

Das Long-QT-Syndrom

1 Kasuistik

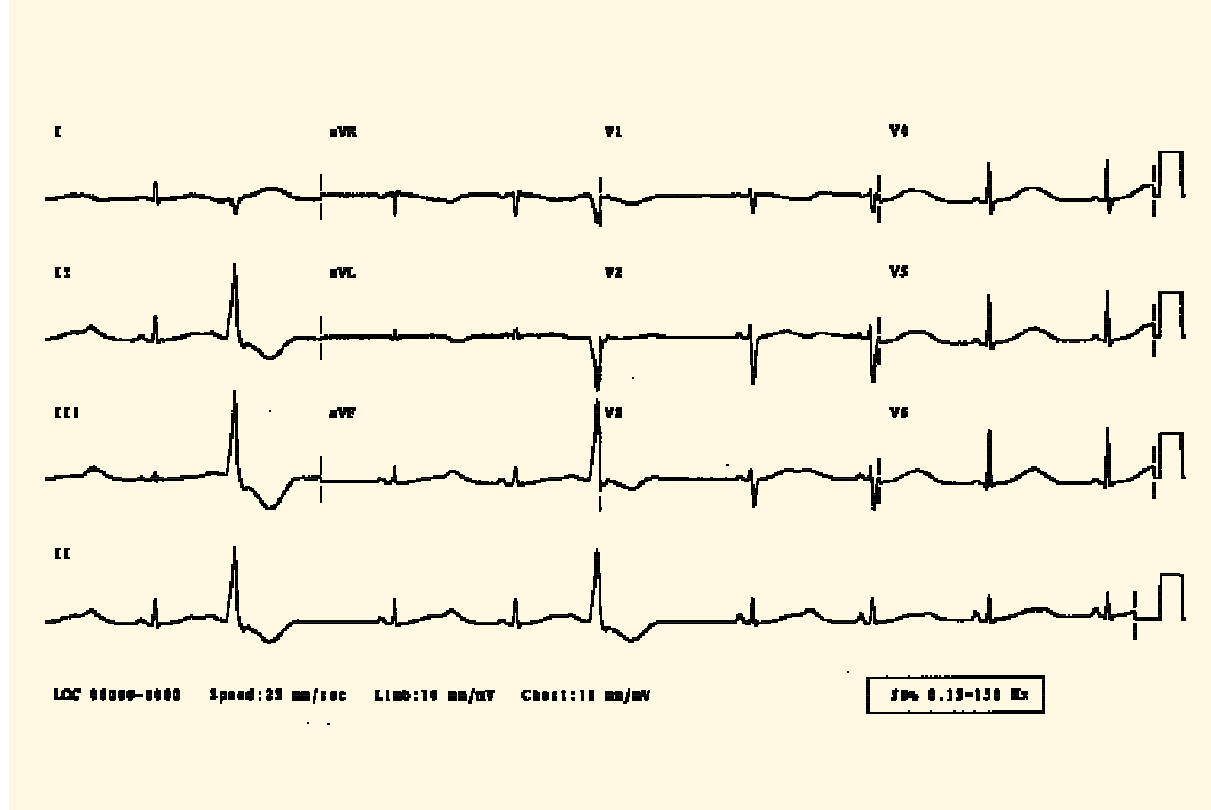
Eine 20-jährige Patientin wurde nachmittags von ihrer Mutter bewusstlos auf dem Boden in der Wohnung mit Schaum vor dem Mund und diskreten Krämpfen gefunden. Nach Alarmierung des Notarztes begann die Mutter sofort mit der Reanimation, die dann von dem Notarzt über einen Zeitraum von 30 min. fortgesetzt wurde. Nach erfolgreicher CPR wurde sie direkt auf die Intensivstation des Universitätsklinikums Essen aufgenommen.

Die Patientin besuchte bis zu ihrer Ausbildung die Sonderschule. Sie war nach Auskunft der Mutter normal körperlich belastbar, trieb regelmäßig Sport, hatte jedoch eine Neigung zu niedrigem Blutdruck. Bisher war sie zweimal bewusstlos, erholte sich aber jeweils von selbst, so dass die oben beschriebene Bewusstlosigkeit neu war.

Wegen der ersten zwei Synkopen wurde sie vom Hausarzt durchgecheckt, der einen Eisenmangel bei ihr diagnostizierte. In der Woche vor dem jetzigen Ereignis hatte die Patientin laut Angaben der Mutter psychischen Stress (Trennung vom Freund, Abschlußprüfungen ihrer Hauswirtschafts Lehre standen an).

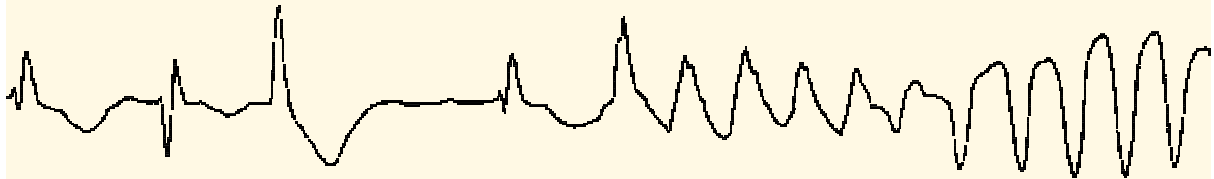
Familienanamnestisch auffällig ist, daß die Urgroßmutter im Alter von 50 Jahren an plötzlichem Herztod verstarb. Ansonsten sind keine Auffälligkeiten bekannt. Die Patientin hat zwei gesunde Eltern (Alter der Mutter: 38J., Alter des Vaters: 40J.) und keine Geschwister.

Im EKG des 03.05.2000 abends (exemplarisch, als eines von vielen) waren folgende Befunde zu erheben:



Misst man die QT-Zeit aus (sie beinhaltet das Intervall von Anfang Q bis Ende T), so erhält man dafür eine Zeit von 710 ms bei einer Länge eines RR-Intervalls von 1,1s. Für eine Beurteilung setzt man beide genannten Werte mit Hilfe folgender Formel in Beziehung zueinander: $QTc = QT/\sqrt{RR}$. Man erhält ein QTc von 673.

Im Langzeit-EKG zeigte sich eine typische Torsades-de-pointes- Tachykardie:



In der transoesophagealen Echokardiographie zeigten sich normal dimensionierte und proportionierte Herzhöhlen, die globale und regionale Ventrikelfunktion war regelrecht, es bestand keine Hypertrophie, die Ejektionsfraktion war 60%, die Klappen waren unauffällig, es bestand kein Thrombennachweis, keine Emboliequellen und kein Anhalt für eine Rechtsherzbelastung.

Das hier wiedergegebene Beispiel einer Patientin mit QT-Syndrom, **eine Kasuistik der Essener Universitätsklinik (Prof. Dr. Erbel)**, zeigt eine typische Symptomatik sowie charakteristische Erstbefunde.

2 Long-QT-Syndrom

2.1 Definition

Die normale Aktionspotenzialdauer der Herzmuskelzelle, deren Korrelat die QT_Zeit des EKG's ist, beträgt im Mittel 400ms. **Die frequenzkorrigierte QTc-Zeit ist beim Long-QT-Syndrom auf Werte über 440 (♂) bis 460 (♀) Millisekunden verlängert.**

2.2 Klinik

Das QT-Syndrom (ab hier mit 'LQTS' abgekürzt) wird durch Synkopen meist klinisch auffällig. Bei angeborenen Formen zeigen bis zu 80% der unter 15jährigen klinische Symptome, die aber relativ oft als cerebrale Krampfanfälle missdeutet werden.

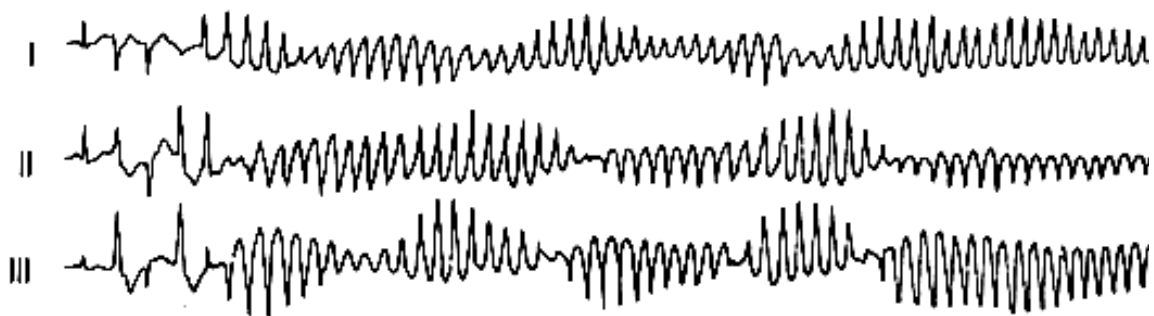
Ursache dieser Synkopen sind **Spitzenumkehrtachykardien** oder Torsade de Pointe - Tachykardien, die aufgrund ihres typischen Aussehens im EKG einfach gegen andere ventrik. Rhythmusstörungen abgrenzbar sind. Sie können selbstlimitierend verlaufen, genauso ist aber auch eine Degeneration in Kammerflimmern möglich.

Daher ist das LQTS in einer unklaren Zahl an Fällen für einen Sekundenherztod verantwortlich, bevor die Diagnose gestellt ist.

2.3 EKG-Morphologie

Das EKG auf Seite 1 zeigt ein typisches Beispiel eines LQTS: Deutlich verlängerte QT-Zeit auf frequenzkorrigierte 670ms. Genträger eines LQTS zeigen in bis zu 10% der Fälle jedoch eine hochnormale bis diskret pathologische QTc-Zeit zwischen 410 und 450ms.

Im Langzeit-EKG findet man intermittierend auftretende **Torsade-de-pointes-Tachykardien** mit typischer Morphologie:



3 Ursachen

3.1 Erworbenes QT-Syndrom

Das erworbene LQTS ist wesentlich häufiger als angeborene Formen. **Risikofaktoren** stellen dar:

- **Frauen, Bradykardieneigung, Diuretikagebrauch, Herzinsuffizienz**

In zahlreichen Fällen kommen jedoch **Elektrolytstörungen** (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) und **pharmakogene Einflüsse** als auslösende Faktoren hinzu. Unter den Pharmaka mag man zu allererst sicher an Antiarrhythmika denken, v.a. der Klasse I und III. Tatsächlich ist die früher so benannte **Chinidin-Synkope** auf die Auslösung von Torsade-de-pointes-Tachykardien zurückzuführen. Auch für **Sotalol** und **Amiodaron** ist dieser Effekt bekannt, eine QT-Zeit-Vermessung bei Einstellung auf eines dieser Medikamente daher auch etabliert.

Zahlreiche weitere Medikamente mit nicht-kardialem Indikationsspektrum können ein LQTS auslösen.

Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle:

Antiarrhythmika	<ul style="list-style-type: none"> • Klasse I: Chinidin (Inzidenz des LQTS wie bei Sotalol), Procainamid, Disopyramid • Klasse III: Sotalol (Inzidenz des LQTS: 0,5-5%), Amiodaron
Psychopharmaka	<ul style="list-style-type: none"> • Tri- und tetrazyklische Antidepressiva • Phenothiazin-Neuroleptika • Serotoninantagonisten
Antihistaminika	
Antibiotika	<ul style="list-style-type: none"> • Makrolide • Cotrimoxazol • Pentamidine • Halofantrin (Halfan) → aus diesem Grund nicht zur Prophylaxe zugelassen
Chemotherapeutika	<ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline

Möglicherweise spielt eine individuelle Prädisposition eine auslösende Rolle, entweder aufgrund einer kardialen Repolarisationsverzögerung oder eines verminderten Medikamentenmetabolismus mit Kumulation des Auslösers des LQTS.

Für viele der o.g. Medikamente konnte eine Hemmwirkung auf die myokardialen Kaliumkanäle, die für die Repolarisation der Myozyten verantwortlich zeichnen, gezeigt werden. Hierdurch kommt es zur Repolarisationsverzögerungen.

3.2 Angeborenes LQTS

Beim angeborenen LQTS handelt es sich um eine **sehr seltene**, in ihrer Genetik aber aufgeklärte Erkrankung. Das sporadische LQTS hat einen Anteil von 10-20% an allen angeborenen Erkrankungen. Am häufigsten ist das **Romano-Ward-Syndrom** mit einem Anteil von 60-70%, sehr selten dagegen das **Jervell-Lange-Nielssen-Syndrom** mit LQTS und zusätzlicher Taubheit.

Ursache dieser LQTS ist ein genetischer Defekt, betreffend die Struktur verschiedener Kaliumionenkanäle der Myozyten. Nur das LQT-3-Syndrom bedingt einen Strukturdefekt des Natriumkanals, wodurch der Natriumeinstrom im Laufe des Aktionspotenzials ungewöhnlich lange anhält. Die Penetranz dieser Gendefekte ist jedoch individuell sehr unterschiedlich.

3.2.1 Überblick über die verschiedenen Formen

Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom	1-6 pro 1 Million (relativer Anteil max. 0,3%)	autosomal-rezessive Vererbung, Assoziation mit Taubheit
	JLN1	wie LQT1
	JLN2	
Romano-Ward-Syndrom	100 pro 1 Mio., relativer Anteil am LQTS 60-70%	autosomal-dominant
	5 Unterformen LQT1 bis LQT5	
Sporadisches LQT-Syndrom	? relativer Anteil 10-20%	?

3.2.2 Diagnostischer Score zur Diagnose eines angeborenen Long-QT-Syndroms

EKG	QT-Zeit verlängert	> 480	3
		> 460	2
		> 450 bei ♂	1
	Torsade-de-Pointes	vorhanden	2
	T-Wellen-Alternans	vorhanden	1
	T-Wellen	eingekerbt in wenigstens 3 Ableitungen	1
	Frequenz	altersbezogen sehr niedrig	0,5
Symptome	Synkope	stressbedingt	2
		ohne Stress	1
	Taubheit	vorhanden	0,5
Familienanamnese	Bekanntes LQT-Syndrom		1
	Unerklärter plötzlicher Herztod eines unmittelbaren Familienangehörigen vor dem 30. LJ		0,5
Diagnose	> 4 Punkte	LQT-Syndrom hochwahrscheinlich	
	2-3 Punkte	LQT-Syndrom möglich	

4 Prognose des LQTS

Die Mortalität eines symptomatischen LQTS (Synkope) beträgt ohne Behandlung im ersten Jahr 20%, nach 10 Jahren 50%.

Daher ist zum einen eine adäquate Diagnostik, familiäre Umgebungsuntersuchung und eine Therapie ggf. mit geeignetem Monitoring zur Verhinderung eines plötzlichen Herztodes von eminenter Bedeutung.

Innerhalb der verschiedenen LQTS gibt es statistische Unterschiede:

- Das LQT3 zeigt eher selten Symptome, wie Synkopen. Es führt aber häufiger zu Tode.
- Die LQT 1 und 2 zeigen häufiger Symptome, führen aber seltener zu Tode.

5 Therapie

Eine optimale Therapie kann die Mortalität auf unter 8% in 5 Jahren reduzieren.

5.1 β -Blocker

Sie stellen die Basistherapie jedes LQTS dar. Die Therapie sollte so hoch wie möglich dosiert werden. Erstaunlicherweise wird dies von vielen Patienten auch problemlos vertragen, auch wenn manchmal Dosen von 200-300mg Propranolol gegeben werden. Beim Auftreten symptomatischer Bradykardien besteht die Indikation zur Schrittmacherimplantation. Auf keinen Fall kann auf die Therapie mit einem β -Blocker verzichtet werden.

5.2 Meiden auslösender Reize von Torsade-de-Pointe-Tachykardien

- Keine QT-Zeit-verlängernde Medikamente
- Hochnormaler Kalium- und Magnesiumspiegel
- Vorsicht bei Diuretika, Laxantien, Fasten

5.3 AICD

Eine Implantation eines AICD ist nur bei therapieresistenten LQTS zu befürworten.

5.4 Umgebungsuntersuchung und genetische Tests

Aufgrund der Erbllichkeit der Erkrankung sollten Risikopatienten möglichst schon vor Auftreten von Beschwerden entdeckt werden.

Die Umgebungsuntersuchung richtet sich im wesentlichen nach obigen Diagnostikscore. Bei begründetem Verdacht kann eine genetische Untersuchung nachgeschaltet werden.

5.5 Monitoring und Reanimationstraining

In der Literatur findet man erstaunlicherweise zu diesem Punkt keine Angaben. Dabei liegt es auf der Hand, Pat. mit hoher Gefährdung eine Überwachungsmöglichkeit für die Nacht an die Hand zu geben, die einfach und zuverlässig sein sollte. Diese Monitoring macht nur dann Sinn, wenn Familienangehörige in einer evtl. Reanimation trainiert sind.

In einem von mir behandelten Fall wurde auf eine Überwachung der Tochter eines an Romano-Ward-Syndrom Erkrankten bei normaler QT-Zeit verzichtet. Die Tochter starb am plötzlichen Herztod in der Nacht. Nachträglich hat sich eine Genträgerschaft für das Romano-Ward-Syndrom herausgestellt.