

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Genetik kardialer Erkrankungen

Hörmann P, Fauth C, Zschocke J

Pölzl G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2012; 19

(11-12), 319-323

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Genetik kardialer Erkrankungen

Ph. Hörmann¹, C. Fauth², J. Zschocke², G. Pözl¹

Kurzfassung: Die Genetik kardialer Erkrankungen hat sich in den vergangenen 10 Jahren rasant weiterentwickelt und ist in der klinischen Praxis angekommen. Bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie beispielsweise der hypertrophen Kardiomyopathie, der dilatativen Kardiomyopathie und dem Long-QT-Syndrom, kann der Genotyp heute wichtige zusätzliche Informationen liefern.

Aufgrund der Komplexität der Vererbung und der genetischen Testung ist die genetische Beratung von großer Bedeutung. Das optimale Management betroffener Patienten erfordert eine

multidisziplinäre Betreuung und entsprechende Expertise.

Schlüsselwörter: Genetik, Herz, hypertrophe Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, Long-QT-Syndrom, Kardiogenetik

Abstract: Genetics of Cardiac Diseases. Genetics of cardiac diseases has evolved rapidly during the last years and its implementation into clinical practice is steadily progressing. Geno-

typing provides important information to the work-up of various cardiac diseases, e.g. hypertrophic and dilated cardiomyopathy, and the long QT syndrome.

Due to the complexity of heredity and genetic testing comprehensive genetic counselling is mandatory. Optimal patient management calls for a multidisciplinary approach and adequate expertise. **J Kardiol 2012; 19 (11–12): 319–23.**

Key words: genetics, heart, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, long QT syndrome, cardiogenetics

■ Fallbericht

Ein 36-jähriger Patient wurde an unserer Abteilung zur Abklärung einer hypertrophen Kardiomyopathie, welche anlässlich einer kürzlich vorausgegangen kardialen Dekompensation erstmalig diagnostiziert wurde, vorgestellt. Es bestand bereits seit ca. 3 Jahren eine zunehmende Leistungseinschränkung. An Vorerkrankungen konnte eine bilaterale Innenohrschwerhörigkeit mit Hörgerätversorgung seit dem 24. Lebensjahr, ein relativer Kleinwuchs sowie ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (ED mit 21 Jahren) erfasst werden. Weiters bestand eine okuläre Apraxie, mehrmals wöchentlich auftretende Cephalaea sowie Z. n. fraglicher TIA. Klinisch fand sich kein Hinweis auf eine Myopathie. Die Mutter des Patienten war relativ jung an einem Schlaganfall verstorben, ein Bruder des Patienten leidet ebenfalls an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Echokardiographisch zeigte sich eine asymmetrische linksventrikuläre Hypertrophie ohne nachweisbare intrakavitäre Obstruktion. Die systolische LVF war deutlich eingeschränkt (Abb. 1a, b). In der Koronarangiographie fand sich eine wirkungsvolle Stenose eines diagonalen Astes, die Füllungsdrücke waren normal. Eine kardiale Amyloidose konnte ebenso wie ein M. Fabry ausgeschlossen werden.

Die Befundkonstellation – Kardiomyopathie, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, okuläre Apraxie, relativer Kleinwuchs, erhöhtes Laktat im Serum und Laktatpeaks in der zerebralen MRT-Spektroskopie – waren hinweisend auf eine Mitochondriopathie. Die histopathologische Aufarbeitung der Endomyokardbiopsie unterstützte diese Vermutung (Abb. 2).

Die molekulargenetische Mutationsanalyse, der aus dem Herzmuskelgewebe gewonnenen mitochondrialen DNA, er-

gab eine Mutation im Gen der t-RNA für Leucin (MTTL1-Gen), m.3243A>G. Diese Mutation ist in Zusammenhang mit verschiedenen syndromalen und nicht-syndromalen Mitochondriopathien (insbesondere MELAS, Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis, Stroke like episodes) beschrieben. Bei diesem Patienten konnte daher die Diagnose einer Mitochondriopathie mit Kardiomyopathie, Schwerhörigkeit, Diabetes mellitus und okulärer Apraxie gestellt werden.

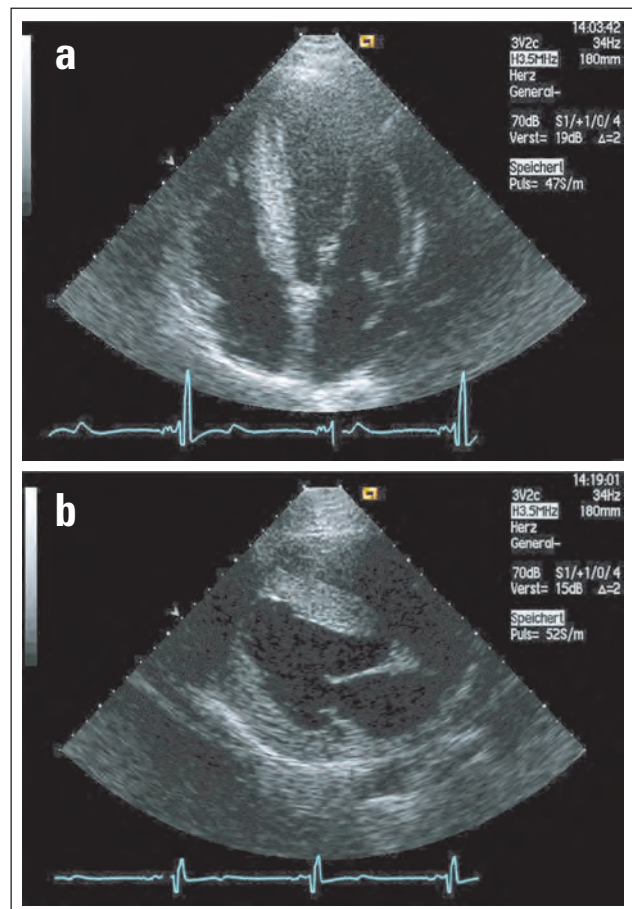


Abbildung 1: Transthorakale Echokardiographie (TTE): Im apikalen Vierkammerblick (a) und im parasternalen Längsschnitt (b) zeigt sich eine konzentrische LV-Hypertrophie ohne intraventrikuläre Gradienten.

Eingelangt am 10. April 2012, angenommen am 11. Mai 2012; Pre-Publishing Online am 3. Juli 2012.

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie und der ²Division für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Philipp Hörmann, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: philipp.hoermann@uki.at

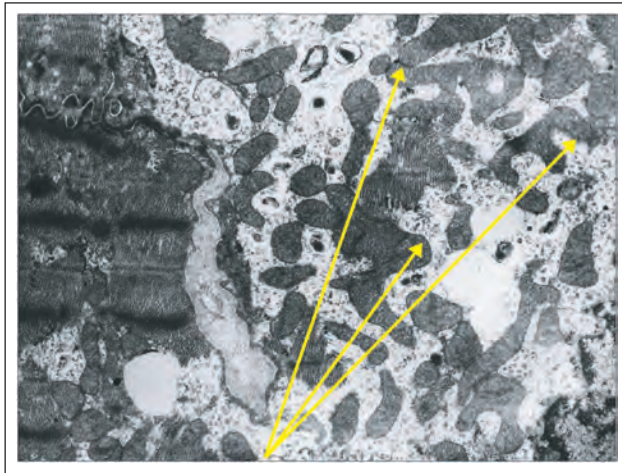


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Endomyokardbiopsie: Größen- und Formvariabilität der Mitochondrien sind durch Pfeile gekennzeichnet.

■ Einleitung

Seit Entdeckung der ersten mit Kardiomyopathie und Rhythmusstörungen assoziierten Gene in den 1990er-Jahren [1–3] hat sich die Genetik kardiologischer Erkrankungen, nicht zuletzt aufgrund neuer technischer Möglichkeiten, rasant weiterentwickelt und ist mittlerweile in der klinischen Praxis angekommen. Heute wird die molekulargenetische Untersuchung verschiedener, kardiologischer Erkrankungen zu grundlegender Genen kommerziell angeboten.

■ Möglichkeiten der genetischen Testung in der Kardiologie

Die Anzahl der kommerziell angebotenen genetischen Tests für kardiale Erkrankungen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Einen Überblick bezüglich der genetischen Testung von Kardiomyopathien und Kanalerkrankungen gibt das rezente Konsensus-Statement der HRS/EHRA (Tab. 1) [4]. Weitere wichtige genetische Ursachen für Herzerkrankungen sind Stoffwechselkrankheiten mit kardialer Beteiligung, wie z. B. M. Fabry, ATTR-Amyloidose, Hämochromatose oder wie im vorgestellten Fall Mitochondriopathien.

Im Folgenden wird auf genetische Ursachen der HCM, des LQTS sowie der DCM eingegangen und die sinnvolle Anwendung von genetischen Untersuchungen im Hinblick auf Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie diskutiert.

Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Die HCM gehört mit einer Prävalenz von 1:500 zu den häufigen genetisch bedingten kardialen Erkrankungen; sie zählt zu den häufigsten Ursachen des plötzlichen Herztodes bei jungen Athleten [5]. Sie ist definiert durch eine idiopathische Hypertrophie des linken Ventrikels, welche häufig asymmetrisch ist und vorwiegend das interventrikuläre Septum betrifft.

Neben der „idiopathischen“ HCM kann das Bild einer kardialen Hypertrophie auch durch verschiedene andere genetische Erkrankungen, beispielsweise durch Stoffwechselkrankheiten (M. Fabry, Danon Disease, M. Pompe, Mitochondriopathie) bedingt sein. Während die idiopathische HCM überwiegend

Tabelle 1: Überblick über wichtige Kardiomyopathien (a) und Rhythmusstörungen (b), für die eine genetische Testung angeboten wird.

a) Kardiomyopathien

- Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Linksventrikuläre Noncompaction (LVNC)
- Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

b) Rhythmusstörungen

- Long-QT-Syndrom (LQTS)
- Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)
- Brugada-Syndrom (BrS)
- Short-QT-Syndrom (SQTS)
- Vorhofflimmern (AF)

autosomal dominant vererbt wird, folgen die beschriebenen Stoffwechselkrankheiten unterschiedlichen Erbgängen (X-chromosomal, autosomal-rezessiv, mitochondrial).

Die phänotypische Ausprägung der idiopathischen HCM variiert stark und reicht von nur geringen Veränderungen bis hin zur ausgeprägten Hypertrophie. Ebenso variabel ist der klinische Verlauf, welcher von fehlenden Symptomen bis hin zur schweren Herzinsuffizienz oder dem plötzlichen Herztod reichen kann.

Aktuell sind in Zusammenhang mit der HCM Mutationen in zumindest 27 verschiedenen Genen beschrieben. Mutationen in 9 Genen, welche für verschiedene Proteine des Sarkomers kodieren, gelten als sicher ursächlich relevant [6, 7]. Bei bis zu 2/3 der Patienten mit HCM kann eine Mutation in diesen Genen nachgewiesen werden, wobei eine positive Familienanamnese mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Mutationsnachweis assoziiert ist [8]. Jeweils 1/4 bis 1/3 der gefundenen Mutationen entfallen auf die Gene MYH7 („beta myosin heavy chain“) sowie MYBPC3 („cardiac myosin binding protein C“) [9]. Bei ca. 3–5 % der Patienten sind 2 Mutationen nachweisbar, die entweder das gleiche oder aber auch unterschiedliche Gene betreffen können. Sporadische Fälle können entweder Ausdruck einer unvollständigen Familienanamnese, inkompletten Penetranz oder einer Neumutation sein.

Patienten mit vermeintlich idiopathischer linksventrikulärer Hypertrophie, welche das Bild einer HCM imitieren – man spricht in diesem Fall von Phänokopien – stellen eine besondere Herausforderung dar. Es empfiehlt sich speziell bei atypischer Präsentation des Phänotyps, nach weiteren Symptomen wie z. B. einer Präexzitation, neurologischer Symptomatik (z. B. Muskelschwäche, Ataxie oder Schwerhörigkeit) sowie morphologischen Auffälligkeiten (z. B. faziale Dysmorphien), welche hinweisend für eine syndromale Erkrankung (Noonan-Syndrom, Leopard-Syndrom) sein könnten, zu suchen.

Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die Ursachen einer DCM, definiert durch die Dilatation des linken Ventrikels und einer eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion, reichen von ischämisch über hypertensiv, entzündlich, toxisch bis zur valvulär bedingten CM. Kann keine zugrundeliegende Ursache gefunden werden, liegt eine

idiopathische DCM (IDC) vor. Wenn bei ≥ 2 erstgradig miteinander verwandten Familienmitgliedern eine IDC diagnostiziert wurde oder ein Familienmitglied in jungem Alter einen plötzlichen Herztod erlitten hat, spricht man von einer familiären dilatativen Kardiomyopathie (FDC) [10]. Bei zumindest 20–35 % der IDC-Patienten ergibt sich im Rahmen des empfohlenen Screenings (EKG und Echokardiographie) erstgradiger Verwandter die Diagnose einer FDC. Eine ausschließliche Erhebung der Familienanamnese ohne klinische Screeninguntersuchungen ist deutlich weniger sensitiv [11, 12].

Es sind Mutationen in über 30 verschiedenen mit DCM assoziierten Genen beschrieben. Die Vererbung erfolgt meist autosomal dominant, jedoch gibt es auch autosomal rezessive, X-chromosomale sowie mitochondriale Erbgänge. Insgesamt sind ca. 30–35 % der zugrundeliegenden Gene bekannt, wobei auf jedes der bislang bekannten Gene nur ein kleiner Prozentsatz der Mutationen entfällt [13]. Zusätzlich auftretende Reizleitungsstörungen (AV-Block $\pm$ ventrikuläre Arrhythmien, Schenkelblock) oder eine Muskeldystrophie sind hinweisend für eine zugrundeliegende Mutation im LMNA-Gen [11]. DCMs, welche durch Mutationen im LMNA-Gen verursacht werden, treten im Erwachsenenalter auf. Sie sind charakterisiert durch eine hohe Rate an Herzinsuffizienz und potenziell lebensbedrohliche Rhythmusstörungen [14].

Long-QT-Syndrom (LQTS)

Das LQTS ist charakterisiert durch eine verlängerte QT-Zeit (QTc) und ein erhöhtes Risiko für maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien, welche bei jungen, sonst gesunden Patienten zu einem plötzlichen Herztod führen können [15, 16]. Die Prävalenz liegt bei 1:2500 [17]. Aktuell sind Mutationen in wenigstens 13 Genen bekannt. Eine Mutation in den bekannten Genen kann in ca. 75 % der Fälle nachgewiesen werden. 90–95 % der bekannten Mutationen finden sich in den Genen KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) und SCN5A (LQT3) [18]. Die Vererbung erfolgt in den meisten Fällen autosomal dominant. Beim Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom, bei dem zusätzlich ein sensorineuraler Hörverlust besteht, liegt ein autosomal rezessiver Erbgang vor. Das Andersen-Tawil-Syndrom (LQT 7) und das Timothy-Syndrom (LQT 8) sind neben dem verlängerten QT-Intervall noch durch weitere klinische Auffälligkeiten, wie beispielsweise Syndaktylie und andere Anomalien, charakterisiert.

Die phänotypische Ausprägung ist sehr variabel und wird durch Alter, Geschlecht, andere modifizierende Gene und den Genotyp beeinflusst [15, 16, 19]. In Abhängigkeit vom Genotyp wird außerdem eine unterschiedliche T-Wellen-Morphologie beschrieben [20]. Ungefähr 25 % der Patienten mit nachgewiesener Mutation (Genotyp positiv) haben ein normales QT-Intervall (Phänotyp negativ) [21].

In Abhängigkeit vom veränderten Gen erfolgt eine Einteilung in verschiedene LQT-Typen. Die häufigsten, LQT 1, 2 und 3, sind durch unterschiedliche Trigger kardialer Ereignisse gekennzeichnet. Bei Patienten mit LQT1 werden kardiale Ereignisse vor allem durch körperliche Anstrengung, z. B. Schwimmen, getriggert, während bei LQT2 überwiegend akustische Stimuli sowie emotionaler Stress auslösend sind. Kardiale Ereignisse treten bei LQT2-Patientinnen speziell postpartal

auf, während Ereignisse, welche in Ruhe bzw. im Schlaf auftreten, charakteristisch für LQT 3 sind [22].

■ Wie und wo kann Genetik im klinisch-kardiologischen Alltag sinnvoll eingesetzt werden?

Eine genetische Testung ist nur nach vorheriger genetischer Beratung sinnvoll. Dies ist bei kardiogenetischen Erkrankungen umso mehr von Bedeutung, als viele Mutationen eine inkomplette (= nicht alle Personen mit einer Mutation entwickeln Zeichen der Erkrankung) und altersabhängige Penetranz sowie eine variable Expressivität (= der Ausprägungsgrad der Erkrankung variiert) zeigen. Die Stammbaumanalyse liefert in vielen Fällen einen Hinweis auf den Vererbungsmodus. Anhand des Stammbaums sowie einer genauen phänotypischen Charakterisierung ist oftmals eine Eingrenzung der zu untersuchenden Gene möglich. In einer Familie mit mehreren Betroffenen sollte eine Testung der klinisch am schwersten betroffenen Person erfolgen. Wie der Fallbericht zeigt, erfordert die Diagnosestellung sehr häufig die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen.

Diagnose

Während das HRS/EHRA-Expert-Konsensus-Statement [4] eine genetische Testung bei jedem Patienten mit der klinischen Diagnose einer HCM empfiehlt, geben die ACCF/AHA-Guidelines [23] diesbezüglich keine klare Empfehlung. Bei atypischer HCM sowie klinischen und anamnestischen Hinweisen auf eine bestimmte, übergeordnete genetische Grunderkrankung (siehe Fallbeispiel) ist eine genetische Testung klar indiziert, da sie einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosestellung und zum weiteren Management leistet.

Bei Patienten mit FDC ist aufgrund der genetischen Heterogenität sowie der niedrigeren Sensitivität des genetischen Screenings (< 20 %) eine routinemäßige genetische Testung gegenwärtig nicht sinnvoll. Eine Ausnahme stellt die Kombination mit einer Reizleitungsstörung (AV-Block $\pm$ ventrikuläre Arrhythmien, Schenkelblock) oder Muskeldystrophie dar. In diesem Fall kann der Nachweis einer malignen Laminopathie zu einer möglichen ICD-Indikation beitragen.

Screeninguntersuchung erstgradiger Verwandter

Die Erhebung eines ausführlichen Stammbaums ist integraler Bestandteil der klinischen Evaluierung von Patienten mit HCM und DCM. Auch beim LQTS kommt der Familienanamnese eine wichtige Bedeutung zu. Erstgradige Verwandte von Patienten mit HCM und DCM sollen regelmäßig mittels TTE und EKG untersucht werden. Ein initial unauffälliger Befund schließt aufgrund der altersabhängigen Penetranz eine mögliche spätere Entwicklung einer HCM oder DCM nicht aus.

Ist die pathogene Mutation beim Indexpatienten nachgewiesen, kann eine Untersuchung erstgradiger Verwandter auf die bekannte Mutation erfolgen. Bei Familienmitgliedern ohne entsprechende Genmutation sind im Allgemeinen keine weiteren Untersuchungen erforderlich [4, 23]. In einer rezent publizierten Studie zeigte sich die Kosteneffektivität dieses Vorgehen bei HCM [24].

Prognostische Implikation/Risikostratifizierung und ICD-Therapie

Eine positive Familienanamnese im Hinblick auf SCD ist ein validierter klinischer Risikofaktor im Rahmen der Risikoeinschätzung der HCM. Für Patienten mit HCM und Nachweis einer pathogenen Mutation zeigte sich eine ungünstigere Prognose als für HCM-Patienten, bei denen keine Mutation nachgewiesen werden konnte, sodass ein negativer Test möglicherweise eine prognostische Aussage zulässt [25]. In mehreren Studien zeigte sich bei Vorliegen von mehr als einer HCM-assoziierten Mutation eine schwerere Ausprägung der Erkrankung [26]. Aussagen im Hinblick auf die „Malignität“ einzelner Mutationen sind bei einem großen Anteil an „privaten“, d. h. nur in einer Familie vorkommenden Mutationen, mit Vorsicht zu betrachten. Die aktuellen ACCF/AHA-HCM-Guidelines diskutieren die Einbeziehung des Mutationsstatus in die Risikostratifizierung in Hinblick auf eine ICD-Implantation in Grenzfällen [4].

DCMs, welche durch Mutationen im LMNA-Gen verursacht werden, sind im Erwachsenenalter auftretende maligne Erkrankungen mit hoher Penetranz. Sie sind charakterisiert durch eine hohe Rate an Herzinsuffizienz und potenziell lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen [14]. In den HFSA-Practice-Guidelines wird eine ICD-Implantation bei Patienten mit DCM und nachgewiesener LMNA-Mutation besonders bei bestehender Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation diskutiert [11].

Beim LQTS spielt neben QT-Dauer, Alter und Geschlecht auch der jeweilige Genotyp eine wichtige Rolle in der Risikostratifizierung [16; siehe dort Fig. 4]. So haben Patienten mit LQT1 und LQT2 ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse. LQT3 ist mit einer erhöhten Letalität der Ereignisse assoziiert [19, 27]. In bestimmten Fällen können auch Art und Lokalisation der Mutation zur weiteren Risikostratifizierung beitragen [20, 28, 29].

Die Risikogruppen wurden auf Basis der Wahrscheinlichkeit für ein erstes kardiales Ereignis (Synkope, Herzstillstand, plötzlicher Herztod) vor dem 40. Lebensjahr und vor Therapie erstellt.

Die aktuellen Guidelines von ACC/AHA/ESC aus dem Jahr 2006 [30] und von ACC/AHA/HRS aus dem Jahr 2008 [31] sind in Bezug auf den Stellenwert des Genotyps bei der Indikationsstellung zur primärprophylaktischen ICD-Implantation nicht einheitlich. Während Erstere eine Klasse-IIb-Empfehlung zur prophylaktischen ICD-Implantation für Patienten mit LQT2 und LQT3 abgeben, hat der Genotyp in der Risikostratifizierung bei Letzteren keinen Stellenwert. Das HRS/EHRA-Konsensus-Statement von 2011 betont, dass eine Therapieentscheidung nicht alleine in Abhängigkeit vom Genotyp getroffen werden darf. Zur Abwägung einer prophylaktischen ICD-Implantation beim asymptomatischen LQT3-Patienten müssen auf Basis rezenter Studien [32] auf jeden Fall weitere Risikofaktoren einbezogen werden [23]. Mutations-träger ohne QTc-Verlängerung haben ein höheres Risiko für lebensbedrohliche kardiale Ereignisse als Familienmitglieder ohne nachgewiesene Mutation und bedürfen daher einer besonderen Betreuung. Speziell in dieser Gruppe scheinen der

LQT-Typ sowie die Art der Mutation eine wichtige Rolle im Hinblick auf das Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand/Herztod zu spielen [32].

Therapeutische Implikation

Momentan gibt es keine Genotyp-spezifische medikamentöse Therapie für HCM. Die laufende DELIGHT- (Diltiazem Long-term In Genotype-positive Hypertrophic cardiomyopathy as preclinical treatment-) Studie untersucht, ob bei Genotyp-positiven/Phänotyp-negativen Patienten die Entwicklung einer Hypertrophie durch die Gabe von Kalziumkanalantagonisten günstig beeinflusst werden kann [33]. Die Identifikation einer Phänokopie, wie beispielsweise M. Fabry, kann zu einer spezifischen Therapie, in diesem Fall einer Enzymersatztherapie, führen.

Bei LQTS sind Lebensstilveränderungen auf Basis des bestehenden Genotyps zur Vermeidung von Triggersituationen für kardiale Ereignisse erforderlich (siehe oben). Patienten mit LQT1 sprechen im Vergleich zu Patienten mit LQT2 und LQT3 deutlich besser auf Betablocker an [34]. Bei zugrundeliegenden Natriumkanalmutationen stellen Natriumkanalblocker eine Therapieoption bei Patienten mit LQT3 dar. Allerdings zeigen Fallberichte und In-vitro-Analysen, dass beispielsweise Mexiletin abhängig von der individuellen Mutation unwirksam oder sogar schädlich sein kann [35, 36].

■ Zusammenfassung

Die zunehmenden Möglichkeiten der genetischen Testung im klinischen Alltag stellen eine wertvolle Ergänzung zu konventionellen diagnostischen Verfahren dar. Eine ausführliche Anamnese inklusive Stammbaumerhebung sowie eine sorgfältige klinische Untersuchung werden durch genetische Testung nicht ersetzt, sondern sind vielmehr eine Grundvoraussetzung für einen sinnvollen Einsatz von genetischen Untersuchungen. Aufgrund der Komplexität der Vererbung (genetische Heterogenität, inkomplette Penetranz, variable Expressivität) und den daraus resultierenden Implikationen soll eine Testung immer erst nach genetischer Beratung erfolgen. Das optimale Management betroffener Patienten erfordert eine multidisziplinäre Betreuung und entsprechende Expertise.

■ Interessenkonflikt

Seitens des korrespondierenden Autors bestehen keine Interessenkonflikte.

■ Fragen zum Text

- 1) Wann spricht man von einer FDC?
- 2) In welchem Fall sollte bei einer DCM eine genetische Testung überlegt werden?
- 3) Wer sollte in einer Familie mit mehreren Betroffenen primär genetisch getestet werden?
- 4) Welche Unterschiede bestehen zwischen LQT 1, 2 und 3?

Lösung

Literatur:

1. Geisterfer-Lowrance AA et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999–1006.
2. Curran ME, Splawski I, Timothy K, Vincent GM, Green E, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long-QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795–803.
3. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson DL, Li Z, Robinson J, Moss A, Towbin J, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long-QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–11.
4. Ackerman MJ et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace* 2011; 13: 1077–109.
5. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308–20.
6. Tester DJ et al. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation* 2011; 123: 1021–37.
7. Watkins H. et al. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364: 1643–56.
8. Morita H et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008; 358: 1899–908.
9. Bos JM et al. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2009; 54: 201–11.
10. Mestroni L et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *EHJ* 1999; 20: 93–102.
11. Hershberger RE et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Cardiac Fail* 2009; 15: 83–97.
12. Michels VV. et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77–82.
13. Hershberger RE et al. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genetics in Medicine* 2010; 12: 655–67.
14. Pasotti M et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *JACC* 2008; 52: 1250–60.
15. Moss AJ et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–44.
16. Priori SG et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–74.
17. Schwartz PJ et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761–67.
18. Goldenberg I et al. Long QT syndrome. *JACC* 2008; 51: 2291–300.
19. Zareba W et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *JACC* 2003; 42: 103–9.
20. Zhang L et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849–55.
21. Goldenberg I et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotypically confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT-intervals. *JACC* 2011; 57: 51–9.
22. Schwartz PJ et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
23. Gersh BJ. Et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 58: 212–60.
24. Wordsworth S et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010; 31: 926–35.
25. Olivetto I et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 630–8.
26. Kelly M et al. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 182–90.
27. Zareba W et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–5.
28. Liu JF et al. Mutation-specific risk in two genetic forms of type 3 long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 210–3.
29. Moss AJ et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481–9.
30. Zipes DP et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006; 114: e385–e484.
31. Epstein AE et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *JACC* 2008; 51: 1–62.
32. Schwartz PJ et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them? *Circulation* 2010; 122: 1272–82.
33. <http://clinicaltrials.gov/ct2/NCT00319982?term=hypertrophic+cardiomyopathy+boston+%26rank>. (Zuletzt gesehen am 13.03.2012.)
34. Priori SG et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341–4.
35. Ruan Y et al. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation* 2007; 116: 1137–44.
36. Ruan Y et al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ Res* 2010; 106: 1374–83.

Richtige Lösung:

- 1) Wenn bei ≥ 2 erstgradig miteinander verwandten Familienmitgliedern eine IDC diagnostiziert wurde oder ein Familienmitglied in jungem Alter einen plötzlichen Herztod erlitten hat.
- 2) Bei Verdacht auf eine Laminopathie.
- 3) Die klinisch am schwersten betroffene Person.
- 4) Verschiedene typische Triggersituationen für kardiale Ereignisse, unterschiedliches Ansprechen auf Betablockertherapie, unterschiedliche EKG-Morphologie

[!\[\]\(2e897e890e69d81eae4503a8342c36b0_img.jpg\) Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung