

ARVD/C
Arrhythmogenic Right
Ventricular Dysplasia/
Cardiomyopathy



En Prosjektoppgave laget av
Toril Munthe Strickert og
Bjørn Christer Grønvold

Veileder: Seksjonsoverlege og Professor i kardiologi Knut Gjesdal

Mars 2008

INNHALDSFORTEGNELSE

Innledning	3
Historikk	4
Etiologi	4
Patofysiologi	5
Genetikk	8
Symptomer/Klinisk presentasjon	10
Diagnostikk	11
Ekkokardiografi	15
EKG	16
Høyre Ventrikkel Kontrastangiografi	18
CT	18
Radioisotopteknikker	19
MR	19
Biopsi	22
Behandling	22
Prognose	25
Beskrivelse av vårt kliniske prosjekt ved Ullevål Universitetssykehus	27
Referanser	33

INNLEDNING

ARVD/C er en vanligvis lite symptomgivende hjertesykdom hvor særlig muskulaturen i høyre ventrikkel erstattes med fett- og arrvev. Pasienten har fare for å få ventrikulære arytmier som kan gi synkope eller plutselig død. Hos mange er det en arvelig disposisjon, og det ser ut til at idrettsaktive oftere får arytmier. Menn rammes nesten tre ganger hyppigere enn kvinner.

Diagnosen stilles ved hjelp av kliniske, radiologiske og genetiske hjelpemidler. Det er en sjelden sykdom med store konsekvenser for de som er rammet.

De symptomatiske behandlingsmulighetene er i dag gode, men det finnes ingen kurativ behandling.

Disse pasientene bør utredes, følges opp og behandles på kardiologiske spesialistsentere. Kunnskapen om denne sykdommen er liten hos de fleste allmennleger, indremedisinere, og til og med kardiologer. Man kan derfor regne med at antallet affiserte pasienter er større enn det man i dag kjenner til.

Vårt mål med denne oppgaven har vært flerdelt. For det første ønsket vi å lage en oversikt over det som i dag er kjent om sykdommen. For det andre har vi gått inn i dagens oppfølging av disse pasientene på Ullevål Universitetssykehus. Det finnes fra før ingen oversikt over hvor mange pasienter som er under behandling på Ullevål. Ullevål bruker heller ikke systematisk de internasjonale kriteriene for ARVD-diagnostikk. Det har derfor vært mangelfull informasjon i mange av disse journalene, og per dags dato stilles diagnosen etter klinisk skjønn. Det har også kommet nye gentester de siste årene som hittil har vært lite brukt. Vårt mål har også derfor vært å gi et tilbud om gentesting for de klinisk mistenkt positive ARVD-pasientene. Dette arbeidet vil ferdigstilles våren 2008.

HISTORIKK

Sykdommen ble først beskrevet av Giovanni Maria Lancisi i 1736 i hans bok "De Motu Cordis et Aneurysmatibus". Her ble det omtalt en familie, affisert i fire generasjoner, med palpitasjoner, hjertesvikt, dilatert og aneurismatisk høyre ventrikkel. [1]

De første kliniske tilfeller med kardiomyopati i høyre ventrikkel beskrevet i nyere tid, var i 1961, og første kasus med alvorlig dilatert høyre ventrikkel med livstruende ventrikkeltakykardi ble rapportert i 1977. [2]

I 1988 ble det gjort en studie av Thiene et al som konkluderte med at ARVD stod for opp mot 20 % av plutselig død hos unge idrettsutøvere.

I 1994 ble det fremsatt de første diagnostiske kriterier, bygget på klinisk undersøkelse, av McKenna. Samme år ble første gen-locus identifisert av Rampazzo et al.

I 1995 ble ARVD/C inkludert blant kardiomyopatier av WHO. [1]

Comment [BvU1]: Et studie, f.eks. medisin, en studie=undersøkelse

ETIOLOGI

ARVD er en progressiv hjertemuskelsykdom med en noe uklar etiologi og patogenese, og plasseres derfor i gruppen av idiopatiske kardiomyopatier.

Det er anslått en prevalens på 1:5000, men man antar at tallet kan være noe høyere grunnet mange udiagnostiserte og feildiagnostiserte tilfeller. [1]

Det er rapportert områder rundt Middelhavet med en insidens på opp til 44:10 000. [3]

Forekomsten er 2.7 ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner. [4]

ARVD står for 5 % av plutselig hjertedød blant personer under 65 år, og for nærmere 4 % blant idrettsutøvere. [5]

De første manifestasjonene viser seg vanligvis fra 15 til 35 års alder. Debut i barndom og hos personer over fylte 50 år er uvanlig. [6]

Det finnes mange hypoteser rundt etiologi, men det hovedsaklig fire som har fått aksept.

En av disse er Apoptoseteorien, som naturlig nok predikerer en programmert celledød i myokard. Myocytene erstattes så av fibrøst fettvev, som skaper ledningsforstyrrelser i hjertet med mulige alvorlige arytmier til følge.

En annen teori er den ”disontogene” teorien, som anser ARVD som en kongenital hjertesykdom med abnormal utvikling av høyre ventrikkel og dysplasi.

Den degenerative teorien er en tredje hypotese: en metabolsk sykdom affiserer høyre ventrikkel, og fører til at muskelceller blir erstattet med fett og fibrøst vev.

Den fjerde teorien anser ARVD som en myocarditt, der det skadde vevet blir erstattet av fibervev og fett. [4]

Det også fremsatt hypoteser om celletransformasjon fra muskelcelle til fettcelle, og at det kan foreligge en viral komponent under patogenesen. [7]

Det er også postulert en rolle for katekolaminer. Autonom dysfunksjon med abnormal stimulering av myokard og reduksjon av β -adrenoceptor er påvist med kvantitativ positron emisjonstomografi, og gir en patofysiologisk forklaring på hvorfor man finner ventrikulære arytmier og plutselig død ved sterk fysisk aktivitet. [8]

ARVD er vist å ha en familiær opphopning i nærmere 50 % av tilfellene. Det er hovedsaklig autosomal dominant arvegang, med varierende penetrans og polymorf fenotype.

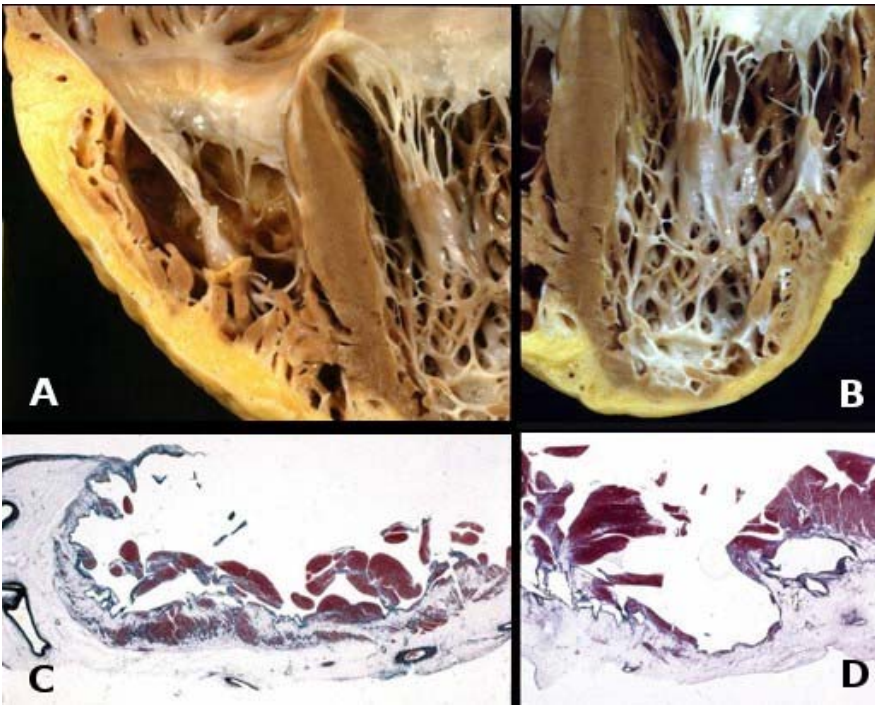
PATOFYSIOLOGI

To typer patologiske forandringer har blitt foreslått ved ARVD. Først, den typiske varianten med fettinfiltrasjon og arrdannelse (fibrofatty ARVD). En annen form er beskrevet med kun fettinfiltrasjon.

Ideen om en ARVD med kun fettinfiltrasjon er problematisk da det er dokumentert at man ser signifikant fettinfiltrasjon i over 50 % av normale hjerter hos eldre. [9] Det har vært flere forsøk på å skille disse to histologiske typene ARVD/C. Man tror at fettinfiltrasjonstypen er den mest arytmogene, mens den blandede fett og

bindevevstypen er en kardiomyopativariant. [11]

Flere teorier om genesen til ARVD har blitt beskrevet.



A/ B viser langtkommen sykdom med biventrikulær affeksjon på makropreparater. C/D histologisk. [1]

I den dysontogene teorien er fraværet av myokard beskrevet som en konsekvens av en medfødt aplasi eller hypoplasi av høyre ventrikkelvegg, som medfører et pergamentlignende utseende.

Eponymet Uhl-abnormiteten har ofte blitt brukt, etter dødsfallet av en 8 måneder gammel gutt, beskrevet av Uhl i 1952 med «nesten totalt fravær av myokard i høyre ventrikkel.»

[12]

I den degenerative teorien er tap av myokard betraktet å være en konsekvens av massiv celledød grunnet metabolske eller ultrastrukturelle defekter. Familiær opphopning er på grunn av genetisk sykdom med autosomal-dominant mønster med variabel penetrans.

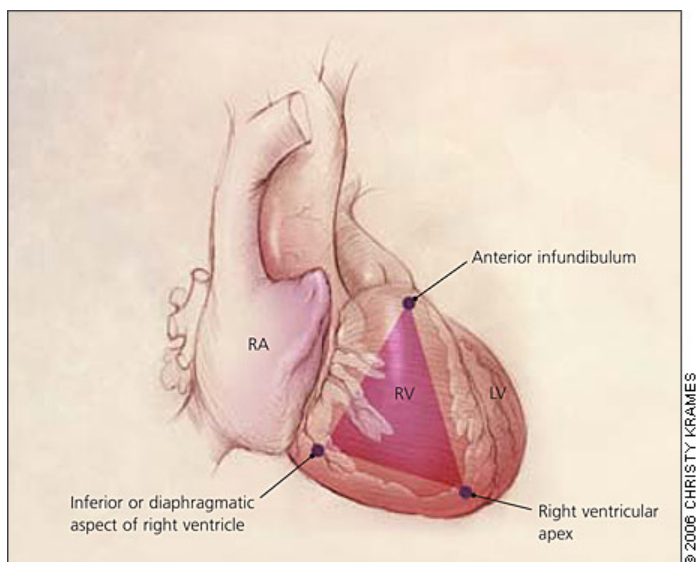
I den inflammatoriske teorien er tilstedeværelsen av fibrøst fettvev sett på som en

reparasjonsprosess sekundært til en kronisk myokarditt. Fraværet av myokard i høyre ventrikkel kan være en konsekvens av en inflammatorisk, nekrotisk skade med bindevev og fett som erstatningsvev.

Infeksjoner med coxsackie og adenovirus er beskrevet i den ikke familiære typen ARVD. [13]

En infeksøs og inflammtorisk teori kan intervenere med etiologien til sykdommen. Men likevel, dette er ikke nødvendigvis i kontrast med den familiære opphopningen, da genetisk predisposisjon til virale infeksjoner og immunreaksjoner ikke kan bli ekskludert. [10/11]

Det har også blitt foreslått at myokardcelledød i ARVD skyldes programmert celledød, apoptose. Denne teorien er god fordi den også har en god forklaring på den karakteriserende celledøden i høyre ventrikkel. [12]



Dysplasi trianglelet [5]

ARVD er karakterisert av progressiv utskiftning av myocard til fibrøst fettvev i høyre ventrikkel. Den vanligste lokalisasjonen for dette vevsskifte er mellom fremre infundibulum, høyre ventrikkels apex og nedre/diafragmatiske delen av høyre ventrikkel, det såkalte «dysplasi trianglelet»

Dysplasi i dette område vil medføre dilatasjon eller aneurismer, som medfører en paradoksal systolisk bevegelse (utvidelse i systolen isteden for kontraksjon.) [14]
På et cellulært plan er det et transmuralt tap av myokard i høyre ventrikkels frie vegg. Venstre ventrikkel og septum er vanligvis normale, men kan bli affisert i mer alvorlige tilfeller. [15]

Hvis andelen av friske myocytter er under 45 %, så kan man med sikkerhet stille diagnosen. Hvis andel gjenværende myocytter er mellom 45-70 %, så er dette grenseverdier for diagnosen. Hvis andelen friske celler er over 70 %, så kan diagnosen ekskluderes. [16]

I tillegg er hjertets ledningssystem ofte bevart. Arytmiene og EKG-funnene kan forklares ved adspredelsen av myocytter, som igjen kan fremkalle takykardiepisoder når dysplasien utvikler seg. [17]

GENETIKK

30-50 % av pasienter med ARVD har andre sykdomstilfeller i familien. I de fleste tilfellene ser man et autosomt dominant mønster.

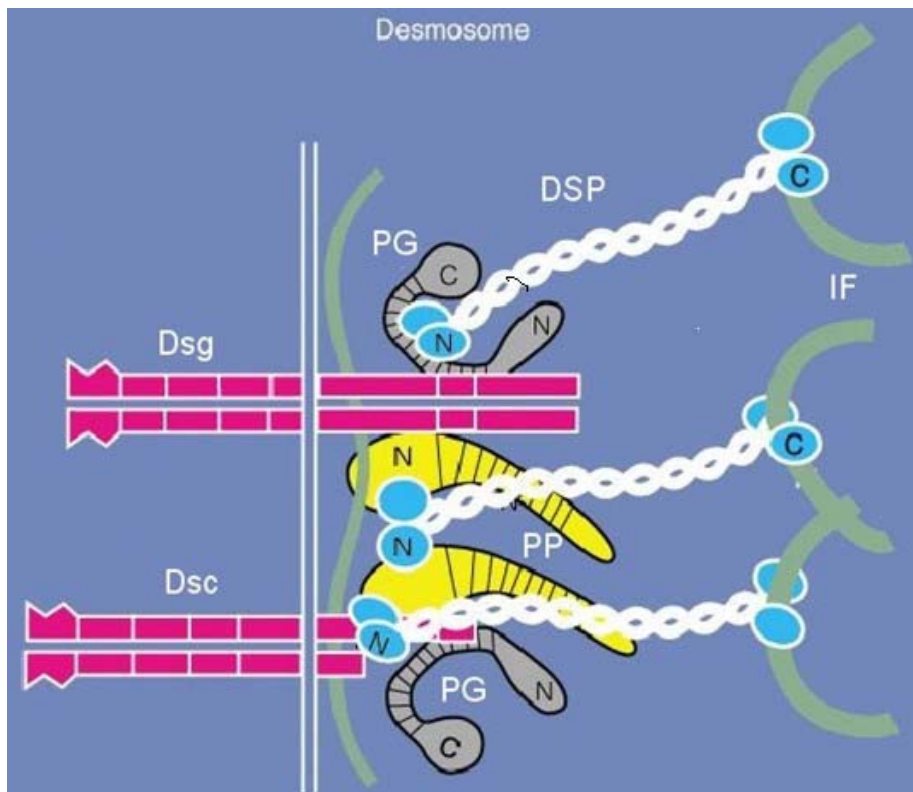
Det er varierende grad av penetrans og polymorf fenotype. [18]

Genetisk screening av friske bærere kan spille en fundamental rolle i tidlig forbygging, da plutselig død ofte er første tegn på sykdommen.

De involverte genene og de molekylære defektene er ikke helt kjent, men mange

ARVD/C-relaterte gener har blitt identifisert. Genfeilene har blitt funnet på kromosomene 14q23-q24 (ARVD1), 1q42-q43 (ARVD 2), 14q12-q22 (ARVD 3), 2q32 (ARVD 4), 3p23 (ARVD 5), 10p12-14 (ARVD 6), 10q22, 6p24 (ARVD 8) og 12p11 (ARVD 9). [19]

Mutasjoner i gener på seks loci har blitt satt i sammenheng med ARVD. En delesjon i plakoglobin har vist å gi en recessiv form for ARVD i forbindelse med palmoplantar keratose og ullhår, Naxos sykdom. [20] Nylig har også mutasjoner av desmoplakin, plakophilin-2- og desmoglein-2-gener blitt funnet hos ARVD pasienter uten abnormiteter i hud og hår.



Molekulære strukturer i desmosomet. PG=plakoglobin, DSP=desmoplakin, PP=plakophilin, DSG=desmoglein, DSC=desmocillin. [1]

Plakoglobin, desmoplakin, plakophilin og desmoglein er proteiner i de intercellulære festene, fascia adherens og desmosomer, som mekanisk fester myocytene sammen og gjør det mulig med en kontinuerlig celle til cellekommunikasjon for sarkomerets aktin og de intermediære filamentene. Disse mekaniske forbindelsene er lokalisert sammen med

cellenes ”gap junctions”, på de bipolare endene på myocytene på cellenes mellomskiver (intercalated disc).

I tillegg kan hjertereseptoren ryanodin være involvert i sykdommen. Ryanodin-reseptoren spiller trolig en viktig rolle ved indusering av katekolamin-relaterte ventrikulære takykardier.

Det er et spørsmål om gentesting nå vil bli den nye gullstandard for diagnosen. Men, funnet av polymorfismer i ARVD/C og det faktum at 50 % av ARVD/C familier ikke har unormale funn på disse loci, gjør at man bør bruke et ARVD register og ta vare på vev i DNA banker. [21] På dansk initiativ planlegges nå et skandinavisk register.

SYMPTOMER/KLINISK PRESENTASJON

De vanligst presenterende symptomene er palpitasjoner, ”fatigue” og synkope. Det forekommer dog en rekke andre, som abdominale smerter, nedsatt toleranse for fysisk aktivitet, svimmelhet, dyspnoe (hovedsaklig ved anstrengelse) og forvirring. [5]

Thien og medarbeidere deler klinisk presentasjon og funn inn i fire deler:

1. For en del er plutselig hjertestans første og siste manifestasjon av sykdommen, og en del av disse vil forekomme under eller rett etter krevende fysisk aktivitet, og hos yngre personer.
2. Typiske kliniske presentasjoner er symptomatiske ventrikulære arytmier med opprinnelse i høyre ventrikel. Det gir venstre grenblokkmønster og eventuelt palpitasjoner og synkope. Rytmeforstyrrelsene kan være alt fra enkle ventrikulære ekstrasystoler til ventrikkeltakykardier med venstre grenblokkmorfologi, til ventrikkelflimmer.
3. Noen vil presentere med høyre ventrikkelsvikt grunnet progressivt tap av funksjon parallelt med tap av funksjonelt myokard.

4. Biventrikulær svikt. Forkommer når sykdommen også involverer septum og venstre ventrikkel. I slike tilfeller kan den kontraktile funksjonen være så svekket at hjertetransplantasjon er indisert.

En studie gjort i 2007 av Stefan Peters [22] tok for seg et materiale på 313 pasienter med alder fra 28 til 60 år, alle med bekreftet ARVD etter diagnostiske kriterier fra McKenna-94. Det ble blant annet sett på presenterende symptomer, retrospektivt før diagnosen ble stillet.

Man kom frem til følgende prosentvise fordeling:

- Plutselig hjertedød: 7 %
- Komplekse ventrikulære arytmier/vedvarende VT: 31 %
- Ikke-vedvarende VT: 16 %
- Atriale arytmier: 12 %
- Gjentatte synkoper: 17 %
- Atypiske brystmerter. 42 %
- Asymptomatisk: 22 %

I tillegg fant man en familiehistorie med hjerteabnormaliteter hos 30 %. Man fant at 20 av 313 hadde familiemedlemmer med ARVD, og 5 hadde familiemedlemmer med plutselig hjertedød før fylte 35 år.

Diagnose ble stillet hos pasienter fra 6 til 91 år.

DIAGNOSTIKK

Diagnosen har frem til nå blitt satt etter kliniske kriterier, fremsatt av McKenna i 1994. Kombinasjonen av to såkalte majorkriterier, ett major og to minorkriterier, eller fire minorkriterier bekrefter ARVD.

Global og regional dysfunksjon og strukturelle endringer:

Major:

- Alvorlig dilatasjon og reduksjon av høyre ventrikkels ejeksjonsfraksjon med liten eller ingen affeksjon av venstre ventrikkel.
- Lokaliserte aneurismer i høyre ventrikkel (akinetiske/dyskinetiske områder med diastolisk utvidelse).

Minor:

- Mildere dilatasjon og reduksjon av høyre ventrikkels ejeksjonsfraksjon med normal venstre ventrikkel.
- Mild segmental dilatasjon av høyre ventrikkel.
- Regional hypokinesi i høyre ventrikkel.

Vevskarakteristika i høyre ventrikkels vegg

Major:

- Myokardvev erstattet av fett- og fibrøst vev på endomyokardial biopsi.
- Repolarisasjonsabnormaliteter

Minor:

- Inverterte T-bølger i høyre prekordialavledninger (hos personer over 12 år, i fravær av høyre grenblokk).

Depolariserings/lednings abnormaliteter

Major:

- Epsilon-bølge eller breddeforøket QRS-kompleks over 110 ms i høyre prekordialavledninger (V1-V3).

Minor:

- Patologiske senpotensialer på ”signal average”-EKG (SAEKG).

Arytmier

Minor:

- Ventrikkeltakykardi med venstre eller høyre grenblokkemønster eller ventrikulære ekstrasystoler, over 1000 pr døgn.

Familiehistorie

Major:

- Familiemedlemmer med bekreftet ARVD etter obduksjon eller kirurgi.

Minor:

- Familiehistorie med plutselig død før fylte 35 år med mistenkt ARVD.
- Familiehistorie bekreftet etter gjeldende kliniske kriterier.

Det er av Hamid og medarbeidere [23] framsatt en modifikasjon av kriteriene der man har familiære tilfeller. Ved bekreftet ARVD hos en førstegradsslektning vil det etter disse kriteriene holde med ett av følgende tilleggskriterier:

- EKG: T-bølgeinversjon i V2/V3.
- SAEKG: Patologiske senpotensialer.
- Arytmi: LBBB type VT, eller ekstrasystoler over 200 pr 24 timer.
- Strukturelle eller funksjonelle abnormiteter i høyre ventrikkel, som regional dyskinesi, mild segmental dilatasjon, mild global dilatasjon og/eller reduksjon av høyre ventrikkels EF med normal venstre ventrikkel.

Det har vært diskusjon rundt validiteten av kriteriene siden de ble fremsatt i -94. Det har vist seg at at kriteriene har høy spesifisitet og sensitivitet kun i de tilfeller hvor man har histologiske data fra endomyokardial biopsi eller obduksjon. I tillegg er det kommet nye diagnostiske metoder, da blant annet MR, som det ikke var tatt høyde for i de opprinnelige kriteriene. Det ble på ESC-møtet i 2004 fremsatt en ny liste, da med modifiserte kriterier. Det ble gjennomført en kohort med 313 pasienter hvor man sammenlignet gammel og ny kriterieliste. Man fant at med kriteriene fra -94 var det kun 31 % som hadde to majorkriterier, mens det var hele 94 % som hadde to majorkriterier fra den modifiserte listen. [2]

Følgende modifiserte kriterier ble fremlagt:

Kliniske funn

Major:

- Monomorf ventrikkeltakykardi med venstre grenblokkmønster.

Minor:

- Hyppige ventrikulære ekstrasystoler.
- Synkope grunnet ventrikkeltakykardi.
- Supraventrikulære arytmier.
- Polymorf ventrikkeltakykardi.

Høyre ventrikkel morfologi

Major:

- Utposning/dilatasjon ("sacculation") eller aneurismer i det dysplastiske triangel og trabekulær "disarray".

Minor:

- Uspesifikk dilatasjon og/eller redusert EF i høyre ventrikkel.

EKG

Major:

- Epsilonbølge og/eller patologiske senpotensialer på signal-average EKG.
- QRS i (V1+V2+V3)/(V4+V5+V6) større eller lik 1.2.
- Forlenget oppstrøk i S-takk i høyre prekordialavledninger, over/lik 55 ms.

Minor:

- T-bølge inversjon i V1-V3.
- Spontan ST-segment elevasjon i V1-V3.

Familiehistorie

Major:

- Familimedlem med ARVD/C diagnostisert etter endomyokardial biopsi eller obduksjon.

Minor:

- ARVD/C stillet klinisk hos familiemedlem
- Udiagnostisert plutselig hjertedød før fylte 35 år.

Endomyokardial biopsi

Major:

- Myokardial atrofi med under 45 % av residualmyocytter, og sekundær erstatning med fett og fibrøst vev.

Minor:

- 45-70 % av residual myocytter, og sekundær erstatning med fett og fibrøst vev. [2]

EKKOKARDIOGRAFI

Ekkardiografi er den mest benyttede ikke-invasive metode for å måle ventrikkelfunksjon ved ARVD. De mest bemerkelsesverdige funnene ved ekko er dilatasjon av høyre ventrikkel, forstørret høyre atrium, isolert dilatasjon av høyre ventrikkels utløp, øket refleksivitet i septomarginale trabekel (muskulære bånd av hjertevev som finnes i høyre ventrikkel), lokaliserte aneurismer og akinesi/dyskinesi av høyre ventrikkels nedre vegg og apex. [7]

Hos de fleste pasienter benytter man transthorakal ekkokardiografi, men transøsofagal ekko er å foretrekke hos overvektige og pasienter med lungeemfysem. [7]

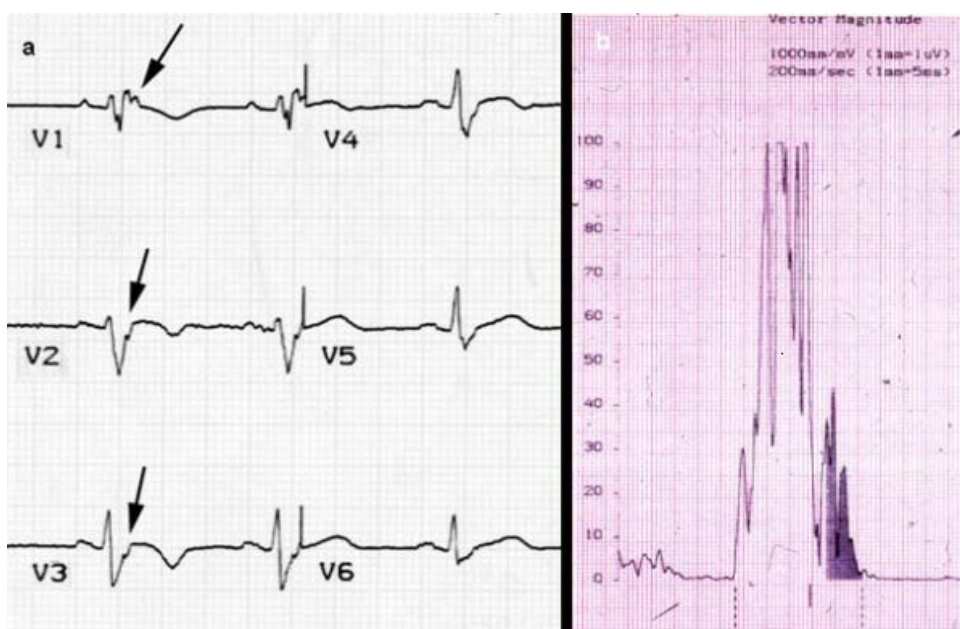
I et forsøk gjort av Prakasa og medarbeidere i 2007 [24] ble det gjennomgått et materiale på 30 pasienter med ARVD og 36 friske kontroller, og man tok for seg nytten av dopplerundersøkelse og stressekko. De sammenlignet høyeste systoliske hastighet, tidlig diastolisk hastighet, bevegelse i klaffeplan, diameter på utløpstrakt, utvidelse av høyre ventrikkel ("fractional RV area change"), "strain rate" og "strain", og man fant at høyeste systoliske hastighet, tidlig diastolisk hastighet, forflyttelse og "strain" var signifikant lavere hos pasienter med ARVD enn hos kontrollene. Man fant at en høyre ventrikkels høyeste systoliske fart under 7,5 cm/s og høyeste "strain" under 18 % var de funn som best kunne identifisere pasienter med ARVD. Det ble konkludert med at doppler ekkokardiografi og arbeidsekko kunne differensiere mellom pasienter med ARVD og friske, og det ble fremsatt en hypotese om at disse undersøkelsene alene var nok til å stille diagnosen.

Comment [BvU2]: ?

EKG

Den anatomiske skaden som ARVD medfører, kan modifisere elektrisk aktivering og depolarisering.

I en kohortestudie med 343 pasienter med bekreftet ARVD, gjort av Peters og medarbeidere i 2007 [37], ble det funnet at 98 % hadde lokalisert, breddeforøket QRS-kompleks i høyre prekordialavledninger. Breddeforøkning ble her definert som QRS-kompleks av varighet over 110 ms i V1-V3, eller $QRS \text{ i } (V1+V2+V3)/(V4+V5+V6)$ lik eller høyere enn 1.2. Man fant en forlenget S-bølge over 55 ms i 84 % av tilfellene, 55 % hadde T-bølge inversjon i V1-V3 og 23 % av pasientene hadde påvisbar epsilonbølge.



Venstre bilde viser post-eksitasjonsbølge/epsilon-bølge i høyre prekordialavledninger på EKG. Høyre bilde viser signal average EKG med patologiske senpotensialer. [1]

Komplett grenblokk finnes hos 15 %, og inkomplett høyre grenblokk finnes hos 18 % av ARVD-pasientene. [7] Disse EKG-forandringene er ikke spesifikke for ARVD isolert

sett, men noen er mer karakteristiske enn andre, da spesielt kombinasjonen av høyre grenblokk og breddeforøket QRS-kompleks i høyre prekordialavledninger.

QRS bredde over 110 ms i V1 har vist å ha en spesifisitet for ARVD på 100 %. [7]

Som nevnt, vil ca en av fire ha et ekstra utslag som et vedheng til QRS-komplekset kalt epsilon-bølge. Den har lav sensitivitet, men er en av de morfologiske forandringene på EKG med høyest spesifisitet for ARVD [7] Ofte vil disse utslagene være forholdsvis små, og ikke lett lesbare på vanlig EKG.

Dette kan kvantifiseres ved hjelp av signal average EKG, hvor man da etter endt QRS-kompleks vil kunne finne patologiske senpotensialer. Både dette, og epsilon-bølge reflekterer forsinket og fragmentert elektrisk ledning intraventrikulært i høyre ventrikkel grunnet områder med fett og fibervev som avbryter områder med myokard. [1] Et annet vanlig, men meget uspesifikt funn, er ventrikulære ekstrasystoler. Ved eventuelle positive funn bør dette kvantifiseres ved hjelp av Holter-monitorering. Funn av over 1000 VES pr 24 timer regnes som et av minorkriteriene for å stille diagnosen. [26]

QRS-morfologi og akse under VT gir opplysninger om opprinnelse. Vi finner venstre grenblokk med nedre akse ved fokus rundt avgang til truncus pulmonalis, og det vil være venstre grenblokk og øvre akse ved affeksjon av høyre ventrikkels nedre vegg. Det er dog viktig å presisere at ventrikkeltakykardi med venstre grenblokk ikke er spesifikt for ARVD. [1] Arytmien vil vise seg som venstre grenblokk grunnet opphav i høyre ventrikkel. [25]

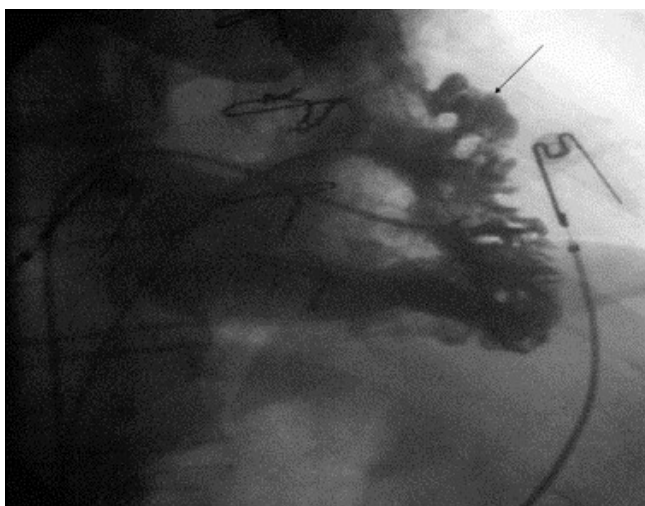
Av andre funn kan det nevnes ST-segment elevasjon. Flere studier har vist en sammenheng mellom Brugadas syndrom og ARVD. Dette syndromet er assosiert med inkomplett høyre grenblokk og ST-hevning i høyre prekordialavledninger. [7]

HØYRE VENTRIKKEL KONTRASTANGIOGRAFI

Dette regnes som ”gullstandard” for å stille diagnosen, men gjøres i få tilfeller da det er en invasiv prosedyre, og man stort sett kommer i mål med ikke-invasive metoder som ekkokardiografi, EKG og MR.

Funn vil bestå i akinetisk/dyskinetisk utvidelse i det ”dysplatiske triangelet” og hypertrofisk trabekelverk. [7]

Positive funn har en spesifisitet på over 90 %. [1]



Bildet viser kontrastangiografi i høyre ventrikkel med trabekulering og akintisk aneurimatisk utvidelse av høyre ventrikkels utstrømstrakt (pil). [7]

CT

Spesifikke funn ved ARVD er epikardialt fettvev, intramyokardiale fettavleiringer, tydelig trabekulering med lav attenuasjon, dilatert hypokinetisk høyre ventrikkel, og kamskjellaktig utseende på høyre ventrikkels vegg.

Grunnet høy stråling ved CT og mer konsise funn på MR benyttes CT i liten grad ved ARVD. [7]

RADIOISOTOPTEKNIKKER

Myokard perfusjonsskintigrafi gir en ikke-invasiv mulighet til å bedømme grad av ventrikulær skade ved ARVD.

Bruk av radioisotoper med spesifikk affinitet for betareseptorer gjør det mulig å bedømme nevronale mekanismer i hjertet. Hos ARVD-pasienter er sympatisk innervasjon til hjertet nedsatt. [7]

MR

Abnormiteter i strukturen av høyre ventrikkel er et av de diagnostiske kriteriene for ARVD/C

Hyppig brukte non-invasive metoder som 2-dimensjonal ekkokardiografi har begrenset verdi for undersøkelse av høyre ventrikkel grunnet dens komplekse geometri. [27]

Et av de viktigste fremskrittene i ARVD diagnostikk er introduksjonen av MR-undersøkelser.

MR (magnetic resonance) bruker ikke-ioniserende radiofrekvensstimuli til å utføre ikke-invasiv strukturgjengivelse på flere plan. MR gir nøyaktige morfologiske og funksjonelle undersøkelser av høyre ventrikkel uten geometriske antagelser. [28]

Påvisning av intramyocardialt fett og fibrose er mulig grunnet svært gode muligheter for vevskarakteristikker. [29]

Samtidig som dette er en god, non-invasiv teknikk, så kan man kun påvise signifikante funn hos 40 % av de med ARVD. [30]

Man kan også finne områder med hypokinesi og dyskinesi hos friske. Noen ganger kan diagnose basert på MR føre til feildiagnostikk og unødvendig implantering av ICD.

[31]

I 2002 ble det gjort en stor multisenterundersøkelse hvor målet var å avdekke prevalens, sensitivitet og spesifisitet for MR-funn ved ARVD.

Pasienter som tilfredsstilte de kliniske kriteriene for ARVD (2 major, 1 major 2 minor, 4 minor) ble prospektivt tatt med i studien, og MR-undersøkelser ble gjort med en protokoll som inkluderte black blood og cine images.

23 ARVD-sentre deltok i studien.

Pasienter med ventrikulære arytmier av venstre grenblokktype som hadde andre major eller minor kriterier, fikk utført MR etter en standardisert protokoll..

Bildene ble sammenlignet med en kontrollgruppe med 25 friske individer og 10 pasienter med idiopatisk ventrikkeltakykardi.

Studien inkluderte 40 pasienter som var fenotypisk positive etter klinisk presentasjon og laboratoriediagnostikk.

MR-bildene ble analysert av en radiolog som var blindet med henblikk på klinikk og annen diagnostisk informasjon.

MR bildene ble analysert med tanke på

- fettinfiltrasjon
- fortynning av myokard
- forstørrelse høyre ventrikkels utløpstrakt
- forstørret høyre ventrikkel
- abnormiteter i høyre ventrikkels veggbevegelse

For videre kvalitativ analyse ble høyre ventrikkel delt inn i 5 områder (apex frie vegg, midtre frie vegg, basale frie vegg, nedre vegg, og høyre ventrikkels utløpstrakt).

Venstre ventrikkel ble delt inn i septum, anterior, inferior og lateralvegger.

Tilstedeværelsen eller fraværet av fettinfiltrasjon, veggfortynning, vegghypertrofi og/eller regionale dysfunksjoner ble bestemt for hvert område.

Fettinfiltrasjon ble bestemt på en skala fra 1 til 5. Atrofi eller hypertrofi var enten tilstede eller fraværende.

De ulike områdenes funksjon ble kvalitativt vurdert. Hvert anatomiske segment ble vurdert med tanke på hypokinesi, akinesi, dyskinesi og diastolisk utvidelse.

40 pasienter med klinisk suspekt ARVD ble inkludert i studien. Median alder var 38+/- 13 år. 65 % var menn. I 30 % av analysene ble studiemalen for MR-analyse ikke brukt.

Comment [BvU3]: Jeg vet ikke hva det er

60 % av pasientene med klinisk ARVD hadde fettinfiltrasjon, mens ingen i kontrollgruppen eller gruppen med idiopatisk VT hadde dette.

Den vanligste lokalisasjonen av fettinfiltrasjon var i høyre ventrikkels frie basale vegg (24 av 24), deretter i midtre frie vegg (20/24).

Fettinfiltrasjon i venstre ventrikkel ble sett hos 6/24. Alle disse hadde også fettinfiltrasjon i høyre vegg.

Veggatrofi ble observert hos 9 pasienter. Hypertrofi kombinert med fettinfiltrasjon ble sett hos 2.

Global høyre ventrikkeldysfunksjon ble observert hos alle 24 pasienter.

Aneurismer ble sett hos 6 pasienter.

Kvalitativ global høyre ventrikkeldysfunksjon ble sett hos 24 pasienter, med uttalt høyre ventrikkeldysfunksjon hos 10.

Venstre ventrikkeldysfunksjon ble sett hos kun 5 pasienter, og dette var kun mild dysfunksjon.

Ingen av pasientene hadde kun fettinfiltrasjon uten funksjonsnedsettelse.

Denne studien har flere interessante funn.

For det første, til tross for det man tidligere har trodd, så er fettinfiltrasjon sjelden det eneste MR funn ved ARVD/C. Dette kan forklares ved at det ofte er vanskelig å skille patologisk fettinfiltrasjon i myokardområder hvor myokardveggen er tynn og tilgrensende epikardfett er tilstede.

Fettinfiltrasjon er et mindre sensitivt funn for ARVD/C diagnosen enn regional dysfunksjon.

Dysfunksjon var til stede hos de fleste med diagnosen.

For det andre, kvalitative estimater for høyre ventrikkelfunksjon kan undervurdere prevalensen av høyre ventrikkel dysfunksjon hos ARVD/C pasienter.

For det tredje, til tross for verdier innen det normale, så har ARVD/C-pasienter signifikant lavere venstre ventrikkel EF sammenlignet med kontrollpopulasjonen. 15 % av pasientene hadde fettinfiltrasjon også i venstre ventrikkel.

Resultatene viser at rutinemessige kvantitative vurderinger av høyre ventrikkel kan

forbedre sensitivitet og spesifisitet for diagnosen.

Et av de store problemene med MR-diagnostikk for ARVD er at det ikke finnes en felles undersøkelsesprotokoll. Flere forsøk er gjort på å etablere dette, hittil uten hell.

Særlig i internasjonale registre er en allment akseptert standard nødvendig. [32]

BIOPSI

Endomyokardial biopsi har blitt sett på som den foretrukne metoden for å stille en helt sikker ARVD-diagnose. Det har en spesifisitet på 92 %. Men sensitiviteten er lav (under 20 %) fordi vevsprøvene blir tatt fra septum, hvor perforasjonsrisikoen er lav, men hvor sjansen for å finne aktiv sykdom dessverre er minimal. [33]

BEHANDLING

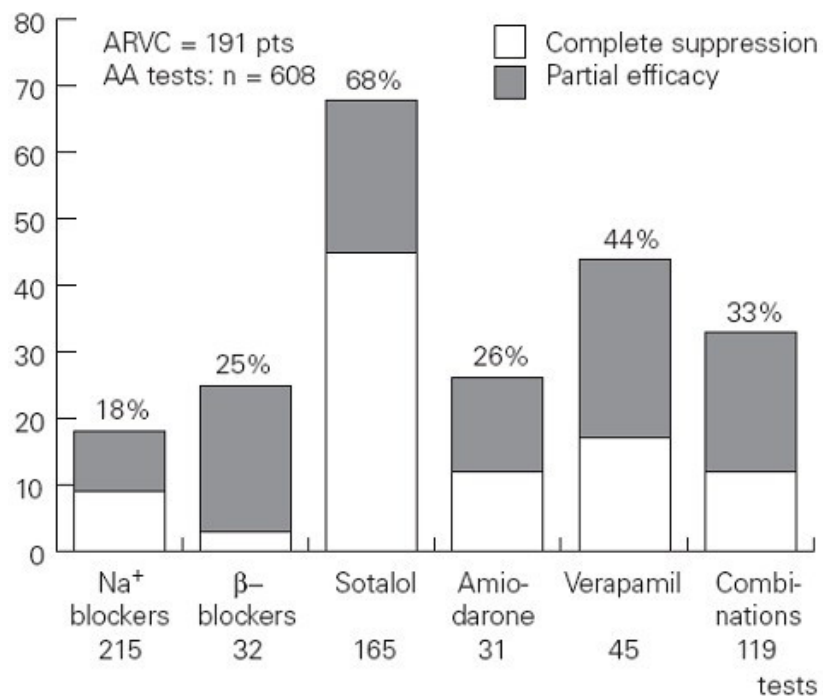
Det finnes per i dag ingen kurativ behandling av ARVD. Behandlingsalternativene er overveiende symptomatiske.

Pasienter med påvist ARVD, men hvor det ikke foreligger sykehistorie med hjertestans, ventrikulære arytmier, synkope eller premature ventrikulære ekstrasystoler, er det ikke indikasjon for å starte behandling, da disse ikke har påvist høyere risiko for arytmier enn i befolkningen generelt. [6]

Vi har følgende fire alternativer: Farmakologisk, kateterablasjon, ICD-implantasjon og kirurgi.

Førstevalget er farmakologisk behandling. Man benytter antiarytmika som sotalol, verapamil, betablokkere, amiodaron og flekainid i kombinasjon med antikoagulerende midler. Ved høyre ventrikkelsvikt, evt biventrikulær svikt, behandles dette i tillegg med diuretika og angiotensinhemmere eller betablokkere. [34]

23 Noen studier viser at ikke-selektive betablokkere som sotalol er en mer effektiv behandling enn kardiospesifikke-betablokkere og amiodaron både ved induserbar og ikke-induserbar ventrikkeltakykardi. [6] Sotalol har vist en suksessrate ved behandling av ARVD på 68 %. Dette er til sammenligning 42 % høyere enn for amiodaron. [26]



Prosentvis fordeling av effekt, både komplett delvis, mellom de mest studerte og benyttede medikamentelle alternativene. [6]

Det er dog ikke vist at sotalol kan forhindre plutselig død i større grad enn andre medikamentelle alternativer. [7]

Wichter og medarbeidere konkluderte i 2000 med at ikke-selektive betablokkere som sotalol bør benyttes ved ventrikulære arytmier som blir trigget av fysisk aktivitet, mens verapamil sannsynlig har noe bedre preventiv effekt ved arytmier som vanligvis oppstår i hvile.

Kateterablasjon er alternativet hvis medikamentell behandling ikke fører frem og

sykdommen er lokalisert. Det er også slik at en stor andel pasienter som ikke hadde tilfredsstillende effekt av antiarytmika før ablasjon, kan respondere godt etter gjennomført behandling. [34] Gjenlevende myocytter blant fett og fibrøst vev lager områder med forsinket elektrisk ledning, og disponerer for reentryarytmier. [6] Disse områdene kan fremstilles tredimesjonalt ved hjelp av et elektroanatomisk kartleggingssystem, CARTO.

Kateterablasjon har vist gode resultater på kort sikt. Over lengre tid vil en god del igjen få økende symptomer, da sannsynlig grunnet sykdommens progressive natur. [25]

Det er gjort flere studier på langtidseffekt av kateterablasjon. Kiès og medarbeidere hadde en suksessrate på 88 %, men det er vist tilbakefall etter 3-5 år på opp mot 50-70 %. I et materiale på 32 pasienter ble det observert prosedyrerelaterte komplikasjoner hos tre: to med myokardperforasjon, og en med perikardeffusjon som ble behandlet med perikardtapping.

Kateterablasjo kan hos noen pasienter være indisert som primærbehandling, men ofte også i kombinasjon med ICD. [25]

ICD er førstevalg for pasienter med ventrikulære arytmier og involvering av venstre ventrikkel, kombinert med en eller flere familiemedlemmer med plutselig hjertedød eller udiagnostisert synkope. [25] Det benyttes også ved hemodynamisk ustabil ventrikkeltakykardi alene. [26]

ICD har vist seg å være det av behandlingsalternativene som i størst grad kan forhindre plutselig død ved arytmier grunnet ARVD. [7]

Studier gjort av blant andre Wichter, Corrado og Hodgkins konkluderer alle med, at hos de som har fått implantert ICD, har dette vært livreddende behandling for mellom 30 og 40 %, dette etter å ha fulgt pasienten opp over en 5-års periode. Det er dog assosiert med en del komplikasjoner. Fra 14 til 50 % opplevde komplikasjoner, da hovedsaklig relatert til over/under-sensing og elektrodebrudd eller trombose [6]

Kirurgisk behandling ble forsøkt allerede for 20 år siden, med høyre ventrikkelotomi. Etter dette forøkte man å fjerne høyre ventrikkels frie vegg, men grunnet stor fare for

utvikling av høyreventrikkelsvikt har man stort sett gått vekk fra denne prosedyren. Andre alternativer er nå hjertettransplantasjon og høyreventrikkelplastikk. [7]

PROGNOSE

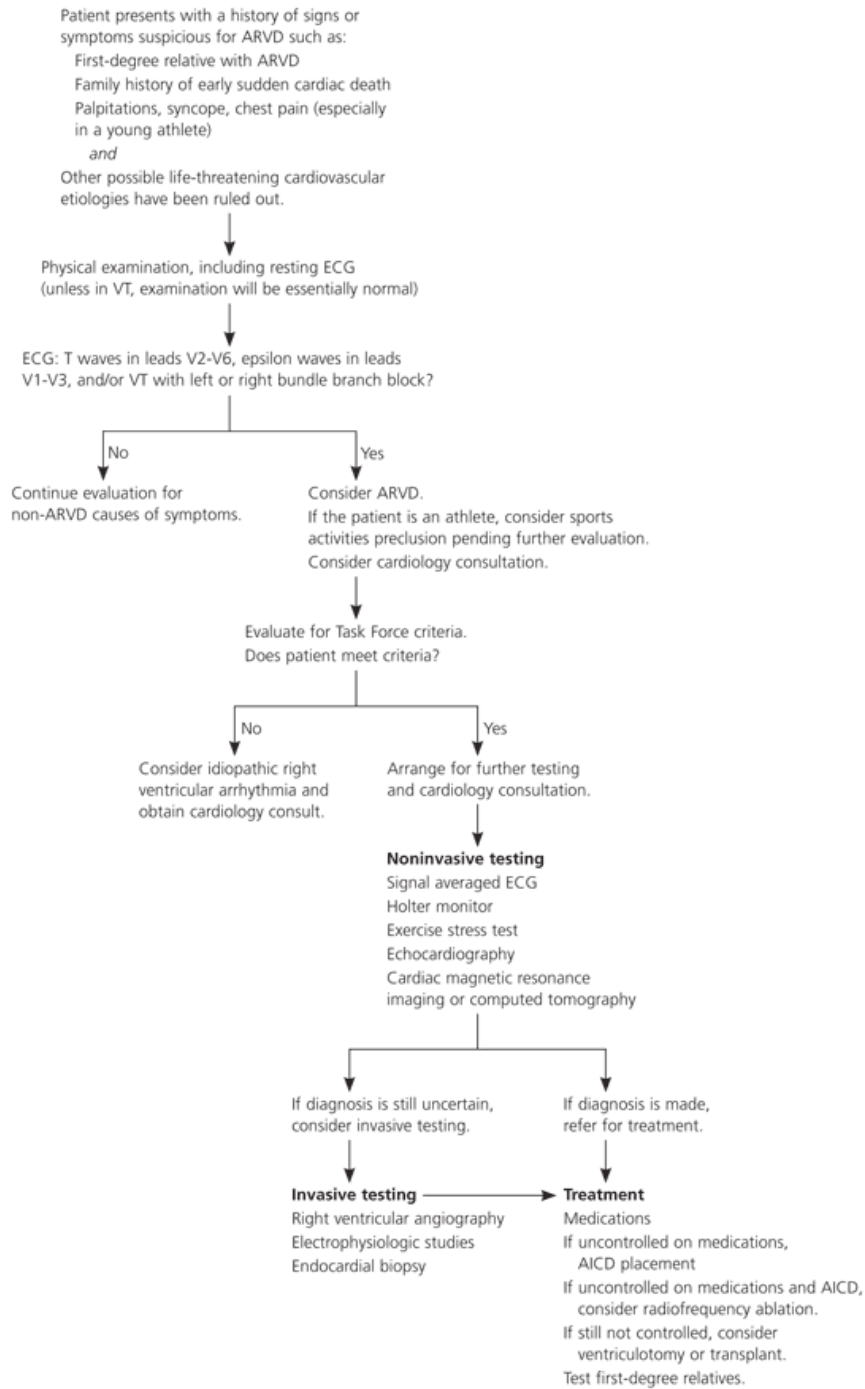
Følgende faktorer predikerer en risiko for et malignt forløp og eventuelt plutselig død: Ung alder, malign familiehistorie, QRS forlenget med over 40 ms, T-bølge inversjon i V2-V3, involvering av venstre ventrikkel, VT, synkope og tidlige hjertestans. [35]

Peters og medarbeidere viste at ved oppfølging av 313 pasienter over 8.5 år, døde totalt 9, tilsvarende 2.9 %. Av disse omkom 1.6 % grunnet plutselig hjertedød, og 1.3 % av høyre ventrikkelsevikt i sluttstadium.

Det var en årlig mortalitetsrate på 0.3 %.

Andre studier har vist en mortalitetsrate etter ti år på mellom 5-25 %, dette da meget avhengig av valgte behandlingsstrategi. [6/36]

I tillegg til overnevnte behandlingsstrategier har livsstil vist å ha avgjørende betydning for prognose. Øket volumbelastning av høyre ventrikkel ved anstrengelse er antatt å være en sterk triggerfaktor for alvorlige arytmier. Det er fem ganger høyere risiko for plutselig død hos yngre med ARVD ved sterk fysisk aktivitet. Det er derfor vist god preventiv effekt mot ARVD-relatert plutselig død å unngå sterk fysisk anstrengelse. [1]



Algoritme for diagnostisering og behandling av ARVD. (Anderson)

Beskrivelse av vårt søk etter ARVD/C pasienter i journalsystemet på Ullevål Universitetssykehus

Vi startet vårt arbeid med ARVD/C oppgaven våren 2007. Målet var å identifisere pasienter med denne sykdommen og registrere hvor mange av disse pasientene som finnes innenfor Ullevålssystemet.

Det finnes fra før ingen statistikk over hvor stor denne pasientgruppen på Østlandet er, og heller ikke et register.

Et annet problem med denne gruppen er at det ikke finnes en spesifikk kode på journalsystemet hvor man finner ARVD/C som egen diagnose.

Målsetningen for vår oppgave har også derfor endret seg underveis, når vi har møtt nye utfordringer.

Ettersom diagnostikken er komplisert, med anamnese og lab-resultater som samles til en diagnostisk score, ønsket vi å undersøke hvordan dette fungerer ved sykehuset. Dette syntes vi var særlig viktig fordi tilstanden er sjelden, og lite kjent selv blant hjertespesialister.

SAEKG

Alle pasienter på UUS som mistenkes å ha ARVD/C, får utført en Signal Average EKG-undersøkelse på hjertemedisinsk avdeling. Alle disse pasientene registreres i en protokoll som oppbevares på avdelingen. Denne går tilbake til 1992, med ca 25 pasienter årlig. Positiv SAEKG er kun et minorkriterie for ARVD. Likevel vil alle som man mistenker sykdommen hos, bli undersøkt med dette.

Vi gikk derfor igjennom journalene til disse pasientene og søkte etter videre forløp og videre undersøkelser gjort på disse.

Et problem vi møtte tidlig, er at resultatene av SAEKG er dårlig dokumentert i journalen. Store deler av gruppen som fikk utført SAEKG på tidlig 90-tall er nå døde. Samtidig så har mange av pasientene i denne gruppen andre sykehus enn Ullevål som sitt primær-sykehus. Arbeidet med å innhente samtykke til videre undersøkelser og innhenting av flere opplysninger ville derfor bli vanskelig med vår begrensede tid.

Diagnosesøk

Professor Gjesdal fikk med hjelp fra IT avdelingen på sykehuset gjort et diagnosesøk i journalsystemet. Det ble søkt med stikkord *ventrikkeltakykardi og kardiomyopati*. Dette resulterte i et funn på flere tusen pasienter, og nevnte søkeord er også lite spesifikke funn.

Vi gjorde derfor ikke mer med dette materialet.

MR- søk

Dette er den metoden vi til slutt landet på. Hjerteradiologisk avdeling har et elektronisk journalsystem som strekker seg tilbake til november 2004.

Imidlertid har undersøkelsesmetodene innen MR-diagnostikk bedret seg betraktelig fra 2006.

Trolig er det flere pasienter som var negative i 2004 og 2005 som ville hatt positiv MR med dagens teknikk.

Man kan derfor finne alle pasienter som har fått MR undersøkelse av høyre ventrikkel.

Dette ble gjort med god hjelp fra seksjonsoverlege Knut Stensæth som selv har undersøkt MR-bildene til omtrent halvparten av pasientene.

Vi startet på 2004 og søkte på alle MR-undersøkelser av høyre ventrikkel de ulike hjerteradiologene har gjort.

Dette er våre funn:

2004

<i>Antall pasienter undersøkt</i>	<i>Sikre Positive</i>	<i>Mulig Positiv</i>	<i>Negativ</i>
19	2	5	12

2005

<i>Antall pasienter undersøkt</i>	<i>Sikre Positive</i>	<i>Mulig Positiv</i>	<i>Negativ</i>
26	1	8	17

2006

<i>Antall pasienter undersøkt</i>	<i>Sikre Positive</i>	<i>Mulig Positive</i>	<i>Negativ</i>
35	1	5	29

2007

<i>Antall pasienter undersøkt</i>	<i>Sikre Positive</i>	<i>Mulig Positive</i>	<i>Negativ</i>
30	5	4	21

Genanalyse

Dette er et relativt nytt tilbud fra avdeling for genetikk på Rikshospitalet. Svært få av pasientene i vår gruppe har fått utført en gentest for ARVD/C mutasjoner. De som ble testet, fikk det gjort i 2007.

Vi har derfor tatt kontakt med Medisinsk Genetisk Laboratorium, og opprettet et samarbeid med Dr Knut Erik Berge.

Avdeling for genetikk sekvenserer kodende regioner av plakophilin 2-genet (PKP2), desmoplakin (DSP)-genet og 29 kodende exoner av RyR2- genets 105 eksoner.

Vi ønsker å finne ut om de som er MR positive eller scorer mer enn 2 på McKenna kriteriene også er genpositive.

Derfor kontaktes disse pasientene av oss. Vi har forfattet et brev hvor vi ber om samtykke til å innhente opplysninger fra primærsykehus og primærlege.

De vil også bli oppfordret til å ta med vedlagte rekvisisjonsskjema til fastlegen for å få tatt en blodprøve for gentesting. De må også fylle ut et skjema som kartlegger familiehistorikk.

Denne blodprøven vil da bli sendt til Rikshospitalet for analyse.

En negativ gentest vil ikke kunne utelukke ARVD, da etiologien for sykdommen ennå ikke er kjent. Kun 30-50% av rammede pasienter er genpositive.

Et annet problem med denne metoden er at det som nevnt tidligere i oppgaven, finnes veldig mange kjente mutasjoner assosisert med sykdommen.

33 av pasientene tilfredsstillt våre krav til mulig ARVD/C-diagnose på grunnlag av to eller flere McKenna-kriterier, evt positiv MR. Av disse er trolig ca 5 pasienter allerede gentestet, Det er opp til avdeling for genetikkk å avgjøre om de vil reanalysere disse med et bredere testpanel. Vi håper at dette vil gi en bekreftelse til noen av pasientene slik at de vet at de har et påviselig sykdoms-gen i familien.

Professor Knut Gjesdal
Arytmisenteret, Ullevål Universitetssykehus
0407 OSLO
Tlf 2211 9448
e-post knut.gjesdal@medisin.uio.no

Ola Normann
Skogveien 1
1000 Granskogen

Oslo 1/2-08

OPPFØLGING/KVALITETSSIKRING AV HJERTEUNDERSØKELSE

Dette er et brev til deg som har vært til MR-undersøkelse av hjertet på Ullevål Universitetssykehus i perioden 2004-2007, med spørsmål fra henvisende lege om det var noe galt med høyre hjertekammer.

Vi kontrollerer nå nytten av MR-undersøkelse for å diagnostisere slik hjertesykdom. Som ledd i kvalitetssikringen ber vi om

- din godkjenning til å hente ut opplysninger fra din journal, ikke bare fra Ullevål Universitetssykehus, men eventuelt også fra ditt primærsykehus. Vi ønsker opplysninger vedrørende din sykehistorie og resultater av eventuelle tidligere undersøkelser.
- En gentest kan gi eller bekrefte diagnosen ved enkelte hjertesykdommer. Hvis slik prøve ikke allerede er tatt, kan det gjøres for å gi mer presis diagnose. Fastlegen kan ta en vanlig blodprøve og sende inn. Hvis du ønsker dette gjort, kan du ta med vedlagte rekvisisjonsskjema til legen din. Du må skrive under på baksiden at du ønsker denne undersøkelsen. Vi vil gi beskjed om resultatet.

Hvis du synes dette er greit, ber vi om at du undertegner vedlagte skjema som gir oss tillatelse til å hente inn journalopplysninger. Frankert returkonvolutt er vedlagt. Om du har spørsmål om dette, kan du kontakte meg.

Med vennlig hilsen

Professor Knut Gjesdal

i samarbeid med
overlege Knut Haakon Stenseth
Hjerteradiologisk avdeling,
Ullevål universitetssykehus

Personvern

Vi har behandlet personopplysninger etter retningslinjene til personvernasavdelingen på Ullevål Universitetssykehus. De har til en hver tid vært oppdatert på vårt prosjekt og vi har fått deres godkjenning til arbeidet.

Vi har begge fått utvidete søkerettigheter for å finne de aktuelle pasientene.

Vi har ikke innhentet samtykke fra pasientene for å lese journalene. Dette kan man gjøre da dette ikke er forskning men et kvalitetsikringsprosjekt.

All pasientinformasjon har blitt anonymisert og notater er kun tatt for hånd. Disse har så blitt låst inn og oppbevart på sykehuset.

REFERANSER

1. Thiene G, Corrado G, Basso C: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia**. *Orphanet J rare Diseases* 2007;**2**:45
2. Peters S : **Review of the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy**. *Int J Cardioi* 2006;**13**:4-11
3. Ahmad F: **The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy**. *Clin Invest Med* 2003 **26**:167-78
4. Kayser H, Wall E, Sivananthan M U, Plein S, Bloomer T, Roos A: **Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: a Riview**. *RadioGraphics* 2002;**22**:639-50
5. Anderson E L: **Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia**. *Am Fam Physician* 2006;**73**:1391-8
6. Wichter T, Paul M, Eckhardt L, Gerdes P, Kirchof P, Bocker D, Breithard G: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation or ICD?** *Herz*;2005 **30**: 91-101
7. Kiès P, Bootsma M, Bax J, Martin J, Schalij, Wall E: **Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Screening, diagnosis, and treatment**. *Heart Rhythm* 2006;**3**:225-34
8. Wichter T, Schäfers M, Borggreffe M: **Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine re-uptake and postsynaptic β -adrenoreceptor desity using positron emission tomography**. *Circulation* 2000;**101**: 1552-8
9. de la Grandmaison GL. **Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults?** *Forensic Sci Int*. 2006;**156**:138-44.
10. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna W J, Davis M, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarskan E K, Fontaine G, Camerini F: **Spectrum of Clinopathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study**. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**: 1512-20

11. D'Amati G, Leone O, di Gioia CR, Magelli C, Arpesella G, Grillo P, Marino B, Fiore F, Gallo P: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinicopathologic correlation based on a revised definition of pathologic patterns.** *Hum Pathol.* 2001;**32**:1078-86.
12. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M: **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis?** *Circulation.* 1996;**94**(5):983-91.
13. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A: **Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia.** *J Am Coll Cardiol.* 2004;**43**: 2305-13.
14. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al: **Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases.** *Circulation* 1982;**65**:384-98.
15. Ananthasubramaniam K, Khaja F. **Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: review for the clinician.** *Prog Cardiovasc Dis* 1998;**41**:237-46.
16. Basso C, Thiene G: **Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat?** *Cardiovasc Pathol.* 2005;**14**(1):37-41.
17. Fontaine G, Fontaliran F, Hébert JL, Chemla D, Zenati O, Lecarpentier Y, et al: **Arrhythmogenic right ventricular dysplasia.** *Annu Rev Med* 1999;**50**:17-35.
18. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G. **Clinical profile and long term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *J Am Coll Cardiol.* 2000;**36**(7):2226-33.
19. Danieli GA, Rampazzo A: **Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *Curr Opin Cardiol.* 2002;**17**(3):218-21.
20. 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).** *Lancet* 2000;**355**:2119–2124.
21. Basso C, Wichter T, Danieli GA, Corrado D, Czarnowska E, Fontaine G, McKenna WJ, Nava A, Protonotarios N, Antoniadis L, Wlodarska K, D'Alessi F, Thiene G: **Arrhythmogenic right**

- ventricular cardiomyopathy: clinical registry and database, evaluation of therapies, pathology registry, DNA banking.** *Eur Heart J* 2004;**25**: 531-534
22. Peters S : **Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centres.** *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007;**8**: 521-526
23. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, Sachdev B, Rowland E, Elliott PM, McKenna WJ: **Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria.** *J AM Coll Cardiol* 2002;**40**: 1445-1450
24. Prakasa KR, Wang J, Tandri H, Dalal D, Bomma C, Chojnowski R, James C, Tichnell C, Russell S, Judge D, Corretti M, Bluemke D, Calkins H, Abraham T: **Utility of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy.** *Am J Cardiol* 2007;**100**: 507-512
25. Markiewicz G, Moric-Janiszewska E, Loskot M, Szydłowski L, Hollek A, Weglarz L: **Arrhythmogenic right ventricular dysplasia:clinical study.** *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;**12**: 181-184
26. Otterspoor LC, Reiterate C, Cramer M, Bhuiyan Z, Wilde A, Hauer R: **Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: asymptomatic to life threatening as illustrated by the cases of two sisters.** *Neth Heart J* 2007;**15**: 348-353
27. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, et al. **Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle.** *Br Heart J* 1986;**56**:33-44.
28. Auffermann W, Wichter T, Breithardt G, et al. **Arrhythmogenic right ventricular disease—MR imaging vs angiography.** *Am J Roentgenol* 1993;**161**:549-55.
29. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. **Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging.** *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:98-103.
30. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA: **Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia.** *J Magn Reson Imaging.* 2004;**19**(6):848-58.

31. Bomma C, Rutberg J, Tandri H, Nasir K, Roguin A, Tichnell C, Rodriguez R, James C, Kasper E, Spevak P, Bluemke DA, Calkins H. **Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy.** *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;**15**(3):300-6.
32. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulos D, Gezerlis P, Simitsis S, Scampardonis G. **Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis.** *Br Heart J.* 1986;**56**(4):321-6.
33. Iesaka Y, Hiroe M, Aonuma K, Nitta J, Nogami A, Tokunaga T, et al: **Usefulness of electrophysiologic study and endomyocardial biopsy in differentiating arrhythmogenic right ventricular dysplasia from idiopathic right ventricular tachycardia.** *Heart Vessels* 1990;**5**(suppl):65-9
34. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. **Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia.** *Europace.* 2007;**9**(5):259-66.
35. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Thiene G. **Noninvasive risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;**8**(2):161-9.
36. Peters S, Peters H, Thierfelder L: **Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy.** *International Journal of Cardiology* 1999;**71**: 243-250
37. Peters S, Trümmel M, Koehler B, Westermann K U: **The value of different electrocardiographic depolarization criteria in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.** *J electrocard* 2007;**40**:34-7