

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Quantifizierung des myokardialen ^{123}I -MIBG
Uptakes und der ventrikulären Pumpfunktion zur
Diagnostik der ARVC/D mittels SPECT/CT**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Julia Maria Schiller
aus Linz
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Lehner
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Christopher Übleis Prof. Dr. med. Julinda Mehilli
Mitbetreuung durch den promovierten Betreuer:	Dr. med. Andrei Todica
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel
Tag der mündlichen Prüfung:	20.07.2017

Kurzfassung

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC/D) ist eine primär durch ventrikuläre Arrhythmien auffällige Kardiomyopathie mit fibrolipomatöser Degeneration des rechtsventrikulären Myokards und konsekutiver Dysfunktion/Dilatation. Häufig betroffen sind junge männliche Sportler, bei denen es, oft ausgelöst durch körperliche Anstrengung, zum plötzlichen Herztod kommt. Die Erkrankung ist in den vielen Fällen, speziell beim Vorliegen subklinischer Stadien, schwierig zu diagnostizieren. Das frühe Erkennen der Erkrankung ist allerdings gerade bei diesem Patientenkollektiv von höchster Relevanz, da jene Frühformen ohne klinische Symptomatik, jedoch mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod, einhergehen. Die in dieser Arbeit untersuchten nuklearkardiologischen Verfahren ermöglichen eine nichtinvasive Diagnostik unterschiedlicher Parameter der Herzfunktion, die zur Ergänzung der gängigen Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie führen könnten. Im dieser Studie wurden insgesamt 35 Patienten im Rahmen der klinischen Routine untersucht und die Datensätze im Rahmen der Studie zusätzlich ausgewertet, um eine Methode zu evaluieren, welche die getrennte Beurteilung des linken und rechten Ventrikels hinsichtlich der ^{123}I -MIBG-Anreicherung zulässt. Eingesetzt wurde das morphologisch-funktionelle Hybridsystem SPECT/CT. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere rechtsventrikuläre ^{123}I -MIBG Anreicherung bei Patienten mit ARVC/D im Vergleich mit dem Referenzkollektiv. Unsere Daten wiesen darauf hin, dass mittels der RV/M Ratio mit hoher Sensitivität und Spezifität auf das Vorliegen einer ARVC/D geschlossen werden kann. Zusätzlich wurde die Radionuklidventrikulographie als zweite nuklearmedizinische Bildgebungsmodalität zur Diagnostik der ARVC/D evaluiert. Patienten mit ARVC/D zeigten in Bezug auf die Vergleichsgruppe eine signifikant erniedrigte rechtsventrikuläre Ejektionfraktion als Zeichen einer gestörten ventrikulären Funktion. Diese Ergebnisse deuten auf das Potential nuklearkardiologischer Untersuchungsmodalitäten zur Diagnostik von Frühformen und zur Risikostratifizierung bei dem Vorliegen dieser Erkrankung hin. Jene Patienten mit einer sympathischen Dysfunktion könnten dementsprechend frühzeitig therapiert werden und beispielsweise von einer primärprophylaktischen ICD-Implantation oder einer frühzeitigen Antiarrhythmikagabe profitieren.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Kardiologische Grundlagen	8
1.1.1 Genetik.....	8
1.1.2 Pathogenese	10
1.1.3 Klinischer Verlauf	11
1.1.4 Diagnostik	12
1.1.4.1 Elektrokardiographie.....	14
1.1.4.2 Endomyokardiale Biopsie (EMB).....	15
1.1.4.3 Transthorakale Echokardiographie (TTE)	15
1.1.4.4 Magnetresonanztomographie	16
1.1.4.5 Rechtsventrikuläre Angiographie.....	16
1.1.4.6 Sonstige Untersuchungsmodalitäten	17
1.1.5 Therapie	17
1.1.5.1 Behandlung ventrikulärer Arrhythmien	18
1.1.5.2 Implantierbare Defibrillatoren.....	18
1.2 Nuklearmedizinische Grundlagen	19
1.2.1 Kardiale Innervationsdiagnostik	19
1.2.1.1 ¹²³ Jod-Metaiodobenzylguanidin (¹²³ I-MIBG)	20
1.2.1.2 Die Gammakamera	21
1.2.1.3 Planare Aufnahmen	22
1.2.1.4 SPECT	23
1.2.1.5 Computertomographie (CT).....	24
1.2.1.6 Hybridgerät SPECT/CT	25
1.2.1.7 Multiple Gated Blood Pool Acquisition.....	25
1.3 Fragestellungen und Zielsetzung der Studie	27
2 Methodik	28
2.1 Studienprotokoll	28
2.2 ¹²³I-MIBG Szintigraphie	28
2.2.1 Durchführung	28
2.2.2 Geräte und verwendete Materialien.....	29
2.2.3 Planare Auswertung.....	29
2.2.4 SPECT/CT Auswertung	31
2.3 MUGA	33
2.3.1 Geräte und verwendete Materialien.....	33

2.3.2	Durchführung	34
2.3.3	Auswertung	34
2.4	Kardiologische Untersuchungen.....	35
2.4.1	Genetische Untersuchungen.....	36
2.4.2	Transthorakale Echokardiographie	36
2.4.3	Blutuntersuchungen	37
2.4.4	ICD-Kontrolle.....	38
2.4.5	EKG.....	38
2.5	Statistik	38
3	Ergebnisse	40
3.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	40
3.2	Erkrankungsstadien der ARVC/D-Patienten.....	42
3.3	Ergebnisse der ¹²³ I-MIBG-Szintigraphie	43
3.3.1	Planare Aufnahmen	43
3.3.2	SPECT/CT Aufnahmen	43
3.4	Ergebnisse der Radionuklidventrikulographie	46
3.5	Korrelationen der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten	47
3.6	ROC Analysen	49
3.7	Ergebnisse der klinischen Parameter	53
4	Diskussion	54
4.1	Kurze Zusammenfassung	54
4.2	Patientenkollektiv.....	55
4.3	Ergebnisse dieser Studie	56
4.3.1	H/M Ratio planar und Washout	56
4.3.2	RV/M und LV/M Ratio	59
4.3.3	Radionuklidventrikulographie	64
4.3.4	Korrelation Radionuklidventrikulographie und Szintigraphie.....	66
4.3.5	Echokardiographische und laborchemische Parameter.....	67
4.3.6	ROC Analysen	67
4.4	Mutationsträger	70
4.5	Zusammenfassung	71
5	Literaturverzeichnis.....	72
6	Danksagung	81
7	Lebenslauf.....	82
8	Eidesstattliche Versicherung	83

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Intrazelluläre mechanische Verbindungen (Desmosome) der Kardiomyozyten
- Abbildung 2** Dreieck der Dysplasie
- Abbildung 3** Messkopf einer Gammakamera
- Abbildung 4** Beispiele für planare ^{123}I -MIBG Aufnahmen: (A) frühe (B) späte planare mit normaler H/M Ratio und WOR
- Abbildung 5** Beispiele für planare ^{123}I -MIBG Aufnahmen: (A) frühe (B) späte planare mit verringerter H/M Ratio und erhöhter WOR
- Abbildung 6** Beispiel einer SPECT/CT ^{123}I -MIBG mit linker Ventrikel VOI, rechter Ventrikel VOI und Mediastinum VOI, Threshold 30 – 100%
- Abbildung 7** Beispiel einer SPECT/CT ^{123}I -MIBG mit Schnitt in der (A) Koronarebene (B) Axialebene mit linker Ventrikel VOI, rechter Ventrikel VOI und Mediastinum VOI, Threshold 30 – 100%
- Abbildung 8** Beispiel einer Berechnung der rechtsventrikulären und linksventrikulären Volumina mit dem QBS 2008
- Abbildung 9** H/M Ratio planar (spät) im Referenz- und ARVC/D-Kollektiv
- Abbildung 10** LV/M Ratio (spät) des 70% – 100% Thresholdbereichs
- Abbildung 11** RV/M Ratio (spät) des 30% – 100% Thresholdbereichs
- Abbildung 12** RVEF in %
- Abbildung 13** Korrelation LV/M Ratio (spät) und H/M Ratio planar (spät)
- Abbildung 14** Korrelation RV/M Ratio (spät) und H/M Ratio planar (spät)
- Abbildung 15** ROC Kurve der H/M Ratio planar (spät)
- Abbildung 16** ROC Kurve der späten LV/M Ratio (70 – 100% Threshold)
- Abbildung 17** ROC Kurve der späten RV/M Ratio (30 – 100% Threshold)
- Abbildung 18** ROC Kurve der RVEF (MUGA)
- Abbildung 19** ROC Kurve der kombinierten Parameter RVEF und RV/M Ratio (spät)
- Abbildung 20** Unterschiedliche Methoden zur Auswertung der planaren ^{123}I -MIBG Szintigraphie (A) Methodik nach Agostini et al. 2000 (B) Methodik nach Yamada et al. 2003 (C) Methodik nach Gerson et al. 2002
- Abbildung 21** Methodik zur Auswertung der ^{123}I -MIBG SPECT Daten nach Chen et al. 2012
- Abbildung 22** Methodik zur Auswertung der ^{123}I -MIBG SPECT Daten nach Veen et al. 2012

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Subtypen der ARVC/D nach Azaouagh und OMIM™ Online Mendelian Inheritance in Men
Tabelle 2	Revidierte Task Force Kriterien 2010 zur Diagnose der ARVC/D
Tabelle 3	Referenzwerte der Radionuklidventrikulographie mittels QBS 2008
Tabelle 4	Referenzwerte für Parameter der TTE
Tabelle 5	Referenzwerte für BNP und Pro-BNP
Tabelle 6	Übersicht Patientenkollektiv
Tabelle 7	Erkrankungsstadien der ARVC/D-Patienten
Tabelle 8	Mittelwerte \pm SD und p-Wert der LV/M Ratio (spät)
Tabelle 9	Mittelwerte \pm SD und p-Wert der RV/M Ratio (spät)
Tabelle 10	Ergebnisse der Radionuklidventrikulographie
Tabelle 11	ROC Analyse der späten LV/M Ratios aus unterschiedlichen Thresholdbereichen
Tabelle 12	ROC Analyse der späten RV/M Ratios aus unterschiedlichen Thresholdbereichen

Abkürzungsverzeichnis

ADMIRE-HF	AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure
ARVC/D	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie / Dysplasie (engl.)
AUC	Area under the Curve
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.)
e	early, früh
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardiale Biopsie
engl.	englisch
ESC	European Society of Cardiology
ESV	endsystolisches Volumen
et al.	und andere (lat.)
etc.	et cetera (lat.)
h	hours, Stunden
HLA	horizontale Längsachse
H/M Ratio ¹²³ I / ¹³¹ I	Heart - to - Mediastinum Count Activity Ratio, Herz - Mediastinum Ratio ¹²³ Jod / ¹³¹ Jod
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (engl.)
IF	intermediäres Filament
keV	Kiloelektronenvolt
KOF	Körperoberfläche
l	late, spät
lat.	lateinisch
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LV/M Ratio	Linker Ventrikel - Mediastinum Ratio
m ²	Quadratmeter
mA	Milliampere
MBq	Megabecquerel
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
min.	Minuten
ml	Milliliter
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MUGA	Multiple Gated Blood Pool Acquisition, Radionuklidventrikulographie
NYHA	New York Heart Association
pg/ml	Picogramm pro Milliliter
PHT	plötzlicher Herztod
p.i.	post injectionem (lat.)

PLAX	parasternale Längsachse
PM	Plasmamembran
p-Wert	probability, Wahrscheinlichkeitswert
PSAX	parasternale Kurzsachse
QBS	Quantitative Blood Pool SPECT
RA	Rechtes Atrium
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RV/M Ratio	Rechter Ventrikel – Mediastinum Ratio
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SAX	sagittale Achse
SD	standard deviation / Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SV	Schlagvolumen
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
^{99m} Tc	Technetium 99m
TTE	Transthorakale Echokardiographie
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
vgl.	vergleiche
VLA	vertikale Längsachse
VOI	Volume of Interest
VT	ventrikuläre Tachykardie
WOR	Washout Ratio
µV	Mikrovolt
2D Echo	zweidimensionale Echokardiographie
%	Prozent
°	Grad

1 Einleitung

1.1 Kardiologische Grundlagen

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie / Dysplasie (ARVC/D) ist eine überwiegend genetisch determinierte Erkrankung des Myokards, welche durch einen fibrolipomatösen Ersatz der rechtsventrikulären Kardiomyozyten charakterisiert wird. [1] In der erwachsenen Bevölkerung wird die Prävalenz auf ungefähr 1:1000 bis 1:5000 geschätzt, wobei Männer dreimal häufiger als Frauen betroffen sind. [2-4] Eine hohe Dunkelziffer an subklinischen Frühformen und Fehldiagnosen durch schwer abgrenzbare Differentialdiagnosen erschwert jedoch die genaue Bestimmung der Prävalenz. Die ARVC/D kann speziell bei jungen, scheinbar herzgesunden Menschen während starker körperlicher Belastung zum plötzlichen Herztod (PHT) führen. [5, 6] Zur Erstmanifestation kommt es nur sehr selten vor der Adoleszenz oder nach dem 60. Lebensjahr. Häufiger hingegen tritt die ARVC/D zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade auf. [7] Anfangs wurde bei der ARVC/D von einem Entwicklungsdefekt des rechten Myokards ausgegangen, welcher zu der ursprünglichen Bezeichnung „Dysplasie“ führte. [4] Seit der ersten umfassenden anatomischen und klinischen Beschreibung im Jahr 1977 durch Fontaine et al. lieferten eine Vielzahl an wissenschaftlichen Errungenschaften ein tieferes Verständnis der ARVC/D. [8] Seit 1995 ordnet man die Erkrankung den primären Kardiomyopathien zu. [9] Die ARVC/D ist ein häufig nicht erkanntes Krankheitsbild, das insbesondere von entzündlichen Herzerkrankungen, dem Brugada-Syndrom, dem Long-QT-Syndrom, dem Morbus Uhl und von idiopathischen rechtsventrikulären Ausflusstrakt (Right Ventricular Outflow Tract, RVOT) Tachykardien abzugrenzen ist. [10, 11]

1.1.1 Genetik

Die ARVC/D wird als vorwiegend autosomal dominant vererbte Erkrankung mit variabler Expressivität und unvollständiger Penetranz beschrieben. [12-14] Das heißt, nicht jeder, der die spezifische genetische Veränderung trägt, wird auch erkranken. Zudem besteht eine genetische Heterogenität mit unterschiedlich betroffenen Genloci auf diversen Chromosomen (siehe Tabelle 1). [15] Bei etwa 40% der Patienten kann eine Mutation in einem der Gene für desmosomale Proteine gefunden werden. Diese stellen Adhäsionskomplexe dar und bilden die mechanischen Verbindungen zwischen zwei Zellen (siehe Abbildung 1). [16-18] Daher wird die ARVC/D häufig auch als „Erkrankung der Desmosomen“ bezeichnet. Zusätzlich kann es aber auch zu

Variationen der extradesmosomalen Gene, welche für die Moduierung der Expression von Kontaktmolekülen verantwortlich sind, kommen. [2, 19]

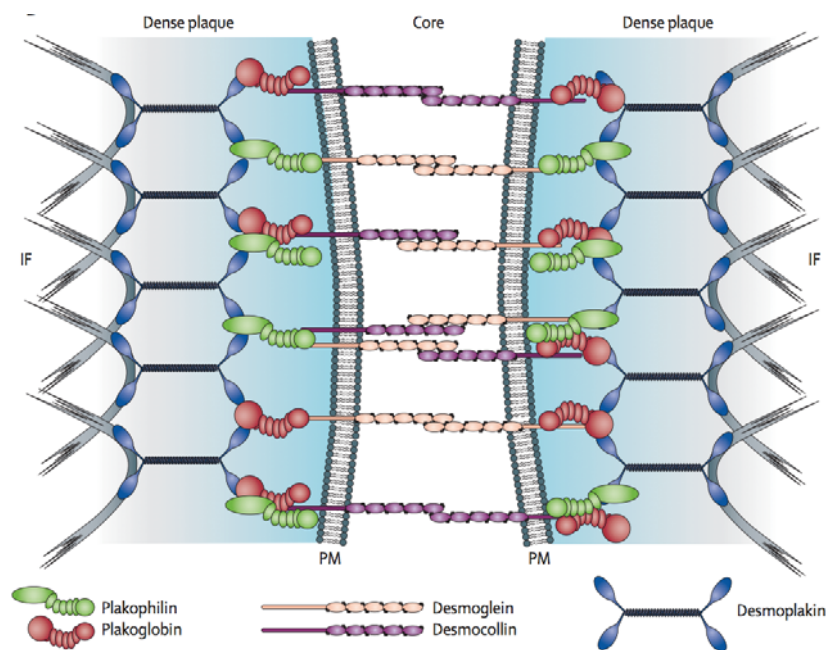


Abbildung 1 Intrazelluläre mechanische Verbindungen (Desmosome) der Kardiomyozyten [17], IF: Intermediärfilamente, PM: Plasmamembran

Erst in den letzten Jahren konnten viele Genmutationen und die Veränderungen in den zu kodierenden Proteinen nachgewiesen werden. Dabei wurden bisher folgende ARVC/D assoziierte Proteine identifiziert: Plakoglobin [13], Desmoplakin [12], Plakophilin-2 [20], Desmoglein-2 [21], Desmocollin-2 [22], Transforming Growth Factor beta-3 [23] und Transmembranes Protein 43 [24], wobei Plakophilin-2 das mit am häufigsten betroffene Gen darstellt [25]. Des Weiteren konnten bei einer ARVC/D Familie Mutationen in RYR2, kodierend für den kardialen Ryanodin-Rezeptor, beobachtet werden. [26] Der assoziierte pathophysiologische Mechanismus hierfür ist jedoch noch unklar und darüber hinaus entspricht auch der klinische Phänotyp dieser Patienten mehr dem der katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie, zur Gruppe der primären Arrhythmiesyndromen gehörend, als der ARVC/D. [27]

Subtypen	Genlocus	Modus	Protein
ARVC/D 1	14q23-q24	autosomal dominant	Transforming Growth factor-3
ARVC/D 2	1q42-q43	autosomal dominant	Ryanodin-Rezeptor
ARVC/D 3	14q12-q22	autosomal dominant	
ARVC/D 4	2q32	autosomal dominant	
ARVC/D 5	3p23	autosomal dominant	Transmembranes Protein 43
ARVC/D 6	10p12-p14	autosomal dominant	
ARVC/D 7	10q22	autosomal dominant	
ARVC/D 8	6p24	autosomal dominant	Desmoplakin
ARVC/D 9	12p11	autosomal dominant	Plakophilin-2
ARVC/D 10	18q12	autosomal dominant	Desmoglein-2
ARVC/D 11	18q12.1	autosomal dominant	Desmocollin-2
ARVC/D 12	17q21	autosomal dominant	Plakoglobin
Naxos	17q21	autosomal rezessiv	Plakoglobin
Carjaval	6p23-24	autosomal rezessiv	Desmoplakin

Tabelle 1 Subtypen der ARVC/D nach Azaouagh, 2011 [25] und OMIM™ Online Mendelian Inheritance in Men [15] (Stand 05/2016)

Weniger häufig ist eine der autosomal rezessiven Varianten der ARVC/D, die so genannte Naxos-Krankheit, die sich zusätzlich zur kardialen Funktionsstörung vor allem durch den kutanen Phänotyp mit wolligem Haar und Keratomen an Handflächen und Fußsohlen (palmoplantare Keratosis) auszeichnet, da hier die Desmosomen der Epidermis mitbetroffen sind. Das veränderte Gen ist auf Chromosom 17, Genlocus q21, lokalisiert, welches für die Kodierung des Proteins Plakoglobin verantwortlich ist. [2, 13] Ein autosomal-rezessiver Erbgang wurde ferner beim Carjaval-Syndrom, welches viele Parallelen mit der Symptomatik der Naxos-Krankheit aufweist, gefunden. [28]

1.1.2 Pathogenese

Durch die desmosomalen Genmutationen und die damit verbundene Störung der Integrität des Zellverbandes kommt es bei mechanischem Stress zur Ablösung der Kardiomyozyten und somit zur Beschleunigung des myozytären Zelltods. Die untergegangenen Zellformationen werden von epikardial beginnend nach endokardial progredient fortschreitend durch Binde- und / oder Fettgewebe ersetzt. [17] Durch den Verlust von organisierten Zellverbänden kommt es zur progressiven Verdünnung und im fortgeschrittenen Stadium zu aneurysmatischen Ausweitungen. Diese pathomorphologischen Substrate haben ihre Prädilektionsstellen vor allem an der inferioren, apikalen und infundibulären Wand des rechten Ventrikels (RV). Diese Region wird in der Literatur häufig als das Dreieck der Dysplasie beschrieben (siehe Abbildung 2). [4] Differentialdiagnostisch lässt die rechtsventrikuläre Degeneration an den Morbus Uhl, eine Erkrankung, die mit einer kompletten Atrophie des rechtsventrikulären Myokards einhergeht, denken. [11]

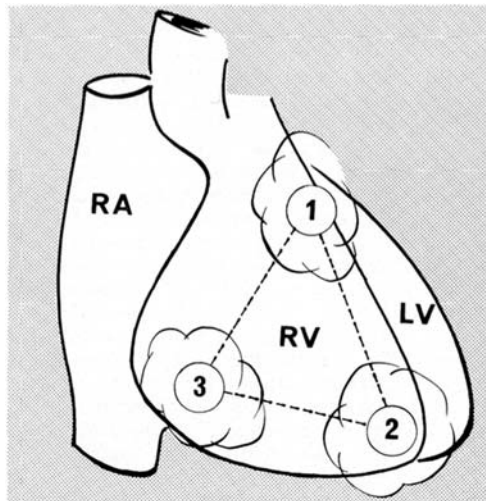


Abbildung 2 Dreieck der Dysplasie [4], 1: anteriores Infundibulum, 2: Apex, 3: inferiore Wand, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, RA: rechtes Atrium

Üblicherweise kommt es im Verlauf der ARVC/D neben der Progression der Erkrankung auf das gesamte rechtsventrikuläre Myokard auch zur Mitbeteiligung des linken Ventrikels, wobei insbesondere die posterolateralen und posteroseptalen Anteile betroffen sind. Abgesehen von dieser „klassischen“ Variante existiert neben der „linksdominanten“ (frühe prominente linksventrikuläre Manifestation mit relativ milder Beteiligung des RV) auch die „biventrikuläre“ (gleichzeitige Beteiligung beider Ventrikel) Form der ARVC/D. [29, 30] Die strukturellen Veränderungen interferieren mit der elektrischen Impulsweiterleitung und sind für die Entstehung von Epsilon-Wellen, Rechtsschenkelblöcken und späten Potentialen im Elektrokardiogramm (EKG) verantwortlich (siehe Tabelle 2). Zusätzlich bilden sie die Grundlage für Reentry-Mechanismen, die zu den klinisch im Vordergrund stehenden ventrikulären Tachykardien (VT) führen. [17]

1.1.3 Klinischer Verlauf

Die klinische Manifestation variiert mit dem Alter der Patienten und dem Stadium der Erkrankung. Bisher wurden anhand der Untersuchungen von klinisch-pathologischen und follow-up Studien vier Phasen beschrieben [17, 31]:

1. eine subklinische Phase oder die so genannte „concealed“ Phase, welche weder mit pathologischen Strukturveränderungen des Myokards noch mit begleitenden Symptomen einhergeht. Es besteht jedoch bereits ein erhöhtes Risiko durch maligne ventrikuläre Arrhythmien einen plötzlichen Herztod zu erleiden.

2. eine symptomatische rechtsventrikuläre elektrische Funktionsstörung mit dokumentierten ventrikulären Arrhythmien
3. ein Rechtsherzversagen durch progressiven und diffusen Verlust von Myokard, mit starker Dilatation und systolischer Dysfunktion, jedoch mit intakter Linksherzfunktion
4. ein spätes Stadium der biventrikulären Herzinsuffizienz

In einer der bisher größten retrospektiven Studien bezüglich der ARVC/D wurde von 67% der 130 Patienten Palpitationen, 32% Synkopen, 27% atypischer Brustschmerz, 11% Dyspnoe (New York Heart Association Class [NYHA] > I) und 6% Beschwerden eines Rechtsherzversagens angegeben. Das Durchschnittsalter (\pm Standardabweichung, standard deviation SD) der Patienten bei Beginn der Symptome lag bei $31,8 \pm 14,4$ Jahren. Im Verlauf der Studie starben 18,5% der Patienten, wobei zum größten Teil Herzversagen (59%) und plötzlicher Herztod (29%) ursächlich waren. [32]

1.1.4 Diagnostik

Neben der unterschiedlichen Ausprägung der ARVC/D erschwert auch die Komplexität der Geometrie und Funktion des rechten Ventrikels die Diagnosestellung einer ARVC/D immens, sodass bislang kein einzelnes diagnostisches Verfahren die Diagnosesicherung der ARVC/D erlaubt. 1994 etablierte eine internationale Forschungsgruppe der European Society of Cardiology (ESC) und der International Society and Federation of Cardiology (1998 Umbenennung in World Heart Federation) eine Kombination aus Kriterien, um eine bessere Einordnung der oft unspezifischen klinischen Symptome zu gewährleisten und somit eine schnellere Diagnostik der Erkrankung zu ermöglichen. Die sogenannten „Task Force Kriterien“ bzw. „McKenna Kriterien“ basierten sowohl auf strukturellen und histologischen Veränderungen als auch auf elektrokardiographischen, rhythmologischen und familiären Faktoren. [33] Durch die damalige Beobachtung eines Patientenkollektivs, das sich vor allem in der Spätphase der ARVC/D befand, waren die ursprünglichen Kriterien zwar hochspezifisch, jedoch wenig sensitiv, hinsichtlich der Früh- und familiären Formen der ARVC/D. Zusätzlich wurde einer Beteiligung des linken Ventrikels, also den „linksdominanten“ und „biventrikulären“ Formen, damals noch keine Aufmerksamkeit geschenkt. [19] Mit der Vielzahl an technischen Fortschritten, der Zunahme an zur Verfügung stehenden invasiven und nichtinvasiven diagnostischen Verfahren und dem besseren Verständnis der Genetik und somit auch der Pathogenese kam es 2010 zur Modifikation der Task Force Kriterien durch Marcus et al. [19], welche als derzeitige

Grundlage der Diagnose dienen. Sowohl die Kriterien von 1994 als auch die Revision von 2010 unterteilen in sechs Kategorien [19, 33]:

1. Globale oder regionale Dysfunktion sowie strukturelle Veränderungen
2. Gewebscharakterisierung des Myokards
3. Repolarisationsstörungen im 12-Kanal-Oberflächen EKG
4. Depolarisations-/Überleitungsstörungen im 12-Kanal-Oberflächen EKG
5. Arrhythmien
6. Positive Familienanamnese

Je nach Spezifität und Sensitivität erfolgt die Einteilung in Haupt- und Nebenkriterien. Die definitive Diagnose erfordert 2 Hauptkriterien, 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien oder 4 Nebenkriterien aus den unterschiedlichen Kategorien. Eine „Borderline“ Diagnose kann gestellt werden, wenn 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien vorliegen. Eine ARVC/D ist möglich, wenn nur 1 Hauptkriterium oder 2 Nebenkriterien vorhanden sind.

1. Globale oder regionale Dysfunktion sowie strukturelle Veränderungen	
Hauptkriterium	Transthorakales 2D Echo: <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma • und eins der folgenden Kriterien (enddiastolisch): <ul style="list-style-type: none"> ▪ PLAX-RVOT ≥ 32 mm (korrigiert nach Körpergröße [PLAX/KOF] ≥ 19 mm/m²) ▪ PSAX-RVOT ≥ 36 mm (korrigiert nach Körpergröße [PSAX/KOF] ≥ 21 mm/m²) ▪ oder RV Flächenverkürzung $\leq 33\%$ MRT: <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV Akinesie oder Dyskinesie • und eins der folgenden Kriterien (enddiastolisch): <ul style="list-style-type: none"> ▪ RV EDV/KOF ≥ 110 ml/m² bei ♂ oder ≥ 100 ml/m² bei ♀ ▪ oder RVEF $\leq 40\%$ RV Angiographie: <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma
Nebenkriterium	Transthorakales 2D Echo: <ul style="list-style-type: none"> • Regionale RV Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma • und eins der folgenden Kriterien (enddiastolisch): <ul style="list-style-type: none"> ▪ PLAX-RVOT ≥ 29 bis < 32 mm (korrigiert nach Körpergröße [PLAX/KOF] ≥ 16 bis < 19 mm/m²) ▪ PSAX-RVOT ≥ 32 bis < 36 mm (korrigiert nach Körpergröße [PSAX/KOF] ≥ 18 bis < 21 mm/m²) ▪ oder RV Flächenverkürzung $> 33\%$ bis $\leq 40\%$ MRT: <ul style="list-style-type: none"> • regionale RV Akinesie oder Dyskinesie • und eins der folgenden Kriterien (enddiastolisch): <ul style="list-style-type: none"> ▪ RV EDV/KOF ≥ 110 bis < 110 ml/m² bei ♂ oder ≥ 90 bis 100 ml/m² bei ♀ ▪ oder RVEF $> 40\%$ bis $\leq 45\%$
2. Gewebscharakterisierung des Myokards	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • in morphometrischer Analyse $< 60\%$ residuale Myozyten (oder geschätzt $< 50\%$) mit fibröser (mit oder ohne Verfettung) Veränderung der freien rechtsventrikulären Wand in ≥ 1 Probe
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • in morphometrischer Analyse 60% bis 75% residuale Myozyten (oder geschätzt 50% bis 65%) mit fibröser (mit oder ohne Verfettung) Veränderung der freien rechtsventrikulären Wand in ≥ 1 Probe

3. Repolarisationsstörungen im 12-Kanal-Oberflächen EKG (> 14 Jahre)	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> T-Inversionen V_1 bis mindestens V_3, ohne kompletten RSB (QRS \geq 120 ms)
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> T- Inversionen V_1–V_2 (ohne kompletten RSB) oder V_4, V_5 oder V_6 T-Inversionen V_1–V_4 bei komplettem RSB
4. Depolarisations-/Überleitungsstörungen im 12-Kanal-Oberflächen EKG	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> Epsilon-Welle (reproduzierbares niedrig-amplitudiges Signal zwischen Ende QRS und Beginn T-Welle) in V_1–V_3
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> Spätpotentiale im Signal-gemittelten EKG \geq 1 von 3 Parameter falls QRS im Oberflächen-EKG $<$110 ms gefilterter QRS-Komplex \geq 114 ms Dauer des terminalen QRS bei $<$ 40 μV von \geq 38 ms Quadratisches Mittel der Spannung der terminalen 40 ms \leq 20 μV terminale Aktivierungsdauer des QRS \geq 55 ms gemessen vom Tiefpunkt der S-Zacke bis zum Ende des QRS-Komplex, einschließlich R', in V_1, V_2 oder V_3 (bei Abwesenheit eines kompletten RSB)
5. Arrhythmien	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> Nicht anhaltende oder anhaltende VTs mit LSB-Morphologie und superiorer Achse
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> Nicht anhaltende oder anhaltende VTs mit RV-Ausfluss Konfiguration, mit LSB-Morphologie und inferiorer oder unbekannter Achse, $>$500 VES/24 Stunden EKG (Holter)
6. Positive Familienanamnese	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> ARVC/D bei Verwandten 1° nach revidierten Task Force Kriterien ARVC/D bei Verwandten 1° mit pathologischer Bestätigung bei Autopsie / Operation Nachweis einer Mutation die mit einer ARVC/D assoziiert ist
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> ARVC/D bei Verwandten 1° bei welchen die Bestimmung der revidierten Task Force Kriterien nicht möglich oder diese aus praktischen nicht angewandt werden können plötzlicher Herztod eines Verwandten 1° ($<$ 35 Jahren) mit Verdacht auf ARVC/D ARVC/D bei Verwandten 2° nach revidierten Task Force Kriterien oder pathologisch Bestätigung

2D Echo: zweidimensionale Echokardiographie, mm: Millimeter, m²: Quadratmeter, PLAX: parasternale Längsachse, PSAX: parasternale Kurzachse, KOF: Körperoberfläche, MRT: Magnetresonanztomographie, ml: Milliliter, EDV: enddiastolisches Volumen, RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock, μ V: Mikrovolt, VES: ventrikuläre Extrasystolen, ms: Millisekunde

Tabelle 2 Revidierte Task Force Kriterien 2010 zur Diagnose der ARVC/D [19]

1.1.4.1 Elektrokardiographie

Zur Diagnostik einer ARVC/D gehört neben dem 12-Kanal-Oberflächen-EKG auch ein Langzeit- und Signal-gemitteltes-EKG, um bestehende Repolarisationsstörungen, Leitungsabnormitäten und Arrhythmien zu detektieren. Die ARVC/D typischen EKG-Veränderungen bilden somit die Grundlage einiger Haupt- und Nebenkriterien der modifizierten McKenna-Kriterien (siehe Tabelle 2), welche jedoch speziell in Hinblick auf die Früherkennung häufig als problematisch beschrieben werden. Eine französische Arbeitsgruppe bestätigte dies im Rahmen ihrer Studie. Die ersten Untersuchungen zeigten bei nur ungefähr zwei Drittel der 74 symptomatischen

ARVC/D Patienten ein abnormes 12-Kanal-Oberflächen-EKG. Erst im späteren Krankheitsverlauf, beim 6-Jahres-Follow-Up, fand man bei nahezu allen Patienten krankheitstypische Veränderungen. [34]

1.1.4.2 Endomyokardiale Biopsie (EMB)

Die definitive Diagnosestellung der ARVC/D basiert auf der histologischen Sicherung des transmuralen myokardialen Ersatzes durch Binde-/Fettgewebe, welche zusätzlich auch beim Ausschluss der Differentialdiagnosen, wie beispielsweise der zuvor genannten Myokarditis, unterstützend wirkt. [35, 36] Zur initialen Evaluierung der Erkrankung wird jedoch hinsichtlich der Invasivität und einer zu niedrigen Sensitivität und Spezifität von der EMB abgeraten. [36-39] Die segmentale Ausbreitung der Erkrankung führt zum Beispiel in vielen Fällen zu falsch negativen Ergebnissen, da es nicht selten vorkommt, dass nur gesunde Areale entnommen werden. [33] Angesichts des erhöhten Risikos einer Perforation der zarten freien rechtsventrikulären Wand werden die Biopsien häufig aus dem stabileren und leichter zugänglichen Septum genommen, welches wiederum eine geringere Ausprägung der charakteristischen Alterationen zeigt. [19, 37] Mithilfe des elektroanatomischen Mappings wird zukünftig eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten der Biopsien erwartet. [40]

1.1.4.3 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Im Vergleich zur EMB stellt die transthorakale Echokardiographie ein nichtinvasives, kostengünstiges Diagnoseverfahren dar und dient als Methode der Wahl zur ersten Evaluation der Patienten mit Verdacht auf ARVC/D oder zum Screening bei betroffenen Familien. Neben der schnell verfügbaren Beurteilung der Krankheitsprogression können auch einfach andere rechtsventrikuläre Erkrankungsbilder ausgeschlossen werden. [10, 17] Ein Augenmerk sollte vor allem auf die Dilatation des pulmonalen Ausflustrakts, eine eingeschränkte RV Flächenverkürzung und regionale Akinesien oder Aneurysmata gelegt werden, welche je nach Cut-off sowohl in Haupt- als auch in Nebenkriterien eingeteilt werden. [19] Die Echokardiographie weist jedoch bei der ARVC/D einige Limitationen auf, da häufig umschriebene Veränderungen der freien rechtsventrikulären Wand durch die retrosternale Lage nicht erkannt werden. [41] Zusätzlich kann es nicht nur zu einer eingeschränkten Schallbarkeit durch Adipositas oder ein Lungenemphysem kommen, sondern es ist auch eine hohe Inter- und Intraobservervariabilität für diese Methode bekannt. [42] Auch bei Normalbefunden sollte deshalb bei Borderline-Patienten bzw. Patienten mit Verdacht auf ARVC/D eine weitere Diagnostik angestrebt werden.

1.1.4.4 Magnetresonanztomographie

Bei der morphologischen und funktionellen Beurteilung liefert die kardiale Magnetresonanztomographie die Möglichkeit auf eine Verdünnung der freien rechtsventrikulären Wand und eine intramyokardiale Fettinfiltration, beides charakteristische Kennzeichen der ARVC/D, hinzuweisen. [43] Daraus ergibt sich ein großes Potential in der Diagnostik der Frühstadien der ARVC/D. In vielen Studien wird diese vielversprechende Untersuchungsmodalität deshalb als Goldstandard angesehen, obwohl sich die Differenzierung zu epi- und perikardialem Fett, von welchem das Herz physiologischerweise umgeben ist, als problematisch darstellt. [44] Überdies muss beachtet werden, dass es speziell bei übergewichtigen und älteren Patienten zu einer „physiologischen“ myokardialen Fettinfiltration kommt. [38, 43, 44] Da die freie rechtsventrikuläre Wand nur 4 bis 5 Millimeter dick ist und durch Bewegungsartefakte die Bildqualität zusätzlich vermindert ist, wird eine ausreichende Beurteilung der Struktur des rechten Ventrikels zusätzlich erschwert. [10] Wie auch bei der Echokardiographie wiesen viele Studien auf eine erhöhte Interobservervariabilität als weitere Limitation der Magnetresonanztomographie als Diagnoseverfahren hin, da auf Grund der Seltenheit der ARVC/D vielen Zentren die Expertise mit der Diagnostik dieser Erkrankung fehlt. [44] Auch bei den Task Force Kriterien wird eine myokardiale Fettinfiltration im MRT-Bild nicht als Bestandteil zur Diagnostik gewertet. Die Bestimmung von regionalen Kontraktilitätsstörungen, ein vergrößertes enddiastolisches Volumen und eine eingeschränkte RV-Funktion hingegen sind als Haupt- oder Nebenkriterien verankert. [19] Darüber hinaus entfällt diese Untersuchungsmodalität bei Patienten mit gewissen Herzschrittmachern, Defibrillator-Systemen und anderen metallischen Implantaten, da diese durch Wechselwirkungen mit den Magnetfeldern des Magnetresonanztomographen schädigend wirken können. [45]

1.1.4.5 Rechtsventrikuläre Angiographie

Auch die RV-Angiographie kann für die Diagnostik einer ARVC/D eingesetzt werden, wobei hier die Nachteiligkeit der Invasivität der Untersuchungsmethode und der Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln in Betracht gezogen werden sollte. Nichtsdestotrotz scheint die rechtsventrikuläre Angiographie eine hohe diagnostische Sensitivität (mehr als 90%) zur Detektion von akinetischen oder dyskinetischen Verwölbungen im Dreieck der Dysplasie aufzuweisen, welche demzufolge auch Bestandteil eines Hauptkriteriums der modifizierten Task Force Kriterien sind. [17, 19, 46]

1.1.4.6 Sonstige Untersuchungsmodalitäten

Schon das Vorhandensein zahlreicher Haupt- und Nebenkriterien weist auf die Schwierigkeit in der Diagnostik der ARVC/D, speziell bei Frühformen, hin und ist für etliche Forschungsgruppen Anlass ein optimales diagnostisches Verfahren zu finden und zu etablieren. Unter anderem findet zum Beispiel die Quantifizierung der RV Funktion mittels Gewebsdoppler zunehmend Einsatz. Die Spezifität der zu ermittelnden Parameter ist hoch und diese scheinen vor allem die Diagnostik von Frühformen der ARVC/D zu erleichtern. [47] Auch nuklearmedizinische Untersuchungsmodalitäten, wie die MUGA (Multiple Gated Blood Pool Acquisition, Radionuklidventrikulographie), welche zur Erfassung von verschiedensten Funktionsindices und rechts- und linksventrikulären Volumina dient, und die kardiale Szintigraphie, werden zunehmend in der Routinediagnostik von kardialen Erkrankungen in Anspruch genommen. [48-50] Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem klinischen Stellenwert dieser beiden Methoden zur Diagnostik und Risikostratifizierung der ARVC/D.

1.1.5 Therapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es weder spezifische Behandlungsmöglichkeiten hinsichtlich der Krankheitsursache, noch eine optimale Strategie zur Prävention des plötzlichen Herztods, da nicht alle Risikofaktoren für ein solches Ereignis bekannt sind. Prinzipiell stehen zur Therapie neben Antiarrhythmika, die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) und die Katheterablation zur Verfügung. Als Ultima Ratio besteht zudem die Möglichkeit der Herztransplantation. [11]

Etliche Studien zeigen den Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und der Krankheitsprogression und deren Folgen, wie beispielsweise ventrikuläre Tachykardien. [51, 52] Vor allem Wettkampfsportarten sollen zur fünffachen Risikoerhöhung eines plötzlichen Herztod bei Patienten mit ARVC/D führen (Relatives Risiko: 5,4). [53] Nach den neuen Leitlinien der European Society of Cardiology von 2015 sollte demnach von ARVC/D betroffenen Individuen exzessiver mechanischer Stress, definitionsgemäß also die regelmäßige freizeitsportliche oder professionelle Teilnahme an sportlichem Training und öffentlichen Wettbewerben, vermieden werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel C). [54] Auch wenn bisher keine spezifischen wissenschaftlichen Belege bezüglich der Behandlung gesunder, asymptomatischer Genträger gibt, kann trotzdem die Restriktion von extremer körperlicher Belastung empfohlen werden. Zusätzlich sollten kardiologische Kontrolluntersuchungen, wie 12-

Kanal EKG, Langzeit-EKG, Belastungstests und Echokardiographie in regelmäßigen Abständen erfolgen, um Warnsymptome frühzeitig zu erkennen. [17]

1.1.5.1 Behandlung ventrikulärer Arrhythmien

Als Erstlinientherapie werden von der ESC [54] Betablocker (vorwiegend Sotalol) empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel C). Diese sollen auf die maximal verträgliche Dosis titriert werden, um vor allem bei Patienten mit häufigen ventrikulären Extrasystolen und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien eine Linderung der Symptomatik herbeizuführen. Bei Intoleranz und etwaigen anderen Kontraindikationen bietet sich als Alternative Amiodaron an (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel C).

Zudem kann eine in erfahrenen Zentren durchgeführte Katheterablation bei Patienten, die trotz angemessener pharmakologischer Therapie noch häufig an symptomatischen ventrikulären Extrasystolen oder ventrikulären Tachykardien leiden, erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel B). [54] In 60-90% kommt es zur Suppression der Rhythmusstörungen, die jedoch im Langzeitverlauf durch die Progressivität der Krankheit häufig rezidivieren. Dies bestätigt eine Studie der John Hopkins Universität, Baltimore, Maryland, bei der es nach einer einzigen Intervention zu einer kumulativen Inzidenz von VT Rezidiven von 64%, 75% und 91% nach 1, 2 und 3 Jahren Verlaufsbeobachtung kam. [55] Besonders hierbei zu beachten gilt, dass weder eine antiarrhythmische Therapie noch eine Katheterablation zur Verhinderung eines plötzlichen Herztods und somit zur Prognoseverbesserung führt.

1.1.5.2 Implantierbare Defibrillatoren

Eine Vielzahl der Studien über Risikostratifizierung und die Indikationsstellung zur Defibrillationstherapie bei ARVC/D sind retrospektiv und basieren meist auf einem kleinen, vorselektierten Hochrisikokollektiv. Dementsprechend schwierig gestaltet sich eine präzise ICD-Indikationsstellung und es kommt im Laufe der Jahre immer wieder zur Aktualisierung der Leitlinien. In den aktuellen Handlungsempfehlungen der ESC von 2015 wird ARVC/D Patienten mit einem anamnestisch überlebten plötzlichen Herztod und hämodynamisch schlecht tolerierten ventrikulären Tachykardien, als einzige Klasse-I-Indikation (Evidenzlevel C), die ICD-Implantation empfohlen. Jedoch kann auch bei ARVC-Patienten mit hämodynamisch gut tolerierter ventrikulärer Tachykardie eine ICD-Implantation erwogen werden. Hierbei gilt es das Risiko der ICD-Therapie, einschließlich der langfristigen Komplikationen, und den Nutzen für den Patienten abzuwägen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel B). Als besondere Herausforderung stellt sich die Indikationsstellung bezüglich eines primärprophylaktischen Defibrillators dar. Aufgrund der aktuellen Studienlage einigte

man sich in den ESC Leitlinien auf eine Empfehlung der primärprophylaktischen ICD-Implantation bei erwachsenen Patienten mit einem oder mehreren anerkannten Risikofaktoren für ventrikuläre Arrhythmien. Demnach sollte der ICD bei Patienten mit beispielsweise unerklärbaren Synkopen, einer positiven Familienanamnese oder starken Einschränkungen der links- bzw. rechtsventrikulären Pumpfunktion als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Zusätzlich gilt auch eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr als Voraussetzung. Wichtig ist jedoch stets die eingehende klinische Beurteilung, die das lebenslange Risiko von Komplikationen und die Auswirkungen des ICD auf den persönlichen Lebensstil, den sozioökonomischen Status und die psychische Gesundheit berücksichtigt (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel C). Die Entscheidung bezüglich eines primärprophylaktischen ICDs sollte somit individuell und basierend auf das Gesamtbild der Erkrankung gefällt werden. Die ESC weist darüber hinaus auf die Möglichkeit der elektrophysiologischen Untersuchung mit programmierter Ventrikelstimulation zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod hin (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel C) (gesamter Absatz nach den Leitlinien für ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztod der ESC [54]).

1.2 Nuklearmedizinische Grundlagen

1.2.1 Kardiale Innervationsdiagnostik

Wie anfangs bereits erwähnt finden auch nuklearmedizinische Untersuchungen in der kardialen Diagnostik eine breite Anwendung, da diese neben der Lokalisationsdiagnostik auf der Darstellung und Quantifizierung von physiologischen und biochemischen Prozessen im lebenden Organismus basieren und somit einen Einblick in grundlegende Funktionen des Herzens gewährleisten. Diese innovativen Bildgebungsansätze bieten zwar die einzigartige Möglichkeit einer nichtinvasiven Diagnostik der autonomen Innervation des Myokards, jedoch sind sie häufig nicht in die Leitlinien integriert.

Auch bei der ARVC/D scheint eine gestörte Veränderung der myokardialen Innervation eine entscheidende Rolle zu spielen: Die Ergebnisse einer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie von Wichter et al. zeigten eine hochsignifikante Reduktion der postsynaptischen Betarezeptorendichte bei Patienten mit bestätigter ARVC/D. [56] Grund hierfür könnte die sekundäre Downregulierung nach lokal erhöhtem Norepinephrinspiegel (Noradrenalin) sein, welche entweder durch erhöhte Feuerraten der efferenten Neurone oder durch die beeinträchtigte Wiederaufnahme von Katecholaminen in die Präsynapse verursacht wird. [57, 58] Diese und jene Erkenntnis,

dass ventrikuläre Arrhythmien bei ARVC/D Patienten oft während psychischer oder physischer Belastung entstehen [5, 6] und durch Katecholamingabe (beispielsweise während elektrophysiologischen Untersuchungen) [59] provoziert werden können, lassen den Schluss zu, dass bei Patienten mit ARVC/D tatsächlich eine Innervationsstörung zu Grunde liegt. [56, 60] Dies wird darüber hinaus dadurch bestätigt, dass die ventrikulären Tachyarrhythmien durch antiadrenerg wirkende Antiarrhythmika unterdrückbar sind. [61] Diese Einblicke in die Pathophysiologie der Arrhythmogenese bei ARVC/D Patienten spielten eine große Rolle bei der Weiterentwicklung der nuklearmedizinischen Methoden zur Differentialdiagnostik und Risikostratifizierung der ARVC/D.

1.2.1.1 ¹²³Jod-Metaiodobenzylguanidin (¹²³I-MIBG)

In Europa und Japan wird seit Jahren ¹²³I-Metaiodobenzylguanidin im Zuge szintigraphischer Verfahren eingesetzt, um unter anderem die kardiale autonome Innervation bildgebend nichtinvasiv darzustellen und zu quantifizieren. [62] ¹²³I-MIBG ist eine chemische Verbindung von Breylium aus der Benzylgruppe und Guanethidin aus der Guanidingruppe, welches mit radioaktivem Jod in der Bildgebung sichtbar gemacht wird und ein Analogon des Neurotransmitters Norepinephrin darstellt. [63] Es wurde in den frühen 1980ern entwickelt, damals an das ¹³¹I gekoppelt (physikalische Halbwertszeit: 8,04 Tagen, Gamma-Zerfall: 365 Kiloelektronenvolt [keV], maximaler Beta-Zerfall: 610keV [63, 64]), um Tumore des Nebennierenmarks zu visualisieren [65]. ¹²³I hingegen hat physikalisch günstigere Eigenschaften mit einer kürzeren physikalischen Halbwertszeit von 13,13 Stunden, einer weniger harten Gammastrahlung (159keV, 83% Abundance) und der fehlenden Beta-Komponente der Strahlung. Es ist somit neben einer höheren Verträglichkeit für die Patienten und aufgrund der günstigen Strahlenenergie von 159keV besser für die Bildgebung geeignet (siehe 1.2.1.2). [63, 64] Weitere diagnostische Anwendungsgebiete der MIBG-Szintigraphie stellt die Visualisierung von Tumoren mit neuroendokrinen Ursprung, wie beispielsweise Phäochromozytome, Paragangliome und Neuroblastome dar. [64, 66]

Der Gammazerfall dieser Radiopharmaka kann mittels eines geeigneten Kamerasystems, der Gammakamera, sowohl in so genannten planaren Aufnahmen, bei denen die Aktivitätsverteilung aus einer Richtung registriert wird, als auch in tomographischen Verfahren wie der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), einem nuklearmedizinischen Schichtbildverfahren, dargestellt werden. [67]

1.2.1.2 Die Gammakamera

Zur Messung von Photonenemissionen dient in der Nuklearmedizin die Gammakamera, die erstmals 1956 von Hal Anger vorgestellt wurde. [68, 69] Bestandteile der Gammakamera sind der Kollimator, der Szintillationskristall (meist ein scheibenförmiger Natriumjodidkristall) und mehrere Photovervielfacherröhren. Mittels nachgeschalteter Elektronik und einer elektronischen Datenverwaltung erfolgt die Bilderstellung und Ausgabe. Die Einheit Kollimator, Szintillator, Photovervielfacher und Elektronik wird häufig in einer Baugruppe, dem Detektor, zusammengefasst. Zusätzlich verhindert die Bleiabschirmung unerwünschte Einstrahlung (siehe Abbildung 3). [67]

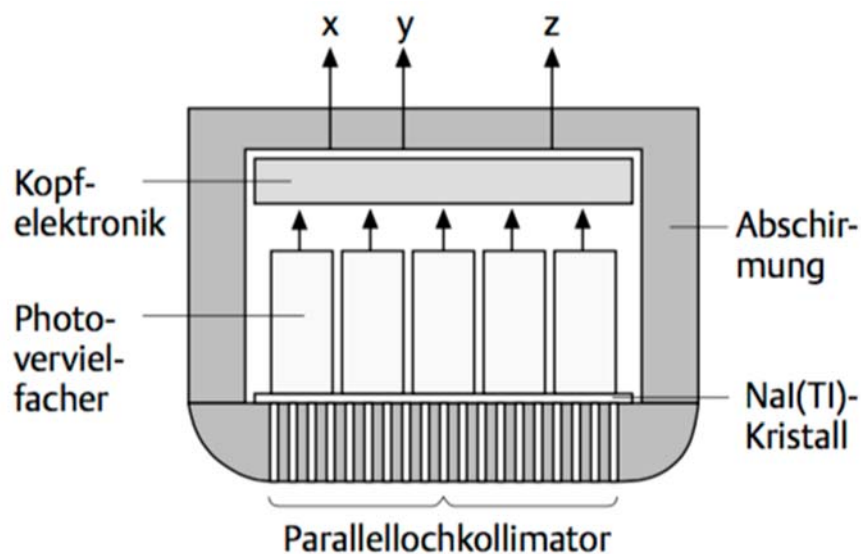


Abbildung 3 Messkopf einer Gammakamera [67]

Die Kollimatorblende, bestehend in der Regel aus Blei oder Wolfram, lässt Gammastrahlung nur aus bestimmter Raumrichtung kommend zum Messgerät durch. Der Kollimator besteht aus einzelnen Löchern, die durch so genannte Septen getrennt werden. Schräg auftreffende Photonen werden durch den Kollimator absorbiert und nur senkrecht einfallende Photonen erreichen die Szintillatorschicht und erzeugen somit ein Signal. [68] Der am häufigsten verwendete Kollimatortyp ist der Parallellochkollimator, welcher das Untersuchungsobjekt in Originalgröße abbildet. Für spezielle Indikationsstellungen sind auch andere Kollimatorgeometrien möglich. Beispiele sind konvergierende, konische und divergierende Kollimatoren. Jene mit divergierender Geometrie haben aufgrund der verkleinernden Abbildungseigenschaften den Vorteil größere Bereiche abzudecken, bieten jedoch eine verringerte Auflösung und Sensitivität. Genau gegenteilig ist das Verhalten von konvergierenden Kollimatorblenden (kleineres Gesichtsfeld, höhere Auflösung, höhere Sensitivität). Für besonders kleine Objekte erfolgt die Verwendung eines Pinhole-Kollimators, der nach dem Prinzip der Lochkamera funktioniert. Es entsteht ein seitenverkehrtes und

kopfständiges Bild, dessen Abbildungsmaßstab stark vom Objektstand abhängt und somit im Vergleich zu den oben genannten Kollimatoren eine starke Vergrößerung erlauben. [67, 70] Neben der Kollimator Geometrie ist die Ortsauflösung auch abhängig von der Anzahl, dem Durchmesser und der Geometrie der Löcher (z.B. rund oder viereckig), sowie der Septendicke und -länge. Die Auswahl der Parameter wird letztendlich von der Energie des verwendeten Radiopharmakons und der Art der Untersuchung bestimmt. Typisch sind „Low energy high resolution“ oder „Low energy all purpose“ Kollimatoren, die für den Energiebereich bis ungefähr 160 keV eingesetzt werden. Dieser entspricht dem Gammaenergiespektrum sowohl von Technetium 99m (^{99m}Tc) als auch von ^{123}I . [67] Aufgrund der Abstandsabhängigkeit der räumlichen Auflösung gilt zu beachten, dass ein möglichst kleiner Objekt-Detektor-Abstand gewählt werden sollte, um ein optimales Auflösungsvermögen zu erreichen. [71]

Am Natriumjodidkristall, einem anorganischen und optisch klaren Szintillator, werden durch Auftreffen energiereicher Photonen Stoßprozesse angeregt, die über Lichtleiter den Photonenvervielfacher, der unter anderem aus einer Photokathode besteht, erreichen. Die Photonen treffen im nächsten Schritt auf die Photokathode und lösen durch den äußeren photoelektrischen Effekt Elektronen aus deren Oberfläche, welche durch den Photonenvervielfacher um den Faktor 10^5 verstärkt werden. Im nächsten Schritt erfolgt die Messung des elektrischen Signals pro Zeiteinheit. [42, 67] Je höher das Signal, desto höher ist die Radioaktivität des verwendeten Isotops. Anhand dieser Ausgangssignale kann computergestützt ein entsprechendes zweidimensionales Szintigramm rekonstruiert werden. Einzelphotonen-Gammakameras erzeugen also planare Aufnahmen der örtlichen Verteilung eines Radiopharmakons im Körper. [70]

1.2.1.3 Planare Aufnahmen

Eine Vielzahl der bisher publizierten Arbeiten mit ^{123}I -MIBG nehmen Bezug auf planare anteriore Projektionsdaten [72-74] und die damit verbundenen messbaren Parameter, welche jedoch formell noch nicht genau definiert sind. Da die myokardiale ^{123}I -MIBG-Konzentration mit den konventionellen nuklearmedizinischen Methoden nicht absolut quantifiziert werden kann, hat sich die Bestimmung der so genannten Heart-to-Mediastinum Count Activity Ratio (H/M Ratio) etabliert. Diese beurteilt das Verhältnis der Radiopharmakonaufnahme des Herzens im Vergleich zur mediastinalen Anreicherung, welche die unspezifische ^{123}I -MIBG Aufnahme von Weichteilgewebe repräsentieren soll. [75] Obwohl es sich hierbei um ein grobes Messverfahren ohne regionale Aussagekraft handelt, basiert die meiste (prognostische) Literatur auf diesen Parameter. Die Bildakquisition erfolgt zu einem frühen und späten Zeitpunkt, jedoch wird meist das späte Bild zur diagnostischen Beurteilung herangezogen. Nachdem die

neuronale Akkumulation von MIBG vier Stunden nach Injektion das Maximum erreicht, liefert die Bildgebung zu diesem Zeitpunkt die akkuratesten Ergebnisse zur Evaluierung der neuronalen Norepinephrin Anreicherung. [63, 76]

Ein weiteres Maß für die neuronale Integrität der sympathischen Innervation ist der Washout des Tracers. [77] Hierfür erfolgt die Beurteilung des frühen und späten szintigraphischen Bilds. Laut der 2010 publizierten Vorschläge [78] für kardiale ¹²³I-MIBG-Bildgebungsleitlinien wird die Washout Ratio (WOR) wie folgt definiert:

$$WOR = \frac{(eH - eM) - \left(\frac{LH}{0,5^{time/T}} - \frac{LM}{0,5^{time/T}} \right)}{(eH - eM)}$$

e: early / frühe Aufnahme, l: late / späte Aufnahme, time: Zeitdifferenz zwischen früher und später Aufnahme, T: physikalischer Zerfall von ¹²³I

Die mittleren Counts pro Pixel der Regions of Interest (ROIs) werden jeweils für die frühe und späte Akquisition bestimmt. Der Faktor $0,5^{time/T}$ im Nenner bezugnehmend auf die späte Aufnahme beschreibt den ¹²³I-Zerfall zwischen der frühen und der späten Aufnahme.

1.2.1.4 SPECT

Bei der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie wird wie bei der konventionellen, planaren Szintigraphie die emittierte Gammastrahlung des untersuchten Objekts zur Bilddarstellung genutzt. Die SPECT-Kamera setzt sich aus einem oder mehreren Detektorköpfen zusammen, welche durch eine schrittweise („Step-and-shoot Modus“) oder kontinuierliche („Continuous Motion“) Rotation um das Untersuchungsobjekt mehrere Aufnahmen, die sogenannten Projektionen, akquiriert. [70] Der Detektorkopf kreist bis zu 360° in mehreren Winkelschritten um das Objekt und fertigt zweidimensionale Projektionen an, die mithilfe verschiedener Rekonstruktionstechniken in ein dreidimensionales Bild der Aktivitätsverteilung verrechnet werden. Je mehr Kameraköpfe vorhanden sind, desto kürzer ist die notwendige Aufnahmezeit. Dies bedeutet für den Patienten somit eine geringere zu applizierende Dosis des Radionuklids. [67] Die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt für hochauflösende Aufnahmen 64 Winkel für eine 180°-Akquisition und 128 Winkel für einen 360°- Bogen. [70] Je nach System bewegt sich das Detektorsystem kreisbogenartig, auf einer Ellipse oder der Körperkontur angepasst um das Objekt. Dadurch ist eine Abstandsjustierung möglich: Es sollte ein möglichst geringer Messabstand angestrebt werden, um in weiterer Folge eine bessere räumlichen Auflösung zu erhalten. [67]

Die SPECT ist ein diagnostisches Verfahren, das speziell bei Erkrankungen mit heterogener kardialer Innervation, wie etwa bei der ischämischen Herzkrankheit, Diabetes mellitus und ventrikulären Arrhythmien, Einsatz findet. [79] Im Gegensatz zur planaren Aufnahme ermöglicht das SPECT die regionale Evaluation der sympathischen Innervation und somit eine Lokalisationsdiagnostik mit präziser Differenzierung zwischen der myokardialen Wand, dem linksventrikulären Lumen und den umgebenden Organen wie zum Beispiel der Lunge und der Leber. Dadurch ist es naheliegend, dass im Vergleich zu den planaren Aufnahmen auch eine genauere Quantifizierung der globalen Innervation möglich sein sollte. [75] Analog zur Auswertung der planaren Aufnahmen etablierten einige Forschungsgruppen [75, 80] die Anwendung der H/M Ratio in SPECT Aufnahmen, jedoch gibt es auch hier bis heute keine offiziell etablierten analytischen Methoden. Ein limitierender Faktor der nuklearmedizinischen Bildgebungsmodalitäten ist die begrenzte Information bezüglich der Anatomie des Patienten. Häufig ist die klare Zuordnung des Uptakes zur korrelierenden Struktur schwierig. [71]

1.2.1.5 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie bietet im Gegensatz zur Einzelphotonen-Emissionstomographie eine exakte anatomische Genauigkeit. Sie wurde 1971, entwickelt von dem amerikanischen Physiker Allan M. Cormack und dem britischen Ingenieur Godfrey N. Hounsfield, erstmalig eingesetzt und etablierte sich innerhalb kürzester Zeit zu einem der wichtigsten bildgebenden Verfahren der Medizin. [81] Bei den meisten klinischen Geräten bewegt sich die Röntgenröhre und der Detektor um das Untersuchungsobjekt. Die Röntgenröhre bestehend aus einer Einheit aus Kathode und Anode funktioniert nach folgendem vereinfachten Prinzip: Die starke Heizspannung der Kathode, meist aus Wolfram bestehend, regt Elektronen zum Austritt aus dem Metall an. Durch die hohe Anodenspannung kommt es zur Beschleunigung der Elektronen, welche bei dem Auftreffen auf die Anode abgelenkt beziehungsweise abgebremst werden. Energie wird freigesetzt und in Form von Röntgenstrahlung abgegeben. Bei Durchtritt durch den Körper wird die Röntgenstrahlung geschwächt und vom jeweils gegenüberliegenden Detektoren erfasst. [42, 71] Die Detektoren werden in sogenannten Zeilen angeordnet. Während die ersten CT-Geräte nur aus einer Zeile Detektoren bestanden, sind heute meist Multizeilendetektoren mit bis zu 320 Zeilen im Einsatz. Dies ermöglicht eine deutliche Verbesserung der zeitlich und örtlichen Auflösung. Analog zum SPECT entsteht durch Rotation der Röntgenröhre und der Detektoren aus mehreren zweidimensionalen Bildern ein dreidimensionales. [42] Die nachgeschaltete Elektronik und die elektronische Datenverwaltung ermöglichen die Rekonstruktion der lokalen

Röntgenschwächung und Kodierung in so genannte CT-Werte und letztendlich die Darstellung als Bild. [81] Zwischen den Rotationen erfolgt der Vorschub des Tisches samt Patient entweder stufenweise oder kontinuierlich. Letzteres wird Spiral-CT genannt und findet heutzutage eine häufigere Anwendung. [42]

1.2.1.6 Hybridgerät SPECT/CT

Um die in der SPECT dargestellten Stoffwechselprozesse anatomisch genauer zu lokalisieren, als die Ortsauflösung der SPECT es möglich macht, werden SPECT-Geräte seit etwa knapp zwei Jahrzehnten an eine zusätzliche Bildmodalität, der Computertomographie gekoppelt. Seit seiner Markteinführung durch GE Healthcare kam es zu mehreren technischen Weiterentwicklungen und ist mittlerweile bei einer Vielzahl von Herstellern erhältlich. Die meisten Hybridgeräte sind mit einem Mehrzeilen-CT ausgestattet. Um die Strahlendosis zu reduzieren werden häufig „low-dose“ Röntgenröhren integriert, welche jedoch infolgedessen eine längere Aufnahmezeit und ein geringeres Auflösungsvermögen der Transmissionsbilder aufweisen. [67, 71] Die Aufnahmen werden mittlerweile meist ohne die Notwendigkeit einer Repositionierung des Patienten sequenziell durchgeführt. Durch die exakte Koregistrierung (sog. Hardwareregistrierung) der beiden Bildmodalitäten kann die klare Zuordnung des Uptakes zu einer bestimmten anatomischen Struktur ermöglicht werden. [71] Für nichtrespiratorische Organe beispielsweise wird eine Genauigkeit von etwa 1-2 mm von Nömayr et al beschrieben. [82] Auch im Rahmen dieser Doktorarbeit erfolgte der Einsatz des Hybridsystems.

1.2.1.7 Multiple Gated Blood Pool Acquisition

Wie bereits eingangs erwähnt, stellt die MUGA, häufig auch als Radionuklidventrikulographie bezeichnet, eine nichtinvasive Methode zur Bewertung verschiedenster kardialer Funktionsindices dar. Bei dieser nuklearmedizinischen Untersuchungsmodalität kann ^{99m}Tc als Tracer eingesetzt werden. ^{99m}Tc hat eine Halbwertszeit von 6,01 Stunden. Die kurze physikalische Halbwertszeit des Isotops und seine biologische Halbwertszeit von einem Tag erlaubt eine kurze aber mit geringer Strahlenexposition verbundene Bildgebung. Das in den Patienten inkorporierte ^{99m}Tc ist ein reiner gamma-Strahler und mit einer Energie von 140 keV eignet es sich sehr gut für die bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin. [67, 83, 84]

Zur Vorbereitung der Radionuklidventrikulographie werden die körpereigenen Erythrozyten mit ^{99m}Tc markiert und anschließend intravenös reinjiziert. Hierbei handelt es sich um die sogenannte in-vitro Methode. Ferner gibt es alternativ die in-vivo Markierung der Blutkörperchen, welche jedoch weniger stabil ist. Der Tracer verteilt

sich vor allem in den Herzbinnenräumen und den größeren Gefäßen und die Messung der abgegebenen Strahlung erfolgt mittels einer SPECT-Kamera. Neben der strukturellen Beurteilung der Größe und Morphologie der Herzkammern und der Darstellung der regionalen und globalen Wandbewegung liefert diese Methode auch Aussagen über die ventrikuläre systolische und diastolische Funktion, einschließlich links- und rechtsventrikulärer Ejektionsfraktionen. Üblicherweise kommen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung: Bei der weitverbreiteten Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie wartet man, bis sich eine Gleichverteilung des ^{99m}Tc im Blut einstellt. Anschließend erfolgt eine EKG-getriggerte Aufzeichnung von mehreren hundert Herzzyklen, um Aufnahmen aus jeder Phase zu generieren, in einer Bildsequenz zu sammeln und als schlagendes Herz in einem einzigen repräsentativen Zyklus darzustellen. Bei dem zweiten Verfahren, der sogenannten First-Pass-Radionuklidventrikulographie, kommt es nach der als Bolus applizierten radioaktiv markierten Erythrozyten zur Analyse der initialen Passage (der ersten 15 – 20 Sekunden nach Injektion [p.i., post injectionem]) durch den zentralen Kreislauf. Registriert man nun die Impulsrate über der Herzregion, erhält man eine Zeitaktivitätskurve, aus der man verschiedene Parameter berechnen kann (gesamter Absatz nach den Leitlinien für die Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie der Deutschen Nukleargesellschaft, Keinhans E. [85] und [48, 86]).

Die MUGA etablierte sich schnell zur einer exakten Methode zur Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mit exzellenter Korrelation mit den ermittelten Werten in Herzkatheteruntersuchungen. [87] Darüberhinaus birgt die MUGA die Vorteile einer geringen Inter- und Intraobservervariabilität und einer hohen Reproduzierbarkeit. [88]

1.3 Fragestellungen und Zielsetzung der Studie

Eine nennenswerte Limitation der bisher etablierten Methoden bei der Diagnostik der ARVC/D zur Auswertung der sowohl planaren als auch SPECT Aufnahmen ist die Restriktion auf den linken Ventrikel und dass dementsprechend keine direkte Aussage über die rechtsventrikuläre sympathische Innervierung getroffen werden kann. In Anbetracht dessen, dass die ARVC/D häufig ihren Ursprung im rechten Ventrikel hat, ist jedoch fraglich, inwiefern die H/M Ratio demnach Aussagekraft über die Krankheitsprogression hat. Sinnvoll wäre es folglich den rechten und linken Ventrikel getrennt hinsichtlich ihrer sympathischen Innervation zu untersuchen, was durch den Einsatz der SPECT am SPECT/CT Hybridscanner möglich wird.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Erweiterung einer im Kontext der ARVC/D etablierten nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden, der ¹²³I-MIBG-Szintigraphie. Als zweite nuklearmedizinische Bildgebungsmodalität wird die Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie evaluiert. Auf folgende Aspekte wird näher eingegangen:

1. Kann eine Methode zur getrennten Auswertung des linken und rechten Ventrikels hinsichtlich der ¹²³I-MIBG-Anreicherung etabliert werden?
2. Ist die spezifische Bestimmung von Innervationsdefekten des rechten Ventrikels durchführbar?
3. Korrelieren die szintigraphischen Parameter mit der klinischen Ausprägung der ARVC/D?
4. Gibt es Unterschiede der Innervation des linken und rechten Ventrikels bei den ARVC/D- und Referenzpatienten?
5. Welcher der in der Radionuklidventrikulographie erhobenen Parameter kann am besten zwischen dem ARVC/D- und dem Referenzkollektiv unterscheiden?
6. Längerfristig: Ist eine verbesserte Risikostratifizierung mittels rechtsventrikulärer H/M Ratio-Bestimmung möglich?

2 Methodik

2.1 Studienprotokoll

Es handelte sich um eine monozentrische nichtrandomisierte Studie, bei der die zu evaluierenden nuklearmedizinischen Bildgebungen, die ¹²³I-MIBG Szintigraphie in SPECT-Technik am SPECT/CT Hybridscanner und die Radionuklidventrikulographie unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen im Rahmen der klinischen Routinediagnostik durchgeführt wurde. Hinsichtlich der Zielsetzung der Studie erfolgte dann eine ergänzende Auswertung des Datenmaterials. Voraussetzungen zum Einschluss der Patienten war gemäß einem von der Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität München genehmigten Studienprotokoll eine definitive Diagnose der ARVC/D oder eine „Borderline“-Form anhand der modifizierten Task Force Kriterien beziehungsweise der Verdacht auf eine ARVC/D. In das Referenzkollektiv kamen jene Patienten, bei denen nach überlebtem Herztod ohne strukturelle Myokardveränderungen und einer kompletten nichtinvasiven, invasiven und genetischen Untersuchung die Ausschlussdiagnose idiopathisches Kammerflimmern gestellt wurde. Alle Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Zustimmung zum bevorstehenden Studienablauf ab. Die ¹²³I-MIBG Szintigraphien und MUGA Untersuchungen fanden von August 2010 bis einschließlich Juli 2014 in der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern statt.

2.2 ¹²³I-MIBG Szintigraphie

2.2.1 Durchführung

Die Patienten erschienen am Untersuchungstag nüchtern, um mögliche Interaktionen zwischen Nahrungsbestandteilen und den applizierten Substanzen zu verhindern. Die reguläre medikamentöse Behandlung hingegen konnte ohne nötige Veränderungen bedenkenlos fortgesetzt werden. [78] Mindestens 30 Minuten (min.) vor Applikation des Radiopharmakons erfolgte die Gabe von 60 Tropfen Irenat (Wirkstoff: Natrium-Perchlorat), um die Schilddrüse vor der Aufnahme des radioaktiv markierten Jodids zu schützen. Zur kardialen Innervationsdiagnostik erfolgte eine langsame (über einen Zeitraum von ein bis zwei Minuten) intravenöse Gabe von 325 ± 45 Megabecquerel (MBq) ¹²³I-MIBG. Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung wurde bei kontinuierlichen Tischvorschub durch die Gantry ein sogenanntes Planungstopogramm erzeugt, um die

gewünschte Bildorientierung zu erlangen. [89] Im Anschluss wurden ungefähr 15 min. p.i. und 4,5 h (hours, Stunden) p.i. sowohl eine planare als auch eine SPECT Aufnahmen angefertigt, wobei beim frühen Zeitpunkt auch die Durchführung eines low-dose CTs erfolgte. Der Patient lag hierzu fortwährend in Rückenlage mit den angewinkelten Armen über dem Kopf. Eine bequeme Lagerung des Patienten war ausschlaggebend für die Vermeidung von Bewegungen während der Aufnahme. Essentiell war, dass die Körperposition der Patienten sowohl bei der frühen als auch der späten Aufnahme identisch war.

2.2.2 Geräte und verwendete Materialien

Die Akquisition aller ¹²³I-MIBG Aufnahmen erfolgte an der Symbia TruePoint SPECT/CT (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland), einer Zweikopfkamera mit einem niederenergetischen, hochauflösenden Parallellochkollimator. Die Köpfe wurden im 90° Winkel positioniert und ein symmetrisches 20%iges Energiefenster um eine Hauptenergieemission von 159keV gewählt. Der Kamerakopf durchlief eine 180° Rotation mit 64 Rotationsschritten und einer Dauer von 23 Sekunden pro Rotationsprojektion. Das EKG-Gating wurde mittels R-Wellen Detektor mit der Akquisition von zwölf Emission Frames pro Herzzyklus durchgeführt. Die Bilder wurden als statische und als gegatete Bilder rekonstruiert, wobei die gegateten Bilder zur klinischen Beurteilung herangezogen wurden und nur die statischen in der vorliegenden Studie verwendet wurden. In die Symbia ist ein Einzelschicht CT integriert; Schichtbreite 0,6-19 mm; Kilovolt 80, 110, 130; 20-345 Milliampere (mA); Rotationszeit 0,5-1,5 Sekunden; 10-517 mAs (360°). Für die CT-basierte Schwächungskorrektur wurden im Anschluss an das SPECT ein low-dose CT bei normaler Atmung und ohne EKG-Gating mit folgenden technischen Details gefahren: 130keV, 20mAs, Computer Tomographie Dosis Index 2,2 und Dosis Längen Produkt 40. Die Rekonstruktion der CT Bilder erfolgte mit einer Matrix von 512 x 512 und einer Schichtdicke von 5 mm.

2.2.3 Planare Auswertung

Zur Auswertung der frühen und späten planaren Projektionsdaten wurde die Software HERMES Hybrid Viewer (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) benutzt. Analog zu den bereits publizierten Methoden wurde zur Bestimmung der Herz ROI manuell die gesamte sichtbare myokardiale Aktivität umzeichnet. Hierbei wurde in erster Linie darauf geachtet die Aktivität der Lungen und der Leber (falls vergrößert) nicht in die ROI miteinzubeziehen. Eine weitere ROI, mit einer standardisierten quadratischen Fläche von 10 x 10 mm wurde in das obere Mediastinum gelegt. Auch

hier wurde ein spezielles Augenmerk auf eine Abgrenzung zu den Lungen und der Schilddrüse gelegt. Sowohl die Herz ROI als auch die Mediastinum ROI wurde zur Bestimmung der durchschnittlichen Counts pro Pixel herangezogen, welche infolgedessen in die Berechnung der H/M Ratio und der WOR miteinflussen.

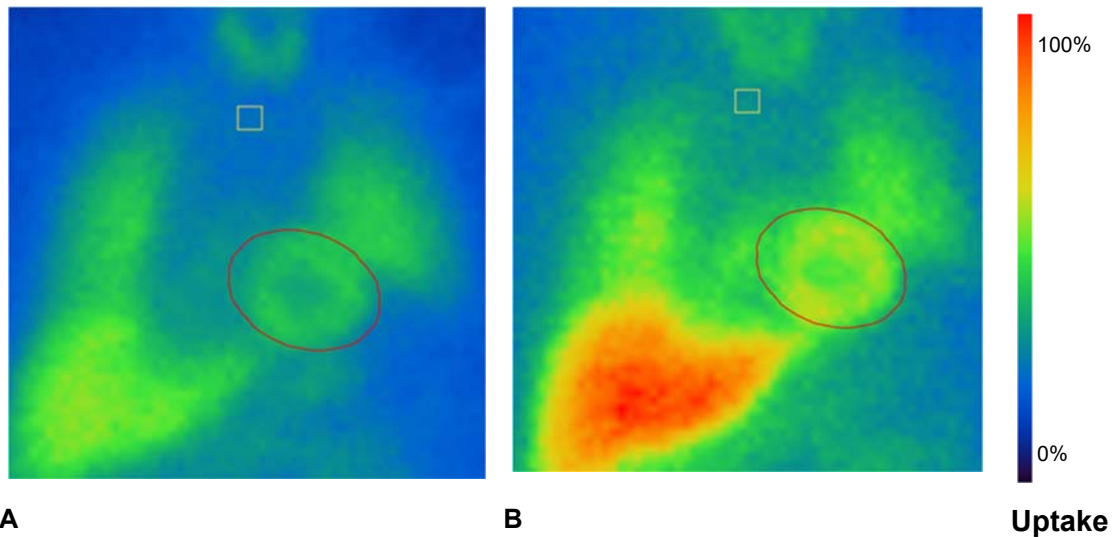


Abbildung 4 Beispiele für planare ^{123}I -MIBG Aufnahmen: (A) frühe (B) späte planare mit normaler H/M Ratio und WOR

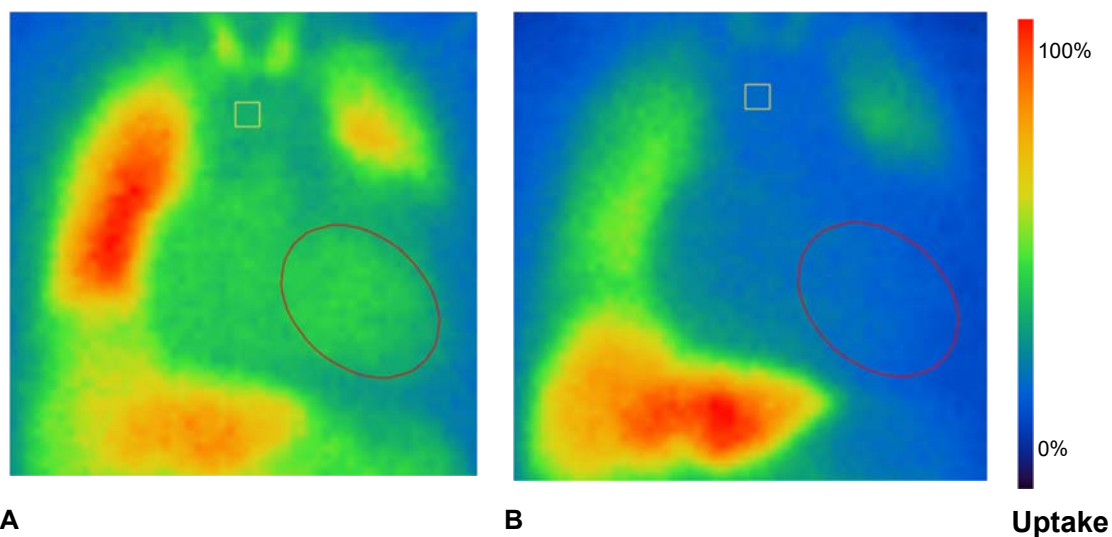


Abbildung 5 Beispiele für planare ^{123}I -MIBG Aufnahmen: (A) frühe (B) späte planare mit verringerter H/M Ratio und erhöhter WOR

2.2.4 SPECT/CT Auswertung

Nach Rekonstruktion und Schwächungskorrektur der Daten mit HybridRecon-Cardiology (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) wurde die analytische Untersuchung des späten SPECT/CT an der Inveon Research Workplace von Siemens Medical Solutions, USA, durchgeführt. Es kam zur getrennten Betrachtung des linken und rechten Ventrikels, welche infolgedessen entsprechend der H/M Ratio aus der anterioren SPECT-Projektion zur Berechnung der Rechter Ventrikel - Mediastinum Ratio (RV/M Ratio) und der Linker Ventrikel - Mediastinum Ratio (LV/M Ratio) herangezogen wurde. Dafür war demnach die Definierung von drei Volumes of Interest (VOIs) nötig: einer rechtventrikulären VOI, einer linksventrikulären VOI und einer mediastinalen VOI.

Durch die Fusion des SPECT mit dem CT wurde es möglich anhand des CTs die bevorzugten Strukturen einzuzeichnen und infolgedessen die jeweils entsprechenden Informationen des SPECTs als Counts pro Voxel zu erhalten. So erfolgte als erster Schritt die manuelle Einzeichnung des gesamten linken Ventrikels einschließlich des linksventrikulären Lumens im CT. Hierfür wurde Schicht für Schicht, mit einer Schichtdicke von 5 mm (Schichtdicke von SPECT-Aufnahme: 6,591 mm), in der Transversalebene, von kranial nach kaudal der linke Ventrikel von den umgebenden Strukturen abgegrenzt und als ROIs markiert. Die ROIs der einzelnen Schichten wurden mittels der Software automatisch zur Generierung einer linksventrikulären VOI herangezogen. Durchschnittlich waren 8 - 12 Schichten, je nach Größe des Herzens, nötig um den gesamten linksventrikulären Anteil einzugrenzen. Zusätzlich erfolgte, wenn nötig eine Adjustierung in der Axial-, Koronar- und Sagittalebene um fälschlich zu große Ausdehnung der VOI zu verhindern. Analog zum planaren Verfahren wurde auch hier strikt auf eine Abgrenzung der Leber und den Lungen geachtet. Es wurden fünf verschiedene Schwellwertbereiche (auch Thresholdbereich genannt), zwischen 30% und 100%, 40% und 100%, 50% und 100%, 60% und 100% und 70% und 100%, evaluiert um den optimalen Threshold zur Abgrenzung der myokardialen Wand von den Herzbinnenräumen und von anderen umgebenden Strukturen zu finden. Bei der Erfassung der rechtventrikulären VOI wurde analog der Methodik des linken Ventrikels vorgegangen, wobei hier je nach pathologischer Dilatation des RV ungefähr 6 - 10 Schichten nötig waren um den gesamten rechten Ventrikel zu erfassen. Auch hier wurden die ROIs der einzelnen Schichten automatisch zu einer VOI zusammengefügt und mittels des Schwellwertverfahrens (vgl. Methode linker Ventrikel) die Counts pro Voxel berechnet. Der letzte Schritt in der Analyse des SPECT/CTs war die Erfassung der Mediastinum VOIs, welche eine standardisierte Größe von 33 x 33 x 33 mm aufwies. Die Mediastinum VOI wurde ins obere Mediastinum, welches als Raum

zwischen der Rückseite des Manubrium sterni und der Ventralseite der ersten 4 Thorakalwirbel definiert wird [90], gelegt. Eine klare Differenzierung zu Lungen und Schilddrüse wurde auch hier beachtet. Die SPECT/CT LV/M Ratio wurde dann durch Dividieren der Aktivitätskonzentration der linksventrikulären VOI durch die Aktivitätskonzentration der Mediastinum VOI ermittelt. Äquivalent dazu wurde auch auf die RV/M Ratio geschlossen.

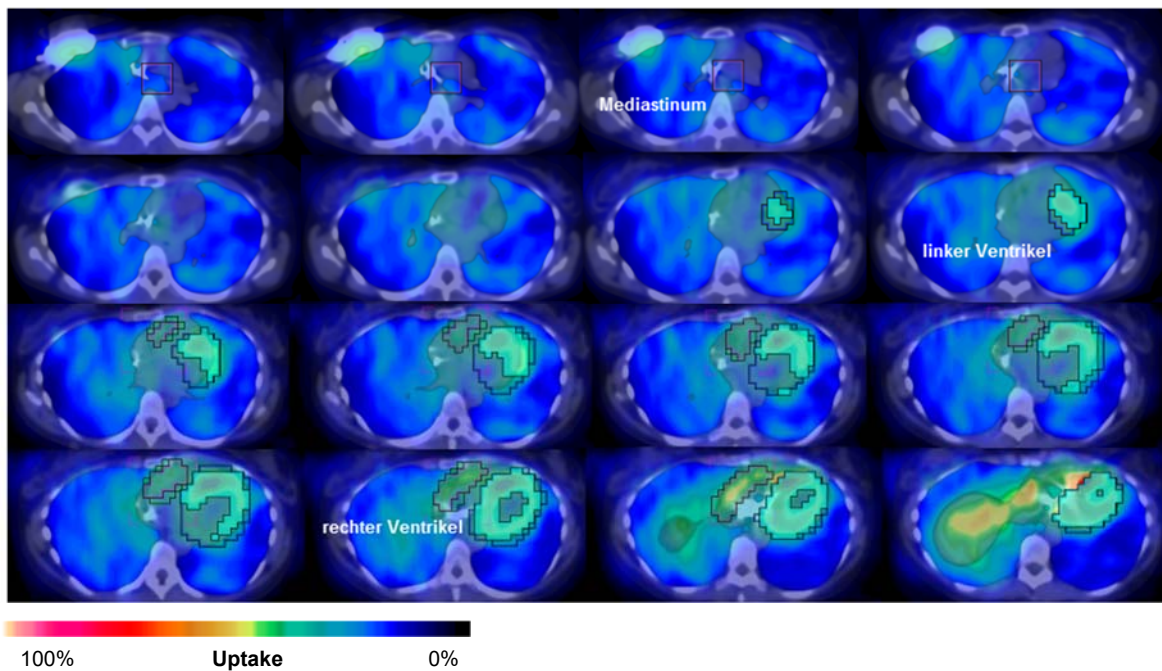


Abbildung 6 Beispiel einer SPECT/CT ^{123}I -MIBG mit linker Ventrikel VOI, rechter Ventrikel VOI und Mediastinum VOI, Threshold 30 – 100% (Türkise Schattierung linksventrikulär und lila Umrandung rechtsventrikulär)

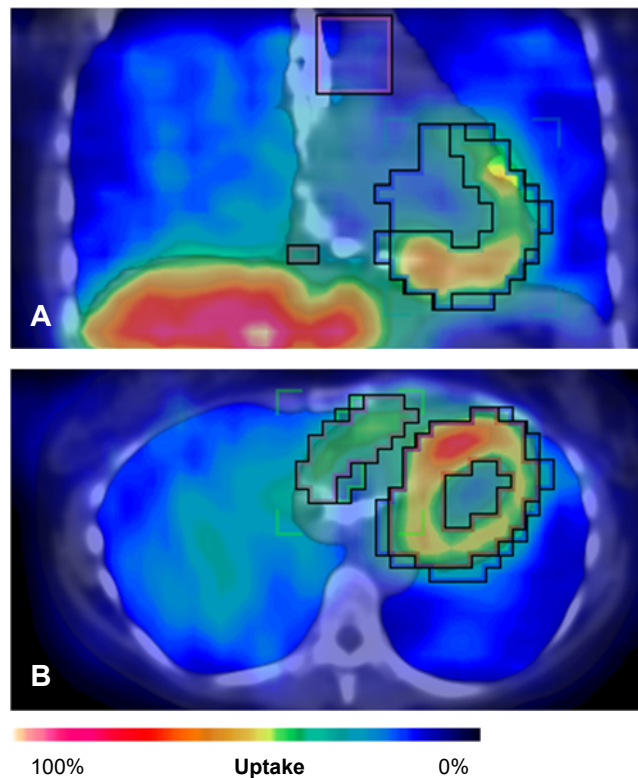


Abbildung 7 Beispiel einer SPECT/CT ^{123}I -MIBG mit Schnitt in der (A) Koronarebene (B) Axialebene mit linker Ventrikel VOI, rechter Ventrikel VOI und Mediastinum VOI, Threshold 30 – 100%

2.3 MUGA

2.3.1 Geräte und verwendete Materialien

Bei allen Patienten wurde die MUGA am Dreikopfkamerasystem der Prism 3000 XP (Philips, früher Picker, Cleveland, OH) angefertigt, welche ebenfalls mit einem niederenergetischen, hochauflösenden Parallellochkollimator ausgestattet ist. Die drei Detektoren-Köpfe wurden im 120° Winkel positioniert. Unter Verwendung eines symmetrischen 20%igen Energiefensters um den Energiepeak von 140 keV führten die Kamera-Köpfe eine 360° Rotation mit 20 Rotationsschritten pro Kopf durch. Jede Rotationsprojektion nahm 60 Sekunden in Anspruch. Das EKG-Gating erfolgte, wie auch an der Symbia, mittels eines elektrokardiographischen R-Zacken Detektors. Pro Herzzyklus wurden 12 Emissionsfenster akquiriert. Im Zuge dieser Studie wurden die gegateten Bilder für die Auswertungen verwendet.

2.3.2 Durchführung

Die Markierung der körpereigenen Erythrozyten mit ^{99m}Tc -Pertechnetat erfolgte mit dem UltraTagTM RBC Kit (Mallinckrodt Pharmaceuticals, Dublin, Ireland). Der erste in einer Reihe von komplexen Schritten, welche hier nur vereinfacht dargestellt sind, war die Blutentnahme. Zu dem 1 – 3 ml antikoagulierten (mittels Heparin oder Acid-Citrat-Dextrose-Stabilisatorlösung) Blut wurden Zinn(II)-Ionen hinzugefügt, welche teilweise durch die Erythrozytenmembran diffundierten und infolgedessen intrazellulär akkumulierten. Danach erfolgte die Zugabe von Natriumhypochlorid, um die extrazellulären Zinn(II)-Ionen selektiv zu oxidieren. Die restlichen Zinn(II)-Ionen wurden mittels Zitronensäure, Natriumcitrat und Dextrose Mischung isoliert, um auch diese für eine Oxidierung durch Natriumhypochlorid verfügbar zu machen. Zum Abschluss der radioaktiven Markierung der Erythrozyten wurde 800 MBq Natrium ^{99m}Tc Pertechnetat hinzugefügt, welches ebenfalls in die Erythrozyten diffundierte und durch die intrazellulären Zinn(II)-Ionen in einer Redox-Reaktion reduziert wurde. Diese Reduktion unterband die Rückdiffusion des Technetiums aus den Erythrozyten und nach einer Inkubationszeit von 20 Minuten wurde die Kopplung von Technetium an die autologen Erythrozyten abgeschlossen.

Mindestens eine halbe Stunde vor der intravenösen Reinjektion der radioaktivmarkierten Erythrozyten wurde den Patienten 25 ± 5 Tropfen Irenat verabreicht, welches zusätzlich zur zuvor beschriebenen Wirkung kompetitiv die Aufnahme von Technetium in die Magenschleimhaut verhinderte. Nach Applikation des Radiopharmakons und einer Wartezeit von 20 Minuten wurde der Patient in Rückenlage mit zuvor angelegten EKG-Elektroden an der Kamera positioniert und es erfolgte die Anfertigung von EKG-getriggerten Aufnahmen über 600 Sekunden.

2.3.3 Auswertung

Die Auswertung erfolgte nach iterativer Rekonstruktion automatisch mithilfe der Software QBS 2008 (Quantitative Blood Pool SPECT, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden), einer Oberflächengradienten Methode (im Gegensatz zu anderen Programmen, welche die Count-Threshold Methode verwenden). [91] Es erfolgte eine automatische Auswertung anhand der QBS Algorithmen mithilfe unterschiedlicher Masken, die einerseits zur Abgrenzung des Herzens von extrakardialen Strukturen und andererseits zur Definierung der einzelnen intrakardialen Strukturen dienten. Anhand einer septalen Oberfläche wurde die Differenzierung des linken Ventrikels vom rechten Ventrikel ermöglicht. Des Weiteren wurden sowohl die Trikuspidal- und die Mitralklappen zur Trennung der Atrien von den Ventrikeln, als auch

die Pulmonalklappen zur Trennung des RV und des pulmonalen Ausflusstrakts definiert. Es erfolgte die Berechnung der endokardialen dreidimensionalen Oberfläche zur Bestimmung der globalen und regionalen quantitativen kardialen Parameter (siehe QBS Handbuch [92]). Nach visueller Überprüfung der Konturen, welche den RV und den LV abgrenzen, wurden folgende Parameter berechnet: Enddiastolisches Volumen, Endsystolische Volumen (ESV), Schlagvolumen (SV) und Ejektionsfraktion (EF).

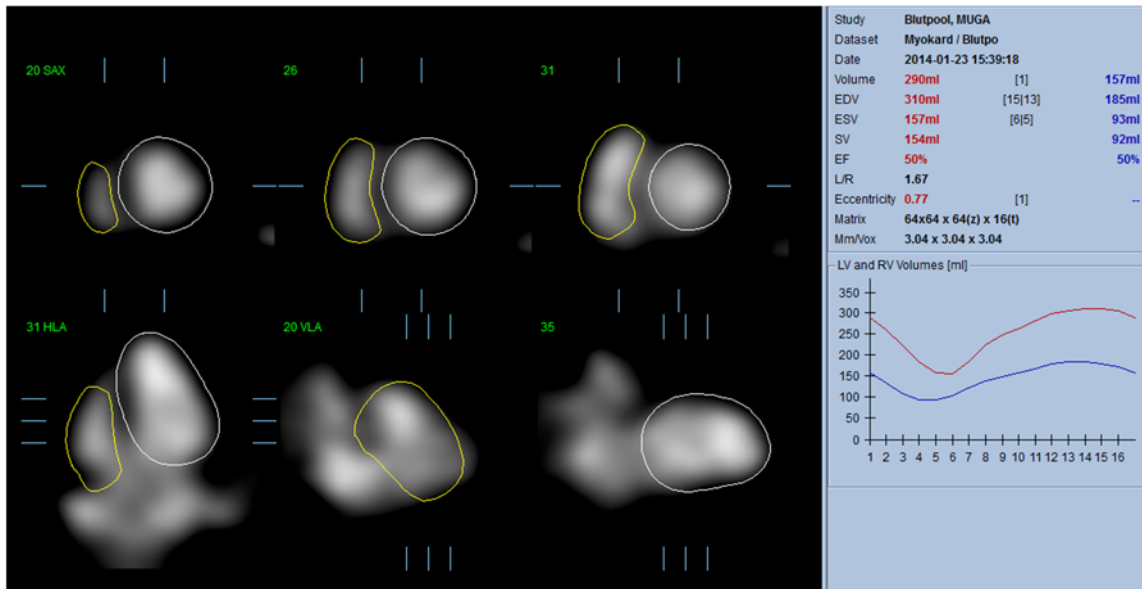


Abbildung 8 Beispiel einer Berechnung der rechtsventrikulären und linksventrikulären Volumina mit dem QBS 2008, SAX = sagittale Achse, HLA = horizontale Längsachse, VLA = vertikale Längsachse

De Bondt et al publizierten Referenzwerte für die Auswertung mit QBS, welche auch im Zuge dieser Arbeit berücksichtigt wurden [91]:

Parameter	Männer	Frauen
LV EF in %	64 ± 8	65 ± 9
LV EDV in ml	130 ± 33	96 ± 31
LV ESV in ml	48 ± 19	35 ± 18
RV EF in %	50 ± 10	52 ± 12
RV EDV in ml	159 ± 35	122 ± 32
RV ESV in ml	81 ± 16	59 ± 23

Tabelle 3 Referenzwerte der Radionuklidventrikulographie mittels QBS 2008

2.4 Kardiologische Untersuchungen

Alle kardiologischen Untersuchungen wurden von Ärzten der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik und der Spezialambulanz für Herzgenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome und plötzlichen Herztod des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern, durchgeführt. Die molekulargenetischen Untersuchungen erfolgten am Zentrum für

Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen in Martinsried. Sowohl die kardiologischen als auch die genetischen Untersuchungen waren Bestandteil der klinischen Routinediagnostik und wurden nicht speziell im Rahmen des Studienprotokolls durchgeführt.

2.4.1 Genetische Untersuchungen

Aus einer Blutprobe, 1 ml EDTA (Ethyldiamintetraacetat) - Blut, wurde genomische DNA (Desoxyribonukleinsäure) isoliert, wobei alle 53 Exons der Gene Plakophilin-2 (ARVC/D 9, 13 Exons), Desmoplakin (ARVC/D 8, 24 Exons) und Desomoglein-2 (ARVC/D 10, 15 bzw. 52 Exons) inklusive Spleißstellen mittels einer Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und doppelsträngig sequenziert wurden. Eine Bestätigung der Mutation erfolgte mittels einer zweiten Sequenzierung eines unabhängigen DNA-Isolats. Der Sequenzabgleich erfolgte mit Hilfe der European Molecular Biology Laboratory und GenBank-Datenbanken, welche durch eine professionelle Version der Human Gene Mutation Database verifiziert wurde. Darüber hinaus konnte ergänzend eine Deletions-/Duplikationsdiagnostik mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) durchgeführt werden (nach [93, 94], Stand 06/2016). Die routinemäßige Untersuchung der drei am häufigsten betroffenen Gene bringt eine klinische Sensitivität von 60% mit sich, sprich es können 60% des erkrankten Patientenguts identifiziert werden. Zusätzlich wurden auch in Einzelfällen weitere Gene bei entsprechendem Verdacht von Speziallabors untersucht. [16] Der Bearbeitungszeitraum einer molekulargenetischen Untersuchung lag bei ungefähr vier bis sechs Wochen.

2.4.2 Transthorakale Echokardiographie

Zur TTE wurde das Acuson X300 Ultraschallsystem (Siemens, USA) benutzt und die Ergebnisse im Standard DICOM Format dokumentiert. Es erfolgte jeweils eine komplette TTE-Untersuchung in Linksseitlage. Die Erfassung der Parameter erfolgte in den apikalen und parasternalen Standardschnitten mit den Darstellungsformen B-Mode (B für Brightness Modulation) und M-Mode (M für Motion Modulation). Es wurden neben die für die Diagnose der ARVC/D wichtigen Messgrößen, folgende morphologische und funktionelle Parameter des rechten und linken Ventrikels erhoben werden:

- RV: RVEDD (right ventricular enddiastolic diameter), TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)
- LV: LVEF

In der vorliegenden Arbeit gelten folgende Referenzwerte für jene Parameter, auf die im Speziellen Augenmerk gelegt wurde:

Parameter	Referenzwert
TAPSE	> 25 mm kein Hinweis auf höhergradige Einschränkung der RV Pumpfunktion
RV EDD	< 30 mm
LV EF	> 60 %

Tabelle 4 Referenzwerte für Parameter der TTE

2.4.3 Blutuntersuchungen

Bei allen Patienten fand im Rahmen der Routinediagnostik eine Blutentnahme statt, welche am Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München untersucht wurde. Neben der Bestimmung der Serumelektrolyte und der Gerinnungsparameter wurde auch ein kleines Blutbild angefertigt. Darüberhinaus wurden Organmarker auf Veränderungen überprüft. Die vor allem in dieser Arbeit verwendeten Laborwerte umfassen das Brain Natriuretic Peptide (BNP) oder das auch so genannte natriuretische Peptid Typ B, und das N-terminale Fragment des pro-BNPs, welche beide als diagnostische Biomarker der Herzinsuffizienz oder des akuten Koronarsyndroms eingesetzt werden können. Referenzwerte für diese beiden Laborwerte sind:

	Geschlecht	Alter	Referenzwert in pg/ml
BNP	Männer	bis 45 Jahre	≤ 29,0
		45 Jahre - 54 Jahre	≤ 33,0
		54 Jahre – 64 Jahre	≤ 68,0
		64 Jahre – 74 Jahre	≤ 121,0
	Frauen	bis 45 Jahre	≤ 36,0
		45 Jahre - 54 Jahre	≤ 57,0
		54 Jahre – 64 Jahre	≤ 75,0
		64 Jahre – 74 Jahre	≤ 167,0
Pro-BNP	Männer	18 Jahre – 44 Jahre	≤ 62,9
		44 Jahre – 54 Jahre	≤ 83,9
		54 Jahre – 64 Jahre	≤ 161,0
		64 Jahre – 74 Jahre	≤ 241,0
		ab 74 Jahre	≤ 486,0
	Frauen	18 Jahre – 44 Jahre	≤ 116,0
		44 Jahre – 54 Jahre	≤ 169,0
		54 Jahre – 64 Jahre	≤ 247,0
		64 Jahre – 74 Jahre	≤ 285,0
		ab 74 Jahre	≤ 738,0

Tabelle 5 Referenzwerte für BNP und Pro-BNP

2.4.4 ICD-Kontrolle

Bei Patienten mit ICD wurde eine Schrittmacherkontrolle jeweils mittels dem zum ICD-passenden Gerät durchgeführt und Rhythmusereignisse und adäquate ICD-Therapien wurden im MediConnect Version 2.6.0.131 (Fleischhacker GmbH & Co. KG, Schwerte, Deutschland) dokumentiert.

2.4.5 EKG

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten mittels einem 12-Kanal-EKG, Decapus II (Mortara Instrument, Wisconsin, USA) einem DICOM fähigen EKG.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter der Verwendung von SPSS Statistics, Version 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Zur Bestimmung der kreuzvalidierten Wahrscheinlichkeiten wurde das Programm R, Version 3.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) herangezogen. Die Datensätze aus dem Statistikprogramm SPSS wurden mittels des Pakets foreign, Version 0.8-55, eingelesen und dementsprechend in R analysiert.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $< 0,05$ (probability / Wahrscheinlichkeitswert) festgelegt und alle Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, sofern es sich um quantitative Größen handelte. Bei qualitativen Größen hingegen kam es zur Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten. Der Kolmogorov-Smirnov-Test kam zum Einsatz, um statistisch-mathematisch zu überprüfen ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt.

Bei Vergleich zwischen zwei unabhängigen Gruppen kam bei nichtparametrischen Daten der Mann-Whitney-U- und bei parametrischen Daten der t-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Änderungen innerhalb einer Stichprobe wurden bei nichtparametrischen Daten mittels des Wilcoxon-Tests analysiert und parametrische Daten anhand des t-Test für verbundene Stichproben evaluiert. Bivariate Korrelationen wurden mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient oder dem Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet.

Um den optimalen Grenzwert zu ermitteln, kam eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analyse zur Anwendung und für jeden möglichen Parameterwert konnte die resultierende relative Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) wurde als Maß für die Güte der Methode eingesetzt. [95]

Zur Evaluation von der Klassifikationsfähigkeit von zwei Parametern in Kombination wurde ein binär logistisches Modell verwendet und eine ROC Kurve basierend auf den kreuzvalidierten Wahrscheinlichkeiten erstellt. Diese wurden mittels dem Leave-One-Out-Kreuzvalidierungsverfahren ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Über einen Zeitraum von 46 Monaten unterzogen sich 35 Patienten konsekutiv den frühen und späten ¹²³I-MIBG-Untersuchungen. Bei vier Patienten erfolgte der Ausschluss auf Grund einer erst im Verlauf genetisch bestätigten Laminopathie. Darüber hinaus wurden weitere vier Patienten nicht in die Auswertungen miteinbezogen, da jene nur Mutationsträger waren, jedoch keinen Phänotyp aufwiesen. Demnach belief sich die final zu beurteilende Studienpopulation auf 27 Probanden, wobei 17 der ARVC/D Gruppe (13 Männer und 4 Frauen) und 10 (6 Männer und 4 Frauen) dem Referenzkollektiv angehörten. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen lag das Durchschnittsalter bei den ARVC/D Erkrankten bei $49,0 \pm 15,9$ Jahren und dem Referenzkollektiv bei $50,9 \pm 15,3$ Jahren.

Bei 30 von 35 Patienten (15 ARVC/D Patienten und 8 Referenzpatienten) wurde gleichzeitig eine Ruhe-Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie akquiriert. Einer der Datensätze im ARVC/D-Kollektiv wurde von den Untersuchern als diagnostisch nicht auswertbar beurteilt.

Patient	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Planare Szintigraphie			SPECT/CT		MUGA								Echokardiographie			Labor	
			H/M early	H/M late	Wash out	RV/M *1	LV/M *2	LVEDV *3	LVESV *3	LVSV *3	LVEF *4	RVEDV *3	RVESV *3	RVSV *3	RVEF *4	LVEF *4	RVEDD *3	TAPSE *3	BNP *5	Pro BNP*5
ARVC/D-Kollektiv																				
1	72	m	1,28	1,21	53,58	1,45	3,16	-	-	-	-	74	55	-	92	72	-	-	-	-
2	52	m	1,69	1,72	28,67	2,39	3,81	199	87	112	56	186	110	76	41	58	57	27	12	54
3	34	f	2,11	-	-	1,87	3,23	142	62	80	56	241	214	27	11	68	28	26	19	92
4	30	m	1,89	1,65	54,77	1,47	3,22	-	-	-	-	-	-	-	-	68	55	14	198	569
5	45	m	1,55	1,41	54,93	1,29	3,27	364	297	67	18	667	597	70	10	51	62	12	200	1248
6	30	m	1,67	1,40	61,59	1,24	2,58	151	52	99	66	495	422	73	15	59	48	21	61	257
7	70	m	1,60	1,52	43,41	1,67	2,73	-	-	-	-	-	-	-	-	68	32	28	25	132
8	70	m	1,08	1,02	81,48	1,37	2,39	278	189	89	32	300	276	24	8	-	-	-	-	-
9	48	m	1,52	1,64	31,45	1,32	3,78	117	37	80	68	208	177	31	15	66	44		22	64
10	37	f	1,65	1,53	51,48	1,85	4,19	152	61	82	54	180	132	48	27	63	33	28	30	183
11	57	f	1,53	1,57	42,72	1,77	3,38	86	40	46	53	273	237	35	13	-	-	-	-	-
12	74	m	1,54	1,34	59,20	1,77	2,97	128	50	78	61	200	134	67	34	61	26	-	17	74
13	47	m	1,83	1,88	36,45	1,63	3,12	167	37	130	78	219	123	96	44	54	48	37	19	82
14	43	m	1,98	2,08	38,99	1,80	4,27	88	22	66	75	321	279	42	13	86	62	-	41	130
15	42	f	1,46	1,37	47,85	1,75	2,76	166	91	75	45	175	113	62	35	57	30	23	72	558
16	44	m	1,64	1,39	64,45	1,25	2,76	104	51	53	51	415	358	57	14	48	52	-	69	84
17	71	m	1,79	1,72	40,37	1,74	3,06	100	53	47	47	176	124	52	30	51	55	-	162	1499
Referenzkollektiv																				
18	35	f	1,91	1,87	40,09	2,01	3,76	-	-	-	-	-	-	-	-	55	33	35	30	145
19	70	m	1,55	1,50	46,49	1,99	4,04	162	31	131	81	397	331	66	17	70	-		109	275
20	49	m	1,63	1,67	35,89	2,23	3,87	139	44	95	68	239	147	92	38	69	28	24	23	114
21	68	m	1,80	1,83	35,75	2,60	5,79	93	33	60	65	95	50	45	47	65	48		43	181
22	49	m	1,69	1,72	27,08	1,89	3,45	-	-	-	-	-	-	-	-	59	30	30	18	57
23	51	f	1,77	1,58	50,28	1,94	3,04	161	76	85	53	215	142	73	34	74	52	25	16	95
24	30	m	2,20	2,02	49,84	2,04	4,30	199	121	78	39	238	166	72	30	50	25	-	17	27
25	38	m	1,66	1,62	48,11	1,81	3,45	151	83	68	45	243	177	66	27	-	-	-	-	-
26	70	f	1,64	1,54	45,14	1,87	3,18	160	65	95	59	209	147	62	30	62	29	33	51	201
27	30	f	1,74	1,67	40,73	1,95	3,94	164	79	84	51	213	141	72	34	70	50	26	95	315

*1 30-100% *2 70-100% *3 in ml *4 in % *5 in pg/ml

Tabelle 6 Überblick Patientenkollektiv

3.2 Erkrankungsstadien der ARVC/D-Patienten

Die in der Literatur beschriebenen Stadien [17] (siehe 1.1.3) der Erkrankung können anhand der im Rahmen dieser Studie erhobenen nuklearmedizinischen und kardiologischen Parameter wie folgt eingeteilt werden:

Stadium 1: Die subklinische Phase - in der weder myokardiale Strukturveränderungen noch Symptome auftreten, jedoch ein erhöhtes Risiko eines PHT durch maligne Arrhythmien besteht – wird durch ein Fehlen von Arrhythmien und einer normalen RVEF und LVEF in der Radionuklidventrikulographie definiert.

Stadium 2: Die Phase der symptomatischen rechtsventrikulären elektrischen Funktionsstörung – wird durch dokumentierte ventrikuläre Arrhythmien und einer normalen RVEF und LVEF in der MUGA festgelegt.

Stadium 3: Das Rechtsherzversagen mit starker Dilatation und systolischer Dysfunktion bei intakter Linksherzfunktion wird demnach durch eine verminderte RVEF in der MUGA, jedoch eine im Normbereich liegende LVEF, bestimmt.

Stadium 4: Die biventrikuläre Herzinsuffizienz wird auch in der MUGA durch eine verminderte RVEF als auch durch eine verminderte LVEF erkenntlich.

ARVC/D Patient	Ventrikuläre Arrhythmien	RVEF	LVEF	Erkrankungs stadium
1	ja	-	-	-
2	keine	unauffällig	unauffällig	1
3	ja	erniedrigt	unauffällig	3
4	-	-	-	-
5	ja	erniedrigt	erniedrigt	4
6	ja	erniedrigt	unauffällig	3
7	keine	-	-	-
8	ja	erniedrigt	erniedrigt	4
9	ja	erniedrigt	unauffällig	3
10	ja	erniedrigt	erniedrigt	4
11	ja	erniedrigt	erniedrigt	4
12	ja	erniedrigt	unauffällig	3
13	keine	unauffällig	unauffällig	1
14	ja	erniedrigt	unauffällig	3
15	ja	erniedrigt	erniedrigt	4
16	ja	erniedrigt	erniedrigt	4
17	ja	erniedrigt	erniedrigt	4

Tabelle 7 Erkrankungsstadien der ARVC/D-Patienten

Von den 17 ARVC/D Patienten befinden sich zwei Patienten in der subklinischen Phase, fünf Patienten im dritten Stadium und sieben Patienten im vierten Stadium. Drei Patienten konnten aufgrund fehlender Daten aus der Radionuklidventrikulographie nicht eingeteilt werden (siehe 3.1).

3.3 Ergebnisse der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie

3.3.1 Planare Aufnahmen

Die H/M Ratio aus den frühen planaren Aufnahmen bestimmte sich zu $1,8 \pm 0,2$ in der Referenzgruppe und zu $1,6 \pm 0,2$ in der ARVC/D Gruppe ($p = 0,196$). Hinsichtlich der späten H/M Ratio zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Referenz- und ARVC/D Kollektiv ($1,7 \pm 0,2$ versus $1,5 \pm 0,3$; $p = 0,068$) (siehe Abbildung 9). Die Berechnungen der Washout Ratio ergaben für die Referenzgruppe im Mittel $41,9 \pm 7,5\%$ und für die ARVC/D Gruppe $49,5 \pm 13,6\%$ ($p = 0,123$).

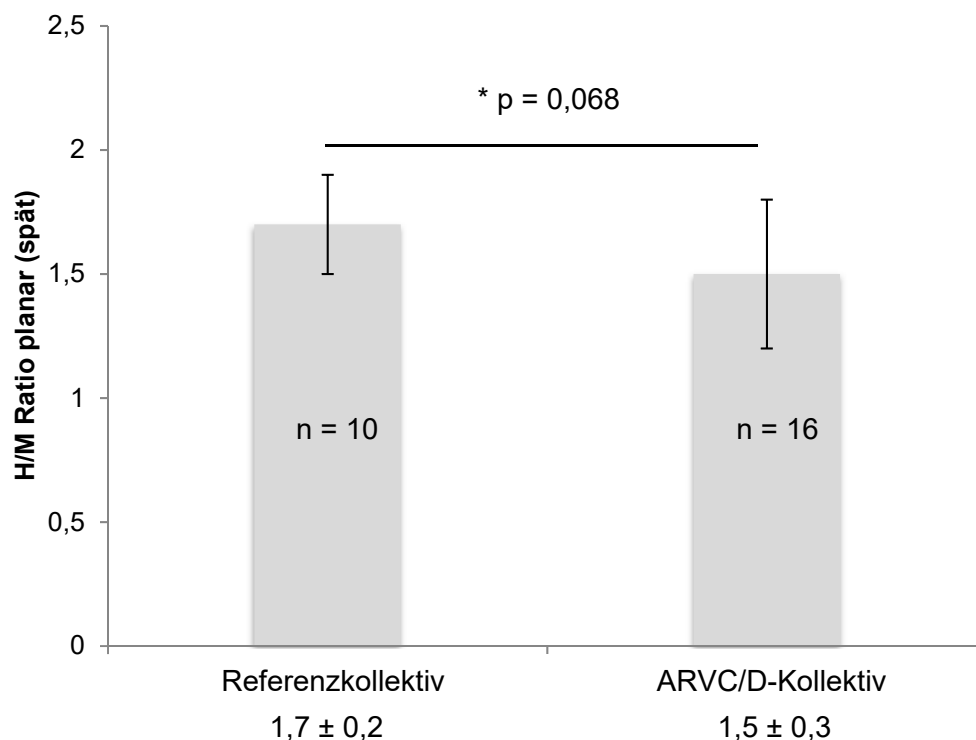


Abbildung 9 H/M Ratio planar (spät) im Referenz- und ARVC/D-Kollektiv

3.3.2 SPECT/CT Aufnahmen

Die getrennte Auswertung der ^{123}I -MIBG-Anreicherung des linken und rechten Ventrikels aus den SPECT/CT Aufnahmen war möglich und erlaubte die Bestimmung der LV/M und RV/M Ratios. Die Ergebnisse der späten Ratios in den unterschiedlichen

Thresholdbereichen sind in Tabelle 8 für den linken Ventrikel und in Tabelle 9 für den rechten Ventrikel dargestellt.

Threshold	ARVC/D (n = 17)	Referenzkollektiv (n = 10)	p-Wert
30% - 100%	2,4 ± 0,4	2,8 ± 0,5	0,035
40% - 100%	2,6 ± 0,4	3,0 ± 0,6	0,035
50% - 100%	2,8 ± 0,5	3,3 ± 0,6	0,022
60% - 100%	3,0 ± 0,5	3,6 ± 0,7	0,019
70% - 100%	3,2 ± 0,5	3,9 ± 0,8	0,014

Tabelle 8 Mittelwerte ± SD und p-Wert der LV/M Ratio (spät)

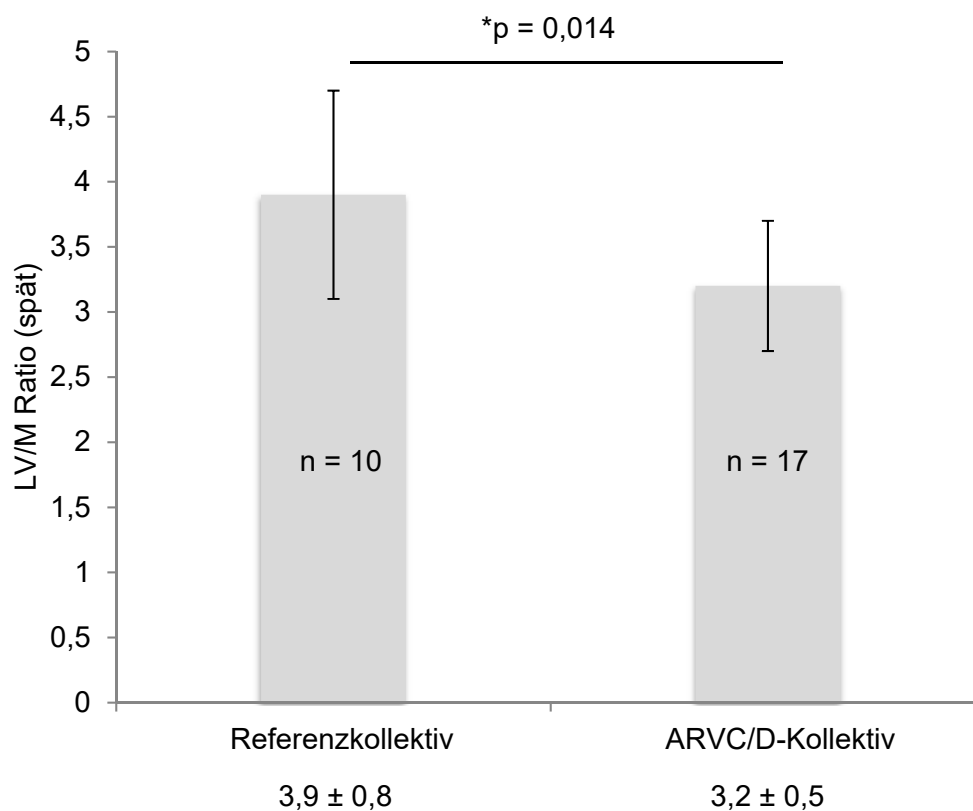


Abbildung 10 LV/M Ratio (spät) des 70% - 100% Thresholdbereichs

Mit der höchsten Signifikanz unterschied die LV/M Ratio (spät) im Thresholdbereich 70% - 100% zwischen dem ARVC/D- und Referenzkollektiv ($3,2 \pm 0,5$ versus $3,9 \pm 0,8$; $p = 0,014$). Jedoch auch in den anderen vier Thresholdbereichen (30% - 100%, 40% - 100%, 50% - 100% und 60% - 100%) konnte ein statistisches Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht werden. Die LV/M Ratio (spät) verhielt sich in beiden Gruppen jeweils indirekt proportional zum Thresholdbereich.

Threshold	ARVC/D (n = 17)	Referenzkollektiv (n = 10)	p-Wert
30% - 100%	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,2	0,001
40% - 100%	1,7 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,001
50% - 100%	1,8 ± 0,3	2,2 ± 0,3	0,001
60% - 100%	1,9 ± 0,3	2,4 ± 0,4	0,001
70% - 100%	2,0 ± 0,3	2,5 ± 0,4	0,003

Tabelle 9 Mittelwerte ± SD und p-Wert der RV/M Ratio (spät)

Bezüglich der RV/M Ratio zeigte sich im Thresholdbereich 30% - 100% im Mittel ein Wert von $1,6 \pm 0,3$ im ARVC/D Kollektiv und von $2,0 \pm 0,2$ im Referenzkollektiv ($p = 0,001$). In den Bereichen 40%, 50%, 60%, 70% bis 100% stieg die RV/M Ratio auf 1,7; 1,8; 1,9; 2,0 mit jeweils einer Standardabweichung von 0,3 in der ARVC/D Gruppe. Ähnlich war das Verhalten der RV/M Ratio in der Referenzgruppe (siehe Tabelle 9).

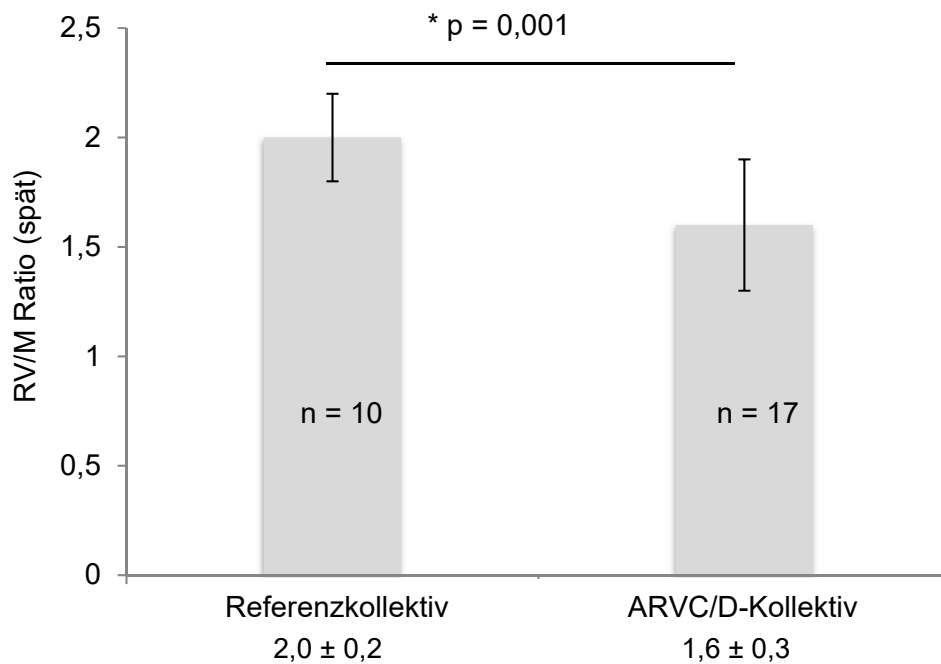


Abbildung 11 RV/M Ratio (spät) des 30% - 100% Thresholdbereichs

3.4 Ergebnisse der Radionuklidventrikulographie

Parameter	ARVC/D-Kollektiv n = 14	Referenzkollektiv n = 8	p-Wert
LV EDV in ml	160 (± 77)	154 (± 30)	0,823
LV ESV in ml	81 (± 74)	67 (± 25)	0,615
LV SV in ml	79 (± 24)	87 (± 22)	0,434
LV EF in %	54 (± 16)	58 (± 13)	0,629
RV EDV in ml	290 (± 145)	231 (± 82)	0,208
RV ESV in ml	235 (± 143)	163 (± 78)	0,200
RV SV in ml	54 (± 21)	69 (± 13)	0,102
RV EF in %	22 (± 12)	32 (± 9)	0,040

Tabelle 10 Ergebnisse der Radionuklidventrikulographie

Die Radionuklidventrikulographie lieferte uns folgende Informationen bezüglich der kardialen Funktionsindices: Hinsichtlich des enddiastolischen als auch des endsystolischen Volumens des linken Ventrikels zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Referenz- und dem ARVC/D-Kollektiv. Das rechtsventrikuläre ESV ergab für die Referenzgruppe 163 ± 78 ml und für die Gruppe der ARVC/D 235 ± 143 ml ($p = 0,200$), wohingegen das rechtsventrikuläre EDV im Durchschnitt bei 231 ± 82 ml in der Referenzgruppe und bei 290 ± 145 ml in der Gruppe der ARVC/D ($p = 0,308$) lag. Auch mittels der linksventrikulären EF konnte man keine signifikante Unterscheidung zwischen den beiden Studienkollektiven treffen. Im Gegensatz dazu zeigte jedoch die Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten mit ARVC/D wiesen eine deutlich geringere RVEF als die Probanden der Referenzgruppe auf. Zur Verdeutlichung dessen dient das folgende Balkendiagramm:

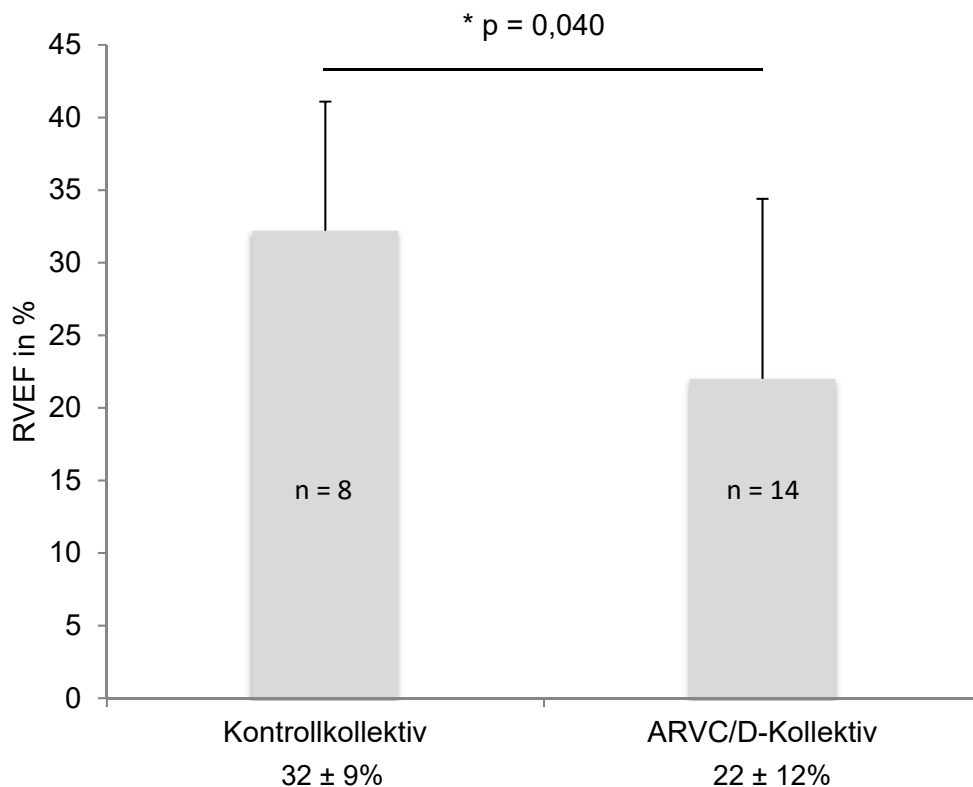


Abbildung 12 RVEF in %

3.5 Korrelationen der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten

Die späte H/M Ratio der planaren Bildgebung korrelierte neben der späten LV/M Ratio des 70 - 100% Thresholdbereichs ($r = 0,621$, $p = 0,001$) auch signifikant mit der späten RV/M Ratio des 30 - 100% Thresholdbereichs ($r = 0,533$, $p = 0,005$).

Im Hinblick auf die Wechselbeziehung zwischen der Radionuklidventrikulographie und den szintigraphischen Untersuchungsmodalitäten konnte Folgendes festgestellt werden: Die RVEF der MUGA korrelierte signifikant mit der RV/M Ratio ($r = 0,691$, $p < 0,001$), hingegen ergab sich keine signifikante Korrelation von LVEF und der LV/M Ratio. Auch die H/M Ratio der planaren Bildgebung korrelierte weder mit der RVEF noch mit der LVEF.

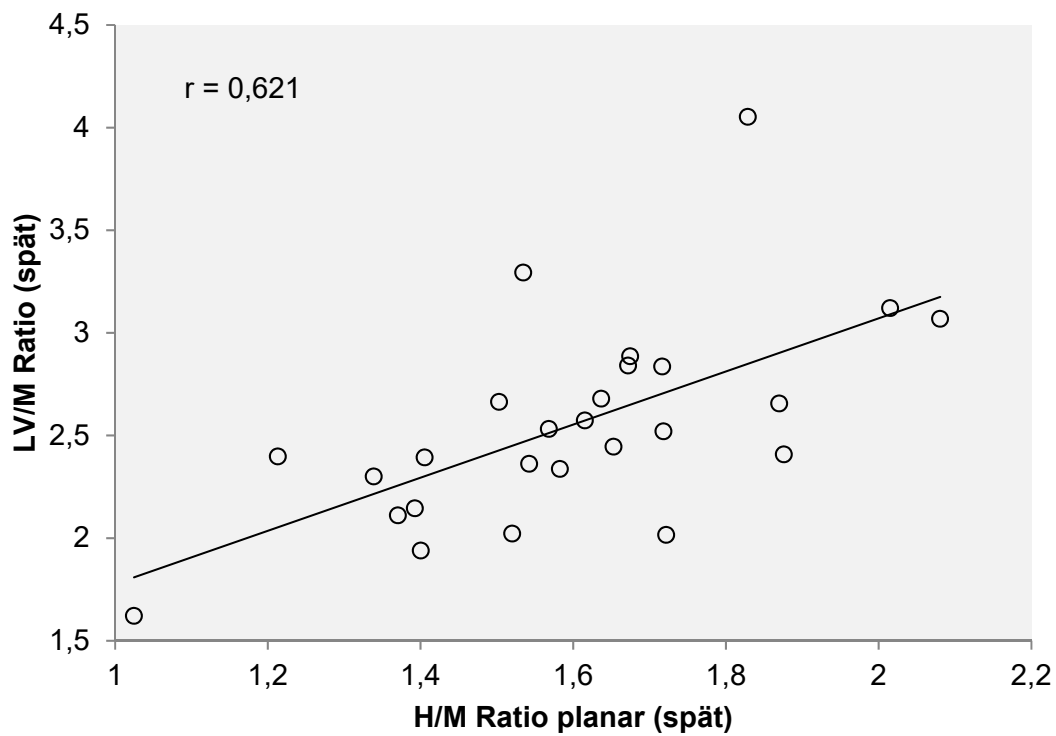


Abbildung 13 Korrelation LV/M Ratio (spät, Threshold: 70 - 100%) und H/M Ratio planar (spät), $n = 26$, $r = 0,621$, $p = 0,001$

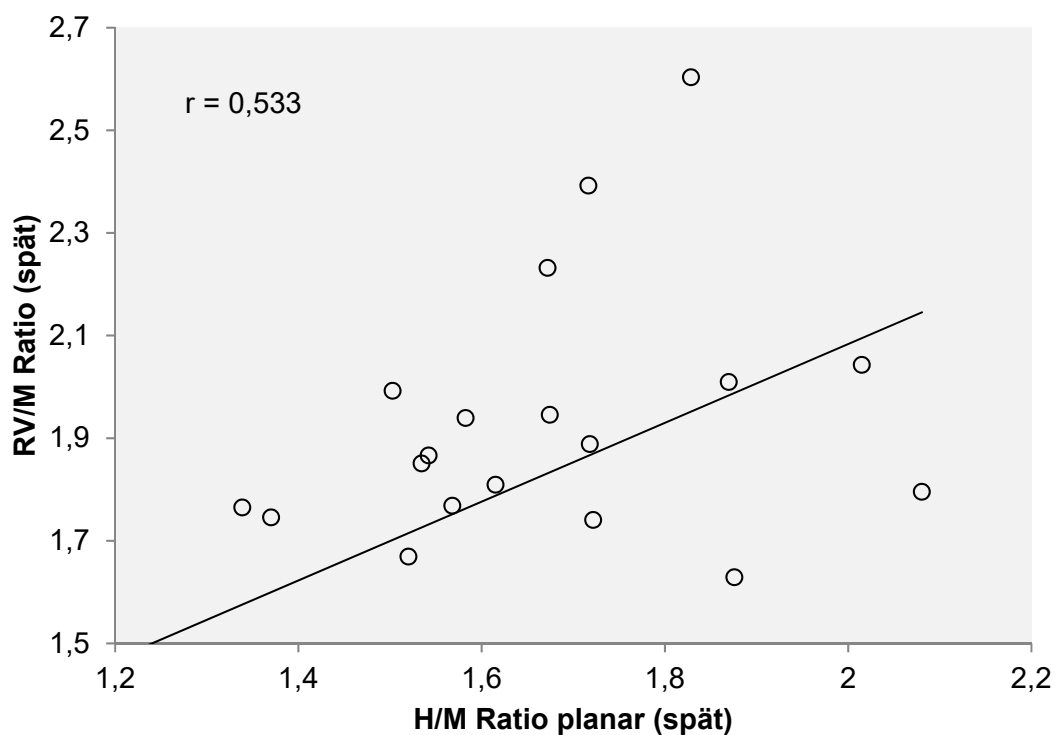


Abbildung 14 Korrelation RV/M Ratio (spät, Threshold: 30 - 100%) und H/M Ratio planar (spät), $n = 26$, $r = 0,533$, $p = 0,005$

3.6 ROC Analysen

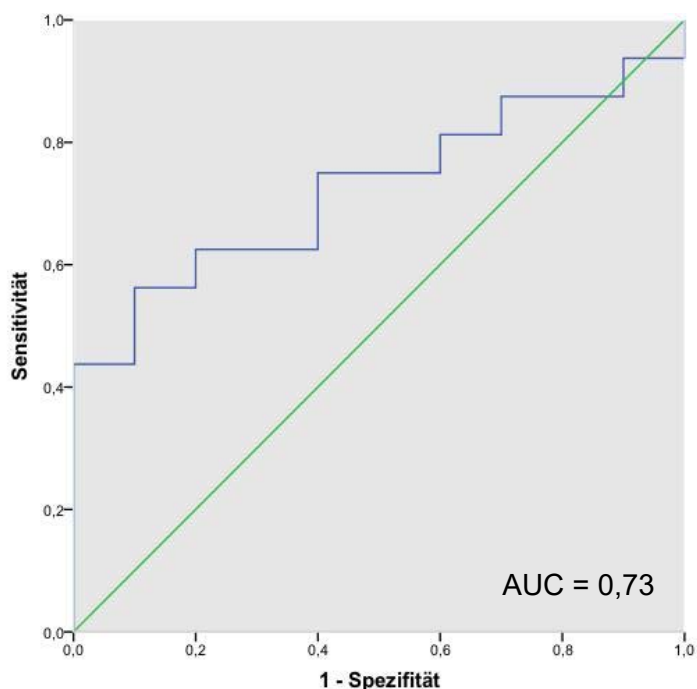


Abbildung 15 ROC Kurve der H/M Ratio planar (spät)

Bezüglich der planaren Bildgebung konnte mittels ROC Analyse gezeigt werden, dass der optimale Grenzwert der späten H/M Ratio zur Differenzierung zwischen der ARVC/D Gruppe und der Referenzgruppe bei 1,66 mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 60% lag. Die AUC betrug 0,73.

Bei den Auswertungen der SPECT Aufnahmen wurde jeweils die LV/M Ratio (spät) und die RV/M Ratio (spät) der fünf unterschiedlichen Thresholdbereiche bestimmt und es erfolgten ROC Analysen zur Ermittlung des idealen Cut-Off Werts bei jeweils optimierter Sensitivität und Spezifität. Bei der LV/M Ratio war die zusätzliche Bestimmung einer Trenngröße möglich bei der sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität in einem ähnlichen Bereich lagen (siehe Tabelle 11).

Threshold	30%-100%	40%-100%	50%-100%	60%-100%	70%-100%
Cut-off	2,48	2,68	2,90	3,08	3,17
Sensitivität	65%	65%	65%	65%	48%
Spezifität	80%	80%	80%	80%	90%
Cut-off	2,55	2,72	2,92	3,17	3,41
Sensitivität	71%	71%	71%	71%	77%
Spezifität	70%	70%	70%	70%	80%
Cut-off	2,62	2,81	3,15	3,44	3,84
Sensitivität	77%	77%	82%	82%	88%
Spezifität	60%	60%	60%	60%	50%
AUC	0,74	0,75	0,76	0,77	0,78

Tabelle 11 ROC Analyse der späten LV/M Ratios aus unterschiedlichen Thresholdbereichen

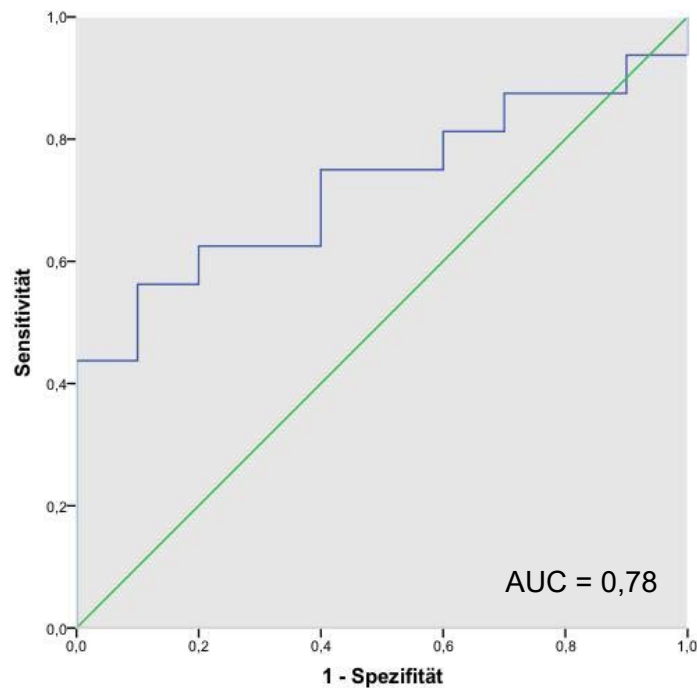


Abbildung 16 ROC Kurve der späten LV/M Ratio (70 - 100% Threshold)

Die ROC Analyse zur Klassifikation von Patienten mit und ohne ARVC/D ergab bei beispielsweise einem Grenzwert von 3,41 für die LV/M Ratio eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 80% (AUC 0,78). Zusätzlich wurde erkennbar, dass mit abnehmenden Thresholdbereich die AUC von 0,74 bei 30% - 100% auf 0,78 bei 70% - 100% zunahm. Somit waren im Thresholdbereich von 30% - 100% bei einem Cut-Off von 2,55 die Sensitivität (71%) und Spezifität (70%) geringer als im 70% - 100% Schwellwertbereich (siehe Tabelle 12).

Threshold	30%-100%	40%-100%	50%-100%	60%-100%	70%-100%
Cut-off	1,86	1,90	1,97	2,05	2,14
Sensitivität	88%	82%	82%	82%	77%
Spezifität	90%	90%	90%	90%	90%
Cut-off	1,88	1,96	2,03	2,12	2,21
Sensitivität	94%	94%	88%	88%	88%
Spezifität	80%	80%	80%	80%	80%
AUC	0,93	0,92	0,92	0,90	0,88

Tabelle 12 ROC Analyse der späten RV/M Ratios aus unterschiedlichen Thresholdbereichen

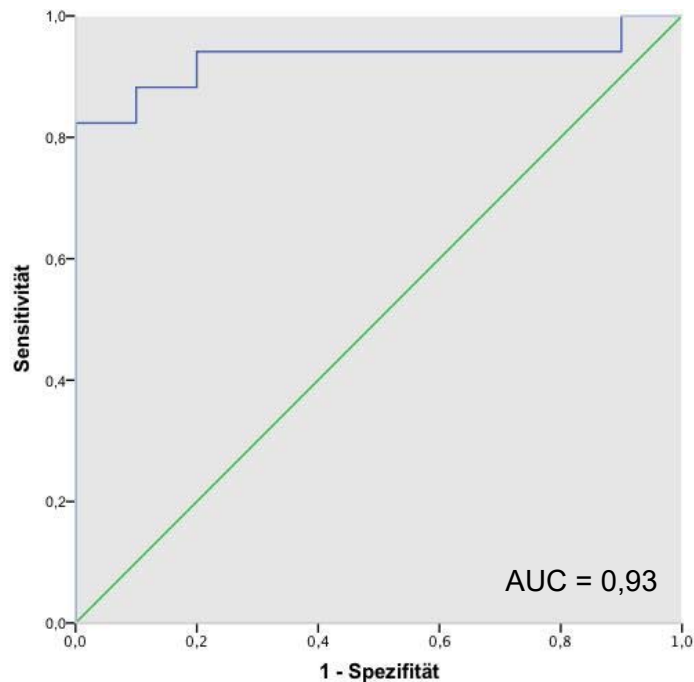


Abbildung 17 ROC Kurve der späten RV/M Ratio (30 - 100% Threshold)

Die ROC Analysen deuteten darauf hin, dass ein später RV/M Ratio Wert (Threshold 30% bis 100%) kleiner gleich 1,86 mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 90% auf das Vorliegen einer ARVC/D schloss. Bei einem späten RV/M Ratio Wert von 1,88 hingegen wurde die Spezifität zu Gunsten der Sensitivität auf 80% erniedrigt. Die AUC betrug in diesem Schwellwertbereich 0,93. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass mit abnehmenden Schwellwertbereichen die AUC kleiner wurde. Dies verhielt sich invers zu den Flächen unter der ROC Kurven des linken Ventrikels.

Bezüglich der LVEF, welche in der Radionuklidventrikulographie ermittelt wurde, konnte die ROC Analyse zeigen, dass ein Grenzwert von 58% mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 50% zwischen den beiden Kollektiven differenzierte (AUC = 0,52). Die AUC der ROC Analyse der RVEF hingegen lag bei 0,76 und ließ eine Unterscheidung beider Gruppen mit einer Sensitivität und Spezifität von 71% und 75% bei einem Cut-Off Wert von 30% zu.

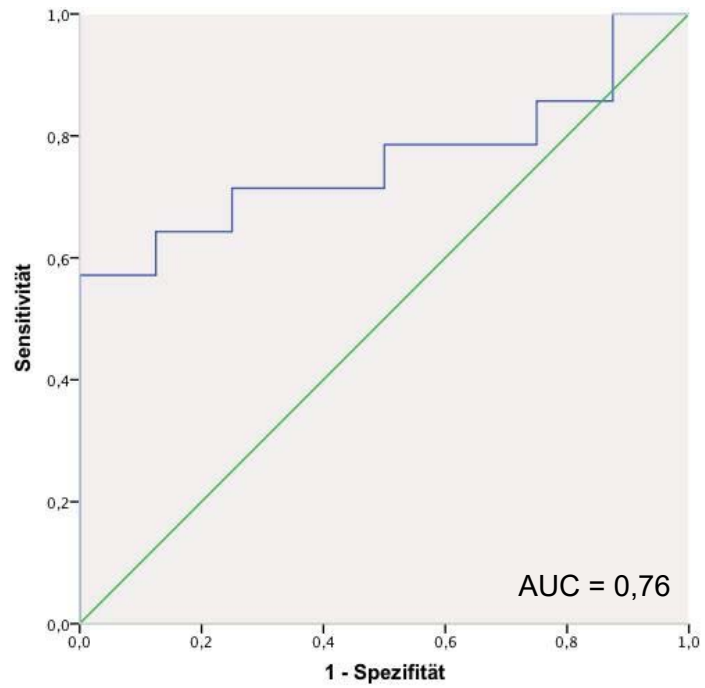


Abbildung 18 ROC Kurve der RVEF (MUGA)

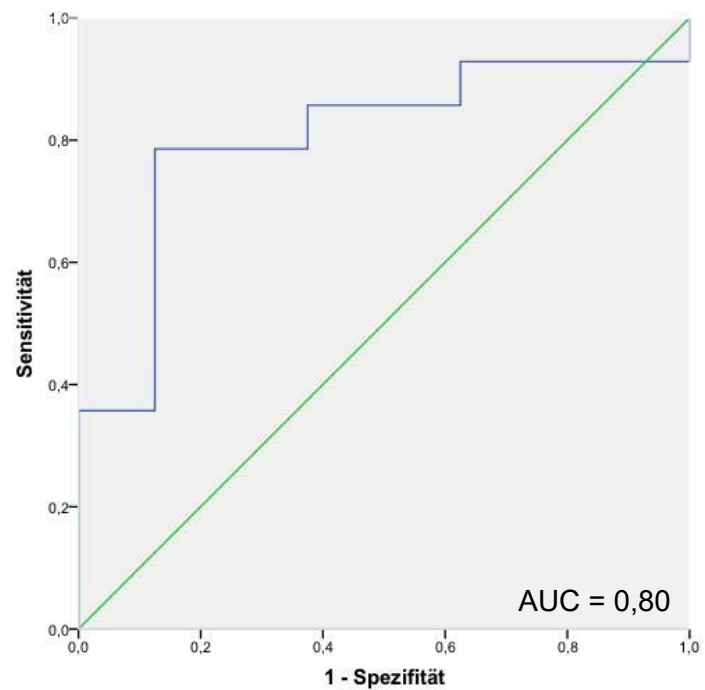


Abbildung 19 ROC Kurve der kombinierten Parameter RVEF und RV/M Ratio (spät)

Folgendes binär logistische Modell wurde für die Analyse der Parameter RVEF und RV/M Ratio in Kombination erstellt:

$$\text{kreuzvalidierte Wahrscheinlichkeit} = \frac{1}{1 + e^{-10,783 + 1,600 \times RVEF + 5,308 \times RV/MRatio}}$$

Eine Trenngröße, in diesem Fall eine kreuzvalidierte Wahrscheinlichkeit, von 0,66 konnte mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 88% auf das Vorliegen einer ARVC/D schließen.

3.7 Ergebnisse der klinischen Parameter

Klinisch konnten diverse Unterschiede zwischen dem ARVC/D- und dem Referenzkollektiv dokumentiert werden. So zeigte sich im Mittel eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $60\% \pm 11\%$ im ARVC/D-Kollektiv und $64\% \pm 7\%$ im Referenzkollektiv in der Echokardiographie ($p = 0,367$). Die TAPSE ergab bei den Referenzpatienten durchschnittlich 29 ± 4 mm und bei ARVC/D-Patienten 24 ± 7 mm ($p = 0,119$). Auch die Quantifizierung des RVEDD ergab Abweichungen der beiden Gruppen. So zeigte sich ein RVEDD von 30 ± 18 mm bei der Referenzgruppe und von 40 ± 19 mm bei der ARVC/D-Gruppe ($p = 0,162$). Die Unterschiede zwischen den Kollektiven dieser drei echokardiographischen Messungen erreichten jedoch kein Signifikanzniveau.

Bei den laborchemischen Parametern wurden folgende Beobachtungen gemacht: Das durchschnittliche BNP des Referenzkollektivs lag bei 45 ± 35 pg/ml, das des ARVC/D-Kollektivs hingegen bei 88 ± 107 pg/ml ($p = 0,257$). Die Messungen des pro BNP ergaben bei der Referenzgruppe 157 ± 96 pg/ml und bei der ARVC/D-Gruppe 552 ± 812 ($p = 0,072$). Auch bei diesen Ergebnissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es wurde eine niedrige, aber statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der H/M Ratio und dem BNP ($r = -0,528$, $p = 0,007$) nachgewiesen. Äquivalent dazu war die Korrelation zwischen der H/M Ratio und dem pro BNP ($r = -0,539$, $p = 0,007$). Auch die Korrelation zwischen der H/M Ratio und der TAPSE war auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant ($r = 0,602$). Die LV/M Ratio hingegen korrelierte mit dem BNP, sowie dem pro BNP auf einem Signifikanzniveau von 0,05 ($r = -0,442$; $r = -0,481$). Hinsichtlich der RV/M konnte man ebenfalls eine negative Korrelation mit dem BNP feststellen ($r = -0,430$, $p = 0,028$). Alle anderen kardiologischen Parameter (EF in %, RVEDD in mm, TAPSE in mm) wiesen neben den bisher genannten keine weiteren Korrelationen mit den nuklearmedizinischen Parametern auf.

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind:

1. Eine getrennte Beurteilung des linken und rechten Ventrikels hinsichtlich ^{123}I -MIBG-Anreicherung war in SPECT-Technik möglich.
2. Eine spezifische Identifizierung von Innervationsdefekten des rechten Ventrikels mittels Hybrid SPECT/CT konnte durchgeführt werden.
3. Mit der kardialen ^{123}I -MIBG-Szintigraphie ließ sich bei Patienten mit bewiesener bzw. suspezierter ARVC/D eine reduzierte späte H/M Ratio als Hinweis auf eine beeinträchtigte Innervation nachweisen.
4. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere rechtsventrikuläre ^{123}I -MIBG Anreicherung bei Patienten mit ARVC/D im Vergleich mit dem Referenzkollektiv.
5. Mittels der späten RV/M Ratio konnte mit hoher Sensitivität und Spezifität auf das Vorliegen einer ARVC/D geschlossen werden.
6. Zusätzlich konnte die Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie als zweite nuklearmedizinische Bildgebungsmodalität zur Diagnostik der ARVC/D evaluiert werden.
7. Patienten mit ARVC/D wiesen im Bezug auf die Vergleichsgruppe eine signifikant erniedrigte rechtsventrikuläre Ejektionfraktion als Zeichen einer gestörten ventrikulären Funktion auf.
8. Korrelationen zwischen klinischen und szintigraphischen Parametern konnten nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse weisen auf die längerfristige Möglichkeit einer Diagnostik von Frühformen bei sogenannten „Borderline“ Patienten und einer Risikostratifizierung bei dem Vorliegen dieser Erkrankung hin.

4.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 35 Patienten ausgewertet, jene von acht Patienten konnten nicht berücksichtigt werden: Zum einen wurden bei vier der Patienten im Laufe der klinischen genetischen Routineuntersuchungen eine Laminopathie, eine weitere Differentialdiagnose bei plötzlichem Herztod [96], festgestellt und zum anderen waren vier Patienten zwar Mutationsträger, wiesen jedoch keinen ARVC/D Phänotyp auf. Diese spezielle Subgruppe wurde ausgeschlossen, da es sich aktuell für statistische Auswertungen um eine zu geringe Gruppengröße handelt. Die Mutationsträger ohne Phänotyp könnten in Hinsicht auf zukünftige Untersuchungen interessant werden, da jene wahrscheinlich die unauffälligsten Parameter in den durchgeführten Untersuchungen aufweisen. Eine Mutation in den betreffenden Genen wurde zwar nachgewiesen, jedoch trotz vielfältiger Untersuchungen konnten keine kardialen Pathologien festgestellt werden.

Die Auswahl der Patienten für die Auswertung erfolgte durch die Spezialambulanz für Herzgenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome und plötzlichen Herztod des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern, bzw. durch die Schrittmacherambulanz. Es wurden jene Patienten ausgewertet, welche entweder zur Nachsorge oder mit Verdacht auf ARVC/D erstmalig vorstellig wurden. Als komplex erwies sich die Diagnosestellung der ARVC/D und erforderte detaillierte Untersuchungen. Schließlich wurden jene Patienten mit gesicherter ARVC/D gemäß der modifizierten McKenna Kriterien sowie Patienten mit Verdacht auf ARVC/D, also unter Nachweis von mindestens einem Haupt- und einem Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien eingeschlossen (siehe 1.1.4). Somit handelte es sich hierbei um ein heterogenes Kollektiv mit ganz unterschiedlichen, von subklinischen bis zu Patienten mit biventrikulärer Herzinsuffizienz reichenden, Schweregraden der ARVC/D. Von den 17 ARVC/D Patienten befinden sich, basierend auf der in Abschnitt 3.2. definierten Einteilung, zwei Patienten in der subklinischen Phase, fünf Patienten im dritten Stadium und sieben Patienten im vierten Stadium.

Wie auch in vielen Publikationen [17] [44] [97] als problematisch angedeutet, bestätigte sich auch im Rahmen dieser Studie, dass häufig eine MRT-Untersuchung, welche für die Diagnose der ARVC/D von großer Bedeutung ist, bei den Probanden auf Grund von implantierten Schrittmachersystemen nicht mehr möglich war.

Letztendlich erfolgten die Auswertungen mit 17 Patienten, 13 Männer und 4 Frauen, mit nach morphologischen und klinischen Kriterien gesicherter ARVC/D. Dies entspricht fast genau dem in der Literatur beschriebenen Geschlechterverhältnis von 3:1. [2] 10 Patienten befanden sich hingegen im Referenzkollektiv. Das

Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung war in beiden Gruppen mit im Mittel um die 50 Jahre relativ ähnlich. Die Erstmanifestation der ARVC/D fand jedoch in den meisten Fällen schon früher statt.

Bei dem Referenzkollektiv handelte es sich um Patienten nach überlebtem plötzlichen Herztod ohne strukturelle Myokardveränderungen. Im Rahmen einer kompletten nichtinvasiven, invasiven und genetischen Untersuchung wurde die Ausschlussdiagnose idiopathisches Kammerflimmern gestellt. Dies galt als Maßnahme, um zu vermeiden, dass körperlich Gesunde einer unnötigen Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Auch wenn jene sich im Referenzkollektiv befindenden Patienten ein strukturell gesundes Herz aufweisen, sollte dennoch berücksichtigt werden, dass es bei manchen betroffenen Patienten zu einem erneut letal bedrohlichen arrhythmogenen Ereignis kommen kann. [98] Dies legt nahe, dass es sich in seltenen Fällen bei „(...) idiopathischen Kammerflimmern nicht um ein einmaliges und „zufälliges“ Ereignis handelt, sondern dass auch hier spezifische – bisher noch nicht erkannte - Pathomechanismen zugrunde liegen könnten“. [99] Es ist klar erkenntlich, dass das Referenzkollektiv dieser Studie optimierbar wäre und das fehlende gesunde Kontrollkollektiv eine Limitation dieser Studie darstellt.

4.3 Ergebnisse dieser Studie

4.3.1 H/M Ratio planar und Washout

In der bisher publizierten Literatur wurden diverse analytische Methoden zur Bestimmung der H/M Ratio beschrieben, wobei die H/M Ratio immer anhand zweier anteriorer Aufnahmen, jeweils einer frühen (meist 15-20 Minuten p.i. des radioaktiven Tracers) und einer späten (in der Regel drei bis fünf Stunden p.i.) ermittelt wurde. Eine französische Arbeitsgruppe platzierte beispielsweise zwei gleichgroße quadratische (24 x 24 Pixel, Matrixframe 128 x 128) Regions of Interest in den myokardialen Bereich und in das obere Mediastinum und berechnete anhand der Counts pro Pixel die H/M Ratio (siehe A, Abbildung 20). [72]

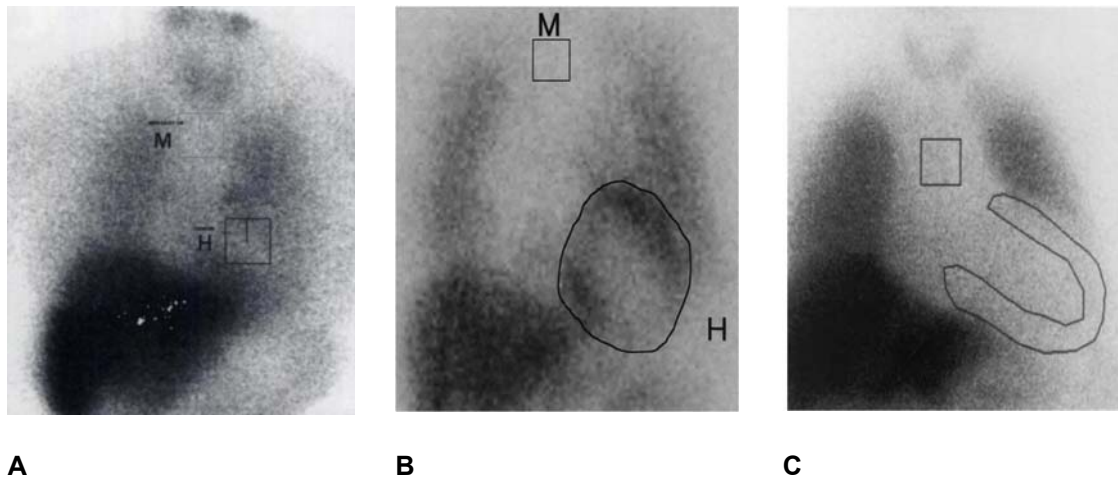


Abbildung 20 Unterschiedliche Methoden zur Auswertung der planaren ^{123}I -MIBG Szintigraphie (A) Methodik nach Agostini et al. 2000 [72] (B) Methodik nach Yamada et al. 2003 [73] (C) Methodik nach Gerson et al. 2002 [74]

In einer anderen Publikation wurde hingegen beschrieben, dass die Ermittlung der H/M Ratio mittels einer manuell gezeichneten Herz ROI, welche neben dem Myokard auch das Lumen und die Klappenebene beinhaltet und einer 7 x 7 Pixel Mediastinum ROI, welche die Region mit der geringsten Aktivität darstellen sollte, erfolgte (siehe B, Abbildung 20). [73] Diese Methodik wählten auch Jacobson et al. im Zuge der ersten großen prospektiven Studie über die myokardiale ^{123}I -MIBG Bildgebung zur Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz. [100] Um deren Ergebnisse mit unseren zu vergleichen, erfolgte die Auswertung unserer planaren anterioren Projektionsdaten ebenfalls nach den Vorgaben von Yamada et al. Auf Grund technischer Begebenheiten erfolgte jedoch eine kleine Abänderung der mediastinalen ROI Größe (siehe Kapitel 2.2.3).

In einem dritten Verfahren versuchte man die linksventrikuläre ^{123}I -MIBG Aktivität unter Verwendung von manuell gezeichneten Herz ROIs, jedoch unter Ausschluss des ventrikulären Blutpools, zu messen. Es werden somit die epi- und endokardialen Grenzen visuell abgegrenzt und die Klappenebene ausgeschlossen. Eine 20 x 20 Pixel große ROI wird über das obere Mediastinum gelegt, um die mittleren Counts pro Pixel zu messen (siehe C, Abbildung 20). [74, 101]

Überraschenderweise liefern jedoch trotz unterschiedlicher Ermittlungsverfahren alle der drei genannten Methoden ähnliche Ergebnisse und zeigen eine schlechtere Prognose der Patienten mit erniedrigter H/M Ratio. [63] Normwerte dieser und anderer Veröffentlichungen liegen im Bereich zwischen 1,9 und 2,8. [102] Die in dieser Studie untersuchten Patienten mit ARVC/D hatten eine späte H/M Ratio von 1,5, welche somit unter den bisher publizierten Normwerten liegt. Eine Verminderung des kardialen ^{123}I -

MIBG Uptakes bei der ARVC/D scheint überaus plausibel, da bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie die kardiale autonome Innervation eingeschränkt ist. Im Vergleich dazu nahm die H/M Ratio bei Patienten ohne ARVC/D im Mittel einen Wert von 1,7 an. Wie auch schon Hattori et al. bestätigten, scheint der Parameter der H/M Ratio je nach Bildgebungstechnik zu variieren, deswegen ist es auch nicht verwunderlich, dass auch unsere Studienpatienten ohne ARVC/D leicht unter den bisher publizierten Normwerten liegen. [102] Wichtig ist, dass jene Referenzpatienten bei Weitem nicht die Hochrisikokriterien erfüllen. Um diese zu erreichen, müsste der H/M Wert unter 1,20 nach Merlet et al. [103] oder unter 1,27 nach Cohen-Salal et al. [104] fallen. Trotzdem gilt es zu evaluieren, ob eine reduzierte H/M Ratio nicht auf kardiologische Pathologien bei den Referenzpatienten zurückzuführen ist.

Der Unterschied der planaren H/M Ratio zwischen den beiden Kollektiven war jedoch knapp nicht signifikant ($p = 0,068$). Erklärbar ist dies dadurch, dass die planare H/M Ratio vor allem die Anreicherung des linken Ventrikels repräsentiert und somit eine dezidierte Aussage über die rechtsventrikuläre Innervation schwierig ist. Gerade aber bei der „klassischen“ ARVC/D, einer Erkrankung speziell des rechten Ventrikels, ist diese Information ausschlaggebend, um zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D zu differenzieren. Erst im Krankheitsverlauf kommt es zur Mitbeteiligung des linken Ventrikels, welcher sich demnach in einer Verminderung der planaren H/M Ratio spiegeln müsste. Da im Zuge dieser Studie sowohl Patienten mit schwereren als auch leichteren Formen der ARVC/D miteingeschlossen wurden, ist es also nachvollziehbar, dass die planare H/M Ratio erste Hinweise auf die Erkrankung liefern kann, jedoch keine sichere Einteilung ermöglicht.

Ein weiterer vielfach quantifizierter Parameter der planaren Aufnahmen ist der ^{123}I -MIBG Washout, welcher in Kapitel 1.2.1.2 bereits genauer beschrieben wurde. Ogita et al. zeigten in ihrer Studie [105], dass in einem gesunden Normalkollektiv (EF $69,9 \pm 7,6\%$) die WOR $9,6 \pm 8,5\%$ betrug. In Bezug auf diesen Referenzbereich wurden Cut-Off Werte bestimmt, welche zur Einteilung der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Gruppen dienen. Patienten mit kardialer Insuffizienz (LVEF $< 40\%$ mit ischämischer Herzkrankheit oder idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie) und einer WOR über 27% (> 2 SD vom Durchschnittswert des Normalkollektivs) wiesen eine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit geringeren WOR-Werten auf ($p < 0,001$). Die pathologische Erhöhung der WOR lässt sich durch die verminderte Retentionsmöglichkeit des ^{123}I -MIBGs der geschädigten Myozyten erklären.

Unsere Ergebnisse zeigten im Vergleich, dass bei beiden Kollektiven die WOR deutlich über 27% liegt und somit nach Ogita et al. jeweils ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko vorliegen müsste. Dies erscheint für die Gruppe der ARVC/D nachvollziehbar, jedoch sind weitere Untersuchungen nötig um die Ursachen für den erhöhten Washout bei unserem Referenzkollektiv zu eruieren. Denkbar ist, dass auch bei diesen Probanden, welche ebenfalls eine kardiale Vorgeschichte haben, das Myokard bereits verminderte ¹²³I-MIBG-Retentionsmöglichkeiten aufweist. Interessanterweise legen unsere Beobachtungen trotzdem eine höhere WOR in der Gruppe der ARVC im Vergleich mit dem Referenzkollektiv dar, sodass auch hier Hinweise zur Unterscheidung der beiden Kollektive erkenntlich werden.

Nichtsdestotrotz scheint die planare Bildgebung im Falle der ARVC/D an ihre Grenzen zu stoßen. Präzise Quantifizierung unterschiedlicher myokardialer Regionen ist mittels dieser Methodik nicht möglich und erschwert somit die Beurteilung einer abnormen regionalen kardialen Innervation, welche vor allem bei der ARVC/D für eine frühzeitige Diagnose notwendig wäre.

4.3.2 RV/M und LV/M Ratio

Die ¹²³I-MIBG SPECT Bildgebung bietet uns die Möglichkeit dreidimensionale Informationen über die sympathische Innervation des Myokards zu erlangen. Problematisch ist dennoch, speziell in Hinblick auf die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, dass sich die bisher etablierten Methoden auf die Auswertung des linken Ventrikels begrenzen.

2012 wurde beispielsweise eine Methodik, etabliert an der Emory University School of Medicine, Atlanta, publiziert, welche auf der manuellen Erstellung der Herz VOI und der automatisierten Festlegung der mediastinalen VOI anhand von zuvor definierten Zielbereichen basiert. Chen et al. wiesen in ihrer Arbeit darauf hin, dass die H/M Ratio der ¹²³I-MIBG-SPECT und die der planaren Aufnahme als äquivalente Differenzierungsmöglichkeiten von Patienten mit normalem und abnormalem ¹²³I-MIBG-Uptake dienen. [80]

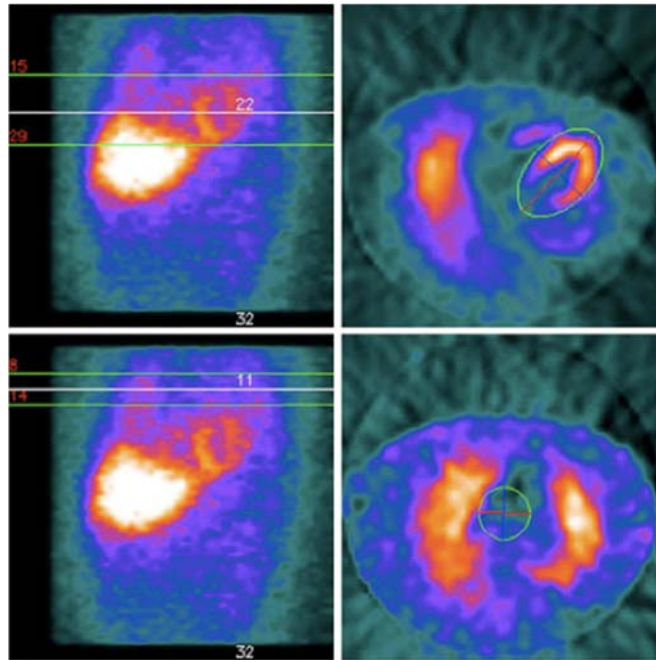


Abbildung 21 Methodik zur Auswertung der ^{123}I -MIBG SPECT Daten nach Chen et al. 2012 [80]. Die Herz ROI wurde manuell eingezeichnet, während die Mediastinum ROI automatisch anhand der mediastinalen und kardialen transversalen Bilder definiert wurde. Die Herz und Mediastinum VOI wurden definiert als Summe aller Pixel in den Herz und Mediastinum ROIs jeweils zwischen den zuvor definierten Zielbereichen (grüne Linien)

Eine holländische Arbeitsgruppe rund um van der Veen versuchte hingegen mithilfe eines Ellipsoids und dessen Adjustierung in allen Achsen das myokardiale Gewebe präzise abzugrenzen. Ein zweites Ellipsoid wurde über das linksventrikuläre Lumen positioniert und mittels dieser Informationen wurden dreidimensionale Volumes of Interest generiert. Die Aktivität der myokardialen Wand wurde definiert als „linksventrikuläre Counts minus Lumen Counts“. Konform mit den planaren Methodiken wurde kastenförmig eine mediastinale VOI eingezeichnet, um somit die Berechnung der H/M Ratio zu ermöglichen. [75]

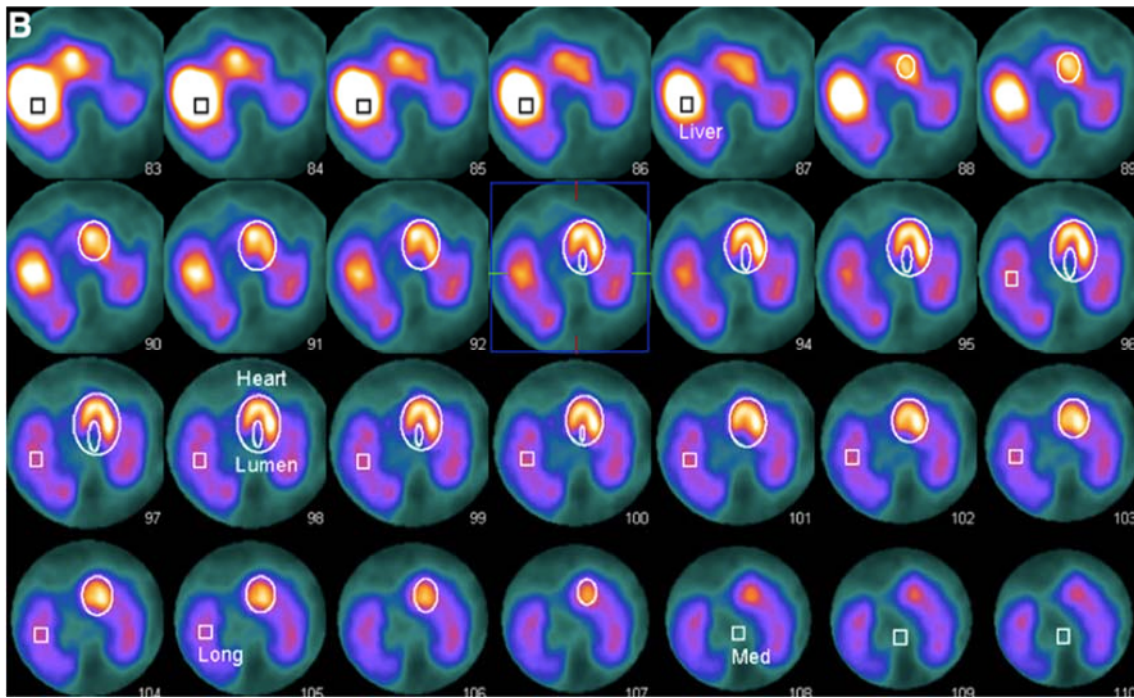


Abbildung 22 Methodik zur Auswertung der ^{123}I -MIBG SPECT Daten nach Veen et al. 2012 [75], VOIs in Leber, Lunge, Mediastinum, Lumen und linken Ventrikel

Bei der Etablierung unserer Methodik kam es zu einigen Modifikationen der bereits bestehenden und in der Literatur beschriebenen Vorgehensweisen. Wie bei Chen et al. wurden auch bei uns die Ventrikel manuell eingezeichnet, wohingegen die Lumen Counts mittels Schwellwertverfahrens automatisch nicht in die Berechnungen des ^{123}I -MIBG-Uptakes miteinbezogen wurden. Somit musste nicht wie bei Veen et al. eine eigene Lumen VOI, welche besonders bei kleinen Herzen oder bei Herzen mit geringem kardialen Uptake als schwierig zu positionieren gilt, generiert werden. [75]

Die Analysen der unterschiedlichen Schwellwertbereiche zur Abgrenzung des Myokards von den Binnenräumen und den umgebenden Strukturen ergaben, dass sich ein Bereich von 70 - 100% am besten für linksventrikuläre Beurteilung und ein Bereich von 30 - 100% am besten für die rechtsventrikuläre Beurteilung eignete. Zu Erklärung dessen müssen die Strukturen des Myokards auf Zellebene und die elektrischen Schrittmacherzentren näher betrachtet werden. Bei der vegetativen Innervation des Herzens werden bestimmte Funktionen, wie beispielsweise die Frequenz und die Kontraktilität des Myokards durch den direkten Kontakt der postganglionären Nervenendigungen des Sympathikus und des Parasympathikus an derselben Effektorzelle gesteuert. [106] Dementsprechend erscheint es logisch, dass die Anzahl der postganglionären Nervenendigungen mit der Anzahl an Effektorzellen zunimmt. Um die notwendige Pumparbeit für den vergleichsweise hohen Arbeitsdruck im Körperkreislauf bewältigen zu können, ist die Muskulatur des linken Ventrikels viel

kräftiger ausgeprägt als das Kammermyokard des dünnwandigeren rechten Ventrikels. Neben einer Hypertrophie der Kardiomyozyten zur Kompensation der chronischen Mehrbelastung kommt es schon in der Fetalzeit im Rahmen einer Hyperplasie zur Vermehrung der Zellzahl. [90] Es ist also anzunehmen, dass der linke Ventrikel mit einer höheren myokardialen Masse auch mehr Effektorzellen und somit mehr postganglionäre Nervenendigungen aufweist. Sofern das Herz gesund ist, ist die Anzahl der postganglionären Nervenendigungen proportional zu dem linksventrikulären Uptake von ^{123}I -MIBG. Würde es also zu einer Veränderung der sympathischen Innervation im linken Ventrikel kommen, wäre diese zuerst in einem höheren Aktivitätsbereich feststellbar. Somit liefern uns die Informationen des Schwellbereichs 70 - 100% die genaueste Aussage über die Progression der Erkrankung und ist demnach am besten zur Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D geeignet. Dies wird auch durch den geringsten p-Wert in den Analysen der unterschiedlichen Schwellenbereichen bestätigt.

Auf Grund der geringeren Anzahl an postganglionären Nervenendigungen im rechten Ventrikel sind auch die möglichen Counts pro Pixel tendenziell geringer. Die interessanten und zur Diagnostik ausschlaggebenden Bereiche können somit am besten in einem breiten Schwellenwertbereich (sprich 30 - 100%) beurteilt werden. Angenommen es käme zur Betrachtung der rechtsventrikulären Anreicherung in einem Schwellenwertbereich von 70 - 100% könnte dies zur Ausblendung der aussagekräftigen Bereiche führen. Es ist also plausibel, dass in einem Schwellenwertverfahren von 30 - 100% die signifikantesten Ergebnisse bezüglich der RV/M Ratio erzielt werden konnten.

Neuartig bei unserer Auswertemethodik war die zusätzliche getrennte Auswertung des rechten Ventrikels, welche durch den Einsatz des SPECT/CT Hybridscanners möglich wurde. Zur Ermittlung des ^{123}I -MIBG-Uptake des RV wurde analog der Methodik für den LV verfahren. Somit konnte bei uns die Aktivität der myokardialen Wand als „Summe der linksventrikulären und rechtsventrikulären Counts“ definiert werden.

Grund weshalb viele Arbeitsgruppen in der Vergangenheit nur auf die linksventrikulären Anreicherung eingegangen sind, ist zum einen, dass es wenige Herzerkrankungen gibt, bei denen isoliert der rechte Ventrikel betroffen ist, somit die Notwendigkeit einer Untersuchung dessen nicht bestand und zum anderen, dass vor einigen Jahren die Bildgebung noch nicht ausgereift genug war, um den rechten Ventrikel überhaupt szintigraphisch darzustellen. In einer Publikation von 1994 im Circulation, postulierten Wichter et al. noch, dass bei allen Patienten, also auch beim Kontrollkollektiv, weder in den planaren Bildgebungsmodalitäten noch im SPECT ein

rechter Ventrikel erkennbar war. [60] Im Zuge des technischen Fortschritts ist der rechte Ventrikel mittlerweile jedoch in der nuklearmedizinischen Bildgebung darstell- und beurteilbar. Als außerordentlich hilfreich etablierte sich zusätzlich die Fusion des SPECTs mit dem CT. Somit war es möglich die morphologischen Gegebenheiten exakt mittels Computertomographie abzuschätzen, anhand des Computertomogramms die VOIs einzuzeichnen und aus dem SPECT die jeweils entsprechenden Informationen über den regionalen ^{123}I -MIBG-Uptake zu erhalten. Das erweist sich auch als Vorteil bei der Abgrenzung von umgebenden Strukturen, wie der Leber und der Lunge, welche oft auf Grund ihres hohen ^{123}I -MIBG Uptakes die exakte Bestimmung der rechtsventrikulären und linksventrikulären VOIs erschweren. Eine Vielzahl der Publikationen, so auch Chen et al., wiesen auf diesen Einflussfaktor bei der quantitativen Bestimmung der H/M Ratio hin, welcher mit der in dieser Arbeit entwickelten Methodik größtenteils umgangen werden konnte. [75]

Unsere Methodik zur Quantifizierung des ^{123}I -MIBG-Uptakes beinhaltete sowohl in der Erstellung der Herz als auch der Mediastinum VOI manuelle Vorgehensweisen. Dies implizierte eine hohe Interobservervariabilität bei der Auswertung der SPECT Bilder. Eine Maßnahme zur Minimierung dessen war die vorhin genannte thresholdbasierte Auswertung des rechten und linken Ventrikels, was zur Folge hatte, dass automatisch die Herzbinnenräume nicht in die Berechnung miteinbezogen wurden. Es wurde somit nur das links- bzw. rechtsventrikuläre Myokard betrachtet und nicht wie in der planaren Auswertung das ganze Herz, inklusive dem Herzlumen. Die Wichtigkeit dessen ist enorm, da gerade zur Diagnose der ARVC/D eine Minderanreicherung des ^{123}I -MIBG speziell im Myokard von Interesse ist. Die schwellwertbasierte Verfahrensweise verhinderte die Notwendigkeit der Erstellung einer weiteren Lumen VOI, welche wiederum abhängig von dem Untersucher wäre. Dies erscheint vor allem für die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse als wichtig, denn je weniger einzelne Schritte in einem manuellen Verfahren notwendig sind, desto kleiner auch die mögliche Fehlerrate. Optimal wäre demnach eine voll automatisierte Definierung der VOIs. Dies könnte sich jedoch als schwierig umsetzbar erweisen. Es müsste beispielsweise eine automatische Erkennung der endo- und epikardialen Oberflächen geben, welche dann zur Bestimmung der Ventrikel dient.

Veen et al. konnten zeigen, dass eine hohe Korrelation ($r = 0,851$, $p < 0,001$) zwischen den häufiger verwendeten planaren H/M Ratios und den durch das SPECT ermittelten H/M Ratios vorliegt. [75] Die Korrelation zwischen der planaren H/M Ratio und der LV/M Ratio, welche der von Veen et al. publizierten H/M Ratio entspricht, konnte auch im Zuge dieser Arbeit bestätigt werden (siehe 3.5). Bei näherer Betrachtung unserer Ergebnisse zeigten sich zudem systematisch höhere LV/M SPECT Ratio Werte als

planare H/M Ratio Werte. Vor allem die mediastinalen Werte waren in der planaren Bildgebung um ein Vielfaches höher als in den SPECT Aufnahmen. Eine Überschätzung des Hintergrunduptakes in den planaren Projektionsdaten, der kausal im Zusammenhang mit den niedrigeren planaren H/M Ratios steht, beschrieben auch Chen et al. 2012 im Journal of Nuclear Cardiology. [80]

Die deutsche Arbeitsgruppe unter Wichter konnte zeigen, dass 40 der 48 Patienten mit diagnostizierter ARVC/D sich mit einer Verminderung des ^{123}I -MIBG-Uptake präsentierten. Die ^{123}I -MIBG Abnormitäten befanden sich vorwiegend in den basalen septalen und den basalen posteroseptalen Anteilen des linken Ventrikels und unterschieden sich vom Normalkollektiv signifikant ($p < 0,002$). [60] Diese Erkenntnis spiegelte sich auch bei unseren Daten wider: die LV/M Ratio von durchschnittlich 3,2 im Kollektiv der ARVC/D unterschied sich von der LV/M Ratio von durchschnittlich 3,9 im Referenzkollektiv signifikant ($p = 0,014$, Threshold 70 - 100%).

Wie bereits erwähnt gibt es in der Literatur zunehmend Anhaltspunkte, dass eine bestehende adrenerge Dysfunktion, welche durch die ^{123}I -MIBG SPECT beurteilbar ist, auf eine schlechtere Prognose bei Herzinsuffizienz hinweist. [78, 100] Eine Studie von Paul et al. bestätigte die Übertragbarkeit dieser Erkenntnis auch auf Patienten mit ARVC/D noch ohne bestehender Herzinsuffizienz. Ihre Ergebnisse zeigten, dass bei ARVC/D Patienten mit abnormem ^{123}I -MIBG-Uptake ein signifikant erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien bestand. Die aufstrebende Rolle der ^{123}I -MIBG zur individuellen Risikostratifizierung und die Möglichkeit die Erkrankung noch in der frühen Phase zu detektieren, wurde deutlich. Bemängelt wurde jedoch, dass sich die bisherigen Methoden auf den linken Ventrikel beschränkten und keine Informationen bezüglich der rechtsventrikulären sympathischen Innervation bereit gestellt werden konnten. [107] Im Zuge dieser Arbeit konnte erstmalig auch der rechte Ventrikel getrennt beurteilt werden und bestätigte das bereits vermutete: Jene Patienten mit einer ARVC/D wiesen rechtsventrikulär einen verminderten ^{123}I -MIBG-Uptake im Vergleich mit dem Referenzkollektiv auf. Es zeigte sich im Thresholdbereich 30% - 100% eine RV/M Ratio von $1,6 \pm 0,3$ im ARVC/D Kollektiv und von $2,0 \pm 0,2$ im Vergleichskollektiv ($p = 0,001$). Mittels der RV/M Ratio konnte man somit am besten zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D differenzieren, wohingegen uns die planare H/M Ratio und die LV/M Ratio nur erste Hinweise dessen lieferten.

4.3.3 Radionuklidventrikulographie

Die Radionuklidventrikulographie bietet die Möglichkeit einer automatischen Bestimmung der kardialen Funktionsindices wie beispielsweise rechts- und

linksventrikuläre Volumina und könnte somit eine sinnvolle Ergänzung im Rahmen der Diagnostik der ARVC/D sein. Eine verminderte RVEF von unter 40% findet sich bereits als Hauptkriterium und mit $\leq 45\%$ als Nebenkriterium, in den revidierten Task Force Kriterien aus 2010. [19] Hier muss jedoch die Messung der Ejektionsfraktion mittels MRT, welches den Goldstandard bei der ventrikulären Volumetrie darstellt, erfolgen. Oft können jedoch viele Patienten auf Grund von metallischen Implantaten, Klaustrophobie etc. nicht untersucht werden. Kjaer et al. zogen aus ihrer Studie den Schluss, dass speziell in Hinblick auf die Bestimmung der RVEF die Radionuklidventrikulographie eine geeignete Alternative zum MRT darstellte. [108]

Wie vermutet ergaben die nuklearmedizinischen Messungen der linksventrikulären EF im Rahmen unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der ARVC/D und Vergleichsgruppe. Hingegen zeigten sich bei der rechtsventrikulären EF signifikant niedrigere Werte im ARVC/D-Kollektiv. Die durchschnittliche RVEF von $22,0 \pm 12,4\%$ lag klar unter dem von De Bondt et al. publizierten Referenzwert (siehe 2.3.3). [91] Überraschenderweise fand sich entgegen der Erwartungen auch eine reduzierte RVEF mit $32,2 \pm 8,9\%$ im Referenzkollektiv. Dies ist konkordant mit den Befunden der WOR aus der planaren Bildgebung und als Ursache könnte auch hier die kardiale Vorgeschichte der Referenzpatienten fungieren. Kausal könnte aber auch die Auswertesoftware QBS sein, denn auch De Bondt et al. wiesen in ihrer Publikation darauf hin, dass QBS die tatsächliche RVEF tendenziell unterschätzte. Zudem war auch die LVEF bei Patienten mit ARVC/D im Mittel leicht unterhalb des Referenzwerts anzufinden, was sich durch eine Ausdehnung der Verfettung von dem rechten auf den linken Ventrikel im Verlauf der Erkrankung erklären könnte. Letztendlich würde es durch den Umbau des myokardialen Gewebes auch zu einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion und somit zur biventrikulären Herzinsuffizienz kommen. [17]

Hinsichtlich der links- und rechtsventrikulären ESV, fanden sich im Kollektiv der ARVC/D jeweils im Mittel höhere Werte als bei dem Referenzkollektiv. Kongruent dazu verhielten sich die enddiastolischen Volumina. Sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel waren diese bei den Patienten mit ARVC/D höher als bei den Referenzpatienten. Interessant ist auch, dass die rechtsventrikulären Werte besser zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D unterscheiden. Exemplarisch hierfür das EDV welches bei den ARVC/D Patienten im Gegensatz zum Referenzkollektiv rechtsventrikulär durchschnittlich bei 290 ml zu 231 ml und linksventrikulär bei 160 ml zu 154 ml liegt. Der Unterschied ist somit bei den rechtsventrikulären Werten klarer erkennbar.

Vermutlich auf Grund der geringen Fallzahl in beiden Gruppen, acht Patienten im Referenzkollektiv und zwölf Patienten mit ARVC/D, und der hohen Standardabweichung erreichte der Unterschied der EDV und ESV der vorliegenden Studie nicht das Signifikanzniveau. Die hohe Standardabweichung ist erklärbar dadurch, dass einige Patienten im ARVC/D Kollektiv eine starke Einschränkung der Herzfunktion, also beispielsweise besonders hohe enddiastolische Volumina durch eine extreme myokardiale Dilatation, vorwiesen. Andere hingegen zeigten nur geringere kardiologische Pathologien. Durch dieses heterogene Patientenkollektiv entstand somit eine hohe Variabilität der Stichprobenwerte. Es ist anzunehmen, dass sich bei einem größeren Patientenkollektiv auch ein eindeutig signifikanter Unterschied ergäben hätte.

Nennenswert ist auch, dass die Auswertungen der Radionuklidventrikulographie im Zuge dieser Studie keine Differenzierung zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht vornahm. Die Auswertungssoftware QBS jedoch scheint speziell bei Frauen häufig problembehaftet zu sein. [91] Dies könnte dazu geführt haben, dass auch hier einige Fehler unentdeckt geblieben sind. Die Arbeitsgruppe rund um De Bondt beschrieb zudem hohe Standardabweichungen ihrer Ergebnisse, was sich auch in der breiten Spannweite der Referenzwerte widerspiegelt. Demnach könnte neben der heterogenen Studienpopulation auch der automatische Auswertelalgorithmus von QBS für die hohen Standardabweichungen unserer Ergebnisse ursächlich sein. In der Literatur wird häufig auf die Problematik der Auswerteprogramme hinsichtlich des rechten Ventrikels hingewiesen. Beispielsweise beschrieben Nicols et al. in ihrer Arbeit, dass auf Grund der bestehenden Schwierigkeiten einer adäquaten Identifikation des pulmonalen Ausflusstrakts und der rechtsventrikulären, in Relation zur linksventrikulären eher exzentrischen Form schon bei Gesunden die rechtsventrikulären Berechnung durch QBS erschwert werden. [109] Dies muss auch im Hinblick auf unsere Auswertungen in Betracht gezogen werden.

4.3.4 Korrelation Radionuklidventrikulographie und Szintigraphie

Bei der Radionuklidventrikulographie und der ¹²³I-MIBG Szintigraphie handelt es sich um unterschiedliche „Momentaufnahmen“ (Innervationsdefekt versus Pumpschwäche) der Herzens. So ist es durchaus plausibel, dass manche Patienten beispielsweise schon eine verminderte H/M Ratio aufweisen, jedoch noch keine Einschränkungen hinsichtlich der Pumpfunktion erkenntlich werden (in der „concealed“ Phase der ARVC/D). Dies könnte auch zur Erklärung hinzugezogen werden, weshalb keine signifikanten Korrelationen zwischen der LVEF und der LV/M Ratio, sowie zwischen der H/M Ratio und die LVEF bzw. der RVEF bestehen. Erst in einem späteren Stadium

der ARVC/D würden diese Parameter korrelieren, also wenn letztendlich auch der linke Ventrikel mitbetroffen ist und eine globale Herzinsuffizienz besteht. Da unsere Studienpopulation zu knapp zwei Drittel aus Patienten mit einem nachgewiesenen ARVC/D Phänotyp, sprich mit einer definitiven rechtsventrikulären Einschränkung, besteht, ist es nicht verwunderlich, dass sich diese auch in einer signifikant positiven Korrelation zwischen der RVEF und der RV/M Ratio zeigte. Eine eingeschränkte RV/M Ratio als Ausdruck eines rechtsventrikulären Innervationsdefekts manifestiert sich im Laufe der Zeit auch als rechtsventrikuläre Pumpschwäche.

4.3.5 Echokardiographische und laborchemische Parameter

Bei der echokardiographischen Beurteilung konnte gezeigt werden, dass jene Patienten mit einer diagnostizierten oder suspeziierten ARVC/D bereits eine geringere EF (jedoch im Mittel immer noch im Normbereich liegend) aufwiesen als das Referenzkollektiv. Zusätzlich wurde in der Gruppe der ARVC/D neben einer rechtsventrikulären Dilatation mittels des Parameters RVEDD, eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion, verifiziert durch die TAPSE, nachgewiesen. Hinsichtlich der laborchemischen Biomarkern konnte ein durchschnittlich höherer Wert im Kollektiv der ARVC/D gemessen werden. Um eine Differenzierung der beiden Gruppen vorzunehmen, konnte jedoch weder bei den echokardiographischen noch bei den laborchemischen Parametern das Signifikanzniveau erreicht werden. Auch hier waren große Standardabweichungen der Werte auffällig. Es ist gut vorstellbar, dass ähnliche Ursachen (Heterogenität der Studienpopulation) wie bei der Radionuklidventrikulographie vorlagen. Zusätzlich zeigte sich eine inverse Proportionalität zwischen BNP / pro BNP und H/M / LV/M Ratio. Dies scheint aus pathophysiologischen Gründen plausibel erklärbar: Je höher die Einschränkung der sympathischen Innervation ist, desto größer ist die myokardiale Schädigung und desto höher steigen die diagnostischen Biomarker der Herzinsuffizienz. Eine ähnliche statistisch signifikante negative Korrelation wurde von Jacobson et al. zwischen dem Plasma BNP und der H/M Ratio nachgewiesen. [100]

4.3.6 ROC Analysen

In der ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Studie, einer großen internationalen multizentrischen Studie, wurden knapp tausend Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II/III, linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$) im Zweijahresverlauf beobachtet. Jacobson et al. konnten hochsignifikant zeigen, dass jene Patienten mit einer H/M Ratio $< 1,60$ ein deutlich erhöhtes Risiko für nachfolgende kardiale Ereignisse, wie die Progression der Herzinsuffizienz, arrhythmische Episoden

oder dem Herztod, aufweisen. Nachdem schon viele Studien davor die Vielzahl der Möglichkeiten der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie zur Prognosebeurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz aufzeigten, lieferte ADMIRE-HF die erste große prospektive Bestätigung dessen. Zusätzlich wurde auf die potentielle Rolle der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie zur Identifizierung jener Patienten mit besonders niedrigem bzw. besonders hohem Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko verwiesen. [100]

Im Zuge der ROC Analysen zeigte sich ein vergleichbarer Grenzwert, eine H/M Ratio von 1,66, zur Differenzierung zwischen der ARVC/D Gruppe und dem Referenzkollektiv. Die Sensitivität und vor allem die Spezifität mit der dieser Cut-Off ein gesundes vom kranken Kollektiv trennt, sind jedoch mit 75% und 60% nicht sonderlich hoch. Auch eine AUC von 0,73 zeigt, dass die Klassifizierungsfähigkeit der planaren H/M Ratio bezüglich der ARVC/D nicht optimal ist. Ähnlich dessen erstrecken sich auch die Möglichkeiten zur Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne ARVC mittels der in der Radionuklidventrikulographie ermittelten RVEF (Cut-off: 30%; Sensitivität: 71%; Spezifität: 75%; AUC: 0,76). Wohingegen die LVEF mit einer AUC von 0,52 in der ROC Analyse eine nicht ausreichende Unterscheidung beider Gruppen erreichte, da eine Fläche von knapp 0,5 besagt, dass dieser diagnostische Test nicht besser ist als die zufälligen Zuweisungen „krank“ oder „gesund“. [95]

Eine etwas höhere Spezifität und Sensitivität wurde hingegen bei der LV/M Ratio als Parameter erreicht (Cut-Off: 3,41; Sensitivität 77%; Spezifität: 80%; AUC: 0,78; Threshold 70-100%). Anzunehmen wäre, dass die planare H/M Ratio in etwa gleich gut zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D differenzieren kann, da diese größtenteils den Uptake des linken Ventrikels repräsentiert. Es ist jedoch denkbar, dass durch die Fusion mit dem CT der linke Ventrikel im SPECT besser von umliegenden Strukturen abgegrenzt werden kann als beispielsweise in den planaren Aufnahmen und somit die ermittelte ^{123}I -Anreicherung mehr der tatsächlichen / wahren entspricht.

Der beste Parameter zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne ARVC/D war mit einem Grenzwert von 1,88 und einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 80% die RV/M Ratio. Mit einer AUC von 0,93 weist die ROC Analyse auf die exzellente Güte dieses diagnostischen Tests hin. Im Idealfall (wenn es keine falschen Befunde gäbe) wäre die Fläche gleich 1. [95] Bei einem Cut-Off von 1,86 hingegen war die Sensitivität geringer (88%), wohingegen die Spezifität bei 90% lag (30 - 100% Thresholdbereich).

Von großem Interesse ist die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit den einzelnen Major und Minor Kriterien der modifizierten Task Force Kriterien hinsichtlich deren Spezifität und Sensitivität. Um als Major Kriterium der echokardiographisch ermittelten

Parameter zu gelten, war eine 95%ige Spezifität notwendig. Die Sensitivitäten der einzelnen Parameter (PLAX-RVOT, PSAX-RVOT jeweils in mm und RV Flächenverkürzung in %) lagen somit im Bereich von 55% bis 75%, wobei der Parameter mit der höchsten Sensitivität die Ausdehnung des enddiastolischen rechtsventrikulären Ausflustrakts in parasternalen Längsachse (RVOT PLAX) war. Der Grenzwert von 32 mm differenzierte mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 95% zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D. Im Gegensatz dazu konnte bei der Beurteilung der RV Flächenverkürzung im TTE bei Werten unter 33% mit nur 55%iger Sensitivität, jedoch 95%iger Spezifität ein Major-Kriterium erfüllt werden.

Um als Minor-Kriterium definiert zu werden musste hingegen die Spezifität der Sensitivität entsprechen. Zur Veranschaulichung dessen dient wiederum der Parameter PLAX-RVOT welcher bei einem Cut-Off von 29 mm mit je einer Sensitivität und Spezifität von 87% zur Unterscheidung der Probanden diente. Die beiden anderen Parameter wiesen allerdings nur eine Spezifität und Sensitivität von 76% (PSAX-RVOT) und 80% (RV Flächenverkürzung) auf. Marcus et. al zeigte auch, dass die anderen Kriterien, wie beispielsweise die magnetresonanztomographischen, sich auf einen ähnlichen Bereich hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität konzentrieren. [19]

Angenommen man würde die von uns entwickelte Methode zur Bestimmung des rechtsventrikulären ¹²³I-MIBG Uptakes zu den revidierten McKenna-Kriterien hinzufügen wäre als Grenzwert der RV/M Ratio 1,80 für das Major-Kriterium zu wählen. Dies würde mit einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität größer als 95% die Voraussetzungen eines Major-Kriteriums erfüllen. Im Gegensatz zum Major-Kriterium der PLAX RVOT ist jedoch bei der RV/M Ratio die Sensitivität um ein Vielfaches höher einzuordnen. Als Minor-Kriterium könnte ein Cut-Off von 1,86 fungieren, wobei hier die Sensitivität und Spezifität ungefähr bei 89% liegen. Auch dieses Kriterium könnte vergleichsweise besser als die echokardiographisch ermittelbaren Kriterien zwischen dem Kollektiv der ARVC/D und dem Referenzkollektiv unterscheiden. Um diesen nuklearkardiologischen Parameter in der Diagnose der ARVC/D zu etablieren ist jedoch die Validierung dieser Ergebnisse in einem größeren Kollektiv zwingend notwendig.

Da sowohl Parameter der Radionuklidventrikulographie als auch des ¹²³I-MIBG SPECT/CT zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D herangezogen wurden, war es naheliegend beide Verfahren auch in Kombination zu evaluieren. Zur Erstellung so eines Modells wurde das Verfahren der logistischen Regression gewählt, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der ARVC/D

basierend auf den Einflussgrößen RVEF und RV/M Ratio zu schätzen. Mit den errechneten kreuzvalidierten Wahrscheinlichkeiten wurde eine ROC Analyse durchgeführt und ein Schwellenwert ermittelt, um die Patienten klassifizieren zu können. Die Fläche unter der Kurve lag bei 0,80. Die Kombination der Parameter RVEF und RV/M Ratio zur Unterscheidung zwischen dem Kollektiv der ARVC/D und des Referenzkollektivs ist demnach schlechter geeignet als der alleinige Einsatz der RV/M Ratio. Anzumerken ist, dass die kombinierte Form der Parameter aber dennoch besser ist als die alleinige Verwendung der RVEF aus der Radionuklidventrikulographie.

4.4 Mutationsträger

Wie bereits erwähnt, existiert in der Diagnostik der ARVC/D ein breiter Graubereich, in welcher die Diagnose suspekt, jedoch nicht final bestätigt werden kann. Vor allem bei Patienten in der frühen Phase der ARVC/D, bei denen zwar noch keine pathologischen Strukturveränderungen vorhanden sind, gibt es dennoch ein erhöhtes Risiko an einem plötzlichen Herztod zu sterben. Dieses Kollektiv gilt es zu erkennen und adäquat zu therapieren. Auch hinsichtlich der Gruppe der ARVC/D Mutationsträger ist solche eine Risikostratifizierung von essentieller Bedeutung. Einerseits gibt es jene die tatsächlich im Laufe ihres Lebens eine ARVC/D entwickeln und andererseits existieren viele Fälle die genotypisch positiv sind, jedoch niemals einen Phänotyp entwickeln. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigten, dass vor allem die RV/M Ratio verwendet werden konnte um zwischen Patienten mit und ohne ARVC/D zu differenzieren. In die Praxis umgesetzt könnte man als Grenzwert der RV/M Ratio 1,88 (Sensitivität 94%, Spezifität 80%) nehmen um die Krankheitsprogression von genotypisch erkrankten Patienten einzuschätzen. Eine RV/M Ratio weit über diesem Wert liegend, könnte Indiz für eine zum Zeitpunkt der Untersuchungen intakte sympathische Innervation des rechten Ventrikels sein. Wenn die RV/M Ratio der Patienten hingegen unter diesem Schwellenwert liegt, könnte dies bedeuten, dass bereits eine beeinträchtigte kardiale Innervation vorhanden ist. Obwohl diese Patienten trotz vieler kardiologischer Untersuchungen als klinisch gesund gewertet werden, könnte trotzdem das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöht sein. Dies müsste genauer beobachtet und entsprechend therapiert werden.

4.5 Zusammenfassung

Die ARVC/D ist einfach zu diagnostizieren sofern fortgeschrittene strukturelle Anomalitäten des rechten Ventrikels vorhanden sind. Schwierig wird eine definitive Diagnose hingegen, wenn nur minimale rechtsventrikuläre Veränderungen vorliegen. Die in dieser Arbeit untersuchten nuklearkardiologischen Verfahren ermöglichen die nichtinvasive Diagnostik unterschiedlicher Parameter der Herzfunktion, die zur Ergänzung der gängigen Diagnostik der ARVC/D im Hinblick auf die Diagnosestellung, Therapieplanung und –kontrolle führen könnten. Im Rahmen dieser Studie wurden die klinisch erhobenen Daten von 35 Patienten ausgewertet um eine Methode zu entwickeln, welche die getrennte Beurteilung des linken und rechten Ventrikels hinsichtlich der ^{123}I -MIBG-Anreicherung zulässt. Hierfür kam das morphologisch-funktionelle Hybridsystem SPECT/CT zum Einsatz. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere rechtsventrikuläre ^{123}I -MIBG Anreicherung bei Patienten mit ARVC/D im Vergleich mit dem Referenzkollektiv. Unsere Daten deuteten darauf hin, dass mittels der RV/M Ratio mit hoher Sensitivität und Spezifität auf das Vorliegen einer ARVC/D geschlossen werden kann. Zusätzlich wurde die Radionuklidventrikulographie als zweite nuklearmedizinische Bildgebungsmodalität zur Diagnostik der ARVC/D evaluiert. Patienten mit ARVC/D legten im Bezug auf die Vergleichsgruppe eine signifikant erniedrigte rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion als Zeichen einer gestörten ventrikulären Funktion dar. Diese Ergebnisse weisen auf das Potential nuklearkardiologischer Untersuchungsmodalitäten zur Diagnostik von Frühformen und zur Risikostratifizierung bei dem Vorliegen dieser Erkrankung hin. Speziell bei positiv genotypisierten Fällen könnte eine Erkennung von phänotypisch subklinischer Ausprägung von großem diagnostischen und therapeutischen Nutzen sein. Jene Patienten mit einer sympathischen Dysfunktion könnten dementsprechend frühzeitig therapiert werden und beispielsweise von einer primärprophylaktischen ICD-Implantation oder einer frühzeitigen Antiarrhythmikagabe profitieren. Um unsere Ergebnisse zu validieren, sollten weitere, durch größere Kollektive gestützte Untersuchungen, initiiert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M: **Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Dysplasia, Dystrophy, or Myocarditis?** *Circulation* 1996, **94**(5):983-991.
2. Corrado D, Thiene G: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies.** *Circulation* 2006, **113**(13):1634-1637.
3. Peters S, Trümmel M, Meyners W: **Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital.** *International Journal of Cardiology* 2004, **97**(3):499–501.
4. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosogeat Y: **Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases.** *Circulation* 1982, **65**(2):384-398.
5. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G: **Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program.** *The Journal of the American Medical Association* 2006, **296**(13):1593-1601.
6. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N: **Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People.** *The New England Journal of Medicine* 1988, **318**(3):129 –133.
7. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA *et al*: **Clinical Profile and Long-term Follow-up of 37 Families With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.** *Journal of the American College of Cardiology* 2000, **36**(7):2226-2233.
8. Fontaine G, Frank R, Vedel J, Grosogeat Y, Cabrol C, Facquet J: **Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery.** In: *Re-entrant Arrhythmias Mechanisms and Treatment* edn. Edited by Kulbertus HE. Lancaster: MTP Publishing; 1977: 334-250.
9. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G: **Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies.** *Circulation* 1996, **93**:841-842.
10. Corrado D, Basso C, Thiene G: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment.** *Heart* 2000, **83**:588-595.
11. Herold G: **Innere Medizin** Köln; 2015.
12. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G *et al*: **Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *American journal of human genetics* 2002, **71**(5):1200-1206.
13. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffery S, McKenna WJ: **Identification of a**

- deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease).** *The Lancet* 2000, **355**(9221):2119-2124.
14. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis TE, Pollevick GD, Tester DJ, Cox MG, Bhuiyan Z, Bikker H, Wiesfeld AC *et al*: **Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise.** *Journal of the American College of Cardiology* 2011, **57**(23):2317-2327.
 15. **Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): ARVC, Stand: 05/2016** [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=ARVC>]
 16. Beckmann B, Pfeufer A, Kääh S: **Erbliche Herzrhythmusstörungen: Diagnostik.** *Therapie und Prävention Deutsches Ärzteblatt* 2011, **108**(37):623-634.
 17. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *The Lancet* 2009, **373**(9671):1289-1300.
 18. Saguner AM, Duru F, Brunckhorst CB: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a challenging disease of the intercalated disc.** *Circulation* 2013, **128**(12):1381-1386.
 19. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP *et al*: **Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria.** *Circulation* 2010, **121**(13):1533-1541.
 20. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA *et al*: **Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *Nature genetics* 2004, **36**(11):1162-1164.
 21. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J *et al*: **Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *Circulation* 2006, **113**(9):1171-1179.
 22. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna WJ: **Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2.** *American journal of human genetics* 2006, **79**(5):978-984.
 23. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, Bauce B, Carraro G, Thiene G, Towbin JA *et al*: **Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1.** *Cardiovascular research* 2005, **65**(2):366-373.
 24. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, Kupprion C, Ramadanova K, Thierfelder L, McKenna W *et al*: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene.** *American journal of human genetics* 2008, **82**(4):809-821.
 25. Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update.** *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2011, **100**(5):383-394.
 26. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, Larderet G, Brahmhatt B, Brown K, Bauce B *et al*: **Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic**

- right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2).** *Human Molecular Genetics* 2001:189-194.
27. Jacoby D, McKenna WJ: **Genetics of inherited cardiomyopathy.** *European heart journal* 2012, **33**(3):296-304.
 28. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V, Chajek-Shaul T: **A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair.** *Journal of the American College of Cardiology* 2003, **42**(2):319-327.
 29. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK *et al*: **Spectrum of Clinicopathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study.** *Journal of the American College of Cardiology* 1997, **30**:1512-1520.
 30. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ: **Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression.** *Circulation* 2007, **115**(13):1710-1720.
 31. Baroldi G CF, Goodwin JF, : **Advances in Cardiomyopathies.** Mailand: Springer Verlag; 1990.
 32. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G: **Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.** *Circulation* 2004, **110**(14):1879-1884.
 33. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F: **Diagnosis of arrhythmogenic rightventricular dysplasia/cardiomyopathy.** *British Heart Journal* 1994:215-218.
 34. Abou Jaoude S, Leclercq JF, Coumel P: **Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease.** *European Heart Journal* 1996, **17**:1717-1722.
 35. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, van der Wal A: **Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death.** *Virchows Arch* 2008(452):11-18.
 36. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G: **Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *American Heart Journal* 1996, **132**:203-206.
 37. Basso C, Ronco F, Marcus F, Abudureheman A, Rizzo S, Frigo AC, Bauce B, Maddalena F, Nava A, Corrado D *et al*: **Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria.** *European heart journal* 2008, **29**(22):2760-2771.
 38. Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD: **Age-Related Changes in Normal Human Hearts During the First 10 Decades of Life. Part II (Maturity): A Quantitative Anatomic Study of 765 Specimens From Subjects 20 to 99 Years Old.** *Mayo Clinic Proceedings* 1988, **63**(2):137-146.
 39. **Clinical manifestations and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in UpToDate, Stand 11/2016**
[\[http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-arrhythmogenic-right-ventricular-cardiomyopathy?source=search_result&search=ARVCD&selectedTitle=1%7E97-H21\]](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-arrhythmogenic-right-ventricular-cardiomyopathy?source=search_result&search=ARVCD&selectedTitle=1%7E97-H21)

40. Avella A, d'Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi PF, Laurenzi F, P DEG, Pelargonio G, Dello Russo A, Baratta P *et al*: **Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia**. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2008, **19**(11):1127-1134.
41. Kjaergaard J, Hastrup Svendsen J, Sogaard P, Chen X, Bay Nielsen H, Kober L, Kjaer A, Hassager C: **Advanced quantitative echocardiography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy**. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2007, **20**(1):27-35.
42. Reiser M, Kuhn FP, Debus J: **Duale Reihe Radiologie**, vol. 3. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
43. Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T, Gear K, Unger E, Axel L, Boxt LM, Casolo G, Ferrari VA, Funaki B *et al*: **MR Imaging of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Morphologic Findings and Interobserver Reliability**. *Cardiology* 2003, **99**(3):153-162.
44. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA: **Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia**. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2004, **19**(6):848-858.
45. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, Bell C, Bradley WG, Felmlee JP: **American College of Radiology white paper on MR safety**. *American Journal of Roentgenology* 2002, **176**:1335-1347.
46. Indik JH, Wichter T, Gear K, Dallas WJ, Marcus FI: **Quantitative assessment of angiographic right ventricular wall motion in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C)**. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2008, **19**(1):39-45.
47. Prakasa KR, Wang J, Tandri H, Dalal D, Bomma C, Chojnowski R, James C, Tichnell C, Russell S, Judge D *et al*: **Utility of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy**. *The American Journal of Cardiology* 2007, **100**(3):507-512.
48. Movahed A, Gnanasegaran G, Buscombe JR, Hall M: **Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians**: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
49. Schäfers M, Bengel F, Büll U, Burchert W, Kies P, Kluge R, Krause BJ, Lindner O, Nienaber C, Nowak B *et al*: **Positionspapier Nuklearkardiologie**. *Der Kardiologe* 2009, **3**(4):283-293.
50. Klocke FJ, Baird MG, Lorell LH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO, Cerqueira MD *et al*: **ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging)**. *JACC* 2003, **42**:1318–1333.
51. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H: **Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers**. *Journal of the American College of Cardiology* 2013, **62**(14):1290-1297.
52. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, Van Lierde J: **High prevalence of right ventricular involvement in endurance**

- athletes with ventricular arrhythmias Role of an electrophysiologic study in risk stratification.** *European heart journal* 2003, **24**(16):1473-1480.
53. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G: **Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults?** *Journal of the American College of Cardiology* 2003, **42**(11):1959-1963.
 54. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G *et al*: **2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC).** . *European heart journal* 2015, **36**(41):2793-2867.
 55. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD *et al*: **Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.** *Journal of the American College of Cardiology* 2007, **50**(5):432-440.
 56. Wichter T, Schafers M, Rhodes CG, Borggrefe M, Lerch H, Lammertsma AA, Hermansen F, Schober O, Breithardt G, Camici PG: **Abnormalities of Cardiac Sympathetic Innervation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy : Quantitative Assessment of Presynaptic Norepinephrine Reuptake and Postsynaptic -Adrenergic Receptor Density With Positron Emission Tomography.** *Circulation* 2000, **101**(13):1552-1558.
 57. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD: **Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias.** *The New England Journal of Medicine* 1991, **325**:618-624.
 58. Davis D, Baily R, Zelis R: **Abnormalities in systemic norepinephrine kinetics in human congestive heart failure.** *American Journal of Physiology* 1988, **254** 760-766.
 59. Haissaguerre M, Le Métayer P, D'Ivernois C, Barat JL, Montserrat P, Warin JF: **Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol.** *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1990, **13**:2119-2126.
 60. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggrefe M, Schober O, Breithardt G: **Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy.** *Circulation* 1994, **89**(2):667-683.
 61. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G: **Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia.** *Circulation* 1992, **86**:29-37.
 62. Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG: **Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure.** *JACC Cardiovascular imaging* 2010, **3**(1):92-100.
 63. Heller GV, Mann A, Hendl RC: **Nuclear Cardiology: Technical Applications.** In.: McGraw-Hill Professional; 2009.
 64. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Pepe G, Reske SN *et al*: **131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for**

- tumour imaging.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010, **37**(12):2436-2446.
65. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, Kalff V, Gross MD, Sisson JC, Beierwaltes WH: **The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-123-iodobenzylguanidine (I-123 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy.** *Journal of Nuclear Medicine* 1983, **24**:672–682.
 66. Rubello D, Bui C, Casara D, Gross MD, Fig LD, Shapiro B: **Functional scintigraphy of the adrenal gland.** *European Journal of Endocrinology* 2002, **147**:13-28.
 67. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T: **Nuklearmedizin**, vol. 4. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
 68. Hermann HJ: **Nuklearmedizin**, vol. 2. München: Urban und Schwarzenberg; 1989.
 69. E. T: **Nuclear medicine pioneer, Hal O. Anger, 1920-2005.** *Journal of Nuclear Medicine Technology* 2005, **33**:250-253.
 70. e.V. DGfN: **Nuklearmedizinische Bildgebung (Stand: 01/2015 - AWMF Registriernummer: 031-030).** 2015.
 71. Ritt P. HJ, Kuwert T.: **Technik und physikalische Aspekte der SPECT/CT.** *Der Nuklearmediziner* 2011.
 72. Agostini D, Belin A, Amar MH, Darlas Y, Hamon M, Grollier G, Potier JC, Bouvard G: **Improvement of Cardiac Neuronal Function After Carvedilol Treatment in Dilated Cardiomyopathy: A 123I-MIBG Scintigraphic Study.** *The Journal of Nuclear Medicine* 2000, **41**:845 - 851.
 73. Yamada T, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Ogita H, Hirata A, Asai M, Makino N, Kioka H, Kusuoka H *et al*: **Comparison of the Prognostic Value of Cardiac Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Imaging and Heart Rate Variability in Patients With Chronic Heart Failure. A Prospective Study.** *Journal of the American College of Cardiology* 2003, **41**:231-238.
 74. Gerson MC, Craft LL, McGuire N, Suresh DP, Abraham WT, Wagoner LE: **Carvedilol improves left ventricular function in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and a wide range of sympathetic nervous system function as measured by iodine 123 metaiodobenzylguanidine.** *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2002, **9**(6):608-615.
 75. van der Veen BJ, Al Younis I, de Roos A, Stokkel MP: **Assessment of global cardiac I-123 MIBG uptake and washout using volumetric quantification of SPECT acquisitions.** *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2012, **19**(4):752-762.
 76. Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekure R, Nakabeppu Y, Tanoue P, Shinohara S: **Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine Intra- and Extravesicular Accumulation in the Rat Heart.** *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1986, **27**.
 77. Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM *et al*: **Abnormal I-123 metaiodobenzylguani- dine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy.** *Circulation* 1988, **78**:1192-1199.
 78. Flotats A, Carrio I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schafers M, Somsen GA, Unlu M, Verberne HJ, Committee EC *et al*: **Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by**

- the **EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010, **37**(9):1802-1812.
79. Flotats A, Carrio I: **Cardiac neurotransmission SPECT imaging**. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2004, **11**(5):587-602.
 80. Chen J, Folks RD, Verdes L, Manatunga DN, Jacobson AF, Garcia EV: **Quantitative I-123 mIBG SPECT in differentiating abnormal and normal mIBG myocardial uptake**. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2012, **19**(1):92-99.
 81. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: **Radiologie**, vol. 3. München: Elsevier Urban & Fischer; 2006.
 82. Nömayr A RW, Strobel D et al: **Anatomical accuracy of Hybrid SPECT/spiral CT in lower spine**. *Nucl Med Commun* 2006, **27**:521-528.
 83. Schwochau K: **Zur Chemie des Technetiums**. *Angewandte Chemie* 1964, **76**(1):9-19.
 84. Zolle I: **Technetium-99m Pharmaceuticals. Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
 85. Geworski L, Lottes G, Reiners C, Schober O: **Empfehlungen der Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin**, vol. 2: Schattauer; 2009.
 86. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, Ficaro EP, Hansen CL, Henzlova MJ, Kriekinge S: **ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Equilibrium radionuclide angiocardiology**. *Journal of Nuclear Cardiology* 2009, **16**(1):164-164.
 87. Burow RD, Strauss HW, Singleton R, Pond M, Rehn T, Bailey IK, Griffith LC, Nickoloff E, Pitt B: **Analysis of left ventricular function from multiple gated acquisition cardiac blood pool imaging. Comparison to contrast angiography**. *Circulation* 1977, **56**:1024-1028.
 88. Nichols K, Adatepe M, Isaacs G, Powell O, Pittman D, Gay T, Begg F: **A new scintigraphic method for determining left ventricular volumes**. *Circulation* 1984, **70**:672-680.
 89. Hofer M: **CT-Kursbuch: ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie; kleines" ABC" der CT-Befundung mit aktualisierten Checklisten**: Hofer, Verlag Didamed; 2003.
 90. Aumüller G, Aust G, Doll A: **Duale Reihe Anatomie**: Georg Thieme Verlag; 2010.
 91. De Bondt P, Nichols KJ, De Winter O, De Sutter J, Vanderheyden M, Akinboboye OO, Dierckx RA: **Comparison among tomographic radionuclide ventriculography algorithms for computing left and right ventricular normal limits**. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2006, **13**(5):675-684.
 92. Center C-SM: **QBS - Quantitative Blood Pool SPECT Reference Manual, Version 2013.1**. In. Los Angeles, USA: Cedars-Sinai Medical Center; 2013: 111.
 93. **Zentrum für Humangenetik und Laboratoriummedizin: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), Stand: 06/2016** [<http://medizinische-genetik.de/index.php?id=mlpa>]

94. **Zentrum für Humangenetik und Laboratoriummedizin: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), Stand: 06/2016** [<http://mvz-martinsried.de/index.php?id=7694>]
95. Weiß C: **Basiswissen Medizinische Statistik**, vol. 3. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005.
96. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidbuchel H, de Visser M *et al*: **Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death?** *Journal of molecular medicine* 2005, **83**(1):79-83.
97. Roguin A, Donahue JK, Bomma C, Bluemke DA, Halperin HR: **Cardiac Magnetic Resonance Imaging is a Patient with Implantable Cardioverter-Defibrillator.** *Pacing Clin Electrophysiol* 2005, **28**(336-338).
98. Priori SG, Broggrafe M, Camm AJ *et al*: **Role of the implantable cardioverter defibrillator in patients with idiopathic ventricular fibrillation. Data from the UCARE international registry.** *Pacing Clin Electrophysiol* 2001, **18**:799.
99. Boub A, Siaplaouras S, Böhm M, Jung J: **Differenzialdiagnose des idiopathischen Kammerflimmerns.** *Dtsch Med Wochenschr* 2002, **127**: Seite 2522, 2517-2523.
100. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, Agostini D, Weiland F, Chandna H, Narula J *et al*: **Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study.** *Journal of the American College of Cardiology* 2010, **55**(20):2212-2221.
101. Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, Egashira S, Masaki H, Ashihara T, Fukuyama T: **Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause.** *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1594-9. *Journal of American College of Cardiology* 1995, **26**:1594-1599.
102. Hattori N. SM: **Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically?** *European Journal of Nuclear Medicine* 2000, **2000**(27):1-6.
103. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moyse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D *et al*: **Prognostic Value of Cardiac Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients with Heart Failure.** *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1992, **33**:471-477.
104. Cohen-Solal A, Esanu Y, Logeart D, Pessione F, Dubois C, Dreyfus G, Gourgon R, Merlet P: **Cardiac Metaiodobenzylguanidine Uptake in Patients With Moderate Chronic Heart Failure: Relationship With Peak Oxygen Uptake and Prognosis.** *Journal of American College of Cardiology* 1999, **33**:759-766.
105. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, Hirata A, Asai M, Kusuoka H, Hori M *et al*: **Prognostic significance of cardiac (123I) metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study.** *Heart* 2001, **86**(6):656-660.
106. Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S: **Physiologie**, vol. 6: Georg Thieme Verlag; 2009.
107. Paul M, Wichter T, Kies P, Gerss J, Wollmann C, Rahbar K, Eckardt L, Breithardt G, Schober O, Schulze-Bahr E *et al*: **Cardiac sympathetic**

dysfunction in genotyped patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2011, **52**(10):1559-1565.

108. Kjaer A, Lebech AM, Hesse B, Petersen CL: **Right-sided cardiac function in healthy volunteers measured by first-pass radionuclide ventriculography and gated blood-pool SPECT: comparison with cine MRI.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2005, **25**:344-349.
109. Nichols K, Humayun N, De Bondt P, Vandenberghe S, Akinboboye OO, Bergmann SR: **Model dependence of gated blood pool SPECT ventricular function measurements.** *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2004, **11**(3):282-292.

6 Danksagung

Mit großer Freude habe ich die vorliegende Arbeit beendet und würde mich in diesem Rahmen sehr gerne bei den Personen bedanken, die bei der Entstehung, Durchführung und dem Abschluss meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein größter Dank gebührt meinem Doktorvater und Betreuer, Privat Dozent Dr. med. Sebastian Lehner und meinem Mitbetreuer Dr. med. Andrei Todica. Ich möchte mich für ihre hervorragende, umfassende und kontinuierliche Betreuung im Rahmen dieser Doktorarbeit bedanken. Ihre fachliche Kompetenz, die zahlreichen Hilfestellungen und die ausgezeichnete zwischenmenschliche Atmosphäre haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zusätzlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. Bartenstein und der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Großhadern. Ohne das Engagement des gesamten Teams und die vorliegende Infrastruktur wäre die Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein weiterer Dank gilt auch der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik und der Spezialambulanz für Herzgenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome und plötzlichen Herztod des Klinikums Großhadern. Insbesondere Dr. med. Johannes Siebermair und Privat Dozent Dr. med. Reza Wakili danke ich für ihre zahlreichen Gespräche.

Außerdem bin ich meiner Mama Christine von ganzem Herzen dankbar. Sie hat mir eine ausgezeichnete Grundlage für meinen Lebensweg mitgegeben und mich die gesamte Zeit über unermüdlich gefördert und unterstützt. Auch meinen Freunden und dem Rest meiner Familie gebührt besonderer Dank. Zuletzt möchte ich auch noch Philipp erwähnen, der mich immer zum Lachen bringt. Herzlichen Dank.

7 Lebenslauf

8 Eidesstattliche Versicherung

Schiller, Julia Maria

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Quantifizierung des myokardialen ¹²³I-MIBG
Uptakes und der ventrikulären Pumpfunktion zur Diagnostik der ARVC/D
mittels SPECT/CT“**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Rosenheim, den 18.01.2017