



Medizinische Klinik und Poliklinik I
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Leitung Campus Innenstadt und Ambulanzleiter:
Prof. Dr. med. Stefan Kääh



Leben mit ARVC – Erstes Treffen der Selbsthilfegruppe



Dr. med. Britt-Maria Beckmann

**Spezialambulanz für Herzgenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome
und plötzlichen Herztod**

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Ludwig Maximilians Universität München

ARVC – wie häufig ist sie, was macht sie

- Noch nicht lange bekannt: Erstbeschreibung als „ARVC“ 1982 von Marcus et al.
- Prävalenz ~1 von 2000
- Erstmanifestation zumeist im jungen bis mittleren Erwachsenenalter
- Betroffene Strukturen: V.a. Zell-Zell-Verbindungen, Umbau des Herzmuskelgewebes durch Fett- und Bindegewebe
- 2 Hauptgefahren: a) Rhythmusstörungen
 - » b) Pumpversagen

Forschungskooperation mit AG Wölfel

Prof. Jens
Waschke
Institutsleiter



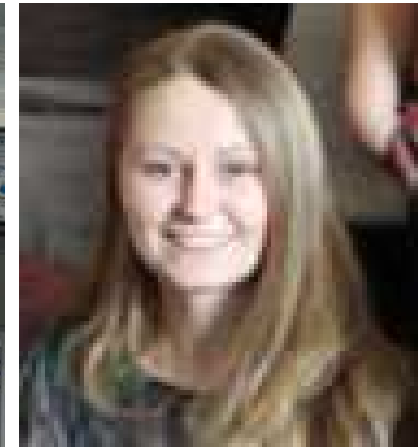
Dr. Angela Wölfel
Wissenschaftlerin



Angelika
Antonius
MTA



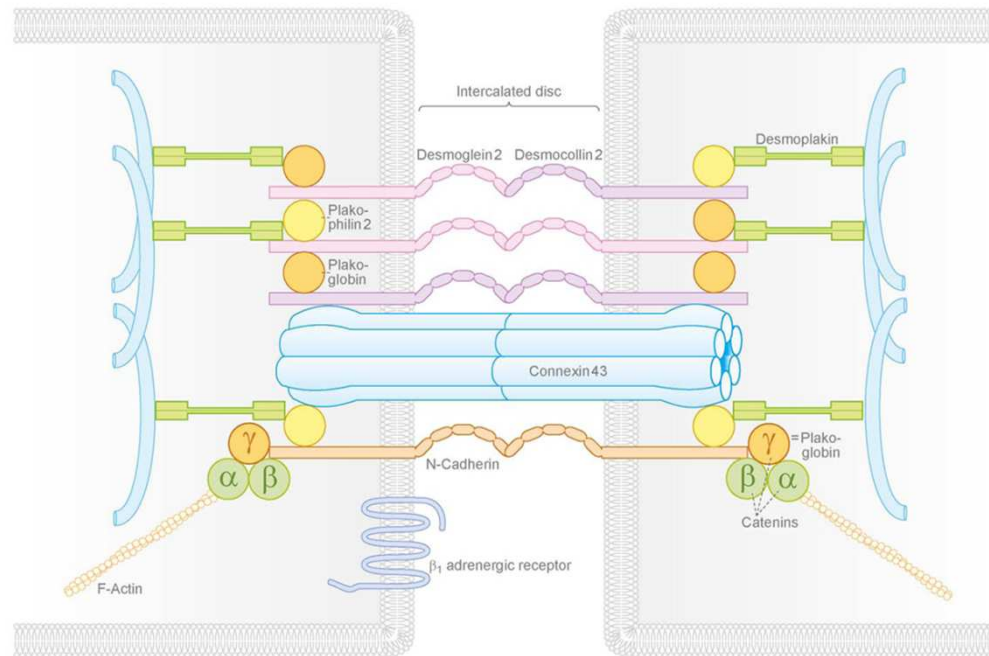
Camilla
Schinner
Doktorandin



AG Wölfel

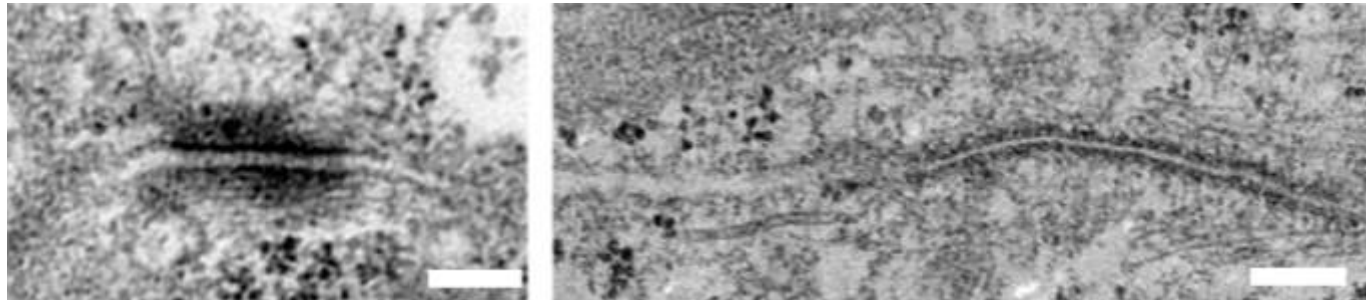
Anatomische Anstalt
Prof. Jens Waschke

ARVC ist eine Erkrankung der Zellkontakte im Herzen

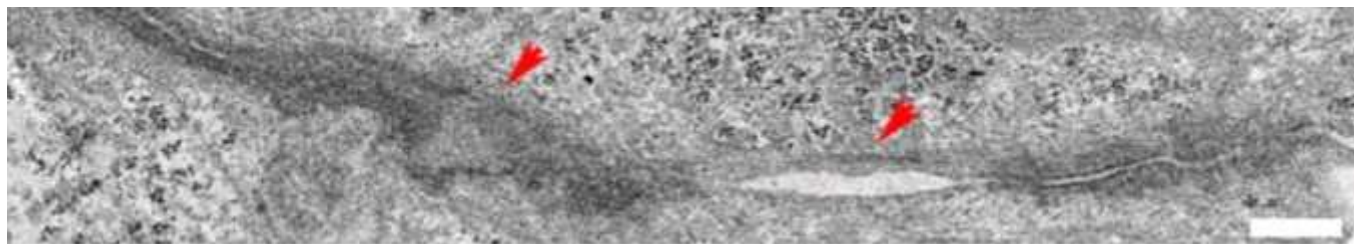


Spezielle Zell-Zell-Kontakte im Herzen – sogenannte Glanzstreifen – vermitteln den Zusammenhalt, die elektrische Erregungsausbreitung und Signalprozesse. Die Komponenten dieser Verbindung sind bei ARVC-Patienten häufig durch Mutationen verändert.

normale Zellkontakte in Herzzellen



gestörte Zellkontakte



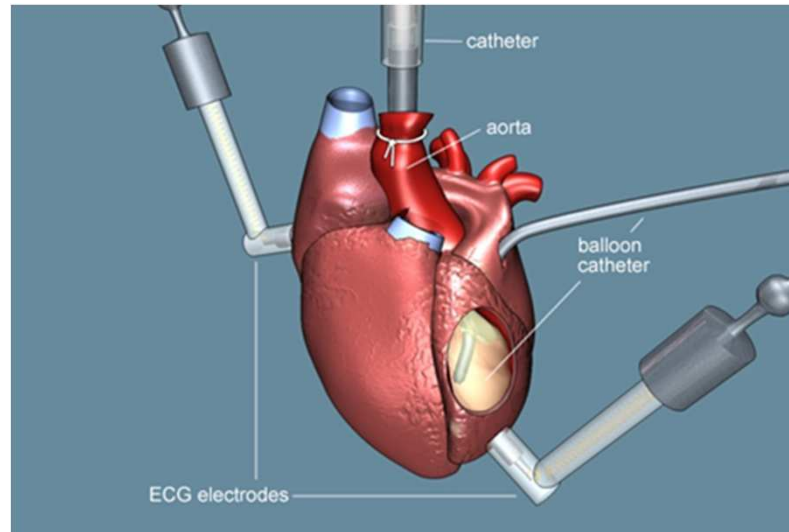
Desmoglein 2 ist wichtig für den Zell-Zusammenhalt

In unserem Versuch werden Herzzell-Verbände geschert.

Geschwächte Zellverbindungen resultieren in vielen Fragmenten.

Eine Hemmung der Desmoglein 2-Verbindung zwischen Zellen (experimentelle ARVC) führt zu einer Fragmenterhöhung.

Diesen Effekt können wir durch ein experimentelles Peptid ausschalten und so die Herzzellverbindung stärken.



Explantierte Mauserzen können experimentell für mehrere Stunden am Leben gehalten werden. In diesem Modell konnten wir zeigen, dass eine Störung der Desmoglein 2-Verbindung zwischen Herzzellen auch zu einem verminderten Ansprechen der Herzen auf Adrenalin führt. Adrenalin ist im Körper für die Verstärkung der Herzfunktion bei körperlicher Aktivität zuständig. Unser Peptid konnte auch hier diesen Effekt nach Desmoglein 2 Hemmung verbessern.

ARVC Begriff

Passendere Bezeichnung:

AVC:

Arrhythmogene ventrikuläre Kardiomyopathie,

denn häufig ist der linke Ventrikel auch allein betroffen.

Spezialambulanz der LMU: ARVC/AVC-Patienten

35 Familien mit insgesamt ca. 90 Patienten

Mittleres Alter 36 ± 18 Jahre (0-84)

Defi: 20 Patienten (22%)

Herztransplantation: 3 (3%)

In 6 Familien erfolgte die Diagnose nach einem plötzlichen Tod
einer/eines jungen Angehörigen

Grundlagen der genetischen Diagnostik bei ARVC/AVC

- Nicht jeder „Genträger“ wird erkranken
- Trotz gleicher Mutation kann der Verlauf sehr unterschiedlich sein
- Viele 100 Mutationen auf > 12 Genen bekannt
- Erstmanifestation der Erkrankungen in *jedem Lebensalter* (!) möglich, meistens jedoch im mittleren Erwachsenenalter
- Relativ viele unklare genetische Befunde
- Sehr selten ist der exakte Genbefund hilfreich bei Risikoeinschätzung

Nur in ca. 50-60% der Familien wird eine ursächliche Mutation gefunden, falls nicht, schliesst das eine familiäre Erkrankung nicht aus

Welchen Nutzen hat ein „positiver“ Genetikbefund für den bereits *klinisch Betroffenen, also den bereits Erkrankten?*

gar nicht so großen Nutzen für ihn selbst:

evtl. Diagnosesicherung (molekulares Substrat),

allerdings ermöglicht der Befund ggf. ein „erleichtertes“ Familienscreening.

**Welchen Nutzen/Folge hätte ein „positiver“
Genetikbefund für den *asymptomatischen*
Angehörigen?**

Meidung von intensiven sportlichen Aktivitäten

und

Regelmässige
kardiologische
Kontrolluntersuchungen
mit Risikostratifizierung

Gentest

-> was gilt für nicht-einwilligungsfähige Patienten ?

- **Diagnostische** genetische Untersuchung
(bestätigt ggf. einen konkreten klinischen Verdacht)
- **Prädiktive** genetische Untersuchung
(Untersuchung bei „gesundem“ mit momentan unauffälligen klinischen Befunden)

Prädiktive genetische Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen

Prädiktive genetische Untersuchungen sind verboten, Ausnahmen:

Eine prädiktive genetische Untersuchung **kann** zulässig sein um präventive Maßnahmen einzuleiten, oder um Belastungen durch weitere Untersuchungen zu vermeiden

Für Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter auftreten und für die keine Präventionsmaßnahmen möglich sind, liegen diese Voraussetzungen **nicht** vor. Das gebietet der **Respekt vor dem Recht auf Nichtwissen** und der künftigen Entscheidungsautonomie des Kindes bzw. des Jugendlichen **auch bei einem entgegenstehenden, dringenden Wunsch der Eltern.**

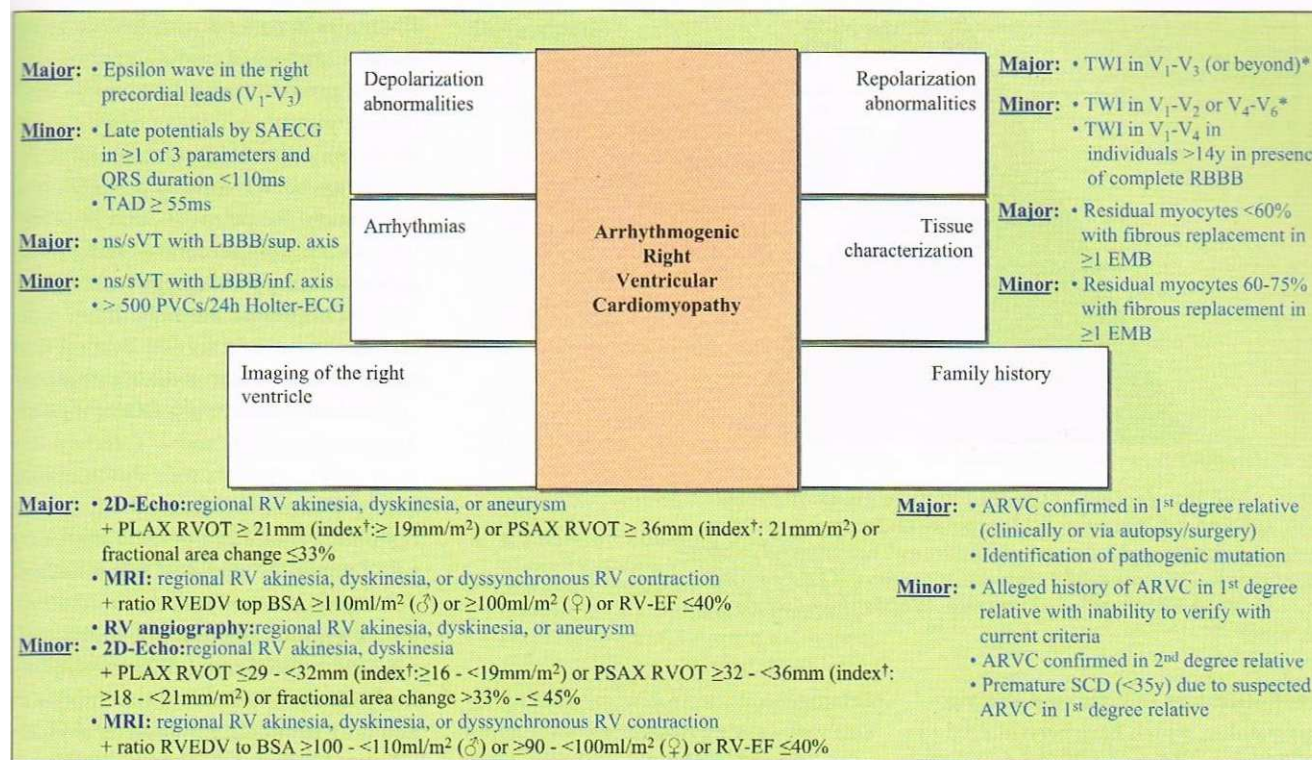
Gentests bei diesen potentiell tödlichen, häufig aber gut behandelbaren Erkrankungen können sehr wertvoll sein, aber:

2. ..genetic testing is ***just one piece of the diagnostic puzzle*** that a physician needs to look at.

3. ... be a wise user and an ***even wiser interpreter*** of genetic test results so that wise decisions can be rendered for those patients and families being evaluated with respect to the presence or absence of one of these potentially lethal yet highly treatable genetic cardiomyopathies/channelopathies.

Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC)

Modifizierte TASK Force Kriterien



Definitive Diagnose: 2 Major- oder 1 Major- und 2 Minor- oder 4 Minor-Kriterien

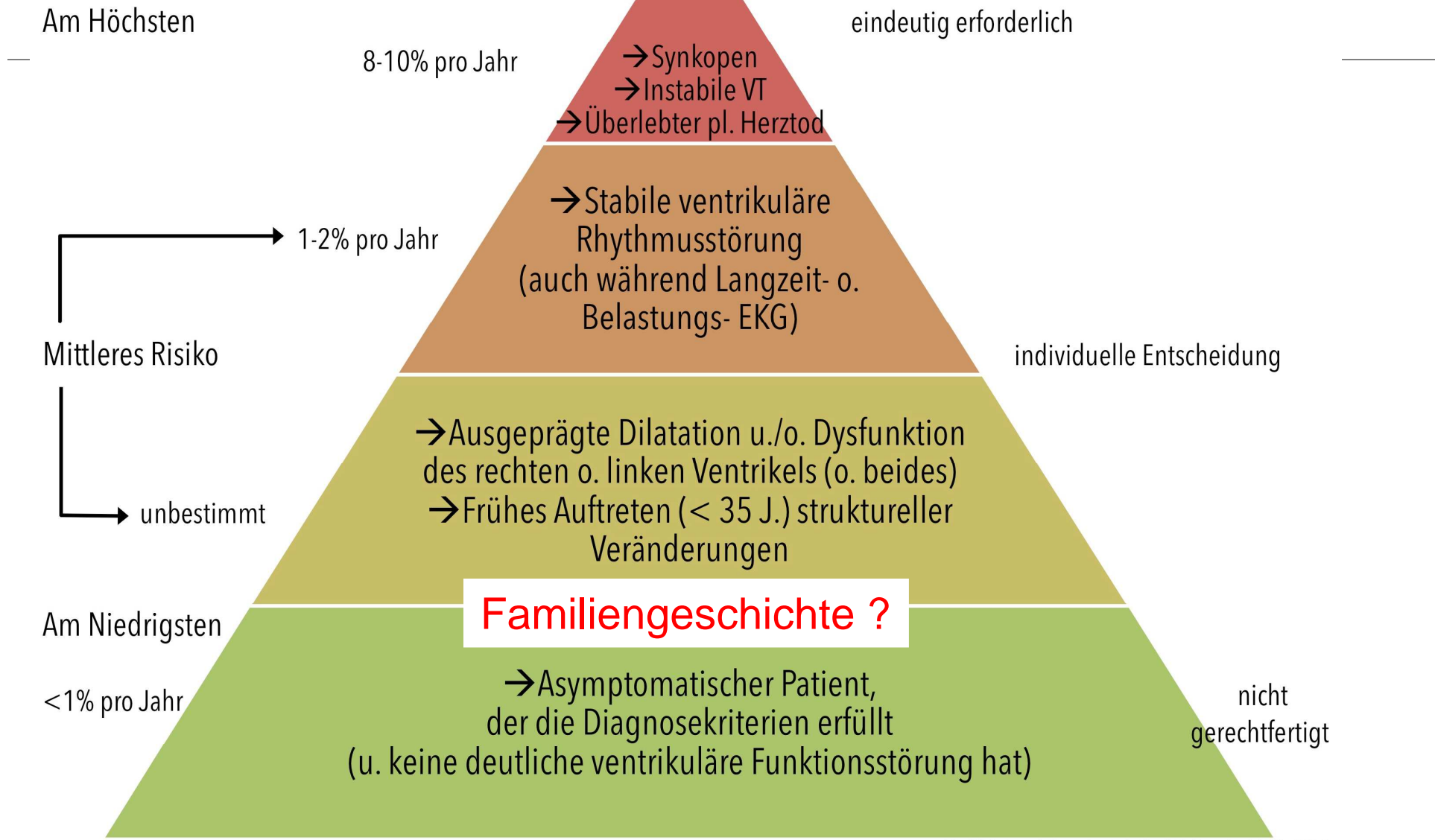
Grenzwertige Diagnose: 1 Major- und 1 Minor- oder 3 Minor-Kriterien

Mögliche Diagnose: 1 Major – oder 2 Minor-Kriterien

aus verschiedenen Kategorien !

Risiko für Arrhythmien

ICD- Implantation



Modifiziert nach Corrado et al., Card Elektrophysiol Clin 2011

Modifiziert nach Corrado et al., Card Elektrophysiol Clin 2011

Empfehlungen: ARVC/AVC und Sport

Keinen Wettkampfsport

***Keine intensiven sportlichen Aktivitäten wie z.B. :
Basketball, Eishockey, Sprinten, Tennis (Einzel).***

Kein Training mit freien Gewichten, Reiten, Tauchen, Schnorcheln (gefährlich bei Ohnmacht!)

Möglichst meiden oder nur mit Vorsicht: Radfahren oder Tennis (Doppel), Skifahren

Erlaubt: Golf, Billiard, Bowling, Cricket, Curling, (evtl. Langlauf)

Therapeutische Grundlagen

Je nach Ausprägung der Erkrankung :

Sport nur sehr moderat

Betablocker

Sotalol/Amiodaron

Defibrillator

Im Einzelfall: Ablation

Sehr selten Herztransplantation

Herausforderungen für Ärzte und Patienten

1. Diagnosestellung (Erkennung/DD)
2. Risikostratifizierung

Wie lässt sich mit der Erkrankung leben?

Je nach Ausprägung der Erkrankung :

- mit wenigen Einschränkungen (keine intensive sportlichen Aktivitäten und regelmäßige Kontrolluntersuchungen sowie ggf. Medikamenten)

- Ggf. Beachtung bei der Berufswahl (keine körperlich sehr belastenden Tätigkeiten, Achtung bei Eigen- u./o Fremdgefährdung bei Synkopen)

bzw.

angepasst an Belastungsfähigkeit bei schwererem Verlauf

Befragung von 11 von einem Arrhythmiesyndrom betroffenen Kindern, ob ihre Erkrankung auch irgendwelche Vorteile bietet (Fragebogen):

4 der 11 betroffenen Kinder antworteten klar mit „nein“

aber:

7 der betroffenen Kinder konnten immerhin irgendeinen Vorteil sehen:

„Ja ich muss nicht viel Sport machen :-)“

„keine schlechten Sportnoten“

„Sportlehrer fordert mich nicht mehr so“

„Ein bisschen, da ich selber nicht gerne Schwimmunterricht habe“

„Außer dem Vorteil, dass ich beim Schwimmunterricht nicht mitmachen muss, finde ich keinerlei Vorteile. „

„Steuervorteile“

...

Befragung von 11 von einem Arrhythmiesyndrom betroffenen Kindern, ob es irgend etwas gibt, was hilft, um mit ihrer Erkrankung zu leben

„Meditation“

„Nehme die Krankheit nicht auf die leichte Schulter, auch wenn man sie nicht spüren kann. „“

„Es ist nicht schlimm :-“

„Probieren ein normales Leben zu führen“

„Glaub nicht.“

„Nicht direkt.“

„Immer nach vorne schauen :-“

„Nicht an die Erkrankung laufend denken, und das beste aus seinem Leben machen.“

„Eigentlich nicht. Aber man sollte sich einfach nicht zu viele Gedanken darüber machen. Ich persönlich vergesse immer wieder, dass ich diese Krankheit habe. Außerdem ist mir noch nie was passiert, weil die Erkrankung nur genbedingt ist, da sollte man sich vor allem als Kind nicht so viel drum kümmern.“

„Nicht immer daran denken!“



der Vorhang ist zu und alle Fragen offen. [...]

sehr frei nach Berthold Brecht

Haftungsausschluss:

Die Präsentation ersetzt in keinem Fall eine persönliche Beratung, Untersuchung oder Diagnose durch einen Spezialisten.

Die bereit gestellten Informationen und Inhalte dienen der allgemeinen, unverbindlichen Information.

Ihr eigener Verlauf und Ihre eigenen Empfehlungen können im Einzelfall erheblich abweichen.

Die zur Verfügung gestellten Inhalte sind sorgfältig erarbeitet und entsprechen dem bei Zeitpunkt der Erstellung aktuellen Stand der Wissenschaft.

Die Kenntnisse in der Medizin sind jedoch ständig im Fluss, sodass sich diese im Verlauf ändern können.