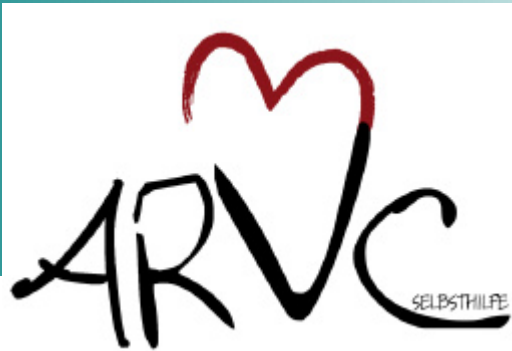


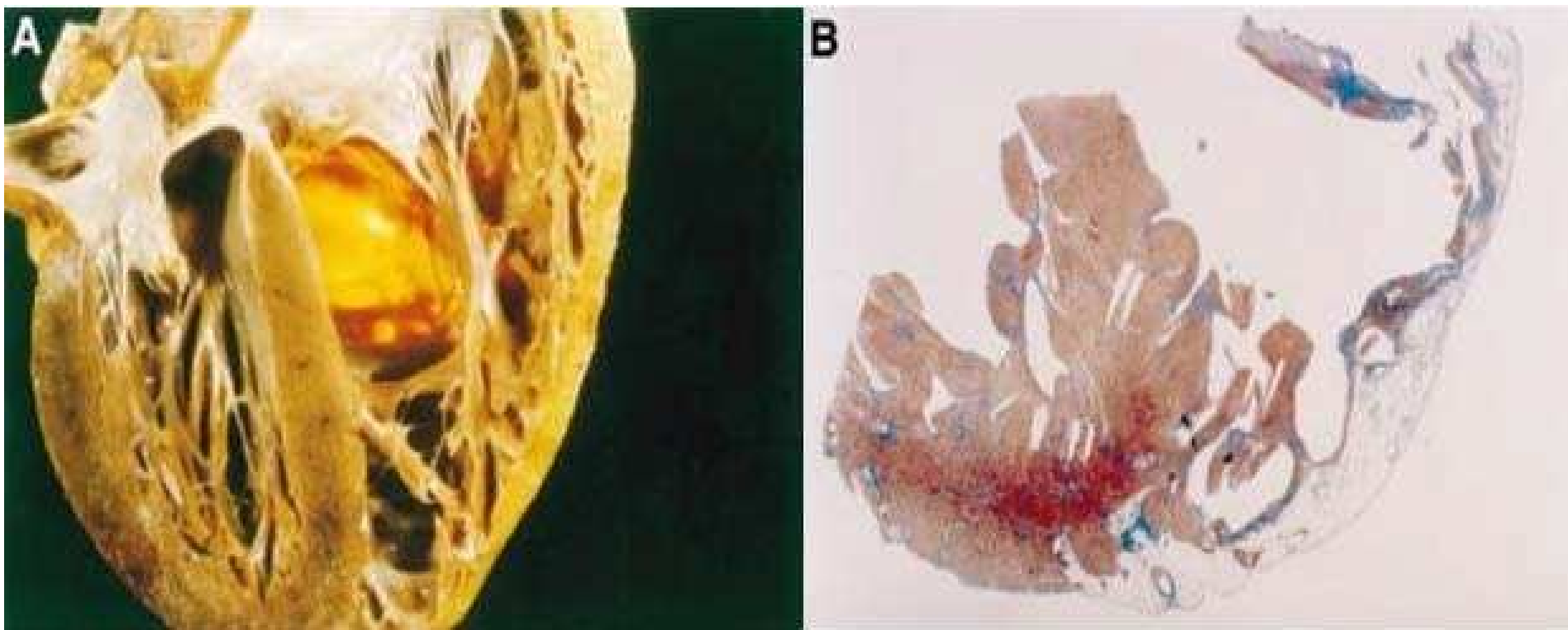
ARVC-Selbsthilfe trifft Fachwissen



Einführung

Prof. Dr. med. Andrea Baessler
Universitäres Herzzentrum Regensburg

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)



Albakri A, Clin Med Invest 2018

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

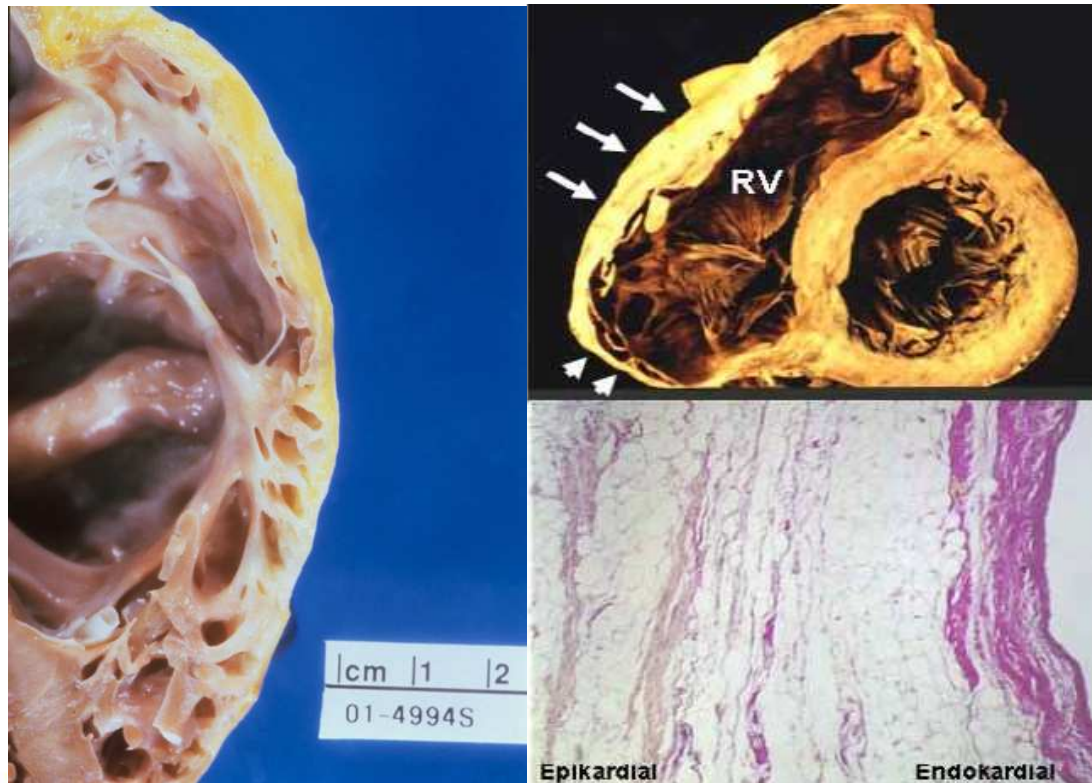
Epidemiologie

- Prävalenz 1:2000-1:5000 – seltene Erkrankung mit familiärer Häufung
- Kardiomyopathie v.a. des rechten Ventrikels – **wichtige Ursache für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod.**
- Linksventrikuläre Beteiligung/linksdominante Form wird beobachtet – Arrhythmogene Kardiomyopathie (AC).
- Besondere Bedeutung bei vermeintlich gesunden jungen Patienten und v.a. (Ausdauer-)Sportlern – Sport als entscheidender Risikofaktor
- Diagnosestellung in 80% <40 Jahren, ♂:♀ ~2,5:1

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

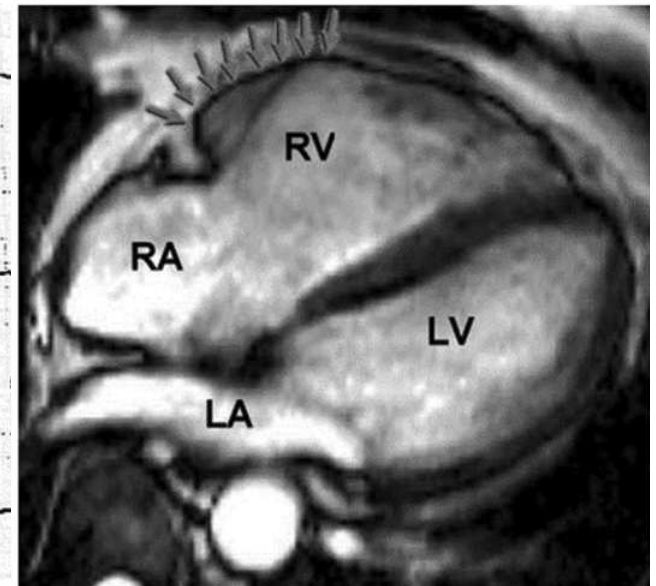
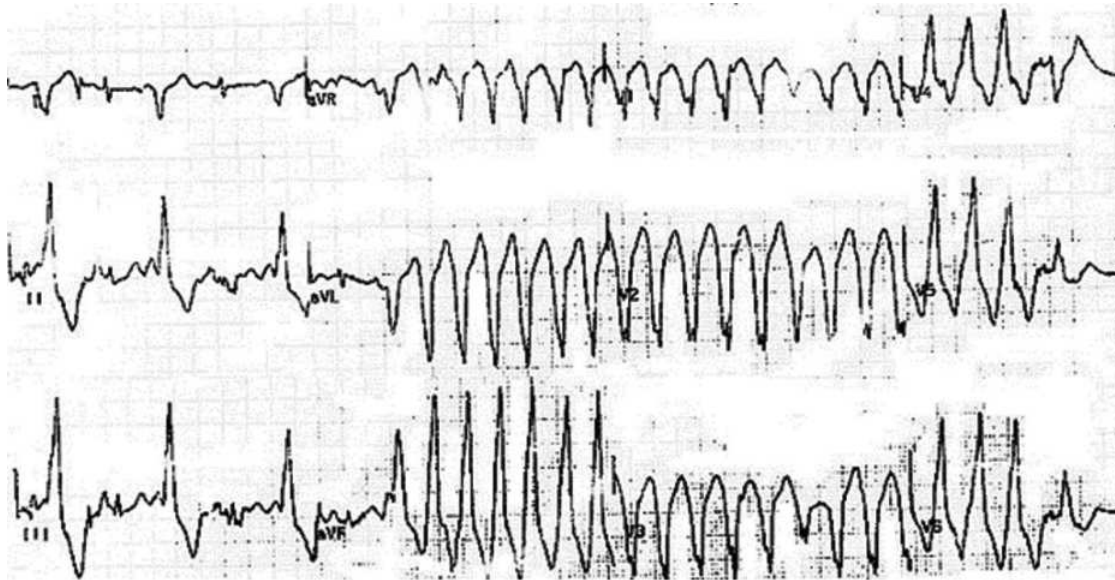
Pathologie

- Charakteristisch ist Infiltration des rechtsventrikulären Myokards durch Fettgewebe und Fibrose (**fibrolipomatösen Degeneration**).
- **Elektrische** und **strukturelle** Auffälligkeiten des rechten (linken) Ventrikels.



Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

- **Häufige Erstmanifestation** ventrikuläre Tachykardien mit LSB-Konfiguration (als Hinweis auf den Ursprung aus dem RV).
- **Morphologisch** Dilatation des RV (LV), Aneurysmen, Dyskinesien der freien RV-Wand, RV-Spitze und RVOT, regionale Wandausdünnung, Kontraktionsstörungen, Hypertrabekularisierung.

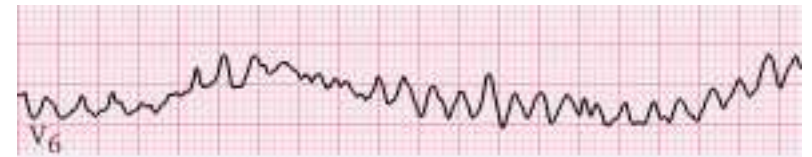
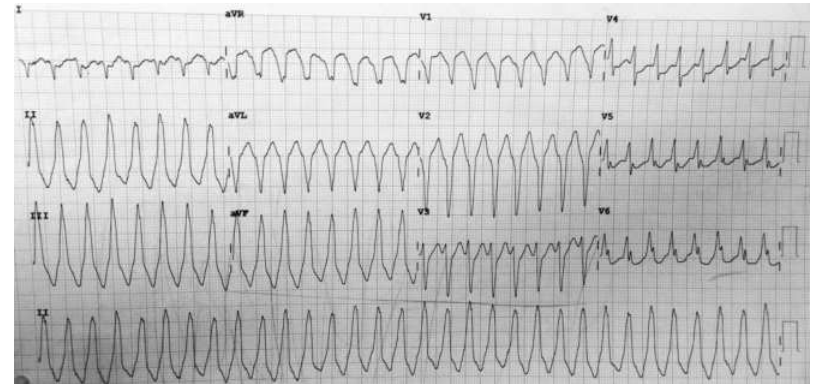


Delmar & McKenna, Circ Res, 2010

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Klinik

- Palpitationen 57 %
- (Prä)Synkope 21 %
- Brustschmerz 19 %
- Plötzlicher Herzstillstand 11 %
- Dyspnoe / Herzinsuffizienz 6 %



Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Häufige Trigger

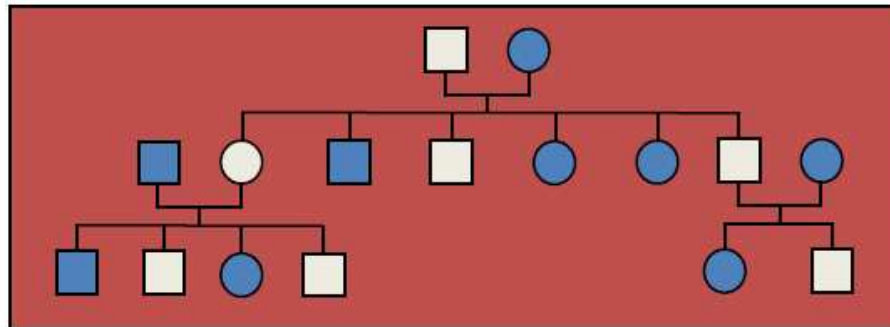
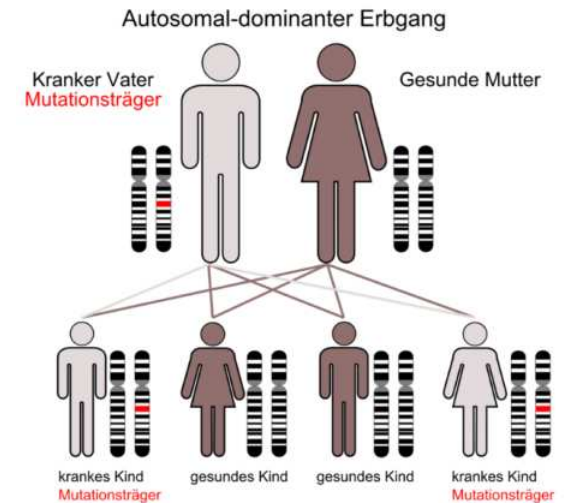
- Dehnungsreize/ mechanischer Stress auf den RV wie bei intensivem Training oder Leistungs-/Wettkampf-Sport
- Katecholaminerger Stress
- Myokarditis



Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Genetik und Pathophysiologie

- 50% positive Familienanamnese
- Autosomal-dominante Vererbung (~50 % der Nachkommen erben die Mutation)
- unvollständige Penetranz, variable Expressivität



Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

- Genetische Heterogenität mit mehreren Loci auf versch. Chromosomen
- > 10 verschiedene Formen der ARVC
- > 90% der Mutationen in 5 Genen des Desmosoms

Tab. 1 Molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)

Type of ARVC	Mode of inheritance	Chromosomal locus	Gene	Year of publication
ARVC-1	Aut.-dominant	14q24	TGF- β 3	2005
ARVC-2	Aut.-dominant	1q42-q43	RyR2	2001
ARVC-3	Aut.-dominant	14q12-q22	?	
ARVC-4	Aut.-dominant	2q32	?	
ARVC-5	Aut.-dominant	3p23	TMEM43	2008
ARVC-6	Aut.-dominant	10p14-p12	?	
ARVC-7	Aut.-dominant	10q22.3	?	
ARVC-8	Aut.-dominant	6p24	DSP	2000
ARVC-9	Aut.-dominant	12p11	PKP-2	2004
ARVC-10	Aut.-dominant	18q12.1-12.2	DSG-2	2006
ARVC-11	Aut.-dominant	18q12.1	DSC-2	2006
ARVC-12	Aut.-dominant	17q21	JUP	
Naxos disease	Aut.-recessive	17q21	JUP	2000
Carvajal syndrome	Aut.-recessive	6p24	DSP	2000
<i>Potential additional disease-causing genes</i>				
Desmin	?	2q35	DES	2010
Titin	?	2q31	TTN	2011
Lamin A/C	?	1q21.2-q21.3	LMNA	2011
Striatin	?	17	STR	2010

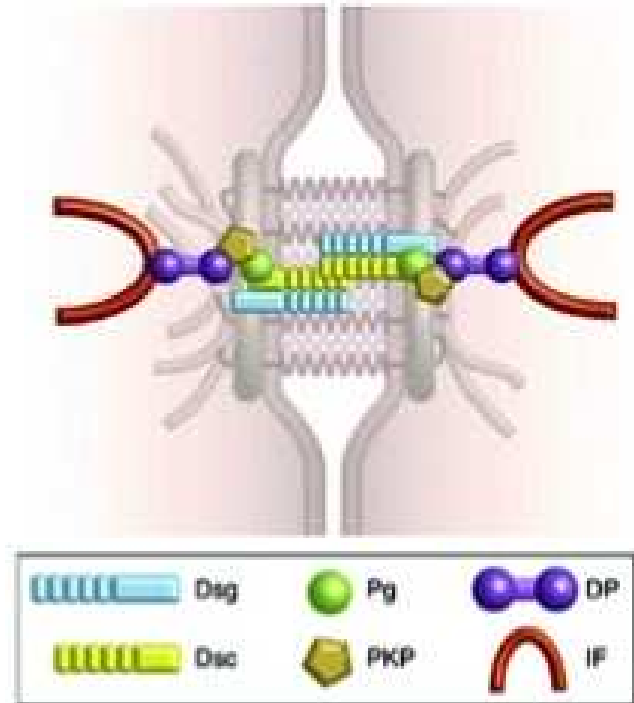
Aut autosomal, DES desmin, DSC-2 desmocolin-2, DSG-2 desmoglein-2, DSP desmoplakin, JUP plakoglobin, LMNA lamin A/C, PKP-2 plakophilin-2, RyR2 cardiac ryanodine receptor, TGF- β 3 transforming growth factor β 3, TMEM43 transmembrane protein 43, TTN titin, STR striatin

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

- **Genetische Basis:** Mutationen in Genen von **desmosomalen Zellkontakt- und Signal-Proteinen**, relevant für die **mechanische Stabilität** des Herzmuskels und die **Vernetzung der Zellen** (inter- und intrazelluläre Kommunikation).

3 Hauptgruppen desmosomaler Proteine:

- 1) **Desmoglein-2, Desmocollin** - desmosomale Cadherine (transmembranöse Proteine)
 - 2) **Desmoplakin** - Plakine, die an **intermediäre Filamente** (im Herz Desmin) binden
 - 3) **Plakoglobin, Plakophilin-2** - Armadillo-(Linker) Proteine, die Interaktionen zw. Cadherinen und Desmoplakin vermitteln
- Weitere Gene, die die Expression der o.g. modulieren (TGF- β 3, TMEM43, RYR2).

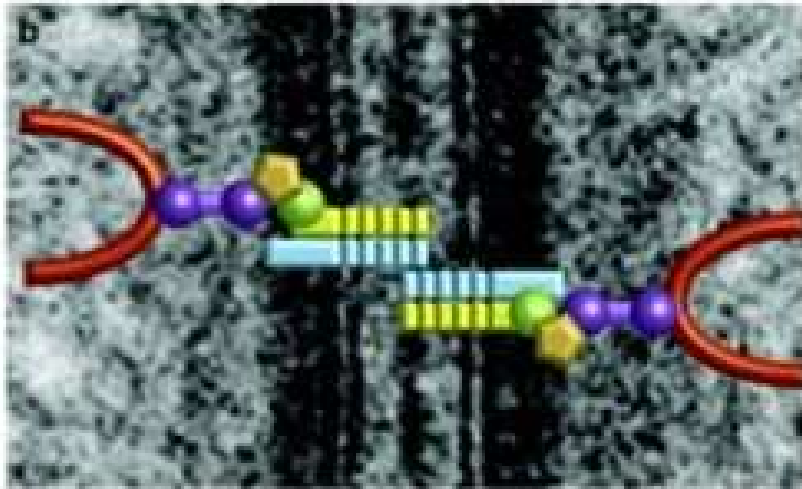


*Delmar & McKenna, Circ Res, 2010; Corrado et al., Heart, 2011
Brooke et al., J Pathol, 2012*

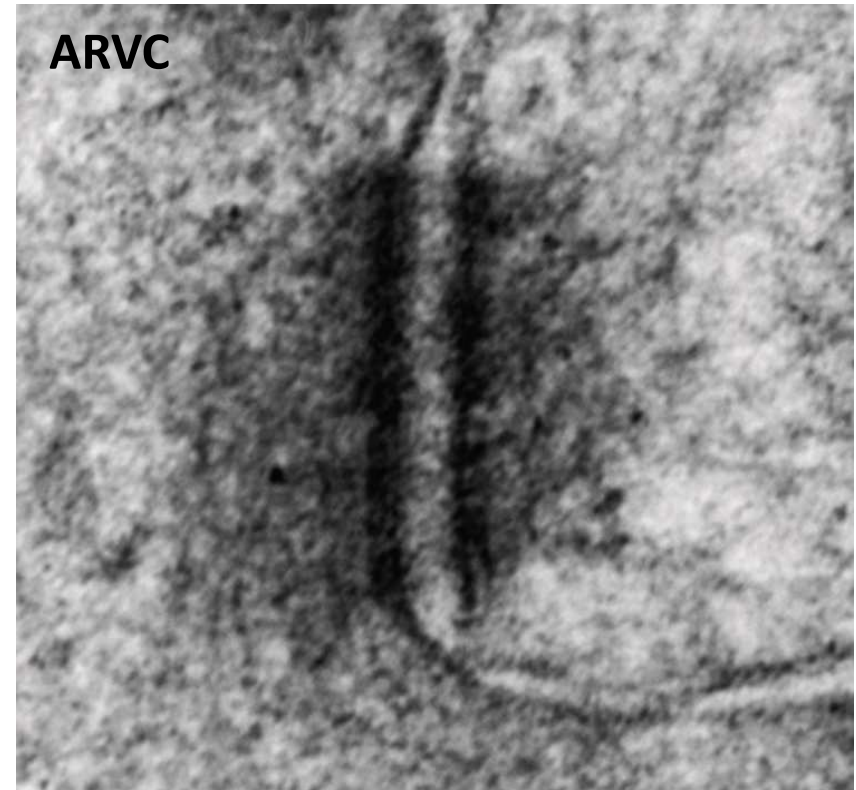
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

- Die Genmutationen verursachen eine Störung der Integrität des Zellverbandes und der Signaltransduktion resultierend in einem **Zellkontaktschaden**.

Desmosom

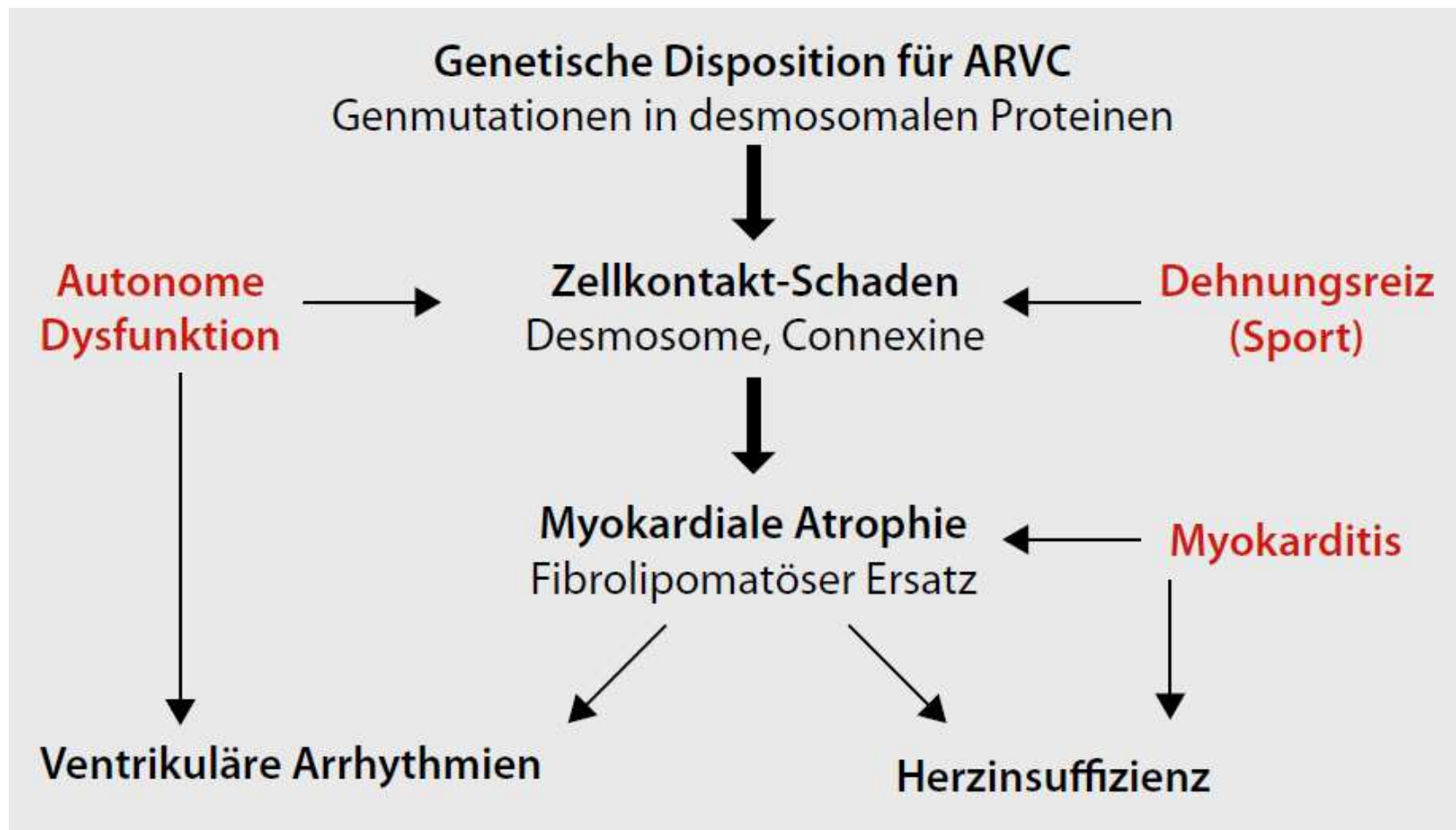


Am häufigsten betroffen:
**Plakophilin-2 (70% bei familiärer Form,
45% bei Nichtverwandten)**



*Delmar & McKenna, Circ Res, 2010; Corrado et al., Heart, 2011
Brooke et al., J Pathol, 2012*

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

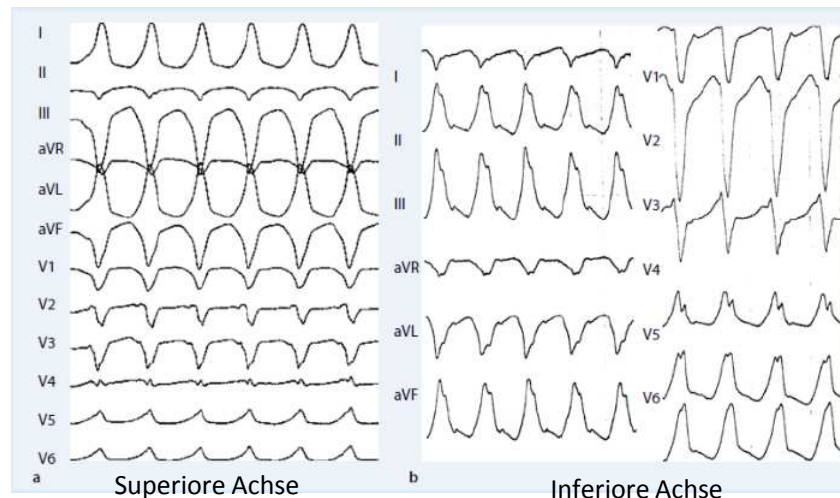


Wichter und Paul, Kardiologie, 2014

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Leitbefunde

- Ventrikelarrhythmien mit LSB-Morphologie, typ. belastungsinduziert
- bei jungen scheinbar herzgesunden Patienten, häufig Sportlern
- Synkopen, plötzlicher Herztod
- positive Familienanamnese
- strukturelle/funktionelle Störungen des RV (LV)
- EKG-Veränderungen rechtspräkordial ($QRS\hat{I}_{V1-3}$, T-Inversion, ϵ -Welle)



Wichter et al. Der Internist 2004