

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

**Beschreibung des Patientenkollektives der Patienten mit familiärem
Long-QT-Syndrom der Spezialambulanz für angeborene
Arrhythmiesyndrome der LMU München und Identifikation von
Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Maria Diemer

aus
Heidelberg

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Kääh

Mitberichterstatter: PD Dr. André Jakob

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Philipp Tomsits

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2025

***Variabilität ist das Gesetz des Lebens ... keine zwei Individuen reagieren
oder verhalten sich unter den ungewöhnlichen Umständen, die wir
Krankheit nennen, gleich.***

- Sir William Osler, On the Educational Value of the Medical Society (1903) -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Gender-Hinweis	6
Zusammenfassung.....	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung.....	11
1.1 Ätiologie des LQTS	12
1.1.1 Elektrophysiologische und molekulargenetische Grundlagen des LQTS.....	12
1.2 Diagnostik des LQTS	14
1.3 Therapie des LQTS.....	16
1.4 Risikostratifizierung bei LQTS.....	17
1.5 Zielsetzung.....	19
2. Patienten und Methoden	20
2.1 Studiendesign und Rationale	20
2.2 Patientenpopulation	20
2.2.1 Einschlusskriterien	20
2.3 Datenerhebung	21
2.3.1 Genetische Diagnostik	21
2.3.2 Schwartz-Diagnosescore für LQTS	22
2.4 Endpunkte und statistische Auswertung.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Deskriptive Statistik.....	31
3.1.1 Patientenkollektiv	31
3.1.2 Häufigkeiten	33
3.2 Überlebenszeitanalyse.....	40
3.2.1 Überlebenszeit nach Geschlecht	40
3.2.2 Überlebenszeit bei Auftreten von Bradykardien	42
3.2.3 Überlebenszeit bei Auftreten von notched T-waves	44
3.2.4 Überlebenszeit bei Auftreten von T-Wellen Alternanzen	46
3.2.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit der QTc-Zeit.....	48
3.2.6 Überlebenszeit nach Belastungs-EKG	50
3.2.7 Überlebenszeit bei Auftreten von kongenitaler Taubheit.....	52
3.2.8 Überlebenszeit bei Auftreten von Synkope.....	53
3.2.9 Überlebenszeit bei Auftreten von Torsades-de-Pointes Tachykardien	55
3.2.10 Überlebenszeit bei Auftreten von Long-QT Syndrom in der Familienanamnese	57
3.2.11 Überlebenszeit bei Auftreten von kardialen Ereignissen unter 30 Jahren in der Familienanamnese.....	59
3.2.12 Überlebenszeit nach Genetik.....	61

4.	Diskussion	65
4.1	Patientenkollektiv	65
4.1.1	Alter	65
4.1.2	Geschlecht	65
4.1.3	Kardiale Ereignisse	66
4.2	Schwartz-Diagnosescore	66
4.2.1	Bradykardie	66
4.2.2	Gekerbte T-Wellen	67
4.2.3	T-Wellen-Alternanzen	67
4.2.4	QTc-Zeit	67
4.2.5	QTc-Zeit 4 Minuten nach Belastung	68
4.2.6	Kongenitale Taubheit	69
4.2.7	Synkopen	69
4.2.8	Torsades-de-Pointes Tachykardien	70
4.2.9	Familienanamnese für LQTS	70
4.2.10	Familienanamnese für plötzlichen Herztod unter 30 Jahre	70
4.3	Genetik	71
4.4	Studienlimitation	72
4.5	Risikoeinschätzung	72
5.	Literaturverzeichnis	74
6.	Anhang	83
6.1	Ruheherzfrequenz bei Säuglingen und Kindern	83
6.2	Combined List of drugs that prolong QT and/or cause Torsade-de-pointes	84
6.3	Drugs to be avoided by congenital Long-QT patients	87
7.	Danksagung	90
8.	Affidavit	91

Gender-Hinweis

Die in dieser Doktorarbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

Zusammenfassung

Wir haben in einem Kollektiv von LQT-Patienten untersucht welche Parameter mit einem erhöhten Risiko für „kardiale Ereignisse“, also akut lebensbedrohliche Ereignisse mit kardialer Genese, wie plötzlicher Herztod und reanimationspflichtige Ereignisse, sowie adäquates Auslösen des Kardioverten-Defibrillators, assoziiert sind.

Dabei haben wir zunächst das Kollektiv beschrieben und dabei erwartungsgemäß Unterschiede in der Krankheitsmanifestation von „Indexpatienten“ und ebenfalls als LQTS diagnostizierten Familienangehörigen darstellen können.

Bei der Betrachtung der LQT-Patienten mit kardialen Ereignis im Vergleich zu den LQT-Patienten ohne kardiales Ereignis haben sich die etablierten Risikoparameter wie Synkopen, Torsades-de-Pointes-Tachykardien, QTc-Zeit-Verlängerung und die genetischen Subtypen LQT-Typ 1-3 bestätigt. Zusätzlich ergeben sich aus unserer retrospektiven Registerstudie Hinweise, dass auch T-Wellen-Alternanzen und LQT-Typ 15 mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert sein können.

Um für die seltene Erkrankung LQTS mittel- und langfristig belastbare Aussagen zur Risikostratifizierung für kardiale Ereignisse erheben zu können sind standardisierte Erhebungen retrospektiver Daten ebenso wie ein langfristiges prospektives Follow-up in spezialisierten Zentren unerlässlich. Die einzelnen spezialisierten Zentren müssen sich darüber hinaus auch auf lokaler, nationaler und internationaler Ebene vernetzen, um dieses ambitionierte Ziel zu erreichen und die Patientenversorgung zu verbessern. Seit 2022 beteiligt sich das LMU-Klinikum im Rahmen des European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart) an einer vielversprechenden Initiative.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Elektrophysiologischer Hintergrund des Long-QT-Syndroms. Normales ventrikuläres Aktionspotential (blau) im Vergleich zur pathologischen Verlängerung (grün) (Giudicessi und Ackerman 2013b).	12
Abbildung 2: Studieneinschluss	21
Abbildung 3: Gekerbte T-Wellen, Ableitung III, 50 mm/s, Patientin 6157	23
Abbildung 4: T-Wellen Alternanz, Ableitung II, 50 mm/s, Patientin 4812	23
Abbildung 5: QTc-Zeit Verteilung bei Erkrankten und bei Gesunden (Giudicessi und Ackerman 2013b)	24
Abbildung 6: Tangentenverfahren nach Lepeschkin, Ableitung II, 25 mm/s, Patientin 7425	25
Abbildung 7: Torsades-de-Pointes, Ableitung II & V, 25 mm/s, Patientin 7425	27
Abbildung 8: Genese der Torsades-de-Pointes	28
Abbildung 9: Stammbaumlegende	29
Abbildung 10: Überwachungszeitraum der Patienten	32
Abbildung 11: Long-QT-Subtypen des Patientenkollektivs	33
Abbildung 12: Maximale QTc-Zeit der Patienten [ms]	34
Abbildung 13: Alter bei Erstereignis der Patienten mit kardialem Ereignis	37
Abbildung 14: Verteilung des Schwartz-Scores im Patientenkollektiv	38
Abbildung 15: Vergleich der Verteilung des Schwartz-Scores bei Indexpatienten und Angehörigen mit diagnostiziertem LQTS	38
Abbildung 16: Überleben nach Geschlecht der Patienten (Log-Rank-Test: $p = ,574$)	41
Abbildung 17: Überlebenszeit bei Auftreten von Bradykardien (Log-Rank-Test: $p = ,623$)	43
Abbildung 18: Überlebenszeit bei Auftreten von notched T-waves (Log-Rank-Test: $p = ,135$)	45
Abbildung 19: Überlebenszeit bei Auftreten von T-Wellen Alternanzen (Log-Rank-Test: $p = ,004$)	47
Abbildung 20: Überlebenszeit nach maximaler QTc-Zeit (Log-Rank-Test: $p < ,001$)	49
Abbildung 21: Überlebenszeit bei Auftreten einer QTc-Zeit größer 480 ms 4 Minuten nach Beginn der Erholungsphase im Belastungs-EKG (Log-Rank-Test: $p = ,888$)	51
Abbildung 22: Überlebenszeit bei Auftreten von Synkopen (Log-Rank-Test: $p = ,002$)	54
Abbildung 23: Überlebenszeit bei Auftreten von Torsades-de-Pointes Tachykardien (Log-Rank-Test: $p < ,001$)	56
Abbildung 24: Überlebenszeit nach Familienanamnese für LQTS (Log-Rank-Test: $p = ,224$)	58
Abbildung 25: Überlebenszeit nach Familienanamnese für kardiale Ereignisse unter 30 Jahren (Log-Rank-Test: $p = ,120$)	60
Abbildung 26: Überlebenszeit bei Nachweis von LQT-Typ 15 (Log-Rank-Test: $p = ,032$)	62
Abbildung 27: Überlebenszeit bei negativer Genetik (Log-Rank-Test: $p = ,023$)	63
Abbildung 28: Überlebenszeit im Vergleich der drei häufigsten Long-QT Subtypen (Log-Rank-Test: $p = ,257$)	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schwartz-Diagnosescore (Schwartz et al. 2012)	14
Tabelle 2: Diagnostik von Long-QT-Syndrom (In Abwesenheit von sekundären Ursachen der QT-Verlängerung) (Priori et al. 2015).....	15
Tabelle 3: Genotyp und Phänotyp abhängige Risikostratifizierung (modifiziert und erweitert von Steinberg 2018 nach Giudicessi et Ackerman 2013) (Giudicessi und Ackerman 2013b; Ackerman 2015; Priori et al. 2003; Steinberg 2018)	18
Tabelle 4: Hinweis auf die Genese von Synkopen (Moya et al. 2009; Epstein et al. 2008; Goldberger et al. 2008; Vardas et al. 2007; Zipes et al. 2006)	27
Tabelle 5: Verteilung der maximalen QTc-Zeit bei Indexpatienten vs. Angehörige	33
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Variablen	36
Tabelle 7: Verteilung des Schwartz-Scores bei Indexpatienten vs. Angehörige	39
Tabelle 8: Auftreten von kardialen Ereignissen abhängig vom Geschlecht.....	40
Tabelle 9: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Geschlecht	40
Tabelle 10: Auftreten von kardialen Ereignissen bei Bradykardie	42
Tabelle 11: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von Bradykardien....	42
Tabelle 12: Auftreten von kardialen Ereignissen bei notched T-waves	44
Tabelle 13: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von notched T-waves	44
Tabelle 14: Auftreten von kardialen Ereignissen bei T-Wellen Alternanzen.....	46
Tabelle 15: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von T-Wellen Alternanzen	46
Tabelle 16: Auftreten von kardialen Ereignissen in Abhängigkeit von der maximalen QTc-Zeit.....	48
Tabelle 17: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach QTc-Zeit	48
Tabelle 18: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von QTc-Zeiten ab 480 ms im Belastungs-EKG 4 min nach Belastung	50
Tabelle 19: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach QTc-Zeit im Belastungs-EKG	50
Tabelle 20: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von kongenitaler Taubheit	52
Tabelle 21: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von Synkopen	53
Tabelle 22: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von Synkopen	53
Tabelle 23: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von TdPT	55
Tabelle 24: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von TdPT	55
Tabelle 25: Kardiale Ereignisse nach Familienanamnese für LQTS	57
Tabelle 26: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von positiver Familienanamnese für LQTS	57
Tabelle 27: Kardiale Ereignisse nach Familienanamnese für (überlebten) plötzlichen Herztod unter 30 Jahren.....	59
Tabelle 28: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von positiver Familienanamnese für (überlebten) plötzlichen Herztod unter 30 Jahren	59
Tabelle 29: Kardiale Ereignisse nach Genetik	61
Tabelle 30: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Genetik	61
Tabelle 31: Prozentualer Anteil der Patienten mit kardialen Ereignissen im Vergleich zur Risikostratifizierung modifiziert und erweitert von Steinberg 2018 nach Giudicessi et Ackerman 2013 (Steinberg 2018).	68
Tabelle 32: Ruheherzfrequenz bei Säuglingen und Kindern (Davignon et al. 1980).....	83
Tabelle 33: Combined List of drugs that prolong QT and/or cause Torsade-de-pointes	86
Tabelle 34: Drugs to be avoided by congenital Long-QT patients	89

Abkürzungsverzeichnis

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
aLQTS	Acquired Long-QT Syndrome
AR-LQT1	Autosomal rezessives Long-QT Typ 1
aSCD	Aborted sudden cardiac death (Überlebter plötzlicher Herztod)
cLQTS	Congenital Long-QT Syndrome
EAD	Early-Afterdepolarisation
EKG	Elektrokardiogramm, Elektrokardiogramm
FA ⁺	Positive Familienanamnese
GenDG	Gendiagnostikgesetz
I _{CA,L}	L-Typ-Calciumkanal
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
I _{K1}	Einwärts gleichrichtender Kaliumkanäle
I _{Kr}	Schnell, verzögert aktivierender Kaliumkanal
I _{Ks}	Langsam, verzögert aktivierender Kaliumkanal
I _{Na}	Natriumkanal
JLNS	Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom
LCSD	Linksseitige kardiale sympathische Denervation
LQTS	Long-QT-Syndrom
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
QTc	Korrigiertes QT-Intervall, Korrigiertes QT-Intervall
QTc _{Ergo} 4min	QTc-Zeit 4min nach Belastung
SCD	Sudden cardiac death (Plötzlicher Herztod)
SIDS	Sudden infant death syndrome
TdPT	Torsades-de-Pointes-Tachykardie
TS	Timothy Syndrom
VUS	Variante unklarer Signifikanz

1. Einleitung

Das Long-QT-Syndrom [LQTS] ist ein Arrhythmiesyndrom, welches durch eine gestörte myokardiale Repolarisation charakterisiert ist. Das namensgebende QT-Intervall als quantitativer EKG-Marker der Repolarisation ist dabei häufig verlängert. Die Erkrankung kann bei sonst gesunden, häufig jungen Menschen, zu synkopalen Episoden, Herzstillstand und plötzlichem Herztod führen. Ausgelöst werden können diese Ereignisse, je nach Unterform, durch physischen oder psychischen Stress, aber auch durch akustische Trigger, durch Schwimmen und plötzlichen Kontakt mit Wasser, oder durch parasymphatische Zustände (Crotti et al. 2008).

Man unterscheidet zwischen angeborenem Long-QT-Syndrom [cLQTS], ausgelöst durch Mutationen in Genen, welche für Ionenkanäle kodieren, die einen Einfluss auf die Repolarisation des Herzens haben, und erworbenem LQTS [aLQTS], welches hauptsächlich medikamenteninduziert ist, bei einer noch nicht vollständig aufgeklärten zugrundeliegenden genetischen Disposition. Der Fokus der folgenden Arbeit liegt auf dem angeborenen, familiären LQTS.

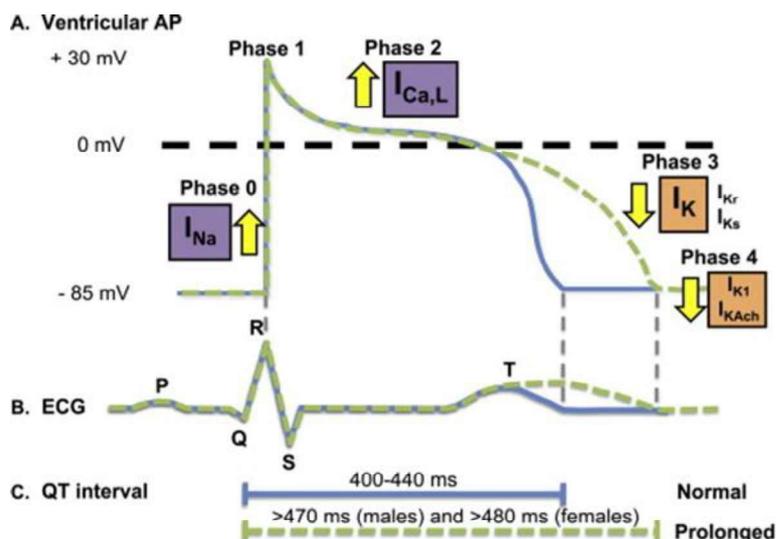
Die geschätzte Prävalenz des kongenitalen LQTS liegt bei 1:2000 (Schwartz et al. 2009). Das cLQTS wird je nach Gen, auf dem die pathogene Mutation liegt, in verschiedene Typen aufgeteilt. Aktuell sind 17 verschiedene Gene bekannt, wovon jedoch 10 Gene inzwischen hinsichtlich ihrer Relevanz in Frage gestellt werden (Beckmann et al. 2021). Die drei wichtigsten LQT-Typen sind LQT1, LQT2 und LQT3. Sie machen geschätzte 60–75 % der kongenitalen Fälle aus (Splawski et al. 2000; Tester et al. 2005).

1.1 Ätiologie des LQTS

1.1.1 Elektrophysiologische und molekulargenetische Grundlagen des LQTS

Die Kontraktion einer Myokardzelle erfolgt durch die Aktivierung der Interaktion zwischen Myosin und Aktin mittels Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration. Für diesen Prozess benötigt es zunächst eine elektrische Herzaktion des Arbeitsmyokards. In einer physiologischen Arbeitsmyokardzelle liegt das Ruhepotential bei -85 mV und wird durch den Ausstrom von Kaliumionen durch die einwärts gleichrichtenden Kaliumkanäle [I_{K1}] aufrechterhalten (siehe Abbildung 1, Phase 4). Bei der Depolarisation der Nachbarzelle wird ein Teil der positiven intrazellulären Ladung über Gap Junctions übertragen und es kommt zum Anstieg der Ladung über das Schwellenpotential. Die Kaliumkanäle schließen sich und die spannungsabhängigen Natriumkanäle [I_{Na}] öffnen sich. Durch den Natriumeinstrom kommt es zur Depolarisation bis $+30$ mV (siehe Abbildung 1, Phase 0). Durch einen kurzen Chlorideinstrom und Kaliumausstrom kommt es zur partiellen Repolarisation bis 0 mV (siehe Abbildung 1, Phase 1). Es erfolgt die Öffnung der spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanäle [$I_{Ca,L}$], wodurch der Repolarisation durch die schnell und langsam verzögert aktivierenden Kaliumkanäle [I_{Kr} , I_{Ks}] entgegengewirkt wird und sich das Membranpotential über eine Dauer von 200 – 400 ms auf einem Plateau bei 0 mV hält (siehe Abbildung 1, Phase 2). In dieser Phase kommt es zur oben genannten Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration. Der Calciumkanal inaktiviert und es kommt zur vollständigen Repolarisation durch I_{Kr} , I_{Ks} und I_{K1} (siehe Abbildung 1, Phase 3) (Schmidt et al. 2017).

Abbildung 1: Elektrophysiologischer Hintergrund des Long-QT-Syndroms. Normales ventrikuläres Aktionspotential (blau) im Vergleich zur pathologischen Verlängerung (grün) (Giudicessi und Ackerman 2013b).



Die Ursache des LQTS liegt in verschiedenen Gendefekten der porenbildenden oder Hilfsuntereinheiten unterschiedlicher Ionenkanäle. Dadurch werden entweder depolarisierende Na⁺- und Ca²⁺-Ströme (I_{Na} und $I_{CA,L}$) verstärkt oder repolarisierende K⁺-Ströme (I_{Ks} , I_{Kr} und I_{K1}) verringert (siehe Abbildung 1A). Dies führt zu einer pathologischen Veränderung der Repolarisation, typischerweise mit einer Zunahme an Heterogenität der Repolarisation und Verlängerung des Aktionspotentials im Herzen (grüne gestrichelte Linie). Sichtbar wird das in der Mehrzahl der Fälle im EKG durch eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (siehe Abbildung 1B/C) (Morita et al. 2008; Giudicessi und Ackerman 2012; Nerbonne und Kass 2005; Giudicessi und Ackerman 2013a).

LQT-Typ 1 ist mit 30–35 % die häufigste Ursache des Krankheitsbildes. Hierbei handelt es sich um loss-of-function Mutationen des KCNQ1-Gens, welches die primäre Untereinheit des KvLQT1 (den I_{Ks} -Strom bildend) kodiert (Giudicessi und Ackerman 2013c; Wang et al. 1996). Der I_{Ks} -Kanal bildet die langsam aktivierende Komponente des verzögerten Kaliumstroms und ist für die physiologische QT-Verkürzung bei erhöhter Herzfrequenz notwendig (Sanguinetti et al. 1996).

LQT-Typ 2 umfasst mit 25–30 % die zweitgrößte Untergruppe der LQT-Patienten. Wiederum kommt es zu loss-of-function Mutationen, jedoch des KCNH2-Gens, welche die α -Untereinheit des HERG (I_{Kr} -Strom bildend) kodiert. Der I_{Kr} -Kanal bildet die schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kaliumstroms und ist für die Repolarisation der Phase 3 des Herzaktionspotentials verantwortlich (siehe Abbildung 1A) (Giudicessi und Ackerman 2012; Curran et al. 1995; Splawski et al. 2000; Tester et al. 2005).

Mit 5–10 % komplettiert LQT-Typ 3 die häufigsten LQT-Typen. Es handelt sich um gain-of-function Mutationen des SCN5A-Gens, welches die α -Untereinheit des kardialen Natriumkanals (I_{Na} -Strom bildend) kodiert. Der I_{Na} -Kanal ist für die Depolarisation in Phase 0 verantwortlich. Die Mutationen führen zu einem anhaltenden Natriumeinstrom und wirken somit der Repolarisation entgegen (Wang et al. 1995; Bennett et al. 1995; Ruan et al. 2009).

1.2 Diagnostik des LQTS

	Punkte
EKG-Befund ^a	
A. QTc ^b	
≥ 480 ms	3
460–479 ms	2
450–459 ms (männlich)	1
B. QTc ^b 4. Minute in Erholung nach Ergometrie ≥ 480 ms	1
C. Torsades-de-Pointes-Tachykardie ^c	2
D. T-Wellen-Alternanz	1
E. Gekerbte T-Welle in 3 Ableitungen	1
F. Bradykarde Herzfrequenz für Alter ^d	0,5
Klinische Anamnese	
G. Synkope ^c	
Mit Stress	2
Ohne Stress	1
H. Angeborene Taubheit	0,5
Familienanamnese	
I. Familienmitglied mit definitivem LQTS ^e	1
J. Ungeklärter plötzlicher Herztod eines direkten Familienangehörigen vor dem 30. LJ ^e	0,5
^a In Abwesenheit von Medikationen oder Störungen, die bekanntermaßen diese elektrokardiographischen Funktionen beeinflussen. ^b QTc-Kalkulation nach Bazett-Formel: $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$ ^c Schließen sich gegenseitig aus. ^d Ruheherzfrequenz < 2. Perzentile. ^e Dasselbe Familienmitglied kann nicht in I. und J. gezählt werden.	

Tabelle 1: Schwartz-Diagnosescore (Schwartz et al. 2012)

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines LQTS kann mithilfe des Schwartz-Scores berechnet werden. Das ist ein Punktesystem zur Bewertung verschiedener Kriterien für LQTS (siehe Tabelle 1). Bei den Faktoren handelt es sich um EKG-Befunde, die klinische Anamnese und die Familienanamnese. Jedem der Faktoren wurde eine Bedeutung hinsichtlich der Diagnose eines Long-QT-Syndroms nachgewiesen. Der Score wurde 1983 von Schwartz etabliert und zuletzt 2012 aktualisiert (Schwartz 1983; Schwartz et al. 2012). Nach Summierung der einzelnen Faktoren wird eine Wahrscheinlichkeit ermittelt, mit welcher Patienten an kongenitalem LQTS erkrankt

sind. Eine hohe Wahrscheinlichkeit ergibt sich ab einem Wert von 3,5 Punkten. Mit 1,5 bis 3 Punkten liegt eine mittlere Wahrscheinlichkeit vor. Ab Werten von 1 und kleiner wird der Patient mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit eingestuft.

QTc-Zeit-Verlängerungen können durch verschiedene andere Ursachen, wie Elektrolytstörungen, Drogen, Medikamente und strukturelle Herzerkrankungen hervorgerufen werden. Um ein cLQTS nachzuweisen, ist daher eine gründliche Anamnese notwendig (Steinberg 2018).

Gemäß der leitliniengerechten Diagnostik (siehe Tabelle 2) muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: das Vorhandensein einer pathogenen LQT-Variante in der genetischen Untersuchung, ein korrigiertes QT-Intervall [QTc] \geq 480 ms in mindestens zwei 12-Kanal-EKGs ohne sekundäre Ursache für die QT-Verlängerung, mindestens 3,5 Punkte im Schwartz-Score ohne sekundäre Ursache für eine QT-Verlängerung.

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Referenzen, die die Empfehlung unterstützen
LQTS diagnostiziert mit entweder <ul style="list-style-type: none"> - QTc \geq 480 ms in mehreren 12-Kanal-EKGs - LQTS Risikoscore > 3. 	I	C	Dieses Expertengremium
LQTS wird in Anwesenheit einer bestätigten pathogenen LQTS-Mutation diagnostiziert, unabhängig von der QT-Dauer.	I	C	Dieses Expertengremium
Die EKG-Diagnose von LQTS sollte erwogen werden in Anwesenheit einer QTc \geq 460 in wiederholten 12-Kanal-EKGs bei Patienten mit einer ungeklärten synkopalen Episode in Abwesenheit von sekundären Ursachen der QT-Verlängerung.	Ila	C	Dieses Expertengremium
EKG = Elektrokardiogramm; LQTS = Long-QT-Syndrom; QTc = frequenzkorrigierte QT-Zeit			

Tabelle 2: Diagnostik von Long-QT-Syndrom (In Abwesenheit von sekundären Ursachen der QT-Verlängerung) (Priori et al. 2015)

Sobald es gelungen ist, bei Patienten die Diagnose eines LQTS klinisch zu sichern und nach genetischer Diagnostik auch eine genetische Variante mit mutmaßlich kausaler Bedeutung zu identifizieren, ergibt sich die Möglichkeit, über die genetische Variante Familienangehörige durch eine Target-Diagnostik zu screenen. Auf diese Weise können auch asymptomatische Mutationsträger identifiziert werden und entsprechend beraten und gegebenenfalls auch spezifisch behandelt werden.

1.3 Therapie des LQTS

Beim Long-QT-Syndrom wird der Lebensstiländerung ein hoher Stellenwert zugeschrieben. Wichtig ist die Vermeidung aller QT-Zeit verlängernden Medikamente. Listen werden beispielsweise von CREDIBLEMEDS® auf <https://crediblemeds.org/> zur Verfügung gestellt und regelmäßig aktualisiert. Auch signifikanten Elektrolytstörungen, vor allem einer Hypokaliämie, sollte entgegengewirkt werden. Typische Auslöser für arrhythmische Ereignisse wie Schwimmen bei LQT1 sollten ebenfalls vermieden werden (Priori et al. 2013). Grundsätzlich sind für LQTS-Patienten eher sportliche Aktivitäten der Klasse IA (z. B. Golf) zu empfehlen, allerdings sollte eine individualisierte Beurteilung durch Experten vorgenommen werden, da nach individueller Risikostratifizierung auch mehr sportliche Aktivitäten zugelassen werden können (Ackerman et al. 2015; Tobert et al. 2021).

Betablocker sind die Grundlage der medikamentösen Behandlung. Sie verringern die adrenerge Stimulation, modulieren die Spitzenherzfrequenz und verkürzen das QTc-Intervall (Chockalingam et al. 2012; Bennett et al. 2014; Viitasalo et al. 2006). Sie sollten bei allen symptomatischen Patienten oder bei einem QTc-Intervall ≥ 470 ms angewendet werden. Auch bei asymptomatischen Patienten mit einem geringeren QTc-Intervall ist eine medikamentöse Behandlung aufgrund der guten Toleranz zu diskutieren, da das Risiko für rhythmogene Ereignisse bei LQT1 um 95 %, bei LQT2 um bis zu 70–80 % und bei LQT3 um bis zu 80 % reduziert wird (Priori et al. 2013; Moss et al. 2007; Moss et al. 2000; Shimizu und Antzelevitch 2000; Vincent et al. 2009; Wilde et al. 2016).

Da LQT-Typ 3 durch eine Natriumkanal-Mutation verursacht wird, welche zu einer verstärkten Genaktivität führt („gain of function“), werden hier zusätzlich Natriumkanalblocker angewendet. Dies sollte vor allem bei Patienten mit hohem Risiko in Betracht gezogen werden (Priori et al. 2013; Moss et al. 2005; Schwartz et al. 1995; Windle et al. 2001).

Die Indikation für eine Implantation eines Kardioverter-Defibrillators [ICD] ist bei Patienten mit einem reanimationspflichtigen Ereignis oder einer arrhythmogenen Synkope und erneuter Arrhythmie trotz adäquater Betablocker-Therapie gegeben. Ebenso ist diese indiziert bei Hochrisikopatienten mit Kontraindikation für Betablocker oder bei manchen Fällen von JLNS oder TS (Priori et al. 2013; Priori et al. 2015). Die jährliche geschätzte Inzidenz für ICD-bedingte Komplikationen, wie inadäquate Schocks, Sondendefekte und gerätebezogene Infektionen, ist mit 7 % hoch. Daher sollte die Indikation sorgfältig geprüft werden (Olde Nordkamp et al. 2016; Steinberg 2018).

Die linksseitige kardiale sympathische Denervation [LCSD] wird bei Hochrisikopatienten angewendet, beispielsweise mit refraktären Arrhythmien, wenn die medikamentöse Therapie nur unzureichend wirksam ist. Das Risiko für arrhythmische Ereignisse kann dadurch um bis zu 91 % reduziert werden, ist aber bei bis zu 95 % der Patienten mit Nebenwirkungen behaftet. Hierzu gehören neben den allgemeinen Risiken operativer Eingriffe der als Harlequin-Syndrom bekannte einseitige Flush, kompensatorische kontralaterale Hyperhidrosis, Schmerz, Ptosis, Schwierigkeiten der Thermoregulation und Parästhesien (Priori et al. 2013; Schwartz 2014; Schwartz et al. 2004; Waddell-Smith et al. 2015).

Bei therapierefraktären Patienten kommt als Ultima Ratio in vereinzelt Fällen eine Herztransplantation infrage. Hierbei handelt es sich um einen invasiven Eingriff, der nach dem initialen Risiko der primären Transplantatdysfunktion die lebenslange Herausforderung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie mit sich zieht. Hierbei handelt es sich

unter anderem um Abstoßungsreaktion, Infektion, Transplantatvaskulopathie, späte Transplantatdysfunktion, Malignität, Nierenversagen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus (Kelle et al. 2017; McDonagh et al. 2021).

1.4 Risikostratifizierung bei LQTS

Zur Evaluation der adäquaten Therapiemaßnahmen ist eine genaue Nutzen-Schaden-Abwägung notwendig, insbesondere hinsichtlich Device-Therapie und interventioneller Therapie. Hierzu ist eine Einschätzung der individuellen Prognose sehr wichtig.

Aktuell werden sowohl genotypische als auch phänotypische Merkmale zur Einschätzung des Risikos der Patienten für kardiale Ereignisse verwendet (siehe Tabelle 3). Als kardiale Ereignisse zählen hierbei Synkopen, Krampfanfälle, plötzlicher Herzstillstand und plötzlicher Herztod. Diese Risikostratifizierung steuert das klinische Management der Patienten (Steinberg 2018).

Für ein extrem hohes Risiko sprechen verschiedene Faktoren. Bei LQT1-verursachende Mutationen erhöht das Vorliegen der Mutation in mehr als einem KCNQ1-Allel (z. B. Jervell-Lange-Nielsen Syndrom [JLNS] und autosomal rezessives Long-QT Typ 1 [AR-LQT1]) das Risiko. Bei Patienten mit LQT8 wird die Untergruppe der Patienten mit Timothy-Syndrom (TS) mit einem extrem hohen Risiko eingestuft. Wird im EKG ein QTc-Intervall ≥ 600 ms gemessen, so wird auch diesen Patienten ein extrem hohes Risiko zugeordnet. Diese Patienten haben ein Risiko ≥ 80 % für mindestens ein kardiales Ereignis vor dem 40. Lebensjahr. Ebenso liegt bei Patienten mit ≥ 10 kardialen Ereignissen vor dem 18. Lebensjahr ein Risiko ≥ 80 % vor, dass weitere kardiale Ereignisse auftreten (Giudicessi und Ackerman 2013c; Schwartz et al. 2006; Goldenberg et al. 2006; Sauer et al. 2007).

Patienten mit einem QTc-Intervall ≥ 550 ms, mit einem QTc-Intervall ≥ 500 ms und LQT-Typ 1/2 oder -Typ 3 bei Männern, mit ≥ 2 kardialen Ereignissen vor dem 18. Lebensjahr, oder mit zusammengesetzter oder digenischer Heterozygotie werden in die Hochrisikogruppe kategorisiert. Ihr Risiko für ein kardiales Ereignis vor dem 40. Lebensjahr liegt bei ≥ 50 % (Sauer et al. 2007; Mullally et al. 2013; Westenskow et al. 2004; Priori et al. 2003).

Bei einem kardialen Ereignis vor dem 18. Lebensjahr, einem QTc-Intervall zwischen 500–549 ms, bei weiblichen Patienten mit LQT-Typ 3 und einem QTc-Intervall ≥ 500 ms, oder bei einem QTc-Intervall < 500 ms mit LQT-Typ 3 oder Typ 2 und weiblich gehören Patienten zu der Gruppe mit mittlerem Risiko, welches bei 30–49 % liegt (Sauer et al. 2007; Priori et al. 2003).

Patienten ohne die genannten Risikofaktoren wird ein „niedriges Risiko“ von < 30 % zugeschrieben, ein kardiales Ereignis vor dem 40. Lebensjahr zu erleiden.

	Klinische RF ^a	Kombinierte RF ^a	Genetische RF ^a
Extrem hohes Risiko (≥ 80 %)	QTc ≥ 600 ms		TS (LQT8)
	≥ 10 kardiale Ereignisse < 18 Jahre		JLNS
Hohes Risiko (≥ 50 %)	QTc ≥ 550 ms	LQT1 + m 0–14 Jahre	zusammengesetzte oder digenische Heterozygotie
	≥ 2, aber < 10 kardiale Ereignisse < 18 Jahre	LQT2 + w 15–40 Jahre	Bestimmte LQT1-Mutationen (C-loop-Mutation, A341V)
	Kardiales Ereignis unter angemessener Betablocker-Therapie		Bestimmte LQT2-Mutationen (Porenmutationen, CALM1/2 Mutationen)
	Kardiales Ereignis < 7 Jahre		
Mittleres Risiko (< 50 %)	QTc = 500–549 ms		LQT3
	< 2 kardiale Ereignisse < 18 Jahre		
	Weiblich		
Niedriges Risiko (< 30 %)	QTc < 500 ms	LQT1 + w 0–14 Jahre	LQT1 untergeordnete Genotypen
	Keine kardialen Ereignisse < 18 Jahre	LQT2 + m 0–40 Jahre	
<i>RF=Risikofaktoren; TS=Timothy Syndrom; JLNS=Jervell-Lange-Nielsen Syndrom; LQT=Long-QT-Syndrom; QTc=korrigiertes QT-Intervall; m=männlich; w=weiblich</i>			
^a In Abwesenheit eines überlappenden Risikomarkers einer der beiden anderen Spalten.			
Die Risikostratifizierung wird traditionell nach der Wahrscheinlichkeit eines ersten kardialen Ereignisses (arrhythmogene Synkope, dokumentierte anhaltende ventrikuläre Arrhythmie, Herzstillstand oder plötzlicher Herztod) vor dem Alter von 40 Jahren kategorisiert.			

Tabelle 3: Genotyp und Phänotyp abhängige Risikostratifizierung (modifiziert und erweitert von Steinberg 2018 nach Giudicessi et Ackerman 2013) (Giudicessi und Ackerman 2013b; Ackerman 2015; Priori et al. 2003; Steinberg 2018)

1.5 Zielsetzung

Die Therapiemöglichkeiten bei diagnostiziertem Long-QT-Syndrom sind stark variabel in ihrer Invasivität. Die abrupte und potenziell tödliche Konsequenz von malignen ventrikulären Arrhythmien bei einer Untertherapie lässt jedoch wenig Spielraum für einen sukzessiven Übergang in invasivere Maßnahmen. Eine genaue Einschätzung des individuellen Risikos ist daher für die Patienten von hoher Bedeutung.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es anhand des Kollektivs der Spezialambulanz des LMU-Klinikums aus einzelnen phänotypischen Ausprägungen der Erkrankung mögliche Prädiktoren für das Auftreten von malignen ventrikulären Arrhythmien zu ermitteln und ihre Bedeutsamkeit für die weitere Risikoeinschätzung zu untersuchen. Hierbei soll auch untersucht werden, wie sehr sich die Möglichkeiten der Risikostratifizierung für symptomatische Patienten im Vergleich zu betroffenen Familienangehörigen unterscheiden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Rationale

In dieser Arbeit wurde eine retrospektiv statistische Kohortenstudie durchgeführt. Hierbei sollten einzelne Parameter aus Anamnese, Familienanamnese, EKG und Genetik der Patienten mit diagnostiziertem Long-QT-Syndrom identifiziert werden, welche Prädiktoren für das Auftreten von malignen ventrikulären Arrhythmien darstellen. Das Auftreten der Faktoren wurde in den Gruppen mit und ohne erfasste kardiale Ereignisse gegenübergestellt.

2.2 Patientenpopulation

Bei dem Studienkollektiv handelt es sich um die Patienten, die mit Verdacht auf ein Long-QT-Syndrom in der Spezialambulanz für Herzgenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome und plötzlichen Herztod des Klinikums Großhadern vorstellig wurden. Bei den Patienten handelt es sich entweder um Indexpatienten als das erste vorstellige Familienmitglied oder um Angehörige dieses Indexpatienten. Als Angehörige wurden hierbei Patienten definiert, welche ebenfalls ein genetisch oder klinisch diagnostiziertes Long-QT-Syndrom aufwiesen. Registriert wird die Zugehörigkeit über eine Familiennummer.

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden in die Studie Patienten, welche nach aktueller leitliniengerechter Definition die Diagnose Long-QT-Syndrom aufwiesen (siehe Tabelle 2). Hierbei wurden bei der Diagnosestellung über den Schwartz-Diagnosescore überlebter plötzlicher Herztod [aSCD] und plötzlicher Herztod [SCD] als synkopale Episode eingestuft. Bei der genetischen Diagnosestellung wurden ausschließlich Mutationen berücksichtigt, welche bis 30.06.2022 als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingestuft wurden. Sequenzvarianten oder Polymorphismen als mögliche pathologische LQTS-Mutation wurden nicht berücksichtigt (Deneke et al. 2017).

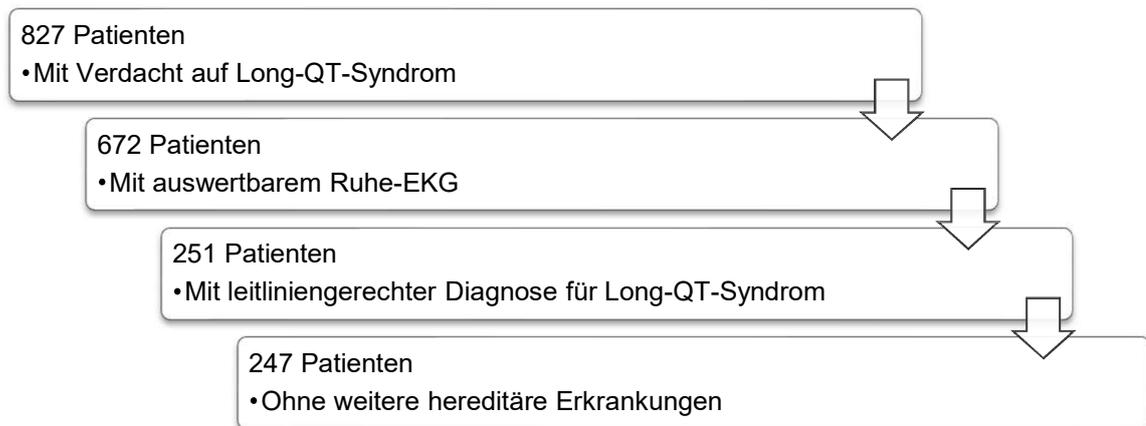
Des Weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, welche mit der Verwendung ihrer Daten einverstanden waren.

Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, von welchen mindestens ein auswertbares Ruhe-EKG, das nicht unter Einfluss von QTc-Zeit verlängernden Medikamenten geschrieben wurde, vorlag.

Bei den eingeschlossenen Patienten durften keine weiteren hereditären arrhythmogenen Erkrankungen vorliegen, die das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöhen.

Vom 15.11.1979 bis 31.10.2018 wurden 827 Patienten gescreent. Davon wurden 247 Patienten in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Studieneinschluss



2.3 Datenerhebung

Bei Erstvorstellung der Patienten wird bei Verdacht auf LQTS eine ausführliche Anamnese erhoben. Dabei werden neben den aktuellen Beschwerden insbesondere klinische Symptome, wie Synkopen oder Epilepsie in der Vorgeschichte, sowie die Medikamentenanamnese abgefragt. Zusätzlich liegt ein Schwerpunkt auf der Erhebung der Familienanamnese für weitere erkrankte Familienmitglieder sowie Ereignisse, wie Synkopen, plötzliche Todesfälle, plötzlicher Kindstod und reanimationspflichtige Ereignisse. Nach der strukturierten Anamnese und Familienanamnese wurden zur klinischen Diagnostik ein 12-Kanal-EKG und ein Belastungs-EKG geschrieben sowie eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, um strukturelle Herzerkrankungen ausschließen zu können. Zusätzlich wurden Laboruntersuchungen durchgeführt, um vor allem hormonelle Erkrankungen und Elektrolytstörungen als Ursachen einer QT-Verlängerung ausschließen zu können. Wenn sich aus Anamnese und klinischer Diagnostik der begründete Verdacht auf ein Long-QT-Syndrom ergab, wurde der oder die Betroffene entsprechend über die Erkrankung aufgeklärt, beraten und eine Therapieempfehlung sowie Kontrolltermine festgelegt. Zusätzlich erfolgte die Empfehlung einer genetischen Diagnostik. Angehörigen eines erkrankten Familienmitglieds wurde empfohlen, sich ebenfalls untersuchen zu lassen.

Bestand ein dokumentierter Verdacht auf das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms, wurde mit schriftlicher Einwilligung eine retrospektive Datenerfassung aus der jeweiligen Patientenakte durchgeführt.

Von den erhobenen Befunden wurden Ruhe-EKGs, Belastungs-EKGs und Langzeit-EKGs ausgewertet und gemeinsam mit einer ausführlichen Eigen- und Familienanamnese in Excel dokumentiert.

2.3.1 Genetische Diagnostik

Die genetische Diagnostik wurde nach ausführlicher Aufklärung und Einholung des schriftlichen Einverständnisses des Patienten bzw. des Erziehungsberechtigten sowie gegebenenfalls einer genetischen Beratung, sofern indiziert, in den meisten Fällen mithilfe der Sanger-Sequenzierung durchgeführt. Hierbei erfolgte eine DNA-Extraktion aus EDTA-Blut. Mittels Polymerase-Ketten-Reaktion [PCR] wurden die Exone und flankierenden Intronbereiche der Gene *KCNQ1*, *KCNH2*

und SCN5A amplifiziert. Die PCR-Produkte wurden anschließend direkt sequenziert. Eine nachgewiesene, als krankheitsverursachend zu bewertende Sequenzveränderung, wurde mittels einer zweiten DNA-Extraktion und Sequenzierung bestätigt. Zur Bestimmung der Kopienzahlveränderungen einzelner Genabschnitte der Gene KCNQ1 und KCNH2 wurde eine Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification [MLPA®] Analyse durchgeführt.

Die Beurteilung der genetischen Mutationen erfolgte mittels der durch das American College of Medical Genetics and Genomics [ACMG] entwickelten Leitlinien für die Interpretation von Sequenzvarianten. Hierbei wurden die in den Genen identifizierten Varianten kategorisiert in pathogen, wahrscheinlich pathogen, unsichere Bedeutung, wahrscheinlich gutartig und gutartig. Die genetische Diagnose eines Long-QT-Syndroms wurde bei Nachweis von pathogenen, oder wahrscheinlich pathogenen Varianten gestellt.

2.3.2 Schwartz-Diagnosescore für LQTS

Der Schwartz-Diagnosescore ist Bestandteil der leitliniengerechten Diagnostik und wurde daher vor Einschluss bei allen Patienten bestimmt (siehe Tabelle 1). Im Folgenden wird die Methodik zur Analyse der einzelnen Parameter erklärt.

2.3.2.1 EKG-Befund

Es wurden bei den Patienten zwischen einem und 14 12-Kanal-EKGs mit einer Schreibgeschwindigkeit von 25 mm/s, oder 50 mm/s ausgewertet. Bei dem zu untersuchenden Parameter handelte es sich um die Herzfrequenz, gekerbte T-Wellen und T-Wellen-Alternanz, das QTc-Intervall und Torsades-de-Pointes-Tachykardien.

2.3.2.1.1 Bradykarde Herzfrequenz

Die Ruhefrequenz gilt beim Erwachsenen ab einem Wert von < 60 Schlägen/Minute als niedrige Herzfrequenz, also bradykard. Bei Säuglingen und Kindern weicht die Frequenz von diesem Wert ab. Man definiert hier eine Bradykardie bei Werten unterhalb der 2. Perzentile in Abhängigkeit vom Lebensalter (siehe Anhang Tabelle 33). Die adäquate Herzfrequenz in Ruhe bei einem Neugeborenen liegt zwischen 93 und 154 Schlägen pro Minute und steigt bis zum Alter von zwei Monaten auf 121–179 Schläge pro Minute an. Erst dann sinkt die physiologische Herzfrequenz langsam bis zum 15. Lebensjahr auf 60 bis 119 Schläge pro Minute. Im Ruhe-EKG wurde die Herzfrequenz der Patienten bestimmt und altersabhängig als bradykard oder nicht bradykard eingestuft (Davignon et al. 1980).

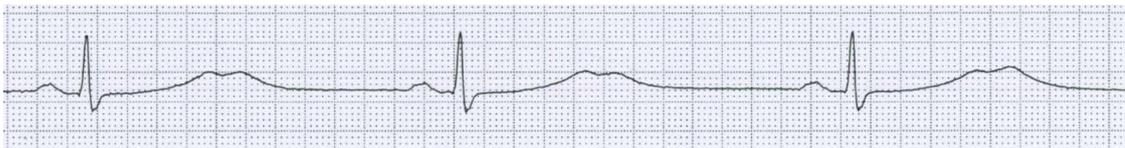
Die Einnahme bestimmter Medikamente kann die Herzfrequenz in Ruhe beeinflussen. Betablocker, die für die Therapie beim Long-QT-Syndrom angewendet werden, wirken negativ chronotrop und können somit zu einer medikamenteninduzierten Bradykardie führen (Karow 2020). Ein EKG, das unter Einnahme solcher Medikamente geschrieben wurde, wurde somit diesbezüglich nicht beurteilt.

2.3.2.1.2 Gekerbte T-Wellen

Eine morphologische Anomalie der T-Welle wurde erstmals 1985 von Schwartz beschrieben. Unter gekerbten T-Wellen, auch notched T-waves genannt, versteht man Kerbungen in der T-Welle des EKGs (siehe Abbildung 3). Die T-Welle zeigt im EKG die Phase der Erregungsrückbildung,

dementsprechend stehen gekerbte T-Wellen für unterschiedliche Verläufe der Repolarisationszeit in verschiedenen ventrikulären Arealen. Sie treten vor allem bei LQT-Typ 2 auf (Zhang et al. 2000; Malfatto et al. 1994; Schwartz 1985). Gekerbte T-Wellen wurden in unserem Patientenkollektiv registriert, wenn sie in drei oder mehr verschiedenen Ableitungen sichtbar waren.

Abbildung 3: Gekerbte T-Wellen, Ableitung III, 50 mm/s, Patientin 6157



2.3.2.1.3 T-Wellen-Alternanz

Die T-Wellen-Alternanz wurde erstmals 1913 von Mines beschrieben und ist eine positiv-negativ Fluktuation der elektrokardiographischen T-Welle von Schlag zu Schlag (siehe Abbildung 4). Unter Stress treten sie gehäuft bei LQT-Patienten auf. Es wird angenommen, dass T-Wellen-Alternanzen das Auftreten von lokalisierten Aktionspotentialschwankungen widerspiegeln. Dies führt zu einer asynchronen Repolarisation und fördert somit die Entwicklung von ventrikulären Tachyarrhythmien (Klingenheben et al. 2000; Schwartz und Malliani 1975; Mines 1913). Man unterscheidet makroskopische T-Wellen-Alternanzen, welche mit dem bloßen Auge sichtbar sind, von Mikrovolt-TWA, welche nur durch spezifische Geräte erkannt werden (Gadage 2018). In dieser Studie wurden ausschließlich makroskopische T-Wellen-Alternanzen erfasst. Bei zwei oder mehr aufeinander folgenden Wechseln der T-Welle auf der isoelektrischen Linie wurden die Patienten als positiv für Alternanzen registriert.

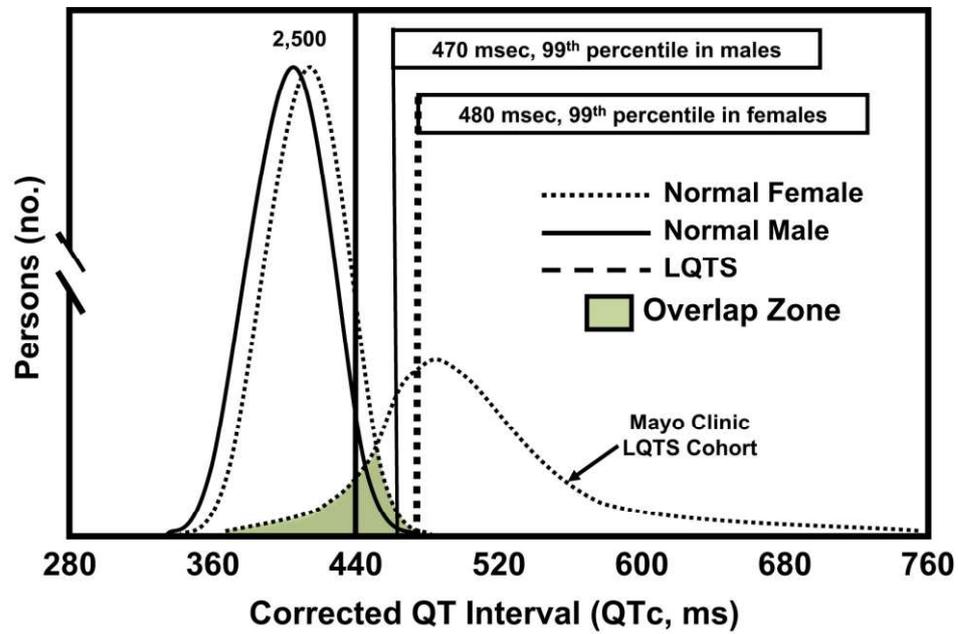
Abbildung 4: T-Wellen Alternanz, Ableitung II, 50 mm/s, Patientin 4812



2.3.2.1.4 QTc-Zeit

QTc-Zeit Verlängerungen sind das phänotypisch charakteristische Bild und Namensgeber des Long-QT-Syndroms. Pathologisch werden Werte angesehen, die bei Frauen über 480 ms und bei Männern über 470 ms liegen (siehe Abbildung 5). Jedoch ist eine klare Abgrenzung zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten durch die Erfassung der QTc-Zeit nicht möglich. Tester et al. beispielsweise beschrieben 2006 in einer Studie, dass 27 % ihrer Probanden mit pathologischen Mutationen QTc-Zeiten < 440 ms hatten (Taggart et al. 2007; Tester et al. 2006).

Abbildung 5: QTc-Zeit Verteilung bei Erkrankten und bei Gesunden (Giudicessi und Ackerman 2013b)



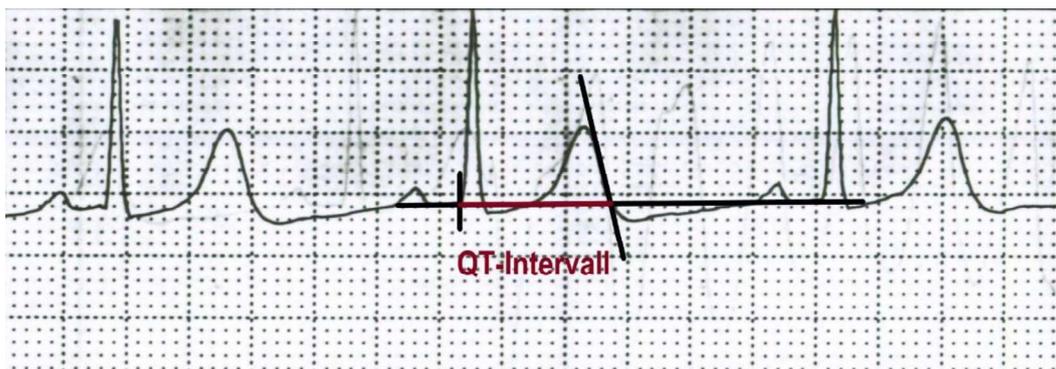
Um eine ursächliche Verlängerung der QT-Zeit durch Medikamente auszuschließen, gingen in die Messungen nur EKGs ein, die nicht unter Einfluss von relevanten Medikamenten geschrieben wurden. Die angewandte Medikamentenliste wurde am 8.11.2018 generiert mit Stand vom 31.10.2018 von CREDIBLEMEDS® „Combined list of drugs that prolong QT and/or cause Torsade-de-Pointes“ (siehe Anhang, Tabelle 34).

2.3.2.1.4.1 Bestimmung der QTc-Zeit

Bei der automatisch berechneten QT-Zeit auf dem EKG-Ausdruck kommt es häufig zu Fehlern. Daher ist eine manuelle Bestimmung der Goldstandard. Die Bestimmung der QTc-Zeit wurde anhand von Ruhe-EKGs registriert.

Die angewandte Methode nach Lepeschkin beinhaltet eine Messung des Intervalls zweier Schnittpunkte. Der erste Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie liegt am Beginn der Q-Zacke. Für den zweiten Schnittpunkt wird eine Tangente an die steilste Stelle des absteigenden Schenkels der T-Welle angelegt (siehe Abbildung 6). Diese Messung wird bevorzugt in Ableitung II oder V5 durchgeführt (Lepeschkin und Surawicz 1952).

Abbildung 6: Tangentenverfahren nach Lepeschkin, Ableitung II, 25 mm/s, Patientin 7425



Es erfolgte die Messung von drei QT-Zeiten aus drei aufeinander folgenden QT-Intervallen mithilfe eines EKG-Lineals.

Das QT-Intervall wird durch die Herzfrequenz beeinflusst, weswegen eine Frequenzkorrektur durchgeführt wurde. Zur Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit [QTc] wurde die Bazett-Formel angewandt: $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$ (ms). Hierfür ist das unmittelbar vor dem QT-Intervall liegende RR-Intervall zu bestimmen. Bei Herzfrequenzen größer 100/min findet mittels Bazett-Formel eine Überkorrektur statt, wodurch das QT-Intervall als zu lang berechnet wird. In gleichem Maße wird eine Herzfrequenz kleiner 60/min unterkorrigiert, wodurch ein zu kurzes QT-Intervall berechnet wird. Aus diesem Grund wurden nur normofrequente EKGs ausgewertet (Bazett 1997; Luo et al. 2004).

Aus den drei somit entstandenen QTc-Zeiten wurde ein Mittelwert bestimmt, um der Variabilität einzelner Herzschläge entgegenzuwirken. Bei Auftreten von ventrikulären oder supraventrikulären Extrasystolen wurden die unmittelbar angrenzenden Intervalle für die Auswertung vermieden.

2.3.2.1.4.2 QTc-Zeit 4 Minuten nach Belastung

Eine weitere für den Schwartz Score zu bestimmende Variable ist die QTc-Zeit im Belastungs-EKG. Schon 1988 beschrieben Locati et al. die mögliche Sinnhaftigkeit einer QT-Zeit-Bestimmung bei Belastung zur genaueren Diagnostik (Locati, E.; Pancaldi A.; Pala M.; Schwartz P.J. 1988). Vor allem LQT-Patienten vom Typ 1 (genetische Varianten im Gen KCNQ1 und daraus resultierender abgeschwächter repolarisierender Kaliumstrom IKs) können das QT-Intervall während Herzfrequenzerhöhungen nicht normal verkürzen. Im Gegenteil kommt es sogar 3–4 Minuten nach Belastung während der Erholung zu QT-Zeit-Verlängerungen (Sy et al. 2011; Vincent et al. 1991). 2011 wurde die QTc-Zeit bei Belastung in den Schwartz-Score mit aufgenommen (Schwartz und Crotti 2011).

Bei dieser Untersuchung werden verschiedene Belastungsstufen auf einem Fahrradergometer simuliert und währenddessen ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Von unseren Patienten wurde das erste dokumentierte Belastungs-EKG ausgewertet, bei dem die Erholungsphase ausreichend lang geschrieben wurde. Das oben beschriebene Verfahren zur Bestimmung der QTc-Zeit konnte im Belastungs-EKG zum Zeitpunkt 4 min nach Belastung angewendet werden.

2.3.2.2 Klinische Anamnese

Die in der klinischen Anamnese registrierte Symptomatik wurde mit Ausnahme der kongenitalen Taubheit nur dokumentiert, wenn die Symptome nicht unter Einfluss von Medikamenten auftraten, die das Risiko für plötzlichen Herztod erhöhen. Die angewandte Medikamentenliste wurde am 8.11.2018 generiert mit Stand vom 31.10.2018 von CREDIBLEMEDS® „Drugs to be avoided by congenital Long QT patients“ (siehe Anhang, Tabelle 3535).

2.3.2.2.1 Kongenitale Taubheit

Die autosomal-rezessiv vererbte Form des LQT-Typ 1 ist das Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (Chouabe 2000; Jervell und Lange-Nielsen 1957). Es tritt mit einer Prävalenz von 1-6:1.000.000 in der Bevölkerung auf (Tranebjærg et al. 1993). Bei einem homozygoten Träger einer pathogenen KCNQ1 Variante liegt eine Innenohrtaubheit durch kompletten Funktionsausfall eines Kaliumkanals vor (Splawski et al. 1997). Heterozygote Träger dieser Varianten hingegen weisen bezogen auf die Funktion des Gehörs einen unauffälligen klinischen Phänotyp auf (Neyroud et al. 1997). Fälle von kongenitaler Taubheit wurden in unserem Patientenkollektiv über die Anamnese registriert.

2.3.2.2.2 Synkopen

Ein verlängertes QT-Intervall, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache, ist mit der Neigung verbunden, maligne ventrikuläre Arrhythmien vom Typ TdPT zu entwickeln. Dies kann in Kammerflimmern übergehen. Die Rhythmusstörungen können bei LQT1 und LQT2 durch Erregung, Angst, emotionale Verstimmung oder körperliche Belastung ausgelöst werden (Holland 1993).

Arrhythmien sind eine häufige Ursache für kardiogene Synkopen bei Patienten mit Long-QT-Syndrom. Eine Synkope ist ein rasch einsetzender, vorübergehender Bewusstseinsverlust mit spontaner vollständiger Erholung. Sie entsteht aufgrund einer transienten globalen zerebralen Hypoperfusion (Moya et al. 2009).

Synkopale Ereignisse wurden einzeln und individuell unter fachärztlicher Absprache beurteilt. Bei der Entscheidung, ob eine Synkope mit dem LQTS assoziiert ist, galt es, die Gesamtheit der Informationen zu evaluieren. Klinische Merkmale, die gegen bzw. für arrhythmogene Synkopen sprachen, wurden sorgfältig gegeneinander abgewogen (siehe Tabelle 4). Andere Erkrankungen, die kardiale Synkopen verursachen können, wurden evaluiert.

Arrhythmogene Synkopen	Andere Synkopen (orthostatisch, neurokardiogen)
Synkope während Belastung oder im Liegen	Synkope nach Belastung, nach dem Aufstehen oder während langem Stehen
Synkope mit abnormem EKG	Synkope bei Kopfdrehung oder Druck auf den Carotis-Sinus
Plötzlich einsetzende Palpitation unmittelbar gefolgt von einer Synkope	Übelkeit, Erbrechen im Zusammenhang mit der Synkope

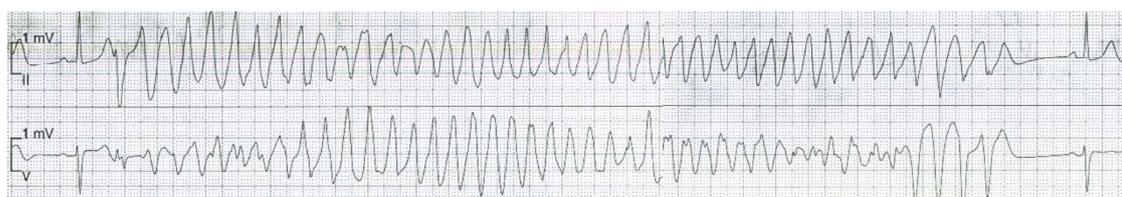
Tabelle 4: Hinweis auf die Genese von Synkopen (Moya et al. 2009; Epstein et al. 2008; Goldberger et al. 2008; Vardas et al. 2007; Zipes et al. 2006)

Für bestimmte LQT-Typen gibt es spezielle Trigger, bei welchen kardiale Ereignisse gehäuft auftreten. Bei LQT-Typ 1 treten Häufungen während sportlicher Aktivität, insbesondere Schwimmen oder dem Sprung ins kalte Wasser auf. Ereignisse kommen zusätzlich verstärkt während psychischer und/oder physischer Belastung vor. LQT-Typ 2 zeigt eine Häufung bei plötzlichen Schreckmomenten aus der Ruhe heraus, insbesondere bei lauten Geräuschen. Ein klassisches Beispiel ist das plötzliche Erwachen aus dem Schlaf mit einem Wecker. Zusätzlich treten Ereignisse verstärkt auf bei emotionaler Erregung wie Angst und Ärger (Ackerman et al. 1999; Choi et al. 2004; Schwartz et al. 2001).

2.3.2.2.3 Torsades-de-Pointes

Der Begriff „Torsades-de-Pointes“, der 1966 erstmals von Dessertenne beschrieben wurde, bedeutet in etwa „Drehungen der Punkte“. Es ist eine Form der polymorphen ventrikulären Tachykardie, bei der sich die kontinuierlich verändernde Morphologie des QRS-Komplexes, wie der Name schon sagt, schraubenartig um die isoelektrische Linie zu drehen scheint (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Torsades-de-Pointes, Ableitung II & V, 25 mm/s, Patientin 7425



Ventrikuläre Tachykardien bei LQTS-Patienten beziehen sich in der Regel auf Torsades-de-Pointes-Tachykardien [TdPT] (Dessertenne 1966; el-Sherif und Turitto 1999).

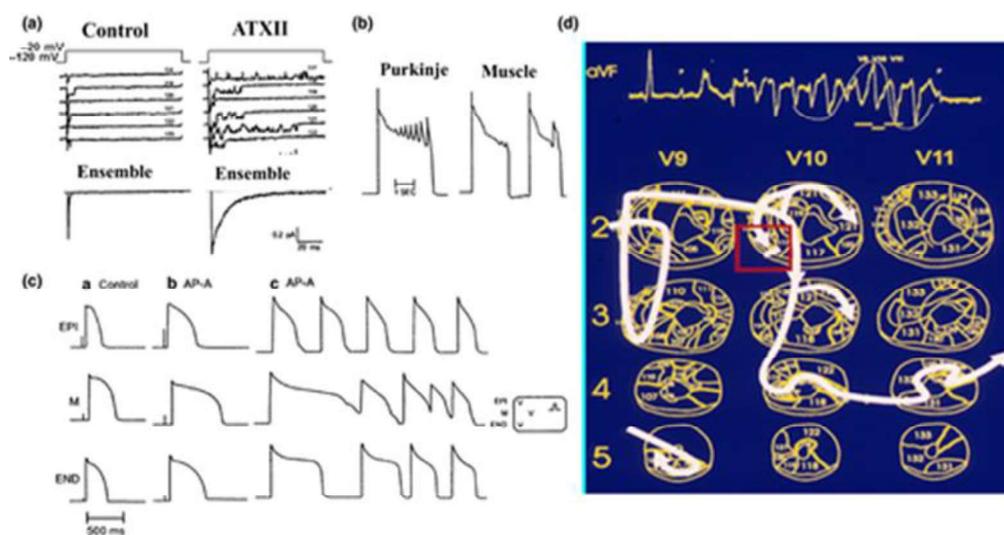
Die Genese der TdPT wird in Abbildung 8 anhand eines Patienten mit LQT-Typ 3 erklärt. Die Gain-of-function-Mutation führt zur vermehrten Aktivität der Na-Kanäle. Die Na-Kanäle bleiben über länger Zeit geöffnet und nur kurzzeitig geschlossen (siehe Abbildung 9a). Als Folge daraus wurde während der Plateauphase des Aktionspotentials ein konsistenter Na-Strom induziert, der zu einer signifikanten Verlängerung der Aktionspotentialdauer führte. Diese Verlängerung der Plateauphase zeigte sich ebenso bei allen weiteren LQT-Subtypen.

Während der Plateauphase wird durch den Calciumeinstrom das Membranpotential trotz Kaliumausstrom erhalten. Überwiegt der Ioneneinstrom den Ionenausstrom während der Plateauphase entsteht eine sogenannte Early-Afterdepolarisation [EAD] (siehe Abbildung 9b).

Die myokardialen Zellen besitzen weniger Kalium- und mehr Calcium-Ionen als Endo- und Epikard. Hierdurch entsteht die unterschiedliche Länge der Plateauphase in den einzelnen kardialen Schichten. Es kommt zur asynchronen Aktivierung in myokardialen Zellen im Vergleich zu anderen Schichten. Dies ist ein Auslöser der zirkulierenden Erregung (siehe Abbildung 9c).

Der erste Schlag einer TdPT beruht auf einem EAD-getriggerten Schlag aus dem subendokardialen Purkinje-Netzwerk. Das verdrehte QRS-Muster der klassischen TdPT wird in diesem Beispiel auf die vorübergehende Verzweigung einer überwiegend einzeln rotierenden Wellenfront in zwei separate simultane Wellenfronten zurückgeführt, die sich um den linken und den rechten ventrikulären Hohlraum drehen (siehe Abbildung 9d) (Bennett et al. 1995; el-Sherif et al. 1996; el-Sherif et al. 1997; el-Sherif et al. 1992; el-Sherif et al. 1988; Sicouri und Antzelevitch 1995).

Abbildung 9: Genese der Torsades-de-Pointes



2.3.2.2.4 Kardiale Ereignisse

Zu den kardialen Ereignissen wurden in diesem Patientenkollektiv akut lebensbedrohliche Ereignisse mit kardialer Genese gezählt. Neben dem plötzlichen Herztod wurden auch reanimationspflichtige Ereignisse registriert, da diese ohne Intervention mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu

einem plötzlichen Herztod geführt hätten. Bei zuvor erfolgter Implantation eines ICD wurde ein adäquates Auslösen des Kardioverter-Defibrillators ebenfalls als reanimationspflichtiges Ereignis gewertet. Synkopen wurden nicht mit zu den kardialen Ereignissen aufgenommen, da diese selbstlimitierend sind. Der Patient war in diesem Fall nicht unmittelbar gefährdet, einen plötzlichen Herztod zu erleiden.

2.3.2.3 Familienanamnese

Für die Bestimmung der familiären Vorgeschichte wurde bei Erstvorstellung eine ausführliche Anamnese des Patienten vorgenommen und ein Stammbaum erstellt (siehe Abbildung 10). Zusätzliche Informationen wurden anhand früherer Arztbriefe und durch weitere Familienangehörige gesammelt.

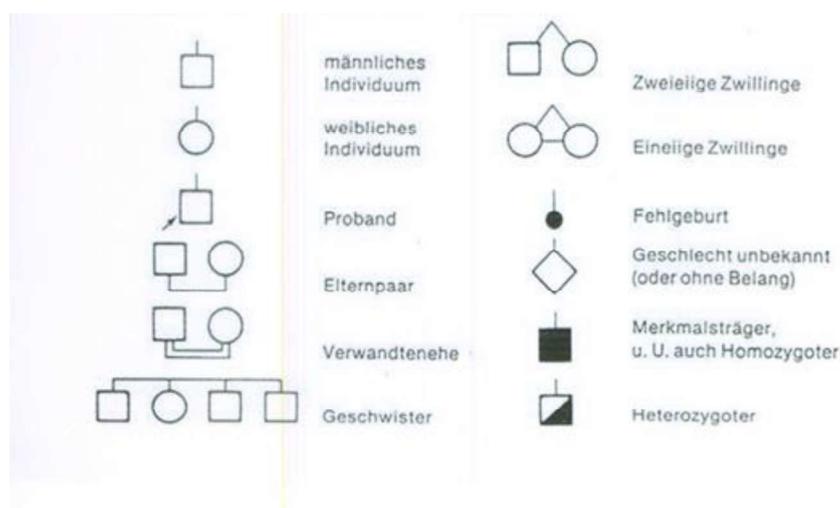
Für die positive Familienanamnese für das Long-QT-Syndrom war eine leitliniengerechte Diagnose des Angehörigen notwendig.

Für eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod gab es verschiedene Bedingungen, die alle erfüllt sein mussten:

- Der Angehörige musste Familienmitglied ersten Grades sein, also die Eltern, Geschwister oder Kinder des Patienten.
- Der Angehörige erlitt ein kardiales Ereignis. Sowohl der plötzliche Herztod als auch reanimationspflichtige Ereignisse wurden gezählt.
- Der Angehörige war jünger als 30 Jahre bei dem Ereignis.

Da LQTS zu den Hauptrisikofaktoren für plötzlichen Kindstod [SIDS] zählt und ein Großteil der Ereignisse im Kindesalter auftreten, wurden auch Fälle von SIDS berücksichtigt (Schwartz et al. 1998).

Abbildung 10: Stammbaumlegende



2.4 Endpunkte und statistische Auswertung

Als Endpunkt der Datenerfassung wurde das Auftreten eines kardialen Ereignisses definiert. Bei nicht Auftreten eines kardialen Ereignisses wurde der Endpunkt der Datenerfassung durch den letzten wahrgenommenen Kontrolltermin definiert.

Die statistische Auswertung fand nach Datenübertragung mithilfe von SPSS statt.

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Faktoren zwischen Angehörigen und Indexpatienten abhängig von kardialen Ereignissen verglichen. Um eine Aussage bezüglich des potenziellen Risikos der Faktoren für das Eintreten eines kardialen Ereignisses zu generieren, wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Hierbei wurde jedes kardiale Ereignis als Endpunkt der Überlebenszeit gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv

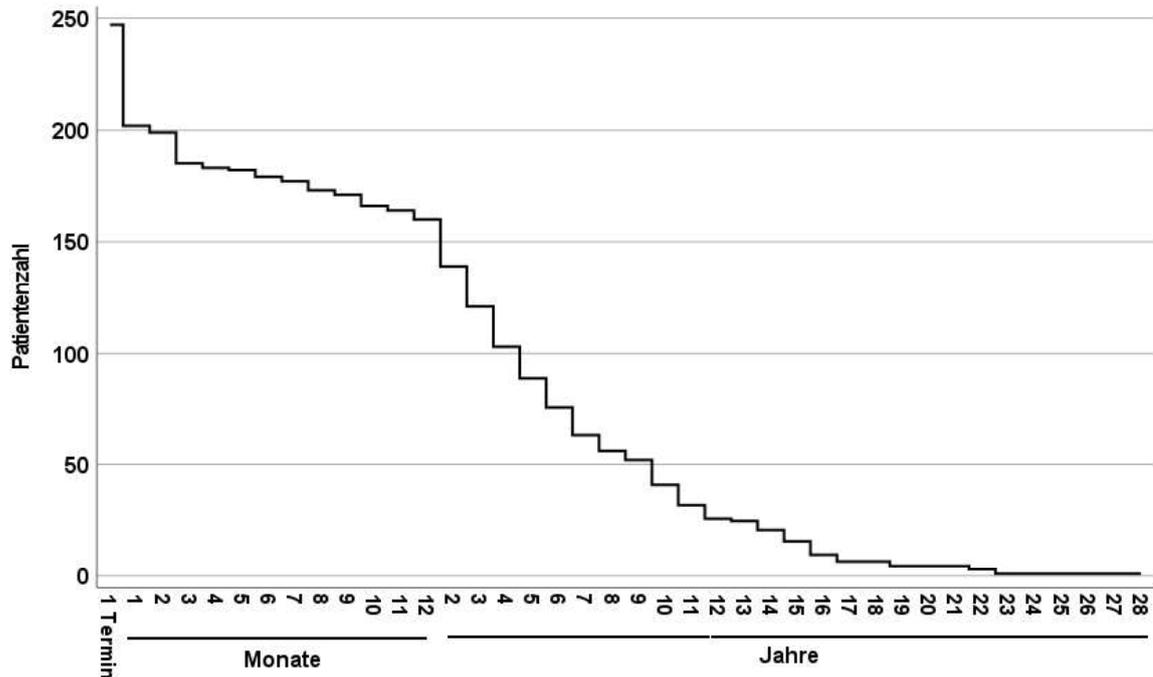
Von den 247 eingeschlossenen Patienten sind 83 (33,6 %) männlich und 164 (66,4 %) weiblich. Durchschnittlich waren die Patienten 25,6 (\pm 18,6) Jahre alt. Die Altersspanne erstreckt sich von 0 bis 76 Jahre.

Die Studie beinhaltet 160 verschiedene Familien, erkennbar an der Familienidentifikationsnummer. Das Kollektiv der 160 Familien teilt sich auf in 107 Patienten (43,3 %) ohne weitere eingeschlossene Angehörige und 140 weitere Patienten. Diese 140 weiteren Patienten stammten aus 53 verschiedenen Familien, von welchen bei 28,3 % zwei Familienmitglieder, bei 13,4 % drei Familienangehörige, bei 3,2 % vier Familienmitglieder und bei 6,1 % fünf Familienangehörige eingeschlossen wurden. Bei weiteren zwei Familien wurden 7 Angehörige eingeschlossen.

148 der 247 eingeschlossenen Patienten (59,9 %) wurden ohne vorangegangene Familienmitglieder vorstellig mit der Diagnose eines Long-QT-Syndroms. Sie werden daher als Indexpatienten bezeichnet. Die anderen 99 Probanden (40,1 %) waren Angehörige solcher Indexpatienten, d. h. sie wurden im Rahmen einer familiären Untersuchung ebenfalls positiv diagnostiziert. Aufgrund der mangelnden Datenerfassung wurden die Indexpatienten einiger Familien nicht in die Studie eingeschlossen.

Die Probanden wurden vom 15.11.1979 bis 31.10.2018 überwacht. Sie wurden regelmäßig im Abstand von einem Jahr zur Kontrolle einbestellt. Die Patienten wurden in einem Zeitraum bis maximal 28 Jahre überwacht. Hierbei nahmen sie, abhängig vom Erfassungszeitraum, an einem bis 14 Kontrollterminen teil. Durchschnittlich wurden die Patienten 4,3 (\pm 5,3) Jahre begleitet (siehe Abbildung 11).

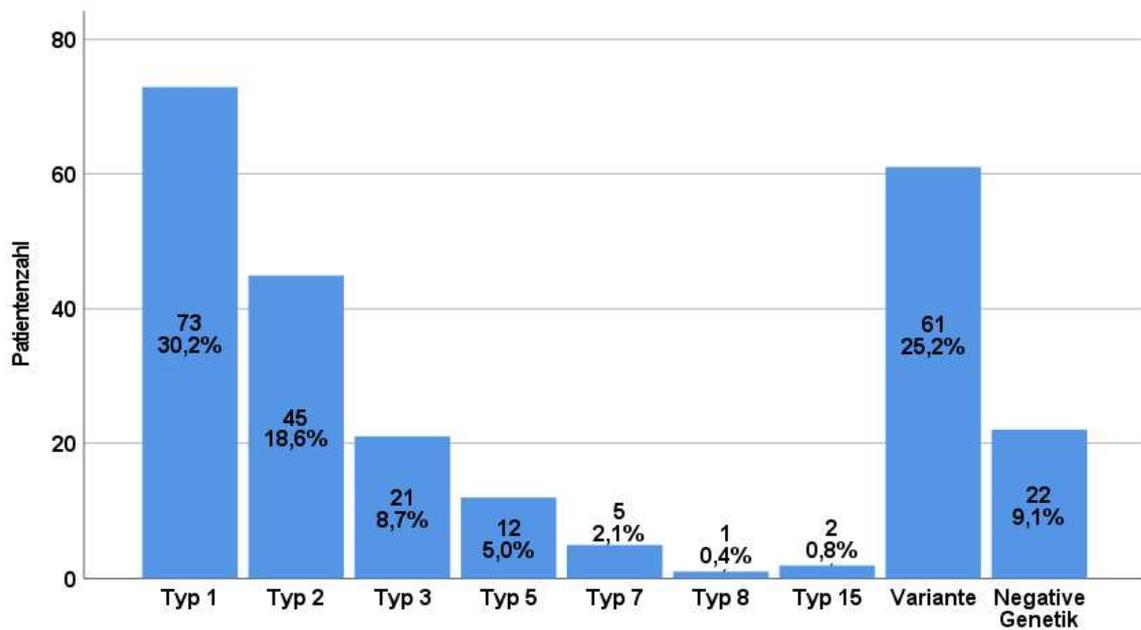
Abbildung 11: Überwachungszeitraum der Patienten



Die Durchführung der genetischen Diagnostik erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten und ab Februar 2010 (Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes, GenDG) auch unter Beachtung der Vorgaben des GenDG. Einer genetischen Untersuchung stimmten 5 Patienten nicht zu. Bei 57,5 % der Patienten mit durchgeführter Gendiagnostik wurde einer der drei häufigsten Long-QT-Typen (Typ 1–3) nachgewiesen (siehe Abbildung 12).

Die nach den ACMG-Kriterien analysierten Mutationen wurden als diagnostisch relevant gewertet, wenn die Mutationen als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingestuft wurden. Die drei häufigsten Subtypen, Typ 1–3, wurden bei 57,5 % der Patienten registriert. Mit 30,2 % der Patienten fand sich die häufigste Mutation bei Typ 1, gefolgt von Typ 2 mit 18,6 %. Trotz durchgeführter genetischer Untersuchung wurde bei 9,1 % der Patienten keine auffällige Mutation in den Long-QT-Syndrom auslösenden Genen gefunden. Keine auffindbare suspekthe Mutation wird als negative Genetik bezeichnet. Patienten, bei denen ausschließlich eine suspekthe, jedoch aktuell nicht nachgewiesene pathologische Mutation vorliegt, die also eine Variante unklarer Signifikanz [VUS] trugen, kamen in 25,2 % der Fälle vor.

Abbildung 12: Long-QT-Subtypen des Patientenkollektivs



3.1.2 Häufigkeiten

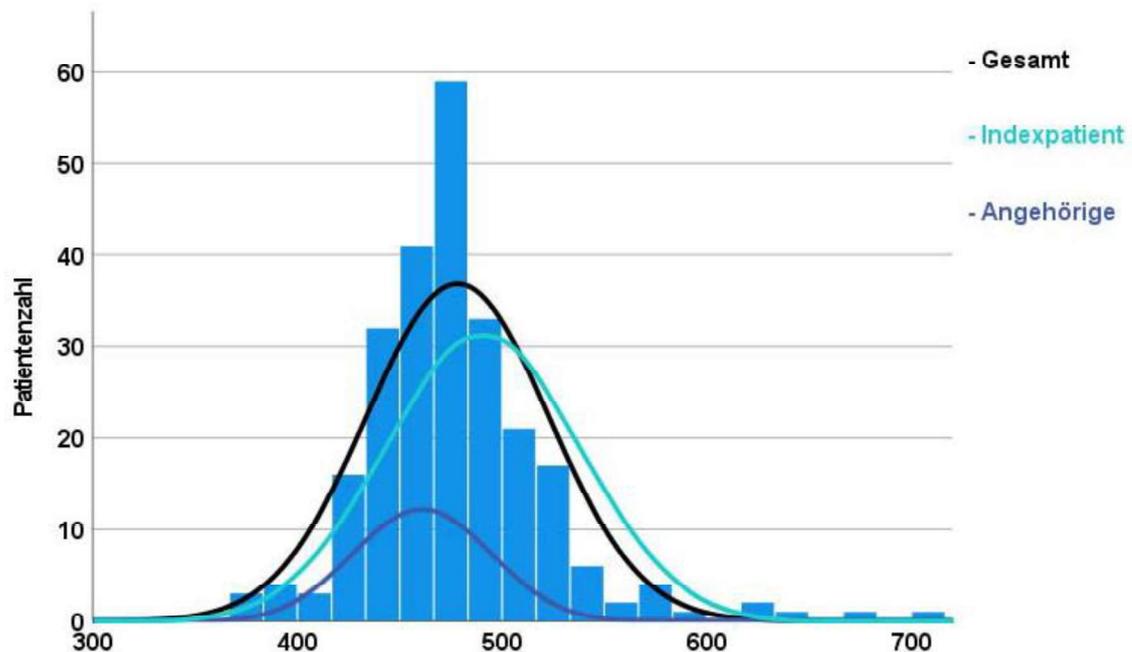
Die maximal erfassten QTc-Zeiten im Patientenkollektiv sind normalverteilt (siehe Abbildung 13). Durchschnittlich liegen die QTc-Zeiten bei 478,3 ms (\pm 44,6 ms) mit einem Minimum von 370 ms und einem Maximum von 706 ms. Der Median beträgt 475 ms und die 25. und 75. Perzentile liegen bei 453 ms und 500 ms.

Bei den Indexpatienten zeigt sich die maximale QTc-Zeit im T-Test signifikant ($p < ,001$) höher als bei den Angehörigen.

	Mittelwert
Indexpatient	490 ms (\pm 48 ms)
Angehöriger	462 ms (\pm 33 ms)

Tabelle 5: Verteilung der maximalen QTc-Zeit bei Indexpatienten vs. Angehörige

Abbildung 13: Maximale QTc-Zeit der Patienten [ms]



Klinische Symptome wie kongenitale Taubheit, Synkopen und Torsades-de-Pointes wurden ebenfalls erfasst. Kongenitale Taubheit wurde bei einem Patienten angegeben. Bei dem Patienten wurde keine genetische Analyse durchgeführt. Kongenitale Taubheit spielt bei JLNS eine Rolle, welches in diesem Zusammenhang nicht erfasst wurde.

Mindestens eine Synkope erlitten 34,8 % der Patienten. Von den Patienten mit Synkopen hatten 22,1 % ausschließlich Synkopen, die nicht stressinduziert waren, 77,9 % erlitten mindestens eine stressinduzierte Synkope. Bei Indexpatienten wurde signifikant häufiger Synkopen bzw. Synkopen mit Stress registriert. Bei Synkopen ohne Stress zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Verteilung der Synkopen unter Betablocker-Therapie ist 21,6 % bei ohne Stress und 16,4 % bei mit Stress.

TdPT kamen bei 21 Patienten vor, davon traten 28,6 % unter Betablocker-Therapie auf. 14 der 21 Patienten mit TdPT hatten ebenfalls Synkopen, davon 11 stressinduziert. Patienten, die Synkopen mit Stress oder TdPT oder beides unter Betablocker-Therapie erlitten, kamen in 6,5 % der erfassten Fälle vor. Alle Patienten mit TdPT wurden als Indexpatienten registriert. In der Gruppe der Angehörigen traten diese nicht auf.

		Ja		Nein		Gesamt
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
QT _C Ergo 4min ≥ 480 ms	Gesamt	52	52,5	47	47,5	99
	Indexpatient	30	60,0	20	40,0	50
	Angehörige	22	44,9	27	55,1	49
	Chi-Quadrat-Test	p = ,132				
Gekerbte T-Wellen	Gesamt	13	5,4	229	94,6	242
	Indexpatient	9	6,3	135	93,8	144
	Angehörige	4	4,1	94	95,9	98
	Chi-Quadrat-Test	p = ,463				
T-Wellen Alternanz	Gesamt	3	1,2	239	98,8	242
	Indexpatient	2	1,4	142	98,6	144
	Angehörige	1	1,0	97	99,0	98
	Chi-Quadrat-Test	p = ,799				
Bradykardie	Gesamt	83	34,0	161	66,0	244
	Indexpatient	52	35,6	94	64,4	146
	Angehörige	31	31,6	67	68,4	98
	Chi-Quadrat-Test	p = ,520				
Kongenitale Taubheit	Gesamt	1	0,4	243	99,6	244
	Indexpatient	1	0,7	146	99,3	147
	Angehörige	0	0,0	97	100,0	97
	Chi-Quadrat-Test	p = ,416				
Synkopen	Gesamt	86	35,4	157	64,6	243
	Indexpatient	69	47,3	77	52,7	146
	Angehörige	17	17,5	80	82,5	97
	Chi-Quadrat-Test	p < ,001				
Synkopen ohne Stress	Gesamt	37	15,2	206	84,8	243
	Indexpatient	28	19,2	118	80,8	146
	Angehörige	9	9,3	88	90,7	97
	Chi-Quadrat-Test	p = ,035				

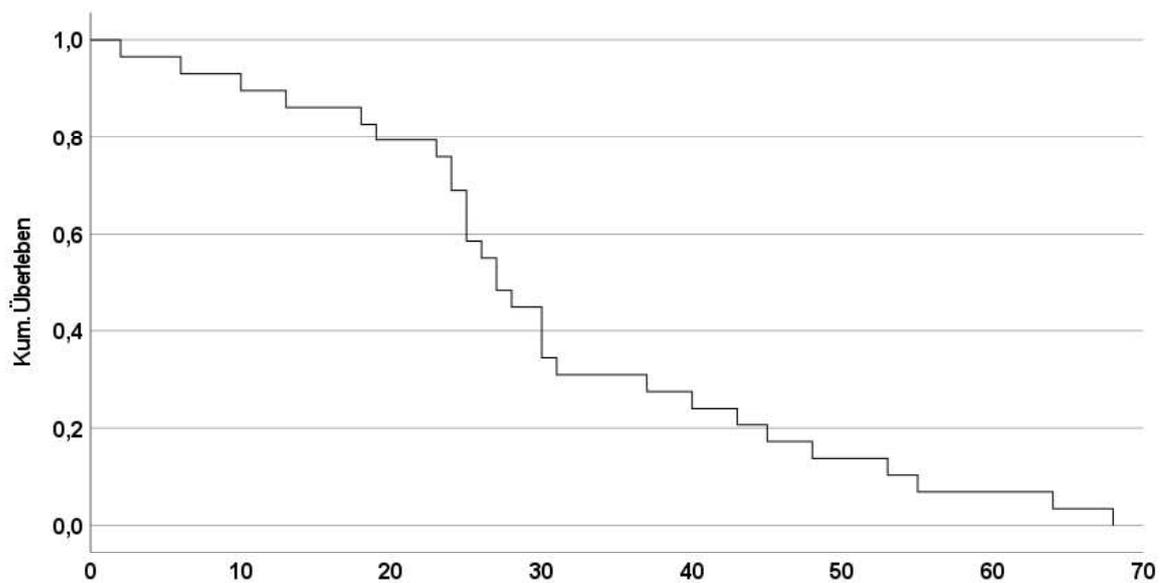
		Ja		Nein		Gesamt
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
Synkopen mit Stress	Gesamt	67	27,6	176	72,4	243
	Indexpatient	56	38,4	90	61,6	146
	Angehörige	11	11,3	86	88,7	97
	Chi-Quadrat-Test	p < ,001				
TdPT	Gesamt	21	8,6	224	91,4	245
	Indexpatient	21	14,3	126	85,7	147
	Angehörige	0	0,0	98	100,0	98
	Chi-Quadrat-Test	p < ,001				
FA ⁺ für LQTS	Gesamt	174	71,9	68	28,1	242
	Indexpatient	79	54,9	65	45,1	144
	Angehörige	95	96,9	3	3,1	98
	Chi-Quadrat-Test	p < ,001				
FA ⁺ für aSCD/SCD < 30J	Gesamt	33	13,6	209	86,4	242
	Indexpatient	13	9,0	131	91,0	144
	Angehörige	20	20,4	78	79,6	98
	Chi-Quadrat-Test	p = ,011				
Kardiales Ereignis	Gesamt	29	11,7	218	88,3	247
	Indexpatient	27	18,2	121	81,8	148
	Angehörige	2	2,0	97	98,0	99
	Chi-Quadrat-Test	p < ,001				

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Variablen

Eine positive Familienanamnese für LQTS kam mit 96,9 % signifikant häufiger ($p < ,001$) bei Angehörigen als mit 54,9 % bei Indexpatienten vor. Auch die Familienanamnese für plötzliche Herztode vor dem 30. Lebensjahr zeigte eine signifikante Häufung ($p = ,011$) bei Angehörigen.

Ein kardiales Ereignis erlitten 29 Patienten. Durchschnittlich waren die Patienten 30,9 ($\pm 16,0$) Jahre alt (siehe Abbildung 14). Ereignisse kamen zwischen 2 und 68 Jahren vor. Der Median liegt bei 27,0 Jahren mit 25. und 75. Perzentile bei 23,5 und 41,5 Jahren. Indexpatienten erlitten signifikant häufiger ($p < ,001$) kardiale Ereignisse.

Abbildung 14: Alter bei Erstereignis der Patienten mit kardialem Ereignis



Weiterhin wurde der Schwartz-Score jedes Patienten erfasst (siehe Abbildung 15). Im Mittel liegt der Schwartz-Score bei 3,8 ($\pm 1,6$) Punkten, der Median liegt bei 4,0 Punkten. Die Werte verteilen sich zwischen 0 und 8 Punkten. Die 25. Perzentile liegt bei 3,0 Punkten und die 75. Perzentile bei 5 Punkten. 10,1 % der Patienten hatten mit einem Schwartz-Score ≤ 1 eine niedrige Wahrscheinlichkeit für LQTS und 23,5 % mit einem Score zwischen 1,5 und 3 hatten eine mittlere Wahrscheinlichkeit. Eine hohe Wahrscheinlichkeit wird bei 164 Patienten mit größer 3 Punkten zugeteilt und kommt daher mit 66,4 % am häufigsten vor. Die Verteilung des Schwartz-Scores wurde zwischen Indexpatienten und Familienangehörigen verglichen (siehe Abbildung 16). Unter den Indexpatienten ergibt sich ein Mittelwert des Schwartz-Scores von 4,1 ($\pm 1,7$) Punkten, der Median liegt bei 4,0 Punkten. Im Patientenkollektiv der Angehörigen liegt der Schwartz-Score im Mittel bei 3,3 ($\pm 1,6$) Punkten, der Median liegt bei 3,5 Punkten (siehe Tabelle 7). Während bei den Indexpatienten 7,4 % mit niedriger Wahrscheinlichkeit, 20,3 % mit mittlerer Wahrscheinlichkeit und 72,3 % mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein LQTS eingestuft wurden, zeigte sich in der Gruppe der Angehörigen bei 14,1 % eine niedrige Wahrscheinlichkeit, bei 28,3 % eine mittlere Wahrscheinlichkeit und bei 57,6 % eine hohe Wahrscheinlichkeit für LQTS.

Abbildung 15: Verteilung des Schwartz-Scores im Patientenkollektiv

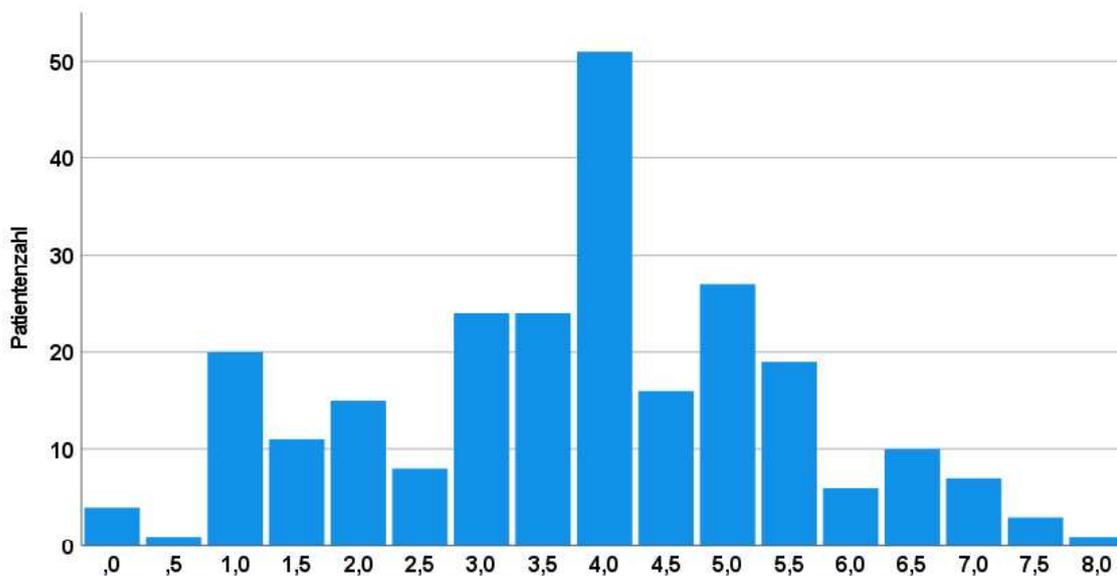
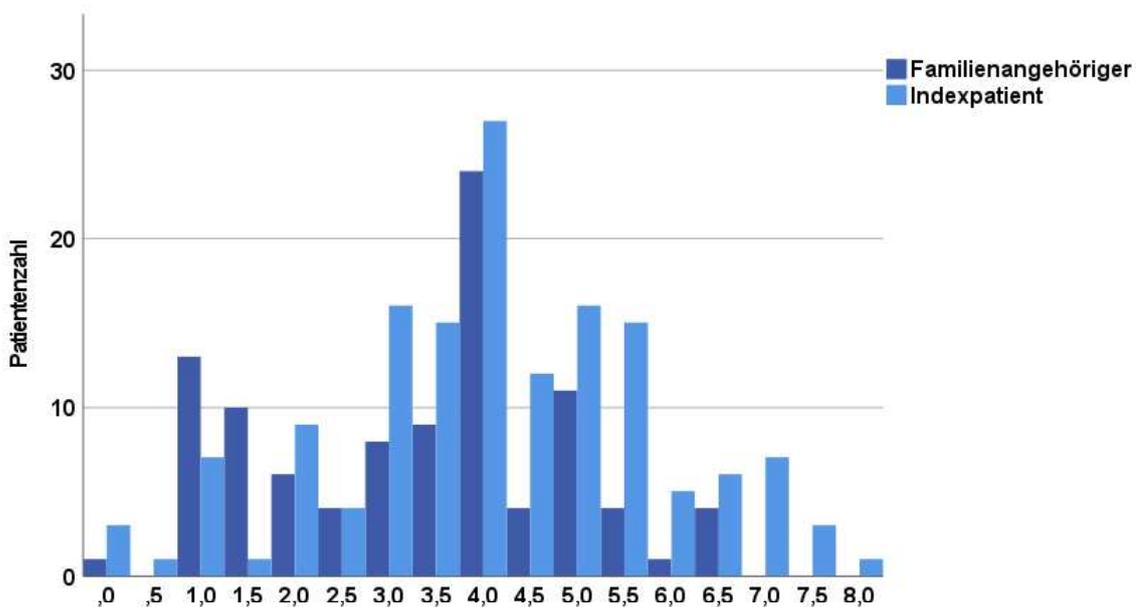


Abbildung 16: Vergleich der Verteilung des Schwartz-Scores bei Indexpatienten und Angehörigen mit diagnostiziertem LQTS



	Gesamt	Indexpatienten	Angehörige
Mittelwert	3,8	4,1	3,3
Median	4,0	4,0	3,5
Minimum	0,0	0,0	0,0
Maximum	8,0	8,0	6,5
25. Perzentile	3,0	3,0	2,0
75. Perzentile	5,0	5,4	4,0

Tabelle 8: Verteilung des Schwartz-Scores bei Indexpatienten vs. Angehörige

3.2 Überlebenszeitanalyse

3.2.1 Überlebenszeit nach Geschlecht

Acht von 83 männliche Personen, also 9,6 % hatten ein kardiales Ereignis. Unter den weiblichen Personen traten in 12,8 % der Fälle ein kardiales Ereignis auf.

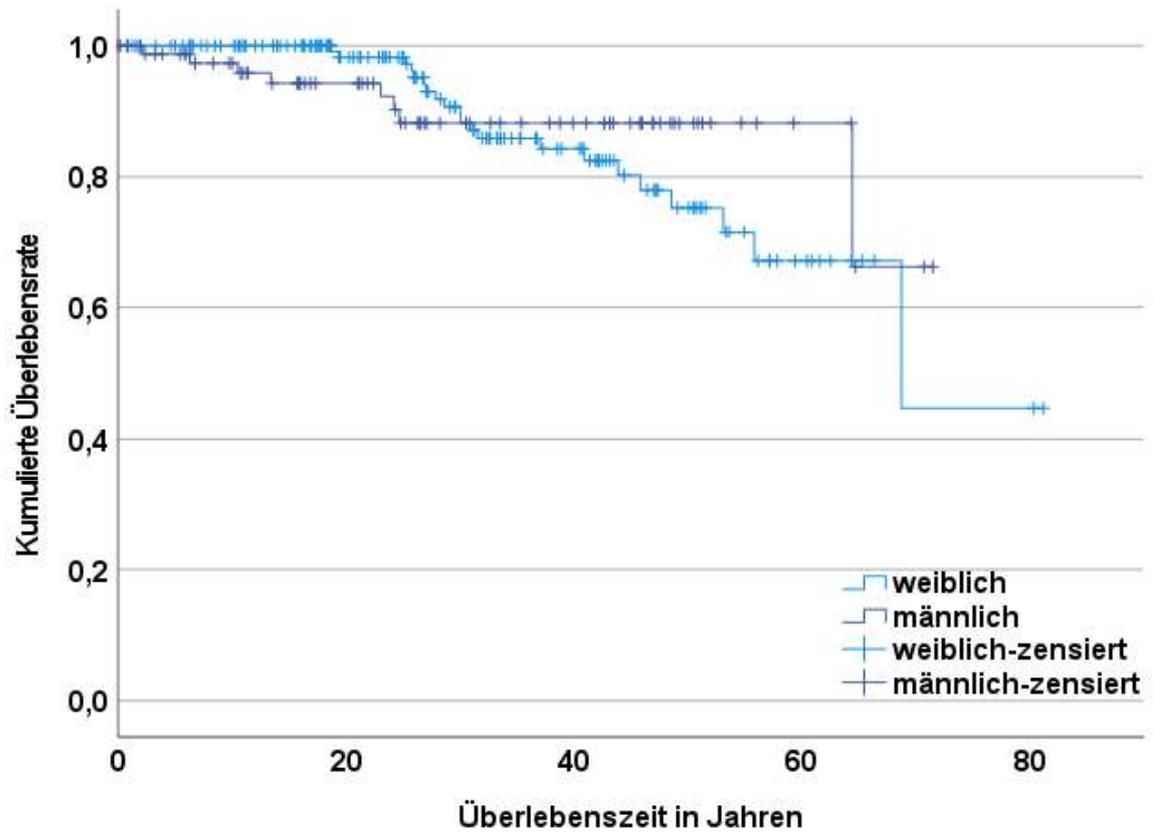
	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Männlich	8	9,6	75	83
Weiblich	21	12,8	143	164
Gesamt	29	11,7	218	247

Tabelle 9: Auftreten von kardialen Ereignissen abhängig vom Geschlecht

Jahres-Überlebensrate	Männlich	Weiblich
10	97,3 ± 1,9 %	100 %
20	94,3 ± 2,8 %	98,3 ± 1,2 %
30	88,2 ± 4,3 %	90,7 ± 3,0 %
40	88,2 ± 4,3 %	84,3 ± 3,9 %
50	88,2 ± 4,3 %	75,3 ± 5,6 %
60	88,2 ± 4,3 %	67,1 ± 7,4 %

Tabelle 10: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Geschlecht

Eine signifikante ($p = ,574$) geschlechtsspezifische Korrelation für das Auftreten von kardialen Ereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Abbildung 17: Überleben nach Geschlecht der Patienten (Log-Rank-Test: $p = ,574$)

3.2.2 Überlebenszeit bei Auftreten von Bradykardien

In 14,5 % der Fälle mit Bradykardie trat ein kardiales Ereignis auf. Ohne Bradykardie trat ein kardiales Ereignis in 9,9 % der Fälle auf.

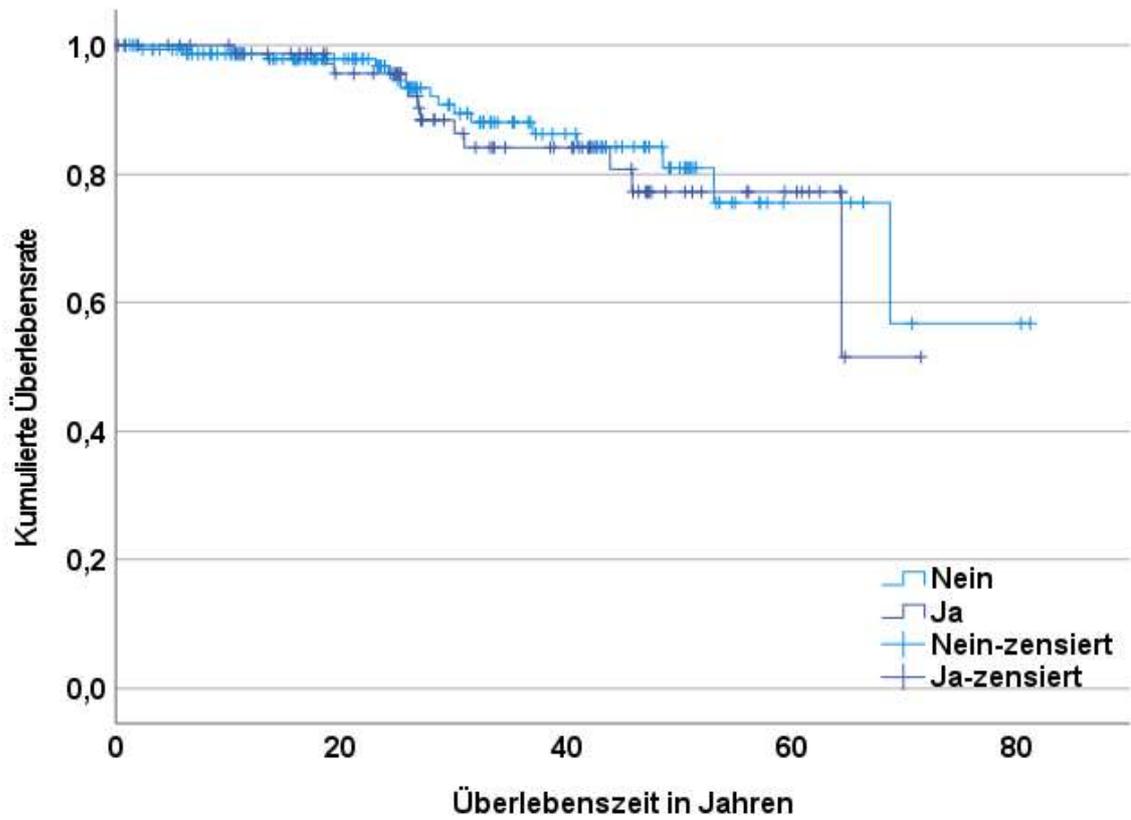
	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Bradykardie	12	14,5	71	83
Keine Bradykardie	16	9,9	145	161
Gesamt	28	11,5	216	244

Tabelle 11: Auftreten von kardialen Ereignissen bei Bradykardie

Jahres-Überlebensrate	Ohne Bradykardie	Mit Bradykardie
10	98,7 ± ,9 %	100 %
20	97,9 ± 1,2 %	95,6 ± 2,5 %
30	90,8 ± 3,0 %	88,4 ± 4,1 %
40	86,3 ± 3,9 %	84,2 ± 4,9 %
50	81,0 ± 5,2 %	77,3 ± 6,5 %
60	75,6 ± 7,1 %	77,3 ± 6,5 %

Tabelle 12: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von Bradykardien

Das Auftreten von Bradykardien ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p = ,623$) für kardiale Ereignisse.

Abbildung 18: Überlebenszeit bei Auftreten von Bradykardien (Log-Rank-Test: $p = ,623$)

3.2.3 Überlebenszeit bei Auftreten von notched T-waves

Notched T-waves wurden bei 13 Patienten nachgewiesen. Hierbei traten in 23,1 % der Fälle kardiale Ereignisse auf.

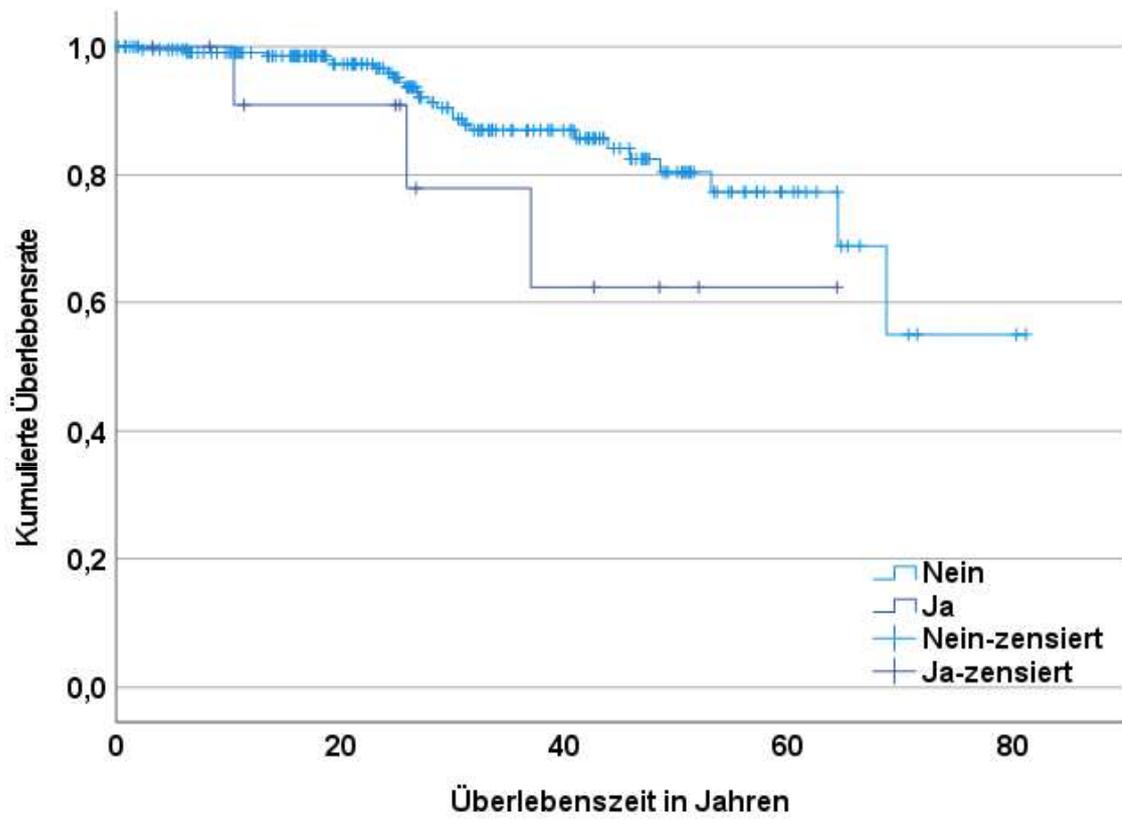
	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Notched T-waves	3	23,1	10	13
Keine notched T-waves	25	10,9	204	229
Gesamt	28	11,6	214	242

Tabelle 13: Auftreten von kardialen Ereignissen bei notched T-waves

Jahres-Überlebensrate	Ohne notched T-waves	Mit notched T-waves
10	99,1 ± 0,7 %	100 %
20	97,3 ± 1,2 %	90,9 ± 8,7 %
30	90,5 ± 2,5 %	77,9 ± 14,1 %
40	87,0 ± 2,9 %	62,3 ± 17,9 %
50	80,4 ± 4,2 %	62,3 ± 17,9 %
60	77,3 ± 5,0 %	62,3 ± 17,9 %

Tabelle 14: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von notched T-waves

Das Auftreten von notched T-waves ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p = ,135$) für kardiale Ereignisse.

Abbildung 19: Überlebenszeit bei Auftreten von notched T-waves (Log-Rank-Test: $p = ,135$)

3.2.4 Überlebenszeit bei Auftreten von T-Wellen Alternanzen

In drei Fällen konnten T-Wellen Alternanzen nachgewiesen werden, davon hatten 2 Patienten ein kardiales Ereignis.

	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
T-Wellen Alternanzen	2	66,7	1	3
Keine T-Wellen Alternanzen	26	10,9	213	239
Gesamt	28	11,6	214	242

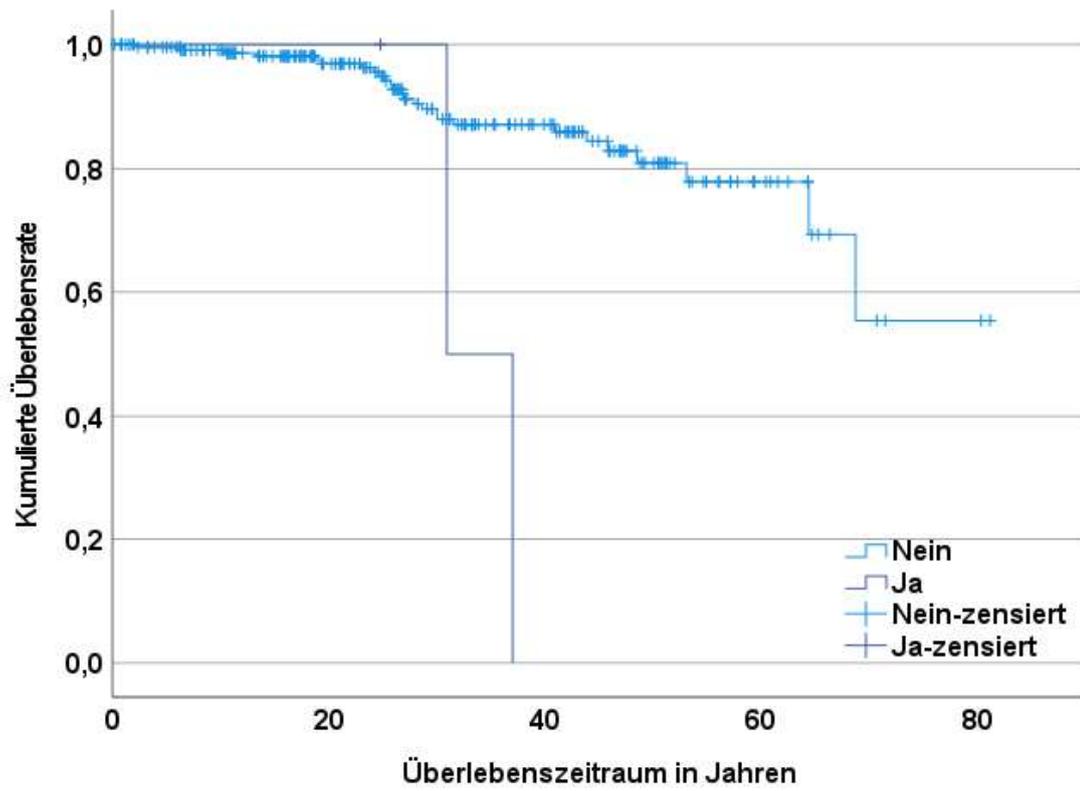
Tabelle 15: Auftreten von kardialen Ereignissen bei T-Wellen Alternanzen

Jahres-Überlebensrate	Ohne T-Wellen Alternanzen	Mit T-Wellen Alternanzen
10	99,1 ± ,6 %	100 %
20	96,9 ± 1,3 %	100 %
30	89,7 ± 2,5 %	100 %
40	87,1 ± 2,8 %	,0 ± ,0 %
50	80,9 ± 4,0 %	,0 ± ,0 %
60	77,9 ± 4,9 %	,0 ± ,0 %

Tabelle 16: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von T-Wellen Alternanzen

T-Wellen Alternanzen korrelieren statistisch signifikant ($p = ,004$) mit dem Auftreten eines kardialen Ereignisses. Während die 40-Jahre-Überlebensrate bei Patienten ohne T-Wellen Alternanzen bei 87,1 (± 2,8) % liegt, sinkt diese bei Patienten mit T-Wellen Alternanzen auf ,0 (± ,0) %.

Abbildung 20: Überlebenszeit bei Auftreten von T-Wellen Alternanzen (Log-Rank-Test: $p = ,004$)



3.2.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit der QTc-Zeit

Eine QTc-Zeit größer 599 ms wurde am seltensten registriert. Von den 5 Patienten wurde bei 3 ein kardiales Ereignis registriert.

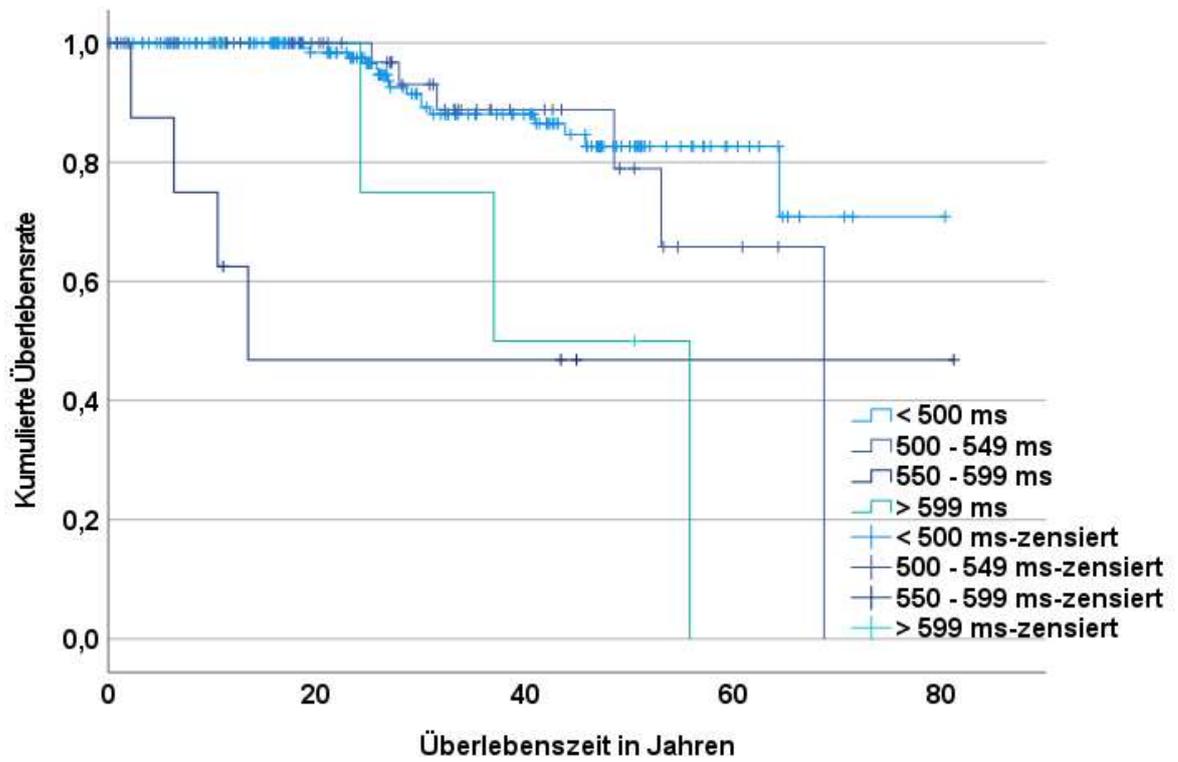
Maximale QTc-Zeit	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
< 500 ms	16	8,6	169	185
500–549 ms	6	12,2	43	49
550–599 ms	4	50,0	4	8
≥ 600 ms	3	60,0	2	5
Gesamt	29	11,7	218	247

Tabelle 17: Auftreten von kardialen Ereignissen in Abhängigkeit von der maximalen QTc-Zeit

Jahres-Überlebensrate	< 500 ms	500–549 ms	550–599 ms	≥ 600 ms
10	100 %	100 %	75,0 ± 15,3 %	100 %
20	98,4 ± 1,1 %	100 %	46,9 ± 18,7 %	100 %
30	91,5 ± 2,7 %	93,1 ± 4,8 %	46,9 ± 18,7 %	75,0 ± 21,7 %
40	88,1 ± 3,3 %	88,8 ± 6,1 %	46,9 ± 18,7 %	50,0 ± 25,0 %
50	82,7 ± 4,3 %	79,0 ± 10,8 %	46,9 ± 18,7 %	50,0 ± 25,0 %
60	82,7 ± 4,3 %	65,8 ± 15,0 %	46,9 ± 18,7 %	,0 ± ,0 %

Tabelle 18: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach QTc-Zeit

Bezogen auf die maximal gemessene QTc-Zeit ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < ,001$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen. Patienten mit einer maximal gemessenen QTc-Zeit kleiner 500 ms haben eine mittlere Überlebenszeit von 70,03 ($\pm 2,59$) Jahren. Bei einer erfassten QTc-Zeit von 500–549 ms sinkt die mittlere Überlebenszeit auf 60,18 ($\pm 3,62$) Jahre. Patienten mit einer QTc-Zeit zwischen 550 ms und 599 ms haben eine mittlere Überlebenszeit von 42,51 ($\pm 13,51$) Jahre. Bei einer QTc-Zeit größer 599 ms steigt die mittlere Überlebenszeit wieder auf 43,21 ($\pm 8,20$) Jahre an.

Abbildung 21: Überlebenszeit nach maximaler QTc-Zeit (Log-Rank-Test: $p < ,001$)

3.2.6 Überlebenszeit nach Belastungs-EKG

Eine QTc-Zeit im Belastungs-EKG 4 Minuten nach Beginn der Erholungsphase wurde in 99 Fällen registriert.

	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
QTc \geq 480 ms	5	9,6	47	52
QTc < 480 ms	5	10,6	42	47
Gesamt	10	10,1	89	99

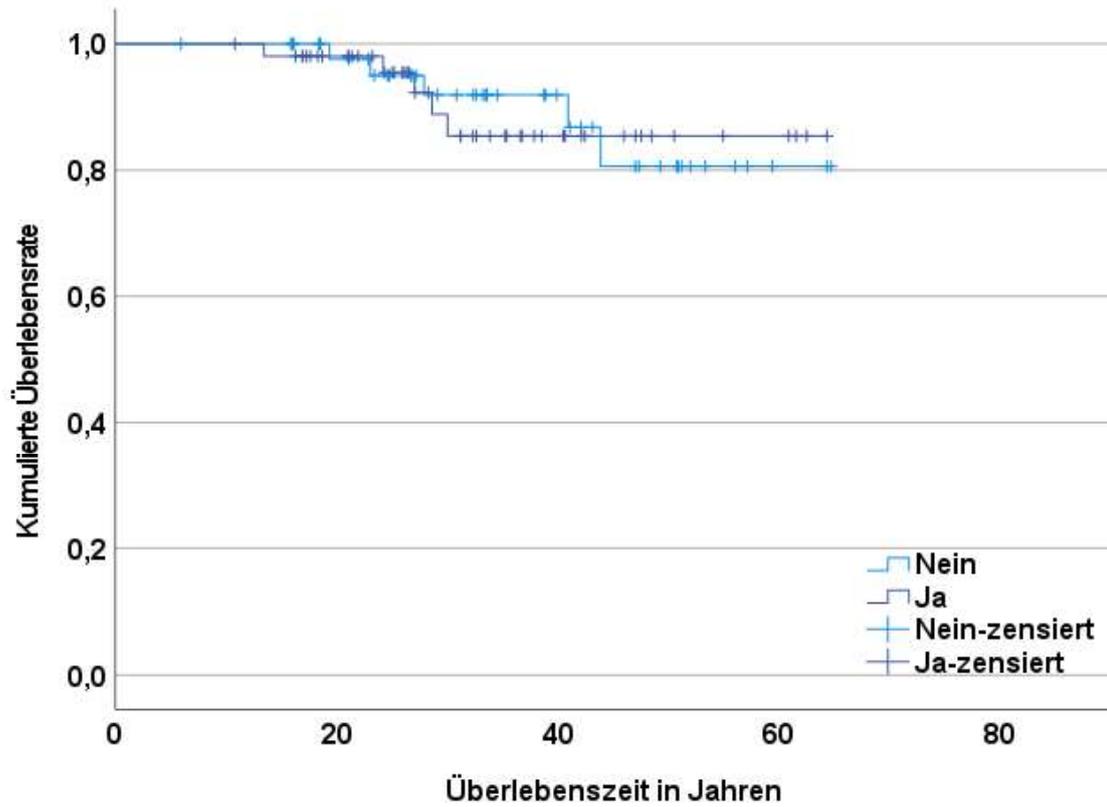
Tabelle 19: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von QTc-Zeiten ab 480 ms im Belastungs-EKG 4 min nach Belastung

Jahres-Überlebensrate	Ohne	Mit
10	100 %	100 %
20	97,6 \pm 2,4 %	98,0 \pm 1,9 %
30	91,9 \pm 4,5 %	88,9 \pm 5,4 %
40	86,8 \pm 6,5 %	85,4 \pm 6,2 %
50	80,6 \pm 8,5 %	85,4 \pm 6,2 %
60	80,6 \pm 8,5 %	85,4 \pm 6,2 %

Tabelle 20: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach QTc-Zeit im Belastungs-EKG

Das Auftreten von QTc-Zeiten ab 480 ms 4 min nach Belastung ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p = ,888$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen.

Abbildung 22: Überlebenszeit bei Auftreten einer QTc-Zeit größer 480 ms 4 Minuten nach Beginn der Erholungsphase im Belastungs-EKG (Log-Rank-Test: $p = ,888$)



3.2.7 Überlebenszeit bei Auftreten von kongenitaler Taubheit

Es wurde eine Person mit kongenitaler Taubheit erfasst. Diese Person hatte kein kardiales Ereignis.

	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Kongenitale Taubheit	0	,0	1	1
Keine kongenitale Taubheit	29	11,9	214	243
Gesamt	29	11,9	215	244

Tabelle 21: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von kongenitaler Taubheit

Bei Auftreten von kongenitaler Taubheit ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = ,907$) bei der mittleren Überlebensrate.

3.2.8 Überlebenszeit bei Auftreten von Synkope

Während ohne Synkopen 6,4 % der Patienten ein kardiales Ereignis hatten, steigt der Anteil der Ereignisse auf 22,1 % bei aufgetretenen Synkopen. Bei alleiniger Betrachtung der Synkopen ohne Stress konnte bei 18,9 % ein kardiales Ereignis festgestellt werden. Hatten die Patienten Synkopen mit Stress, zeigte sich in 25,4 % der Fälle ein kardiales Ereignis.

	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Synkopen	19	22,1	67	86
Keine Synkopen	10	6,4	147	157
Synkopen mit Stress	17	25,4	50	67
Synkopen ohne Stress	7	18,9	30	37
Gesamt	29	11,9	214	243

Tabelle 22: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von Synkopen

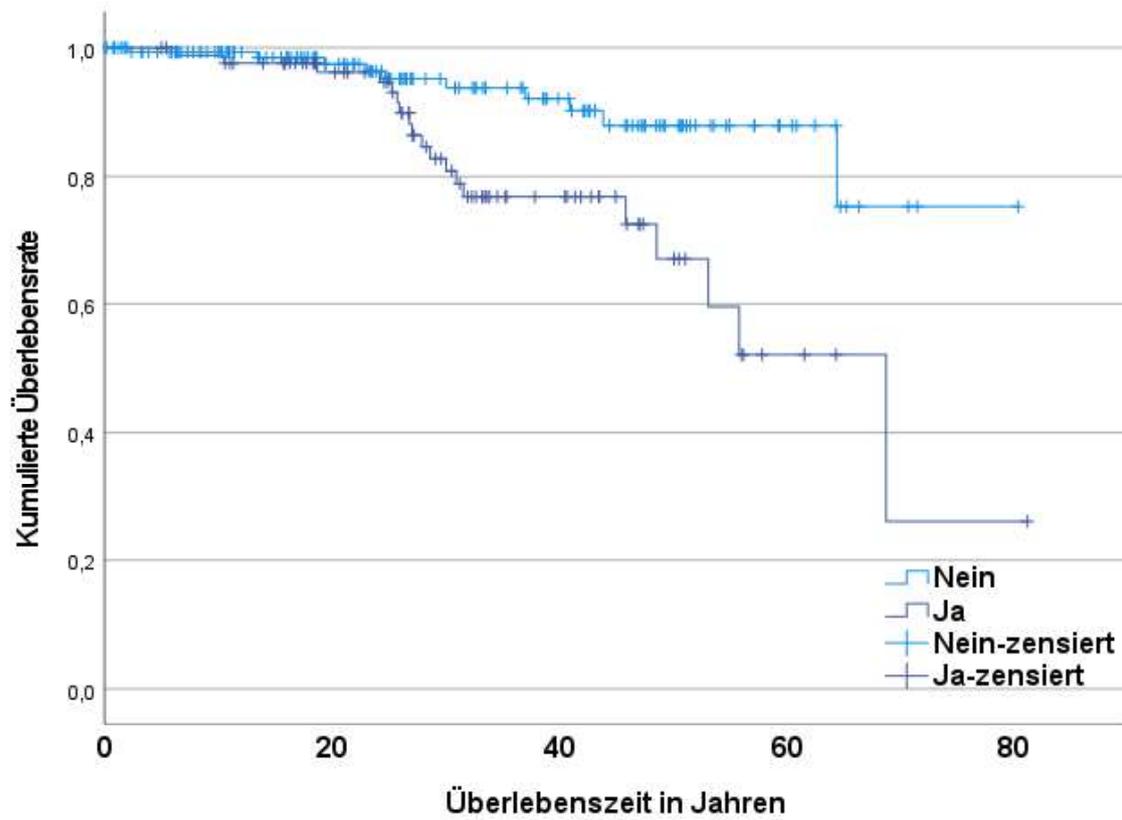
Jahres-Überlebensrate	Ohne	Mit
10	99,3 ± 0,7 %	98,8 ± 1,2 %
20	97,5 ± 1,5 %	96,2 ± 2,2 %
30	95,2 ± 2,1 %	82,2 ± 4,8 %
40	92,1 ± 3,0 %	76,9 ± 5,5 %
50	87,9 ± 4,1 %	67,0 ± 8,2 %
60	87,9 ± 4,1 %	52,1 ± 11,3 %

Tabelle 23: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von Synkopen

Bei Auftreten von Synkopen ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p = ,002$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen. Während Patienten ohne Auftreten von Synkopen eine mittlere Überlebenszeit von 72,30 ($\pm 2,60$) Jahren hatten, verkürzte sich dieser Zeitraum bei Patienten mit Synkopen auf 57,68 ($\pm 4,06$) Jahre.

In der weiteren Differenzierung zeigte sich bei Synkopen ohne Stress kein signifikanter Unterschied ($p = 0,438$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen.

Betrachtet man ausschließlich Synkopen mit Stress, zeigt sich nicht nur ein signifikanter Unterschied ($p < ,001$) für kardiale Ereignisse, es verringert sich weiterhin die mittlere Überlebenszeit bei Auftreten auf 55,74 ($\pm 4,33$) Jahre. Ohne Auftreten von Synkopen mit Stress bleibt eine mittlere Überlebenszeit von 71,81 ($\pm 2,56$) Jahren.

Abbildung 23: Überlebenszeit bei Auftreten von Synkopen (Log-Rank-Test: $p = ,002$)

3.2.9 Überlebenszeit bei Auftreten von Torsades-de-Pointes Tachykardien

Von den 21 Patienten mit Torsades-de-Pointes Tachykardien hatten 61,9 % ein kardiales Ereignis.

	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
TdPT	13	61,9	8	21
Keine TdPT	16	7,1	210	226
Gesamt	29	11,7	218	247

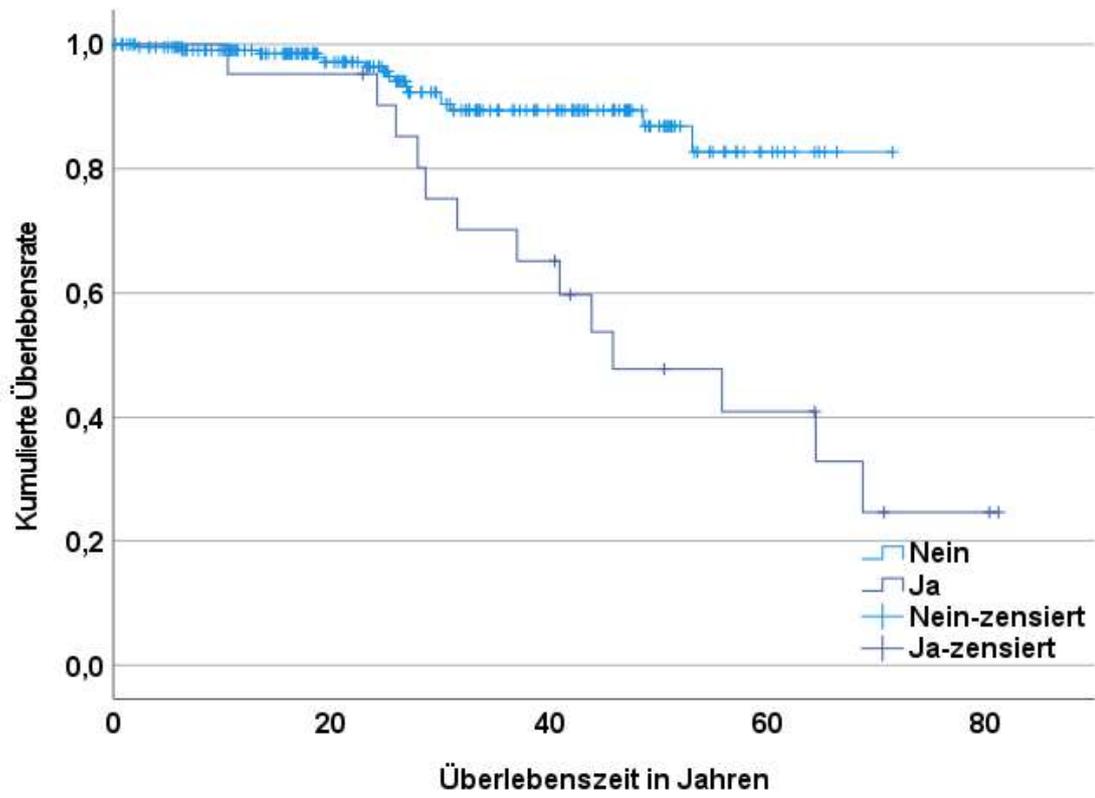
Tabelle 24: Kardiale Ereignisse bei Auftreten von TdPT

Jahres-Überlebensrate	Ohne	Mit
10	99,1 ± ,7 %	100 %
20	97,2 ± 1,3 %	95,2 ± 4,6 %
30	91,4 ± 2,5 %	75,2 ± 9,6 %
40	89,4 ± 2,8 %	65,2 ± 10,6 %
50	86,9 ± 3,7 %	47,8 ± 11,6 %
60	82,7 ± 5,3%	41,0 ± 11,8 %

Tabelle 25: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von TdPT

Beim Auftreten von TdPT ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < ,001$) hinsichtlich des Auftretens von kardialen Ereignissen. Während Patienten ohne Auftreten einer TdPT eine mittlere Überlebenszeit von 65,04 ($\pm 1,56$) Jahren hatten, verkürzte sich dieser Zeitraum bei Patienten mit TdPT auf 51,52 ($\pm 5,18$) Jahre.

Abbildung 24: Überlebenszeit bei Auftreten von Torsades-de-Pointes Tachykardien (Log-Rank-Test: $p < ,001$)



3.2.10 Überlebenszeit bei Auftreten von Long-QT Syndrom in der Familienanamnese

Während bei positiver Familienanamnese für LQTS 9,8 % ein kardiales Ereignis hatten, steigt der Anteil bei negativer Familienanamnese auf 16,2 %.

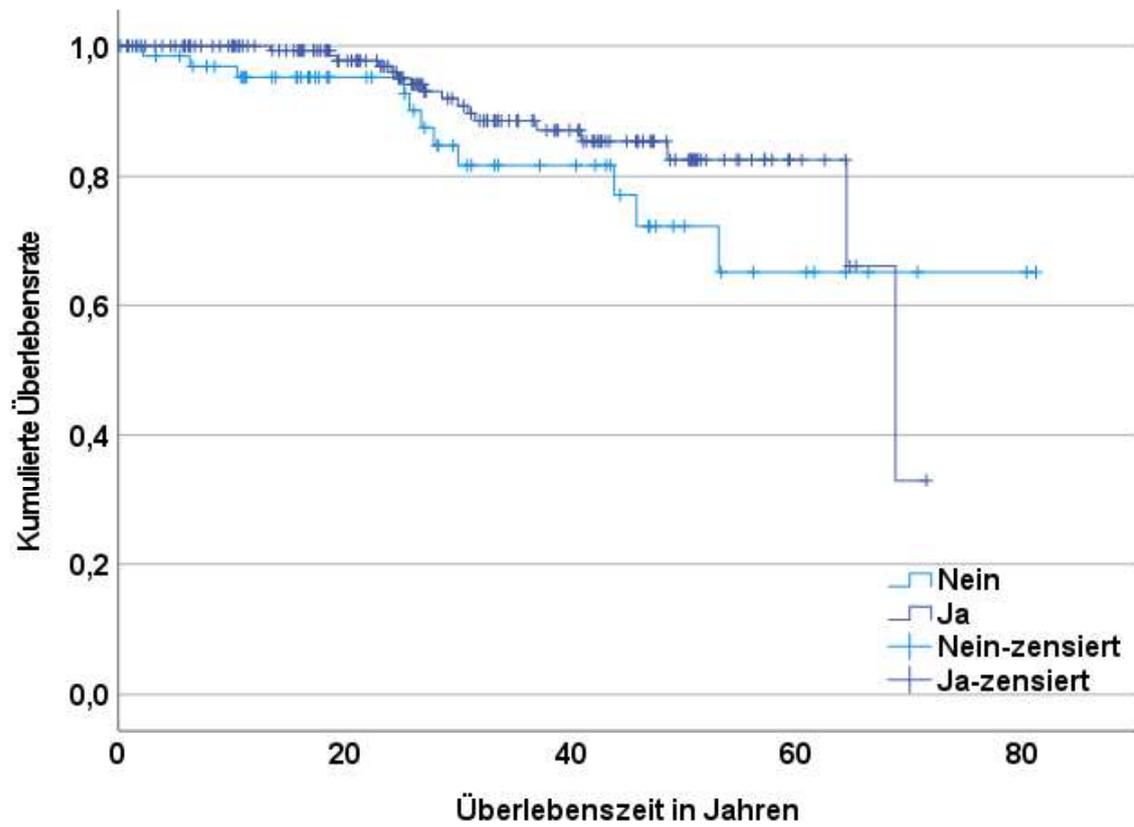
	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Positive Familienanamnese	17	9,8	157	174
Negative Familienanamnese	11	16,2	57	68
Gesamt	28	11,6	214	242

Tabelle 26: Kardiale Ereignisse nach Familienanamnese für LQTS

Jahres-Überlebensrate	Ohne	Mit
10	96,9 ± 2,2 %	100 %
20	95,2 ± 2,7 %	97,7 ± 1,3 %
30	84,7 ± 5,5 %	91,9 ± 2,6 %
40	81,7 ± 6,1 %	87,1 ± 3,4 %
50	72,3 ± 8,2 %	82,5 ± 4,6 %
60	65,1 ± 10,1 %	82,5 ± 4,6 %

Tabelle 27: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von positiver Familienanamnese für LQTS

Die Familienanamnese für Long-QT-Syndrom ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p = ,224$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen.

Abbildung 25: Überlebenszeit nach Familienanamnese für LQTS (Log-Rank-Test: $p = ,224$)

3.2.11 Überlebenszeit bei Auftreten von kardialen Ereignissen unter 30 Jahren in der Familienanamnese

Während bei positiver Familienanamnese für plötzlichen Herztod oder überlebten plötzlichen Herztod unter 30 Jahren 6,1 % ein kardiales Ereignis hatten, verdoppelt sich der Anteil bei negativer Familienanamnese auf 12,4 %.

	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Positive Familienanamnese	2	6,1	31	33
Negative Familienanamnese	26	12,4	183	209
Gesamt	28	11,6	214	242

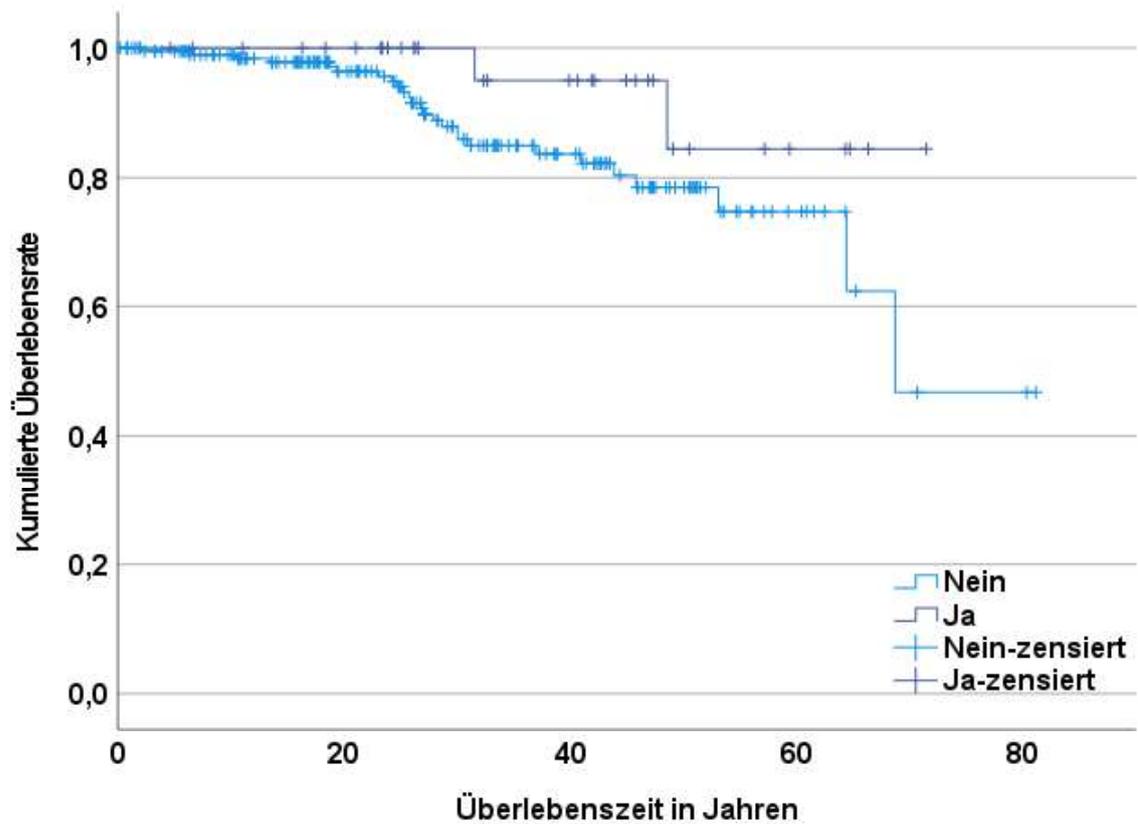
Tabelle 28: Kardiale Ereignisse nach Familienanamnese für (überlebten) plötzlichen Herztod unter 30 Jahren

Jahres-Überlebensrate	Ohne	Mit
10	99,0 ± ,7 %	100 %
20	96,4 ± 1,5 %	100 %
30	87,9 ± 2,9 %	100 %
40	83,7 ± 3,5 %	95,0 ± 4,9 %
50	78,5 ± 4,4 %	84,4 ± 10,9 %
60	74,8 ± 5,5 %	84,4 ± 10,9 %

Tabelle 29: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Auftreten von positiver Familienanamnese für (überlebten) plötzlichen Herztod unter 30 Jahren

Die Familienanamnese für kardiale Ereignisse unter 30 Jahren ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p = ,120$) beim Auftreten von kardialen Ereignissen.

Abbildung 26: Überlebenszeit nach Familienanamnese für kardiale Ereignisse unter 30 Jahren (Log-Rank-Test: $p = ,120$)



3.2.12 Überlebenszeit nach Genetik

LQT-Typ	Kardiales Ereignis	Prozent	Kein kardiales Ereignis	Gesamt
Typ 1	6	8,2	67	73
Typ 2	3	6,7	42	45
Typ 3	4	19,0	17	21
Typ 5	0	,0	12	12
Typ 7	0	,0	5	5
Typ 8	0	,0	1	1
Typ 15	1	50,0	1	2
Negative Genetik	15	18,1	68	83
Gesamt	29	12,0	213	242

Tabelle 30: Kardiale Ereignisse nach Genetik

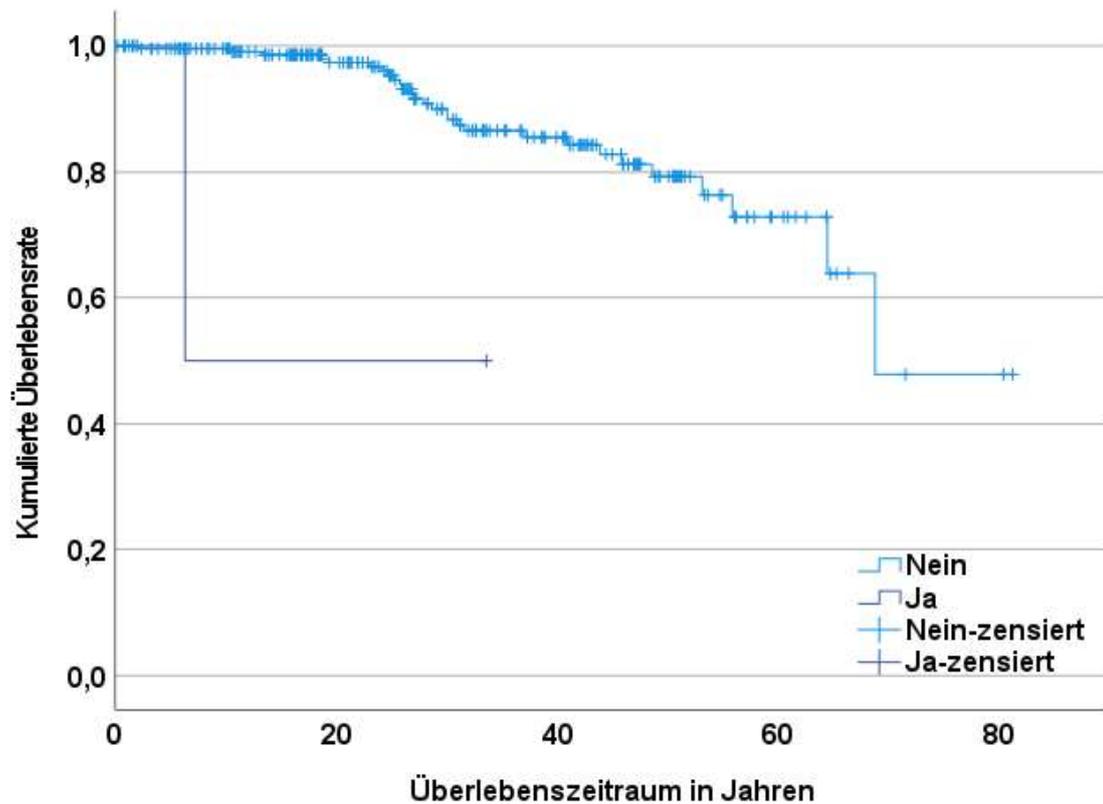
Jahre	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 15	Negative Genetik
10	100 %	100 %	100 %	50,0 ± 35,4 %	98,7 ± 1,3 %
20	96,2 ± 2,6 %	100 %	92,9 ± 6,9 %	50,0 ± 35,4 %	97,4 ± 1,8 %
30	91,3 ± 4,2 %	92,5 ± 5,1 %	85,7 ± 9,4 %	50,0 ± 35,4 %	86,4 ± 4,9 %
40	87,9 ± 5,2 %	92,5 ± 5,1 %	76,2 ± 12,2 %	50,0 ± 35,4 %	79,1 ± 6,0 %
50	81,2 ± 8,1 %	92,5 ± 5,1 %	65,3 ± 14,5 %	50,0 ± 35,4 %	70,5 ± 7,9 %
60	81,2 ± 8,1 %	92,5 ± 5,1 %	65,3 ± 14,5 %	50,0 ± 35,4 %	51,4 ± 13,0 %

Tabelle 31: Überlebensrate der Kaplan-Meyer-Kurve nach Genetik

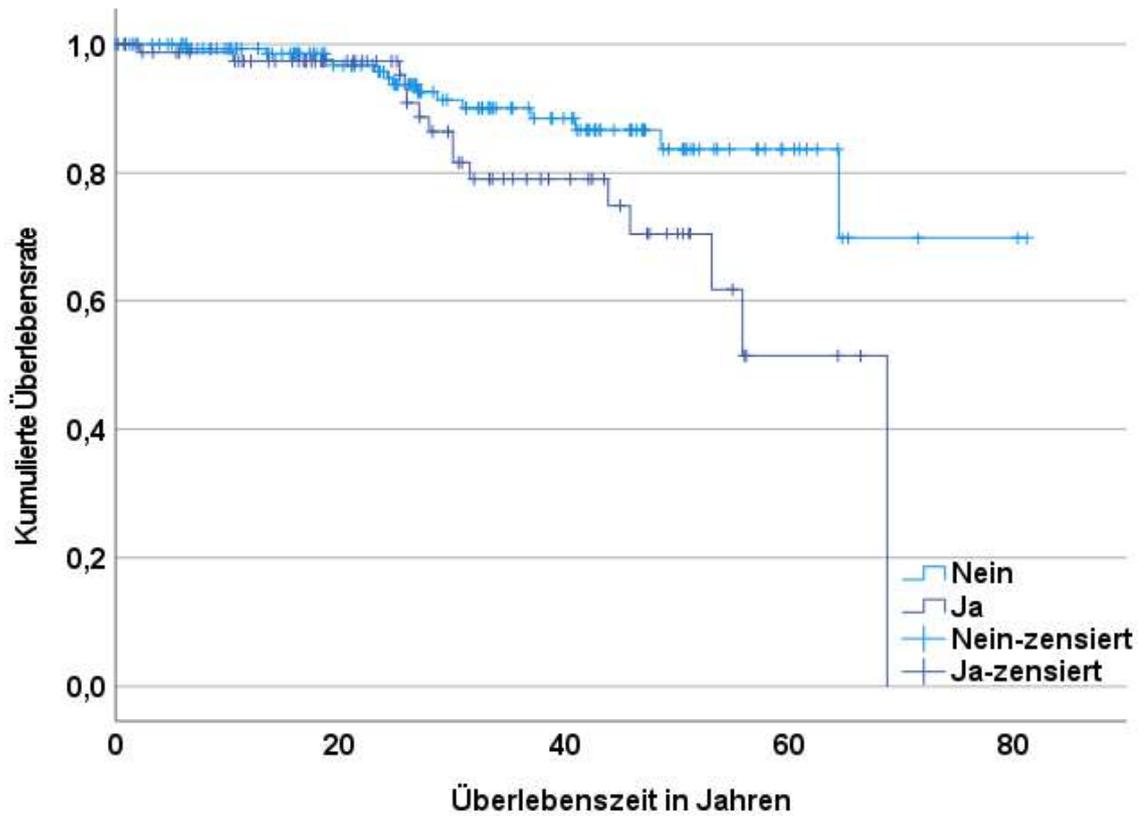
Bei Nachweis von LQT-Typ 1 ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = ,314$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen. 8,2 % der Patienten mit Typ 1 hatten ein kardiales Ereignis. Bei LQT-Typ 2 hatten 6,7 % ein kardiales Ereignis. Bei Nachweis von Typ 2 ergab sich ebenfalls keine Signifikanz ($p = ,149$) für kardiale Ereignisse. Auch bei Nachweis von LQT-Typ 3 zeigt sich keine Signifikanz ($p = ,395$). Der prozentuale Anteil der Patienten mit kardialem Ereignis bei Typ 3 steigt auf 19,0 %.

LQT-Typ 5 wurde bei 12 Patienten nachgewiesen. Es wurde kein kardiales Ereignis registriert. Ebenso wurde bei den 5 Patienten mit LQT-Typ 7 und bei dem Patienten mit LQT-Typ 8 kein kardiales Ereignis nachgewiesen.

Bei zwei Patienten wurde LQT-Typ 15 nachgewiesen. In einem der beiden Fälle wurde ein kardiales Ereignis registriert. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = ,032$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen. Während die mittlere Überlebenszeit ohne Typ 15 bei 65,69 ($\pm 2,82$) Jahren liegt, reduziert sich diese bei Nachweis von LQT-Typ 15 auf 19,94 ($\pm 9,63$) Jahre.

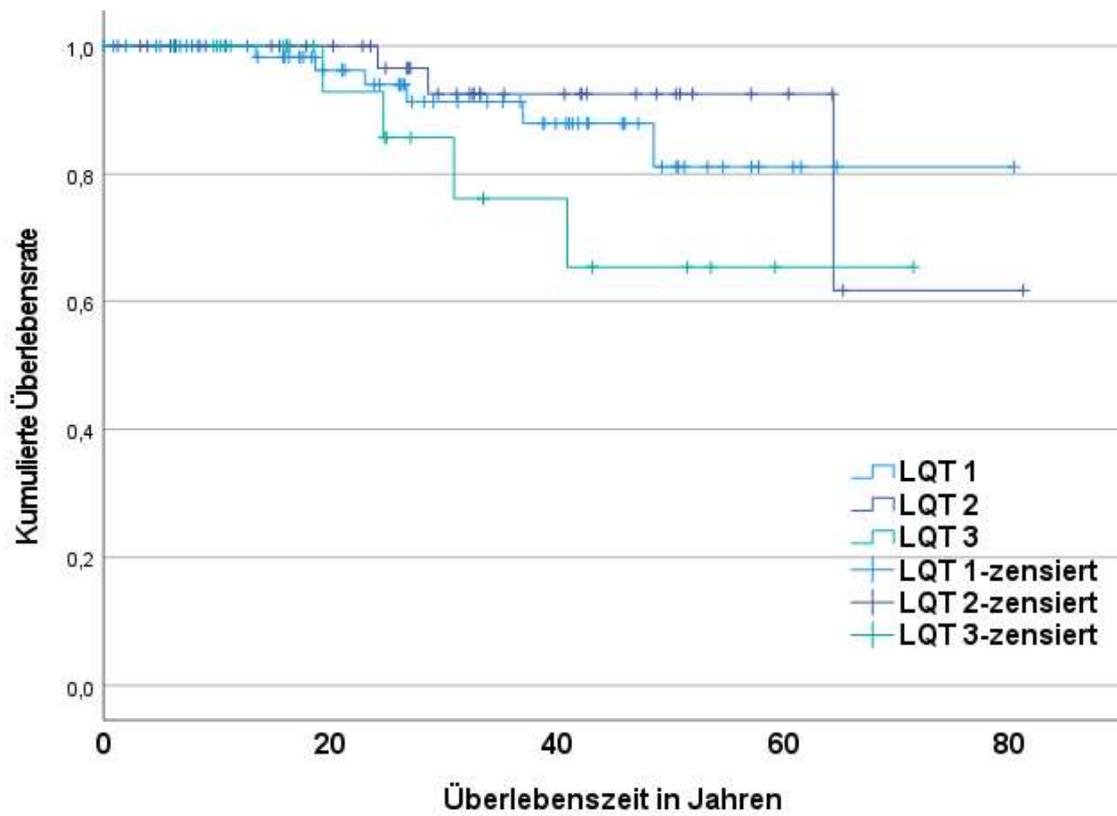
Abbildung 27: Überlebenszeit bei Nachweis von LQT-Typ 15 (Log-Rank-Test: $p = ,032$)

Bei 18,1 % der Patienten mit negativer Genetik wurde ein kardiales Ereignis registriert. Bei diesen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = ,023$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen. Mit negativer Genetik hatten die Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 54,91 ($\pm 3,10$) Jahren. Wurde ein LQT-Subtyp nachgewiesen hatten die Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 70,63 ($\pm 2,94$) Jahren.

Abbildung 28: Überlebenszeit bei negativer Genetik (Log-Rank-Test: $p = ,023$)

Die drei häufigsten Long-QT Subtypen wurden bei 139 Patienten nachgewiesen. Der Vergleich der drei häufigsten Long-QT Subtypen ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p = ,257$) für das Auftreten von kardialen Ereignissen.

Abbildung 29: Überlebenszeit im Vergleich der drei häufigsten Long-QT Subtypen (Log-Rank-Test: $p = ,257$)



4. Diskussion

Auch in dieser Studie wurden die klassischen Risikofaktoren des cLQTS untersucht (siehe Tabelle 3). QTc-Zeit-Verlängerungen im EKG und Symptomatik, wie Synkopen und TdPT zeigten sich auch in diesem Patientenkollektiv als mit einem signifikant erhöhten Risiko verbunden. Die genetischen Subtypen hingegen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei der Risikoeinschätzung. Weitere untersuchte Faktoren wie T-Wellen Alternanzen, die bis dato nicht in die Risikostratifizierung eingepflegt wurden, zeigten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko.

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Alter

Das Alter bei kardialen Ereignissen lag im Durchschnitt bei 30,9 Jahren (siehe Abbildung 14), mit 25. Perzentile bei 23,5 Jahren und 75. Perzentile bei 41,5 Jahren. Kardiale Ereignisse kamen in dieser Population zwischen 2 und 68 Jahren vor. Während Patienten mit LQT-Typ 1 ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse zwischen Geburt und 20.–30. Lebensjahr aufweisen, steigt das Risiko für Patienten mit LQT-Typ 2 von Pubertät bis zum 30.–40. Lebensjahr. Auch bei LQT-Typ 3 erhöht sich das Risiko mit der Pubertät, aber steigt danach über einen undefinierten Zeitraum an (Moss et al. 2007; Priori et al. 2003; Zareba et al. 1998). Da in dieser Studie 57,5 % der Population LQT-Typ 1-3 aufweisen, zeigt sich die kumulative Hauptverteilung zwischen 25. und 75. Perzentile adäquat zu den vorbeschriebenen Patientenkollektiven. Postema et al. beschrieben 2008 das weiter bestehende Risiko für kardiale Ereignisse bei Erkrankten zwischen 40 und 75 Jahren (Postema und Wilde 2008). Dieses persistierende Risiko für kardiale Ereignisse spiegelt sich auch in unserer Population wider.

4.1.2 Geschlecht

Die Patienten verteilten sich auf 33,6 % männlich und 66,4 % weiblich. Moss et al. verglichen 1991 328 Familien, deren Indexpatienten zu 69 % weiblich waren. Betroffene Familienmitglieder gehörten zu 60 % dem weiblichen Geschlecht an (Moss et al. 1991). Zwei der größten erfassten Kohorten mit der Diagnose LQTS wurden in Pavia, Italien und Rochester, New York, USA bis zum Jahr 2018 registriert. In Pavia waren 51,5 % der 1070 Patienten weiblich. In Rochester waren 57,6 % der 1689 Patienten weiblich (Mazzanti et al. 2022). Der Anteil der Patientinnen in dieser Studie liegt somit leicht oberhalb der epidemiologischen Verteilung bei kongenitalem Long-QT-Syndrom. Die Ursache für den abweichenden Geschlechteranteil könnte zum einen in der Unterteilung der LQT-Typen liegen. Während zur Veröffentlichung der Studie von Moss et al. 1991 die Genetik noch in ihren Anfängen lag, handelte es sich bei den zum Vergleich vorliegenden Populationen aus Pavia und New York jeweils ausschließlich um Patienten mit LQT-Typ 1–3. In dieser Studie handelt es sich jedoch zusätzlich um Patienten mit ausschließlich klinischer Diagnosestellung sowie Patienten mit LQT-Typ 5, 7, 8 und 15. Eine weitere Abweichung in der Populationsverteilung könnte im Anteil der Angehörigen und Indexpatienten liegen. Hier ist bei den Vergleichsstudiengruppen aus Pavia und New York keine Verteilung angegeben. Moss et al. beschrieben die Indexpatienten bereits mit einem höheren weiblichen Anteil.

In dieser Überlebenszeitanalyse zeigte sich bei 12,8 % der Frauen ein kardiales Ereignis, während bei 9,6 % der Männer ein kardiales Ereignis registriert wurde. Hier wurde jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = ,574$) errechnet. Mazzanti et al. zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko des weiblichen Geschlechts mit einer Hazard Ratio von 2,23. Hierbei handelte es sich jedoch lediglich um Patienten mit LQT-Typ 1–3 (Mazzanti et al. 2018). Die in dieser Patientengruppe ebenfalls untersuchten Typen 5 und 7 wurden 2020 durch Adler et al. als phänotypisch umstritten für ein klassisches LQTS eingestuft. Bei LQT-Typ 8, welche ebenfalls Teil dieser Patientenpopulation darstellen, fanden sich nur mäßige Hinweise für ein phänotypisch klassisches LQTS (Adler et al. 2020). Somit könnte die fehlende Signifikanz an der unterschiedlichen genetischen Aufteilung liegen und der damit folgenden geringeren Zahl an kardialen Ereignissen. Dagegen spricht der große Anteil von Patienten mit negativer Genetik in dieser Studie, bei denen der Großteil der kardialen Ereignisse auftrat. Da generell jedoch eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von kardialen Ereignissen bei Frauen in dieser Studie erkennbar ist, könnte die fehlende Signifikanz auch durch die geringere Patientenzahl erklärt werden.

4.1.3 Kardiale Ereignisse

In dieser Studie wurden zu den kardialen Ereignissen unter anderem adäquate Schockabgaben eines zuvor implantierten ICD gezählt. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass durch den Defibrillator Rhythmusstörungen vorzeitig limitiert werden. Es ist nicht nachzuvollziehen, ob die Arrhythmie zu einem reanimationspflichtigen Ereignis geführt hätte, oder ob diese selbstlimitierend gewesen wäre.

4.2 Schwartz-Diagnosescore

Die Ursache für die Rechtsverschiebung der Werte des Schwartz-Scores bei Indexpatienten im Vergleich zu ihren Angehörigen (siehe Abbildung 16) liegt in der Vorgehensweise der Diagnostik. Indexpatienten werden auf LQTS getestet, da sie symptomatisch geworden sind. Da es sich bei den Faktoren des Schwartz-Scores um eben diese Symptome handelt, sind die höheren Scores keine Überraschung. Angehörige hingegen werden aufgrund des Familienscreenings erfasst. Sie haben größtenteils zuvor keine oder nur wenig Symptomatik gezeigt.

In beiden Gruppen ergab sich ein prozentual höherer Anteil an Patienten mit einem Schwartz-Score ab 3,5 %, jedoch reduzierte sich dieser Anteil im Vergleich zu Indexpatienten mit 72,3 % im Kollektiv der Angehörigen auf 57,6 %. Hofman et al. beschrieben 2007 eine Diagnosestellung des LQTS durch den Schwartz-Diagnose Score in 57 % der Fälle bei Indexpatienten. In beiden Studien zeigt sich eine klinische Unterdiagnostizierung des LQTS. Hierdurch zeigt sich die Notwendigkeit einer genetische Analyse, insbesondere Angehöriger. (Hofman et al. 2007).

4.2.1 Bradykardie

Eine erfasste Bradykardie zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Auftreten eines kardialen Ereignisses. Bradykardien wurden in unserem Patientenkollektiv über das Ruhe-EKG bestimmt.

Moss et al. 1991 schrieben Patienten mit Bradykardie ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse zu. Allerdings unterschieden sie in ihrer Studie nicht zwischen Probanden mit und ohne Betablocker-Therapie. Betablocker wirken jedoch negativ chronotrop und somit Herzfrequenz erniedrigend. Da hauptsächlich Indexpatienten medikamentös behandelt wurden und diese gleichzeitig

die Hochrisikogruppe für kardiale Ereignisse darstellten, könnte es sich hierbei um eine Scheinkorrelation handeln (Moss et al. 1991). Im Gegensatz dazu wurde in unserem Patientenkollektiv eine Bradykardie nur registriert, wenn zu diesem Zeitpunkt nicht mit Betablockern therapiert wurde. Hier zeigte sich eine Gleichverteilung der Bradykardie bei Indexpatienten und Angehörigen.

Schwartz et al. untersuchten 2001 607 Patienten mit LQT-Typ 1–3 auf das herzfrequenzspezifische Risiko für kardiale Ereignisse bestehend aus plötzlichem Herztod, Herzstillstand und Synkopen. Hierbei fand sich ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse in Ruhe und nachts bei LQT-Typ 2 und -Typ 3, jedoch nicht bei LQT-Typ 1. Ursächlich wird hierfür das deutlich verlängerte QT-Intervall bei langen Zykluslängen, also langsameren Herzfrequenzen, gesehen. Dieses zeigt sich vor allem bei LQT-Typ 3 und vermindert bei LQT-Typ 2. Bei LQT-Typ 1 konnte dieses nicht nachgewiesen werden (Schwartz et al. 2001). Die Beobachtung der kardialen Ereignisse bei LQT-Typ 3 vor allem nachts und in Ruhe zeigt somit das klinische Bild zu dieser Theorie. Inwiefern sich diese Beobachtungen in unserem Studienkollektiv widerspiegeln, bleibt noch zu untersuchen.

4.2.2 Gekerbte T-Wellen

Gekerbten T-Wellen konnten in dieser Studie keine signifikante Erhöhung des Risikos für kardiale Ereignisse zugeschrieben werden.

Cho et al. deklarierten 2015 gekerbte T-Wellen als Risikofaktor für Torsades-de-Pointes. Feststellbar waren diese allerdings nur innerhalb von 24 h vor dem Ereignis. Die gleichen Morphologien waren in den EKGs der Patienten, die mindestens einen Monat zuvor aufgenommen wurden, nicht sichtbar (Cho et al. 2015). In dieser Studie wurden die EKGs zum Teil Jahre vor Ereignis geschrieben. Gekerbte T-Wellen können somit auf ein kurzzeitig gesteigertes Risiko hinweisen, sagen jedoch in unserem Kollektiv nichts über die Langzeitprognose aus.

4.2.3 T-Wellen-Alternanzen

T-Wellen-Alternanzen korrelieren in dieser Studie signifikant mit dem Auftreten von kardialen Ereignissen, wurden jedoch nur bei 3 der 242 untersuchten Probanden registriert. Hierbei handelt es sich ausschließlich um makroskopische T-Wellen-Alternanzen.

Schon 1992 beschrieben Habbab et al. ein erhöhtes Risiko für Herzstillstand bei T-Wellen Alternanzen. Die pathologische Morphologie könnte den Beginn von Torsades-de-Pointes vorausagen (Habbab und el-Sherif 1992). Auch Zareba et al. stellten 1994 eine Erhöhung der kardialen Ereignisse bei T-Wellen-Alternanzen fest, jedoch nicht signifikant (Zareba et al. 1994). 2015 beobachteten Cho et al. eine Häufung der Morphologie bei Patienten mit TdPT. Zum Teil können die Änderungen der T-Wellen-Spannungen nur mit speziellen Geräten erkannt werden. Eine Risikoerhöhung für kardiale Ereignisse kann dieser Art der T-Wellen Alternanzen jedoch noch nicht zugeschrieben werden. Mit den heute zur Verfügung stehenden technischen Hilfsmitteln könnten mehr Fälle von T-Wellen-Alternanzen entdeckt und genauer untersucht werden (Gadage 2018).

4.2.4 QTc-Zeit

Die maximale QTc-Zeit lag in unserem Patientenkollektiv bei 478 ± 45 ms.

Bei einer Kohorte in Pavia, Italien mit 1070 Probanden wurde eine mittlere QTc-Zeit von 469 ± 46 ms erfasst. In einer Kohorte in Rochester, New York, USA wurde eine mittlere QTc-Zeit von 480 ± 51 ms beschrieben. Beide Kohorten beinhalteten Patienten mit LQT-Typ 1–3 (Mazzanti et al. 2022). Somit stimmt die Verteilung der QTc-Zeiten in dieser Studie mit den QTc-Zeiten der großen Kohorten überein.

Es ergab sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für kardiale Ereignisse je länger die maximale QTc-Zeit registriert wurde.

Den Zusammenhang zwischen QTc-Zeit Verlängerung und einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse beschrieben erstmals Moss et al. 1991 (Moss et al. 1991). Sowohl das Risiko für Synkopen und Torsades-de-Pointes Tachykardien als auch Herzstillstand und plötzlicher Herztod erhöhen sich je nach Länge der gemessenen QTc-Zeit. Insbesondere steigt das Risiko ab 500 ms und höher (Cho et al. 2015; Hobbs et al. 2006; Jons et al. 2010; Priori et al. 2003). Priori et al. beschrieben 2003 dieses Risiko auch bei LQT-Typ 1 und -Typ 2. Bei LQT-Typ 3 wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt, da vor allem LQT3 mit hohen QTc-Zeiten charakterisiert ist.

	Ergebnisse	Steinberg et al. 2018
< 500 ms	8,6 %	< 30 %
500–549 ms	12,2 %	< 50 %
550–599 ms	50 %	> 50 %
≥ 600 ms	60 %	> 80 %

Tabelle 32: Prozentualer Anteil der Patienten mit kardialen Ereignissen im Vergleich zur Risikostratifizierung modifiziert und erweitert von Steinberg 2018 nach Guidicessi et Ackerman 2013 (Steinberg 2018).

Der Anstieg des Risikos für kardiale Ereignisse nach kategorialer Einteilung der QTc-Zeit nach Steinberg 2018 spiegelt sich auch in dieser Studie wider. Jedoch wurden in dieser Studie prozentual geringer Anteile an kardialen Ereignissen festgestellt.

4.2.5 QTc-Zeit 4 Minuten nach Belastung

Eine QTc-Zeit ab 480 ms 4 min in der Erholungsphase ergab keinen signifikanten Unterschied für das Risiko eines kardialen Ereignisses.

Bei lediglich 99 der 247 Patienten konnte eine Aussage bezüglich der QTc-Zeit 4 min nach Belastung getroffen werden. Die Ursache dafür liegt zum einen im Untersuchungsaufbau. Wie oben beschrieben wird das Belastungs-EKG auf einem Fahrradergometer ausgeführt. Aufgrund ergonomischer Verhältnisse muss eine Mindestgröße von 160 cm erreicht werden. Kleinere Patienten oder Patienten mit körperlichen Einschränkungen sind zu dieser Untersuchung nicht in der Lage. Ein weiterer Grund liegt in der Schreiblänge des EKGs. Zwar bemerkten Swan et al. schon 1999 den pathologischen Zusammenhang von QTc-Zeit Verlängerungen bei Belastung und Long-QT-Syndrom, aber erst 2011 wurde die QTc-Zeit ≥ 480 ms nach einer Erholungsphase von 4 min als gutes Diagnosekriterium betitelt und als letzter Faktor in den Schwartz-Score mit aufgenommen (Swan et al. 1999; Sy et al. 2011; Schwartz und Crotti 2011). Häufig wurden daher Belastungs-

EKGs vor Erreichen der 4-minütigen Erholungsdauer abgebrochen und waren somit für diese Untersuchung nicht verwertbar.

Sy et al. beschrieben eine QTc-Zeit Verlängerung bei Belastung sowie 4 min nach Erholung in ihrem Studienkollektiv aus Patienten mit LQT-Typ 1 und -Typ 2. Bei Typ 1 fiel diese Verlängerung während und nach Belastung besonders auf (Sy et al. 2011). Schwartz et al. sahen die Ursache der starken Ausprägung in LQT-Typ 1 in der Funktionseinschränkung des I_{Ks} -Kanals, welcher eine physiologische QT-Verkürzung bei erhöhten Herzfrequenzen bedingen sollte. Bei LQT-Typ 3 verursachten Tachykardien tendenziell verkürzte QT-Intervalle (Schwartz et al. 2001). Es bleibt also zu untersuchen, inwiefern das Risiko für ein kardiales Ereignis, abhängig von den genetischen Subtypen, durch ein Belastungs-EKG vorauszusagen ist.

4.2.6 Kongenitale Taubheit

Kongenitale Taubheit wurde bei einem Patienten angegeben, jedoch wurde keine genetische Analyse bei diesem Patienten durchgeführt. Es trat kein kardiales Ereignis bei diesem Patienten auf. Aufgenommen wurde dieser Faktor in den Schwartz-Score, um Fälle von JLNS, also homozygote LQT1-Patienten, zu registrieren. In diesem Patientenkollektiv wurde keine solche Mutation nachgewiesen. Etwa in einem von 500 cLQTS-Fällen kommt eine Erkrankung mit JLNS vor (Giudicessi und Ackerman 2013c). Da unser Kollektiv aus 247 Patienten besteht, ist ein Nichtauftreten von kongenitaler Taubheit im direkten Zusammenhang mit der LQT-Erkrankung wahrscheinlich.

4.2.7 Synkopen

Bei Indexpatienten wurden signifikant häufiger Synkopen festgestellt. Insbesondere stressinduzierte Synkopen zeigten signifikante Unterschiede. Während 38,4 % der Indexpatienten eine stressinduzierte Synkope aufwiesen, reduzierte sich der Anteil bei Angehörigen auf lediglich 11,3 %. Synkopen stellten ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardialen Ereignissen dar. In der genaueren Betrachtung konnte Synkopen ohne Stress kein erhöhtes Risiko zugeschrieben werden, jedoch insbesondere Synkopen mit Stress erhöhten das Risiko signifikant. Hier kam es in 25,4 % der Fälle zu einem kardialen Ereignis.

Der erhöhte Anteil an Synkopen in der Gruppe der Indexpatienten liegt vermutlich daran, dass eine Erfassung der Indexpatienten nur dann geschieht, wenn diese eine Symptomatik aufweisen. Hierzu gehört neben den EKG-Auffälligkeiten die klinische Symptomatik aus TdPT, kongenitaler Taubheit und Synkopen. Synkopen stellen in mehr als 80 % der Fälle das erste klinische Merkmal dar (Moss et al. 1991; Zareba et al. 1998). Angehörige hingegen müssen keine Symptomatik aufweisen. Ihre Erfassung erfolgt hauptsächlich über die genetische Analyse.

Synkopen im Kontext eines Long-QT Syndroms sind ein bekannter Risikofaktor für TdPT, Herzstillstand und plötzlichen Herztod. Sie korrelieren mit körperlichem, emotionalem und auditorischem Stress (Moss et al. 1991; Cho et al. 2015; Hobbs et al. 2006).

Wie oben beschrieben gehen die inhomogenen Verlängerungen der Aktionspotentialdauer in Torsades-de-Pointes über. Das klinische Bild sind Schwindel, Übelkeit und Synkopen. Wichtig ist hierbei die Unterscheidung zwischen arrhythmogenen Synkopen und Synkopen anderer Genese. Nicht stressinduzierte Synkopen sind schwieriger einzustufen. Es kommt häufiger zur fehlerhaften Kategorisierung, womit die fehlende Signifikanz bei Synkopen ohne Stress erklärbar wäre.

4.2.8 Torsades-de-Pointes Tachykardien

Torsades-de-Pointes Tachykardien wurden ausschließlich bei Indexpatienten registriert. Sie stellen einen signifikanten Risikofaktor dar. In 61,9 % der Fälle kam ein kardiales Ereignis vor.

TdPT sind häufig selbstlimitierend, können aber auch in einigen Fällen zu Kammerflimmern degenerieren und somit in ein reanimationspflichtiges Ereignis übergehen. Da kardiale Ereignisse mit einem erhöhten Risiko für weitere kardiale Ereignisse verbunden sind, lässt sich vermuten, dass bei TdPT ebenfalls das Risiko für nachkommende lebensbedrohliche Ereignisse erhöht ist (Moss et al. 1991; Drew et al. 2010).

4.2.9 Familienanamnese für LQTS

Für die Überlebenszeitanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied bei positiver Familienanamnese für LQTS, jedoch zeigte sich eine Tendenz, dass eine positive Familienanamnese seltener zu kardialen Ereignissen führt. Zunächst lässt diese Tatsache vermuten, dass es sich hierbei um einen protektiven Faktor handeln könnte. Eine positive Familienanamnese für LQTS wurde jedoch mit 96,9 % signifikant häufiger in der Gruppe der Angehörigen registriert. Indexpatienten hatten lediglich in 54,9 % der Fälle eine positive Familienanamnese für LQTS.

Moss et al. beschrieben 1991 eine Häufung kardialer Ereignisse wie Synkopen, plötzlicher Herztod und reanimationspflichtige Ereignisse bei Indexpatienten. Sie erklärten dieses Phänomen dadurch, dass ein erstes Familienmitglied meistens aufgrund von Synkopen untersucht wurde. Synkopen erhöhen das Risiko für folgende kardiale Ereignisse (Moss et al. 1991).

Auch in unsere Studie wurden Indexpatienten zum Großteil aufgrund kardialer Ereignisse wie Synkopen, reanimationspflichtiges Ereignis oder sogar plötzlicher Herztod untersucht. Alle diese Faktoren stechen in dieser und weiteren Studien als Risikofaktoren hervor. Angehörige wurden auch ohne entsprechende Symptomatik genetisch getestet. Weitere Risikofaktoren kamen in dieser Gruppe also seltener vor.

In der Gruppe der Angehörigen würde man zunächst davon ausgehen, dass per Definition die positive Familienanamnese für LQTS bei 100 % liegen müsste. In einzelnen Fällen wurde jedoch bei einem Indexpatienten eine Sequenzvariante, also eine potenziell zukünftig als pathogen definierbare Mutation festgestellt. Die in diesem Fall untersuchten Angehörigen, welchen entweder durch weitere pathogene Mutationen oder andere Kriterien ein LQTS diagnostiziert wurde, hatten somit keine positive Familienanamnese für LQTS.

Grundsätzlich ist die positive Familienanamnese für LQTS abhängig von der Größe der Familie und deren Bereitschaft eine Testung durchführen zu lassen. Ihnen kann maximal die gleiche genetische Mutation zugeschrieben werden, welche wiederum einem individuellen Risiko unterliegt.

4.2.10 Familienanamnese für plötzlichen Herztod unter 30 Jahre

Die Familienanamnese für plötzlichen Herztod unter 30 Jahre zeigte eine ähnliche Ergebniskonstellation wie die oben beschriebene Familienanamnese für LQTS. Auch hier zeigte sich kein ausreichendes Signifikanzniveau, jedoch zeigten sich doppelt so häufig kardiale Ereignisse bei Patienten ohne Familienangehörige, die vor dem 30. Lebensjahr ein kardiales Ereignis erlitten hatten. Auch bei diesem Faktor zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Indexpatienten mit lediglich 9,0 % positivem Nachweis und Angehörigen, welchen in 20,4 % der Fälle eine positive Familienanamnese nachgewiesen werden konnte.

Bei Indexpatienten wurden also seltener Familienangehörige mit kardialen Ereignissen gefunden. Grund hierfür könnte sein, dass Angehörige aufgrund eines erkrankten Familienmitglieds untersucht wurden. Bei fast jedem Angehörigen liegt also ein Indexpatient als Familienmitglied vor. Bei Indexpatienten wurde signifikant häufiger ein kardiales Ereignis vor dem 30. Lebensjahr nachgewiesen (siehe Tabelle 6). Somit steigt die Wahrscheinlichkeit einer positiven Familienanamnese bei Angehörigen.

4.3 Genetik

In 57,5 % der Fälle wurde einer der drei häufigsten Subtypen festgestellt. LQT-Typ 1 wurde in 30,2 %, Typ 2 in 18,6 % und Typ 3 in 8,7 % der Fälle diagnostiziert. Schwartz et al. beschrieben 2001 einen prozentualen Anteil der Subtypen 1–3 zwischen 60 % und 75 %. Somit liegt die Verteilung in unserem Patientenkollektiv leicht unterhalb. Hier wurde weiter in 30–35 % mit Typ 1, 25–30 % mit Typ 2 und 5–10 % mit Typ 3 unterteilt. LQT-Typ 2 liegt somit in unserem Patientenkollektiv unterhalb dem in der Literatur beschriebenen prozentualen Anteil (Schwartz et al. 2001).

Der Anteil der Patienten mit negativer Genetik lag bei 9,1 %. Bei 25,2 % der Patienten wurden zwar Mutationen in den jeweiligen Genen nachgewiesen, jedoch ist diesen bis dato keine Pathogenität zuzuschreiben. Beschrieben werden etwa 20 % der Fälle als rein klinische Diagnose ohne pathogenen Mutationsnachweis (Giudicessi und Ackerman 2013b). Indexpatienten wurden initial mit Sanger-Sequenzierung der drei häufigsten Long-QT-Typen genetisch untersucht. Je nach Zeitpunkt der genetischen Analyse wurden weitere Subtypen mituntersucht. In den jüngeren Fällen wurde auch Next-Generation Sequencing angewendet. Angehörige wurden meist nur auf die bei den Indexpatienten nachgewiesene Mutation untersucht. Durch die unterschiedliche Erfassung der Genetik können einzelne Mutationen übersehen worden sein, die nach dem aktuellen Stand als pathogen gelten. Hierbei könnten zum Teil Patienten fälschlich aus der Studie ausgeschlossen worden sein. Da auch mehrere Gene pathogene Mutationen enthalten können, ist eine nur teilweise erfasste Subtypisierung möglich.

Bei 18,1 % der Patienten ohne Mutationsnachweis wurde ein kardiales Ereignis registriert. Bei diesen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Auftreten von kardialen Ereignissen. Ursache hierfür könnte die Art der Diagnosestellung sein. Ohne Mutationsnachweis müssen die Patienten entweder eine ausreichend lange QTc-Zeit oder ein erhöhtes Risiko im Schwartz-Score und somit eine Symptomatik aufweisen. Wie in den vorigen Kapiteln beschrieben erhöhen diese Merkmale das Risiko für ein kardiales Ereignis.

Im unmittelbaren Vergleich der drei häufigsten Subtypen 1–3 zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das Auftreten eines kardialen Ereignisses. Jedoch ist eine Tendenz zu erahnen. 8,2 % der Patienten mit LQT-Typ 1 erlitten ein kardiales Ereignis. Bei LQT-Typ 2 verringerte sich der Anteil auf 6,7 %, hingegen lag der Anteil bei LQT-Typ 3 bei 19,0 %.

Hobbs et al. fanden in ihrer Studie zu Kindern und Jugendlichen in der Gruppe der Älteren von 10–20 Jahren keine statistisch signifikanten Risikounterschiede bezüglich der Genotypen. Hingegen registrierten Priori et al., dass die Inzidenz eines ersten kardialen Ereignisses vor dem Alter von 40 Jahren und vor Beginn der Therapie bei Patienten mit LQT-Typ 1 (30 %) geringer war als bei Patienten mit LQT-Typ 2 (46 %) oder bei denen mit LQT-Typ 3 (42 %) (Hobbs et al. 2006; Priori et al. 2003). Auch in der aktuellen Risikoeinschätzung (siehe Tabelle 3) spielt die Genotypisierung eine wichtige Rolle. Während bei LQT-Typ 1 und -Typ 2 nach Alter, Geschlecht und bestimmten Mutationen unterschieden wird, steigt das Risiko bei LQT-Typ 3 unabhängig von

diesen Variablen auf ein mittleres Risiko. Auch in diesem Patientenkollektiv könnte man tendenziell LQT-Typ 3 das höchste Risiko unter diesen Subtypen zuschreiben.

Bei Patienten mit LQT-Typ 5, -Typ 7 und -Typ 8 konnte in diese Studie kein kardiales Ereignis registriert werden, wobei die Population bei Typ 8 aus lediglich einer Person bestand. Adler et al. hinterfragten 2020 die Pathogenität aller Subtypen. Typ 1–3 wurden als definitive Gene für typisches LQTS deklariert. Typ 5 und 7 wurden als umstritten eingestuft. LQT8 hatte einen moderaten Beweis LQTS zu verursachen (Adler et al. 2020).

Der bei 2 Patienten nachgewiesene LQT-Typ 15 zeigte mit 50 % in unserer Studie eine signifikante Erhöhung des Risikos für kardiale Ereignisse. Bei Subtyp 15 bestand laut Adler et al. 2020 ein starker Hinweis für eine Kausalität mit LQTS, jedoch mit atypischen Merkmalen. Boczek et al. beschrieben 2016 eine hohe Neigung zu Herzstillstand und plötzlichem Herztod (Adler et al. 2020; Boczek et al. 2016). Ob das Risiko tatsächlich bei 50 % liegt, ist bei der geringen Anzahl an Patienten zu bezweifeln.

Schlussendlich bleibt vor allem fraglich, welche Rolle die genetischen Subtypen unabhängig der 3 häufigsten LQT-Typen für das Risiko eines kardialen Ereignisses spielen. Ursächlich hierfür sind zum einen die niedrigeren Inzidenzen, welche eine statistisch relevante Untersuchung erschweren. Zum anderen sind die genetischen Subtypen zum Teil erst seit wenigen Jahren bekannt und bedürfen noch einer gewissen Zeit an Datenerfassung und anschließender Analyse.

4.4 Studienlimitation

Die Studie unterliegt einigen strukturellen Einschränkungen. Die Datenerfassung wurde retrospektiv statistisch, hauptsächlich durch Akteneinsicht durchgeführt. Das Design einer retrospektiven Single-Center Registerstudie stellt die Hauptlimitation der Untersuchung dar.

Eine mögliche Variable der Messungengenauigkeit stellt die Untersuchung der Faktoren der kardialen Ereignisse und der Familienanamnese dar. Sie wurden anamnestisch erfasst und größtenteils retrospektiv den Akten entnommen. Diese indirekte und vom Patienten abhängige Erfassung der Daten kann zu einer inkompletten oder fälschlichen Datenregistrierung führen.

4.5 Risikoeinschätzung

Für die Einschätzung des Risikos zeigt sich auch in dieser Studie ein Alterspeak zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Während in der aktuellen Risikoeinschätzung das weibliche Geschlecht als ein Risikofaktor zählt, kann in dieser Studie zwar tendenziell ein erhöhtes Risiko im weiblichen Kollektiv erahnt, jedoch nicht signifikant bestätigt werden.

Die Familienanamnese ist einer der Faktoren, welcher bis dato am wenigstens auf eine Aussagekraft bezüglich der individuellen Risikos eines Patienten untersucht wurde. Der Familienanamnese, sowohl bezüglich der Familienangehörigen mit LQTS als auch der plötzlichen Herztode, kann in dieser Kohorte keine Bedeutung zugemessen werden. Diese Erkenntnis spielt vor allem eine wichtige Rolle bei der Patientenkommunikation. Besorgte Familienmitglieder können hinsichtlich vermehrter Ereignisse in der Familie und dem damit nicht erhöhten Risiko des Individuums aufgeklärt werden.

Bei den durch das EKG erfassten Parametern ist die Rolle des Belastungs-EKGs weiterhin unklar und bedarf einer genaueren Untersuchung abhängig der genetischen Subtypen. Bradykardie und

gekerbte T-Wellen spielten ebenfalls keine besondere Rolle. Eine signifikante Erhöhung des Risikos kann den T-Wellen-Alternanzen zugeschrieben werden. Hierbei ist bisher jedoch nur eine Aussage bezüglich makroskopischer T-Wellen-Alternanzen zu treffen. Unumstritten ist der Anstieg des Risikos proportional zur Länge der QTc-Zeit in Ruhe.

Auch in dieser Studie bestätigte sich, dass klinische Symptomatik, wie Synkopen, insbesondere stressinduzierte Genese und Torsades-de-Pointes-Tachykardien das Risiko für kardiale Ereignisse erhöhen. Die Risikoerhöhung bei kongenitaler Taubheit, ohne Berücksichtigung der Genetik, ist nicht gegeben.

Die genetische Analyse spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Risikoeinschätzung. Während einer negativen Genetik hauptsächlich durch die klinische Diagnosesicherung ein erhöhtes Risiko zugesprochen wird, zeigt sich wie in vorherigen Studien ein tendenziell erhöhtes Risiko bei den häufigsten LQT-Typen 1–3 im Vergleich zu Typ 5, 7 und 8. Typ 15 wird ebenfalls eine erhöhte Neigung zu kardialen Ereignissen zugesprochen, wie ausgeprägt diese tatsächlich ist, bleibt jedoch zu hinterfragen.

In dieser Studie bestätigt sich die allgemeine Auffassung der Bedeutsamkeit von QTc-Zeit und kardialen Ereignissen für die Entscheidungsfindung einer adäquaten Therapie. Jedoch sollte man auch bedenken, ob es sich bei dem kardialen Ereignis um eine TdPT, eine stressinduzierte Synkope oder eine nicht stressinduzierte Synkope handelt. Des Weiteren sollten Auffälligkeiten der EKG-Morphologie wie T-Wellen Alternanzen mit in die Entscheidungsfindung der Therapie einfließen.

Um für die seltene Erkrankung LQTS mittel- und langfristig belastbare Aussagen zur Risikostratifizierung für kardiale Ereignisse erheben zu können sind standardisierte Erhebungen retrospektiver Daten ebenso wie ein langfristiges prospektives Follow-up in spezialisierten Zentren unerlässlich. Die einzelnen spezialisierten Zentren müssen sich darüber hinaus auch auf lokaler, nationaler und internationaler Ebene vernetzen, um dieses ambitionierte Ziel zu erreichen und die Patientenversorgung zu verbessern. Seit 2022 beteiligt sich das LMU-Klinikum im Rahmen des European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart) an einer vielversprechenden Initiative.

5. Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- Ackerman, Michael J.; Tester, David J.; Porter, Co-Burn J. (1999): Swimming, a Gene-Specific Arrhythmogenic Trigger for Inherited Long QT Syndrome. In: *Mayo Clinic Proceedings* 74 (11), S. 1088–1094. DOI: 10.4065/74.11.1088.
- Ackerman, Michael J.; Zipes, Douglas P.; Kovacs, Richard J.; Maron, Barry J. (2015): Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. In: *Circulation* 132 (22), e326-9. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000246.
- Adler, Arnon; Novelli, Valeria; Amin, Ahmad S.; Abiusi, Emanuela; Care, Melanie; Nannenber, Eline A. et al. (2020): An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. In: *Circulation* 141 (6), S. 418–428. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132.
- Bazett, Henry C. (1997): An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. In: *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2 (2), S. 177–194. DOI: 10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x.
- Beckmann, Britt M.; Scheiper-Welling, Stefanie; Wilde, Arthur A. M.; Kääb, Stefan; Schulze-Bahr, Eric; Kaufenstein, Silke (2021): Clinical utility gene card for: Long-QT syndrome. In: *European journal of human genetics : EJHG*. DOI: 10.1038/s41431-021-00904-y.
- Bennett, Matthew T.; Gula, Lorne J.; Klein, George J.; Skanes, Allan C.; Yee, Raymond; Leong-Sit, Peter et al. (2014): Effect of beta-blockers on QT dynamics in the long QT syndrome: measuring the benefit. In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 16 (12), S. 1847–1851. DOI: 10.1093/euro-pace/euu086.
- Bennett, P. B.; Yazawa, K.; Makita, N.; George, A. L. (1995): Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. In: *Nature* 376 (6542), S. 683–685. DOI: 10.1038/376683a0.
- Boczek, Nicole J.; Gomez-Hurtado, Nieves; Ye, Dan; Calvert, Melissa L.; Tester, David J.; Kryshtal, Dmytro et al. (2016): Spectrum and Prevalence of CALM1-, CALM2-, and CALM3-Encoded Calmodulin Variants in Long QT Syndrome and Functional Characterization of a Novel Long QT Syndrome-Associated Calmodulin Missense Variant, E141G. In: *Circulation. Cardiovascular genetics* 9 (2), S. 136–146. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001323.
- Cho, Min Soo; Nam, Gi-Byoung; Kim, Yong-Guin; Hwang, Ki-Won; Kim, Yoo Ri; Choi, HyungOh et al. (2015): Electrocardiographic predictors of bradycardia-induced torsades de pointes in patients with acquired atrioventricular block. In: *Heart rhythm* 12 (3), S. 498–505. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.11.018.
- Chockalingam, Priya; Crotti, Lia; Girardengo, Giulia; Johnson, Jonathan N.; Harris, Katy M.; van der Heijden, Jeroen F. et al. (2012): Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60 (20), S. 2092–2099. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.046.

- Choi, Grace; Kopplin, Laura J.; Tester, David J.; Will, Melissa L.; Haglund, Carla M.; Ackerman, Michael J. (2004): Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. In: *Circulation* 110 (15), S. 2119–2124. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144471.98080.CA.
- Chouabe, C. (2000): Novel mutations in KvLQT1 that affect I_{Ks} activation through interactions with I_{K1}. In: *Cardiovascular Research* 45 (4), S. 971–980. DOI: 10.1016/S0008-6363(99)00411-3.
- Crotti, Lia; Celano, Giuseppe; Dagradi, Federica; Schwartz, Peter J. (2008): Congenital long QT syndrome. In: *Orphanet J Rare Dis* 3 (1), S. 18. DOI: 10.1186/1750-1172-3-18.
- Curran, Mark E.; Splawski, Igor; Timothy, Katherine W.; Vincen, G. Michael; Green, Eric D.; Keating, Mark T. (1995): A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. In: *Cell* 80 (5), S. 795–803. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90358-5.
- Davignon, André; Rautaharju, Pentti; Boisselle, Edna; Soumis, François; Mégélas, Marguerite; Choquette, André (1980): Normal ECG standards for infants and children. In: *Pediatr Cardiol* 1 (2), S. 123–131. DOI: 10.1007/BF02083144.
- Deneke, T.; Borggrefe, M.; Hindricks, G.; Kirchhof, P.; Kuck, K.-H.; Stellbrink, C.; Eckardt, L. (2017): Kommentar zu den ESC-Leitlinien 2015 „Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes“. In: *Kardiologie* 11 (1), S. 27–43. DOI: 10.1007/s12181-016-0115-z.
- Dessertenne, F. (1966): La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. In: *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 59 (2), S. 263–272.
- Drew, Barbara J.; Ackerman, Michael J.; Funk, Marjorie; Gibler, W. Brian; Kligfield, Paul; Menon, Venu et al. (2010): Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. In: *Circulation* 121 (8), S. 1047–1060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
- el-Sherif, N.; Caref, E. B.; Yin, H.; Restivo, M. (1996): The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. In: *Circulation research* 79 (3), S. 474–492. DOI: 10.1161/01.res.79.3.474.
- el-Sherif, N.; Chinushi, M.; Caref, E. B.; Restivo, M. (1997): Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis of ventricular tridimensional activation patterns. In: *Circulation* 96 (12), S. 4392–4399. DOI: 10.1161/01.cir.96.12.4392.
- el-Sherif, N.; Fozzard, H. A.; Hanck, D. A. (1992): Dose-dependent modulation of the cardiac sodium channel by sea anemone toxin ATXII. In: *Circulation research* 70 (2), S. 285–301. DOI: 10.1161/01.res.70.2.285.
- el-Sherif, N.; Turitto, G. (1999): The long QT syndrome and torsade de pointes. In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 22 (1 Pt 1), S. 91–110. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00305.x.
- el-Sherif, N.; Zeiler, R. H.; Craelius, W.; Gough, W. B.; Henkin, R. (1988): QTU prolongation and polymorphic ventricular tachyarrhythmias due to bradycardia-dependent early afterdepolarizations. Afterdepolarizations and ventricular arrhythmias. In: *Circulation research* 63 (2), S. 286–305. DOI: 10.1161/01.res.63.2.286.

Epstein, Andrew E.; DiMarco, John P.; Ellenbogen, Kenneth A.; Estes, N. Mark A.; Freedman, Roger A.; Gettes, Leonard S. et al. (2008): ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. In: *Circulation* 117 (21). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189742.

Gadage, Siddharth Narayan (2018): T-wave alternans in long QT syndrome. In: *Annals of Pediatric Cardiology* 11 (2), S. 219–221. DOI: 10.4103/apc.APC_112_17.

Giudicessi, John R.; Ackerman, Michael J. (2012): Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias--diagnosis and therapy. In: *Nature reviews. Cardiology* 9 (6), S. 319–332. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.3.

Giudicessi, John R.; Ackerman, Michael J. (2013a): Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. In: *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* 161 (1), S. 1–14. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.08.005.

Giudicessi, John R.; Ackerman, Michael J. (2013b): Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. In: *Current problems in cardiology* 38 (10), S. 417–455. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001.

Giudicessi, John R.; Ackerman, Michael J. (2013c): Prevalence and potential genetic determinants of sensorineural deafness in KCNQ1 homozygosity and compound heterozygosity. In: *Circulation. Cardiovascular genetics* 6 (2), S. 193–200. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.112.964684.

Goldberger, Jeffrey J.; Cain, Michael E.; Hohnloser, Stefan H.; Kadish, Alan H.; Knight, Bradley P.; Lauer, Michael S. et al. (2008): American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (14), S. 1179–1199. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.003.

Goldenberg, Ilan; Moss, Arthur J.; Zareba, Wojciech; McNitt, Scott; Robinson, Jennifer L.; Qi, Ming et al. (2006): Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 17 (11), S. 1161–1168. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00587.x.

Habbab, M. A.; el-Sherif, N. (1992): TU alternans, long QTU, and torsade de pointes: clinical and experimental observations. In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 15 (6), S. 916–931. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb03082.x.

Hobbs, Jenny B.; Peterson, Derick R.; Moss, Arthur J.; McNitt, Scott; Zareba, Wojciech; Goldenberg, Ilan et al. (2006): Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. In: *JAMA* 296 (10), S. 1249–1254. DOI: 10.1001/jama.296.10.1249.

Hofman, Nynke; Wilde, Arthur A. M.; Kääb, Stefan; van Langen, Irene M.; Tanck, Michael W. T.; Mannens, Marcel M. A. M. et al. (2007): Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? In: *European heart journal* 28 (5), S. 575–580. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl355.

Holland, J. J. (1993): Cardiac arrest under anaesthesia in a child with previously undiagnosed Jervell and Lange-Nielsen syndrome. In: *Anaesthesia* 48 (2), S. 149–151. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1993.tb06857.x.

- Jervell, Anton; Lange-Nielsen, Fred (1957): Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. In: *American Heart Journal* 54 (1), S. 59–68. DOI: 10.1016/0002-8703(57)90079-0.
- Jons, Christian; Moss, Arthur J.; Goldenberg, Ilan; Liu, Judy; McNitt, Scott; Zareba, Wojciech et al. (2010): Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. In: *Journal of the American College of Cardiology* 55 (8), S. 783–788. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.042.
- Karow, Thomas (2020): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2021. Neuauflage 2021. Köln: Verlag Thomas Karow.
- Kelle, Angela M.; Bos, J. Martijn; Etheridge, Susan P.; Cannon, Bryan C.; Bryant, Randall M.; Johnson, Jonathan N.; Ackerman, Michael J. (2017): Cardiac transplantation in children and adolescents with long QT syndrome. In: *Heart rhythm* 14 (8), S. 1182–1188. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.04.023.
- Klingenheben, T.; Zabel, M.; D'Agostino, R. B.; Cohen, R. J.; Hohnloser, S. H. (2000): Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. In: *The Lancet* 356 (9230), S. 651–652. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02609-X.
- Lepeschkin, E.; Surawicz, B. (1952): The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. In: *Circulation* 6 (3), S. 378–388. DOI: 10.1161/01.cir.6.3.378.
- Locati E, Pancaldi A, Pala M, Schwartz PJ. (1988): Exercise-induced electrocardiographic changes in patients with the long QT syndrome.
- Luo, Shen; Michler, Kurt; Johnston, Paul; Macfarlane, Peter W. (2004): A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. In: *Journal of Electrocardiology* 37 Suppl, S. 81–90. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2004.08.030.
- Malfatto, Gabriella; Beria, Gabriella; Sala, Sergio; Bonazzi, Oscar; Schwartz, Peter J. (1994): Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* 23 (2), S. 296–301. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90410-3.
- Mazzanti, Andrea; Maragna, Riccardo; Vacanti, Gaetano; Monteforte, Nicola; Bloise, Raffaella; Marino, Maira et al. (2018): Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* 71 (15), S. 1663–1671. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.078.
- Mazzanti, Andrea; Trancuccio, Alessandro; Kukavica, Deni; Pagan, Eleonora; Wang, Meng; Mohsin, Muhammad et al. (2022): Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 24 (4), S. 614–619. DOI: 10.1093/europace/euab238.
- McDonagh, Theresa A.; Metra, Marco; Adamo, Marianna; Gardner, Roy S.; Baumbach, Andreas; Böhm, Michael et al. (2021): Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European heart journal* 42 (48), S. 4901. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab670.

- Mines, G. R. (1913): On functional analysis by the action of electrolytes. In: *The Journal of physiology* 46 (3), S. 188–235. DOI: 10.1113/jphysiol.1913.sp001588.
- Morita, Hiroshi; Wu, Jiashin; Zipes, Douglas P. (2008): The QT syndromes: long and short. In: *The Lancet* 372 (9640), S. 750–763. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61307-0.
- Moss, A. J.; Schwartz, P. J.; Crampton, R. S.; Tzivoni, D.; Locati, E. H.; MacCluer, J. et al. (1991): The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. In: *Circulation* 84 (3), S. 1136–1144. DOI: 10.1161/01.cir.84.3.1136.
- Moss, A. J.; Zareba, W.; Hall, W. J.; Schwartz, P. J.; Crampton, R. S.; Benhorin, J. et al. (2000): Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. In: *Circulation* 101 (6), S. 616–623. DOI: 10.1161/01.cir.101.6.616.
- Moss, Arthur J.; Shimizu, Wataru; Wilde, Arthur A. M.; Towbin, Jeffrey A.; Zareba, Wojciech; Robinson, Jennifer L. et al. (2007): Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. In: *Circulation* 115 (19), S. 2481–2489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665406.
- Moss, Arthur J.; Windle, John R.; Hall, W. Jackson; Zareba, Wojciech; Robinson, Jennifer L.; McNitt, Scott et al. (2005): Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPQ mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. In: *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 10 (4 Suppl), S. 59–66. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2005.00077.x.
- Moya, A.; Sutton, R.; Ammirati, F.; Blanc, J.-J.; Brignole, M.; Dahm, J. B. et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European heart journal* 30 (21), S. 2631–2671. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp298.
- Mullally, Jamie; Goldenberg, Ilan; Moss, Arthur J.; Lopes, Coeli M.; Ackerman, Michael J.; Zareba, Wojciech et al. (2013): Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. In: *Heart rhythm* 10 (3), S. 378–382. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.11.006.
- Nerbonne, Jeanne M.; Kass, Robert S. (2005): Molecular physiology of cardiac repolarization. In: *Physiological reviews* 85 (4), S. 1205–1253. DOI: 10.1152/physrev.00002.2005.
- Neyroud, Nathalie; Tesson, Frédérique; Denjoy, Isabelle; Leibovici, Michel; Donger, Claire; Barhanin, Jacques et al. (1997): A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. In: *Nature genetics* 15 (2), S. 186–189. DOI: 10.1038/ng0297-186.
- Olde Nordkamp, Louise R. A.; Postema, Pieter G.; Knops, Reinoud E.; van Dijk, Nynke; Limpens, Jacqueline; Wilde, Arthur A. M.; Groot, Joris R. de (2016): Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. In: *Heart rhythm* 13 (2), S. 443–454. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010.
- Postema, Pieter G.; Wilde, Arthur A. M. (2008): Do patients with long QT syndrome remain at risk for sudden cardiac death after 40 years of age? In: *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* 5 (10), S. 602–603. DOI: 10.1038/ncpcardio1305.

- Priori, Silvia G.; Blomström-Lundqvist, Carina; Mazzanti, Andrea; Blom, Nico; Borggrefe, Martin; Camm, John et al. (2015): 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). In: *European heart journal* 36 (41), S. 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Priori, Silvia G.; Schwartz, Peter J.; Napolitano, Carlo; Bloise, Raffaella; Ronchetti, Elena; Grillo, Massimiliano et al. (2003): Risk stratification in the long-QT syndrome. In: *The New England journal of medicine* 348 (19), S. 1866–1874. DOI: 10.1056/NEJMoa022147.
- Priori, Silvia G.; Wilde, Arthur A.; Horie, Minoru; Cho, Yongkeun; Behr, Elijah R.; Berul, Charles et al. (2013): HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. In: *Heart rhythm* 10 (12), S. 1932–1963. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
- Ruan, Yanfei; Liu, Nian; Priori, Silvia G. (2009): Sodium channel mutations and arrhythmias. In: *Nature reviews. Cardiology* 6 (5), S. 337–348. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.44.
- Sanguinetti, M. C.; Curran, M. E.; Zou, A.; Shen, J.; Spector, P. S.; Atkinson, D. L.; Keating, M. T. (1996): Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. In: *Nature* 384 (6604), S. 80–83. DOI: 10.1038/384080a0.
- Sauer, Andrew J.; Moss, Arthur J.; McNitt, Scott; Peterson, Derick R.; Zareba, Wojciech; Robinson, Jennifer L. et al. (2007): Long QT syndrome in adults. In: *Journal of the American College of Cardiology* 49 (3), S. 329–337. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.057.
- Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (Hg.) (2017): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium. Springer-Verlag GmbH. Sonderausgabe der 31. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://www.springer.com/>.
- Schwartz, P. J. (1983): The idiopathic long QT syndrome: the need for a prospective registry. In: *European heart journal* 4 (8), S. 529–531. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061517.
- Schwartz, P. J.; Priori, S. G.; Locati, E. H.; Napolitano, C.; Cantù, F.; Towbin, J. A. et al. (1995): Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. In: *Circulation* 92 (12), S. 3381–3386. DOI: 10.1161/01.cir.92.12.3381.
- Schwartz, P. J.; Priori, S. G.; Spazzolini, C.; Moss, A. J.; Vincent, G. M.; Napolitano, C. et al. (2001): Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. In: *Circulation* 103 (1), S. 89–95. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.89.
- Schwartz, P. J.; Stramba-Badiale, M.; Segantini, A.; Austoni, P.; Bosi, G.; Giorgetti, R. et al. (1998): Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. In: *The New England journal of medicine* 338 (24), S. 1709–1714. DOI: 10.1056/NEJM199806113382401.
- Schwartz, Peter J. (1985): Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. In: *American Heart Journal* 109 (2), S. 399–411. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90626-X.

- Schwartz, Peter J. (2014): Cardiac sympathetic denervation to prevent life-threatening arrhythmias. In: *Nature reviews. Cardiology* 11 (6), S. 346–353. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.19.
- Schwartz, Peter J.; Crotti, Lia (2011): QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. In: *Circulation* 124 (20), S. 2181–2184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182.
- Schwartz, Peter J.; Crotti, Lia; Insolia, Roberto (2012): Long-QT syndrome: from genetics to management. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 5 (4), S. 868–877. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962019.
- Schwartz, Peter J.; Malliani, Alberto (1975): Electrical alternation of the T-wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. In: *American Heart Journal* 89 (1), S. 45–50. DOI: 10.1016/0002-8703(75)90008-3.
- Schwartz, Peter J.; Priori, Silvia G.; Cerrone, Marina; Spazzolini, Carla; Odero, Attilio; Napolitano, Carlo et al. (2004): Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. In: *Circulation* 109 (15), S. 1826–1833. DOI: 10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E.
- Schwartz, Peter J.; Spazzolini, Carla; Crotti, Lia; Bathen, Jørn; Amlie, Jan P.; Timothy, Katherine et al. (2006): The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. In: *Circulation* 113 (6), S. 783–790. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592899.
- Schwartz, Peter J.; Stramba-Badiale, Marco; Crotti, Lia; Pedrazzini, Matteo; Besana, Alessandra; Bosi, Giuliano et al. (2009): Prevalence of the congenital long-QT syndrome. In: *Circulation* 120 (18), S. 1761–1767. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
- Shimizu, Wataru; Antzelevitch, Charles (2000): Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* 35 (3), S. 778–786. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00582-3.
- Sicouri, S.; Antzelevitch, C. (1995): Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 6 (8), S. 591–603. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1995.tb00435.x.
- Splawski, I.; Shen, J.; Timothy, K. W.; Lehmann, M. H.; Priori, S.; Robinson, J. L. et al. (2000): Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. In: *Circulation* 102 (10), S. 1178–1185. DOI: 10.1161/01.cir.102.10.1178.
- Splawski, I.; Timothy, K. W.; Vincent, G. M.; Atkinson, D. L.; Keating, M. T. (1997): Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. In: *The New England journal of medicine* 336 (22), S. 1562–1567. DOI: 10.1056/NEJM199705293362204.
- Steinberg, Christian (2018): Diagnosis and clinical management of long-QT syndrome. In: *Current opinion in cardiology* 33 (1), S. 31–41. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000465.
- Swan, Heikki; Viitasalo, Matti; Piippo, Kirsi; Laitinen, Päivi; Kontula, Kimmo; Toivonen, Lauri (1999): Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. In: *Journal of the American College of Cardiology* 34 (3), S. 823–829. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00255-7.

- Sy, Raymond W.; van der Werf, Christian; Chattha, Ishvinder S.; Chockalingam, Priya; Adler, Arnon; Healey, Jeffrey S. et al. (2011): Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. In: *Circulation* 124 (20), S. 2187–2194. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028258.
- Taggart, Nathaniel W.; Haglund, Carla M.; Tester, David J.; Ackerman, Michael J. (2007): Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. In: *Circulation* 115 (20), S. 2613–2620. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661082.
- Tester, David J.; Will, Melissa L.; Haglund, Carla M.; Ackerman, Michael J. (2005): Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. In: *Heart rhythm* 2 (5), S. 507–517. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.01.020.
- Tester, David J.; Will, Melissa L.; Haglund, Carla M.; Ackerman, Michael J. (2006): Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. In: *Journal of the American College of Cardiology* 47 (4), S. 764–768. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.056.
- Tobert, Kathryn E.; Bos, J. Martijn; Garmany, Ramin; Ackerman, Michael J. (2021): Return-to-Play for Athletes With Long QT Syndrome or Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Death. In: *Journal of the American College of Cardiology* 78 (6), S. 594–604. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.026.
- Tranebjærg, Lisbeth; Samson, Ricardo A.; Green, Glenn Edward (1993): GeneReviews®. Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Hg. v. Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora J. H. Bean, Ghayda Mirzaa und Anne Amemiya. Seattle (WA).
- Vardas, P. E.; Auricchio, A.; Blanc, J.-J.; Daubert, J.-C.; Drexler, H.; Ector, H. et al. (2007): Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. In: *European heart journal* 28 (18), S. 2256–2295. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm305.
- Viitasalo, Matti; Oikarinen, Lasse; Swan, Heikki; Väänänen, Heikki; Järvenpää, Jere; Hietanen, Harri et al. (2006): Effects of beta-blocker therapy on ventricular repolarization documented by 24-h electrocardiography in patients with type 1 long-QT syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (4), S. 747–753. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.084.
- Vincent, G. Michael; Schwartz, Peter J.; Denjoy, Isabelle; Swan, Heikki; Bithell, Candice; Spazzolini, Carla et al. (2009): High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". In: *Circulation* 119 (2), S. 215–221. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533.
- Vincent, G. Michael; Jaiswal, Deepak; Timothy, Katherine W. (1991): Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QRS2 in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. In: *The American Journal of Cardiology* 68 (5), S. 498–503. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90785-J.
- Waddell-Smith, Kathryn E.; Ertresvaag, Kjetil N.; Li, Jian; Chaudhuri, Krish; Crawford, Jackie R.; Hamill, James K. et al. (2015): Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 8 (5), S. 1151–1158. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003159.

Wang, Qing; Shen, Jiayang; Splawski, Igor; Atkinson, Donald; Li, Zhizhong; Robinson, Jennifer L. et al. (1995): SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. In: *Cell* 80 (5), S. 805–811. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90359-3.

Westenskow, Peter; Splawski, Igor; Timothy, Katherine W.; Keating, Mark T.; Sanguinetti, Michael C. (2004): Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. In: *Circulation* 109 (15), S. 1834–1841. DOI: 10.1161/01.CIR.0000125524.34234.13.

Wilde, Arthur A. M.; Moss, Arthur J.; Kaufman, Elizabeth S.; Shimizu, Wataru; Peterson, Derick R.; Benhorin, Jesaia et al. (2016): Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. In: *Circulation* 134 (12), S. 872–882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021823.

Windle, J. R.; Geletka, R. C.; Moss, A. J.; Zareba, W.; Atkins, D. L. (2001): Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A:DeltaKPQ mutation. In: *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 6 (2), S. 153–158. DOI: 10.1111/j.1542-474x.2001.tb00100.x.

Zareba, W.; Moss, A. J.; Schwartz, P. J.; Vincent, G. M.; Robinson, J. L.; Priori, S. G. et al. (1998): Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. In: *The New England journal of medicine* 339 (14), S. 960–965. DOI: 10.1056/NEJM199810013391404.

Zareba, Wojciech; Moss, Arthur J.; Le Cessie, Saskia; Hall, W.Jackson (1994): T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology* 23 (7), S. 1541–1546. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90653-X.

Zhang, L.; Timothy, K. W.; Vincent, G. M.; Lehmann, M. H.; Fox, J.; Giuli, L. C. et al. (2000): Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. In: *Circulation* 102 (23), S. 2849–2855. DOI: 10.1161/01.cir.102.23.2849.

Zipes, Douglas P.; Camm, A. John; Borggrefe, Martin; Buxton, Alfred E.; Chaitman, Bernard; Fromer, Martin et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (5), e247-346. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.010.

6. Anhang

6.1 Ruheherzfrequenz bei Säuglingen und Kindern

Alter	Herzfrequenz (P2/P98 ^a) in min ⁻¹
< 1Tag	93–154
1–2 Tage	91–159
3–6 Tage	91–166
1–3 Wochen	107–182
1–2 Monate	121–179
3–5 Monate	106–186
6–11 Monate	108–169
1–2 Jahre	89–151
3–4 Jahre	73–137
5–7 Jahre	65–133
8–11 Jahre	62–130
12–15 Jahre	60–119
^a 2. bis 98. Perzentile	

Tabelle 33: Ruheherzfrequenz bei Säuglingen und Kindern (Davignon et al. 1980)

6.2 Combined List of drugs that prolong QT and/or cause Torsade-de-pointes

COMBINED LIST OF DRUGS THAT PROLONG QT AND/OR CAUSE TORSADES DE POINTES (TDP)

CredibleMeds® has reviewed available evidence for the drugs on the following list and place them in one of three designated categories: Known Risk of TdP (KR), Possible Risk of TdP (PR) or have a Conditional Risk of TdP (CR). The full description of these categories can be found on the CredibleMeds.org website.



Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Abarelix (PR)	Plenaxis	Bendamustine (PR)	Treanda and others	Clozapine (PR)	Entumine
Acliarubicin (KR)	Aclacin and others	Bendroflumethiazide or bendrofluzazide (CR)	Aprinox and others	Cocaine (KR)	Ciozari and others
Alfuzosin (PR)	Uroxatral	Benperidol (PR)	Anquil and others	Crizotinib (PR)	Xalkori
Amantadine (CR)	Symmetrel and others	Bepitridil (KR)	Vascor	Cyamemazine (cyamempromazine) (PR)	Tercian
Amiodarone (KR)	Cordarone and others	Betrixaban (PR)	Bevyxxa	Dabrafenib (PR)	Tafinlar
Amisulpride (CR)	Solian and others	Bortezomib (PR)	Velcade and others	Dasatinib (PR)	Sprycel
Amtriyabline (CR)	Eiavi (Discontinued 6/13) and others	Bosutinib (PR)	Bosulfil	Degarelix (PR)	Firmagon and others
Amphotericin B (CR)	Fungilin and others	Buprenorphine (PR)	Butrans and others	Delamanid (PR)	Delyba
Amsacrine (acridinyl ansidine) (CR)	Amsidine	Cabozantinib (PR)	Cometriq	Desipramine (PR)	Pertofrane and others
Anagrelide (KR)	Agrylin and others	Capecitabine (PR)	Xeloda	Deutetrabenazine (PR)	Austedo
Apalutamide (PR)	Erileada	Ceritinib (PR)	Zykadia	Dexmedetomidine (PR)	Precedex and others
Apomorphine (PR)	Apokyn and others	Chloral hydrate (CR)	Aquachloral and others	Dextromethorphan/Quinidine (PR)	Nuedexta
Aripiprazole (PR)	Abilify and others	Chloroquine (KR)	Aralen	Diphenhydramine (CR)	Benadryl and others
Arsenic trioxide (KR)	Trisenox	Chlorpromazine (KR)	Thorazine and others	Disopyramide (KR)	Norpace
Artemether + Lumefantrine (PR)	Coartem	Cilostazol (KR)	Pletal	Dofetilide (KR)	Tikosyn
Atefinolol+piperazine (PR)	Eurartesim	Cimetidine (CR)	Tagamet and others	Dolasetron (PR)	Anzemet
Asenapine (PR)	Saphris and others	Ciprofloxacin (KR)	Cipro and others	Domperidone (KR)	Motilium and others
Astemizole (KR)	Hismanal	Cisapride (KR)	Propulsid	Donepezil (KR)	Aricept
Atazanavir (CR)	Reyataz and others	Citalopram (KR)	Celexa and others	Doxepin (CR)	Sinequan and others
Atomoxetine (PR)	Strattera	Clarithromycin (KR)	Biaxin and others	Dronedarone (KR)	Multaq
Azithromycin (KR)	Zithromax and others	Clofazimine (PR)	Lamprene	Droperidol (KR)	Inapsine and others
Bedaquiline (PR)	Sirturo	Clomipramine (PR)	Anafranil		

If list is printed, check website at www.crediblemeds.org • Please see Disclaimer below • List continued over

Generic Name	Brand Name
Elavirenz (PR)	Sustiva and others
Eliquisat (PR)	Cerdelga
Encorafenib (PR)	Braftovi
Epirisone (CR)	Myonal and others
Eprubicin (PR)	Elevance and others
Eribulin mesylate (PR)	Halaven
Erythromycin (KR)	E.E.S. and others
Escitalopram (KR)	Cipraxel and others
Esomeprazole (CR)	Nextum and others
Ezogabine (Reigabine) (PR)	Poiga and others
Famotidine (CR)	Pepcid and others
Felbamate (PR)	Felbatol
Fingolimod (PR)	Gilenya
Flecainide (KR)	Tambocor and others
Fluconazole (KR)	Diflucan and others
Fluorouracil (5-FU) (PR)	Adrucil and others
Fluoxetine (CR)	Prozac and others
Flupentixol (PR)	Depicil and others
Fluvoxamine (CR)	Faverin and others
Furosemide (furosemide) (CR)	Lasix and others
Gallantamine (CR)	Renninyl and others
Garenoxain (CR)	Geninax
Gatifloxacin (KR)	Tequin
Gemifloxacin (PR)	Factive
Granisetron (PR)	Kytril and others
Grepafloxacin (KR)	Roxar
Halofantrine (KR)	Halvan
Haloperidol (KR)	Haldol (US & UK) and others

Generic Name	Brand Name
Hydrochlorothiazide (CR)	Apo-Hydro and others
Hydrocodone - ER (PR)	Hydrocodone, ER and others
Hydroxychloroquine (CR)	Plaquenil and others
Hydroxyzine (CR)	Atarax and others
Ibogaine (KR)	None
Ibutilide (KR)	Convert
Iloperidone (PR)	Fanapt and others
Imipramine (nialpramine) (PR)	Tofranil
Indapamide (CR)	Lozol and others
Inotuzumab ozogamicin (PR)	Besponsa
Isradipine (PR)	Dynacirc
Itraconazole (CR)	Sporanox and others
Ivabradine (CR)	Procoralan and others
Kelanserin (PR)	Sufrexal
Ketoconazole (CR)	Nizoral and others
Lacipidine (PR)	Lacipi and others
Lansoprazole (CR)	Prevacid
Lepalimib (PR)	Tykerb and others
Lenvatinib (PR)	Lenvima
Leuprolide (PR)	Lupron and others
Levofloxacin (KR)	Levaquin and others
Levomoprazine (methioprazine) (KR)	Nesinan and others
Levomethadyl acetate (KR)	Olsam
Levosulplidide (KR)	Lesuride and others
Lithium (PR)	Eskalith and others
Loperamide (CR)	Imodium and many other OTC and Rx brands
Lopinavir and ritonavir (PR)	Kaletra and others
Maprotiline (PR)	Ludonil and others

Generic Name	Brand Name
Melperone (PR)	Bumil and others
Memantine (PR)	Namenda XR and many others
Mesricazine (KR)	Sereniti
Methadone (KR)	Dolophine and others
Metololamide (CR)	Reglan and others
Metolazone (CR)	Zytanik and others
Metronidazole (CR)	Flagyl and many others
Midostaurin (PR)	Rydapt
Mifepristone (PR)	Korlym and others
Mirabegron (PR)	Myrbetriq
Mirtazapine (PR)	Remeron
Moexipril/HCTZ (PR)	Uniretic and others
Moxifloxacin (KR)	Aveox and others
Nacitumumab (PR)	Pontrazza
Nefinavr (CR)	Viracept
Nicardipine (PR)	Cardene
Nilotinib (PR)	Tasigna
Norfloxacin (PR)	Noroxin and others
Northryline (PR)	Pamelor and others
Nusinersen (PR)	Spinraza
Oloxacin (PR)	Floxin
Olanzapine (CR)	Zyprexa and others
Omeprazole (CR)	Losec and others
Ondansetron (KR)	Zofran and others
Osimertinib (PR)	Tagrisso
Oxaliplatin (KR)	Eloxatin
Oxytocin (PR)	Pitocin and others
Paliperitone (PR)	Invega and others



If list is printed, check website at www.crediblemeds.org • Please see Disclaimer below • List continued over

Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Palonosetron (PR)	Aloxi	Quinine sulfate (CR)	Qualaquin	Teripressin (KR)	Teripress and others
Pancobimstat (PR)	Farydak	Ranolazine (CR)	Ranolax and others	Terodiline (KR)	Micturin and others
Pantoprazole (CR)	Protonix and others	Ribociclib (PR)	Kisqali	Tetrabenazine (PR)	Nicomran and others
Papaverine HCl (Intra-coronary) (KR)	none	Ripivirine (PR)	Edurant and others	Thioridazine (KR)	Meilanti and others
Paroxetine (CR)	Paxil and others	Risperidone (PR)	Risperdal	Tiaprptide (PR)	Tiaprtdal and others
Pasileotide (PR)	Signifor	Romidepsin (PR)	Istodax	Tipiracil and Trifluridine (PR)	Lonsurf
Pazopanib (PR)	Votient	Roxithromycin (KR)	Rulide and others	Tizanidine (PR)	Zanaflex and others
Pentamidine (KR)	Penlam	Saquinavir (PR)	Invirase(combo)	Tolterodine (PR)	Detrol and others
Perflutren lipid microspheres (PR)	Definity and others	Sertindole (PR)	Serdolact and others	Toremifene (PR)	Fareston
Perphenazine (PR)	Trilafon and others	Sertraline (CR)	Zoloft and others	torsenamide (torsenamide) (CR)	Demdex and others
Piliscamide (PR)	Sunivym	Sevoflurane (KR)	Uliane and others	Tamadol (PR)	Crispin and others
Pimavanserin (PR)	Nuplazid	Sofifenacin (CR)	Vesicare	Tazodone (CR)	Desyrel (discontinuec 6/13) and others
Pimozide (KR)	Orap	Sorafenib (PR)	Nexavar	Trimipramine (PR)	Surmontil and others
Pipiperone (PR)	Dipiperon (EU) and others	Sotalol (KR)	Belapace and others	Tropisetron (PR)	Navoban and others
Piperacillin/Tazobactam (CR)	Tazosyn and Zosyn	Sparfloxacin (KR)	Zagam	Valbenazine (PR)	Ingrezza
Posaconazole (CR)	Noxall and others	Sulpiride (KR)	Dogmatil and others	Vandetanib (KR)	Caprelsa
Primaquine phosphate (PR)		Sulfopride (KR)	Barnetti and others	Vardenafil (PR)	Levitra
Probucoi (KR)	Lorelco	Sunitinib (PR)	Sulten	Vemurafenib (PR)	Zelboraf
Procainamide (KR)	Pronesyl and others	Tacrolimus (PR)	Prograf and others	Venlafaxine (PR)	Effexor and others
Promethazine (PR)	Phenergan	Tamoxifen (PR)	Nolvadex(discontinuec 6/13) and others	Voriconazole (CR)	Vfend
Propafenone (CR)	Rythmol SR and others	Telaiprevi (CR)	Inicvo and others	Vornostat (PR)	Zolanza
Propofol (KR)	Diprivan and others	Telaivanch (PR)	Vibativ	Ziprasidone (CR)	Geodon and others
Prothipendyl (PR)	Dominal and others	Tellthromycin (PR)	Kelek	Zolopidine (PR)	Lozipolon and others
Quetiapine (CR)	Seroquel	Terfenadine (KR)	Seldane	Zuclopenthixol, Zuclopenthixol (PR)	Cisordinol and others
Quinidine (KR)	Quinaglit and others				

Note: Medicines on this list are reviewed on an ongoing basis to assure that the available evidence supports their continued placement on this list. Because the list changes regularly, we recommend always checking the website at [crediblemeds.org](https://www.crediblemeds.org) for the most up-to-date information. Most drugs have multiple brand names and it is not practical to list them on this form. The CredibleMeds.org website provides a partial list of the more common brands.

Disclaimer and Waiver: The information presented here is intended solely for the purpose of providing general information about health-related matters. It is not intended for any other purpose, including but not limited to medical advice and/or treatment, nor is it intended to substitute for the users' relationships with their own health care providers. To that extent, by use of this list and the information it contains, the user affirms the understanding of the purpose and releases AZCERT, Inc. from any claims arising out of his/her use of this list. The Terms of Use Agreement for this list and the CredibleMeds website is available at <https://www.crediblemeds.org/terms>. The absence of drugs from these lists should not be considered an indication that they are free of risk of QT prolongation or torsades de pointes. Few medicines have been tested for this risk in patients, especially those with congenital long QT syndrome. This list and the CredibleMeds@ website are intended for personal and professional use only and are protected by U.S. Copyright (title 17, U.S. Code). Unauthorized commercial use is prohibited.

Tabelle 34: Combined List of drugs that prolong QT and/or cause Torsade-de-pointes

6.3 Drugs to be avoided by congenital Long-QT patients

DRUGS TO BE AVOIDED BY CONGENITAL LONG QT PATIENTS

CredibleMeds® has reviewed all available evidence and has placed the following drugs in designated risk categories for their risk of causing torsades de pointes (TdP): Known Risk of TdP (KR), Possible Risk of TdP (PR), Conditional Risk of TdP (CR) or Special Risk (SR). The full description of these categories can be found on the CredibleMeds website. We recommend that patients with Congenital Long QT Syndrome avoid use of these medicines if at all possible or take them under close medical observation.



Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Abarelix (PR)	Plenaxis	Atomoxetine (PR)	Strattera	Clarithromycin (KR)	Bliaxin and others
Acliarubicin (KR)	Aclacin and others	Azithromycin (KR)	Zithromax and others	Clofazimine (PR)	Lamprene
Albuterol (salbutamol) (SR)	Proventil and others	Bedaquiline (PR)	Sirturo	Clomipramine (PR)	Anafranil
Alfuzosin (PR)	Uroxatral	Bendamustine (PR)	Treanda and others	Clotiapine (PR)	Enturmine
Amantadine (CR)	Symmetrel and others	Bendroflumethiazide or bendrofluazide (CR)	Aprinox and others	Clozapine (PR)	Clozaril and others
Amiodarone (KR)	Cordarone and others	Benperidol (PR)	Anquil and others	Cocaine (KR)	Cocaine
Amisulpride (CR)	Solian and others	Bepiridil (KR)	Vascor	Crizotinib (PR)	Xalkori
Amitriptyline (CR)	Elavil (Discontinued 6/13) and others	Betrixaban (PR)	Bevyxxa	Cyamemazine (cyamepromazine) (PR)	Tercian
Amphetamine (Amphetamine) (SR)	Adderal-XR and others	Bortezomib (PR)	Velcade and others	Dabrafenib (PR)	Tafinlar
Amphotericin B (CR)	Fungilin and others	Bosutinib (PR)	Bosulif	Dasatinib (PR)	Sprycel
Amsacrine (acridinyl aniside) (CR)		Buprenorphine (PR)	Butrans and others	Degarelix (PR)	Firmagon and others
Anagrelide (KR)	Amsidine	Cabozantinib (PR)	Cometriq	Delamanid (PR)	Delyba
Apalutamide (PR)	Agrylin and others	Capecitabine (PR)	Xeloda	Desipramine (PR)	Pertofrane and others
Apomorphine (PR)	Erleada	Ceritinib (PR)	Zykadia	Deutetrabenazine (PR)	Austedo
Arformoterol (SR)	Apokyn and others	Chloral hydrate (CR)	Aquachloral and others	Dexmedetomidine (PR)	Precedex and others
Aripiprazole (PR)	Brovana	Chloroquine (KR)	Aralen	Dexmethylphenidate (SR)	Focalin and others
Arsenic trioxide (KR)	Abilify and others	Chlorpromazine (KR)	Thorazine and others	Dextroamphetamine (Dexamfetamine) (SR)	Dexedrine and others
Artemether + Lumefantrine (PR)	Trisenox	Clofazimine (KR)	Pletal	Dextromethorphan/Quinidine (PR)	Nuedexta
Artemimol+piperazine (PR)	Coartem	Cimetidine (CR)	Tagamet and others	Diphenhydramine (CR)	Benadryl and others
Asenapine (PR)	Eurartesim	Ciprofloxacin (KR)	Cipro and others	Disopyramide (KR)	Norpace
Astemizole (KR)	Saphris and others	Cisapride (KR)	Propulsid	Dobutamine (SR)	Dobutrex
Atazanavir (CR)	Hismanal	Citalopram (KR)	Celexa and others	Dofetilide (KR)	Tikosyn
	Reyataz and others				



If list is printed, check website at www.crediblemeds.org • Please see Disclaimer below • List continued over

Generic Name	Brand Name
Dobesatron (PR)	Anzenmet
Domeperidone (KR)	Motilium and others
Donepezil (KR)	Aricept
Dopamine (SR)	Intropine
Doxepin (CR)	Sinequan and others
Donepezine (KR)	Mullaq
Droperidol (KR)	Inapsine and others
Doxidopa (SR)	Northera
Efavirenz (FR)	Sustiva and others
Eliglustat (PR)	Cerdega
Encorafenib (PR)	Braftovi
Eperisone (CR)	Myonal and others
Ephedrine (SR)	Rynatuss and others
Epinephrine (adrenaline) (SR)	Primelene and others
Epirubicin (PR)	Ellenca and others
Eribulin mesylate (PR)	Halaven
Erythromycin (KR)	E.E.S. and others
Escitalopram (KR)	Cipraxel and others
Esomeprazole (CR)	Nexium and others
Ezogabine (Retigabine) (PR)	Poziga and others
Famotidine (CR)	Pepcid and others
Felbamate (PR)	Felbabol
Ferriatumine (SR)	Pondinin and others
Fingolimod (PR)	Gilenya
Fecainide (KR)	Tambocor and others
Fluocortazone (KR)	Diflucan and others
Fluorouracil (5-FU) (PR)	Adrucil and others
Fluoxetine (CR)	Prozac and others
Fupertinol (PR)	Depixol and others
Fluvoxamine (CR)	Faverin and others
Formoterol (SR)	Foradil and others
Furosemide (furosemide) (CR)	Lasix and others
Gabapentine (CR)	Rebetyl and others
Garenoxacin (CR)	Genimax
Gatifloxacin (KR)	Tequin
Gemfibrozil (PR)	Factiva

Generic Name	Brand Name
Granisetron (PR)	Kytil and others
Grepavloxacain (KR)	Raxer
Halofantrine (KR)	Halfen
Haloperidol (KR)	Halbøl (US & UK) and others
Hydrochlorothiazide (CR)	Apo-Hydro and others
Hydrocodone - ER (PR)	Hysinglaa 4 ER and others
Hydroxychloroquine (CR)	Plaquenil and others
Hydroxyzine (CR)	Atarax and others
Ibogaine (KR)	None
Ibuprofen (KR)	Covert
Iloperidone (PR)	Fanapt and others
Imipramine (nortriptyline) (PR)	Tofrenil
Indacaterol (SR)	Acapia Nechauer (US) and others
Indapamide (CR)	Lozol and others
Inotuzumab ozoqamicin (PR)	Besponsa
Isoproprenolol (SR)	Medihaler-iso and others
Isradipine (PR)	Dynsic
Itrazozole (CR)	Sporanox and others
Ivabradine (CR)	Procoralan and others
Ketanserin (PR)	Sufrexal
Ketoconazole (CR)	Nizoral and others
Lacidipine (PR)	Laqipil and others
Lansoprazole (CR)	Prevacid
Lapatinib (PR)	Tykerb and others
Lenvatinib (PR)	Lenvima
Leuprolide (PR)	Lupron and others
Levalbuterol (levsalbutamol) (SR)	Xopenex and others
Levofloxacin (KR)	Levaquin and others
Levomoprazine (methotrimoprazine) (KR)	Nosinan and others
Levomethadyl acetate (KR)	Oriam
Lisexamfetamine (SR)	Lesurid and others
Lithium (PR)	Vyvanse
Loperamide (CR)	Eskaith and others
Lopinavir and ritonavir (PR)	Modium and many other OTC and Rx brands
Maprotiline (PR)	Kaleira and others
	Ludiumi and others

Generic Name	Brand Name
Melparone (FR)	Bunil and others
Memantine (PR)	Namenda XR and many others
Mesocricazine (KR)	Sereniti
Metaproterenol (ociprenaline) (SR)	Metaprel and others
Methadone (KR)	Dolophine and others
Methamphetamine (Metamfetamine) (SR)	Desoxyn and others
Methylphenidate (SR)	Ritalin and others
Meloclopramide (CR)	Reglan and others
Meloxazole (CR)	Zyltanx and others
Metronidazole (CR)	Flagyl and many others
Milocidine (SR)	ProArmaline and others
Milfosaurin (PR)	Rydapt
Milepisonone (PR)	Korlym and others
Milabegron (PR)	Myrbetriq
Mitazapine (PR)	Remeron
Mesalipil/HTZ (PR)	Uniretic and others
Moxifloxacin (KR)	Avelox and others
Necitumumab (PR)	Portrazza
Nelfinavir (CR)	Viracept
Nicardipine (PR)	Cardene
Nibintinib (PR)	Tasigna
Nesipiprine (SR)	Levoghed
Norfloxacin (PR)	Noroxin and others
Nortriptyline (PR)	Pamelor and others
Nusinersen (PR)	Spinraza
Oloxacin (PR)	Floxin
Olanzapine (CR)	Zyprexa and others
Olopatolol (SR)	Striverdi Respirat
Omeprozole (CR)	Losec and others
Ondansetron (KR)	Zofran and others
Osimertinib (PR)	Tegrisso
Oxaliplatin (KR)	Eloxalin
Oxytocin (PR)	Pitocin and others
Paliperidone (PR)	Invega and others
Palonosetron (PR)	Aloxi
Parabirostat (PR)	Farydak

Tabelle 35: Drugs to be avoided by congenital Long-QT patients

Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Pantoprazole (CR)	Protonix and others	Quinine sulfate (CR)	Quabiquin	Terfenadine (KR)	Seldane
Papaverine HCl (intra-coronary) (KR)	none	Ribociclib (PR)	Ranexa and others	Teripressin (KR)	Teripress and others
Paroxetine (CR)	Paxil and others	Ripivirine (PR)	Kisqali	Tarolone (KR)	Mictrin and others
Passivleide (PR)	Signifor	Risperidone (PR)	Educran and others	Tetrabenazine (PR)	Nitomran and others
Pazopanib (PR)	Votient	Ritodrine (SR)	Risperdal	Thioridazine (KR)	Meliani and others
Penamidine (KR)	Penlam	Romilepsin (PR)	Yutopar	Tipiracil (PR)	Taprdal and others
Perflutren lipid microspheres (PR)	Definity and others	Roxithromycin (KR)	Isotax	Tizanidine (PR)	Lonsarf
Perphenazine (PR)	Trilafon and others	Salmeterol (SR)	Rulide and others	Tolterodine (PR)	Zanaflex and others
Phentermine (SR)	Adipex P and others	Saquevir (PR)	Serevent and others	Toremifene (PR)	Fareston
Phenylephrine (SR)	Neosynephrine	Serindole (PR)	Invirase(combo)	Torsamde (torsamside) (CR)	Dersnede and others
Phenylopropanolamine (SR)	Acufirm and others	Serraline (CR)	Serboldact and others	Trazodone (CR)	Crispin and others
Pilocarpine (PR)	Sunmythm	Sevoflurane (KR)	Zolift and others	Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SR)	Desyrel (discontinued 6/13) and others
Pimavanserin (PR)	Nuplazid	Stibutamine (SR)	Meridia	Trimipramine (PR)	Surmontil and others
Pimozide (KR)	Orap	Soifenacir (CR)	Vesicare	Tropisetron (PR)	Navocan and others
Pipamperone (PR)	Dijipeton (E.U) and others	Sorafenib (PR)	Nexavar	Valbena (PR)	Ingrezza
Piperacillin/Tazobactam (CR)	Tazosyn and Zusyn	Sotabli (KR)	Betapace and others	Vandetanib (KR)	Caprelsa
Posaconazole (CR)	Noxafil and others	Sputilde (KR)	Dogmail and others	Vardenafil (PR)	Levitra
Primaquine phosphate (PR)	Probocto (KR)	Sulfonide (KR)	Barnell and others	Vismutrin (PR)	Zelboraf
Procainamide (KR)	Proloco	Sumatriptan (PR)	Sulent	Vandetanib (PR)	Eflexor and others
Promethazine (PR)	Promesyl and others	Tacrolimus (PR)	Prograf and others	Viantecofluticasone furoate (SR)	Breo Ellipta
Propafenone (CR)	Phenergan	Tamoxifen (PR)	Nolvadex(discontinued 6/13) and others	Voriconazole (CR)	Vfend
Propofol (KR)	Rythmol SR and others	Teloprevir (CR)	Incho and others	Vorinostat (PR)	Zolizza
Prothipendyl (PR)	Diprivan and others	Telavancin (PR)	Vibativ	Zaprastione (CR)	Geodon and others
Pseudoephedrine (SR)	Dominal and others	Tellitromycin (PR)	Ketek	Zoledronic acid (PR)	Lozipilon and others
Quetiapine (CR)	Seroquel	Terbutaline (SR)	Brethine and others	Zuclopenthixol	Cloardinol and others
Quinidine (KR)	Quinaglute and others				

Note: Medicines on this list are reviewed on an ongoing basis to assure that the available evidence supports their continued placement on this list. The list changes regularly and we recommend checking the website at crediblemeds.org for the most up-to-date information. There may be many additional brand names that are not listed on this form.

Disclaimer and Waiver: The information presented is intended solely for the purpose of providing general information about health-related matters. It is not intended for any other purpose, including but not limited to medical advice and/or treatment, nor is it intended to substitute for the users relationships with their own health care providers. To that extent, by use of this website and the information it contains, the user affirms the understanding of the purpose and releases AZCERT, Inc. from any claims arising out of his/her use of the website and its lists. The absence of drugs from these lists should not be considered an indication that they are free of risk of QT prolongation or torsades de pointes. Many medicines have not been tested for this risk in patients, especially those with congenital long QT syndrome.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die durch Ihre fachliche und persönliche Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Stefan Kääb bedanken. Mein Dank gilt zum einen der Vergabe des Themas und somit der Möglichkeit der Promotion, zum anderen der Betreuung und dem Input.

Herrn Dr. med. Philipp Tomsits danke ich sehr für die intensive Betreuung, Geduld und zahlreiche Verbesserungsvorschläge und vor Allem für das immer offene Ohr, selbst wenn du eigentlich keine Zeit dafür hattest!

Ich danke Frau Dr. med. Britt Beckmann für die vielen unterstützenden Stunden vor Allem als die Arbeit noch in den Kinderschuhen steckte.

Ich danke meinen Freunden für die vielen motivierenden Worte, besonders danke ich Daniela Branner dafür der Sinnhaftigkeit dieser Arbeit ein Gesicht gegeben zu haben. Dir und deiner Familie wünsche ich alles Gute.

Vielen Dank, Lisa Diemer, für die zahlreichen Gedanken über Sprache und Form dieser Arbeit und meinem Bruder für seine Bestärkung und anhaltenden Zuspruch.

Ein spezieller Dank gilt meinen Eltern für den Weg, den ihr mir eröffnet habt, bis und über diese Arbeit hinaus. Ohne euch wäre nichts von all dem möglich gewesen.

8. Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Diemer, Katharina Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Beschreibung des Patientenkollektives der Patienten mit familiärem Long-QT-Syndrom der Spezialambulanz für angeborene Arrhythmiesyndrome der LMU München und Identifikation von Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Stuttgart, 29.01.2025

Ort, Datum

Katharina Maria Diemer

Unterschrift