

## Aktuelle Labordiagnostik

Mai 2009

### Herzrhythmusstörungen

#### Long-QT-Syndrom (LQTS)

- Romano-Ward-Syndrom (RWS)
- Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS)

#### Brugada-Syndrom 1 (BS)

#### Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT1)

Das **Long-QT-Syndrom (LQTS)** ist eine angeborene (kongenital) oder erworbene Herzerkrankung mit anfallsweise auftretendem Herzrasen (Tachykardie), meist in Form der lebensbedrohlichen Torsade de pointes-Tachykardien. Rezidivierende Schwindelattacken mit Bewusstlosigkeit (Synkope) und ein plötzlicher Herztod können die Folge sein. Viele Patienten leiden unter keinerlei Beschwerden. Die ventrikulären Tachykardien und die Synkopen treten bevorzugt bei körperlicher Belastung oder in Stresssituationen auf. Die klinische Erstmanifestation der Erkrankung erfolgt bevorzugt in der Kindheit oder Jugend. Ohne therapeutische Maßnahmen ist die Sterblichkeit bei Patienten hoch. Fast allen Patienten kann eine adäquate Therapie angeboten werden, so dass einer möglichst frühzeitigen Diagnose der Erkrankung eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Bei Patienten mit einem LQTS lassen sich im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) ein pathologisch verlängertes frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTc) und T-Wellenveränderungen nachweisen. Aufgrund einer ausgeprägten Variabilität der EKG-Befunde kann die Diagnose erschwert sein. Weitere anamnestische Angaben sind wegweisend wie ätiologisch unklare plötzliche Todesfälle bei vornehmlich jungen Familienmitgliedern oder nahen Verwandten. Eine Vielzahl von Medikamenten führt zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe ArizonaCERT [www.azcert.org](http://www.azcert.org)). Patienten mit einem LQTS sollten diese Arzneimittel meiden. Uner-

wünschte Arzneimittelwirkungen können zu einem erworbenen LQTS führen. Oft ist nicht geklärt, inwieweit diese Patienten ein verborgenes, kongenitales LQTS aufweisen.

Das LQTS ist eine genetisch heterogene Erkrankung (Tabelle 1). Überwiegend werden Mutationen in Genen gefunden, die für kardiale Ionenkanäle kodieren. In Europa wurden bis 2005 bereits 470 Mutationen und 125 Polymorphismen beschrieben. Die häufigste kongenitale Form der Erkrankung -das **Romano-Ward-Syndrom (RWS)**- wird autosomal dominant vererbt (mit einer Prävalenz von ca. 1:2500). Autosomal dominante LQTS-Mutationen werden in ca. 65-70% der Patienten beschrieben. Etwa 8% der Patienten mit RWS sind compound heterozygot (monogenetisch), doppelt heterozygot (digenetisch) oder homozygot für einzelne Mutationen in einem der LQTS-Gene. Dabei zeigen Patienten mit zwei Mutationen einen deutlich schwereren Krankheitsverlauf.

Je nach Mutation treten auch unterschiedliche Auslöser eines Anfalls gehäuft auf (Schlaf, körperliche Belastung, audiovisuelle Reize). In Abhängigkeit der Mutation erfolgt dann eine individuelle Therapie, z.B. von einer medikamentösen Therapie (Beta-Blocker) profitieren nur Patienten mit einem LQT1 und LQT2-Syndrom. So ergibt die Kenntnis des Gens und der jeweiligen Mutation zusammen mit den klinischen Daten/der Anamnese (QTc, EKG) eine individuellere Behandlung des Patienten.

**Tabelle 1: häufigste Formen der genetisch bedingten Syndrome**

Typ	durchschnittliche QTc (ms)	Gen	Chromosomale Lokalisation* <sup>1</sup>	Erbgang	Identifizierte Mutationen bei positiver genetischer Testung* <sup>1</sup>
LQT1	493	KCNQ1	11p15.5	AD	ca. 38%
LQT2	498	KCNH2	7q35-q36	AD	ca. 42%
LQT3	511	SCN5A	3p21	AD	ca. 12%
LQT4	-	ANK2	4q25-q27	AD	< 1%
LQT5	457	KCNE1	21q22.1-q22.2	AD	ca. 5%
LQT6	457	KCNE2	21q22.1	AD	ca. 1%
LQT7		KCNJ2	17q23.1-q24.2	AD	< 1%
LQT8	-	CACNA1C	12p13.3	AD	< 1%
LQT9	-	CAV3	3p25	AD	< 1%
LQT10		SCN4B	11q23	AD	< 1%
LQT11	-	AKAP9	7q21-q22	AD	< 1%
JLNS1		KCNQ1	11p15.5	AR	ca. 90%
JLNS2		KCNE1	21q22.1-q22.2	AR	ca. 10%
BS	Brugada	SCN5A	3p21	AD	ca. 15%
CPVT1		RYR2	1q42.1-q43	AD	ca. 50%

Die autosomal-rezessive Form, bei der zusätzlich eine Taubheit vorliegt, tritt seltener auf und wird als **Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS)** bezeichnet. Bei diesem Syndrom handelt es sich um eine schwerere Ausprägung des LQTS und bei den betroffenen Patienten sollte zusätzlich zur medikamentösen Behandlung eine ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator)-Therapie in Betracht kommen. Das **Andersen-Syndrom** wird autosomal dominant vererbt und tritt zusammen mit einer hyperkaliämischen periodischen Paralyse und Gesichtsdysmorphien auf.

Das **Brugada-Syndrom 1 (BS)** ist eine seltene, autosomal dominante Erkrankung mit unvollständiger Penetranz. Es manifestiert sich meist im frühen Erwachsenenalter mit polymorphen ventrikulären Tachykardien, Synkopen und einem plötzlichen Herztod. Häufig treten die EKG Veränderungen nur temporär auf, diese können aber durch die

Gabe von z.B. Ajmalin demaskiert werden. Häufig ist bei den Patienten die Implantation eines ICDs erste Wahl. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Dieses Syndrom ist mit Mutationen im Natrium-Ionenkanal-Gen assoziiert und wird für 40-60% der Fälle von idiopathischem Kammerflimmern verantwortlich gemacht. Die molekulargenetische Untersuchung des SCN5A-Gens identifiziert Mutationen bei ca. 15% der Patienten.

Ein anderer Mechanismus für die Ausbildung ventrikulärer Arrhythmien ist die **catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie 1 (CPVT1)**. Dabei handelt es sich um eine seltene autosomal dominante Erkrankung bei strukturell intaktem Herzen, die unbehandelt oft zu Synkopen und in 30-50% der Fälle zu einem plötzlichen Herztod vor dem 30. Lebensjahr führen können. In ca. 50% der CPVT1-Patienten können Mutationen im Ryanodin Typ 2-Rezeptor-Gen (RyR2) identifiziert werden.

## Welche Patienten sollten genetisch getestet werden:

Komplette Mutationssuche:

- ja bei Patienten mit diagnostisch gesichertem LQTS
- ja bei Patienten mit wahrscheinlichem LQTS
- nein bei Familienmitgliedern mit bekannter familiärer Mutation

Gezieltes Testen einer bekannten familiären Mutation:

- ja bei Familienmitgliedern mit verlängerter QTc
- ja bei Familienmitgliedern, falls eine Bewertung der Mutation nicht eindeutig ist

## Material/Anforderung

5 ml EDTA-Blut (Mutationsanalyse)

<b>Tabelle 2*2: Long QT Syndrom (LQTS): Diagnostische Kriterien:</b>		
<b>Elektrokardiogramm (EKG)</b>		<b>Punkte</b>
QTc-Zeit	>480 ms	3
	460-470 ms	2
	450-459 ms (männl. Geschlecht)	1
Torsade de pointes*		2
T-Wellenveränderung		1
Eingekerbte T-Wellen in 3 Ableitungen		1
Für das Alter untypisch niedrige Herzfrequenz <sup>■</sup>		0,5
<b>Klinische Angaben</b>		
Synkope unter Stress*		2
Synkope ohne Stress*		1
Angeborene Taubheit		0,5
<b>Familiäre Anamnese</b>		
Familienmitglieder mit LQTS		1
Plötzlicher Herztod unter 30 Jahren bei nahestehenden Verwandten		0,5

QTc entsprechend der Bazett Formel ( $QTc = \frac{QT\text{-Zeit}}{\sqrt{RR\text{-Abstand}}}$ )

\* sich gegenseitig ausschließend

■ Herzfrequenz in Ruhe unter der zweiten Perzentile für das jeweilige Alter

## SCORE:

≤ 1 Punkt = geringe Wahrscheinlichkeit eines LQTS

> 1 - 3 Punkte = mittlere Wahrscheinlichkeit eines LQTS

≥ 3 - 5 Punkte = hohe Wahrscheinlichkeit eines LQTS

## Literatur

\*<sup>1</sup> OMIM, Online Mendian Inheritance in Man und \*<sup>2</sup> Crotti et al., Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 18

Bei humangenetischen Untersuchungen bitten wir um Angabe zur Anamnese sowie zur Einwilligung der/des Patientin/en. Bei entsprechender Indikation werden die Kosten dieser Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen und belasten nicht das Budget des einsendenden Arztes (Überweisungsschein mit Ausnahmeindikation 32010).