

Die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

Eine tückische Erkrankung, die bei jungen Menschen zum plötzlichen Herztod führen kann

Von C. Marschall, U. Schön und I. Diebold

Die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) manifestiert sich im Kindes- und Jugendalter (7.–12. Lebensjahr) und kann unbehandelt in 30–50% der Fälle zum plötzlichen Herztod (PHT) vor dem 30. Lebensjahr führen. Bei molekularer Autopsie von Kleinkindern, die am PHT verstorben waren, konnte eine CPVT molekulargenetisch bestätigt werden [1]. Die Inzidenz der CPVT liegt bei etwa 1:10.000 und ist bei Männern und Frauen gleich häufig. Sie könnte jedoch unterschätzt sein, da bis zu 14% der Fälle mit idiopathischem Kammerflimmern genetisch der CPVT zugerechnet wurden [2].

Erste Symptome der CPVT sind häufig Synkopen nach körperlicher Belastung oder plötzlichen Emotionen, in 60–80% treten sie vor dem 40. Lebensjahr auf. Nicht selten stellt sich eine rhythmogene Synkope als Krampfanfall dar, sodass man bei Krampfanfällen ohne eindeutig pathologische EEG-Befunde, insbesondere wenn sie durch bestimmte Trigger (z. B. körperliche oder emotionale Belastung) ausgelöst werden, an eine CPVT denken sollte.

Die CPVT ist gekennzeichnet durch ein unauffälliges Ruhe-EKG und adrenerg-induzierte ventrikuläre Tachykardien (VT) im Belastungs-EKG. Charakteristisch ist die bidirektionale VT, die

im EKG als zwei QRS-Komplexe mit entgegengesetzter Polarität in einem alternierenden Muster erscheint, dennoch kann jede polymorphe VT oder Kammerflimmern auftreten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die ersten Symptome der katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie (CPVT) treten meist im Kindes- und Jugendalter auf. 60% der Patienten haben Synkopen vor dem 40. Lebensjahr. Der plötzliche Herztod (PHT) ist bei 30–50% der Patienten mit CPVT das erste Symptom der Erkrankung. Die rechtzeitige Diagnosesicherung ist daher entscheidend für die Prognose der Patienten. Gesichert wird die Diagnose CPVT bei unauffälligem Ruhe-EKG, Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung, Nachweis einer bidirektionalen oder polymorphen ventrikulären Tachykardie (VT) im Belastungs-EKG und/oder Nachweis einer pathogenen Variante in einem Gen, das mit einer CPVT assoziiert ist. Bis zu 60% der CPVT-Patienten tragen Veränderungen im RYR2-Gen. Dieses Gen kodiert für den kardialen Ryanodinrezeptor, den wichtigsten Ca^{2+} -freisetzenden Kanal des sarkoplasmatischen Retikulums, der eine zentrale Rolle bei der Kontraktion und Entspannung des Herzmuskels spielt. Ist

die Funktion des Ryanodinrezeptors gestört, gelangt zu viel Kalzium in die Zellen, was lebensbedrohliche Arrhythmien auslöst. Der überaktive Ryanodinrezeptor ist daher der Hauptansatzpunkt für die genterapeutischen Methoden. Auch wenn die Entwicklung der Genterapie voranschreitet, steht bisher noch keine ursächliche Therapie zur Verfügung und eine möglichst frühzeitige Diagnose, die ein angepasstes Verhalten und eine adäquate symptomatische Therapie ermöglicht, ist umso wichtiger. Entscheidend ist dabei die Bewertung der genetischen Analyse im Kontext mit den klinischen Befunden. Darauf aufbauend können Empfehlungen für präventive Maßnahmen und die Meidung spezifischer Trigger, die zu lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen führen könnten, ausgesprochen werden.

Schlüsselwörter: Kardiale Ionenkanalerkrankung, plötzlicher Herztod, unklare Synkope, Arrhythmie, Herzgenetik, Ryanodinrezeptor

Eingereicht am 19. März 2024 – Revision akzeptiert am 25. Juni 2024

Dr. rer. nat. Christoph Marschall, Dr. rer. nat. Ulrike Schön, Prof. Dr. med. Isabel Diebold: MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum München

This article is part of a supplement not sponsored by the industry.

Eine ursächliche Therapie der CPVT steht aktuell nicht zur Verfügung. Durch eine möglichst frühzeitige Diagnose, die ein angepasstes Verhalten und eine adäquate symptomatische Therapie ermöglicht, kann jedoch das Risiko für einen PHT erheblich gesenkt werden. Daher ist es lebensrettend, die klinischen Symptome rechtzeitig zu erkennen und eine entsprechende Diagnostik in die Wege zu leiten.

An die Diagnose CPVT sollte stets gedacht werden, wenn es sich um Patienten mit ungeklärtem Herzstillstand,

rhythmogenen Synkopen, besonders bei oben genannten Triggern, oder mit entsprechender Familienanamnese (plötzliche ungeklärte Todesfälle in jungen Jahren, plötzlicher Kindstod, ungeklärte „Unfälle“) handelt und keine strukturelle Herzerkrankung vorliegt, das Ruhe-EKG unauffällig ist und das Belastungs-EKG eine bidirektionale oder polymorphe Kammertachykardie zeigt. Eine genetische Beratung und Untersuchung ist bei klinischem Verdacht oder klinischer Diagnose einer CPVT empfohlen (Klasse-I-Empfehlung) [3].

GENDIAGNOSTIK

Genvarianten

Bis zu 60% der CPVT-Patienten tragen pathogene (krankheitsursächliche) Varianten im RYR2-Gen [4]. Dieses Gen kodiert für den kardialen Ryanodinrezeptor vom Typ 2 (RyR2), der eine zentrale Rolle in der Regulation der Kontraktion der Herzmuskelzelle spielt (Abb. 1). Ist die Funktion des RyR2 gestört, führt dies insbesondere in Gegenwart starker β -adrenerger Stimulation zu einem erhöhten Ca^{2+} -Ausstrom während der Di-

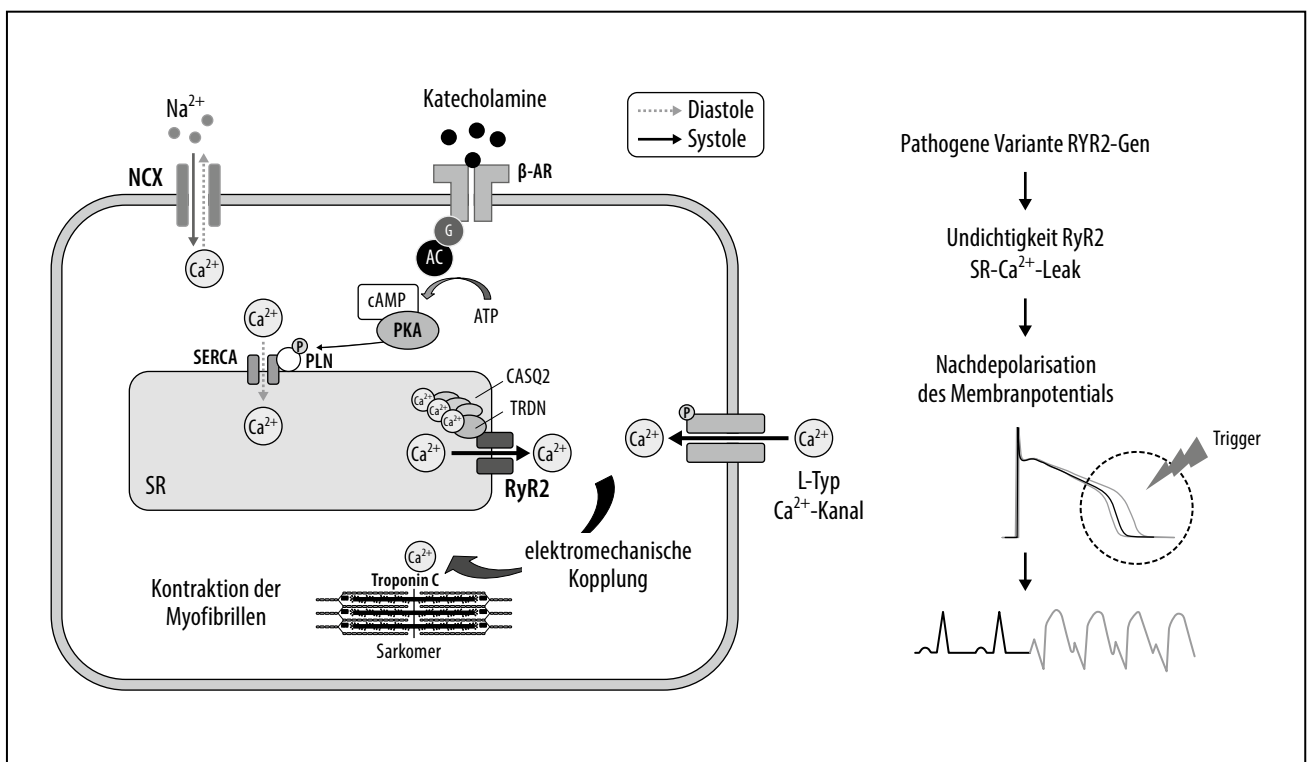


Abb. 1: Elektromechanische Kopplung in der Herzmuskelzelle – zentrale Rolle des Ryanodinrezeptors vom Typ 2 (RyR2).

Das Aktionspotential induziert den Einstrom geringer Ca^{2+} -Mengen über die spannungsabhängigen L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle und triggert den relativ starken Ca^{2+} -Ausstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) über Ryanodinrezeptoren vom Typ 2 (RyR2), Calsequestrin (CASQ2) und Triadin (TRDN). Die Ca^{2+} -Ionen binden an Troponin C, was eine Interaktion von Aktin und Myosin zur Folge hat und die Kontraktion der Herzmuskelzelle auslöst (elektromechanische Kopplung). Für die Diastole wird die zytosolische Ca^{2+} -Konzentration durch den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX) auf Ruhewerte gesenkt. Weiterhin pumpen sarkoendoplasmatische Retikulum-ATPasen (SERCA) Ca^{2+} wieder zurück in die sarkoplasmatischen Kalziumspeicher. Katecholamine aktivieren über β -Rezeptoren (β -AR) das G-Protein (G), das daraufhin die Adenylzyklase aktiviert. Cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aktiviert die Proteinkinase A (PKA), was die Ca^{2+} -Ausschüttung des SR zur Folge hat. Phospholamban (PLN) inhibiert im dephosphorylierten (aktiven) Zustand die Aktivität der SERCA und damit die Ca^{2+} -Aufnahme in das SR. Unter β -adrenerger Stimulation wird PLN durch die PKA phosphoryliert und die Inhibition von SERCA durch PLN beendet, so dass Ca^{2+} in das SR aufgenommen wird (schnelle Entspannung des Herzmuskels, positive Lusitropie). Veränderungen der Funktion des RyR2 durch pathogene Varianten im RYR2-Gen führen zu einem Ca^{2+} -Leak und damit zu einem erhöhten Ca^{2+} -Ausstrom während der Diastole. Die verzögerte Nachdepolarisation des Sarkolems triggert Arrhythmien, sobald die Schwelle für ein Aktionspotential überschritten wird. Systole (schwarze Pfeile), Diastole (hellgraue gestrichelte Pfeile).

astole. Die daraus resultierende Kalziumüberladung der Kardiomyozyten aktiviert den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX), der die Kalziumkonzentration senkt. Der damit verbundene Natriumeinstrom depolarisiert das Sarkolemm (verzögerte Nachdepolarisation), was Arrhythmien triggert, sobald die Schwelle für ein Aktionspotenzial überschritten wird [5].

Bei ca. 3–5% der CPVT-Patienten sind pathogene Varianten im Calsequestrin(CASQ2)-Gen nachweisbar. Klinisch ist diese Form ähnlich der RYR2-Gen-assoziierten CPVT, der Erbgang ist jedoch autosomal-rezessiv.

Variantentypen

Die RYR2- und die CASQ2-Gen-assoziierte CPVT werden als typische CPVT bezeichnet. Eine typische CPVT kann durch den Nachweis einer reproduzierbaren, durch körperliche Anstrengung ausgelösten bidirektionalen oder polymorphen VT bei strukturell normalem Herzen und normalem Basis-/Ruhe-EKG diagnostiziert werden.

Die atypische CPVT geht mit Arrhythmien und/oder Synkopen/Herzstillstand einher, die durch adrenerge Aktivierung ausgelöst werden, ohne dass ein reproduzierbares Arrhythmie-muster vorliegt [13]. Es können auch andere Befunde auftreten. Verursacht wird die atypische, sehr seltene CPVT durch pathogene Varianten in den Genen TRDN, CALM1, CALM2, CALM3, TECRL und KCNJ2. Veränderungen in den Genen CALM1, CALM2 und CALM3 (Calmodulinopathien) sind mit einer QTc-Verlängerung assoziiert, pathogene Varianten in TRDN gehen mit leichter Skelettmypathie/proximaler Muskelschwäche, T-Wellen-Inversionen und transientser QT-Verlängerung > 480 ms einher [6]. Varianten im KCNJ2-Gen sind mit bidirektionaler VT ohne adrenergen Auslöser in Abwesenheit der typischen ekstrakardialen Andersen-Tawil-Manifestationen assoziiert [7, 8] und das TECRL-Gen geht mit CPVT und QT-Intervall-Verlängerungen einher [9].

Klassifikation und Bewertung

Die Klassifikation der DNA-Varianten erfolgt gemäß den Empfehlungen und Leitlinien der ACMG (The American College of Medical Genetics), ACGS (Association of Clinical Genomic Science) und ClinGen (Clinical Genome Resource) (Abb. 2). Wichtige Kriterien, die bei der Klassifikation berücksichtigt werden, sind funktioneller Effekt (analysiert oder kalkuliert), Häufigkeit dieser oder vergleichbarer Varianten bei Patienten und Kontrollpopulationen, Lokalisation der Variante (Hotspot-Region), Stellenwert des Gens (Spezifität des Phänotyps, diagnostische Sensitivität), *de novo* (Neu)-Entstehung sowie klinischer Phänotyp.

Genetische Analyse

Genetische Befunde dienen der Diagnosesicherung und unterstützen die individualisierte Therapie. Daher sollte die genetische Diagnostik in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden, um zu gewährleisten, dass die Gene qualitativ hochwertig analysiert und die nachgewiesenen Varianten von erfahrenen

Experten interpretiert werden [10]. Primär werden alle DNA-Sequenz-Abweichungen der Patienten im Vergleich zum Referenzgenom erhoben und solche Varianten, die in der Allgemeinbevölkerung selten (<1%) vorkommen weiter analysiert.

Die Diagnose einer CPVT wird in der Regel durch eine Paneldiagnostik (definierte Gruppe an CPVT-assoziierten Genen) gestellt und bedarf zunächst keiner umfassenden Exom-Analyse. Da die genetische Untersuchung in 60% der CPVT-Patienten die Ursache klärt, ist es eine kosteneffektive Methode die Diagnose rasch zu sichern und lebensrettende Maßnahmen einzuleiten.

Noch geringer sind die Kosten einer gezielten Analyse auf die beim Indexpatienten nachgewiesene pathogene Variante, durch die weitere Risikopatienten in der Familie identifiziert werden können. Wurde beim Indexpatienten in der Paneldiagnostik keine CPVT-assoziierte Variante nachgewiesen, könnten durch eine ergänzende genetische Diagnostik möglicherweise Differenzialdiagnosen (z. B. eine arrhythmogene Kardio-

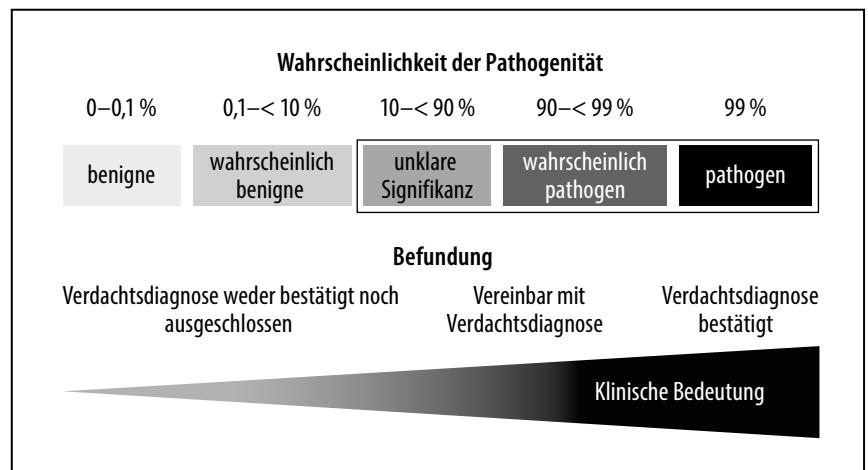


Abb. 2: Klassen der DNA-Varianten und deren Bewertung.

Die klinische/diagnostische Bedeutung steigt mit der Pathogenität der Variante an. Wahrscheinlich pathogene Varianten sind vereinbar mit der Verdachtsdiagnose und pathogene Varianten bestätigen die Verdachtsdiagnose. Bei Varianten unklarer Signifikanz und (wahrscheinlich) benignen Varianten ist die Verdachtsdiagnose weder bestätigt noch ausgeschlossen. Befundet werden wahrscheinlich pathogene und pathogene Varianten, sowie unklare Varianten, wenn mit den klinischen Befunden vereinbar (schwarze Umrandung).

myopathie oder ein Long-QT-Syndrom) aufgedeckt werden.

PRÄVENTION UND BEHANDLUNG

Lebensstiländerung

Von zentraler Bedeutung im Umgang mit der Erkrankung CPVT ist eine Änderung des Lebensstils. In Abhängigkeit vom Genotyp gibt es spezifische Empfehlungen für den Alltag (Vorsichtsmaßnahmen zur Meidung spezifischer Trigger). Alle Patienten, die belastungsinduzierte Herzrhythmusstörungen aufweisen, sollten auf intensive körperliche Aktivitäten und Leistungssport verzichten.

Pulsmesser können genutzt werden, um die Herzfrequenz bei sportlicher Betätigung zu überwachen und um die Intensität der körperlichen Aktivität zu optimieren. Darüber hinaus sollten insbesondere diejenigen, die keine Trainingseinschränkungen akzeptieren, über die Notwendigkeit angemessener Vorsichtsmaßnahmen, wie z. B. der Verfügbarkeit eines automatischen externen Defibrillators während des Trainings und Wettkampfs beraten werden.

Kontrolluntersuchung

Patienten mit CPVT müssen mindestens jährlich, besser halbjährlich, kardiologisch untersucht werden, insbesondere bis zur Pubertät. Belastungstests ermöglichen eine Risikostratifizierung und die Personalisierung von Empfehlungen zur Bewegungsintensität [11].

Symptomatische Therapie

Bei Patienten mit rhythmogenen Synkopen und/oder bei Patienten, bei denen ein Kammerflimmern oder anhaltende VT nachgewiesen wurden, besteht die primäre Behandlung in langwirksamen, nicht selektiven Betablockern Nadolol oder Propranolol [12] (Klasse-I-Empfehlung). Bei asymptomatischen Trägern einer krankheitsursächlichen Sequenzvariante ist die Therapie mit Betablockern sinnvoll bzw. nützlich und kann durchgeführt werden (Empfehlungsgrad: Klasse IIa).

Gute Ergebnisse wurden auch bei der Anwendung des Natriumkanalblockers Flecainid wegen seiner Natriumkanal- und seiner Ryanodinrezeptor-blockierenden Wirkung erzielt. Flecainid blockiert aktivitätsabhängig den Offen-Zustand des Ryanodinrezeptors in vitro, sodass im Mittel längere Geschlossen-Zustände und weniger Ca^{2+} -Leaks im sarkoplasmatischen Retikulum (SR) auftreten. Bei Synkopen oder belastungsinduzierten VT oder ventrikulären Extrastolen (VES) ist Flecainid eine Klasse-IIa-Empfehlung.

LCSD

Die linksseitige kardiale sympathische Denervierung (LCSD) kann eine Option für Patienten sein, bei denen Symptome auftreten, obwohl sie medikamentös optimal versorgt sind oder die Medikamente nicht vertragen (Empfehlungsgrad: Klasse IIa).

ICD

Die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) wird empfohlen für Patienten mit CPVT, die einen Herzstillstand überlebt haben (Klasse-I-Empfehlung) oder bei denen trotz maximaler medikamentöser Therapie (Betablocker und Flecainid) Synkopen und/oder belastungsinduzierte VES und/oder VT vorliegen (Klasse-IIa-Empfehlung) [3] (Abb. 3).

PRAKTISCHER NUTZEN

Auch wenn der genetische Befund in erster Linie einen entscheidenden Beitrag zur Diagnosesicherung leistet, beeinflusst er auch zunehmend die Prognose und Therapieentscheidung. Daten deuten darauf hin, dass Varianten in bestimmten Genregionen mit einer erhöhten Anfälligkeit für Arrhythmien assoziiert sind. Auch der Variantentyp ist ein prognostischer Faktor (siehe Abschnitt Gendiagnostik).

Die Penetranz, d. h. die prozentuale Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Genotyp den ihm zugehörigen Phänotyp ausbildet, ist ebenfalls genab-

hängig. Die mittlere Penetranz der pathogenen RYR2-Varianten beträgt etwa 80%. Dahingegen haben biallelische pathogene CASQ2-Varianten in den bisher bekannten CPVT-Patienten eine Penetranz von 100%. Asymptomatische Personen mit CPVT sind daher eher eine Minderheit.

Genetische Befunde unterstützen daher zunehmend individualisierte Risikostratifizierung und damit unter anderem die Entscheidung hinsichtlich einer prophylaktischen ICD-Therapie. Eine ausführliche Beratung der Betroffenen und Angehörigen durch ein multidisziplinäres Team (Klasse-I-Empfehlung) gewinnt nicht nur zunehmend an Bedeutung, sondern ist lebensrettend.

Beratung von Angehörigen

Bei etwa 30–40% der Patienten mit molekulargenetisch gesicherter CPVT ist die nachgewiesene Variante *de novo* (neu entstanden), bei 60–70% ist die CPVT entweder von einem Elternteil (autosomal-dominanter Erbgang) oder von jeweils einem Elternteil vererbt (autosomal-rezessiver Erbgang). Bei Nachweis einer pathogenen Variante ist daher empfohlen, Blutsverwandte gezielt auf die in der Familie bekannte Variante zu untersuchen (Segregationsanalyse).

Neben einer kardiologischen Untersuchung sollte auch eine humangenetische Beratung von Angehörigen erfolgen, bei der auch die potenziellen Risiken erörtert werden (Interpretation des genetischen Befundes, Wiederholungsrisiko, Möglichkeiten einer pränatalen Diagnostik und/oder Präimplantationsdiagnostik bei Kinderwunsch).

Auch nicht symptomatische Anlageträger sollten eine präventive Therapie erhalten. Bei Ausschluss der Variante können Familienmitglieder entlastet werden.

Eine gezielte Testung von gesunden Angehörigen auf Varianten unklarer klinischer Relevanz ist nicht empfohlen. Ggf. kann durch eine gezielte Testung weiterer ebenfalls erkrankter Familien-

angehöriger auf die unklare Variante jedoch eine genauere Einschätzung der krankheitsverursachenden Wirkung erreicht werden.

Wenn die Variante(n) in der Familie nicht bekannt ist/sind, sollten alle Verwandten ersten Grades einer betroffenen Person mit Ruhe-EKG, Echokardiographie und Belastungstests untersucht werden.

Ausblick

Trotz der enormen Erfolge bei der Behandlung der CPVT mit den derzeitigen Möglichkeiten, gibt es Einschränkungen, die sowohl die Wirksamkeit der Therapeutika als auch die Nebenwirkungen

betreffen. Beispielsweise können mittels Betablocker nicht alle Symptome kontrolliert werden und die damit einhergehende Bradykardie sowie die eingeschränkte Leistungsfähigkeit führen zu einer geringen Adhärenz insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, die aber ein hohes PHT-Risiko haben.

Die molekulargenetische Diagnostik kann nun die individuellen Ursachen der CPVT genauer charakterisieren und liefert so die Basis für eine spezifische personalisierte Therapie. Die Forschung zielt dabei sowohl auf spezifischere Medikamente als auch auf die Gentherapie, die eine Heilung der Erkrankung verspricht.

Personalisierte Medizin und genspezifische Therapie

Die Gentherapie ist ein therapeutischer Ansatz, bei dem modifiziertes genetisches Material in Zellen eingebracht wird [14]. Dabei werden fehlerhafte Gene repariert oder ersetzt, die Genexpression reguliert oder therapeutische Proteine produziert.

Das vom Europäischen Forschungsrat unterstützte Projekt EU-rhythmymforscht z.B. an Gentherapien für die CPVT. Ausgangspunkt der Forschungsarbeit ist hier der überaktive Ryanodinrezeptor. Ist die Funktion dieses Proteins gestört, gelangt zu viel Kalzium in die Zellen, was lebensbedrohliche Ar-

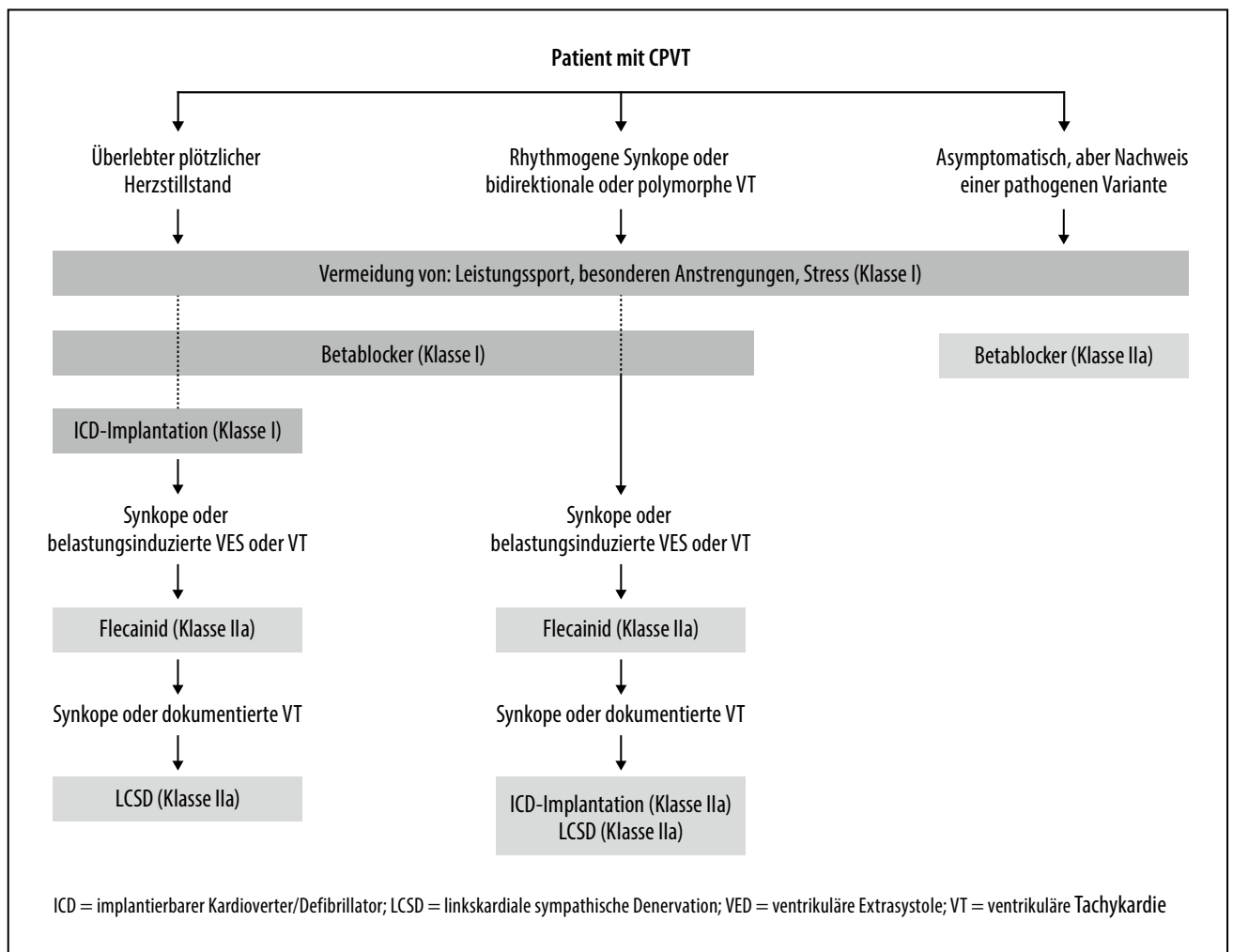


Abb. 3: Leitlinien-Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit catecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie (CPVT).

rhythmien auslöst. EU-rhythmy versuchte daher, mit der gentherapeutischen Methode der RNA-Interferenz die Menge des erzeugten Proteins zu reduzieren.

Bei CASQ2-Knockout-Mäusen konnten alle klinischen Manifestationen der CPVT verhindert oder geheilt werden, wenn die Mäuse bei der Geburt oder sogar im Erwachsenenstadium intraperitoneal mit CASQ2-enthaltenden Viren infiziert wurden. Die Effekte einer singulären Dosis hielten mindestens ein Jahr an [15]. Auch konnten die funktionellen Defizienzen humaner Kardiomyozyten, die aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) eines CPVT-Patienten mit CASQ2-Defekt generiert wurden, mittels Gentherapie aufgehoben werden [16].

In neueren Studien wurde die Methode der punktgenauen Editierung mittels CRISPER/cas9 genutzt, um die funktionellen Effekte verschiedener pathogener RYR2-Genvarianten in Kardiomyozyten genau zu charakterisieren [17]. Die enormen Fortschritte bei Proteinstrukturanalysen sind eine Voraussetzung beim Design spezifischer Therapeutika. Allerdings kann aufgrund der Vielzahl verschiedener pathogener Varianten nur versucht werden für Gruppen von Varianten mit vergleichbaren funktionellen Effekten die Therapie zu spezifizieren [18].

Sowohl Dantrolen als auch der RyR2-Inhibitor JTV519 sind beispielsweise bei Varianten im N-Terminus und in der zentralen Domäne wirksamer als bei transmembranen oder C-terminalen Varianten. Darüber hinaus eröffnet die CRISPER/cas9-Technologie auch die Perspektive der zielgenauen Reparatur dieser Varianten in CPVT-Patienten. Im Mausmodell ist es bereits gelungen, ein defektes RYR2-Allel zu entfernen, dadurch das Kalzium-Handling der Kardiomyozyten zu normalisieren und die Mäuse vor induzierten Arrhythmien zu schützen [19].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Potenzial der personalisierten

Medizin zur Behandlung der CPVT rasch zunimmt, da immer mehr Gentests zur Identifizierung der ursächlichen Varianten durchgeführt werden und erhebliche Fortschritte zur Charakterisierung der funktionellen Effekte sowie bei der Entwicklung von Gentherapie-Techniken zu verzeichnen sind.

Die Gentherapie ist eine herausragende, wenn auch noch aufwändige Technologie, die ihr Potenzial schwerwiegende genetische Erkrankungen zu heilen bereits bei anderen Erkrankungen unter Beweis gestellt hat. Bezüglich der CPVT gibt der aktuelle Stand der Forschung Anlass zur Hoffnung, dass es in absehbarer Zeit auch Humanstudien geben wird.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Synkopen, bei denen eine kardiale Ursache nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollten immer Anlass zu einer weiterführenden Abklärung geben. Auch Krampfanfälle ohne eindeutig pathologische EEG-Befunde können insbesondere, wenn sie durch bestimmte Trigger (z. B. körperliche oder emotionale Belastung) ausgelöst werden, ein Hinweis auf eine CPVT sein.
- Die Diagnose CPVT wird gesichert bei unauffälligem Ruhe-EKG, Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung, Nachweis einer bidirektionalen oder polymorphen ventrikulären Tachykardie im Belastungs-EKG und/oder Nachweis einer pathogenen Variante in einem Gen, das mit einer CPVT assoziiert ist.
- Eine möglichst frühzeitige Diagnose, die ein angepasstes Verhalten und eine adäquate symptomatische Therapie ermöglicht, kann das Risiko für einen plötzlichen Herztod erheblich senken.
- Die Bewertung der nachgewiesenen Variante im klinischen Kontext ist entscheidend für die Behandlung der CPVT-Patienten und deren Angehörigen und ist die Basis für die personalisierte und Gen-spezifische Therapie.

Title:

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT): an insidious disease that can often lead to sudden cardiac death in young people

Abstract:

The first symptoms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) usually occur in childhood and adolescence. 60% of patients experience syncope before the age of 40. Sudden cardiac death (SCD) is the first symptom of the disease in 30–50% of patients with CPVT. Early diagnosis is therefore crucial for the patient's prognosis. The diagnosis of CPVT is confirmed by a normal resting ECG, exclusion of structural heart disease, detection of bidirectional or polymorphic ventricular tachycardia (VT) in the stress ECG and/or detection of a pathogenic mutant in a gene associated with CPVT. Up to 60% of CPVT patients carry changes in the RYR2 gene. This gene encodes the cardiac ryanodine receptor, the most important Ca^{2+} -releasing channel of the sarcoplasmic reticulum, which plays a central role in the contraction and relaxation of the heart muscle. If the function of the ryanodine receptor is impaired, too much calcium enters the cells, which triggers life-threatening arrhythmias. The overactive ryanodine receptor is therefore the main target for gene therapy methods. Even though the development of gene therapy is progressing, there is still no causal therapy available and it is all the more important to make a diagnosis as early as possible, which enables appropriate behavior and adequate symptomatic therapy. The decisive factor here is the evaluation of the genetic analysis in the context of the clinical findings. Based on this, recommendations can be made for preventive measures and the avoidance of specific triggers that could lead to life-threatening arrhythmias.

Keywords:

Cardiac channelopathies, sudden cardiac death, unexplained syncope, arrhythmia, cardiogenetics, ryanodine receptor

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und der Autor geben an, dass kein Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag vorliegt.

LITERATUR

1. Kotta M-C et al. Cardiac genetic investigation of sudden infant and early childhood death: a study from victims to families. *J Am Heart Assoc* 2023;12(17):e029100
2. Jiménez-Jáimez J et al. Diagnostic approach to unexplained cardiac arrest (from the FIVI-Gen Study). *Am J Cardiol* 2015;116(6):894–899
3. European Society of Cardiology. ESC-Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Version 2022
4. Roston T et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Europace* 2018;20:541–547
5. Priori SG et al. Precision medicine in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

- dia: JACC Focus Seminar 5/5. J Am Coll Cardiol 2021;77(20):2592–2612
6. Clemens DJ et al. International Triadin Knockout Syndrome Registry. Circ Genom Precis Med 2019;12(2):e002419
 7. Josephs KS et al. Beyond gene-disease validity: capturing structured data on inheritance, allelic requirement, disease-relevant variant classes, and disease mechanism for inherited cardiac conditions. Genome Med 2023;15:86
 8. Wilde AAM et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. J Arrhythm 2022;38(4):491–553
 9. Moscu-Gregor A et al. Novel variants in TECRL cause recessive inherited CPVT type 3 with severe and variable clinical symptoms. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31(6):1527–1535
 10. Ellard S et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. <https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf>
 11. Könemann H et al. Management of ventricular arrhythmias worldwide: comparison of the latest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS/CHRS guidelines. JACC Clin Electrophysiol 2023;9(5):715–728
 12. Peltenburg PJ et al. An international multicenter cohort study on β -blockers for the treatment of symptomatic children with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2022;145(5):333–344
 13. Zhong X et al. Identification of loss-of-function Ryr2 mutations associated with idiopathic ventricular fibrillation and sudden death. Biosci Rep 2021;41(4):BSR20210209
 14. Bezzerides VJ et al. Gene therapy for inherited arrhythmias. Cardiovasc Res 2020;116:1635–1650
 15. Bongianino R, Priori SG. Gene therapy to treat cardiac arrhythmias. Nat Rev Cardiol 2015;12(9):531–546
 16. Lodola F et al. Adeno-associated virus-mediated CASQ2 delivery rescues phenotypic alterations in a patient-specific model of recessive catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Cell Death Dis 2016;7(10):e2393
 17. Yamaguchi N et al. CRISPR/Cas9 gene editing of RYR2 in human iPSC-derived cardiomyocytes to probe Ca²⁺ signaling aberrancies of CPVT arrhythmogenesis. In: Ishikawa K (Hrsg). Cardiac Gene Therapy. Methods in Molecular Biology, vol 2573. Humana, New York, NY 2022. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2707-5_4
 18. Dulhunty AF. Molecular changes in the cardiac Ryr2 with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). Front Physiol 2022;13:830367
 19. Pan X et al. In vivo Ryr2 editing corrects catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Res 2018;123(8):953–963

Korrespondierende Autorin:

Prof. Dr. med. Isabel Diebold

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
München

Bayerstraße 3–5

D-80335 München

isabel.diebold@mgz-muenchen.de