnosen einer ARVC aus Verdachtsfällen und eventuellen Vorstufen einer ARVC mit aktuell subklinischer Manifestation. In unserer Arbeit mussten daher nicht alle Fälle objektiv und unabhängig von der nachweisenden Modalität bereits über eine fibrolipomatöse

Myokardumwandlung verfügen. Selbst die ausgeprägten ARVC-Fälle müssen generell nicht sämtliche pathomorphologischen Korrelate aufweisen, sondern in Form einer Bausteindiagnose den Score von mindestens 4 nach Task Force Kriterien [39] erfüllen. Aussagen zu Sensitivitäten und Spezifitäten im Zusammenhang mit der Beurteilung von Einzelparametern sind daher limitiert.

Gerade der methodische Vergleich der MRT mit der Endomyokardbiopsie ist in unserer Studie stark limitiert durch fakultativ falsch negative Biopsieergebnisse, die als Limitation der Methode in sich von der Lokalisation der Probeentnahme abhängig sind. Diese Problematik stellt eine generelle Einschränkung der Studie durch den fehlenden Goldstandard dar. Die Biopsieentnahme ist als Referenzmethode kritisch zu diskutieren. Die Methode erzielt bei positivem Fettnachweis eindeutig ein Majorkriterium, wohingegen unsere Untersuchungen zum Methodenvergleich zwischen MRT und Endomyokardbiopsie bei der Frage nach Übereinstimmungen zum negativen Nachweis nicht nur von Seiten der MRT limitiert sind, sondern die Biopsie selbst Limitationen aufweist.

Die Ergebnisse sind stark von der Stelle der Probeentnahme abhängig. So ist aufgrund der Charakteristik des Fortschreitens des fibrolipomatösen Umbaus von subepikardial nach subendokardial einerseits und der statistisch am häufigsten befallenen Lateralwand gegenüber eines seltener befallenen Septums als nicht subepikardiale Struktur andererseits [62] je nach geplanter Biopsiestelle die Höhe falsch negativer Detektionsraten schwer einschätzbar.

Daneben sind die bereits unter der **1. Fragestellung** diskutierten Limitationen des Fettnachweises durch die MRT in Form der anatomischen Gegebenheiten des rechten Ventrikels sowie des physiologisch vorkommenden, schwer abgrenzbaren epikardialen Fettes zu nennen, die auch bei Auffermann et al. [2] diskutiert wurden, indem fibrolipomatöser Myokardumbau in Form eines Fettnachweises wegen einer anatomisch dünnen RV Lateralwand, wegen des im Krankheitsverlauf von subepikardial nach subendokardial fortschreitenden fibrolipomatösen Myokardumbaus und des physiologisch vorkommenden epikardialen Fetts [56] schwer zu detektieren ist.

Dennoch zeigten die zitierten Studien aus der **1. und 2. Fragestellung** tendenzielle Parallelen bezogen auf die Wertigkeit der qualitativen und quantitativen Parameter zu unseren Ergebnissen.

Im Vergleich der Wertigkeit der Parameter zueinander zeigte unsere Studie trotz der angesprochenen Limitationen in der Einzelbewertung von Parametern tendenziell verwertbare und vergleichbare Ergebnisse, wonach WBST und RV-EDVI- Dilatation und besonders deren Kombination ein sehr sensitives Instrument für den Nachweis einer ARVC, einer Frühform oder eines ARVC suspekten Falles sind. Der Konsensus zweier Bildgebungsmodalitäten aus zwei unterschiedlichen Disziplinen zur Detektion der entsprechenden Pathologie war für die Parameter Wandbewegungsstörung und Dilatation des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex am größten.

Aus unserer Studie wird man daher bei Anwendung multimodaler Bildgebung zur umfangreichen Diagnostik parallel zu den meisten Studien Wandbewegungsstörungen und eine rechtsventrikuläre Dilatation vor einer Beurteilung von fibrolipomatöser Myokardumwandlung bevorzugen.

### **5.3. Anzahl der mittels MRT- Diagnostik in das ARVC- Kollektiv überführten Patienten aus den Vergleichskollektiven**

Unter der Annahme die Sensitivität der Task Force Kriterien [39] steigern zu können untersuchten einige Studien die Auswirkung von modifizierten Task Force Kriterien (Cox et al. [18]; Sen-Chowdhry et al. [49]).

Sen-Chowdhry et al. [49] haben vor diesem Hintergrund für Familienangehörige ersten Grades von ARVC- Patienten die Task Force Kriterien modifiziert und die Übereinstimmungen in der Diagnosestellung einer ARVC zwischen einer MRT des Herzens und der klinischen Verfahren für beide Task Force Modelle [39; 49] überprüft. In der Studie wurden 64 richtig positive Patienten MR-tomographisch als ARVC diagnostiziert mit einer Sensitivität von 100% [49]. Zusätzlich sind durch die MRT 119 weitere Patienten als ARVC diagnostiziert worden, die nach dem Maßstab der Task Force Kriterien [39] falsch positiv

waren, sodass die MRT, gemessen an den Task Force Kriterien [39], nur eine Spezifität von 29% in dieser Studie aufwies [49]. Die entscheidende Schlussfolgerung bestand in der Studie darin, dass es sich bei den 119 Patienten möglicherweise um klinisch gering ausgeprägte Frühformen einer ARVC handelte, indem 63 der 119 Patienten wiederum die modifizierten Task Force Kriterien [49] erfüllten und zusätzlich 7 positiv genotypisierte Patienten unter den 119 zusätzlich durch MRT diagnostizierten ARVC-Patienten waren [49].

Gemessen am genotypisierten Kollektiv [49] kommen Sen-Chowdhry et al. [49] auf eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 78% für die MRT, was neben der nachgewiesenen Steigerung der Sensitivität durch den Einbezug der MRT und Anwendung modifizierter Task Force Kriterien [49] unter der Bedingung der Genotypisierung zusätzlich -gegenüber den initial 119 falsch positiv gewerteten Patienten- eine deutliche Steigerung der Spezifität bedeutete. Eine Steigerung der Sensitivität der klinischen Task Force Kriterien [39] durch eine Kriterienmodifikation [49] und durch Einbezug der MRT in die Diagnostik wurde somit bereits 2006 erkannt. Deziert beschäftigen sich Cox et al. [18] unter Anwendung der modifizierten Task Force Kriterien von Marcus et al. [38] 2010 mit diesem Aspekt.

Wir haben in unserer Studie keine modifizierten Kriterien angewendet, die Parallele lag in der Fragestellung nach den zusätzlich durch eine MRT des Herzens in das ARVC- Kollektiv überführten Patienten. Parallel zu Sen-Chowdhry et al. [49] haben wir in unserer Studie zwei Kollektive gebildet, die durch ihren Punktescore einen hochgradigen Verdacht auf eine ARVC begründeten. Die Notwendigkeit der Bildung derartiger Kollektive (V.a. ARVC ; Pos. Fam. ARVC) unter Anwendung der Task Force Kriterien [39], die mit einem maximalen Punktescore von 3 an die ARVC-Diagnose heranreichen, untermauert die Hypothese der zitierten Arbeiten, dass es sich bei den klassischen Task Force Kriterien [39] um ein hoch spezifisches Werkzeug mit geringer Sensitivität handelt. Aus diesem Ansatz heraus zielten wir darauf ab unter der zusätzlichen Information aus der MRT die Sensitivität der Diagnostik zu steigern und mehr ARVC-Diagnosen unter den Patienten mit einem bereits

ARVC-verdächtigen Score zu stellen. Im Unterschied zu Sen-Chowdhry et al. [49] haben wir diese Fragestellung aber unter Einbezug der klinischen Informationen mit Ausschluss der kardiologischen Bildgebung untersucht, um dem Charakter der ARVC als Bausteindiagnose gerecht zu werden und den Zugewinn durch die MRT über die bereits gestellten Diagnosen hinaus herauszufinden. Die isolierte Detektionsrate der MRT für ARVC-Diagnosen als Parallele zu Sen-Chowdhry et al. [49] sollte unter dieser Fragestellung ausgeklammert werden, wurde jedoch unter der **4. Fragestellung** ebenfalls von uns untersucht.

Parallel zu den zitierten Arbeiten ist das Ergebnis, dass unter dem Einbezug der MRT eine deutliche Steigerung der Sensitivität mit einem Zugewinn von 9 Patienten zu zuvor 24 diagnostizierten ARVC-Fällen auf insgesamt 33 Diagnosen in unserer Studie zu verzeichnen war. Wir haben daher bereits 2008 auf Basis unserer Patientenkollektive den Einbezug der MRT in die klassischen Task Force Kriterien [39] untersucht. Im Jahr 2010 ist dieser Einbezug der MRT durch Marcus et al. [38] durch modifizierte Task Force Kriterien [38] offiziell beschrieben worden.

Zum Zeitpunkt der Auswertung unserer Daten existierten die modifizierten Kriterien nach Marcus et al. [38] in der Literatur noch nicht. In diesem Zusammenhang sind in der zitierten Arbeit [38] auch Modifikationen in den anderen Kategorien, z.B. im Bereich der EKG-gestützten Informationen, vorgenommen worden. Ebenso existieren seitdem beschriebene Referenzwerte im Bereich der Echokardio- und der Ventrikulographie für den rechten Ventrikel. Dennoch zielte unsere Fragestellung im Jahr 2008 bereits parallel zu den neuen Entwicklungen innerhalb der Kriterien [38] aus dem Jahr 2010 ab auf die Auswirkung des Einbezugs der MRT-gestützten Informationen bezüglich der Detektionsraten einer ARVC.

Cox et al. [18] haben 2010 konkret die modifizierten Task Force Kriterien [38] nach Marcus et al. [38] bezüglich ihrer Auswirkungen im Vergleich mit den klassischen Task Force Kriterien [39] untersucht. Parallel zu unserer Studie wurden ein V.a. ARVC- und ein Pos.Fam. ARVC-Kollektiv untersucht nach der Fragestellung, wie viele Patienten aus diesen Kollektiven unter Anwendung der

modifizierten Task Force Kriterien [38] im Vergleich zu den Klassischen [39] zusätzlich zur Diagnose der ARVC überführt werden können. Sie fanden heraus, dass durch die Anwendung der modifizierten Kriterien [38] 25/39 Patienten mit Verdacht auf ARVC (64%) und 10/89 Patienten (11%) aus dem Familienanamnesenkollektiv nach modifizierten Kriterien [38] die Diagnose einer ARVC erfüllten. In dieser Studie ist der Zugewinn der modifizierten Task Force Kriterien [38] untersucht worden, während wir ohne die zum Zeitpunkt 2008 noch nicht vorliegende Modifikation [38] den Zugewinn der MRT untersuchten. Die 9 Patienten verteilten sich mit 3/22 Patienten auf das V.a. ARVC-Kollektiv (14%), mit 5/22 Patienten auf das Pos. Fam. ARVC-Kollektiv (23%) und mit 1/22 Patienten (5%) auf das RVOT-Kollektiv.

Unsere Untersuchungen erweitern somit die aktuell in der Literatur behandelte Fragestellung, indem parallel zum Ansatz von Cox et al. [18] auf der Basis der modifizierten Task Force Kriterien [38] anhand unseres Datenpools mit zusätzlichen Vergleichskollektiven unter dieser Fragestellung neue Erkenntnisse zum Zugewinn durch die Modifikation [38] von Cox et al. gewonnen werden könnten.

#### **5.4. Anzahl richtig diagnostizierter ARVC- Fälle durch MRT (unter Einbezug der klinischen Daten mit Ausschluss der kardiologischen Bildgebung und Endomyokardbiopsie)**

In der Literatur finden sich überwiegend Untersuchungen zu Detektionsraten qualitativer und quantitativer Parameter durch eine MRT des Herzens, die im Rahmen der Bausteindiagnose ARVC in den Task Force Kriterien [39] von Bedeutung sind und die auch wir im Zusammenhang der ersten beiden Fragestellungen unserer Arbeit untersucht haben. Im Unterschied hierzu ist die Detektionsrate für die Diagnose ARVC durch MRT-Diagnostik durch Sen-Chowdhry et al. [49] untersucht worden. Diese Arbeit lieferte auch vergleichbare Parallelen zur **3. Fragestellung** unserer Arbeit.

Wir konnten eine Sensitivität von 100% mit 64/64 durch MRT richtig positiv diagnostizierte Patienten in der Arbeit von Sen-Chowdhry et al. [49] in unserer Arbeit nicht bestätigen. Wir erhielten für die nach Task Force Kriterien [39] unabhängig von der MRT diagnostizierten 24 ARVC-Fälle unserer Studie eine richtig positive Detektionsrate von 16/24 (67%) Patienten durch MRT. Es handelte sich hierbei dennoch um ein klinisch relevantes Ergebnis vor dem Hintergrund der Nichtinvasivität der MRT.

Unter dem bereits angesprochenen Einbezug der klinischen Informationen (EKG, Familienanamnese) unter Ausschluss der Ventrikulographie und Endomyokardbiopsie und somit weiterhin Ausschluss von invasiven Maßnahmen ließ sich die Erkennungsrate um 4 Patienten auf 20/24 richtig positiv detektierte ARVC- Patienten (83%) steigern. Dieser Einbezug ist bereits unter der **3. Fragestellung** diskutiert worden und hat entscheidende Parallelen mit neuen Erkenntnissen zu den aktuellen Arbeiten auf Basis der modifizierten Task Force Kriterien [38] (Marcus et al. [38]; Cox et al. [18]) geliefert. Hinter den 16 isoliert durch MRT diagnostizierten ARVC-Fällen, die bezogen auf die Sensitivität deutlich unterhalb der präsentierten Ergebnisse von Sen-Chowdhry et al. [49] liegen, dürfen daher die aus der **3. Fragestellung** wesentlich entscheidenderen Erkenntnisse des isolierten Zugewinns der MRT für ARVC-Verdachtsfälle nicht zurückstehen.

Eine entscheidende Methode aktueller Literatur die vermeintlich falsch positiven, zusätzlichen ARVC- Diagnosen durch MRT und modifizierte Kriterien [38] im Sinne einer Steigerung der Sensitivität mittels Angabe des Genotyps als richtig positiv zu verifizieren ist bei fast allen im Zusammenhang der **3. und 4. Fragestellung** zitierten Arbeiten zu beobachten (Cox et al. [18]; Sen-Chowdhry et al. [49]).

Parallel zu diesem Ansatz fanden wir in unserer Studie heraus, dass bei der Frage nach der Detektionsrate der MRT für ARVC- Fälle die Sensitivität von 66,7% mit 16/24 richtig positiv erkannten ARVC- Fällen aus dem ARVC-Kollektiv bei isolierter Auswertung der 15 genotypisierten ARVC-Patienten zunahm auf 73% mit 11/15 detektierten Patienten. Entscheidend bei dieser zusätzlichen Auswertung war das Ergebnis, dass alle 9 positiv genotypisierten

ARVC-Patienten bereits nur durch eine MRT des Herzens richtig positiv als ARVC diagnostiziert wurden, sodass wir unter dieser Anwendung parallel zu Sen-Chowdhry et al. [49] eine Sensitivität von 100% für die Detektion von Mutationsträgern durch MRT erhielten. Dies war ein weiteres Ergebnis unserer Studie, welches die Ergebnisse der **5. Fragestellung** zum Zusammenhang des Genotyps mit dem MR- tomographischen Phänotyp erweiterte.

Zusammengefasst bestanden die Erkenntnisse unserer Studie zur **3. und 4. Fragestellung** nach der Rolle der MRT im Rahmen der ARVC-Diagnostik in Folgendem:

1. Die Sensitivität lag zwar in unserer Studie mit 67% deutlich unter den Werten anderer Veröffentlichungen, zeigte aber bei der Untersuchung eines genotypisierten Kollektivs einen höheren Wert mit 73% und ließ sich unter Einbezug klinischer, nichtinvasiver Zusatzinformationen (EKG, Familienanamnese) ohne Ventrikulographie auf eine Sensitivität von 83% (bzw. 87% im genotypisierten Kollektiv) steigern.

2. Die Detektionrate/ Sensitivität der MRT für positiv genotypisierte ARVC-Patienten betrug 100%.

3. Die Bedeutung der MRT für die Sensitivität und damit für die Detektion von Frühformen oder Verdachtsfällen einer ARVC wurde durch einen Zugewinn der MRT von 9 Patienten mit einer Steigerung auf eine Gesamtzahl von 33 gegenüber zuvor 24 Diagnosen einer ARVC untermauert.

#### **5.5. Auswirkungen einer Mutation im PKP-2 Gen auf den Phänotyp bei ARVC**

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Genotyp und phänotypischer Ausprägung in einer kardialen MRT bei ARVC-Patienten sind Gegenstand aktueller Studien in der Literatur (Sen-Chowdhry et al. [49]; Cox et al. [18]; Dalal

et al. [19]). Es existieren aktuell nur wenige Untersuchungen zu konkreten MR-tomographisch detektierten pathomorphologischen, phänotypischen Korrelaten einer desmosomalen Mutation im Zusammenhang mit einer ARVC (Dalal et al. [19]).

Wir lieferten in unserer Studie zu dieser Fragestellung neue Daten und Erkenntnisse, indem wir den Zusammenhang zwischen Mutationen im PKP-2 Gen und einer phänotypischen Ausprägung in der kardialen MRT untersucht haben.

Wir konnten zeigen, dass grundsätzlich ein stärkerer Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp in der MRT bei ARVC-Patienten mit einer nachgewiesenen PKP-2 Mutation besteht als bei ARVC-Patienten ohne PKP-2 Mutation. Aus unseren Daten ist tendenziell ablesbar, dass sich die Präsenz der PKP-2 Mutation auswirkt auf die graduelle Ausprägung des MR-tomographisch pathomorphologischen Substrates.

In 8/9 Fällen (88,9%) zeigten sich mittel- bis hochgradige Wandbewegungsstörungen (Akinesie, Dyskinesie, bulging) im positiv genotypisierten Kollektiv gegenüber 3/6 Fällen (50%) im PKP-2 negativen Kollektiv. Im Falle der isolierten Betrachtung einer schweren WBST (Dyskinesie, bulging) manifestierten sich 7/9 Fälle (78%) im PKP-2 positiven Kollektiv gegenüber 1/6 Fällen (17%) im PKP-2 negativen Kollektiv. Die Diskrepanz zwischen den Prävalenzen einer phänotypischen, MR-tomographischen Manifestation wird zwischen den beiden Subkollektiven größer in Abhängigkeit von der erhobenen graduellen Ausprägung der Manifestation.

Gleichgerichtete Tendenzen erhielten wir für die Parameter „Fett“ mit 5/9 Fällen (56%) im PKP-2 positiven Kollektiv gegenüber 1/6 Fällen (17%) und für den Parameter DE als Nachweis fibrolipomatösen Myokardumbaus mit 3/9 (33%) im PKP-2 positiven Kollektiv gegenüber 1/6 Fällen (17%) im PKP-2 negativen ARVC Kollektiv.

Die Studie von Dalal et al. [19] unterscheidet sich im Ansatz in diesem Zusammenhang dadurch, dass 38 Probanden ausgewählt wurden, die in verwandtschaftlichem Verhältnis zu 12 positiv genotypisierten ARVC-Patienten standen. Somit waren Patienten eingeschlossen, die durch pathomorpha-

logische Manifestationen verdächtig waren auf eine ARVC, die die Diagnose aber nicht nach MRT unabhängigen Task Force Kriterien erfüllen mussten. Unter Berücksichtigung dieses Ansatzes könnte erklärt werden, dass Wandbewegungsstörungen, Fett und DE jeweils in keiner MRT Untersuchung des Herzens innerhalb der 13/38 Patienten ohne positiven Mutationsnachweis im Sinne einer hohen Spezifität festgestellt wurden, während in unserer Studie auch im PKP-2 negativen ARVC-Kollektiv Detektionen zu diesen Parametern erzielt wurden. Wir haben die beiden Vergleichskollektive aber in diesem Zusammenhang aus eindeutig nach den Task Force Kriterien [39] diagnostizierten ARVC- Fällen und unabhängig von der MRT gebildet.

Im Bezug auf die Ergebnisse für die aufgeführten, qualitativen Parameter des rechten Ventrikels stimmen beide Studien, speziell für die Detektionen innerhalb der Mutationsträger, tendenziell überein. Wir konnten jeweils höhere Detektionsraten für die MR-tomographisch detektierten 3 qualitativen Parameter innerhalb des PKP-2 positiven Kollektivs nachweisen als Dalal et al. (WBST: 89% zu 25%; Fett: 56% zu 25%; DE: 33% zu 25%). Die höheren Detektionen sind aber in erster Linie durch das Kollektiv bedingt, indem es sich im Unterschied zu Dalal et al. [19] mit Einschluss Verwandter von positiv genotypisierten ARVC Patienten in unserer Studie durchgehend um gesicherte ARVC Diagnosen nach Task Force [39] handelte, wie bereits diskutiert.

Signifikante Unterschiede für die quantitativen Parameter zwischen beiden Subkollektiven haben wir nicht nachweisen können. Dalal et al. [19] führen die quantitativ, volumetrischen Parameter zwar tabellarisch auf, doch zeigen diese ebenfalls interkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies wurde durch die Limitation der Studie in Form zu kleiner Fallzahlen begründet, was auch in unserer Studie kritisch als Limitation zu der behandelten Fragestellung angeführt werden muss. Die tendenziell gleichgerichteten Ergebnisse beider Studien begründen die Basis für weitere Arbeiten mit entsprechend größeren Fallzahlen.

Für den linken Ventrikel konnten Dalal et al. [19] nur eine Beteiligung in Form des Parameters Fett nachweisen. In 4/16 Fällen unter den Mutationsträgern wurde MR-tomographisch Fett detektiert.

Im Unterschied hierzu konnten wir innerhalb des PKP-2 positiven ARVC-Kollektivs MR-tomographisch linksventrikulär die Präsenz von WBST, Fett und DE nachweisen. Die Detektionsraten sind mit 11% für WBST, 22% für Fett und 11% für DE zwar sehr gering, doch zeigt sich im direkten Vergleich mit dem PKP-2 negativen Kollektiv ohne eine einzige Detektion der 3 linksventrikulären Parameter tendenziell der gleiche Zusammenhang zwischen Genotyp und MR-Phänotyp im Falle einer vorliegenden PKP-2 Mutation auf, wie er für die rechtsventrikulären Parameter dargestellt wurde. Die generell niedrigeren linksventrikulären Detektionsraten spiegeln die Definitionen der Kategorien der Task Force Kriterien [39] wider, die eine Beteiligung des RV ohne Involvement des LV im Falle einer ARVC beinhalteten.

Unsere Studie lieferte im Falle einer zu Grunde liegenden PKP-2 Mutation MR-tomographisch linksventrikulär detektierte Pathologien in Form der untersuchten 3 qualitativen Parameter. Eine linksventrikuläre Beteiligung im Rahmen einer ARVC wurde in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (Fattori et al. [22]; Hunold et al. [29]; Lu et al. [33]; Dalal et al. [19]; Jain et al. [30]). Die aktuell in der Literatur diskutierte Überlegung, dass eine linksventrikuläre Beteiligung im Rahmen einer ARVC Ausdruck eines hohen Ausprägungsgrades der Erkrankung darstellen könnte und möglicherweise in engem Zusammenhang mit positiv genotypisierten Patienten für eine Mutation der für die Zellkontaktproteine codierenden Genabschnitte stehen könnte (Dalal et al. [19]), zeigt die Aktualität unserer Ergebnisse in diesem Zusammenhang auf. Aktuelle Arbeiten, wie z.B. Jain et al. [30], die 2010 nach einem definierten Protokoll eine systematische Mitbeteiligung des LV bei ARVC-Patienten mit RV-Dysfunktion und bei Vergleichskollektiven untersuchten, unterstreichen mit ihren Ergebnissen die genannten Überlegungen und geben durch die Limitation geringer Fallzahlen in diesem Zusammenhang parallel zu unserer Studie Anlass für weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven.

## 6. Limitationen

Der Wertung der oben dargestellten Ergebnisse müssen noch einige kritische Aspekte des Studiendesigns sowie Limitationen vorangestellt werden, um die Ergebnisse abschließend im richtigen Gesamtkontext einzuordnen.

Es ist für die Ergebnisse aller 5 Fragestellungen anzumerken, dass es sich in unserer Studie um einen retrospektiven Studienansatz handelte. Die Auswertung der Daten basierte auf einer primär klinischen Einteilung in Diagnosegruppen ohne zugrundeliegenden „Goldstandard“ für die Erhebung der Diagnose.

Die bezüglich der Kollektivzugehörigkeit der Fälle geblindete Auswertung der MRT des Herzens basierte somit auf einer im Voraus getroffenen klinischen und als Referenzstandard akzeptierten kardiologischen Diagnostik für die Festlegung der Diagnosen.

Aufgrund des fehlenden „Goldstandards“ können unter Anwendung mehrerer diagnostischer Methoden diskrepante Ergebnisse entstehen, die besonders deutlich beim Nachweis des qualitativen Einzelparameters Fett aufgezeigt werden können. Fibrolipomatöser Myokardumbau ist in seinem Nachweis durch anatomische Besonderheiten und die Progresscharakteristik der ARVC einerseits [56], durch die Limitation der Biopsie je nach Lokalisation der Probeentnahme in sich andererseits [62] nur erschwert möglich.

Generell sind Schlussfolgerungen aus Ergebnissen zur Detektion von Einzelparametern der Erkrankung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität limitiert, da die ARVC als Bausteindiagnose nach Task Force Kriterien [39] im voraus bei erfülltem Task Force Score auch ohne die Präsenz des gerade untersuchten Einzelparameters diagnostiziert worden sein kann.

Die ARVC ist eine Erkrankung mit Tendenz zum Progress. Neben MR-tomographisch, phänotypisch maximal ausgeprägten Formen auf der einen Seite des Spektrums konnten wir in unserer Studie auch milde Frühformen detektieren. Bei einem retrospektiven Studienansatz mit primär klinischer Rekrutierung von Fällen und klinischer Einteilung in die Diagnosegruppen aus einem zurückliegenden, mehrjährigen Zeitintervall befinden sich die ARVC-Fälle

in ihrem Kollektiv folglich in unterschiedlichen Progresstufen der Erkrankung. Diese Tatsache könnte speziell bei der Fragestellung 5 als Störvariable limitierend auf die Auswertung der Ergebnisse wirken, da die Verteilung der ARVC in unterschiedlichen Ausprägungsgraden oder Progresstufen auf die beiden genotypisierten Subkollektive unter Umständen nicht zufällig sondern mit verzerrendem Übergewicht zugunsten des PKP-2 positiv genotypisierten Kollektivs erfolgt sein könnte.

## **7. Schlussfolgerung**

Die Studie zeigte unter Berücksichtigung der dargestellten Limitationen, dass die MRT des Herzens als entscheidende, nichtinvasive Bildgebungsmodalität innerhalb der Task Force Kriterien zu einem Zugewinn gesicherter ARVC-Diagnosen aus zuvor ARVC-suspekten Verdachtsfällen führen kann. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der Charakteristik der ARVC als Bausteindiagnose mit nicht festgelegtem „Goldstandard“ interessant. Parallel zu den angeführten Studien [18; 49] betonten wir 2008 mit dieser Studie eine bedeutsame Rolle der MRT innerhalb der Task Force Kriterien. Parallel hierzu findet diese Rolle der MRT 2010 Ausdruck durch die Berücksichtigung innerhalb einer Modifikation der Task Force Kriterien [38] und weiterer Studien zur Auswirkung dieser Modifikation [18]. Unsere Studie zeigte für die MRT speziell bei der Überführung von Fällen aus ARVC-assoziierten Kollektiven durch Summation entscheidender Scores für eine gesicherte Diagnose richtungweisend zu sein, indem unter Ausschluss der MRT ARVC- assoziierte Kollektive mit nicht gesicherter Diagnose in ihrer Größe zunehmen würden. Die Bedeutung der MRT besteht somit nicht darin andere Diagnostika und Zusatzinformationen zu ersetzen, sondern unter Einbezug in die Kriterien ARVC- assoziierte Formen einer eindeutigen Diagnose zuzuführen.

Parallel zu vergleichbaren, aktuellen Studien kann man aus unseren Daten folgern, dass qualitative Einzelparameter in Form von Wandbewegungsstörungen und Dilatationen des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens

mit definiertem cut-off-Wert im Vergleich mit der Detektion eines fibrolipomatösen Umbaus deutlich sensitiver waren. Im interkollektiven Vergleich zu Differentialdiagnosen wie der RVOT oder dem Brugada- Syndrom zeigte die Evaluation von Wandbewegungsstörungen die höchste Wertigkeit bei im Vergleich der Parameter gleichzeitig höchstem Konsensus zwischen den Bildgebungsmodalitäten Ventrikulographie und MRT. Für weitere Auswertungen sollte unter Anwendung der Task Force Kriterien [39] oder der neuen, modifizierten Task Force Kriterien [38] bei fehlendem „Goldstandard“ für eine zielgerichtete Diagnose ohne Diskrepanzen bei der Detektion von Einzelparametern aus verschiedenen Bildgebungsmodalitäten speziell die Analyse von Wandbewegungsstörungen fokussiert werden sowie die hohe Sensitivität quantitativer Parameter mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den in dieser Studie angeführten Diagnosegruppen berücksichtigt werden.

Die kardiale MRT erzielte in dieser Studie die höchste Detektionsrate für die Gesamtdiagnose ARVC bei der Analyse genotypisierter ARVC-Fälle. Bei positiv genotypisierten PKP-2 Fällen war die MRT-Sensitivität für die Diagnosestellung maximal. Umgekehrt konnten wir als mögliche Erklärung für die Sensitivität von 100% zeigen, dass MRT-pathomorphologische, phänotypische Manifestationen der Erkrankung deutlich häufiger im Falle einer PKP-2 Mutation im Genotyp auftraten als bei negativ genotypisierten Patienten.

Unsere Ergebnisse zur Genotyp-Phänotyp Korrelation können nur Tendenzen aufzeigen, sie sollten aber Anlass zu weiteren, durch größere Kollektive gestützte Untersuchungen Anlass geben. Ein entscheidendes Ergebnis weiterer Studien zu dieser Fragestellung könnte darin bestehen, dass positiv genotypisierte Fälle bei phänotypisch, subklinischer Ausprägung bzw. in einem frühen Stadium der Erkrankung durch eine auch in unserer Studie gezeigte hohe Sensitivität der MRT bereits bei geringer phänotypischer Ausprägung erkannt werden könnten.

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Abbara S, Migrino R Q, Sosnovik DE, Leichter JA, Brady TJ, Holmvang G (2004) Value of fat suppression in the MRI evaluation of suspected arrhythmogenic right ventricular dysplasia AJR 182:587–591.
  
- [2] Auffermann W, Wichter T, Breithardt G, Joachimsen K, Peters PE (1993) Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging vs. angiography. AJR 161:549-555.
  
- [3] Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T, Gear K, Unger E, Axel L, Boxt LM, Casolo G, Ferrari VA, Funaki B, Globits S, Higgins CB, Julsrud P, Lipton M, Mawson J, Nygren A, Pennell DJ, Stillman A, White RD, Wichter T, Marcus F (2003) MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. Cardiology 99:153–162.
  
- [4] Bomma C, Rutberg J, Tandri H, Nasir K, Roguin R, Tichnell C, Rodriguez ER, James C, Kasper E, Spevak P, Bluemke DA, Calkins H (2004) Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 15: 300-6.
  
- [5] Bomma C, Dalal D, Tandri H, Prakasa K, Nasir K, Roguin A, Tichnell C, James C, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA (2005) Regional differences in systolic and diastolic function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy using magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 95:1507-1511.
  
- [6] Boulos M, Lashevsky I, Reisner S, Gepstein L (2001) Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol 38:2020-7.

- [7] Calkins H (2008) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 119:273-86; discussion 287-8.
- [8] Castillo E, Tandri H, Rodriguez ER, Nasir K, Rutberg J, Calkins H, Lima JA, Bluemke DA (2004) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: ex vivo and in vivo fat detection with black-blood MR imaging. *Radiology* 232:38-48
- [9] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002) Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 105: 539- 42.
- [10] Cesare E (2002) MRI assessment of right ventricular dysplasia. *Eur Radiol* 13:1387-1393.
- [11] Conen D, Osswald S, Cron TA, Linka A, Bremerich J, Keller DI, Pfisterer ME, Buser PT (2006) Value of repeated cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 8:361-6.
- [12] Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EW, Houlston RS, Cliff S, Otter MI, Murday VA, Mattu RK, McKenna WJ (1998) Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 97:2049-58.
- [13] Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N (1990) Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlation in 22 cases. *Am J Med* 89:588-596.

- [14] Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F (1997) Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 30:1512-1520.
- [15] Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, Wichter T (2000) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation* 101:e101-e106.
- [16] Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igdbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA, Buja G, Thiene G (2003) Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 108:3084-3091.
- [17] Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G (2006) Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 296:1593-1601.
- [18] Cox M GP, van der Smagt JJ, Noorman M, Wiesfeld AC, Volders PG, van Langen IM, Atsma DE, Dooijes D, Houweling AC, Loh P, Jordaens L, Arens Y, Cramer MJ, Doevendans PA, van Tintelen JP, Wilde AA, Hauer RN (2010) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy diagnostic task force criteria: impact of new task force criteria. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3:126-133.

- [19] Dalal D, Tandri H, Judge DP, Nuria Amat N, Macedo R, Jain R, Tichnell C, Daly A, James C, Russell SD, Abraham T, Bluemke DA, Calkins H (2009) Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics-magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol* 53:1289-99.
- [20] Danieli GA, Rampazzo A (2002) Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 17:218-221.
- [21] Dewilde W, Boersma L, Delanote J, Pollet P, Scholzel B, Wever E, Vandekerckhove Y (2008) A two-centre retrospective study of 15 symptomatic ARVD/C cases and focus on the diagnostic value of MRI in symptomatic ARVD/C patients. *Acta Cardiol* 63:181-9.
- [22] Fattori R, Castriota F, Bertaccini P, Celletti F, Boriani G, Sangiorgio P, Gavelli G (1996) Diagnostic contribution of magnetic resonance in clinically suspected arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle. *G Ital Cardiol* 26:483-93.
- [23] Fattori R, Tricoci P, Russo V, Lovato L, Bacchi-Reggiani L, Gavelli G, Branzi A, Boriani G (2005) Quantification of fatty tissue mass by magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:256-261.
- [24] Fontaine G, Gallais Y, Fornes P, Hébert JL, Frank R (2001) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Anesthesiology* 95:250-4.

- [25] Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L (2004) Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 36:1162-1164.
- [26] Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, Sachdev B, Rowland E, Elliot PM, McKenna WJ (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.
- [27] Harper KW, Tello R (2003) Prediction rule for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia based on wall thickness measured on MR imaging. *Comput Med Imaging Graph* 27:363-71
- [28] Haverkamp W, Rolf S, Osterziel KJ, Dietz R, Peters S (2005) Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. *Herz* 30:565-70.
- [29] Hunold P, Wieneke H, Bruder O, Krueger U, Schlosser T, Erbel R, Barkhausen J (2005) Late enhancement: a new feature in MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *J Cardiovasc Magn Reson* 7:649-55.
- [30] Jain A, Shehata ML, Stuber M, Berkowitz SJ, Calkins H, Lima JA, Bluemke DA, Tandri H (2010) Prevalence of left ventricular regional dysfunction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a tagged MRI study. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:290-297.

- [31] Kayser HW, de Roos A, Schalij MJ, Bootsma M, Wellens HJJ, Van der Wall EE (2003) Usefulness of magnetic resonance imaging in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia and agreement with electrocardiographic criteria. *Am J Cardiol* 91: 365-367.
- [32] 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.
- [33] Lu MJ, Zhao SH, Jiang SL, Liu L, Yan CW, Zhang Y, Liu YQ (2006) Diagnostic value of magnetic resonance imaging for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 34:1077-80.
- [34] Maintz D, Juergens KU, Grude M, Ozgun M, Fischbach R, Wichter T (2006) Magnetic Resonance imaging and computed tomography findings in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 113:e673-e675.
- [35] Marcus FI, Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosgeat Y (1982) Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. *Circulation* 65:384-99.
- [36] Marcus FI (1997) Is arrhythmogenic right ventricular dysplasia, Uhl's anomaly, and right ventricular outflow tract tachycardia a spectrum of the same disease? *Cardiol* 5:25-9.
- [37] Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, Gear K; ARVD/C Investigators (2003) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). A multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation* 107:2975-8.

- [38] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Hugh Calkins, Domenico Corrado, Cox M GPJ, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Yoerger Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W (2010) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 31, 806-814.
- [39] McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F (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. *Br Heart J* 71:215-8.
- [40] Midiri M, Finazzo M, Brancato M, Hoffmann E, Indovina G, Maria MD, Lagalla R (1997) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: MR features *Eur Radiol* 7:307-312.
- [41] Midiri M, Finazzo M (2001) MR imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 17: 297-304.
- [42] Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja G, Martini B, Stritoni P, Fasoli G (1988) Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 12:1222-8.
- [43] Norman MW, McKenna W (1999) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: perspectives on diseases. *Z Kardiol* 88:550-554.

- [44] Paul M, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Wichter T (2005) Rechtsventrikuläre Tachyarrhythmien - Diagnostik und Therapie. *Herzschr Elektrophys* 16:260–269.
- [45] Pfluger HB, Phrommintikul A, Mariani JA, Cherayath JG, Taylor AJ (2008) Utility of myocardial fibrosis and fatty infiltration detected by cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia--a single centre experience. *Heart Lung Circ* 17:478-83.
- [46] Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Baucé B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA (2002) Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 71:1200-1206.
- [47] Roul G, Germain Ph, Coulbois PM, Bareiss P, Dietemann JL (1998) Cine- MR features of segmental contraction abnormalities in arrhythmogenic ventricular dysplasia. *J Radiol* 79:541-547.
- [48] Schick F, Miller S, Hahn U, Nägele T, Helber U, Stauder N, Brechtel K, Claussen CD (2000) Fat- and water-selective MR cine imaging of the human heart: assessment of right ventricular dysplasia. *Invest Radiol* 5:311-318.
- [49] Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, Wage R, Ward D, Merrifield R, Smith GC, Firmin DN, Pennell DJ, McKenna WJ (2006) Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *J Am Coll Cardiol* 48: 2132-40.

- [50] Sievers B, Addo M, Franken U, Trappe HJ (2004) Right ventricular wall motion abnormalities found in healthy subjects by cardiovascular magnetic resonance imaging and characterized with a new segmental model. *J Cardiovasc Magn Reson* 6:601-8.
- [51] Sommer T, Lewalter T, Bierhoff E, Pakos E, von Smekal A, Pauleit D, Hofer U, Lüderitz B, Schild H (1998) MRI diagnosis of right ventricular dysplasia. *Rofo*. 169:609-15.
- [52] Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna WJ (2006) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet* 79:978-984.
- [53] Tandri H, Calkins H, Nasir K, Bomma C, Castillo E, Rutberg J, Tichnell C, Lima JA, Bluemke DA (2003) Magnetic resonance imaging findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:476-82.
- [54] Tandri H, Saranathan M, Rodriguez R, Martinez C, Bomma C, Nasir K, Rosen B, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA (2005) Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 45:98-103.
- [55] Tandri H, Castillo E, Ferrari VA, Nasir K, Dalal D, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA (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*. 48:2277-84.

- [56] Tandri H, Macedo R, Calkins H, Marcus F, Cannom D, Scheinman M, Daubert J, Estes M, Wilber D, Talajic M, Duff H, Krahn A, Sweeney M, Garan H, Bluemke DA (2008) Imaging and diagnostic testing role of magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: insights from the North American arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD/C) study. *Am Heart J* 155:147-53.
- [57] Tandri H, Daya SK, Nasir K, Bomma C, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA (2006) Normal reference values for the adult right ventricle by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 98:1660-1664.
- [58] Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N (1988) Right ventricular cardiomyopathy and sudden cardiac death in young people. *N Eng J Med* 318:129-133.
- [59] Thiene G, Nava A, Angelini A, Daliento L, Scognamiglio R, Corrado D (1990) Anatomoclinical aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In *Advances in cardiomyopathies* Edited by: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF. Milano Springer Verlag, 397-408.
- [60] Thiene G, Basso C, Danieli GA, Rampazzo A, Corrado D, Nava A (1997) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a still underrecognized clinic entity. *Trends Cardiovasc Med* 7:84-90.
- [61] Thiene G, Basso C (2001) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Cardiovasc Pathol* 10:109-117.
- [62] Thiene G, Corrado D, Basso C (2007) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2:45.

- [63] Tung K, Raman SV, King MA, DePhillip RM (2006) Correlation of magnetic resonance imaging with histopathology in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). *Clin Anat* 19:44-50.
- [64] Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Baucce B, Thiene G (2001) Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 103:3075-3080.
- [65] Vasaiwala SC, Finn C, Delpriore J, Leya F, Gagermeier J, Akar JG, Santucci P, Dajani K, Bova D, Picken MM, Basso C, Marcus F, Wilber DJ (2009) Prospective Study of Cardiac Sarcoid Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:473-476
- [66] White RD, Trohman RG, Flamm SD, VanDyke CW, Optican RJ, Sterba R, Obuchowski NA, Carlson MD, Tchou PJ. (1998) Right ventricular arrhythmia in the absence of arrhythmogenic dysplasia: MR imaging of myocardial abnormalities. *Radiology* 207:743-751.
- [67] White JB, Razmi R, Nath H, Kay GN, Plumb VJ, Epstein AE (2004) Relative utility of magnetic resonance imaging and right ventricular angiography to diagnose arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol* 10:19-26.
- [68] 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.

- [69] Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggrefe M, Schober O, Breithardt G (1994) Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an analysis using <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 89:667-83.
- [70] Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwata R, Block M, Borggrefe M, Scheld HH, Breithardt G, Bocker D (2004) Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 109:1503-1508.
- [71] Wichter T, Paul M, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Bocker D, Breithardt G (2005) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz* 30:91-101.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ARVD	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
BB	Black Blood (Sequenz)
bFFE	Balanced Fast Field Echo (Gradientenechosequenz)
CMR	Kardiale Magnetresonanz (-untersuchung)
DE	Delayed Enhancement
DSG	Desmoglein
DSP	Desmoplakin
EF	Ejektionsfraktion
FS	Fettunterdrückung (Sequenz)
ICD	Implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator
IKR	Institut für Klinische Radiologie am UKM
IR	Inversion Recovery-/ Erholungstechnik (Sequenz)
IVS	interventrikuläre(s) Septum / Septumdicke (Parameter)
LSB	Linksschenkelblock
LV-	Linksventrikulär
LV-EDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LV-EDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-ESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LV-ESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LV-L	Linksventrikuläre Lateralwand/ Lateralwanddicke
LV-SV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
NYHA	New York Heart Association
PER	Peak ejection rate
PFR	Peak filling rate
PKP-2	Plakophilin-2
Pos.Fam. ARVC	Positive Familienanamnese für ARVC
RA-D	Rechtsatrialer Durchmesser
RA-SQ	Rechtsatriale Fläche

RV-	Rechtsventrikulär
RV-EDD	RV-enddiastolischer Durchmesser
RV-EDV	RV-enddiastolisches Volumen
RV-EF	RV Ejektionsfraktion
RV-ESD	RV-endsystolischer Durchmesser
RV-ESV	RV-endsystolisches Volumen
RVOT	RV-Ausflusstrakt/-tachykardie
RVOT-EDD	Enddiastolischer Durchmesser des RVOT
RVOT-EDSQ	Enddiastolische Fläche des RVOT
RVOT-ESD	Endsystolischer Durchmesser des RVOT
RVOT-ESSQ	Endsystolische Fläche des RVOT
RSB	Rechtsschenkelblock
SV	Schlagvolumen
SD	Standardabweichung (standard deviation)
TSE-BB-FS	Turbo-Spin-Echo-Black-Blood Sequenz mit Fettunterdrückung
UKM	Universitätsklinikum Münster
VES	(Monomorphe) ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WBST	Wandbewegungsstörung

## 10. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Diagnosekriterien für die Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) [39].	4
<b>Tabelle 2:</b> Mittelwerte mit Standardabweichungen für die quantitativen Parameter des RV; Signifikanzanalyse nach Post Hoc Bonferroni mit *: $p < 0.05$ ; #: $p < 0.01$ ; statistisch signifikante Unterschiede sind mit Symbol gekennzeichnet (*; #); Vergleiche zwischen ARVC mit jeweiligem Vergleichskollektiv	35
<b>Tabelle 3a:</b> Prävalenzen und absolute Werte der detektierten qualitativen Parameter in der MRT in den 6 Diagnosegruppen	41
<b>Tabelle 3b:</b> Prävalenzen und Absolutwerte der graduierten WBST (Hypo-, A-, Dyskinesie und Aneurysma)	42
<b>Tabelle 4:</b> Prävalenzen und absolute Werte der detektierten qualitativen Parameter in der MRT im ARVC- und im Vergleichskollektiv	43
<b>Tabelle 5:</b> Sensitivität und Spezifität des Parameters Fett	44
<b>Tabelle 6:</b> Sensitivität und Spezifität des Parameters DE	44
<b>Tabelle 7:</b> Sensitivität und Spezifität des Parameters WBST	45
<b>Tabelle 8:</b> Sensitivität und Spezifität des Parameters RV-EDVI	45
<b>Tabelle 9:</b> Vergleich der Detektionsrate der MRT für Fett/ fibrolipomatösen Myokardumbau mit der der RV- Endomyokardbiopsie qualitativ nominal; Übereinstimmungen der Detektionen (grün hinterlegt); Sensitivität und Spezifität	46

**Tabelle 10:** Vergleich der Detektionsrate für WBST zwischen MRT und RV-Ventrikulographie qualitativ nominal (WBST unabhängig von der Graduierung: Hypo-/A-/ Dyskinesie und Aneurysma wurden als Detektion gewertet); Übereinstimmungen der Detektionen (grün hinterlegt); Sensitivität und Spezifität..... 47

**Tabelle 11:** Vergleich der Detektionsrate der MRT für RV-EDVI- Dilatation mit der RV-Ventrikulographie qualitativ nominal (cut off Wert); Übereinstimmungen der Detektionen (grün hinterlegt); Sensitivität und Spezifität..... 48

**Tabelle 12:** Anzahl der durch zusätzliche MRT aus V.a. ARVC in ARVC überführte Patienten..... 49

**Tabelle 13:** Anzahl der durch zusätzliche MRT aus Pos.Fam. ARVC in ARVC überführte Patienten..... 50

**Tabelle 14:** Anzahl der durch zusätzliche MRT aus RVOT in ARVC überführte Patienten..... 51

**Tabelle 15:** Erkennungsrate der ARVC durch MRT und durch MRT mit klinischer Information (EKG, Familienanamnese)..... 52

**Tabelle 16:** Mittelwerte + SD für die quantitativen Parameter des RV im PKP-2 positiven- und PKP-2 negativen ARVC- Kollektiv; \*:  $p \leq 0,05$ ; #:  $p \leq 0,01$ ..... 53/54

**Tabelle 17:** Erkennungsrate der ARVC durch MRT und durch MRT mit klinischer Information (EKG, Familienanamnese) bezogen auf das genotypisierte Subkollektiv..... 54

**Tabelle 18:** Prävalenzen der im MRT detektierten qualitativen Parameter des RV für PKP-2 positive- und PKP-2 negative ARVC..... 55

<b>Tabelle 19:</b> Prävalenzen der im MRT detektierten qualitativen Parameter des LV für PKP-2 positive- und PKP-2 negative ARVC Patienten.....	57
---	----

## 11. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb.1</b> zeigt die Bestimmung des RV-EDD in der Enddiastole. ....	24
<b>Abb.2</b> zeigt die Bestimmung des RV-ESD in der Endsystole.....	24
<b>Abb.3:</b> Ermittlung des RA-D parallel zur Trikuspidalklappe bzw. zum RV-ESD in der Mitte des RA sowie Ermittlung des RA-SQ . ....	25
<b>Abb. 4:</b> Bestimmung von RVOT-EDD und RVOT-EDSQ.....	25
<b>Abb. 5:</b> Bestimmung von RVOT-ESD und RVOT-ESSQ.....	25
<b>Abb. 6/7:</b> zeigt die Bestimmung von LV-EDD, LV-ESD, IVS und LV-L In <b>Abb.6</b> ist die letzte Schicht unterhalb der Schicht in <b>Abb.7</b> gezeigt, die noch die Papillarmuskeln beinhaltet. Oberhalb dieser werden einheitlich in <b>Abb.7</b> der LV-EDD und jeweils in paralleler Verlängerung das IVS und die LV-L bestimmt. Analog wird in entsprechender Schichtebene endsystolisch der LV-ESD ermittelt.....	26
<b>Abb. 8/9:</b> zeigen die Segmentierung des RV axial und in short axis. Jeweils schematisch sind in <b>Abb.8</b> die axiale Unterteilung in Basis (lila), Mitte (dunkelblau) und Apex (türkis), in <b>Abb.9</b> die Aufteilung in anterior (rot), anterolateral (orange), lateral (gelb), inferolateral (hellgrün) und inferior (grün) des RV dargestellt.....	27
<b>Abb. 10:</b> zeigt ein Beispiel. für eine Dyskinesie;.....	28

<b>Abb. 11:</b> zeigt ein Bsp. für ein Aneurysma/ bulging.....	28
<b>Abb. 12/13:</b> Beispiele für eine TSE-BB-Sequenz ohne FS links (Abb.12) und mit Fettsuppression (FS) rechts in Abb.13; Beispiel mit ausgefranster Demarkation von Myokard und epikardialem Fett im Bereich der freien RV-Wand und fokaler Fetteinlagerung apikal rechtsventrikulär septal.....	29
<b>Abb. 14/15:</b> Beispiele für Delayed Enhancements in DE-Sequenzen, hier 3D Scar; in <b>Abb.14</b> zeigt sich basal im anterioren Segment eine Signalhyperintensität, in <b>Abb.15</b> ist eine Signalhyperintensität mittventrikulär im lateralen Segment zu sehen.....	30
<b>Grafik 1:</b> Box-and-Whiskers- Plot: RV-EDVI .....	37
<b>Grafik 2:</b> Box-and-Whiskers- Plot: RV-EDV .....	37
<b>Grafik 3:</b> Box-andWhiskers- Plot: RV-EF .....	38
<b>Grafik 4:</b> Box-andWhiskers- Plot: RV-SVI.....	38
<b>Grafik 5:</b> Box-andWhiskers- Plot: RVOT-EDSQ.....	39
<b>Grafik 6:</b> Box-andWhiskers- Plot: RVOT-ESSQ.....	39

## **Danksagung**

In erster Linie möchte ich mich gerne bei Herrn Univ.- Prof. Dr. med. David Maintz und Herrn Dr. med. Alexander Bunck bedanken für eine exzellente Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung meiner Promotion.

Besonders bei Herrn Dr. Alexander Bunck möchte ich mich für die zeitaufwändige Unterstützung bei der Auswertung der kardialen MR-Tomographien bedanken.

Herr Prof. Dr. med. David Maintz und Herr Dr. med. Alexander Bunck sind weit über die exzellente Betreuung der Promotion hinaus Mentoren in meiner Berufsausbildung geworden, die mich speziell in der kardialen Bildgebung gefördert haben. Herzlichsten Dank in diesem Zusammenhang für die Betreuung bereits zum Zeitpunkt meines Medizinstudiums an der Westfälischen- Wilhelms- Universität Münster als auch im zurückliegenden Jahr während meiner Ausbildungsrotationen im MRT im Rahmen meiner Weiterbildung zum Facharzt für Radiologie.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Paul für die Unterstützung bei der Anfertigung der Promotion, bei statistischen Fragestellungen und für die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Ich möchte mich an dieser Stelle herzlichst für die Bereitstellung der kardiologischen Daten bedanken, ohne die die Studie nicht durchführbar gewesen wäre.

Ich möchte mich gerne beim Direktor des Instituts für Klinische Radiologie (IKR) Herrn Univ.- Prof. Dr. med. W. Heindel bedanken für die Unterstützung bei meiner Promotion durch die Möglichkeit zur Nutzung der Befundstationen und des Archivs im gesamten Institut und speziell im Arbeitsbereich MRT.

Ein herzlicher Dank geht in diesem Zusammenhang auch an das gesamte IKR-Team für die freundliche Unterstützung während der Auswertungsphase der MRT- Datensätze dieser Studie.

Nicht zuletzt geht ein Dankeschön an Herrn Dr. rer. medic. C. Biesheuvel für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.



