

Patienteninformation

Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

(ARVC; auch: Arrhythmogene [unklassifizierte] Kardiomyopathie (ACM bzw. AUCM)

Orphanet (www.orpha.net): ORPHA247, 217656, 293888, 293899, 239910

1. Das normale, gesunde Herz

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, das durch eine Herzscheidewand in eine rechte und eine linke Hälfte unterteilt ist. Die rechte Hälfte übernimmt den Bluttransport zwischen Herz und Lunge (Lungenkreislauf), die linke zwischen Herz und übrigen Körper (Körperkreislauf).

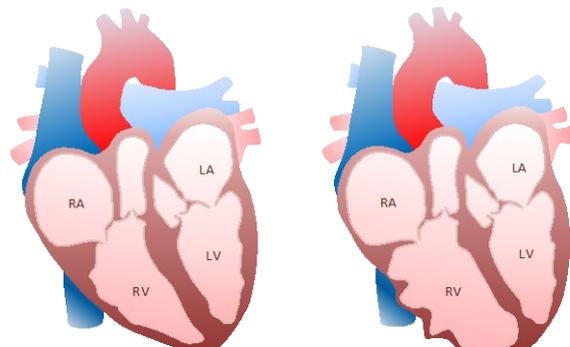
Beide Herzhälften sind durch Herzklappen unterteilt in einen Vorhof (*Atrium*) und eine (Haupt-)Kammer (*Ventrikel*). Um das Blut zu pumpen (Vorhof > Hauptkammer > Kreislauf), schlägt ein gesundes Herz in Ruhe 50-100 mal pro Minute. Ausgelöst und kontrolliert wird der Herzschlag durch einen elektrischen Impuls im Sinusknoten (Herzschrittmacher), der anschließend zu den Vorhöfen und dann über *AV-Knoten*, *His-Bündel* und *Purkinje-Fasern* auf die Kammermuskulatur geleitet wird, die sich dann organisiert zusammenzieht und so das Blut in die beiden Kreisläufe pumpt. Nach jeder Herzerregung und rhythmischen Muskelkontraktion bildet sich die elektrische Erregung zurück und die Kammermuskulatur entspannt sich, um sich erneut mit Blut zu füllen.

Mittels EKG und Herzultraschall können diese Vorgänge und die Anatomie des Herzens in Ruhe oder unter körperlicher Belastung beurteilt werden.

2. Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) bzw. Arrhythmogene [unklassifizierte] Kardiomyopathie (ACM bzw. AUCM)

Die ARVC ist eine strukturelle Erkrankung mit Umbau der Herzmuskulatur (Kardiomyopathie) und betrifft hierbei hauptsächlich die rechte Herzhauptkammer (RV; „rechtsventrikulär“). Mitunter kann aber auch die linke Hauptkammer (LV; „linksventri-

„kulär“) oder beide Hauptkammern („biventrikulär“) betroffen sein. Auch die Herzvorhöfe können verändert sein. Die Erkrankung wird verkürzt auch Arrhythmogene Kardiomyopathie (ACM) genannt, da durch die Strukturveränderungen der Herzmuskulatur – die im Mikroskop durch Fett- und Bindegewebeinlagerung charakterisiert sind – *Herzrhythmusstörungen* aus den Hauptkammern resultieren können. Auch kann später eine *Herzmuskelschwäche* (Insuffizienz) auftreten, die umschrieben, d.h. eine kleine Region betreffend, sein kann. Ursächlich sind erbliche Störungen von Proteinen, die für den Kontakt zwischen Herzmuskelzellen (sog. Desmosome) verantwortlich sind. Ist dieser Kontakt geschwächt, weichen die Herzmuskelzellen auseinander, werden schwach und sterben ab. In diesen Bereichen entstehen umschriebene, lokale Entzündungen und die Herzmuskelzellen werden durch Narben- und Fettgewebe ersetzt. Dadurch wird die Struktur und Funktion des (rechten) Herzmuskels beeinträchtigt; die veränderten Herzwände sind pumpschwach und neigen zu Herzextraschlägen bzw. Herzrhythmusstörungen.



Links: das normale Herz. Rechts: Herz mit ARVC. R, rechts; L, links; A, Atrium (Vorhof, Vorkammer), V, Ventrikel (Hauptkammer). Bei der ACM bzw. AUCM kann der LV ähnlich wie der RV verändert sein. Auch können beide Hauptkammern (RV, LV) betroffen sein.



3. Häufigkeit und Vererbung

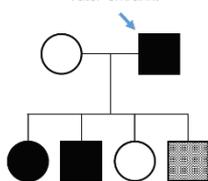
Die ARVC gehört zu den sog. Seltenen Erkrankungen (siehe Orphanet), d.h. ca. jede 2.000 – 5.000 nicht-verwandte Person ist betroffen (sog. Prävalenz oder Fallanzahl). Es handelt sich bei der ARVC in der Regel um eine Erbkrankheit, d.h. Ursache ist genetisch bedingt und an Nachkommen vererbbar. Meist sind mehrere Familienmitglieder, jedoch individuell unterschiedlich in der Krankheitsausprägung und Symptomen, betroffen.

Mutationen, d.h. krankheitsverursachende Veränderungen in der Erbinformation (DNA-Sequenz) von ARVC-ursächlichen Genen, finden sich immer bei allen Betroffenen einer Familie und sind für diese jeweils spezifisch ("Jede Familie hat ihre eigene Mutation"). Jedes ARVC-Gen ist immer 2x im Erbgut vorhanden; die Wahrscheinlichkeit, dass ein verändertes ARVC-Gen* von dem erkrankten Elternteil an einen Nachkommen weitergegeben wird, ist damit rein statistisch ("gemittelt") 50%.

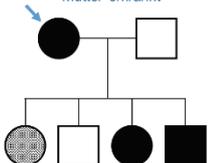
Die meisten genetischen ARVC-Unterformen (>10 verschiedene) sind autosomal (= geschlechts-unabhängig) dominant vererbt, d.h. das *Vorkommen eines veränderten ARVC-Gens* (bzw. einer Mutation)* reicht aus, um die Erkrankung zu verursachen.

Seltener sind autosomal-rezessive oder digene Formen (*zwei Mutationen* vorliegend; < 5%) oder Neumutationen (beide Eltern ohne Mutation; < 1%).

Autosomal-dominanter Erbgang:
Vater erkrankt



Autosomal-dominanter Erbgang:
Mutter erkrankt



Stammbaum oben: Vater (eckig, schwarz) erkrankt; Tochter #1 (rund, schwarz), Sohn #1 (eckig, schwarz) erkrankt und Sohn #2 (eckig, grau) leicht erkrankt. Gesund sind die Mutter (rund, weiß) und Tochter #2 (rund, weiß).

Stammbaum unten: Mutter (rund, schwarz) erkrankt; Tochter #1 (rund, grau) leicht erkrankt, Sohn #1 (eckig, weiß) und Vater gesund, Tochter #2 (rund, schwarz) und Sohn #2 (eckig, schwarz) erkrankt.

Nachkommen ohne die familiäre Genmutation ('gesund') können die Erkrankung nicht an ihre Nachkommen weitergeben bzw. vererben.

Typischerweise sind die EKG-, Herzultraschall-Veränderungen und ARVC-Symptome, d.h. die Krankheitsausprägung der jeweiligen Mutations-träger (in dunkel), innerhalb einer Familie unterschiedlich (sog. variable Krankheitsexpressivität) und von zusätzlichen Faktoren abhängig (s.u.).

4. Symptome bei ARVC/ACM/AUCM

Eine ARVC kann zunächst völlig ohne Symptome verlaufen, sich aber mit der Zeit verschlechtern. Die abnorme elektrische Aktivität bei der Erkrankung kann zu Herzstichen in Ruhe oder Belastung oder zu Herzrhythmusstörungen führen, die als Herzklopfen, Herzrasen, Benommenheit und sogar Bewusstlosigkeit wahrgenommen werden. Ein vermindertes Pumpvermögen des Herzmuskels (insbesondere der rechten Herzkammer) kann Flüssigkeitsansammlungen im Körper verursachen, die Schwellungen von Fußknöcheln, Beinen und Bauch und auch Kurzatmigkeit, d.h. eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, bewirken können.

5. Diagnose

Die Diagnose einer ARVC/ACM/AUCM ist zunächst auf dem Herzultraschall beruhend, wo Herzfunktion und Herzkammergrößen beurteilt werden. Zusätzlich finden sich EKG-Auffälligkeiten in Ruhe und/oder unter Belastung.

Die Diagnose ARVC/ACM/AUCM wird dabei anhand von standardisierten Haupt- und Nebenkriterien ("TFC", Task Force Kriterien) gemacht.

Bei auffälligen Befunden wird mitunter eine zusätzliche Bildgebung (Kardio-MRT, mit Kontrastmittelgabe) oder eine invasive Herzkatheteruntersuchung (Darstellung der Herzkrankgefäße, Kreislaufdruckmessungen) mit Biopsie erforderlich. Mit einer Blutentnahme können weitere Ursachen (z.B. Stoffwechselerkrankungen, Herzmuskelentzündung, etc.) erkannt werden.

Die eigene Krankengeschichte (Anamnese), Familienanamnese (plötzlicher Herz-/Kinds-/Badetod,



andere Familienmitglieder mit ARVC/ACM oder Defibrillator) sowie die körperliche Untersuchung wie die gezielte kardiologische Untersuchung können hinweisend für ein ARVC/ACM sein.

*** Manchmal, insbesondere im frühen Stadium, kann die Diagnose schwierig sein: die Herzkammer ist noch nicht wesentlich vergrößert, jedoch etwas in der Pumpfunktion beeinträchtigt („hypokinetisch“) oder auffallend von Herzrhythmusstörungen oder Extraschlägen betroffen. Diese Phase wird auch als „Arrhythmogene (unklassifizierte) Kardiomyopathie (A(U)CM) bezeichnet.

5.1 Das Ruhe-EKG

Über Elektrodenpflaster (6x Brustkorb, 2x Arme, 2x Beine), die über Kabel an das EKG-Gerät angeschlossen sind, wird die Herzaktivität der Vorhöfe und Hauptkammern in 12 verschiedenen Ableitungen hochauflösend und kontinuierlich registriert und neben der Herzfrequenz, dem Herzrhythmus (Extraschläge ja/nein, Herzrhythmusstörungen ja/nein) auch Herzzeitintervalle (z.B. QT-Intervall) und das Aussehen einzelner EKG-Komponenten (z.B. T-Welle, elektrischer Lagetyp des Herzens) beurteilt.

Bei Patienten mit ARVC können im Ruhe-EKG negative T-Wellen, ϵ -Potentiale, Extraschläge aus den Hauptkammern oder gar Herzrhythmusstörungen aufgezeichnet werden.

5.2 Das Belastungs-EKG

Es handelt sich um ein 12-Kanal-EKG unter Belastung (meist Ergometer/Fahrrad); Herzfrequenz, Blutdruck und Herzrhythmusstörungen sowie QT-Intervall werden gemessen. Bei Patienten mit ARVC gibt das Belastungs-EKG Informationen über die derzeitige Leistungsfähigkeit (+/- Therapie), Durchblutungsstörungen und mögliche, belastungsabhängige Herzrhythmusstörungen.

5.3 Das Langzeit-EKG (Holter-EKG)

Das Langzeit-EKG (Aufzeichnungsdauer: 1-7 Tage) ist ein kleiner EKG-Apparat (mit Umhängegürtel), wo die elektrische Herzaktivität mit 4 oder 6 Elektroden (am Brustkorb geklebt) aufgezeichnet werden. Es geht darum, schnelle oder langsame Herzrhythmusstörungen zu dokumentieren und

nach Möglichkeit mit Symptomen zeitlich zu korrelieren (Patienten-/Aktivitätsprotokoll).

5.4 Der Event-Recorder (Ereignisschreiber)

Es handelt sich um ein besonderes Langzeit-EKG mit der Aufzeichnungsdauer von bis zu 30 Tagen (externer Event-Recorder/EKG-Apparat) oder um ein kleines Gerät, welches in das Unterhautfettgewebe (Brustkorb links) für 1-2 Jahre eingesetzt wird (implantierter Loop-Recorder, telemetrisch). Bei Symptomen kann über einen Knopf das Gerät aktiviert werden, um mögliche Herzrhythmusstörungen zu dokumentieren und i.W. spezifisch zu behandeln. Es handelt sich um eine Spezialdiagnostik im Einzelfall.

5.5 Der Herzultraschall (Echokardiographie)

Im Herzultraschall (Ruhe oder auch Stressuntersuchung) werden Pumpfunktion und wichtige, anatomische Strukturen des Herzens (Kammern, Herzklappen, herznahe Gefäße, Herzbeutel) beurteilt. Die Herzkrankgefäße sind nicht erkennbar.

*** Weitere kardiologische Untersuchungen (Kardio-MRT, Herzkatheter, Elektrophysiologische Untersuchung, Herzmuskel-Biopsie) sind meist erforderlich.

5.6 Genetische Untersuchungen

Genetische Untersuchungen werden am Erbmateriale (DNA) durchgeführt, was aus Blut (oder Körpergewebe) isoliert wurde. Ziel ist es, die Erbinformation des Patienten in Genen für die Erkrankung „zu lesen“, um mögliche Abweichungen von der Natursequenz zu detektieren; diese können entweder krankheitsverursachend (=Mutation) oder auch nur einfache „natürliche Varianz“ (Polymorphismus, ohne Krankheitsbedeutung) sein.

Für jede Familie gibt es dabei eine individuelle, d.h. für die Familie spezifische Genveränderung. Selten liegen 2 Genmutationen vor.

Für das ARVC sind >10 verschiedene Gene bzw. genetische Unterformen bekannt. Dennoch ist die Aufklärungsrate mit einem positiven Mutationsbefund („Sensitivität“) nicht 100%, sondern ca. 50-60%. Ein negativer Genbefund (ohne Mutationsnachweis) schließt daher die Erkrankung nicht aus. Das ARVC-Hauptgen ist das Gen *PKP2* (*Plakophyllin 2*).

Die genetischen Untersuchungen dauern ca. 2-8



Wochen, je nach Untersuchungsumfang/-art und sollten von einer humangenetischen und kardiologischen Beratung begleitet werden.

6. Therapie

Eine ARVC kann derzeit nicht ursächlich geheilt werden. Die Behandlungen mit Medikamenten helfen aber, die Symptome und Folgen zu kontrollieren und das Langzeitrisiko für schwerwiegende Ereignisse zu verringern. Die Therapie dient dazu, die Pumpleistung des Herzens zu verbessern, die Herzrhythmusstörungen zu kontrollieren und das Risiko lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern, Herzstillstand) zu verringern. Falls Patienten ein hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod haben (z. B. nach einem vorausgegangenen Herzstillstand) oder falls die Symptome medikamentös nicht beherrscht werden können, kann ein implantierter Defibrillator (ICD) in Erwägung gezogen werden. Dieses Gerät überwacht konstant die elektrische Aktivität des Herzens und kann bedrohliche Herzrhythmusstörungen erkennen. Der ICD kann individuell für jeden Patienten programmiert werden. Bei gefährlichen Herzrhythmusstörungen kann er durch elektrische Impulse eine Rhythmusstörung beenden oder einen Elektroschock auslösen, um einen normalen Herzschlag wiederherzustellen. Ein ICD besteht aus zwei Bestandteilen: einer Batterie (Akku) und einer elektrischen Sonde, die die Aktivität des Herzens überwacht und im Ernstfall elektrische Impulse oder einen Elektroschock abgibt. Die Sonde eines ICD wird über Blutgefäße in die rechte Herzkammer gelegt oder unter der Haut (am Brustkorb über dem Herzen) platziert (subkutaner ICD, S-ICD).

7. Lebensstil und Sport

Durch Lebensstilmodifikation können bei Patienten mit ARVC der klinische Verlauf, insbesondere die Herzinsuffizienz, in frühen und mittleren Stadien der Erkrankung positiv beeinflusst werden. Die Stärke der Empfehlungen, den Lebensstil anzupassen, aber auch die der Therapie, orientiert sich am Ausmaß der Erkrankung.

Es gibt wichtige Empfehlungen für Patienten (und Familien) mit der Diagnose ARVC, um sie vor Herzrhythmusstörungen zu schützen:

- Anstrengende Übungen, insbesondere intensiver Leistungssport und schweres Krafttraining, vermeiden;
- das Vermeiden von bestimmten Sportarten ist für die meisten Mutationsträger wichtig, wenn Erkrankungszeichen erkennbar sind;
- regelmäßige Untersuchungen, um Veränderungen des Herzens frühzeitig zu entdecken;
- Verwandte sollten ermutigt werden, sich untersuchen zu lassen.

Die Diagnose „ARVC/ACM“, aber auch die mitunter schwerwiegende Symptome oder die Veränderungen in der Familie können von sozialen, psychischen Veränderungen begleitet sein (z.B. Angst, PTBS) begleitet sein und psychosoziale Unterstützung sinnvoll machen. Dieses sollte, ggf. auch innerhalb der Familie, thematisiert und nicht ausgeklammert werden.

8. Regelmäßige Arztbesuche

Eine spezialisierte Einrichtung bzw. Zentrum wird Sie gemeinsam mit Ihrem Herzspezialisten und anderen Ärzten vor Ort betreuen und Sie je nach Bedarf (z.B. Symptome, Alter, spezielle Umstände/Situationen/OP, Behandlungen) beraten, wie häufig Vorstellungen und ggf. eine Anpassung der Therapie erforderlich sind. Auch werden Fragen zum Lebensstil, der Einfluß auf die Erkrankung haben kann, detailliert besprochen.

Bei Bedarf kann ein Kontakt zu Selbsthilfegruppen oder auch zu anderen Ärzten hergestellt werden, um eine **umfassende und interdisziplinäre Betreuung** sicher zu stellen.

9. ARVC und Familie

Wurde eine ARVC diagnostiziert und ist eine angeborene Form wahrscheinlich, sollten unmittelbare (biologisch verwandte) Familienmitglieder – unabhängig von Symptomen - auf das Vorliegen einer ARVC untersucht werden (Ruhe- und Belastungs-EKG, Herzultraschall). Ist eine ARVC-Genmutation bekannt, sollten sich die Familienmitglieder im Umfeld einer humangenetischen und kardiologischen Beratung diesbezüglich untersuchen lassen (sog. Heterozygotentestung). Die Untersuchung ist dabei entweder



diagnostisch oder prädiktiv. Wird die bekannte ARVC-Genmutation der Familie nachgewiesen ('positiver Gentest')(Stufe 1: Eltern, jugendliche Kinder und Geschwister des Ersterkrankten der Familie), sollten im Rahmen der sog. Kaskadenuntersuchung weitere Familienmitglieder (z.B. Kinder eines Bruders mit positivem Gentest) ebenfalls kardiologisch und genetisch untersucht werden (Stufe 2, 3, ...).

Da ARVC-Patienten oft erst im jungen Erwachsenenalter Symptome entwickeln, muss eine frühzeitige Diagnostik im Kindesalter nicht zwingend erfolgen.

ARVC-Familienangehörige mit der ARVC-Genmutation ('positivem Gentest') werden auch als Mutationsträger bezeichnet.

Die Untersuchung ist dabei entweder diagnostisch oder prädiktiv (keine Erkrankungszeichen oder Symptome) und unterliegt dem sog. Gendiagnostik-Gesetz (GenDG).

Familienangehörige mit negativem Gentest (keine ARVC-Genmutation) sind bei gleichzeitigen, unauffälligen EKG- und Herzultraschall-Befunden diesbezüglich nicht-betroffen; ihre Nachkommen wie auch Angeheiratete müssen nicht weiter in Bezug auf eine ARVC untersucht werden, da keine Weitergabewahrscheinlichkeit besteht.

10. ARVC und Schwangerschaft

Es ist sinnvoll, im Vorfeld einer Schwangerschaft Ihre Fragen, potentielle Risiken, ggf. eine Umstellung der Medikation (? embryotoxisch) und die interdisziplinäre Beratung und Art der Betreuung während der Schwangerschaft zu besprechen.

Auch während der Schwangerschaft und im ersten Jahr hiernach sollten Verlaufsuntersuchungen stattfinden.

11. ARVC, ACM, AUCM und offene Fragen

Bitte rühren Sie sich diesbezüglich.

Notizen:



European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases

 **Network**
Heart Diseases
(ERN GUARD-HEART)

Kontakt:

Spezialambulanz für Patienten mit genetischen Herzerkrankungen

Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH)
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. E. Schulze-Bahr)

Universitätsklinikum Münster (UKM)

E-Mail: herzgenetik@ukmuenster.de

T. +49-251-83 44945

F. +49-251-83 52980

https://www.ukm.de/index.php?id=swgh_uebersicht



<https://guardheart.ern-net.eu>

