

Patienteninformation

Brugada-Syndrom (BRU, BRGDA)

Orphanet (www.orpha.net): ORPHA217604

1. Das normale, gesunde Herz

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, das durch eine Herzscheidewand in eine rechte und eine linke Hälfte unterteilt ist. Die rechte Hälfte übernimmt den Bluttransport zwischen Herz und Lunge (Lungenkreislauf), die linke zwischen Herz und übrigen Körper (Körperkreislauf).

Beide Herzhälften sind durch Herzklappen unterteilt in einen Vorhof (*Atrium*) und eine (Haupt-)Kammer (*Ventrikel*). Um das Blut zu pumpen (Vorhof > Hauptkammer > Kreislauf), schlägt ein gesundes Herz in Ruhe 50-100 mal pro Minute. Ausgelöst und kontrolliert wird der Herzschlag durch einen elektrischen Impuls im Sinusknoten (Herzschrittmacher), der anschließend zu den Vorhöfen und dann über *AV-Knoten*, *His-Bündel* und *Purkinje-Fasern* auf die Kammermuskulatur geleitet wird, die sich dann organisiert zusammenzieht und so das Blut in die beiden Kreisläufe pumpt. Nach jeder Herzerregung und rhythmischen Muskelkontraktion bildet sich die elektrische Erregung zurück und die Kammermuskulatur entspannt sich, um sich erneut mit Blut zu füllen.

Mittels EKG und Herzultraschall können diese Vorgänge und die Anatomie des Herzens in Ruhe oder unter körperlicher Belastung beurteilt werden.

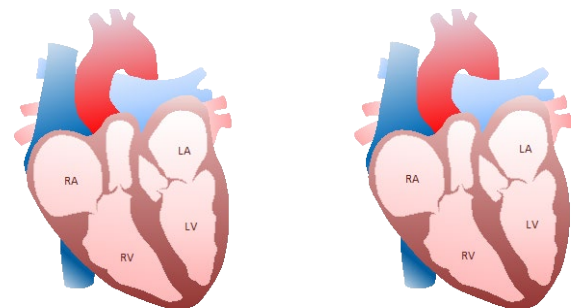
2. Brugada-Syndrom (BRU, BRGDA)

Beim BRU handelt es sich um eine sog. EKG-Erkrankung (auch: "primär elektrische Herzerkrankung"), d.h. das Herz ist überwiegend strukturell, anatomisch und in seiner Pumpfunktion unauffällig (siehe Abbildung), jedoch sind das Ruhe-EKG bzw. die dort aufgezeichnete, elektrische Aktivität des Herzens auffällig.

Da die EKG-Veränderungen mitunter von zusätzlichen, weiteren Umständen abhängig sind, kann die Diagnose schwierig sein.

Bei jedem Herzschlag wird der Herzmuskel durch einen elektrischen Impuls zum Pumpvorgang

(=Zusammenziehen) gebracht (=Blutentleerung der Hauptkammern), gefolgt von der Entspannung und Dehnung der Hauptkammern (=erneute Blutfüllung; Relaxation, Erregungsrückbildung). Bei Patienten mit BRU ist die Erregung des Herzens im Bereich der Vorhöfe und/oder Hauptkammern verzögert. Bei den Patienten besteht je nach Krankheitsausprägung eine Neigung zu schnellen Herzrhythmusstörungen und assoziierten Symptomen aus der Hauptkammer; im Bereich der Vorkammern kann die Herzfrequenz niedrig sein. Der typische EKG-Befund (s.u.) ist als solcher ist nicht spürbar bzw. macht keine Symptome.



Links: das normale Herz. Rechts: Herz mit BRU: keine Veränderungen der Anatomie. R, rechts; L, links; A, Atrium (Vorhof, Vorkammer); V, Ventrikel (Hauptkammer).

3. Häufigkeit und Vererbung des BRU

Das BRU gehört zu den sog. Seltenen Erkrankungen (siehe Orphanet), d.h. ca. jede 5.000 nicht-verwandte Person ist betroffen (sog. Prävalenz oder Fallanzahl). Es handelt sich beim BRU in der Regel um eine Erbkrankheit, d.h. Ursache ist genetisch bedingt und an Nachkommen vererbbar. Meist sind mehrere Familienmitglieder, jedoch individuell unterschiedlich in der Krankheitsausprägung und Symptomen, betroffen.

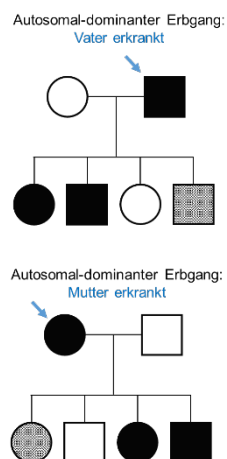
Mutationen, d.h. krankheitsverursachende Veränderungen in der Erbinformation (DNA-Sequenz) von BRU-ursächlichen Genen, finden sich immer bei allen Betroffenen einer Familie und sind für diese jeweils spezifisch ("Jede Familie hat ihre eigene Mutation"). Jedes BRU-Gen ist immer 2x im Erbgut vorhanden; die Wahrscheinlichkeit, dass ein verändertes BRU-Gen* von dem erkrankten Elternteil an einen Nachkommen weitergegeben wird, ist damit rein statistisch ("gemittelt") 50%.



Die meisten genetischen BRU-Unterformen sind autosomal (= geschlechts-unabhängig) dominant vererbt, d.h. das *Vorkommen eines veränderten BRU-Gens** (bzw. einer Mutation) reicht aus, um die Erkrankung zu verursachen.

Seltener sind autosomal-rezessive oder digene Formen (zwei Mutationen vorliegend; < 5%) oder Neumutationen (beide Eltern ohne Mutation; < 1%).

Nachkommen ohne die familiäre Genmutation ('gesund') können die Erkrankung nicht an ihre Nachkommen weitergeben bzw. vererben.



Stammbaum oben: Vater (eckig, schwarz) erkrankt; Tochter #1 (rund, schwarz), Sohn #1 (eckig, schwarz) erkrankt und Sohn #2 (eckig, grau) leicht erkrankt. Gesund sind die Mutter (rund, weiß) und Tochter #2 (rund, weiß).

Stammbaum unten: Mutter (rund, schwarz) erkrankt; Tochter #1 (rund, grau) leicht erkrankt, Sohn #1 (eckig, weiß) und Vater gesund, Tochter #2 (rund, schwarz) und Sohn #2 (eckig, schwarz) erkrankt.

Typischerweise sind die EKG-Veränderungen und BRU-Symptome, d.h. die Krankheitsausprägung der jeweiligen Mutationsträger, innerhalb einer Familie unterschiedlich (sog. variable Krankheitsexpressivität) und von zusätzlichen Faktoren abhängig.

4. Symptome beim BRU

Symptome des BRU zeigen sich meist bzw. typischerweise erst im Erwachsenenalter, können sich aber prinzipiell in jedem Alter manifestieren. Das verlängerte EKG macht als solches keine Symptome, sondern assoziierte Herzrhythmusstörungen. Am häufigsten sind eine kurze, plötzliche Bewusstlosigkeit (Synkope) oder eine krampfanfall-ähnliche Situation. Diese episodischen Symptome und das diagnostische EKG treten häufig bei niedriger Herzfrequenz (Ruhe, nachts, Fieber) auf.

Ein relevanter Anteil von BRU-Patienten ist asymptomatisch, d.h. es bestehen keine oder leichte EKG-Veränderungen ohne Begleitsymptome (milde Krankheitsausprägung). Seltener sind ausgeprägte EKG-Veränderungen ohne Auftreten von klinischen Symptomen.

5. Diagnose des BRU

Die Diagnose eines BRU ist primär auf dem Ruhe-EKG beruhend, wobei das Augenmerk auf den rechtsseitigen EKG-Ableitungen V1, V2 und V3 liegt.

*Lediglich das Vorliegen eines **Typ 1-Brugada-EKGs** – in Ruhe oder unter speziellen Bedingungen – ist hinweisend für die Diagnose.*

Die eigene Krankengeschichte (Anamnese), Familienanamnese (plötzlicher Herz-/Kindstod, andere Familienmitglieder mit BRU oder Defibrillator) sowie die körperliche Untersuchung wie die gezielte kardiologische Untersuchung können hinweisend für ein BRU sein.

Manchmal kann die Diagnose schwierig sein, z.B. wenn die EKG-Veränderungen am Tag variieren oder nur vorübergehend auftreten, was jedoch typisch ist.

*** Andere Gründe für eine BRU-ähnliche EKG-Veränderungen (z.B. Medikamente, Lungenprozesse, Herzmuskelentzündungen, etc.) müssen ebenfalls bei Diagnosestellung berücksichtigt bzw. ausgeschlossen werden.

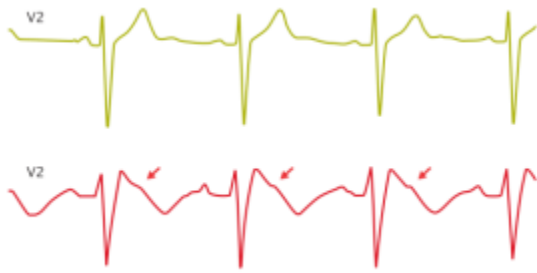
5.1 Das Ruhe-EKG

Über Elektrodenpflaster (6x Brustkorb, 2x Arme, 2x Beine), die über Kabel an das EKG-Gerät angeschlossen sind, wird die Herzaktivität der Vorhöfe und Hauptkammern in 12 verschiedenen Ableitungen hochauflösend und kontinuierlich registriert und neben der Herzfrequenz, dem Herzrhythmus (Extraschläge ja/nein, Herzrhythmusstörungen ja/nein) auch Herzzeitintervalle (z.B. QT-Intervall) und das Aussehen einzelner EKG-Komponenten (z.B. T-Welle, elektrischer Lagetyp des Herzens) beurteilt.

Bei Patienten mit BRU ist das Ruhe-EKG diagnostisch entscheidend. Bei einem Typ 2 oder Typ 3-EKG wird oft mit einem Medikamententest geprüft, ob eine Umwandlung in das diagnostische



Typ 1-EKG erreicht werden kann. Falls nicht, liegt die Erkrankung nicht vor.



Grün: EKG-Ableitung V2, normaler Befund. Rot: EKG-Veränderungen beim BRU, sog. Typ 1- EKG. Dieses kann spontan, d.h. in Ruhe oder nach Provokation (z.B. medikamentös) auftreten. Neben den Standard-Positionen der EKG-Ableitungen kann die EKG-Ableitung auch in höheren Positionen (kopf-näher) durchgeführt werden.

Ruhe-EKG mit Medikamententestung (Ajmalin-Test):

Ist das Ruhe-EKG verdächtig, jedoch nicht beweisend, kann ein sog. Ajmalin-Test durchgeführt werden. Das Medikament wird nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung des Patienten bei kontinuierlichem EKG-Monitoring intravenös gespritzt (Protokoll-basiert), um zu sehen, inwieweit ein Typ 1-BRU-EKG entstehend kann, was letztendlich diagnostisch wäre. Ist der Test negativ, ist ein BRU unwahrscheinlich.

Bei Test werden die EKG-Ableitungen V1-V3 normal und höher am Brustkorb fixiert und abgeleitet.

5.2 Das Belastungs-EKG

Es handelt sich um ein 12-Kanal-EKG unter Belastung (meist Ergometer/Fahrrad); Herzfrequenz, Blutdruck und Herzrhythmusstörungen sowie QT-Intervall werden gemessen (Ruhe, unter (maximaler) Belastung und Nachbelastung). Die Wertigkeit bei der Diagnose BRU ist untergeordnet.

5.3 Das Langzeit-EKG (Holter-EKG)

Das Langzeit-EKG (Aufzeichnungsdauer: 1-7 Tage) ist ein kleiner EKG-Apparat (mit Umhängegürtel), wo die elektrische Herzaktivität mit 4 oder 6 Elektroden (am Brustkorb geklebt) aufgezeichnet werden. Es geht darum, schnelle oder langsame Herzrhythmusstörungen zu dokumentieren und nach Möglichkeit mit Symptomen zeitlich zu korrelieren (Patienten-/Aktivitätsprotokoll).

5.4 Der Event-Recorder (Ereignisschreiber)

Es handelt sich um ein besonderes Langzeit-EKG mit der Aufzeichnungsdauer von bis zu 30 Tagen (externer Event-Recorder/EKG-Apparat) oder um ein kleines Gerät, welches in das Unterhautfettgewebe (Brustkorb links) für 1-2 Jahre eingesetzt wird (implantierter Loop-Recorder, telemetrisch). Bei Symptomen kann über einen Knopf das Gerät aktiviert werden, um mögliche Herzrhythmusstörungen zu dokumentieren und i.W. spezifisch zu behandeln. Es handelt sich um eine Spezialdiagnostik im Einzelfall.

5.5 Der Herzultraschall (Echokardiographie)

Im Herzultraschall (Ruhe oder auch Stressuntersuchung) werden Pumpfunktion und wichtige, anatomische Strukturen des Herzens (Kammern, Herzklappen, herznahe Gefäße, Herzbeutel) beurteilt. Die Herzkrankgefäße sind nicht erkennbar.

Bei Patienten mit BRU ist der Herzultraschallbefund in aller Regel unauffällig, d.h. das Herz ist in Struktur, Anatomie und Funktion /normal. Selten zeigen sich kleiner Auffälligkeiten im Bereich der rechten Herzseite zur Lunge hin (Ausflusstrakt).

*** Weitere kardiologische Untersuchungen (Kardio-MRT, Herzkatheter, Herzmuskel-Biopsie) sind meist nicht erforderlich.

5.6 Genetische Untersuchungen

Genetische Untersuchungen werden am Erbmaterial (DNA) durchgeführt, was aus Blut (oder Körpergewebe) isoliert wurde. Ziel ist es, die Erbinformation des Patienten in Genen für die Erkrankung "zu lesen", um mögliche Abweichungen von der Natursequenz zu detektieren; diese können entweder krankheitsverursachend (=Mutation) oder auch nur einfache "natürliche Varianz" (Polymorphismus, ohne Krankheitsbedeutung) sein.

Für jede Familie gibt es dabei eine individuelle, d.h. für die Familie spezifische Genveränderung. Selten liegen 2 Genmutationen vor.

Für das BRU ist die Aufklärungsrate mit einem positiven Mutationsbefund ("Sensitivität") nicht 100%, sondern ca. 25-30%. Ein negativer Genbefund (ohne Mutationsnachweis) schließt daher die Erkrankung nicht aus. Das BRU-Hauptgen sind das Gen *SCN5A* (Unterform BRGDA1).

Die genetischen Untersuchungen dauern ca. 2-8 Wochen, je nach Untersuchungsumfang/-art und sollten von einer humangenetischen und kardiologischen Beratung begleitet werden.

6. Therapie

Es gibt keine ursächliche Behandlung oder Therapie des angeborenen BRU; die meist medikamentöse Behandlung und die Empfehlungen zum Lebensstil sollten dazu beitragen, dass so wenig wie mögliche Symptome auftreten, die Erkrankung in den Hintergrund tritt und Alltagsnormalität vordergründig ist.

Die Symptome wie anfallsartige Bewusstlosigkeit oder Vorstufen, Herzrasen oder im schlimmsten Fall ein Herzstillstand soll durch wenige, verfügbare Medikamente unterdrückt werden. Die Behandlung hängt von Symptomen, Alter, Geschlecht und Lebensweise ab. Treten Symptome durch das BRU auf, ist oft ein Herzdefibrillator (ICD) notwendig.

7. Lebensstil und Sport

Es gibt wichtige Empfehlungen für Patienten mit gesicherter Diagnose, um Herzrhythmusstörungen zu vermeiden:

- Medikamente (z.B. Psychopharmaka, Herz-Kreislauf-Medikamente, etc.), die ein BRU-EKG und damit die Herzrhythmusstörungen provozieren können, sind strikt zu vermeiden; die Liste findet sich unter www.brugadadrugs.org;

- Untertemperatur des Körpers oder Fieber sind zu vermeiden; bei Fieber (Temperatur > 38,5°C) ist es wichtig, einen Arzt aufzusuchen und ein EKG machen zu lassen. Das Fieber sollte frühzeitig, d.h. im Anstieg, bereits mit z.B. Paracetamol gesenkt werden, um das Risiko für Herzrhythmusstörungen zu senken;

- Übermäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum sind zu vermeiden;

- Normalerweise kann jede Sportart, wenn kein ICD implantiert ist, betätigt werden, eine übermäßige Körpererwärmung sollte jedoch vermieden werden; wenn Symptome jedoch während körperlicher Aktivität aufgetreten sind, wird hiervon abgeraten.

Die Diagnose „BRU“, aber auch die mitunter schwerwiegende Symptome oder die Veränderungen in der Familie können von sozialen, psychischen Veränderungen begleitet sein (z.B. Angst, PTBS) begleitet sein und psychosoziale Unterstützung

sinnvoll machen. Dieses sollte, ggf. auch innerhalb der Familie, thematisiert und nicht ausgeklammert werden.

8. Regelmäßige Arztbesuche

Eine spezialisierte Einrichtung bzw. Zentrum wird Sie gemeinsam mit Ihrem Herzspezialisten und anderen Ärzten vor Ort betreuen und Sie je nach Bedarf (z.B. Symptome, Alter, spezielle Umstände/Situationen/OP, Behandlungen) beraten, wie häufig Vorstellungen und ggf. eine Anpassung der Therapie erforderlich sind. Auch werden Fragen zum Lebensstil, der Einfluss auf die Erkrankung haben kann, detailliert besprochen.

Bei Bedarf kann ein Kontakt zu Selbsthilfegruppen oder auch zu anderen Ärzten hergestellt werden, um eine **umfassende und interdisziplinäre Betreuung** sicher zu stellen.

Brugada-Mutationsträger ohne aktuelle Zeichen der Erkrankung sollten sich in größeren Abständen (z.B. alle 3-5 Jahre) oder beim Auftreten erstmaliger Symptome klinisch untersuchen lassen.

9. Brugada-Syndrom und Familie

Wurde ein BRU/BRGDA diagnostiziert und ist eine angeborene Form wahrscheinlich, sollten unmittelbare (biologisch verwandte) Familienmitglieder – unabhängig von Symptomen - auf das Vorliegen des Syndroms untersucht werden (EKG und Herzultraschall). Ist eine BRU-Genmutation bekannt, sollten sich die Familienmitglieder im Umfeld einer humangenetischen und kardiologischen Beratung diesbezüglich untersuchen lassen (sog. Heterozygotentestung). Die Untersuchung ist dabei entweder diagnostisch oder prädiktiv (meist bei Kindern oder Jugendlichen). Wird die bekannte BRU-Genmutation der Familie nachgewiesen ('positiver Gentest')(Stufe 1: Eltern, Kinder ab ca. 10.-15. Lebensjahr und Geschwister des Ersterkrankten der Familie), sollten im Rahmen der sog. Kaskadenuntersuchung weitere Familienmitglieder (z.B. Kinder (>10.-15. Lebensjahr) eines Bruders mit positivem Gentest) ebenfalls kardiologisch und genetisch untersucht werden (Stufe 2, ...).

BRU-Familienangehörige mit der BRU-Genmutation ('positiver Gentest') werden auch als Mutationsträger bezeichnet. Zeigen sich in einem



bestimmten Alter keine Zeichen der Erkrankung, spricht man von einer sog. inkompletten Penetranz.

Die Untersuchung ist dabei entweder diagnostisch oder prädiktiv (keine Erkrankungszeichen oder Symptome) und unterliegt dem sog. Gendiagnostik-Gesetz (GenDG).

Familienangehörige mit negativem Gentest (keine BRU-Genmutation) sind bei gleichzeitigen, unauffälligen Herz-Befunden diesbezüglich nicht betroffen; ihre Nachkommen wie auch Angeheiratete müssen nicht weiter in Bezug auf eine BRU untersucht werden, da keine Weitergabewahrscheinlichkeit besteht.

10. Brugada-Syndrom und Schwangerschaft

Es ist sinnvoll, im Vorfeld einer Schwangerschaft Ihre Fragen, potentielle Risiken, ggf. eine Umstellung der Medikation (? embryotoxisch) und die interdisziplinäre Beratung und Art der Betreuung während der Schwangerschaft zu besprechen.

11. Brugada-Syndrom, Patientenausweis, offene Fragen

Bitte rühren Sie sich diesbezüglich.

Notizen:



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Heart Diseases
(ERN GUARD-HEART)

Kontakt:

Spezialambulanz für Patienten mit genetischen
Herzerkrankungen

Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH)
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. E. Schulze-Bahr)

Universitätsklinikum Münster (UKM)

E-Mail: herzgenetik@ukmuenster.de

T. +49-251-83 44945

F. +49-251-83 52980

https://www.ukm.de/index.php?id=swgh_uebersicht



<https://guardheart.ern-net.eu>

