

Genetik in der Kardiologie



Dr. med. Christian Grebmer
Oberarzt Kardiologie





Wann sollte eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen

→ wenn eine genetische Ursache vermutet wird

Was sind die Vorteile einer molekulargenetischen Untersuchung

- präzise Diagnose
- sind Anhörige betroffen, wenn ja spezifische Testung möglich
- Prognose
- therapeutische Konsequenzen

Brugada
Syndrom

CPVT

DCM

Short QT
Syndrom

Long QT
Syndrom

ARVC/ARCM

HOCM/HCM

Malignes Early
Repolarisation
Syndrom

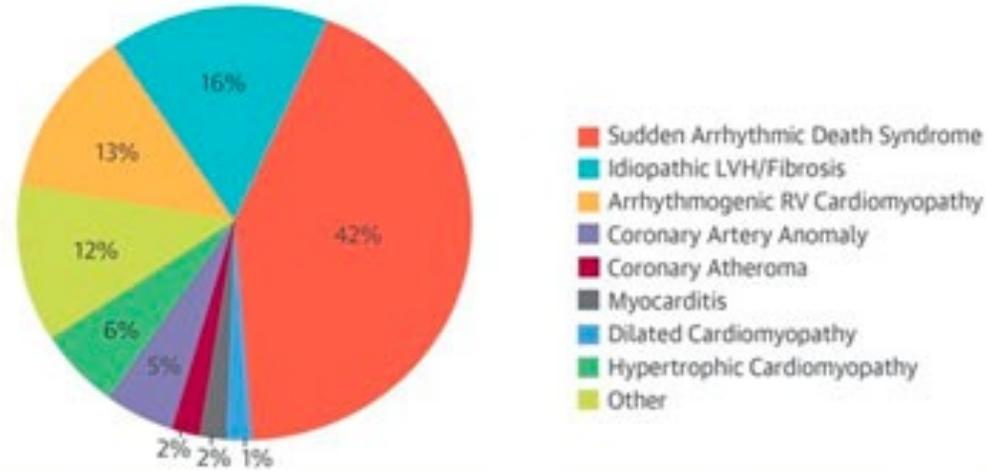


SCD bei Patienten mit strukturell normalem Herzen

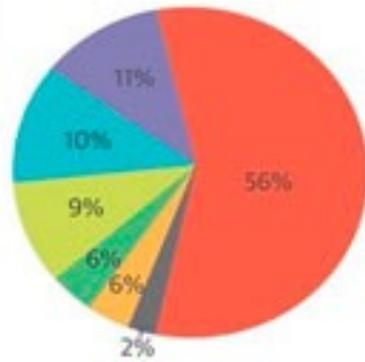


CENTRAL ILLUSTRATION: Sudden Death in Athletes: Causes of Sudden Cardiac Death

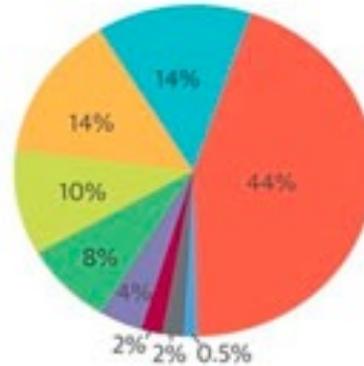
A. Sudden Death in Overall Population
(n = 357)



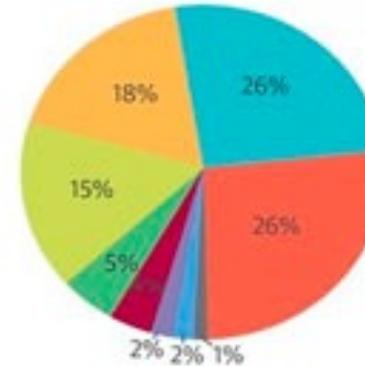
B. Sudden Death <18 Years
(n = 79)



C. Sudden Death 18-35 Years
(n = 179)



D. Sudden Death >35 Years
(n = 99)



Finocchiaro, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(18):2108-15.

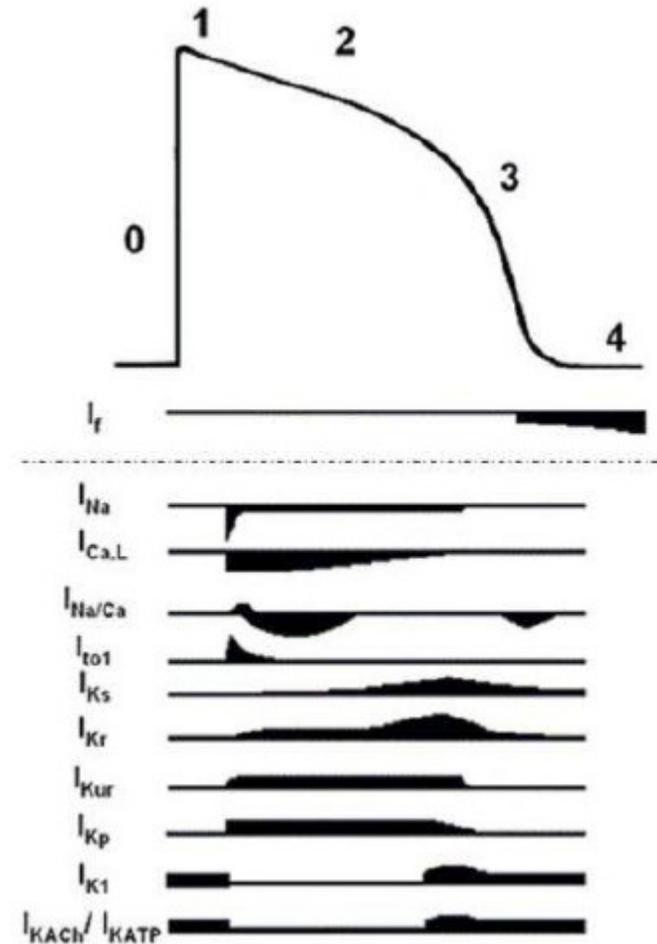
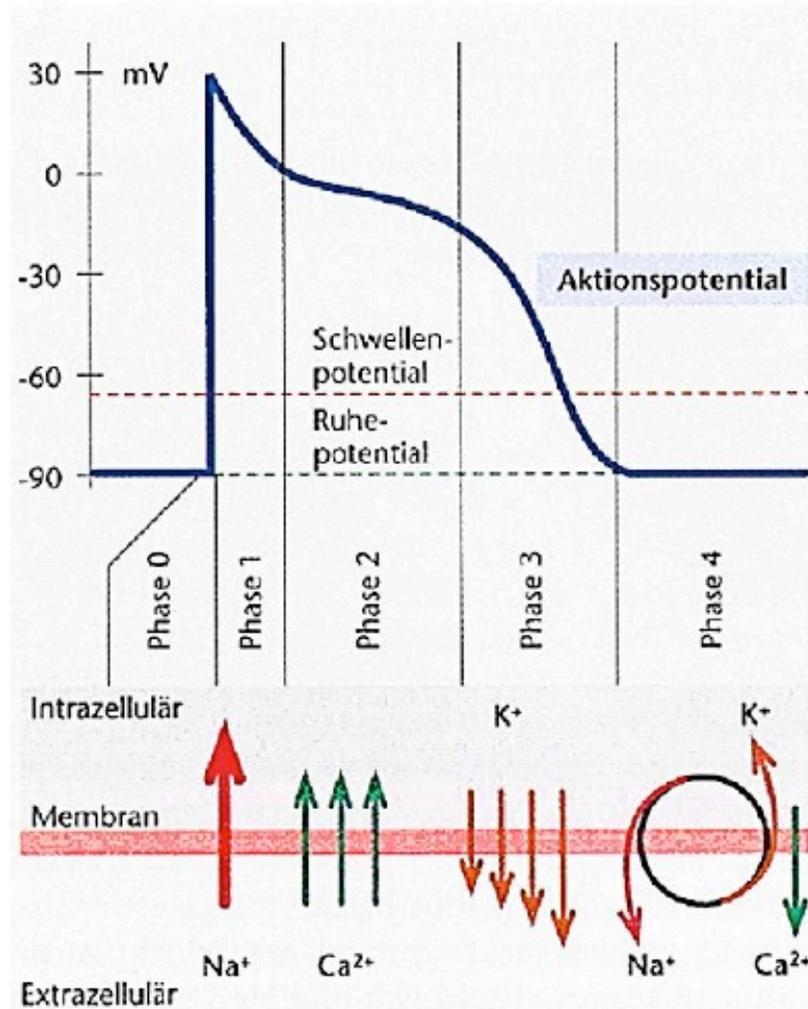


Definition primäre elektrische Kardiopathien („Kanalerkrankungen“)

- Erkrankung der transmembranösen Ionenkanäle der Myozyten
 - meist „**Nachdepolarisation**“ in Repolarisation
- Ventrikulären Arrhythmien
- Normales Echo/MRI
- Prognose gut, wenn...
 - *Erkrankung erkannt*
 - *Arrhythmie kontrolliert ist*



Channelopathies



Guideline

HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes ☆, ☆ ☆

Silvia G. Priori, MD, PhD, HRS Chairperson¹, Arthur A. Wilde, MD, PhD, EHRA Chairperson², Minoru Horie, MD, PhD, APHRS Chairperson³, Yongkeun Cho, MD, PhD, APHRS Chairperson⁴, Elijah R. Behr, MA, MBBS, MD, FRCP⁵, Charles Berul, MD, FHRS, CCDS⁶, Nico Blom, MD, PhD^{7,*}, Josep Brugada, MD, PhD⁸, Chern-En Chiang, MD, PhD⁹, Heikki Huikuri, MD¹⁰, Prince Kannankeril, MD^{11,†}, Andrew Krahn, MD, FHRS¹², Antoine Leenhardt, MD¹³, Arthur Moss, MD¹⁴, Peter J. Schwartz¹⁵, Wataru Shimizu, MD, PhD¹⁶, Gordon Tomaselli, MD, FHRS^{17,†}, Cynthia Tracy, MD^{18,%}

¹ Maugeri Foundation IRCCS, Pavia, Italy, Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy and New York University, New York, New York

² Department of Cardiology, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands, Princess Al-Jawhara Al-Brahim Centre of Excellence in Research of Hereditary Disorders, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia

³ Shiga University of Medical Sciences, Otsu, Japan

⁴ Kyungpook National University, Daegu, South Korea

⁵ St. Georges University of London, United Kingdom

⁶ Children's National Medical Center, Washington, DC, United States

⁷ Academic Medical Center, AMSTERDAM, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

⁸ University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁹ Taipei Veteran's General Hospital, Taipei, Taiwan

¹⁰ Oulu University Central Hospital, Oulu, Finland

¹¹ Vanderbilt Children's Hospital, Nashville, Tennessee, United States

¹² Sauder Family and Heart and Stroke Foundation University of British Columbia, British Columbia, Canada

¹³ Bichat University Hospital, Paris, France

¹⁴ University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, United States

¹⁵ Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy

¹⁶ Nippon Medical School, Tokyo, Japan

¹⁷ John Hopkins University, Baltimore, Maryland, United States

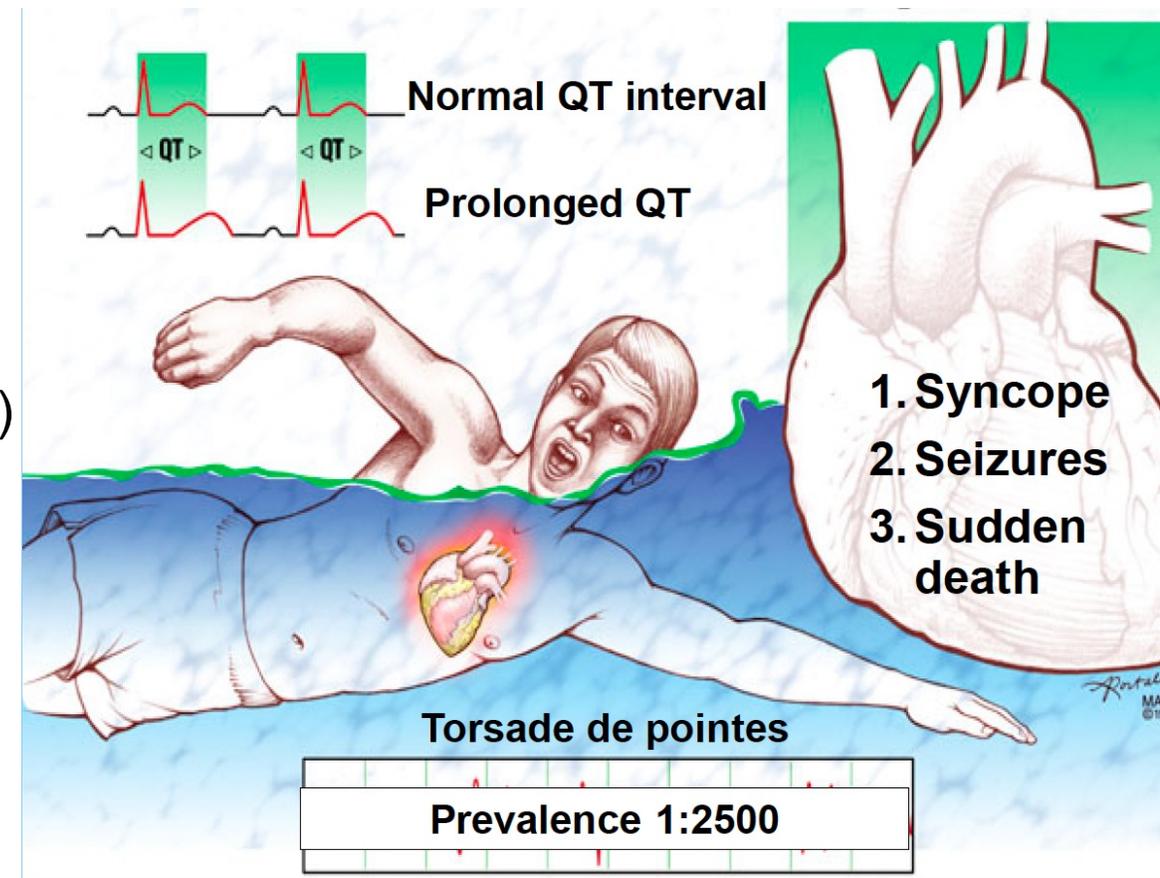
¹⁸ George Washington University Medical Center, Washington, DC, United States

Kongenitales Long QT Syndrom

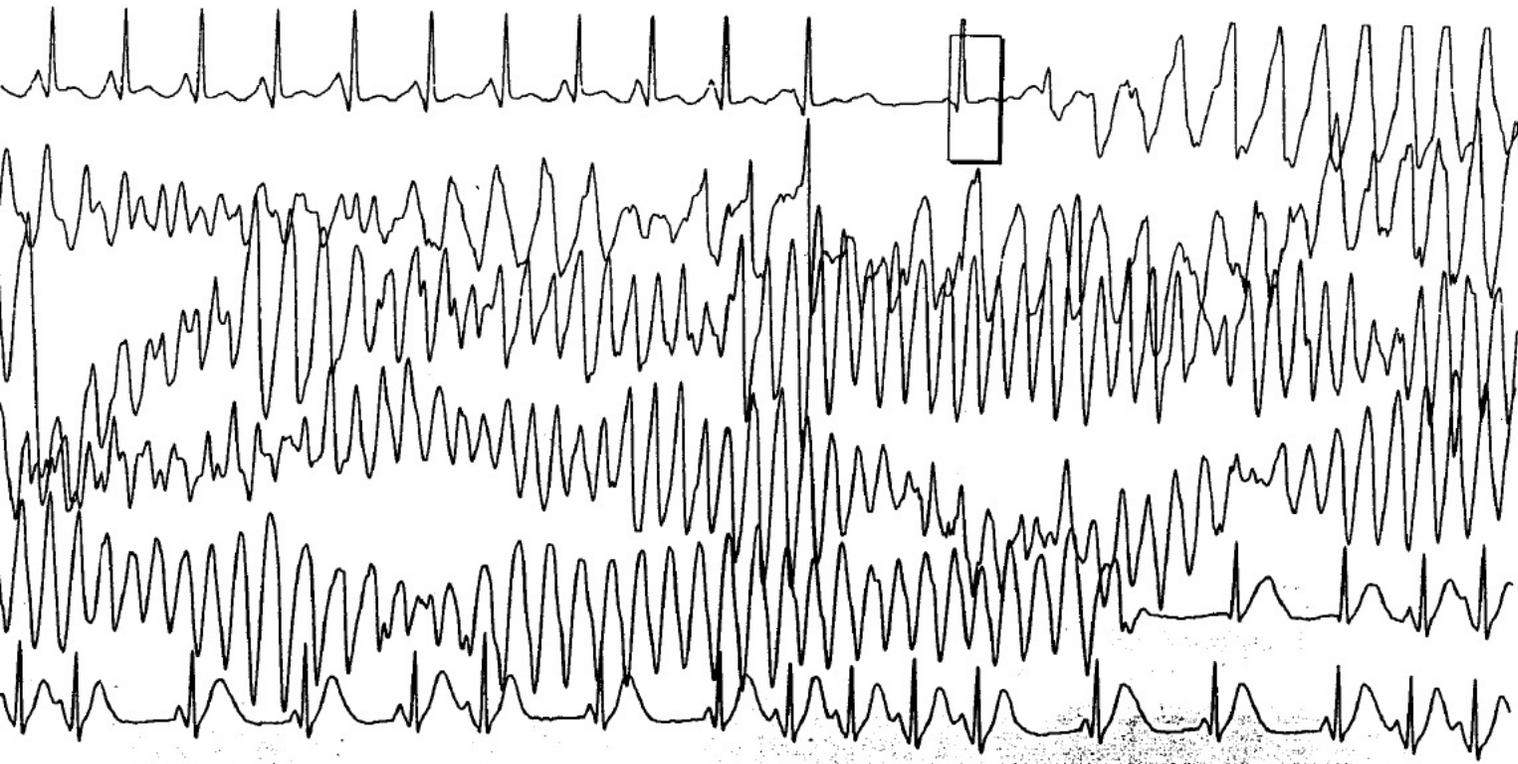
- Erstbeschreibung 1957 („Jervell and Lange-Nielsen Syndrome“)
- Prävalenz etwa 1: 2'500
- Mittleres Alter bei erstmaligen Symptomen 12 Jahre (!)

Autosomal dominante Vererbung

- **LQT1, LQT2, LQT3** (> 90% aller genotypisierten Fälle)
- Multiple Mutationen in 4-6% der Pat.



Kongenitales Long QT Syndrom



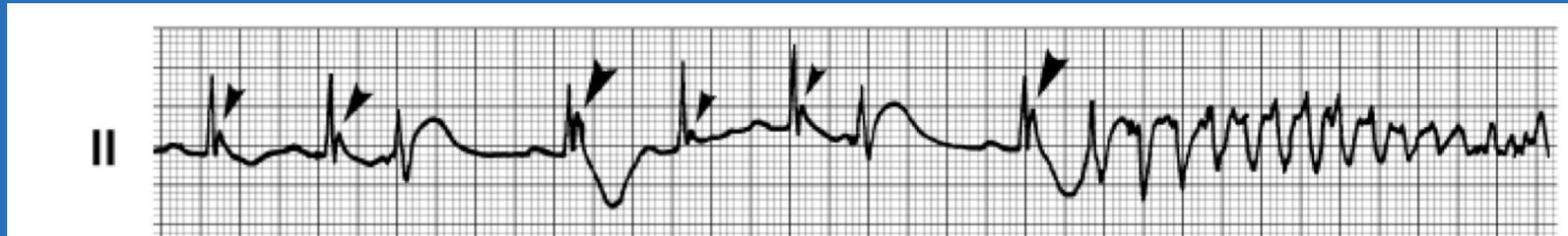
- **Schwartz Score von ≥ 3.5**
- **Keine reversiblen Ursachen für QTc Zeit Verlängerungen (CAVE post REA)**
- **Bekannte Mutation**
- **QTc > 500ms in mehreren 12 Kanal EKGs (zeitlich versetzt)**

Early Repolarization Syndrom

J-Wellen und ST-Segment Hebung inferior/lateral

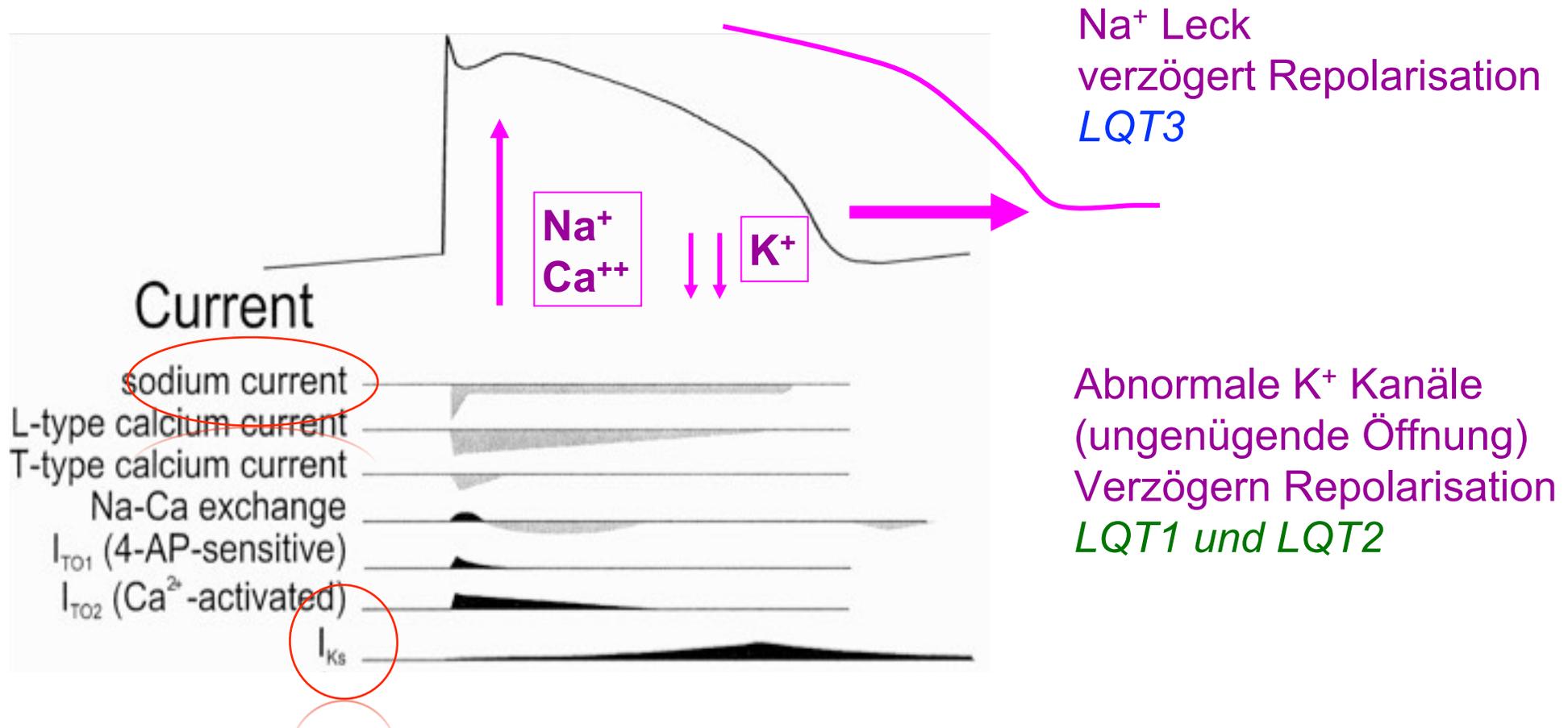
Generell benignes EKG Phänomen (Prävalenz ca. 2%).

Assoziation mit plötzlichem Herztod bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung



Hot Topic → weiterhin kein Intl. Konsens/Guidelines!

LQTS: Abnormale myokardiale Repolarisation



Trigger bei Long QT Syndrom

- **LQT1**

Während körperlicher Anstrengung, insbesondere Schwimmen

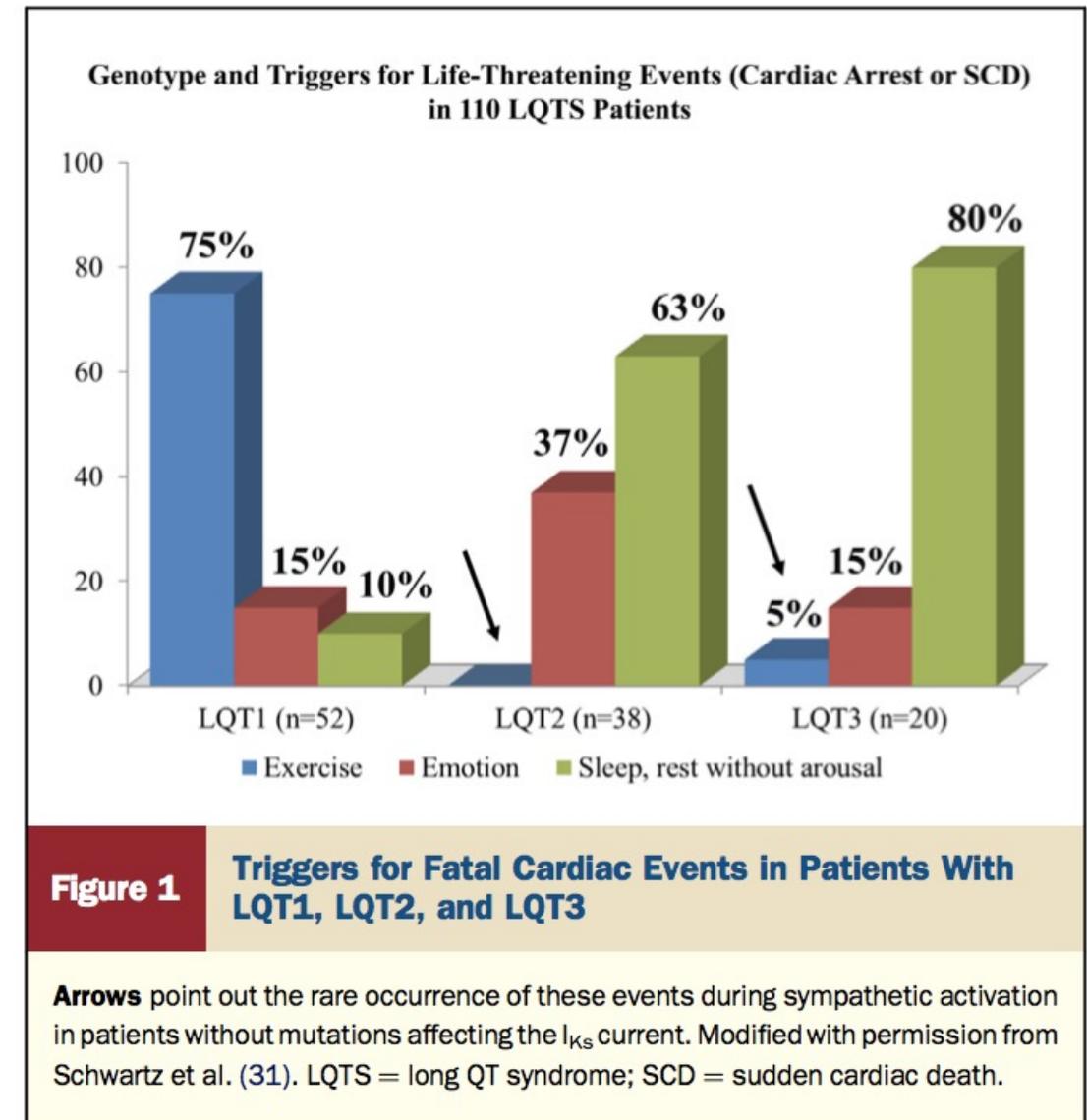
—> I_{Ks} aktiviert durch erhöhte HR/Katecholamine

- **LQT2**

Emotionale Überraschung, z.b. lauter Lärm

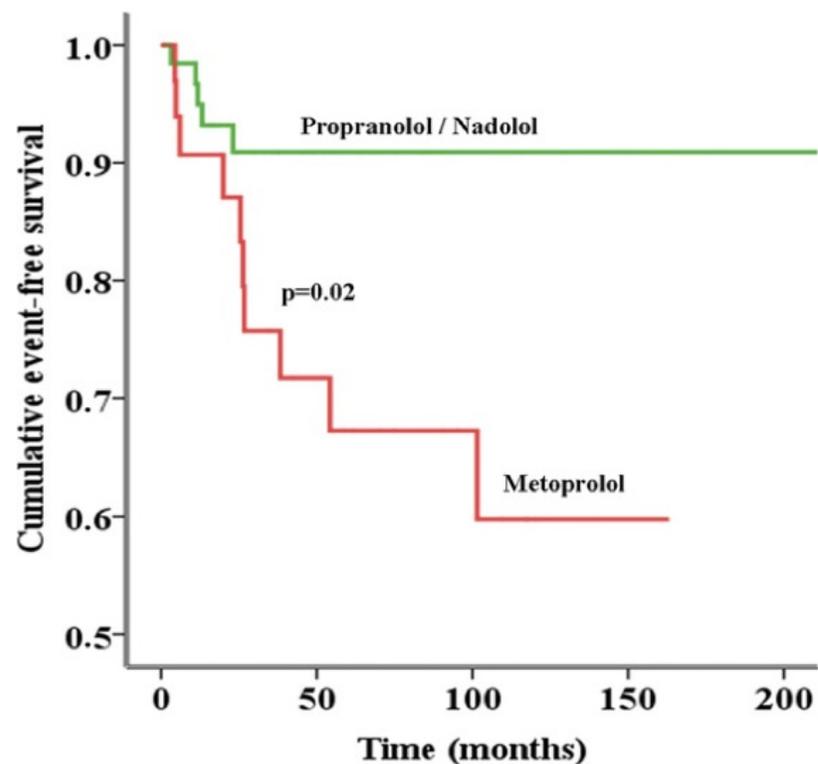
- **LQT3**

Plötzlicher Herztod während Schlaf



Not All Beta-Blockers Are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2

Higher Recurrence of Events Under Metoprolol



Patients at risk					
Propranolol/Nadolol	66	23	7	5	2
Metoprolol	35	17	9	1	0

Device-Therapie

- Schrittmacher für Overdrive pacing z.B. 70bpm
 - keine guten Daten für Monotherapie
- **ICM (Reveal)**
 - Bridge to Decision
- **ICD**
 - SCD-Survivor
 - Synkopen/Kammertachykardien trotz β -Blocker
 - QTc persistierend $>500\text{ms}$ trotz β -Blocker bei Hochrisikopatienten



“Damn defibrillators.”

Molekulargenetische Testung bei Long QT Syndrom

Diagnostischer Wert (hohes SCD Risiko)

- Jervell Lange Nielsen Syndrom
- LQTS 8
- Na Kanal Blocker bei LQT3 > 500ms

Pognostischer Wert

- ja

Therapeutische Konsequenz

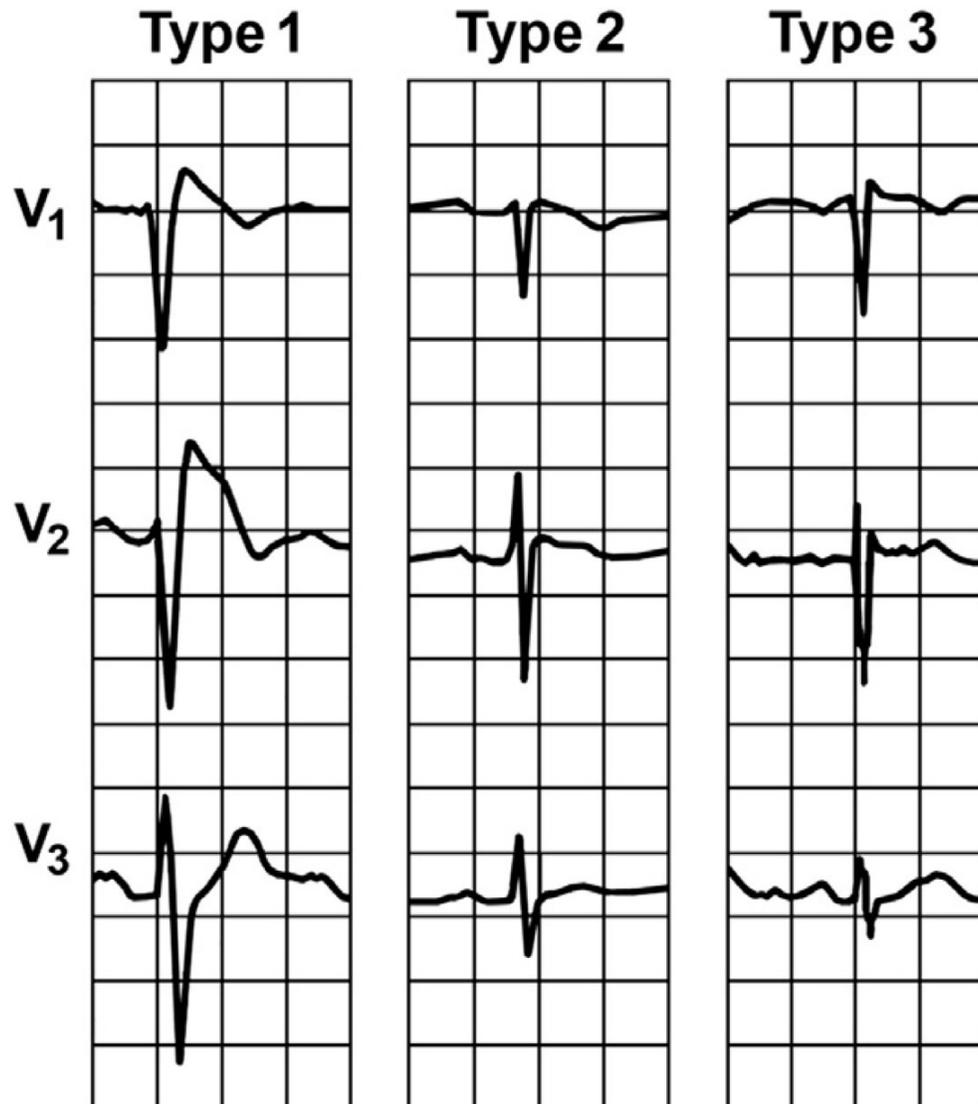
- ja

Familie Untersuchen

- ja

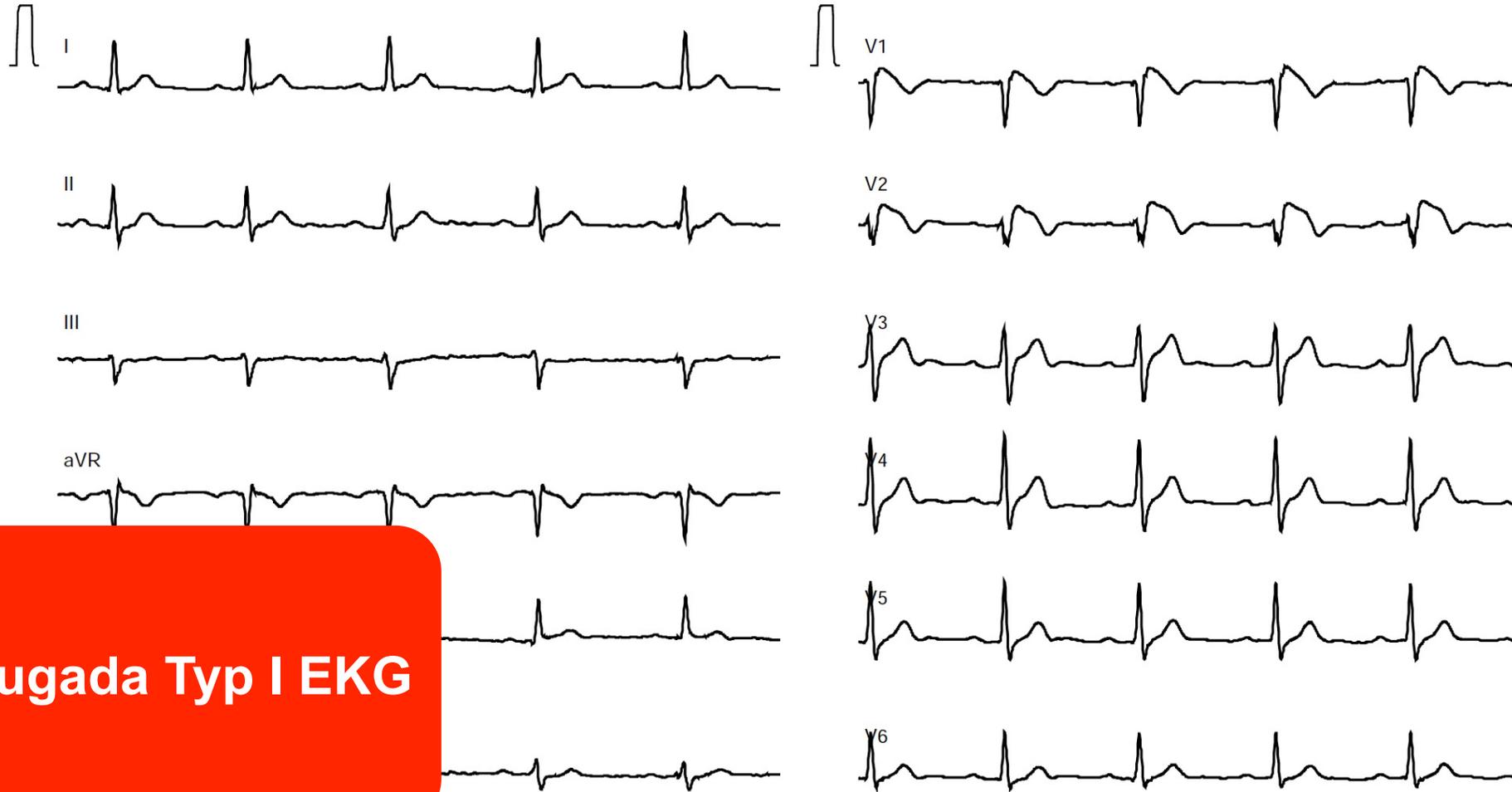


Brugada Syndrom



- Spezifische ST-Streckenhebung V1-V3
- gestörte „frühe“ Repolarisation
- Transmuraler Spannungsgradient („*Epi- vs. Endokard*“)
- Prävalenz 1:2500

Next please...



Diagnose

Typ 1 EKG & eines der folgenden Kriterien:

- Synkopen
- Kammerflimmern oder polymorphe Kammertachykardie
- FA für plötzlichen Herztod
- Familienanamnese mit Brugada-Syndrom

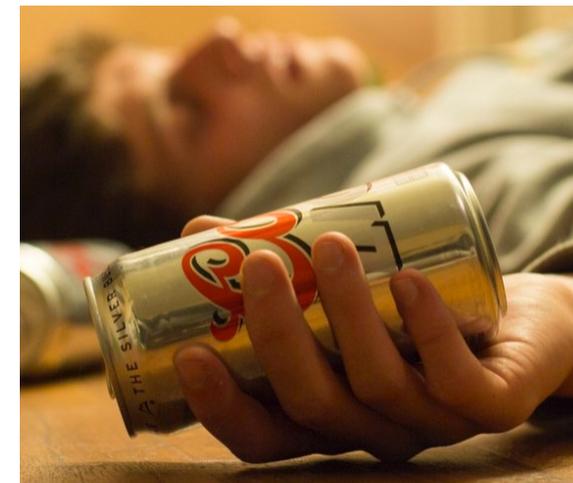
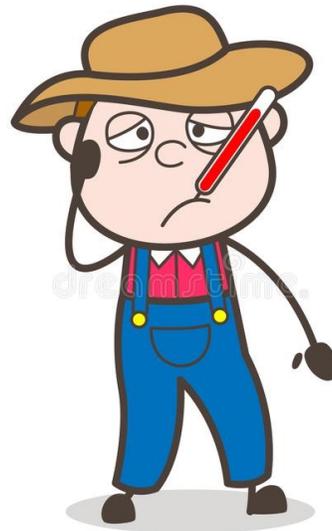
- **Neu ESC 2015:**

- **Typ I-EKG in V1/2 im 2.-4. Intercostalraum**
- **„Demaskierung“ durch Flecainid**



Brugada Syndrom

- Die Prävalenz ist geschätzt auf 1:1'000 - 1:10'000
- Die Vererbung ist autosomal-dominant
- Manifestation Erwachsenenalter (41 +/-15 Jahr)
- Männer > Frauen
- Letale Arrhythmien (polymorphe ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern)
 - meist im Schlaf/Ruhe
- **Trigger:**



Molekulargenetische Testung bei Brugada Syndrom

Diagnostischer Wert:

→ klinische Diagnose (EKG etc)

Prognostischer Wert

→ fraglich

Therapeutische Konsequenz

→ jein

Familie Untersuchen

→ ja

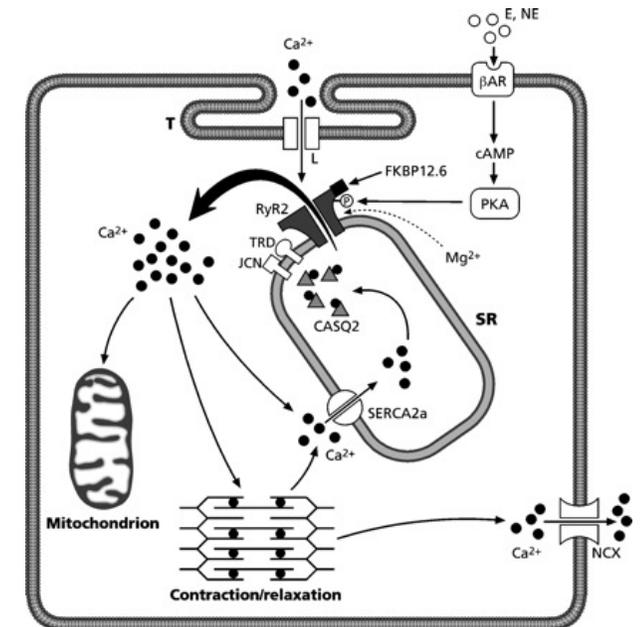


Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie

- Autosomal-dominant (RYR2) oder rezessiv (CASQ2)
- Veränderungen des intracellulären Calciumionenkanals
 - im speziellen: adrenerg getriggertes Calciumleck aus sarkoplasmatischem Retikulum
- Meist jungen Personen
- Prävalenz ca. 1:10.000 mit „zentralschweizer Häufung“

—> Folge:

- Biventrikuläre Kammertachykardien bei körperlicher Anstrengung oder starker emotionaler Belastung
- Plötzlicher Herztod



Molekulargenetische Testung bei CPVTs

Prognostischer Wert

→ nein

Therapeutische Konsequenz

→ ja

Familie Untersuchen

→ ja



CPVT Management

Therapie

- Vermeiden von Wettkampfsport, anstrengende körperliche Tätigkeiten oder belastendes Umfeld...
- Betablocker für Alle (auch gen-pos. asymptotische) → **Nadolol**
- Alternativ **Flecainid** (auch als add-on)

ICD

- Sekundärprophylaxe
- Keine suffiziente KT-Suppression in Ergo unter OMT

Familienscreening

- Ergometrie
- Genetik!



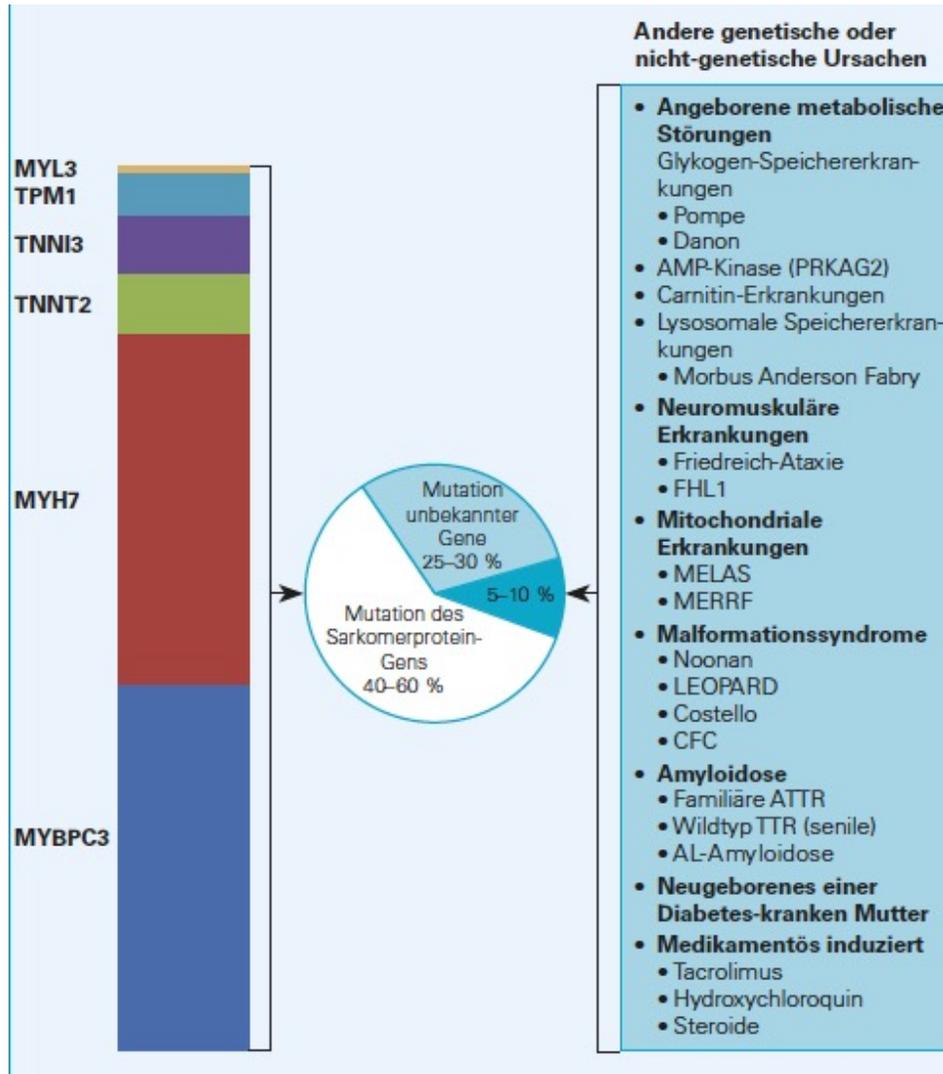
Zusammenfassung Channelopathien

SPORT...

- Wettkampfsport grundsätzlich nicht empfohlen
- Risiko-Nutzen-Abwägung bei guter Compliance/Arrhythmiefreiheit
- Sport in AED-Nähe (Fitness etc.)



Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)



- linksventrikulären Wandverdickung (15mm)
- myokardiale Fibrosen
- Mitralklappenveränderungen,
- koronare Mikrozirkulationsstörungen
- EKG Veränderungen
- Druck im LVOT > 30mmHg oder unter Provokation
- Klinische Relevanz > 50mmHg instantaner Dopplerdruckgradient im LVOT von
- 1/3 SAM Phänomen

HOCM Leitlinien von 2014

2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force members: Perry M. Elliott* (Chairperson) (UK) Aris Anastasakis (Greece), Michael A. Borger (Germany), Martin Borggrefe (Germany), Franco Cecchi (Italy), Philippe Charron (France), Albert Alain Hagege (France), Antoine Lafont (France), Giuseppe Limongelli (Italy), Heiko Mahrholdt (Germany), William J. McKenna (UK), Jens Mogensen (Denmark), Petros Nihoyannopoulos (UK), Stefano Nistri (Italy), Petronella G. Pieper (Netherlands), Burkert Pieske (Austria), Claudio Rapezzi (Italy), Frans H. Rutten (Netherlands), Christoph Tillmanns (Germany), Hugh Watkins (UK).

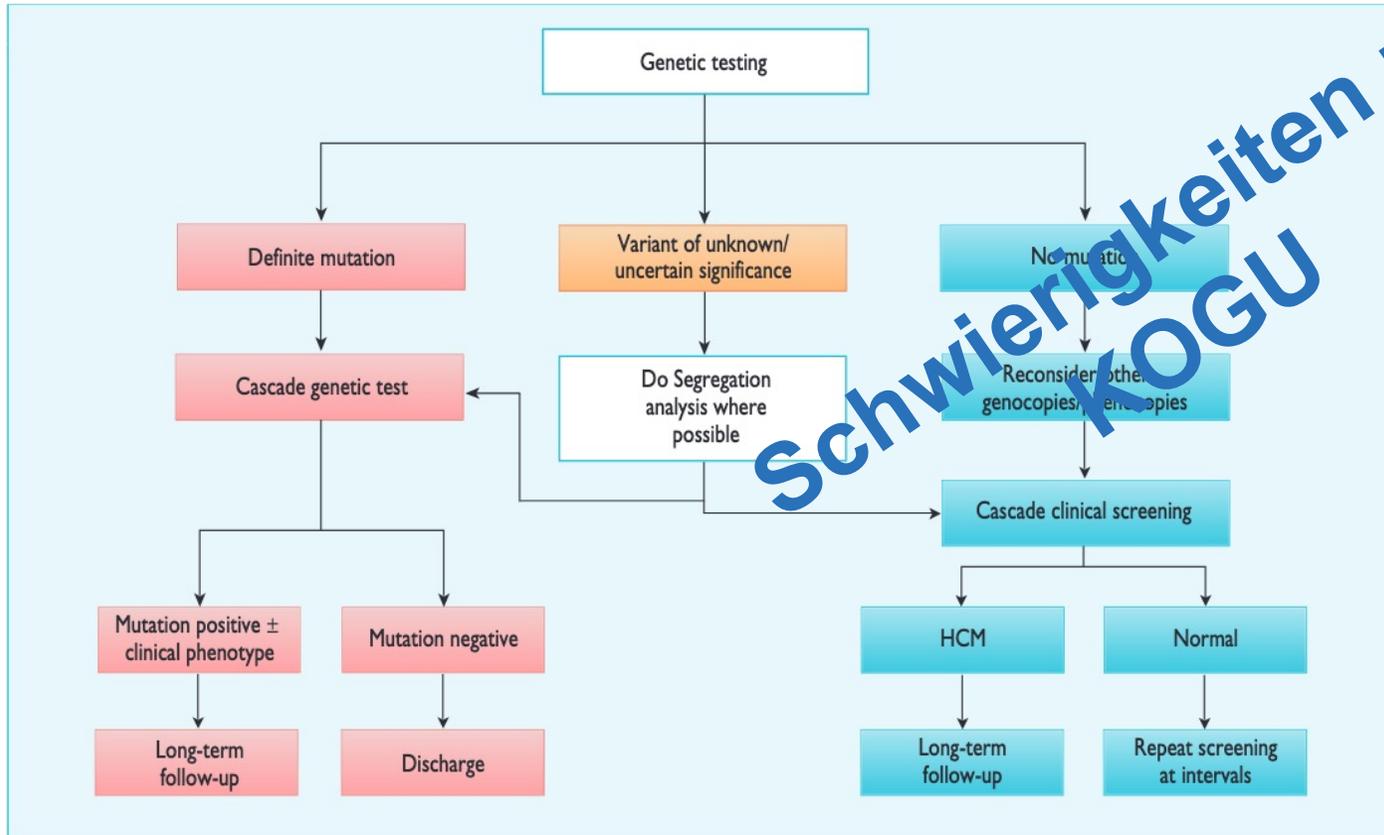
Additional Contributor: Constantinos O'Mahony (UK).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Stephan Achenbach (Germany), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Çetin Erol (Turkey), Robert Fagard (Belgium), Roberto Ferrari (Italy), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ales Linhart (Czech Republic), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Per Anton Sirnes (Norway), Juan Luis Tamargo (Spain), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), William Wijns (Belgium), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: David Hasdai (Israel) (CPG Review Coordinator), Piotr Ponikowski (Poland) (CPG Review Coordinator), Stephan Achenbach (Germany), Fernando Alfonso (Spain), Cristina Basso (Italy), Nuno Miguel Cardim (Portugal), Juan Ramón Gimeno (Spain), Stephane Heymans (Netherlands), Per Johan Holm (Sweden), Andre Keren

HOCM Leitlinien von 2014

Recommendations on genetic testing in probands



Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Genetic testing is recommended in patients fulfilling diagnostic criteria for HCM, when it enables cascade genetic screening of their relatives.	I	B	24,175 178–180
It is recommended that genetic testing be performed in certified diagnostic laboratories with expertise in the interpretation of cardiomyopathy-related mutations.	I	C	168,172,183
In the presence of symptoms and signs of disease suggestive of specific causes of HCM, genetic testing is recommended to confirm the diagnosis.	I	B	36–40, 43–46,67
Genetic testing in patients with a borderline ^d diagnosis of HCM should be performed only after detailed assessment by specialist teams.	IIa	C	168
Post-mortem genetic analysis of stored tissue or DNA should be considered in deceased patients with pathologically confirmed HCM, to enable cascade genetic screening of their relatives.	IIa	C	181,182

Molekulargenetische Testung bei H(O)CM

Diagnostischer Wert:

→ relevant, vor allem vor etwaiger Symptomatik

Prognostischer Wert

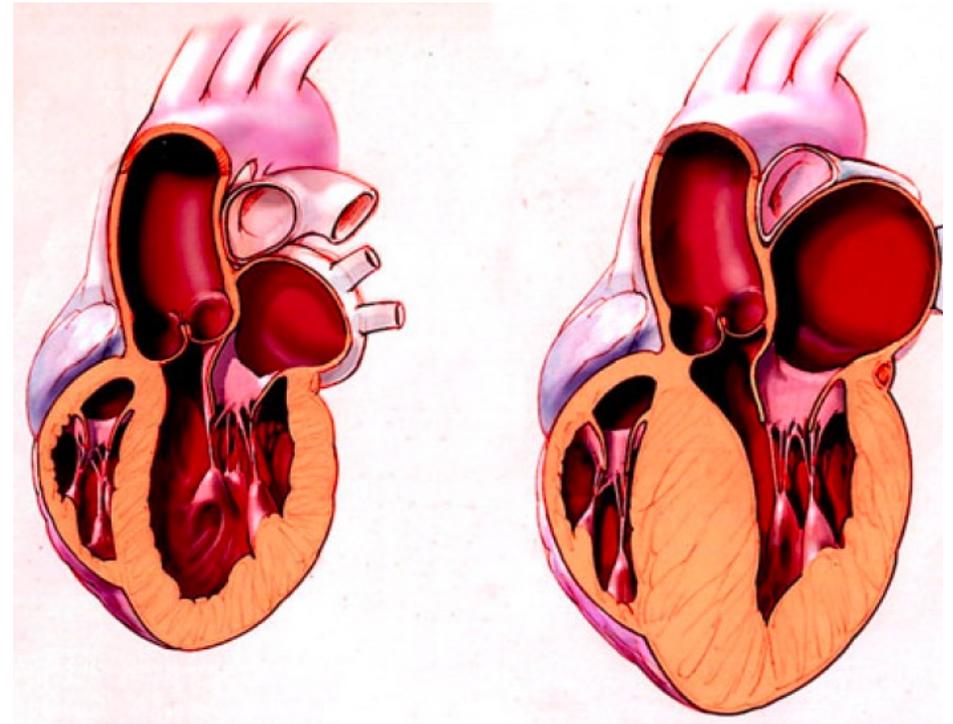
→ keinen

Therapeutische Konsequenz

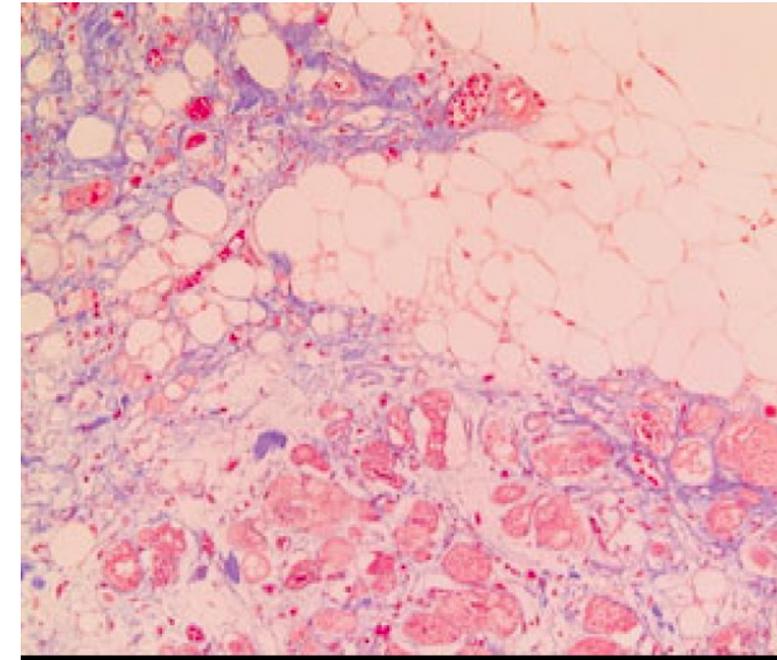
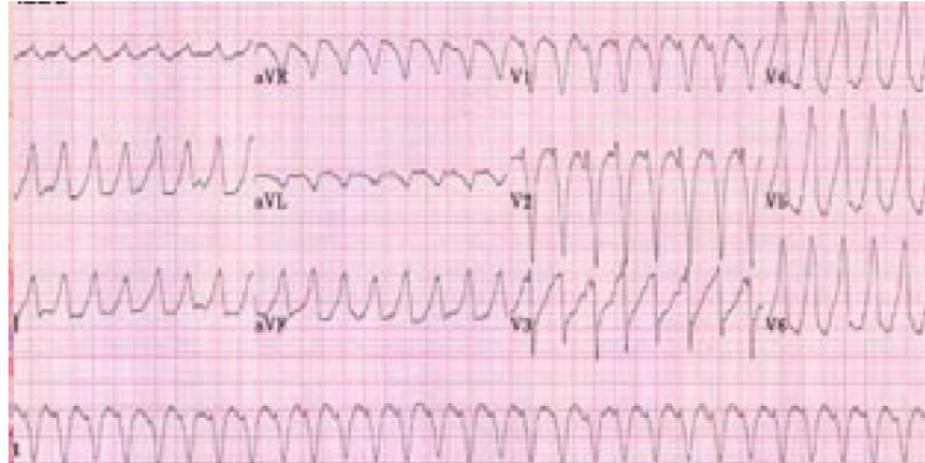
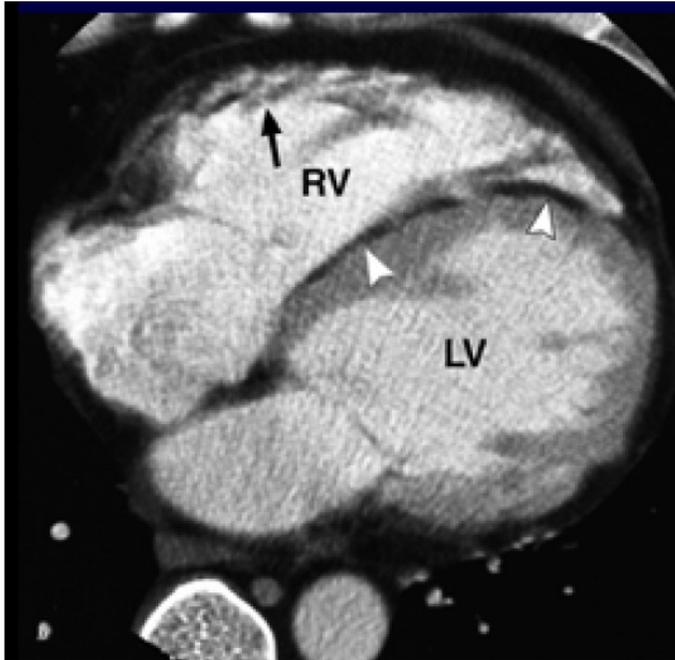
→ Ja, Life Style

Familie Untersuchen

→ ja



Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVC/ARCM)

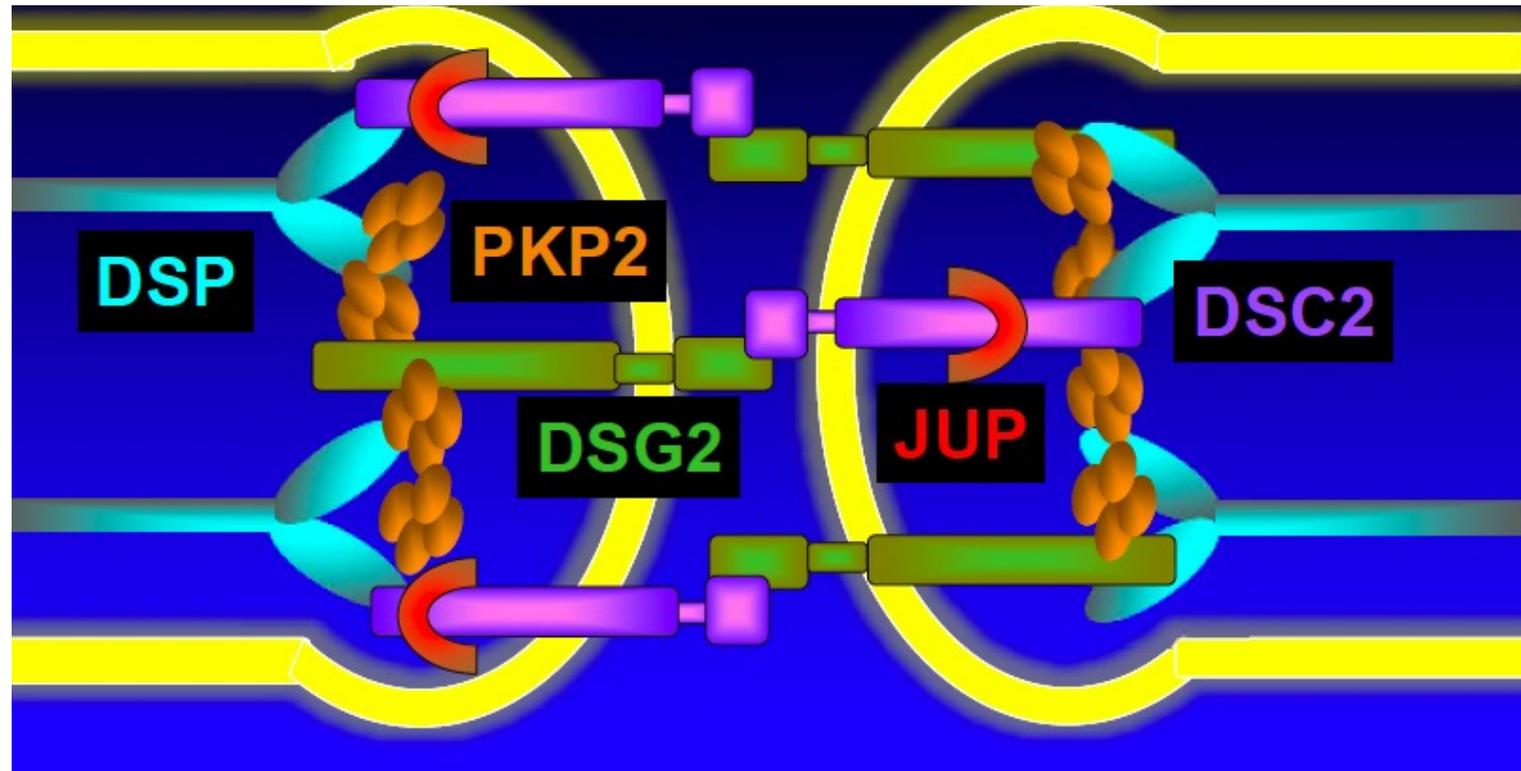


→ Genetisch determinierte Herz(muskel)erkrankung

→ Autosomal dominanter Erbgang

→ Myokard wird Ersetzt durch fibrofatty Fasern

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVC/ARCM)



Leitlinien 2015

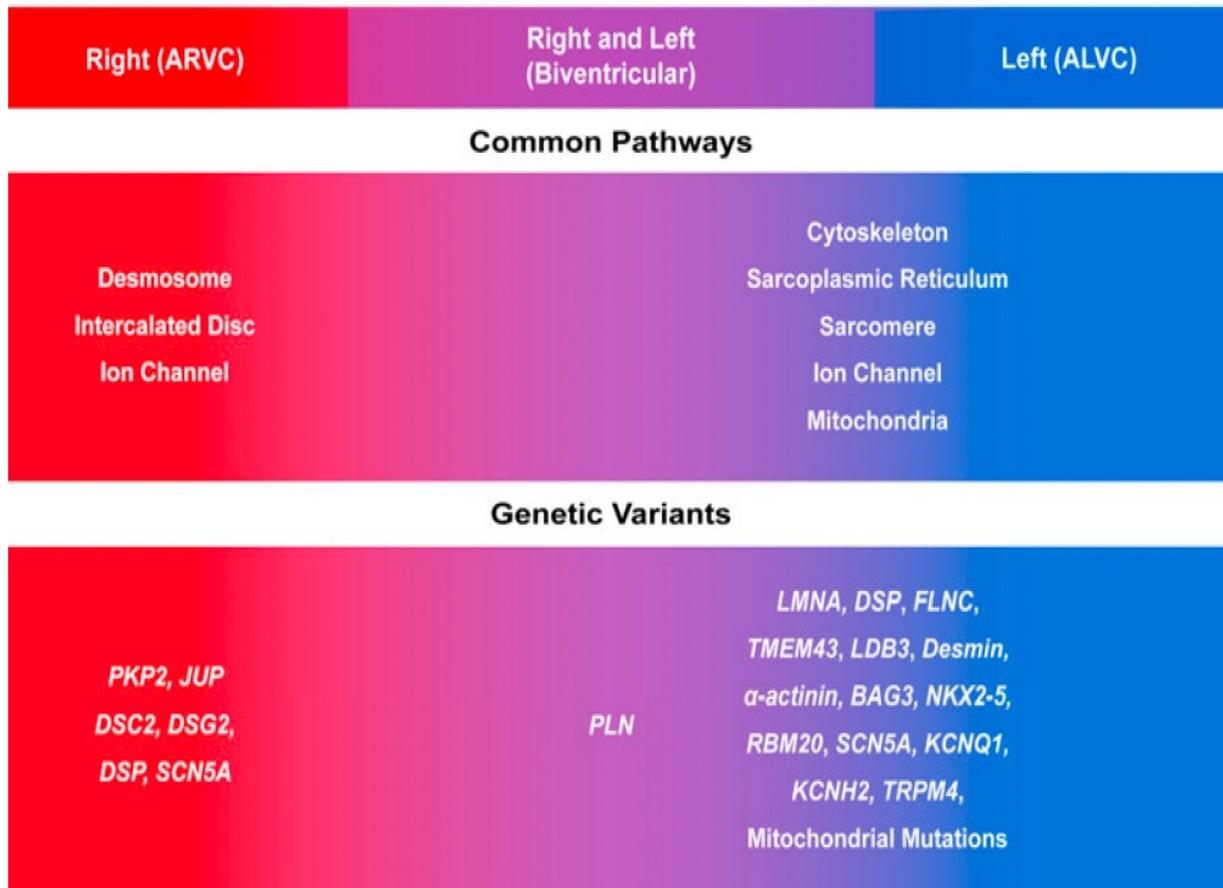
Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement

Domenico Corrado^{1*}, Thomas Wichter², Mark S. Link³, Richard Hauer⁴, Frank Marchlinski⁵, Aris Anastasakis⁶, Barbara Bauce¹, Cristina Basso¹, Corinna Brunckhorst⁷, Adalena Tsatsopoulou⁸, Harikrishna Tandri⁹, Matthias Paul¹⁰, Christian Schmied⁷, Antonio Pelliccia¹¹, Firat Duru⁷, Nikos Protonotarios⁸, NA Mark Estes III³, William J. McKenna¹², Gaetano Thiene¹, Frank I. Marcus¹³, and Hugh Calkins⁹

¹Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padova Medical School, Via N. Giustiniani 2, Padova 35121, Italy; ²Heart Center Osnabrück-Bad Rothenfelde, Marienhospital Osnabrück, Osnabrück, Germany; ³New England Cardiac Arrhythmia Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA; ⁴ICIN-Netherlands Heart Institute, Utrecht, The Netherlands; ⁵University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, PA, USA; ⁶First Cardiology Department, University of Athens, Medical School, Athens, Greece; ⁷Cardiovascular Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; ⁸Yannis Protonotarios Medical Centre, Hora Naxos, Greece; ⁹Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, USA; ¹⁰University Hospital of Münster, Münster, Germany; ¹¹Center of Sports Sciences, Rome, Italy; ¹²The Heart Hospital, London, UK; and ¹³University of Arizona, Tucson, USA

Received 8 July 2014; revised 26 March 2015; accepted 21 April 2015; online publish-ahead-of-print 27 July 2015

**Ventricular Dysfunction in ACM
(not due to systemic disorders)**



Je nachdem welcher Ventrikel betroffen ist sind unterschiedliche Gene relevant für die Untersuchung

Molekulargenetische Testung bei ARVC/ARCM

Diagnostischer Wert:

→ hoch, vor allem im frühen Stadium

Prognostischer Wert

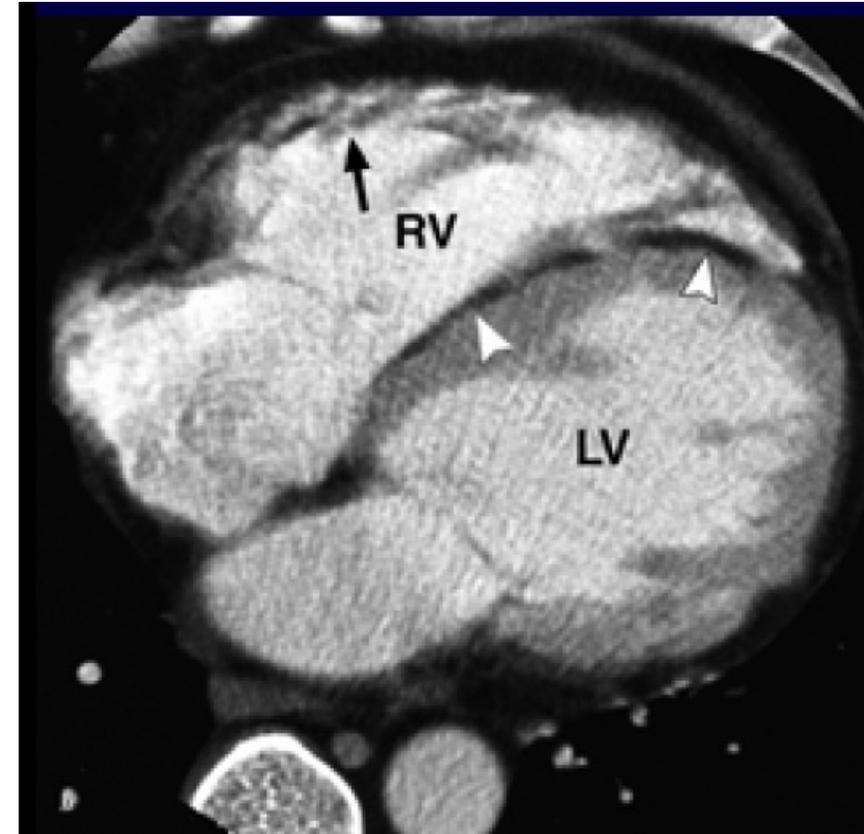
→ hoch (Arrhythmierisiko)

Therapeutische Konsequenz

→ hoch, Life Style und Medikation

Familie Untersuchen

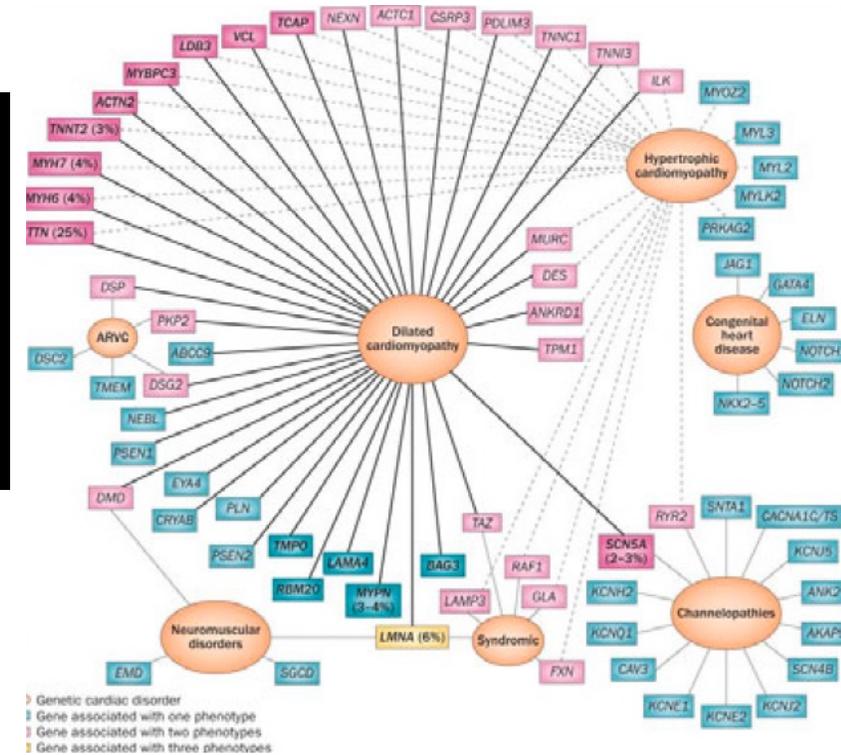
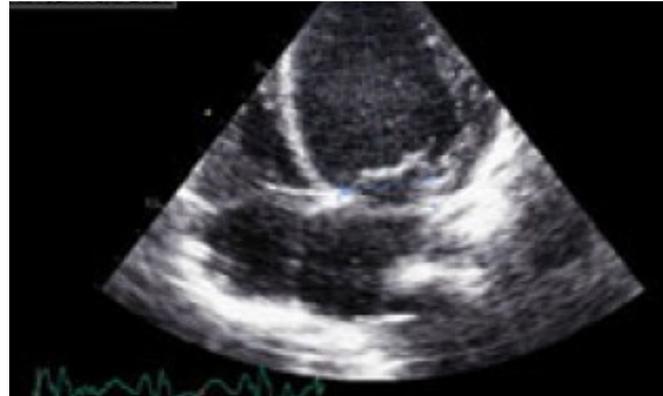
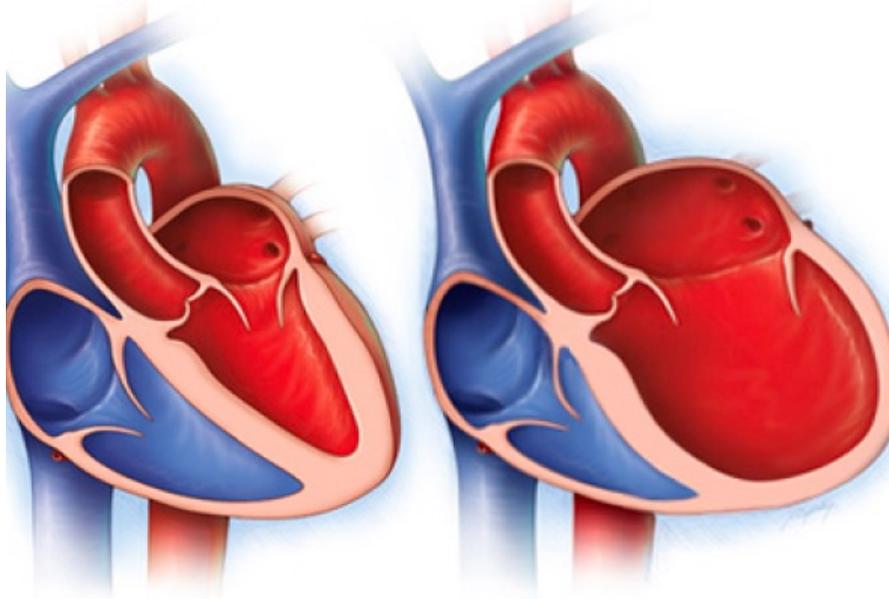
→ ja



Dilatative Kardiomyopathien

Normal heart

Dilated cardiomyopathy



Lamin Mutationen bei DCM

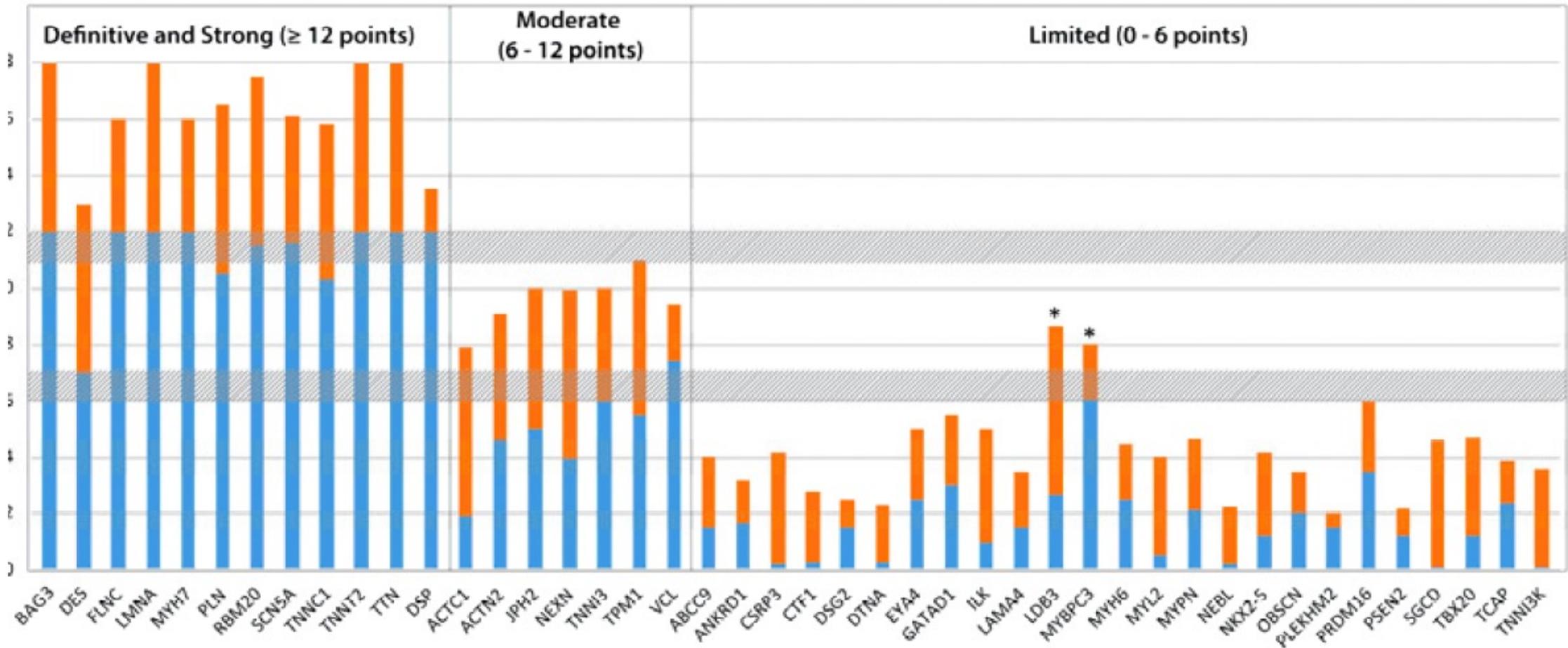
Genetic Disorders

Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers

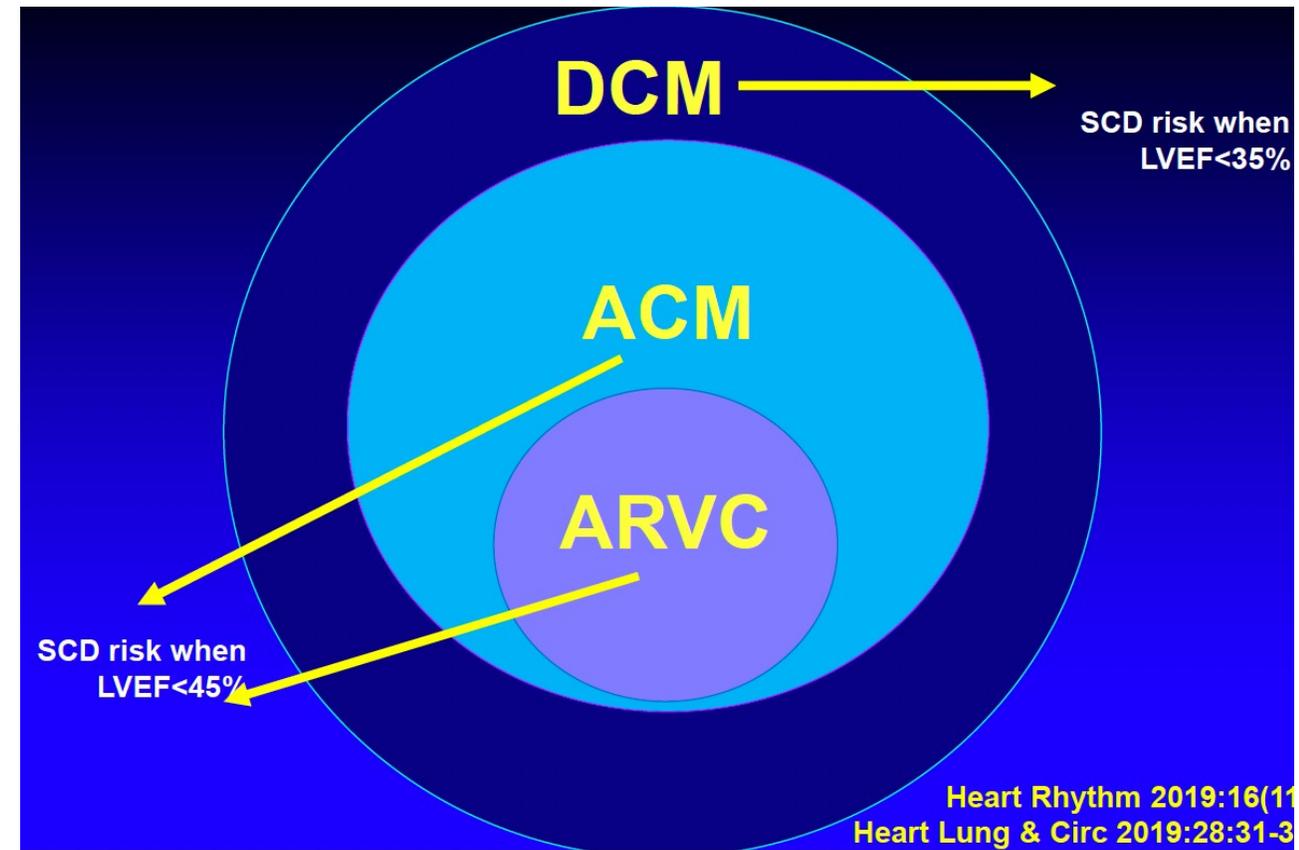
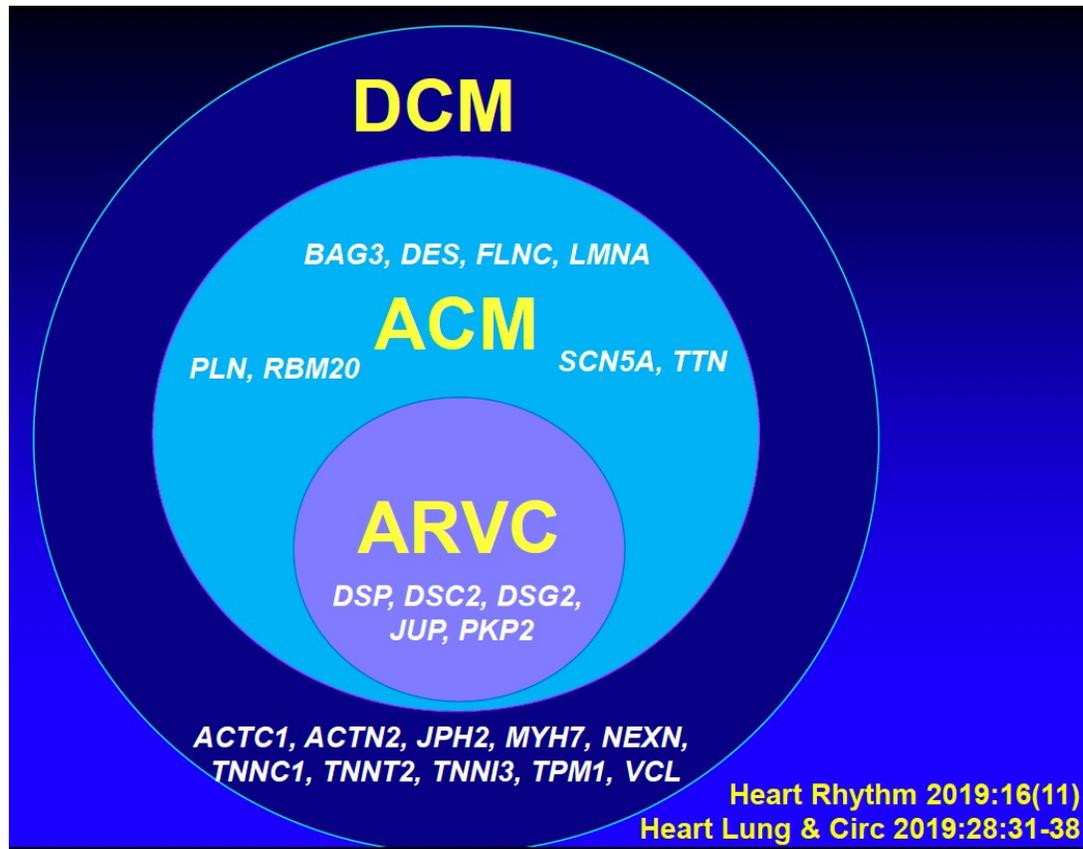
A European Cohort Study

Ingrid A. W. van Rijsingen, MD,[†] Eloisa Arbustini, MD,^{||} Perry M. Elliott, MD,[¶]
Jens Mogensen, MD, PHD,[#] Johanna F. Hermans-van Ast, MS, PHD,^{*}
Anneke J. van der Kooi, MD, PHD,[‡] J. Peter van Tintelen, MD, PHD,^{**}
Maarten P. van den Berg, MD, PHD,^{*††} Andrea Pilotto, BS,^{||} Michele Pasotti, MD, PHD,^{||}
Sharon Jenkins, MS,[¶] Camilla Rowland, MD,[¶] Uzma Aslam, MS,^{‡‡}
Arthur A. M. Wilde, MD, PHD,^{*†} Andreas Perrot, MS,^{§§} Sabine Pankuweit, PHD,^{||||}
Aeilko H. Zwinderman, MS, PHD,[§] Philippe Charron, MD, PHD,^{‡‡} Yigal M. Pinto, MD, PHD^{*†}
*Amsterdam, Utrecht, and Groningen, the Netherlands; Pavia, Italy; London, United Kingdom;
Aarhus, Denmark; Paris, France; Berlin and Marburg, Germany*

Relevante Gene für DCM



Relevante Gene für DCM



Molekulargenetische Testung bei DCM

Diagnostischer Wert:

→ relevant, definitive Diagnose

Prognostischer Wert

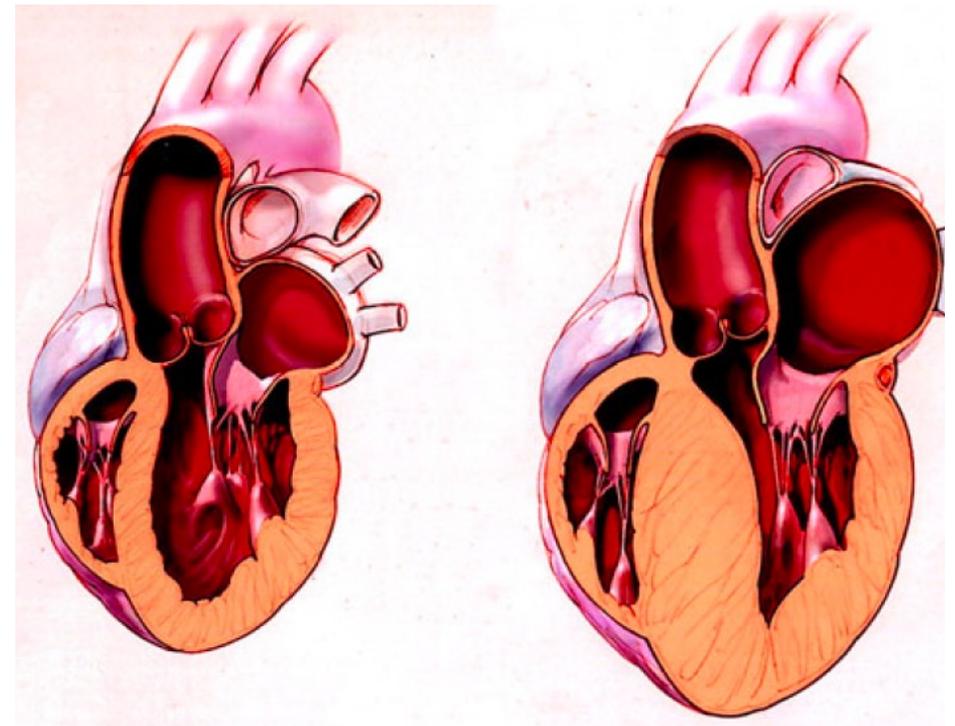
→ LMNA, FLNC, DSP, RBM20, PLN,
SNC5A (erhöhtes Arrhythmierisiko)

Therapeutische Konsequenz

→ Ja je nach EF ICD

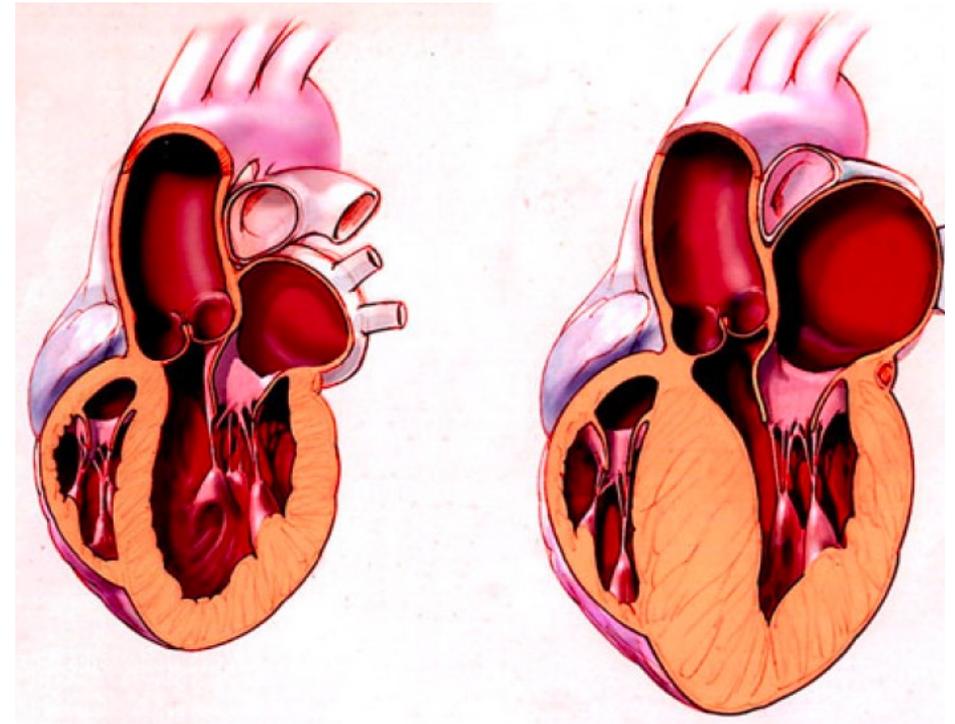
Familie Untersuchen

→ ja



Lamin A/C DCM

- < 10% aller DCMs
- Assoziiert mit Reizleitungsstörungen
- Erstmanifestation zwischen 20-40a
- Hohe Inzidenz von PHT
- Männer haben schlechtere Prognose
- Assoziiert mit muskuloskeletalen Erkrankungen



2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy

[Jeffrey A. Towbin, MS, MD](#) • [William J. McKenna, MD, DSc](#) • [Dominic J. Abrams, MD, MRCP, MBA](#) • ...

[J. Peter van Tintelen, MD, PhD](#) • [Arthur A.M. Wilde, MD, PhD](#) • [Wojciech Zareba, MD, PhD](#) • [Show all authors](#) •

[Show footnotes](#)

Published: May 09, 2019 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007> •



Klasse IIa ICD Indikation wenn $EF < 45\%$ & NS VTs

Genauso bei **Filamin C (FLNC)** Mutation und **phospholamban (PLN)** Mutationen



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit