



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei Patienten mit Brugada-Syndrom in Abhängigkeit der genetischen Varianten (*Natrium-* vs. *Calciumkanalvarianten*)

Autor: Sabrina Walter
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. B. Rudic

Das Brugada-Syndrom ist eine seltene, erblich bedingte kardiale Ionenkanalerkrankung, welche durch das spontane Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien zum plötzlichen Herztod schon im jungen Alter führen kann. Die Risikostratifizierung gestaltet sich schwierig und erfordert fundierte Kenntnisse von Pathomechanismen, die wiederum einer stetigen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung unterliegen. Anerkannte Risikoprädiktoren sind das Vorliegen eines spontanen Typ-1-Elektrokardiogramms (EKG), rhythmogene Synkopen sowie die positive Anamnese für einen überlebten plötzlichen Herztod.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 115 Patienten mit klinisch und genetisch diagnostiziertem Brugada-Syndrom, welche sich zwischen Dezember 1995 und März 2020 in Behandlung an der Universitätsmedizin Mannheim befanden, untersucht. Voraussetzung war eine molekulargenetisch nachgewiesene Natrium- oder Calciumkanal-Variante sowie das Vorliegen mindestens eines 12-Kanal-EKGs. Bei 88 Patienten (77%) lag eine Variante im Natriumkanal-Gen vor, die weiteren 27 Patienten (23%) waren Träger einer Variante im Calciumkanal-Gen. Die Datenerhebung erfolgte über das Archiv der I. Medizinischen Klinik. Das Follow-up wurde im Rahmen der regelmäßigen, halbjährlichen Nachsorge oder telefonisch bzw. schriftlich durchgeführt. Die mittlere Nachsorgedauer betrug 45,6 Monate (IQR 109,2).

21 Patienten (18%) erlitten initial oder im Rahmen des Beobachtungszeitraumes Kammerflimmern bzw. einen plötzlichen Herztod. Synkopen traten bei 24 Patienten (21%) auf, während 70 Patienten (61%) asymptomatisch blieben. Symptomatische Patienten mit dokumentiertem Kammerflimmern, unabhängig vom zugrundeliegenden Genotyp, zeigten eine erhöhte transmurale Dispersion der Repolarisation, welche sich durch die gemessene T_pT_e -Zeit und entsprechende Quotienten (T_pT_e/QT , T_pT_e/QRS und $T_pT_e/(QT \times QRS)$) ausdrückte. Zusätzlich zeigte diese Gruppe ein höheres Ausmaß der Aktivierungsverzögerung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, abgebildet über eine stärkere Ausprägung der S-Zacke in Ableitung I. Im Vergleich der Patienten mit genetischer Variante des Calciumkanals bzw. Natriumkanals konnte eine signifikant kürzere QT_c -Zeit in der Calciumkanal-Gruppe gezeigt werden. Ebenso war die T_pT_e -Zeit in Ableitung V_1 in der Calciumkanal-Gruppe kürzer als in der Natriumkanal-Gruppe ($p < 0,01$). Die PQ-Zeit hingegen war in der Natriumkanal-Gruppe signifikant länger und die Herzfrequenz langsamer ($p = 0,02$). Kein Unterschied ergab sich hinsichtlich des Auftretens von Kammerflimmern zwischen den beiden Gruppen (5/27 Patienten (18,5%) mit Calciumkanal-Variante vs. 16/88 Patienten (18,2%) mit Natriumkanal-Variante; $p = 0,968$).

Zusammenfassend lassen sich klinische Charakteristika (männlich, Vorhofflimmern, Typ-1-EKG) sowie elektrokardiographische Merkmale (T_pT_e -Zeit, S-Zacke in Ableitung I) identifizieren, welche mit dem Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien korrelierten und daher möglicherweise als Marker zur Risikostratifizierung herangezogen werden können. Die zugrundeliegende genetische Variante (Natrium vs. Calcium) war nicht mit dem Auftreten von Kammerflimmern assoziiert, jedoch zeigten sich elektrokardiographische Unterschiede zwischen beiden Gruppen.