

Innere Medizin 2024 · 65:787–797
<https://doi.org/10.1007/s00108-024-01751-x>
 Angenommen: 26. Juni 2024
 Online publiziert: 8. Juli 2024
 © The Author(s) 2024

Redaktion
 Georg Ertl, Würzburg
 Gerd Hasenfuß, Göttingen



Kardiale Kanalopathien im Kontext hereditärer Arrhythmiesyndrome

Moritz T. Huttelmaier · Thomas H. Fischer

Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Aktionspotenzial und elektromechanische Kopplung**
- **Long-QT-Syndrom**
 Prävalenz und Diagnosekriterien • Genetik und Pathophysiologie des LQTS • Risikostratifikation • Therapiemaßnahmen
- **Short-QT-Syndrom**
- **Brugada-Syndrom**
 Genetik und Pathophysiologie des Brugada-Syndroms • Typ-1- und Typ-2-EKG-Veränderungen • Diagnosekriterien des Brugada-Syndroms • Klinische Manifestation des Brugada-Syndroms • Risikostratifikation • Therapiemaßnahmen
- **Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie**
 Pathophysiologie • Diagnosekriterien • Therapieempfehlungen

Zusammenfassung

Hereditäre Arrhythmiesyndrome sind seltene Erkrankungen, die allerdings im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter eine häufige Ursache des plötzlichen Herztods darstellen. Grundsätzlich kann im Kontext genetischer Erkrankungen eine Unterscheidung zwischen Kanalopathien und Kardiomyopathien getroffen werden. Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit sind die Kanalopathien Long- und Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom sowie die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT). Eine frühzeitige Diagnose dieser Erkrankungen ist unerlässlich, lassen sich doch durch die medikamentöse Therapie, die Aufklärung über Verhaltensmaßnahmen und gegebenenfalls die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators die Prognose und Lebensqualität der Patienten signifikant verbessern. Der Beitrag beleuchtet die pathophysiologischen und genetischen Grundlagen dieser Kanalopathien, beschreibt deren klinische Manifestation und kommentiert die Grundlagen für Diagnose, Risikostratifikation und Therapie.

Schlüsselwörter

Long-QT-Syndrom · Short-QT-Syndrom · Brugada-Syndrom · Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie · Plötzlicher Herztod

Hereditäre Arrhythmiesyndrome sind allgemein seltene Erkrankungen, die allerdings im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter eine häufige Ursache des plötzlichen Herztods darstellen [1]. Kanalopathien und Kardiomyopathien zu unterscheiden, ist von zentraler Bedeutung für das Verständnis hereditärer Arrhythmiesyndrome. Durch Beeinträchtigung der normalen elektrischen oder mechanischen Eigenschaften des Herzens prädisponieren beide Gruppen zu Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod.

» **Kanalopathien sind durch Funktionsstörungen von Ionenkanälen gekennzeichnet**

Kanalopathien sind als „elektrische Erkrankungen“ durch Funktionsstörungen von Ionenkanälen gekennzeichnet, die zu einem veränderten kardialen Aktionspoten-

zial bzw. zu einer Veränderung der intrazellulären Ionenhomöostase führen. Kardiomyopathien als „strukturelle Erkrankungen“ sind hingegen durch Veränderungen definiert, die überwiegend im Bereich der aktiven Myofilamente oder anderer Strukturproteine liegen. Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand zu den kardialen Kanalopathien Long- und Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom (BrS) sowie katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) dargelegt werden (■ Tab. 1). Schwerpunkte sind die jeweilige Pathophysiologie, klinische Manifestation und Diagnosekriterien sowie Strategien zur Risikostratifikation und Therapie.

Aktionspotenzial und elektromechanische Kopplung

Kenntnisse des kardialen Aktionspotenzials sowie der daran beteiligten Ionen-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Übersicht zu Kanalopathien					
	Ursächliche Mutation	Diagnosekriterien	Arrhythmie-Trigger	Medikamentöse Therapie und Allgemeinmaßnahmen	ICD-Therapie
Long-QT-Syndrom	KCNQ 1 (LQT 1) KCNH 2 (LQT 2) SCN5A („gain“, LQT 3)	1) QTc > 480 ms oder 2) LQTS-Risiko-Score > 3 3) Nachweis definierender Mutation 4) QTc 460–480 ms + Synkope	Körperliche Belastung (LQT 1) Erschrecken, akustischer Reiz (LQT 2) Nachtschlaf (LQT 3)	1) Betablocker 2) Mexiletin (LQT 3)	1) Zustand nach SCD 2) Zustand nach Synkope/VT trotz medikamentöser Therapie
Short-QT-Syndrom	I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} („gain“) I_{CaL} („loss“)	1) QTc < 320 ms oder 2) QTc < 360 ms + Zustand nach SCD, Nachweis Mutation oder positive FA	-	Hydrochinidin	1) Zustand nach SCD 2) Zustand nach VT
Brugada-Syndrom	SCN5A („loss“)	1) Spontanes Typ-1-EKG 2) Induziertes Typ-1-EKG + Zustand nach SCD, Synkope, positive FA oder SCD bei Verwandten ersten Grades < 45 Jahren	Hoher Vagotonus, Schlaf, Ruhe	1) Vermeidung von schweren Mahlzeiten und Alkoholkonsum 2) Fiebersenkung 3) Vermeidung toxischer Medikamente (https://www.brugadadrugs.org) 4) β -Sympathomimetika oder Hydrochinidin bei VT-Sturm	1) Zustand nach SCD/VT 2) Spontanes Typ-1-EKG und Zustand nach Synkope
CPVT	Ryanodin-Rezeptor 2 (RyR2)	1) Bidirektionale VT unter Belastung 2) Nachweis definierender Mutation	Körperliche Belastung	1) Vermeidung stärkerer körperlicher Belastung 2) Betablocker 3) Flecainid	Kritische Indikationsstellung

CPVT katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie, EKG Elektrokardiogramm, FA Familienanamnese, „gain“ pathologische Funktionssteigerung, ICD implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, „loss“ pathologische Funktionsminderung, LQTT, 2, 3 Long-QT-Syndrom Typ 1, 2, 3, LQTS Long-QT-Syndrom, SCD „sudden cardiac death“ (plötzlicher Herztod), VT ventrikuläre Tachykardie

kanäle sind elementar für ein grundlegendes Verständnis der verschiedenen kardialen Kanalopathien (Abb. 1). In Ruhe wird das Zellmembranpotenzial im Arbeitsmyokard (-90 mV) durch K^+ -Kanäle (I_{K1}) aufrechterhalten. Das Aktionspotenzial einer Herzmuskelzelle wird durch die Depolarisation ihrer Nachbarzellen ausgelöst, mit denen sie durch leitende Gap Junctions verbunden ist. Die Depolarisation führt zur Öffnung spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle, die bei etwa -60 mV aktiviert werden. Der initiale schnelle Na^+ -Einstrom (I_{Na}) führt zur unmittelbaren Depolarisation der Zellmembran. Die Na^+ -Kanäle werden innerhalb von Millisekunden inaktiviert. Durch die initiale Depolarisation werden jedoch die einwärts gerichteten K^+ -Kanäle (I_{Kr}) verschlossen und spannungsabhängige L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle geöffnet. Die Unterbindung des repolarisierenden K^+ -Ausstroms sowie der Ca^{2+} -Einstrom halten die Depolarisation dann für einige Hundert Millisekunden aufrecht (Plateau). Erst die verzögerte Aktivierung von K^+ -Kanälen („delayed rectifier K^+ channels“, „rapid“ [I_{Kr}] und „slow“ [I_{Ks}]) und die verzögerte Inaktivierung von Ca^{2+} -Kanälen leiten dann die Repolarisation ein. Dies führt zur Öffnung der K^+ -Kanäle (I_{K1}), die für das Ruhepotenzial verantwortlich sind.

» Kenntnisse des kardialen Aktionspotenzials sind elementar für ein Grundverständnis von Kanalopathien

Die Depolarisation der Kardiomyozyten führt über die Aktivierung membranständiger spannungsabhängiger L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle zum Einstrom von Ca^{2+} in das Zytoplasma. Ca^{2+} bindet an eng benachbarte Ryanodin-Rezeptoren (Ryanodin-Rezeptor 2 [RyR2]) in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (SR), das als intrazellulärer Ca^{2+} -Speicher fungiert. RyR2-Kanäle öffnen sich nach Ca^{2+} -Bindung, sodass große Mengen Ca^{2+} aus dem SR in das Zytoplasma freigesetzt werden (Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung). Es kommt zu einem schnellen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Dieser Anstieg der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration löst über eine Konformationsänderung des Troponin-Tropomyosin-Komplexes die Muskelkontraktion aus. Bei der Repolari-

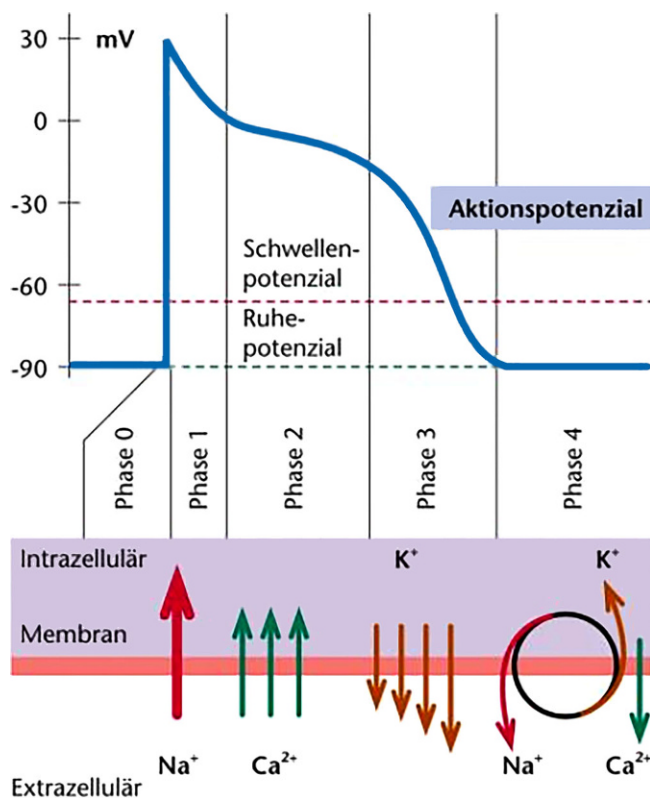


Abb. 1 ◀ Kardiales Aktionspotenzial. Schematische Darstellung der verschiedenen Phasen des kardialen Aktionspotenzials, der beteiligten Ionenkanäle und Ionenströme. (Aus [51]. Mit freundl. Genehmigung © Elsevier GmbH, Deutschland. Alle Rechte vorbehalten)

sation werden die spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle geschlossen und Ca^{2+} wird aktiv zurück in das SR (über die Ca^{2+} -ATPase des sarko/endoplasmatischen Retikulums [SERCA2a]) bzw. passiv aus der Zelle transportiert ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher [NCX]). Dies führt zur Dissoziation von Ca^{2+} und Troponin, sodass Tropomyosin die Myosinbindungsstellen am Aktin wieder blockieren kann und der Muskel sich entspannt.

Long-QT-Syndrom

Prävalenz und Diagnosekriterien

Die Diagnose eines Long-QT-Syndroms (LQTS) wird nach Ausschluss sekundärer Ursachen bei

- Nachweis einer QTc-Zeit ≥ 480 ms in wiederholten 12-Kanal-EKG-Ableitungen oder
- einem LQTS-Risiko-Score > 3 oder
- Nachweis einer LQTS-definierenden Mutation unabhängig von der QTc-Zeit

gestellt [1]. Die Diagnose LQTS sollte weiterhin bei wiederholten QTc-Zeiten ≥ 460 und < 480 ms und einer stattgehabten, potenziell rhythmogenen Synkope in Be-

tracht gezogen werden [1]. Klinisch ist das LQTS durch eine pathologisch verlängerte QT-Zeit und das Auftreten polymorpher ventrikulärer Tachykardien (VT), typischerweise Torsade-de-pointes-Tachykardien, gekennzeichnet. Die Prävalenz der LQTS liegt bei 1:2500 und das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose beträgt etwa 14 Jahre [1, 2].

» Bei LQTS existiert ein geschlechtsspezifischer Unterschied bzgl. des Risikos für den plötzlichen Herztod

Bei der Mehrzahl der LQTS-Patienten findet sich im Ruhe-EKG eine pathologische QTc-Zeit-Verlängerung. Eine nichtdiagnostische QTc-Zeit-Verlängerung schließt allerdings das Vorliegen eines LQTS („concealed LQTS“) nicht aus [1, 3]. Der LQTS-Risiko-Score („Schwartz-Score“) ermittelt auf Basis von

- EKG-Parametern (QTc-Zeit, T-Wellen-Morphologie),
- Synkopenanamnese und
- etwaiger familiärer Belastung durch LQTS bzw. plötzlichen Herztod

eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines LQTS [4]. Trotz aller Limitationen ist dieser Score insbesondere bei Patienten mit einer unauffälligen QTc-Zeit in Ruhe wertvoll.

Genetik und Pathophysiologie des LQTS

Bisher wurden bei Patienten mit kongenitalem LQTS pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten in mindestens 17 Genen identifiziert [5]. Mutationen in den drei Genen KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) und SCN5A (LQT3) machen insgesamt 80–90 % aller hereditären LQTS-Fälle aus [1, 5]. Bei schätzungsweise 10–20 % der Patienten mit einer sicheren klinischen Diagnose eines LQTS kann keine pathogene Mutation nachgewiesen werden.

Die den Long-QT-Syndromen Typ 1 (LQT1) und Typ 2 (LQT2) zugrunde liegenden Loss-of-function-Mutationen haben dysfunktionale „delayed rectifier K^+ channels“ (I_{Kr} , I_{Ks}) zur Folge. Die konsekutiv reduzierten K^+ -Ströme führen zu einer Verlängerung der Plateauphase des kardialen Aktionspotenzials und damit zu einer verlängerten QT-Zeit. Die dem Long-QT-Syndrom Typ 3 (LQT3) zugrunde liegende Gain-of-function-Mutation von Na^+ -Kanälen resultiert in einer gestörten Inaktivierung und konsekutiv in einem verstärkten späten bzw. über das Aktionspotenzial persistierenden Na^+ -Einstrom (später Na^+ -Strom, „late I_{Na} “). Dies verlängert die Repolarisationsphase und damit die Dauer des Aktionspotenzials (▣ Abb. 2a).

Risikostratifikation

Die individuelle Einschätzung des Arrhythmierisikos ist infolge der variablen Penetranz und einer starken Variation des klinischen Phänotyps anspruchsvoll. Das Alter, die jeweils zugrunde liegende Genmutation, das Geschlecht und hormonelle Veränderungen im Laufe des Lebens haben dabei Einfluss auf das Arrhythmierisiko eines LQTS-Patienten.

Im Kindesalter ist das Risiko ventrikulärer Arrhythmien bei Jungen signifikant höher als bei Mädchen [6]. Nach der Pubertät zeigt sich jedoch bei Frauen mit LQTS ein höheres Arrhythmierisiko als bei

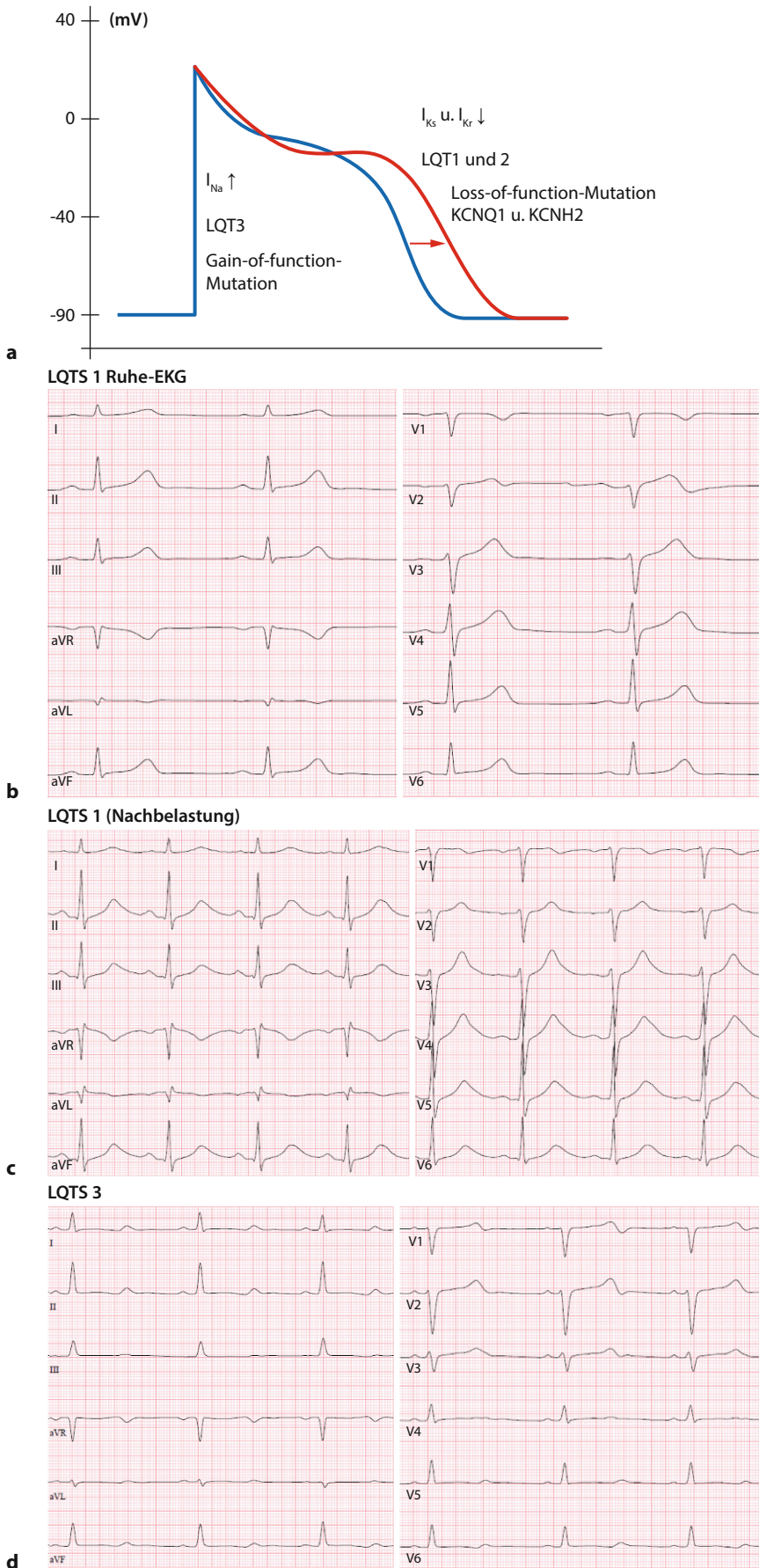


Abb. 2 ◀ Long-QT-Syndrom. a Schematische Darstellung des veränderten Aktionspotenzials (rote Potenzialkurve) sowie der jeweils genotypspezifischen Alteration der Ionenströme bei Vorliegen eines Long-QT-Syndroms (LQT1–3). b 12-Kanal-EKG (50 mm/s). Ruhe-EKG bei LQT1. QTc-Zeit 430 ms. c 12-Kanal-EKG (50 mm/s). EKG-Registrierung während der Nachbelastungsphase nach der Fahrradergometrie bei LQT1. Signifikante Verlängerung der QTc-Zeit auf 540 ms. d 12-Kanal-EKG (50 mm/s). LQT3 mit langer isoelektrischer ST-Strecke und niedriger Amplitude der T-Welle. QTc-Zeit 500 ms. EKG Elektrokardiogramm, I_{Ks} , I_{Kr} , I_{Na} verschiedene Ionenkanäle (Beschreibung siehe Haupttext), LQT1, 2, 3 Long-QT-Syndrom Typ 1, 2, 3

Männern [7]. Diese Veränderungen des Arrhythmierisikos sind durch Geschlechtshormoneffekte auf die kardialen Ionenkanäle bedingt [8]. In diesem Kontext muss auch das erhöhte Arrhythmierisiko in der Schwangerschaft (LQT3) bzw. postpartal (LQT1 und 2) verstanden werden.

» **Längere QTc-Zeiten korrelieren mit einem erhöhten Arrhythmierisiko**

Längere QTc-Zeiten korrelieren ferner mit einem erhöhten Arrhythmierisiko: In Patientengruppen mit einem QTc-Intervall von ≤ 439 ms, 440–469 ms, 470–499 ms, 500–549 ms oder ≥ 550 ms betrug das entsprechende Risiko für schwerwiegende Arrhythmien in einem Beobachtungszeitraum von 22 Jahren 0%, 2%, 4%, 12% bzw. 19% [7]. Der „1-2-3 LQTS-risk calculator“ kann bei der Risikostratifikation eines Patienten mit angeborenem LQTS hilfreich sein [9].

Therapiemaßnahmen

Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von Patienten mit LQTS besteht in der Vermeidung QT-Zeit-verlängernder Medikamente und in der Therapie von Elektrolytstörungen. Darüber hinaus sollten genotypspezifische Arrhythmie-Trigger vermieden werden: Infolge der verminderten Aktivität von I_{Ks} kommt es bei LQT1 unter adrenerger Aktivierung zu keiner ausreichenden Verkürzung der Repolarisation (Abb. 2b, c). Daher sind Patienten mit LQT1 insbesondere bei intensiver körperlicher Belastung gefährdet. Leistungssport ist bei LQT1 kontraindiziert. Beim LQT2 tre-

ten Arrhythmien vermehrt in Zusammenhang mit einer plötzlichen Sympathikusaktivierung auf. Patienten mit LQT2 wird daher empfohlen, Wecker- und laute Klingeltöne zu vermeiden [10].

Die Gabe von Betablockern ist die medikamentöse Erstlinientherapie beim LQTS. Betablocker werden bei symptomatischen und asymptomatischen LQTS-Patienten mit QT-Zeit-Verlängerung empfohlen (Klasse I). Eine Betablockertherapie sollte auch bei asymptomatischen Mutationsträgern ohne QT-Zeit-Verlängerung erwogen werden (Klasse IIa; [1]). Die antiarrhythmische Wirksamkeit einer Betablockade ist vor allem bei Patienten mit LQT1 oder LQT2 belegt; beim LQT3 ist die antiarrhythmische Wirksamkeit geringer ausgeprägt, doch auch hier stellt die Gabe von Betablockern die medikamentöse Erstlinientherapie dar [11]. Die nichtselektiven Betablocker Nadolol und Propranolol scheinen selektiven Betablockern wie Metoprolol oder Bisoprolol hinsichtlich der antiarrhythmischen Wirksamkeit überlegen zu sein [1]. Im Sinne einer genotypspezifischen Therapie kommen bei LQT3 zusätzlich zur Betablockertherapie Na⁺-Kanal-Blocker, wie Mexiletin oder Ranolazin, zur Anwendung [12].

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) werden nach einem überlebten plötzlichen Herztod oder bei fortbestehender Rhythmusinstabilität (Synkopen, VT) unter Betablockertherapie (LQT1 und 2) bzw. unter Betablocker- und Mexiletintherapie (LQT3) empfohlen (Klasse I; [1]). Bei asymptomatischen Patienten mit LQTS kann bei Vorliegen von Hochrisikomarkern (Genotyp, QTc-Zeit, „1-2-3 LQTS-risk calculator“) die primärprophylaktische ICD-Implantation (Klasse IIb) erwogen werden [1, 9].

Zusätzlich zu einer genetisch terminierten Verlängerung der QT-Zeit (siehe oben) kann es auch durch Umgebungsfaktoren oder verabreichte Medikamente zu einer pathologischen Verlängerung der QT-Zeit kommen. Sekundäre QT-Verlängerungen sind in der klinischen Praxis häufiger als kongenitale Long-QT-Syndrome und besitzen demnach hohe Relevanz. Auch bei einer sekundären bzw. induzierten QT-Verlängerung besteht häufig eine gewisse genetische Prädisposition. Nativ subklinische Veränderungen oder Polymorphismen im

Bereich von Kanalproteinen führen hierbei zu einer Reduktion der Repolarisationsreserve, sodass eine medikamentös induzierte Reduktion repolarisierender K⁺-Ströme eine deutlichere QT-Verlängerung bewirkt [13]. Es wird dann von einem medikamentös induzierten LQTS („drug-induced long QT syndrome“ [diLQTS]) gesprochen. Neben einer schweren Hypokaliämie können insbesondere Medikamente aus den Klassen der

- Antiarrhythmika (K⁺-Kanal-Blocker),
- Antibiotika (Makrolide, Fluorchinolone),
- Serotoninwiederaufnahmehemmer und
- Antipsychotika

zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit führen. Wiederholte EKG-Kontrollen unter Einsatz oben genannter Medikamente sind daher von entscheidender Bedeutung.

Short-QT-Syndrom

Das Short-QT-Syndrom ist eine sehr seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Klinisch ist das Short-QT-Syndrom durch eine pathologisch kurze QT-Zeit und das frühzeitige Auftreten supraventrikulärer (Vorhofflimmern) und ventrikulärer Arrhythmien (Kammerflimmern [VF]) gekennzeichnet [14]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines plötzlichen Herztods bis zum 40. Lebensjahr liegt bei über 40%, wobei bereits Säuglinge und Kleinkinder gefährdet sind [15]. Die Diagnose eines Short-QT-Syndroms kann bei

- Vorliegen einer QTc-Zeit ≤ 320 ms in Abwesenheit einer klinischen Symptomatik oder
- Vorliegen einer QTc-Zeit ≤ 360 ms im Kontext eines bekannten familiären Short-QT-Syndroms, eines überlebten plötzlichen Herztods oder eines Nachweises einer pathologischen Genmutation

gestellt werden (▣ Abb. 3a; [1]). Selbstverständlich müssen Ursachen einer sekundär pathologisch kurzen QT-Zeit, wie Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, Hyperthermie oder Azidose, ausgeschlossen werden.

Dem Short-QT-Syndrom liegt eine verkürzte Repolarisationszeit des kardialen

Aktionspotenzials zugrunde. Verantwortlich hierfür sind, wie in ▣ Abb. 3b schematisch dargestellt, entweder Gain-of-function-Mutationen in Genen für repolarisierende K⁺-Kanäle (I_{Kr}, I_{Ks} und I_{K1}) oder Loss-of-function-Mutationen in Genen für depolarisierende Ca²⁺-Kanäle (I_{CA,L}). In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation werden die Short-QT-Syndrome 1–6 unterschieden. Das erhöhte atriale und ventrikuläre Arrhythmierisiko ist Folge der pathologisch kurzen atrialen und ventrikulären effektiven Refraktärzeiten und einer deutlichen Zunahme der transmuralen Dispersion der Repolarisation durch eine inhomogene Verkürzung der Refraktärzeiten [16].

» Bei Short-QT-Syndrom sind häufig bereits Säuglinge und Kleinkinder von Arrhythmien betroffen

Klare Empfehlungen zur Risikostratifikation von Patienten mit asymptomatischem Short-QT-Syndrom liegen aktuell aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht vor. Die primärprophylaktische ICD-Implantation wird ebenso wie die medikamentöse Therapie mit Hydrochinidin in Abwesenheit von Symptomen aktuell nicht empfohlen [1]. Bei Vorliegen eines Short-QT-Syndroms besteht jedoch nach überlebtem plötzlichem Herztod oder nach einer anhaltenden VT die Klasse-I-Indikation zur sekundärprophylaktischen ICD-Implantation [1]. Nach stattgehabter arrhythmogener Synkope sollte die ICD-Implantation (Klasse IIa) erwogen werden. Der Multikanalblocker Hydrochinidin gilt als das wirksamste medikamentöse Therapeutikum des Short-QT-Syndroms. Durch die Blockade mehrerer K⁺-Kanäle (unter anderem I_{Kr}, I_{Ks} und I_{K1}) kann eine Verlängerung der QT-Zeit und eine signifikante Reduktion ventrikulärer Arrhythmien erreicht werden [17, 18]. Hydrochinidin wird bei asymptomatischen Patienten mit Short-QT-Syndrom und positiver Familienanamnese für den plötzlichen Herztod sowie bei Patienten mit sekundärprophylaktischer ICD-Indikation und Ablehnung eines ICD empfohlen [1].

Das Konzept der Katheterablation ventrikulärer Extrasystolen zur Elimination von Triggern für VT und VF könnte sich zu-

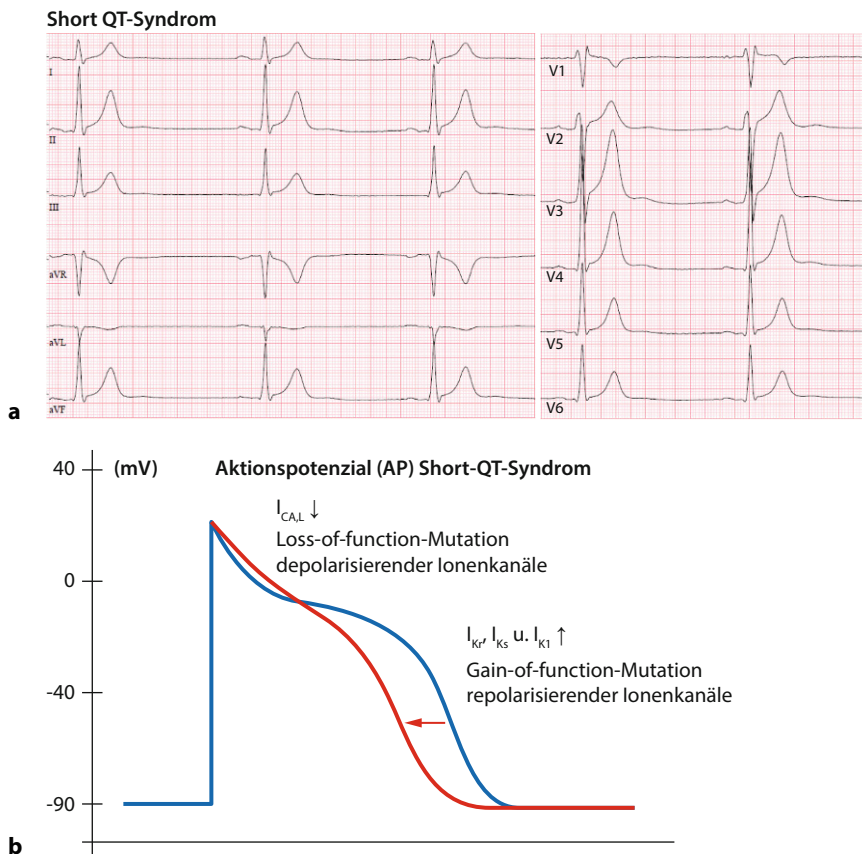


Abb. 3 ▲ Short-QT-Syndrom. **a** 12-Kanal-EKG (50 mm/s). Spitze, zeltförmige T-Wellen in den Extremitäten- und Brustwandableitungen. QTc-Zeit 335 ms. **b** Schematische Darstellung des veränderten Aktionspotenzials (rote Potenzialkurve) und der alternierten Ionenströme bei Vorliegen eines Short-QT-Syndroms. EKG Elektrokardiogramm, I_{CaL} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} verschiedene Ionenkanäle (Beschreibung siehe Haupttext)

künftig als weitere Therapieform etablieren [19].

Brugada-Syndrom

Das BrS ist durch eine pathognomonische, schulterförmige Coved-type-ST-Strecken-Hebung in den rechts-präkordialen Ableitungen definiert und mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod verbunden [20, 21]. Die Prävalenz des BrS beträgt 1:2000 bis 1:5000, wobei grundsätzlich das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist [21].

Genetik und Pathophysiologie des Brugada-Syndroms

Die kardiale Depolarisation entsteht durch die Aktivierung spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle (Isoform $Na_v1.5$, $SCN5A$) und dauert im Allgemeinen lediglich 1–2 ms. Das BrS ist durch dysfunktionale kardiale

Na^+ -Kanäle mit der Folge einer späteren Aktivierung und früheren Inaktivierung sowie durch eine verminderte Dichte dieser Na^+ -Kanäle in der Zellmembran gekennzeichnet (■ Abb. 4a). Dies führt zu einer Verlangsamung der Depolarisation und einer Verkürzung der Repolarisation [22].

Aktuell gelten ausschließlich $SCN5A$ -Genvarianten als definiert krankheitsverursachend [23]. Allerdings findet sich nur bei etwa 20% der Patienten mit BrS eine $SCN5A$ -Variante [24]. Genomweite Assoziationsstudien legen nahe, dass das Vorhandensein mehrerer Einzelnukleotidpolymorphismen für die Mehrzahl der BrS-Fälle verantwortlich sein könnte [25]. Wichtig ist, dass dieses polygenetische Risiko das familiär gehäufte Auftreten des BrS ohne Nachweis einer einzelnen pathogenen Genvariante erklären kann.

Die funktionellen Auswirkungen der dysfunktionalen Na^+ -Kanäle kommen im

Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstrakts („right ventricular outflow tract“ [RVOT]) besonders zum Tragen. Sowohl die gestörte Depolarisation (Leitungsverzögerung) als auch die gestörte Repolarisation (endo- und epikardiale Heterogenität) können das Auftreten der BrS-typischen EKG-Phänomene und die Initiation von VT und VF erklären [16, 26, 27]. Neben diesen rein elektrischen Phänomenen werden vermehrt strukturelle Veränderungen zur Erklärung des BrS beschrieben: Histopathologische Studien zeigen, dass BrS-Patienten eine erhöhte Kollagen- und Fibrosebildung im Bereich des anterioren RVOT aufweisen und dass diese histopathologischen Veränderungen anatomisch mit epikardialen Arealen niedriger Signalamplitude („low voltage“) und fraktionierter Signale korrelieren [28, 29]. Insgesamt scheint das Konzept der verminderten Leitungsreserve des RVOT, das elektrische und strukturelle Störungen vereint, ein vielversprechender Ansatz zur Erklärung des BrS zu sein [26].

Typ-1- und Typ-2-EKG-Veränderungen

Die möglichen BrS-assoziierten EKG-Veränderungen können intraindividuell im Tagesverlauf starken Schwankungen unterliegen, sodass ein Individuum zu unterschiedlichen Zeitpunkten sowohl ein unauffälliges Ruhe-EKG als auch ein diagnostisches Typ-1-Brugada-EKG zeigen kann. Das Typ-1-Brugada-EKG („coved type“) ist durch eine schulterförmig gewölbte ST-Strecken-Hebung ≥ 2 mm, die Kreuzung der isoelektrischen Linie durch das absteigende ST-Segment und eine negative, symmetrische T-Welle in mindestens einer rechts-präkordialen Ableitung (V1–V3) gekennzeichnet (■ Abb. 4b). Das Typ-2-Brugada-EKG („saddleback type“) kennzeichnen eine konkave, sattelartige ST-Strecken-Hebung ≥ 2 mm sowie eine positive T-Welle in mindestens einer rechts-präkordialen Ableitung (V1–V3; [30]). Ein spontan aufgetretenes Typ-1-Brugada-EKG erlaubt die eindeutige Diagnose eines BrS (siehe unten), wohingegen das Typ-2-Brugada-EKG nur einen Hinweis auf ein BrS darstellt. Durch die Applikation von Klasse-I-Antiarrhythmika, typischerweise Ajmalin, kann bei EKG-morphologischen

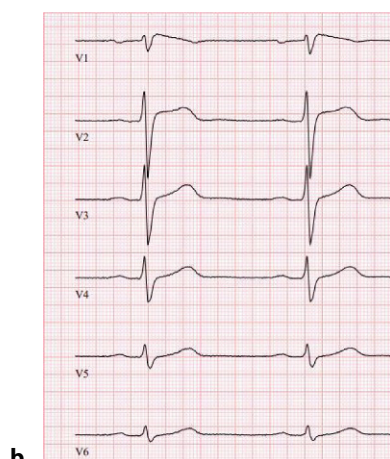
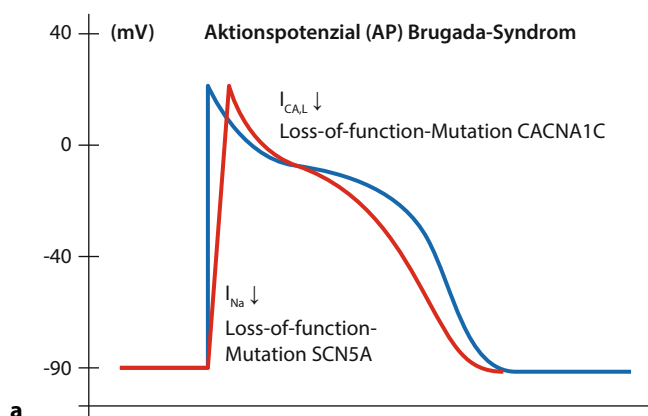


Abb. 4 ◀ Brugada-Syndrom. **a** Schematische Darstellung des veränderten Aktionspotenzials (rote Potenzialkurve) mit verzögerter Depolarisation sowie der ursächlichen Alteration der Ionenströme bei Vorliegen eines Brugada-Syndroms. **b** 12-Kanal-EKG (50 mm/s). Schulterförmig gewölbte ST-Streckenhebung ≥ 2 mm, Kreuzung der isoelektrischen Linie durch das absteigende ST-Segment und negative, symmetrische T-Welle in Ableitung V1. EKG Elektrokardiogramm, I_{CaL} , I_{Na} verschiedene Ionenkanäle (Beschreibung siehe Haupttext)

Hinweisen auf ein BrS die Induzierbarkeit eines Typ-1-Brugada-EKGs überprüft werden. Klasse-I-Antiarrhythmika blockieren zusätzlich die bei BrS dysfunktionalen Na^+ -Kanäle (Loss-of-function-Mutation) und führen so zu einer Aggravation der EKG-Auffälligkeiten. In diesem Fall wird von einem medikamenteninduzierten Typ-1-Brugada-EKG gesprochen.

Diagnosekriterien des Brugada-Syndroms

Ein spontan aufgetretenes Typ-1-Brugada-EKG erlaubt die eindeutige Diagnose eines BrS. Des Weiteren wird nach überlebtem plötzlichem Herztod im Falle eines medikamenteninduzierten Typ-1-Brugada-EKGs oder nach Auftreten eines Typ-1-Brugada-EKGs bei Fieber die Diagnose eines BrS gestellt. Dies ist auch der Fall bei medikamenteninduziertem Typ-1-Brugada-EKG und Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren:

- Arrhythmogene Synkope
- Familiäre Belastung durch BrS

- Plötzlicher Herztod bei Verwandten ersten Grades < 45 Jahren

Die alleinige Induktion eines Typ-1-Brugada-EKGs bei asymptomatischen Patienten mit unauffälliger Familienanamnese erlaubt nicht die Diagnose eines BrS. Hier wird von einem „Brugada-Muster“ gesprochen [1].

Klinische Manifestation des Brugada-Syndroms

Das BrS kann zum Auftreten von polymorphen VT und VF führen. Folglich sind Synkopen und der plötzliche Herztod klinische Manifestationen. Arrhythmien treten in der Regel in Phasen eines erhöhten Vagotonus, typischerweise im Schlaf bzw. in Ruhephasen, auf und werden meist durch kurz angekoppelte ventrikuläre Extrasystolen ausgelöst. Alkoholkonsum, schwere Mahlzeiten und febrile Temperaturen erhöhen ebenfalls das Arrhythmierisiko [31–33]. Das BrS wird in der Regel im Erwachsenenalter klinisch

manifest, wobei das seltener betroffene weibliche Geschlecht einen zweigipfligen Verlauf mit Auftreten von Symptomen in der Kindheit oder im fortgeschrittenen Lebensalter aufweist. Das Alter bei Auftreten eines plötzlichen Herztods liegt bei 41 ± 15 Jahren [34]. Atriale Arrhythmien treten gehäuft bei Patienten mit BrS auf; die Prävalenz von Vorhofflimmern liegt bei 10% [35].

Risikostratifikation

Die Risikostratifikation des BrS stellt insbesondere bei der Mehrzahl asymptomatischer Patienten eine große Herausforderung dar. Es herrscht Konsens, dass ein spontan aufgetretenes Typ-1-Brugada-EKG mit einem erhöhten Arrhythmierisiko verbunden ist [1]. In einer jüngst veröffentlichten Studie wurde für Patienten mit spontanem Typ-1-Brugada-EKG eine um den Faktor 13 erhöhte Rate lebensbedrohlicher Arrhythmien (0,4%/Jahr) gegenüber Patienten mit medikamenteninduziertem Typ-1-Brugada-EKG (0,03%/Jahr) beschrieben [36]. Wichtig ist, dass aufgrund des fluktuierenden Charakters der pathognomonischen EKG-Veränderungen das Auftreten eines spontanen Typ-1-Brugada-EKGs in dieser Studie mittels wiederholter Ruhe- und 12-Kanal-Langzeit-EKGs bei Patienten mit initial nichtdiagnostischem Ruhe-EKG überprüft wurde. Wiederholte unauffällige Ruhe- und insbesondere 12-Kanal-Langzeit-EKG-Untersuchungen haben damit unserer Ansicht nach eine zentrale Bedeutung bei der Identifikation von Patienten mit einem sehr geringen Arrhythmierisiko.

» Ein spontan aufgetretenes Typ-1-Brugada-EKG ist mit einem erhöhten Arrhythmierisiko verbunden

Der Stellenwert einer programmierten Ventrikelstimulation ist nicht abschließend geklärt [1, 36, 37]. Unter Umständen kann die Induzierbarkeit einer anhalten VT bei Patienten mit spontanem Typ-1-Brugada-EKG eine besonders gefährdete Subgruppe identifizieren [36]. Mehrere multivariate Risikoscores wurden zur Risikostratifikation asymptomatischer Patienten mit BrS entwickelt. Der zuletzt veröffentlichte Predicting-Arrhythmic

CPVT

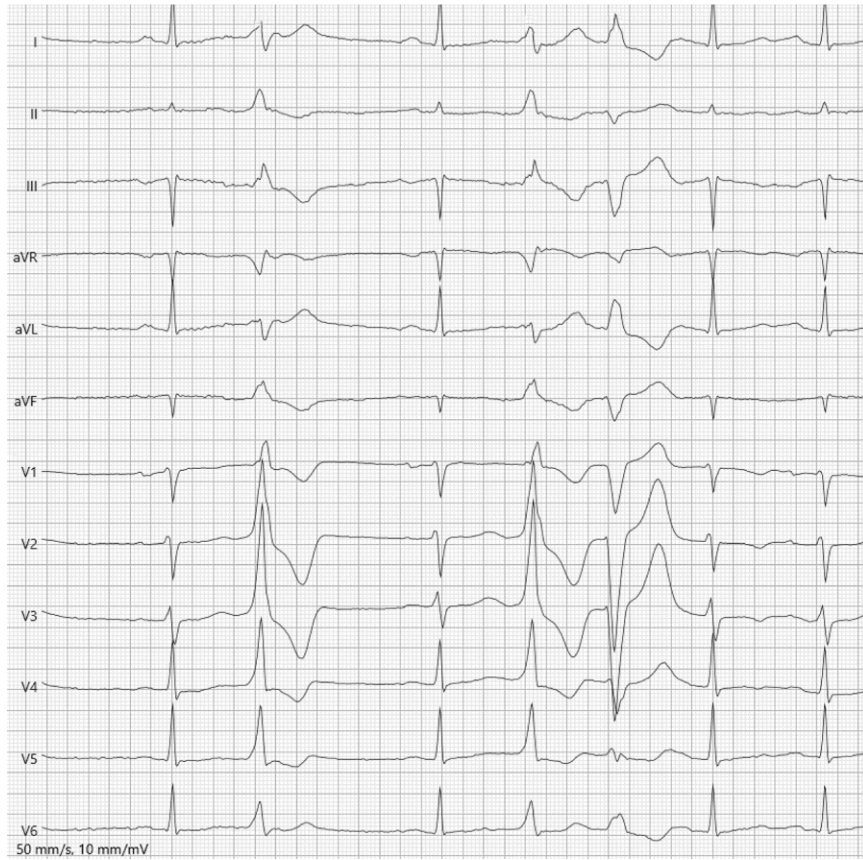


Abb. 5 ▲ Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie. 12-Kanal-EKG(50 mm/s). Fahrradergometrie. Ventrikuläres Couplet mit wechselnder QRS-Achse

event(PAT)-Score schätzt anhand von 15 gewichteten Risikofaktoren das Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien ein [37]. Ein PAT-Score ≥ 10 Punkte konnte das Auftreten einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 89% vorhersagen [37]. Hier müssen jedoch die Ergebnisse prospektiver Untersuchungen abgewartet werden.

Therapiemaßnahmen

Allgemeinmaßnahmen zu beachten und umzusetzen, ist für die Behandlung des BrS von zentraler Bedeutung. Eine Vielzahl an Medikamenten, unter anderem Klasse-Ic-Antiarrhythmika, Betablocker, verschiedene Psychopharmaka und Narkotika, können proarrhythmisch wirken und sollten unbedingt vermieden werden. Unter <https://www.brugadadrugs.org> werden kontraindizierte ebenso wie risikoarm zu verabreichende Medikamente gelistet. Ex-

zessiver Alkoholkonsum ist aufgrund der proarrhythmischen Wirkung ebenfalls zu vermeiden. Fieber stellt bei Patienten mit BrS einen Notfall dar und sollte umgehend medikamentös gesenkt werden.

Bei symptomatischen Patienten mit BrS (überlebter plötzlicher Herztod, anhaltende VT) ist die sekundärprophylaktische ICD-Implantation klar indiziert (Klasse I; [1]). Infolge eines hohen Arrhythmierisikos wird die ICD-Implantation ferner bei BrS-Patienten mit potenziell arrhythmogener Synkope und spontanem Typ-1-Brugada-EKG empfohlen (Klasse IIa; [1]). Aufgrund des sehr niedrigen Arrhythmierisikos asymptomatischer BrS-Patienten ohne spontanes Typ-1-EKG wird eine primärprophylaktische ICD-Implantation bei diesen Patienten aktuell nicht befürwortet.

Bei Auftreten eines elektrischen Sturms (≥ 3 VT/VF-Episoden in 24 h) werden β -Sympathomimetika (Isoproterenol), die durch die Erhöhung des Na^+ -Einstroms das kardiale Membranpotenzial stabilisieren,

sowie I_{to} -Blocker wie Hydrochinidin eingesetzt [1]. Daten weisen darauf hin, dass die epikardiale substratbasierte Ablationstherapie bei rezidivierenden ICD-Therapien eingesetzt werden kann [38, 39]. Die Katheterablation asymptomatischer Patienten mit BrS wird allerdings nicht empfohlen (Klasse III; [1]).

Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie

Die CPVT ist durch die Induktion bidirektionaler oder polymorpher VT bei adrenerger Aktivierung in Abwesenheit einer strukturellen Herzerkrankung oder myokardialen Ischämie gekennzeichnet [40, 41]. Die Prävalenz der CPVT beträgt 1:10.000 [30]. Kennzeichen der CPVT sind die frühe klinische Manifestation, häufig im ersten Lebensjahrzehnt, und ein deutlich erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod. Bei etwa 30% der Patienten kommt es im Vorfeld der Diagnosestellung zu lebensbedrohlichen Arrhythmien [42, 43]. Belastungsassoziierte Synkopen oder komplexe ventrikuläre Arrhythmien während körperlicher Belastung bei ansonsten gesunden Personen sollten den Verdacht auf eine CPVT lenken [44, 45].

Pathophysiologie

Späte Nachdepolarisationen aufgrund einer Mutation in Genen, die für Proteine des Ryanodin-Rezeptor-Komplexes codieren, sind der Arrhythmie-Trigger der CPVT [46–48]. Unter adrenerger Aktivierung kommt es dabei über den mutierten Ryanodin-Rezeptor-Komplex zu einer pathologisch gesteigerten diastolischen Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR (SR- Ca^{2+} -Leck). Die freigesetzten Ca^{2+} -Ionen werden aus dem Zytoplasma über den NCX vermehrt im Austausch gegen Na^+ nach extrazellulär befördert. Da ein Ca^{2+} -Ion gegen 3 Na^+ -Ionen ausgetauscht wird, kommt es zu einem Nettoeinwärtsstrom positiver Ladungsträger und damit zu einer Nachdepolarisation. Dabei ist das Purkinje-Netzwerk wesentlich für die Initiierung und Aufrechterhaltung der bidirektionalen VT verantwortlich [46–48].

Diagnosekriterien

Eine belastungsassoziiert auftretende bidirektionale VT, gekennzeichnet durch das typische Muster einer von Schlag zu Schlag wechselnden QRS-Achse in mindestens einer EKG-Ableitung, erlaubt die Diagnose einer CPVT (Abb. 5; [40, 41]). Ferner muss bei Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation (RyR2, Calsequestrin-2 [CASQ2]) die Diagnose einer CPVT gestellt werden [1].

Therapieempfehlungen

Patienten, die an einer CPVT leiden, müssen auf stärkere sportliche Aktivitäten verzichten. Die Therapie mit Betablockern ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (Nadolol, Propranolol) in der maximal tolerierten Dosierung wird bei allen Patienten und auch bei asymptomatischen Mutationsträgern empfohlen [1, 42]. Im Falle einer unzureichenden Rhythmusstabilität unter Betablockertherapie wird die additive Therapie mit Flecainid aufgrund dessen zusätzlicher RyR2-blockierender Wirkung empfohlen [1]. Bei ausgewählten Patienten, die eine Intoleranz gegenüber einer Betablockertherapie zeigen, besteht ferner die Option einer alleinigen medikamentösen Therapie mit Flecainid [49]. Die kardiale sympathische Denervierung ist eine zusätzliche Therapieoption bei fortbestehender Rhythmusinstabilität trotz optimaler medikamentöser Therapie (Klasse-IIa-Empfehlung).

» Die Indikation zur ICD-Implantation wird bei CPVT kritisch gestellt

Die Indikation zur ICD-Implantation wird insgesamt kritisch gestellt. Eine Klasse-I-Empfehlung zur ICD-Implantation besteht nur nach überlebtem plötzlichem Herztod [1]. Bei allen anderen Patienten sollte die ICD-Implantation erst bei Fortbestehen von Synkopen oder dokumentierten VT unter kombinierter Therapie mit Betablockern und Flecainid kritisch abgewogen werden (Klasse-IIa-Empfehlung; [1]). Die kritische Indikationsstellung liegt darin begründet, dass insbesondere inadäquate ICD-Schocks infolge der resultierenden adrenergen Aktivierung proar-

rhythmisch wirken können. Retrospektive Untersuchungen belegen die Gefahr der Induktion eines tödlichen elektrischen Sturms nach inadäquatem ICD-Schock bei Patienten mit CPVT [50].

Fazit für die Praxis

- Hereditäre Arrhythmiesyndrome sind im Allgemeinen seltene Erkrankungen.
- Im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter sind hereditäre Arrhythmiesyndrome allerdings eine häufige Ursache des plötzlichen Herztods.
- Durch eine medikamentöse Therapie, eine differenzierte Aufklärung über Verhaltensmaßnahmen sowie gegebenenfalls eine ICD-Implantation lassen sich Prognose und Lebensqualität der Patienten signifikant verbessern. Daher ist eine frühzeitige Diagnose von enormer Bedeutung.
- Ein hoher Stellenwert kommt der genetischen Diagnostik zu. Diese ermöglicht in bestimmten Fällen die weitere Risikostratifikation und unter Umständen eine genotypspezifische Therapie.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas H. Fischer, MD
Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Deutschland
fischer_t@ukw.de

Förderung. T.H. Fischer wird aktuell durch Forschungstipendien der Deutschen Stiftung für Herzforschung (DSHF, Projektnummer F/26/21) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Projektnummer 507130856) gefördert. M.T. Huttelmaier wird durch ein Clinician-Scientist-Stipendium des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) des Universitätsklinikums Würzburg gefördert (DFG, Projektnummer 413657723, Clinician-Scientist-Programm, UNION-CVD).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.T. Huttelmaier erhält ein Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und erhielt Reisestipendien von BIOTRONIK SE & Co. KG, Erlangen, Deutschland, sowie Vortragshonorare der C.T.I. GmbH, Düsseldorf, Deutschland. T.H. Fischer erhält Forschungsmittel der Deutschen Stiftung für Herzforschung (DSHF) und der DFG. Er erhielt Reisestipendien von BIOTRONIK SE & Co. KG, Erlangen, Deutschland, und Vortragshonorare der C.T.I. GmbH, Düsseldorf, Deutschland.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al (2022) 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 43(40):3997–4126
2. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G et al (2009) Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation 120(18):1761–1767
3. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ (2011) The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. Heart Rhythm 8(11):1698–1704
4. Schwartz PJ, Crotti L (2011) QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. Circulation 124(20):2181–2184
5. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF et al (2020) Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers 6(1):58
6. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg J et al (2006) Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. JAMA 296(10):1249–1254
7. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL et al (2007) Long QT syndrome in adults. J Am Coll Cardiol 49(3):329–337
8. Odening KE, Koren G (2014) How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. Heart Rhythm 11(11):2107–2115
9. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, Pagan E, Wang M, Mohsin M et al (2022) Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). Europace 24(4):614–619
10. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C et al (2001) Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation 103(1):89–95
11. Ahn J, Kim HJ, Choi JI, Lee KN, Shim J, Ahn HS et al (2017) Effectiveness of beta-blockers depending

Cardiac channelopathies in the context of hereditary arrhythmia syndromes

Genetic arrhythmia disorders are rare diseases; however, they are a common cause of sudden cardiac death in children, adolescents, and young adults. In principle, a distinction can be made between channelopathies and cardiomyopathies in the context of genetic diseases. This paper focuses on the channelopathies long and short QT syndrome, Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). Early diagnosis of these diseases is essential, as drug therapy, behavioral measures, and if necessary, implantation of a cardioverter defibrillator can significantly improve the prognosis and quality of life of patients. This paper highlights the pathophysiological and genetic basis of these channelopathies, describes their clinical manifestations, and comments on the principles of diagnosis, risk stratification and therapy.

Keywords

Long QT syndrome · Short QT syndrome · Brugada syndrome · Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia · Sudden cardiac death

- on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS ONE* 12(10):e185680
12. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M et al (2016) Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol* 67(9):1053–1058
 13. Krijger Suarez C, Amin AS, Offerhaus JA, Bezzina CR, Boukens BJ (2023) Cardiac repolarization in health and disease. *JACC Clin Electrophysiol* 9(1):124–138
 14. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD (2011) The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 57(7):802–812
 15. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Tulumen E, Rudic B et al (2018) Long-term follow-up of patients with short QT syndrome: clinical profile and outcome. *J Am Heart Assoc* 7(23):e10073
 16. Antzelevitch C (2004) Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. *Ann Med* 36(Suppl 1):5–14
 17. El-Battrawy I, Besler J, Li X, Lan H, Zhao Z, Liebe V et al (2019) Impact of antiarrhythmic drugs on the outcome of short QT syndrome. *Front Pharmacol* 10:771
 18. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Kostopoulou A, Marino M, Monteforte N et al (2017) Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 70(24):3010–3015
 19. Morimoto Y, Watanabe A, Morita H, Nishii N, Nakamura K, Ito H (2019) Successful radiofrequency catheter ablation of a premature ventricular contraction triggering ventricular fibrillation in a patient with short QT syndrome. *Hear Case Rep* 5(5):262–265
 20. Brugada P, Brugada J (1992) Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 20(6):1391–1396
 21. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R (2018) Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 72(9):1046–1059
 22. Wilde AAM, Amin AS (2018) Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, brugada syndrome, and cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 4(5):569–579
 23. Hosseini SM, Kim R, Udupa S, Costain G, Jobling R, Liston E et al (2018) Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for brugada syndrome. *Circulation* 138(12):1195–1205
 24. Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T et al (2014) Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 64(1):66–79
 25. Barc J, Tadros R, Glinge C, Chiang DY, Jouni M, Simonet F et al (2022) Genome-wide association analyses identify new Brugada syndrome risk loci and highlight a new mechanism of sodium channel regulation in disease susceptibility. *Nat Genet* 54(3):232–239
 26. Behr ER, Ben-Haim Y, Ackerman MJ, Krahn AD, Wilde AAM (2021) Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a final common pathway? *Eur Heart J* 42(11):1073–1081
 27. Morita H, Zipes DP, Wu J (2009) Brugada syndrome: insights of ST elevation, arrhythmogenicity, and risk stratification from experimental observations. *Heart Rhythm* 6(11):34–43
 28. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S et al (2015) Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 66(18):1976–1986
 29. Pieroni M, Notarstefano P, Oliva A, Campuzano O, Santangeli P, Coll M et al (2018) Electroanatomic and pathologic right ventricular outflow tract abnormalities in patients with brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 72(22):2747–2757
 30. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C et al (2013) HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmic syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 10(12):1932–1963
 31. Ohkubo K, Nakai T, Watanabe I (2013) Alcohol-induced ventricular fibrillation in a case of Brugada syndrome. *Europace* 15(7):1058
 32. Nishizaki M, Sakurada H, Mizusawa Y, Niki S, Hayashi T, Tanaka Y et al (2008) Influence of meals on variations of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19(1):62–68
 33. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U et al (2013) Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? *Heart Rhythm* 10(9):1375–1382
 34. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, Sacher F, Mabo P, Kim SH et al (2017) Age of first arrhythmic event in brugada syndrome: data from the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 10:12
 35. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E et al (2014) Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm* 11(2):259–265
 36. Gaita F, Cerrato N, Giustetto C, Martino A, Bergamasco L, Millesimo M et al (2023) Asymptomatic patients with Brugada ECG pattern: long-term prognosis from a large prospective study. *Circulation* 148(20):1543–1555
 37. Rattanawong P, Mattanapojanant N, Mead-Harvey C, Van Der Walt C, Kewcharoen J, Kanitsoraphan C et al (2023) Predicting arrhythmic event score in Brugada syndrome: Worldwide pooled analysis with internal and external validation. *Heart Rhythm* 20(10):1358–1367
 38. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatha P, Chaothawe L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K et al (2011) Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 123(12):1270–1279
 39. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, Ciconte G, Manguso F, Saviano M et al (2017) Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 10(5):e5053
 40. Coumel PF J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y (1978) Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 40:28–37
 41. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P (1995) Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 91(5):1512–1519
 42. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM et al (2009) Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 119(18):2426–2434
 43. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP et al (2015) Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8(3):633–642
 44. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ et al (2011) Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 8(6):864–871
 45. Priori SG, Mazzanti A, Santiago DJ, Kukavica D, Trancuccio A, Kovacic JC (2021) Precision Medicine in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: JACC Focus Seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol* 77(20):2592–2612
 46. Yano M, Yamamoto T, Kobayashi S, Matsuzaki M (2009) Role of ryanodine receptor as a Ca(2+)-regulatory center in normal and failing hearts. *J Cardiol* 53(1):1–7

47. Priori SG, Chen SR (2011) Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circ Res* 108(7):871–883
48. Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, Talkachou A, O'Connell R, Berenfeld O et al (2007) Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 101(10):1039–1048
49. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, AlAhmari T, Roston TM, Wilde AA et al (2016) Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of beta-blockade. *Heart Rhythm* 13(2):609–613
50. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F et al (2019) Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 40(35):2953–2961
51. Marx N, Altiok E, Brandenburg V, Stierle U, Schwabe K, Giannitsis E, Krautzig S, Renz-Polster Schneider HHI (2017) In: Braun J, Müller-Wieland D (Hrsg) 6. Aufl. Elsevier, München, S26–180

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



© Springer Medizin Verlag

Galenus-von-Pergamon-Preis 2024 - die Kandidaten

Zwei-Komponenten-Therapie bei Morbus Pompe mit später Verlaufsform

Seit August 2023 ist mit Cipaglucosidase alfa (Pombiliti®) und Miglustat (Opfolda®) von Amicus Therapeutics eine neue Therapieoption für Morbus Pompe auf dem Markt. Die Zwei-Komponenten-Therapie ist indiziert bei Erwachsenen mit der späten Verlaufsform der Glykogenspeichererkrankung.

Bei Morbus Pompe kommt es aufgrund eines Mangels an saurer α -Glucosidase zu einer Glykogenakkumulation in den Lysosomen. Für die kausale Therapie gibt es seit dem Jahr 2006 die Möglichkeit einer Enzyersatztherapie, mit der das fehlende Enzym substituiert wird. Seit einiger Zeit wird daran gearbeitet, diesen Ansatz zu optimieren und eine bessere Aufnahme in die Muskelzelle zu gewährleisten. Weitere Herausforderungen sind, dass das Enzym in den Lysosomen eine maximale Aktivität zeigen sollte und im neutralen pH-Milieu stabil sein muss.

Längere Gehstrecke

Diesen Herausforderungen versucht die Zwei-Komponenten-Therapie mit dem Enzym Cipaglucosidase alfa (Pombiliti®) und dem Enzymstabilisator Miglustat (Opfolda®) zu begegnen. Die Kombination ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD). Untersucht wurden Sicherheit und Wirksamkeit der Zwei-Komponenten-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit LOPD in einer Phase-I/II-Studie sowie in der doppelblinden Phase-III-Multicenterstudie PROPEL [Schofer B et al. *Lancet Neurol.* 2021;20:1027-37; Byrne BJ et al. *J Neurol.* 2024;271:1787-801]. Darin erhielten die Teilnehmenden im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat oder α -Glucosidase alfa in Kombination mit Placebo alle zwei Wochen. An den doppelblinden Studienteil schloss sich eine unverblindete,

offene Verlängerungsstudie an, bei der alle Patientinnen und Patienten Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat erhielten [Schofer B et al. *J Neurol.* 2024;271:2810-23].

Gute Verträglichkeit

Beim primären Endpunkt, der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6MWD), wurden unter der Zwei-Komponenten-Therapie im Vergleich zu α -Glucosidase alfa nach 52-wöchiger Studiendauer im Schnitt 11,7 m mehr erreicht (20 m vs. 8,3 m; $p = 0,07$). Hinsichtlich der Lungenfunktion (forcierte Vitalkapazität, FVC) zeigte sich gegenüber dem Ausgangswert unter der neuen Therapie ein klinisch relevanter Unterschied zur Kontrollgruppe (mittlere Veränderung $-1,4\%$ versus $-3,7\%$). Ein nicht signifikanter Vorteil für die neue Therapie ergab sich auch bei der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Fatigue und im manuellen Muskeltest der unteren Extremität. Cipaglucosidase alfa plus Miglustat wurde im Allgemeinen gut vertragen, und das allgemeine Sicherheitsprofil war ähnlich wie das von α -Glucosidase alfa plus Placebo.

Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis, gestiftet von der SpringerMedizin Verlag GmbH, werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittelinnovationen in Deutschland ausgezeichnet. Dieses Jahr sind dafür 17 Bewerbungen eingereicht worden. Die Preisverleihung findet im Oktober im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (wed)