Aus der Kinderklinik und Poliklinik
im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Genotyp-Phänotyp Korrelation bei congenitalem Long QT-Syndrom

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

vorgelegt von
Jürgen Seidel
aus Ulm
2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. C. Döhlemann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Steinbeck
	Prof. Dr. P. Grafe

Dekan: Prof. Dr. med. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung 10.10.02

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einleitung 1

1.1 Historie . . . 1

1.2 Klinisches Erscheinungsbild . . . 3

1.3 Ätiologie des Long QT-Syndroms . . . 5

1.3.1 Kardiale Ionenkanaldefekte als Ursache des Long QT-Syndroms . . . 5

1.3.2 Kaliumkanaldefekte . . . 6

1.3.2.1 LQT1, KCNQ1 (KvLQT1) . . . 6

1.3.2.2 LQT2, HERG (KCNH2) . . . 8

1.3.2.3 LQT5, KCNE1 (MinK) . . . 10

1.3.2.4 LQT6, KCNE2 (MIRP1) . . . 11

1.3.3 Ein Natriumkanaldefekt als Ursache des Long QT-Syndroms: LQT3, SCN5A . . . 12

1.3.4 Unbekannte Kanaldefekte . . . 13

1.3.4.1 LQT4 . . . 13

1.3.4.2 LQT7 - LQT? . . . 14

1.3.5 Arrhythmogenese auf zellulärer Ebene . . . 14

1.4 Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit Long QT-Syndrom . . . 16

1.4.1 Allgemeines . . . 16

1.4.2 Beta-Blocker . . . 16

1.4.3 Verhaltensadaptation . . . 17

1.4.4 Invasive Therapie: LCSD, Schrittmacher, Defibrillator . . . 17

1.4.5 Neue Therapieansätze . . . 18

1.4.6 Herztransplantation. . . . 19

2 Gegenstand der Studie 20

3 Patienten und Methodik 21

3.1 Der Studienablauf: Überblick 21

3.2 Patienten- und Kontrollgruppe 22

3.2.1 Patientengruppe 22

3.2.2 Kontrollgruppe 22

3.3. Der Long QT-Diagnostik-Score als Kriterium zur Studienteilnahme 23

3.3.1 Der Diagnostik-Score 23

3.3.2. Die Erläuterung des Diagnostik-Scores 24

3.4 Eigene Untersuchungen 25

3.4.1 Anamneseerhebung und Zuordnung zu Anfallsgruppen 25

3.4.2 Einstufung in den Long QT-Diagnostik-Score 26

3.4.3 Stammbaumerhebung 26

3.4.4 EKG-Registrierung 27

3.4.5 Blutentnahme 27

3.4.6 Klinische Untersuchungen 27

3.4.7 Genetische Untersuchungen 27

3.4.8 Qualitative Erfassung der T-Wellen Morphologie 29

3.4.8.1 Allgemeines 29

3.4.8.2 Gekerbte T-Wellen 29

3.4.8.3 Doppelgipflige T-Wellen, gespaltene T-Wellen und gehöckerte T-Wellen 30

3.4.8.4. T-Wellen Alternans 31

3.4.8.5 Bewertung der Elektrokardiogramme 31

3.4.9 Quantitative Erfassung der T-Wellen Morphologie 32

3.4.9.1 Definition der Meßstrecken 32

3.4.9.2 Erläuterung der Meßstrecke QT_{onset} 33

3.4.9.3 Erläuterung der Meßstrecke QT_{peak} 33

3.4.9.4 Erläuterung der Meßstrecke QT 34

3.4.9.5 Erläuterung der Meßstrecke JT 38

3.4.9.6 Erläuterung der Meßstrecke $T_{duration}$ 38

3.4.9.7 Erläuterung der Meßstrecke $T_{amplitude}$ 38

3.4.9.8 Erläuterung der Messung des vorhergehenden RR-Intervalls . . . 39
3.4.9.9 Frequenzkorrektur der frequenzabhängigen Zeitintervalle . . . 39
3.4.10 QT- und JT-Dispersion . . . 39
3.4.10.1 Definition und Messung . . . 39
3.4.10.2 Die untersuchten Dispersionsparameter . . . 40
3.4.11 Durchführung der Messungen, Untersucher, Interobserver Variability und weitere Messwertverarbeitung . . . 40
3.5 Datenverarbeitung und statistische Auswertung . . . 41

4 Ergebnisse 42

4.1 Molekulargenetische Familienuntersuchung . . . 42
4.2 Anamnesen und klinische Symptomatik der Familien mit positivem Genbefund . . . 43
4.2.1 Familien mit KCNQ1-Mutationen . . . 43
4.2.2 Familien mit HERG-Mutationen . . . 48
4.2.3 Eine Familie mit SCN5A-Mutation . . . 55
4.2.4 Eine Familie mit KCNE1-Mutation . . . 56
4.3 Die Validierung des Long QT-Diagnostik-Score . . . 57
4.4 Klinische Genotyp-Phänotyp Korrelation . . . 58
4.4.1 Genotyp, Symptomatik und Anfallsauslöser . . . 58
4.4.2 Akustische Auslöser und Schwimmen . . . 60
4.4.3 Genotyp und Lebensalter beim Auftreten der ersten Synkopen . . . 60
4.4.4 Genotyp, kardiale Ereignisse und Beta-Blocker Therapie . . . 61
4.4.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede . . . 62
4.5 Genotyp-Phänotyp Korrelation im Elektrokardiogramm . . . 63
4.5.1 Quantitative und Qualitative T-Wellen Morphologie . . . 63
4.5.1.1 Klinische Daten der Studienteilnehmer . . . 63
4.5.1.2 Quantitative Repolarisationsmuster der KCNQ1- und HERG-Patienten im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe 64

4.5.1.3 Quantitative Repolarisationsmuster der KCNQ1-, HERG-,SCN5A- und KCNE1-Patienten im Vergleich untereinander 68

4.5.2 Qualitative Charakteristika der T-Wellen Morphologie 71

4.6 Die Dispersion der Repolarisation 73

4.6.1 Ausgewertete Elektrokardiogramme und Ableitungen..... 73

4.6.2 Die Dispersion der Repolarisation bei verschiedenen LQT-Genotypen 73

4.6.3 Die Dispersion der Repolarisation bei symptomatischen LQT-Patienten, asymptomatischen LQT-Genträgern und Herzgesunden 74

4.6.4 Kasuistik einer KCNQ1-Patientin aus Familie KS 13 und eines HERG-Patienten aus Familie KW 17 78

4.7 Interobserver Variability 79

5 Diskussion 80

5.1 Die gefundenen Mutationen, Vergleich der klinischen Auswirkung mit anderen Familien aus der Literatur und mögliche pathophysiologische Mechanismen 80

5.1.1 KCNQ1-Mutationen 80

5.1.2 HERG-Mutationen 82

5.1.3 Die SCN5A-Mutation del1617Phe 84

5.1.4 Die KCNE1-Mutation D76N 84

5.2 Der Long QT-Diagnostik-Score 85

5.3 Genotyp-Phänotyp Korrelation in der T-Wellen Morphologie 88

5.3.1 Der Einfluß der beim Long QT-Syndrom betroffenen Ionenkanäle auf die Morphologie der T-Welle 88

5.3.2 Die Ergebnisse der quantitativen T-Wellen Morphologie im Vergleich mit anderen Studien 89

5.3.3 Elektrophysiologische Grundlagen für eine mutationsspezifische T-Wellen Morphologie 90

5.3.4 Die Bedeutung der qualitativen T-Wellen Morphologie für die Identifikation des Genotyps 92

5.4. Genotyp-Phänotyp Korrelation – Anfallsmuster, klinischer Verlauf und Therapie 94

5.4.1 Die Anfallsmuster der verschiedenen Genotypen 94

5.4.2 Genotyp und spezifische Anfallstrigger 96

5.4.3. Genotyp, Lebensalter beim Auftreten der ersten Synkopen und geschlechtsspezifische Besonderheiten 97

5.4.4 Genotyp, kardiale Ereignisse und Beta-Blocker Therapie 99

5.4.5 Genotyp und invasive Therapie 100

5.4.6 Bedeutung der gefundenen Genotyp-Phänotyp Korrelation für die klinische Behandlung 101

5.5 Die klinische Anwendbarkeit der Dispersionsmessung 103

5.6 Begrenzung der Studie. 106

6 Zusammenfassung 108

7 Literaturverzeichnis 111

8 Danksagung 125

9 Lebenslauf 127

1 Einleitung

1.1 Historie

Der wohl älteste Bericht eines Long QT-Syndroms in der medizinischen Literatur erfolgte 1856 durch *Meissner*, der in einem Buch über Taubstumme von einem gehörlosen Mädchen berichtete, das in der Schule tot zusammenbrach während es öffentlich gerügt wurde. Die Eltern des Mädchens gaben an, daß zwei ihrer Brüder vor kurzem plötzlich gestorben waren. Einer starb nachdem er heftig erschrak, der andere während eines Wutanfalls.[111] Ähnliche Fälle wurden 1901 von *Morquio* und 1937 von *Latham* und *Munro* veröffentlicht. *Morquio* berichtete von einer großen Familie aus Uruguay, in der mehrere Geschwister plötzlich zusammenbrachen und starben.[118] *Latham* schrieb von blutsverwandten Eltern, deren fünf Kinder unter angeborener Taubheit und Anfällen litten, die als „Myoklonische Epilepsie" eingeordnet wurden. Eines der Kinder starb plötzlich.[90] Obgleich keine elektrokardiograpischen Aufzeichnungen existieren, deuten die familiäre und klinische Geschichte auf ein Long QT-Syndrom hin.

Im Jahre 1957 beschrieben *A.Jervell* und *F.Lange-Nielsen* eine norwegische Familie, bei der vier von sechs Kindern an angeborener Taubheit und wiederholten Synkopen litten.[76] Im EKG der betroffenen Kinder zeigte sich eine deutliche Verlängerung des QT-Intervalls. Die nicht blutsverwandten Eltern und die beiden anderen Geschwister waren gesund. Drei der betroffenen Kinder starben an plötzlichem Herztod im Alter von 4, 5 und 9 Jahren. Weitere Fälle mit der gleichen Symptomatik wurden in den folgenden Jahren veröffentlicht.[54] Die Erkrankung wurde nach ihren Erstbeschreibern Jervell-und-Lange-Nielsen Syndrom (früher auch cardio-auditory-[54] und surdo-cardiac-[75] Syndrom) benannt. Als Vererbungsmechanismus wurde ein autosomal-rezessiver Erbgang postuliert. *C. Romano*[160] und *O. Ward*[234] beschrieben 1963 bzw. 1964 unabhängig voneinander 2 Familien, in denen es bei Betroffenen zu QT-Intervallverlängerungen, Syn-kopen und plötzlichem Herztod gekommen war. Jedoch lag in keinem der Fälle Schwerhörigkeit vor, und der Erbgang war autosomal-dominant. Auch hier wurden nach der Erstbeschreibung zahlreiche weitere Fälle veröffentlicht.[56,59]

Die Pathogenese der Erkrankung schien zunächst völlig unklar. Die Betroffenen waren ansonsten organisch gesund, die Serumelektrolyte lagen im Normbereich. Stoffwechselerkrankungen konnten ebenso wie eine medikamentös induzierte QT-Verlängerung ausgeschlossen werden. Therapeutisch wurden u.a. Epinephrin, Diphenylhydantoin, Atropin, Phenobarbital und Lidocain eingesetzt. Digitalis verkürzte zwar oft das QT-Intervall, verringerte jedoch nicht die Zahl der synkopalen Anfälle. Propanolol senkte die Anfallsfrequenz bei den meisten Patienten – obwohl es die QT-Dauer nicht beeinflußte –, und setzte sich als Therapie der Wahl durch.[184,212]

Die erste, weithin anerkannte Hypothese zur Erklärung der idiopathischen QT-Intervallverlängerung gründete sich auf einer Beobachtung von *Yanowitz*, der

1966 bei Hunden eine QT-Intervallverlängerung durch Stimulation des linken Ganglion Stellatum oder Blockade des rechten Ganglions zeigte.[246]

Diese „Sympathische Imbalance Theorie", die eine inhomogene, sympathische Innervation des Herzens mit einer stärkeren Aktivität des linken Sympatikus bei den Betroffenen annahm, wurde später v.a. von *P.J. Schwartz* vertreten.[178] 1971 wurde eine Frau mit rezidivierenden Synkopen von *Moss* und *MacDonald* in Höhe des linken Ganglion Stellatum sympathektomiert, danach war sie anfallsfrei.[125] Weitere Stellektomien folgten. Es wurde meist nach pharmakologischer Blockade und EKG-Ableitung mit QT-Intervall Messung entschieden, ob und wenn welche Seite sympathektomiert werden sollte. Beta-Blocker wurden zur Standardtherapie; die Mortalitätsrate sank damit von 71% auf 6%.[178] Zunehmend wurden auch Fälle eines erworbenen (acquired) Long QT-Syndroms beschrieben.[131] Die klinische Symptomatik ähnelt dem des congenitalen Long QT-Syndroms, als Ursache der passageren QT-Verlängerung stehen vor allem Medikamente im Vordergrund.[184]

1979 wurde von *Peter J. Schwartz*, *Richard S. Crampton* und *Arthur J. Moss* das Internationale Long QT-Register ins Leben gerufen.[179] Durch diese Einrichtung wurden in zunehmendem Maße die weltweit Betroffenen dieser relativ seltenen Erkrankung erfasst, um prospektive Studien zum Krankheitsverlauf und zu den verschiedenen Therapieansätzen zu ermöglichen. Ein erster Bericht erschien 1985 und umfaßte 196 Patienten.[127] 1998 waren 763 Familien mit 2101 Patienten erfasst, 2001 mehr als 1000 Familien.[120] Das Register ermöglichte in den letzten 15 Jahren fast alle wichtigen statistischen Untersuchungen zum Long QT-Syndrom.

1982 berichtete *Itoh* von einer Familie mit 10 Personen mit Romano-Ward Syndrom, die den gleichen HLA Haplotyp aufwiesen, und vermutete ein Gen auf Chromosom 6 als den Krankheitsauslöser.[71] Dies wurde zunächst von *Weitkamp* und *Moss* bestätigt,[236] 1989 mußten beide eine Verbindung zu HLA ausschließen.[237] 1991 wurde von *Keating et al.* bei 7 Familien (eine davon mit über 40 Betroffenen) eine Verbindung von LQT zu dem Harvey Ras 1 Locus auf dem langen Arm des Chromosoms 11 gefunden.[84,85] Die Existenz von weiteren Genorten als Ursache von LQT wurden jedoch durch andere Untersuchungen angedeutet, die entweder Chr. 11 als Ort der Mutation ausschlossen[9,30] bzw. Verbindung zu Genorten auf Chromosom 7 und 3[77] herstellten. *Curran* und *Keating* schlossen mittels Komplettsequenzierung 1993 HRAS als das LQT-Gen auf Chromosom 11 aus.[30]

HERG[31] auf Chromosom 7 und SCN5A[232] auf Chromosom 3 waren 1995 die ersten Genorte, die als Ursache für das Long QT-Syndrom gefunden wurden. Bei einer Familie in Frankreich konnte die Erkrankung dem Chromosom 4 zugeschrieben werden. Der Genort konnte nicht ermittelt werden.[170] Mit KvLQT1 (KCNQ1) wurde 1996 dann das Gen auf dem Chr. 11 identifiziert.[229] Mutationen auf KvLQT1 (KCNQ1) machen ca. 50 % aller genetisch definierten LQT-Fälle aus und wurden auch bei Jervell-und-Lange-Nielsen Patienten beobachtet.[203] Durch die Ergebnisse der molekularen Gendiagnostik trat die „Sympathetic Imbalance Theorie" in den Hintergrund. Als Ursache wurden nun die Mutationen auf den

Ionenkanalgenen gesehen und erste Studien zu einer gen- bzw. kanalspezifischen Therapie veröffentlicht.[148,151,186] Weitere Genorte wurden 1997 und 1999 ausgemacht. KCNE1 (MinK)[204] und KCNE2 (MIRP1),[1] beide auf Chromosom 21 q22.1-q22.2. codieren kleine Kaliumkanalproteine, die mit KvLQT1 und HERG zusammengehen, um Kaliumkanäle zu bilden.

Durch die molekulare Gendiagnostik, die Expression dieser funktionseingeschränkten Kanäle und Studium des Strömungsverhaltens in verschiedenen Modellen auf Zellebene können die Grundlagen der normalen und gestörten Elektrophysiologie des Herzens erarbeitet werden. Das Long QT-Syndrom wandelte sich von einer eher unbekannten Erkrankung zu dem Prototyp der Rhythmusstörungen, der nun im Mittelpunkt der Forschung steht, und von dem Rückschlüsse auf andere Ionenkanalerkrankungen gezogen werden können.[86]

1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Das erbliche Long QT-Syndrom ist eine familiäre Erkrankung, die charakterisiert ist durch eine verlängerte ventrikuläre Repolarisationszeit im Elektrokardiogramm und eine Neigung zu Synkopen, polymorphen ventrikulären Tachykardien (Torsade de Pointes) und plötzlichem Herztod.[184] Die Betroffenen sind ansonsten gesund, weisen normale Serumelektrolyte und keine neurologischen oder kardialen Schädigungen auf.[122] Bradykardien kommen vor und sind mit einem höheren Risiko für kardiale Ereignisse verbunden.[178] Die weltweit vorkommende Erkrankung ist in allen Kulturkreisen beschrieben. Die Praevalenz wird auf 1/5000- 1/10000 (USA) geschätzt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.[101] Früher wurde die Erkrankung oft als Epilepsie fehlgedeutet und nicht adäquat behandelt. Die Letalität liegt ohne Behandlung bei ca. 50–70 %.[184] Das Long QT-Syndrom wird für 3000 Todesfälle/Jahr in den USA verantwortlich gemacht.[159]

Der Zeitpunkt der Erstsymptomatik ist sehr unterschiedlich. Es sind intrauterine Fälle beschrieben, die entweder mit fötaler Bradykardie,[66] intermittierendem AV Block[99] oder Tachyarrhythmien[141] auffielen. Ein gehäuftes Auftreten erster Symptome scheint nach der Geburt (ca. 20%)[57] und zwischen ca. 9-16 Jahren[57,128,251] vorzukommen, wobei Jungen im Mittel früher als Mädchen symptomatisch werden.(8±7 vs. 14±10 Jahre)[101]

Die kardialen Ereignisse treten meist während einer adrenergen Tonuslage auf. Auslöser können körperliche Aktivität, Streß, Angst, Schreck, Springen ins kalte Wasser, oder „positive“ Emotionen wie Freude oder Aufregung sein. Aber auch Anfälle aus völliger Ruhe heraus oder während des Schlafens sind beschrieben.[186] Die Patienten werden blaß, schlaff, fallen in Ohnmacht, werden zyanotisch. Manchmal treten klonische Krämpfe auf, jedoch kein Zungenbiß und kein Einnässen.[76,160,234] Die Anfälle können selbstlimitierend sein; oft erfolgt auch das Erwecken durch einen äußeren Stimulus wie Schütteln, Ansprache, Klapse.

Die Anfallsfrequenz ist sehr unterschiedlich und reicht von mehreren Anfällen pro Tag bis zu einigen wenigen über viele Jahre verteilt. Sie folgen oft einem individuellen Muster. Meist schildern die Patienten ähnliche Auslöser für ihre Anfälle die allerdings interindividuell stark differieren können. Manche Patienten merken anhand von Palpitationen, daß Synkopen kommen. Es wurde auch von eigenartigen Geschmacksempfindungen berichtet. Die Anfallsdauer selbstlimitierender Synkopen kann wenige Minuten, aber auch bis zu 30 Minuten dauern. Nach den Anfällen sind Desorientiertheit, Übelkeit und Kopfschmerzen beschrieben.[212] Es kann aber auch zum Herzstillstand und damit zur Reanimationspflichtigkeit kommen. Oft versterben diese Patienten, wenn sie unbeobachtet sind. Falls sie gerettet werden, können neurologische Schäden bleiben, die bis zur Pflegebedürftigkeit gehen.

Ca. 60% der kindlichen Patienten haben eine auffällige Familienanamnese mit entweder Synkopen und Ohnmachtsanfällen oder verlängerter QT-Zeit. Das heißt, daß in 40% aller Fälle bei dem ersten Anfall keine positive Familienanamnese erhoben werden kann.[57] Die Wahrscheinlichkeit, daß der erste Anfall tödlich ist, ist anhängig vom Genotyp und liegt zwischen 2% und 20%.[175] Verhängnisvoll ist, daß auch LQT-Patienten ohne QT-Zeit Verlängerung vorkommen. In einer Studie war der Anteil der Mutationsträger, die eine QT_c-Zeit ≤ 440 ms hatten bei ca. 10%.[57] Einige Studien bringen das Long QT-Syndrom auch mit dem „Sudden Infant Death Syndrom“ (SIDS) in Verbindung.[185,188]

1.3 Ätiologie des Long QT-Syndroms

1.3.1 Kardiale Ionenkanaldefekte als Ursache des Long QT-Syndroms

Es sind inzwischen 6 Genorte bekannt, auf denen Mutationen ein Long QT-Syndrom auslösen können.[1,31,170,204,229,232] Die jeweiligen Gene codieren Natrium- und Kaliumkanäle, die vor allem am Herzmuskel exprimiert sind. Das Vererbungs-muster ist bei der Romano-Ward Form autosomal-dominant, bei der Jervell-und-Lange-Nielsen Variante, die mit kongenitaler Taubheit einhergeht, autosomal-rezessiv. In der folgenden Tabelle sind die Genorte und die Namen ihrer Genprodukte, die Chromosomen, auf denen sie sich befinden, und der Ionenkanaltyp, den sie codieren, enthalten. Die Bezeichnung des Genorts wird auch für die Subklassifikation der Erkrankung herangezogen.

Bezeichnung	Genort	Chromosom	Ionen Kanal
LQT 1	KCNQ1 (KvLQT1)	11 p15.5	I_{Ks}
LQT 2	HERG (KCNH2)	7 q35-36	I_{Kr}
LQT 3	SCN5A	3 q21-q23	I_{Na}
LQT 4	?	4 q25-27	?
LQT 5	KCNE1 (MinK)	21 q22.1-q22.2	co I_{Ks}
LQT 6	KCNE2 (MIRP1)	21 q22.1-q22.2	co I_{Kr}

Tab.1.1: *Bezeichnung der nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung durchnummerierten LQT-Genorte, ihre Lokalisation auf den Chromosomen und der codierte Ionenkanal.*

Die betroffenen Ionenkanäle spielen eine entscheidende Rolle bei den Depolarisations- und Repolarisationsvorgängen an der Zellmembran während des Aktionspotentials. (Abb.1.1)

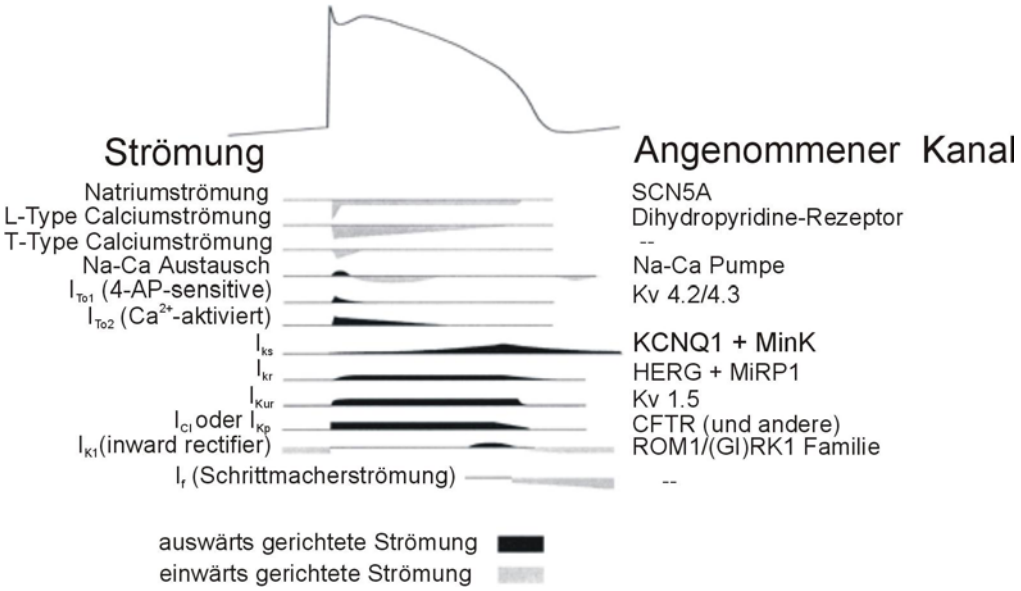


Abb.1.1: *Monophasisches Aktionspotential , darunter die jeweils aktiven Ionenkanäle. Die Strömungsamplituden der Kanäle, die einen depolarisierenden Einstrom verursachen, sind nach unten gerichtet und gescheckt gefüllt. Die repolarisierenden Ströme sind nach oben gerichtet und schwarz gefüllt.(adaptiert nach Roden[158])*

1.3.2 Kaliumkanaldefekte

1.3.2.1 LQT1, KCNQ1 (KvLQT1)

Die LQT1-Form ist für ca. 50-75 % aller LQT assoziierten Mutationen verantwortlich. Das KvLQT1 Gen wurde 1996 von *Wang et al.* mittels „Positional Clonings“ entdeckt und befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 bei Bande 15.5.(11p15.5.) (Abb.1.2) [229] Die komplette genomische Struktur des 400 Kilobasenpaaren langen Gens, das 19 Exons enthält, ist seit 1999 bekannt.[137]

Es wird hauptsächlich am Herzen, daneben auch am Innenohr, Pankreas, Darm und der Niere exprimiert. Inzwischen wurden andere zu KvLQT1 verwandte Gene entdeckt, die ebenfalls Kaliumkanäle codieren. Diese Gruppe von Kanalgenen wurde KCNQ genannt. Das Synonym für KvLQT1 ist daher KCNQ1. KCNQ1 hat sich in der internationalen Literatur als Bezeichnung für den Genort durchgesetzt und wird deshalb in der Folge verwendet.

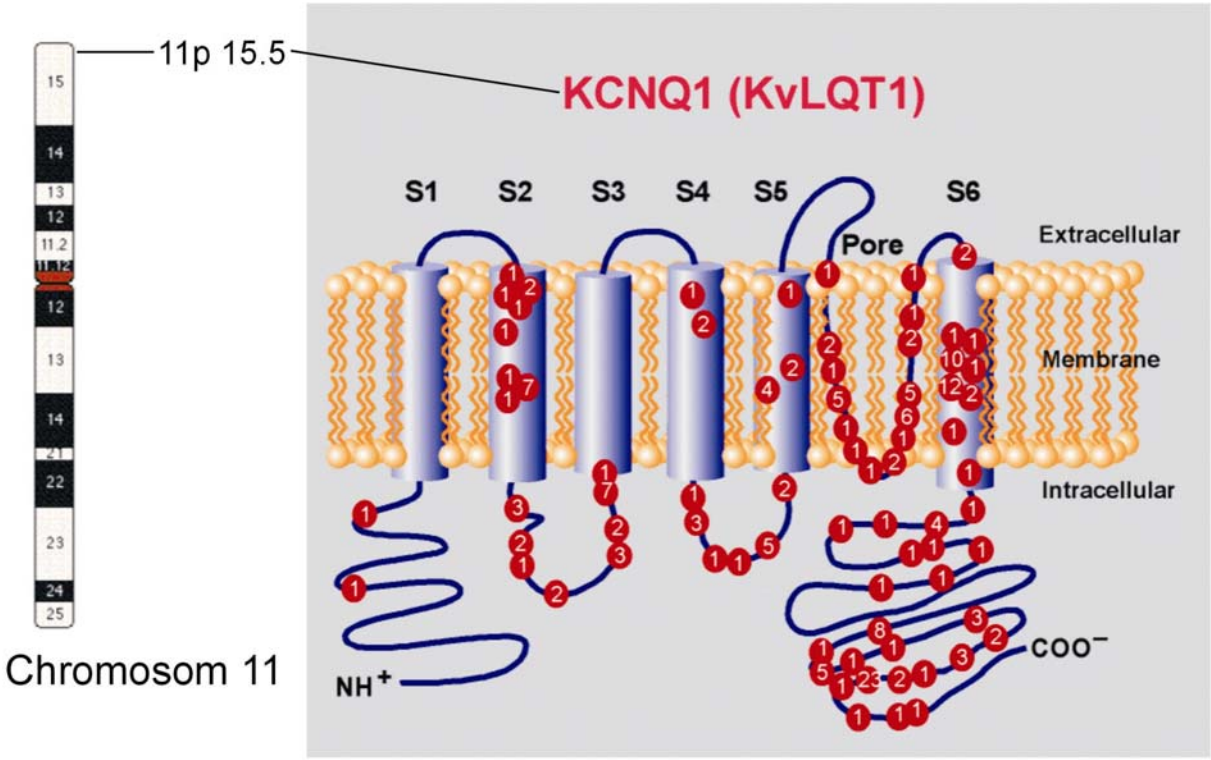


Abb.1.2: *Linke Seite: Der Genort von KCNQ1 auf dem Chr. 11. Rechte Seite: Das KCNQ1 Protein in seiner hypothetischen Anordnung an der Zellmembran mit seinen 6 membranspannenden Domainen S1-S6 sowie dem N- und C- terminalen Ende. Die Poren-Region befindet sich zwischen S5 und S6. Die bisher identifizierten Mutationen sind als rote Kreise dargestellt, die Zahl in der Mitte des Kreises bedeutet die Anzahl der an dieser Stelle gefundenen Mutationen. (Nach Lars Allan Larsen, LQTS DATABASE[27])*

Das KCNQ1-Gen alleine exprimiert ergibt einen langsam aktivierbaren Kaliumkanal, der aber von seinen elektrophysiologischen Eigenschaften den humanen Kaliumkanälen nicht entspricht.

Erst die Coexpression von KCNQ1 und MinK (KCNE1,Chr 21) resultierte in einem Kaliumkanal, der in seinen kinetischen Eigenschaften dem langsam aktivierenden Anteil des verzögerten Kaliumausstromkanals (I_{Ks}) entsprach.[5,166] Das KCNQ1-Protein (Abb.1.3) besteht aus 6 membranspannenden Domainen. Jeweils 4 Proteine bilden die alpha-Untereinheit von I_{Ks} ; die Anzahl der MinK-Proteine, die die beta-Untereinheit von I_{Ks} bilden, ist nicht genau bekannt.

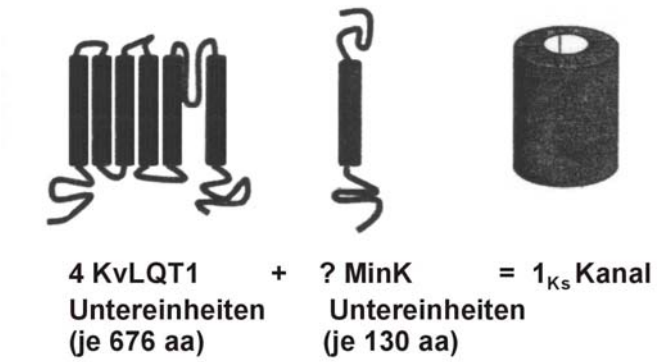


***Abb.1.3**: Die Zusammensetzung eines I_{Ks} Kaliumkanals aus 4 KCNQ1 Untereinheiten und einer unbekannten Anzahl von MinK Untereinheiten. („aa" bedeutet amino acids, nach Sanguinetti[164])*

Bis heute sind ca. 80 verschiedene Mutationen auf diesem Gen bekannt.[164] Bei den meisten Genveränderungen handelt es sich um Missense-Mutationen, ebenfalls wurden Leseraster-Mutationen (frameshift mutations), Deletionen mehrerer Aminosäuren und Spleißmutationen (splice mutations) beschrieben. Die Mutationen führen zu einem stark eingeschränkten Strömungsverhalten oder zu völligem Funktionsverlust des Kanals.[233]

Eine verringerte I_{Ks} Leitfähigkeit und damit ein verminderter Repolarisationsstrom verlängern das Aktionspotential und führen somit zu einer Verlängerung der QT-Zeit.[245] Wird mutierte KCNQ1-cRNA zusammen mit der Wildtyp cRNA exprimiert, so führt dies in den meisten Fällen zu einem reduzierten Strömungsverhalten im Vergleich zur Expression des Wildtyps alleine.[233] Man bezeichnet dies auch als dominant negativen Effekt, der den autosomal-dominanten Erbgang des Romano-Ward-Typs des Long QT-Syndroms erklärt. Der Ort der Mutation und der daraus resultierende Schweregrad der Schädigung des Kanals konnte bisher nicht mit dem klinischen Befinden der Patienten in Einklang gebracht werden.[164,233]

KCNQ1 verursacht neben der autosomal-dominant vererbbaren Form des Long QT-Syndroms (wobei auch autosomal-rezessive Fälle beschrieben wurden[25,152]) auch die autosomal-rezessive Variante, das Jervell-und-Lange-Nielsen Syndrom. Die ersten Mutationen wurden 1997 gefunden. Bei heterozygotem Vorliegen verlängern die Mutationen die QT-Zeit oder führen zu einem klinisch unauffälligen Phänotyp.[139,173] Nur im homozygoten Zustand liegt eine Innenohrtaubheit vor und die QT-Zeit ist auch mehr verlängert als bei den heterozygoten Genträgern.[203]

Dies scheint darauf zurückzuführen zu sein, daß Jervell-und-Lange-Nielsen Mutationen zwar funktionsuntüchtige I_{Ks} Kanäle produzieren, der dominant negative Effekt auf den Wildtyp aber gering ist und somit die Syndromausprägung bei dem heterozygoten Genträger milder ist. Dagegen hat der homozygot Betroffene keinen funktionierenden I_{Ks} Kanal mehr, was zum Vollbild des Jervell- und-Lange-Nielsen Syndroms führt.[22] Grundlage für die kongenitale Taubheit ist die Expression von KCNQ1 im Innenohr; bisher konnte das Vorkommen in der Stria Vascularis am Innenohr von Mäusen nachgewiesen werden.[139]

1.3.2.2 LQT2, HERG (KCNH2)

Der LQT2-Locus befindet sich auf dem Chromosom 7q 35-36 und enthält 15 Exons bei ca. 79 Kilobasenpaaren Länge[72] (Abb.1.4). Der Nachweis, daß das HERG-Gen (human ether-a-go-go-related gene) LQT2 ist, wurde 1995 von *Curran et al.* erbracht. Er fand mittels SSCP und nachfolgender DNS-Sequenz-Analyse Mutationen bei 6 Long QT-Familien.[31] Die komplette genomische Struktur des 15 Exons umfassenden Gens wurde 1998 veröffentlicht.[72]

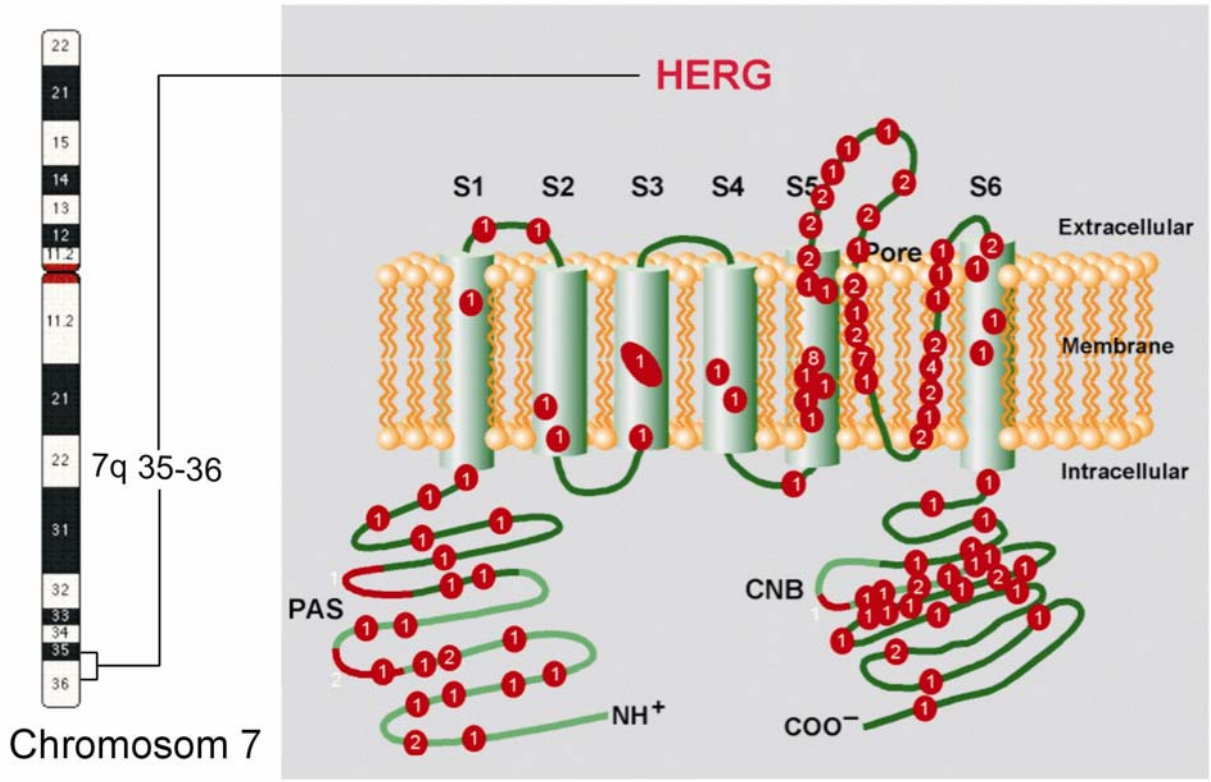


Abb.1.4: *Linke Seite: Der Genort von HERG auf dem Chr. 7. Rechte Seite: Das HERG Protein in seiner hypothetischen Anordnung an der Zellmembran mit seinen 6 membranspannenden Domainen S1-S6, sowie dem N- und C- terminalen Ende. Die Poren-Region befindet sich zwischen S5 und S6. CNB:cyclic-nucleotide-binding Domaine, PAS: Per-Arnt-Sim Domaine. Die bisher identifizierten Mutationen sind als rote Kreise dargestellt, die Zahl in der Mitte des Kreises bedeutet die Anzahl der an dieser Stelle gefundenen Mutationen. (Nach Lars Allan Larsen, LQTS DATABASE[27])*

Erste Expressionsstudien zeigten, daß HERG einen Kaliumkanal codiert, der ähnliche Eigenschaften besitzt wie der schnelle Anteil des verzögert einsetzenden Kaliumausstromkanals I_{Kr}, der seine Wirkung in der Phase 3 des Aktionspotentials entfaltet.[167] Da sich KCNH2.– der korrekte Name für den Genort – in der Literatur bisher nicht durchgesetzt hat, wird zum leichteren Verständnis weiter HERG als Bezeichnung für den LQT2 verwendet.

In Vitro wurde gezeigt, daß sich MinK (KCNE1) und HERG zusammenlagern können um I_{Kr} zu bilden.[108] Vor kurzem wurde auf dem Genort KCNE2 auf Chromosom 21q22.1 direkt benachbart zu MinK ein Kaliumkanalgen gefunden, das MIRP 1 (MinK related peptid 1) genannt wurde. Coexprimiert man HERG mit MIRP1, gleicht der resultierende Kanal genauer dem humanen I_{Kr} Kanal.[1]

Weitere Expressionsstudien zeigten, daß viele Mutationen im HERG-Gen entweder mit einer Reduktion oder einem völligen Fehlen des Repolarisationsstromes durch I_{Kr} einhergehen. Dies führt zu einer Verlängerung des Aktionspotentials.[165,255] In letzter Zeit entdeckte Mutationen führen zu Änderungen der Kanalkinetik oder verhindern nach der Fertigstellung des Proteins dessen Transport aus dem endoplasmatischen Retikulum an die Zelloberfläche.[50] Ein wichtiger Mechanismus, der die funktionelle Auswirkung der Mutation prägt, ist der dominant negative Effekt, den einige Mutationen auf den coexprimierten Wildtyp haben. Geringfügige Mutationen, wie ein Nucleotidaustausch, können darüber eine deutliche I_{Kr} Suppression bewirken, während ausgedehntere Deletionen nur einen geringeren funktionellen Defekt hervorrufen, da ihnen der dominant negative Effekt fehlt.[98,165]

Interessant ist, daß die kanalkinetischen Eigenschaften von I_{Kr} durch den extrazellulären Kaliumspiegel moduliert werden. Ein hoher Kaliumspiegel aktiviert den Kanal, eine Tatsache, die auch ein Therapieansatz in der LQT2-Form des Long QT-Syndroms darstellt.[28]

1.3.2.3 LQT5, KCNE1 (MinK)

Das MinK(Minimal potassium ion channel)- Gen KCNE1 liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 21 an der Position q22.1-q22.2.(Abb.1.5) Es bildet mit KCNQ1 zusammen I_{Ks},[5,166] und kann auch zusammen mit HERG I_{Kr} bilden.[108] Ein Zusammenhang zwischen MinK und dem Long QT-Syndrom wurde zunächst ausgeschlossen.[211]

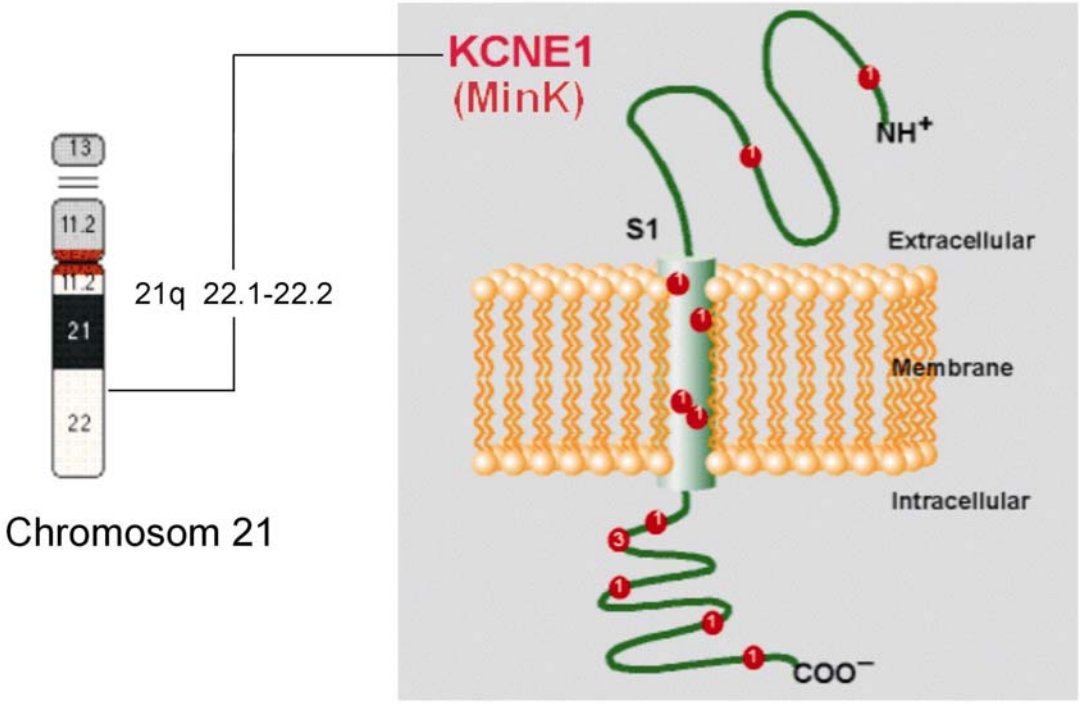


Abb.1.5: *Linke Seite: Der Genort von MinK auf dem Chr. 21. Rechte Seite: Das MinK Protein in seiner hypothetischen Anordnung an der Zellmembran. Es ist ein kleines Protein mit nur 1 membranspannenden Domaine S1. Die Zusammenlagerung mit KCNQ1 geschieht wie in Abb. 2 dargestellt. Die bisher identifizierten Mutationen sind als rote Kreise dargestellt, die Zahl in der Mitte des Kreises bedeutet die Anzahl der an dieser Stelle gefundenen Mutationen. (Nach Lars Allan Larsen, LQTS DATABASE[27])*

1997 folgten dann jedoch mehrere Berichte über KCNE1-Mutationen bei der autosomal-rezessiv vererbbaren Form des Long QT-Syndroms, dem Jervell-und-Lange-Nielsen Syndrom das mit kongenitaler Taubheit einhergeht.[172,203,216] Grundlage für die Annahmen, daß MinK ein Kandidat für diese Erkrankung sein kann, ist die Tatsache, daß KCNE1 auch im Innenohr exprimiert wird und daß MinK-knockout Mäuse taub sind. Funktionslose MinK-Proteine scheinen zu einem Versiegen der Endolymphproduktion mit subsequentem Hörverlust zu führen.[55,219] Zugleich wurden auch Mutationen bei der Romano-Ward Form des Long QT-Syndroms entdeckt.[204] Die KCNE1-Mutationen verhalten sich sehr heterogen. Sie hemmen auf verschiedene Weise und in unterschiedlichem Ausmaß I_{Ks} und I_{Kr} oder verhindern überhaupt eine Expression des Proteins an der Zelloberfläche.[17]

1.3.2.4 LQT6, KCNE2 (MIRP1)

KCNE2 liegt 79 Kilobasenpaare entfernt von KCNE1 auf dem Chromosom 21q22.1 und codiert ein Protein namens MIRP1 (MinK-related-peptide 1). (Abb.1.6) MIRP1 ist eine kleine Membranuntereinheit, die mit HERG zusammen I_{Kr} bildet.[1]

Die 3 bisher gefundenen Mutationen führen zu langsamerer Aktivierung, schnellerer Deaktivierung und höherer Medikamentenempfindlichkeit. Vor allem der letztere Mechanismus ist interessant, da eine Mutation in einem durch Clarithromycin ausgelösten Long QT-Syndrom (Acquired Long QT-Syndrom) festgestellt wurde.[1]

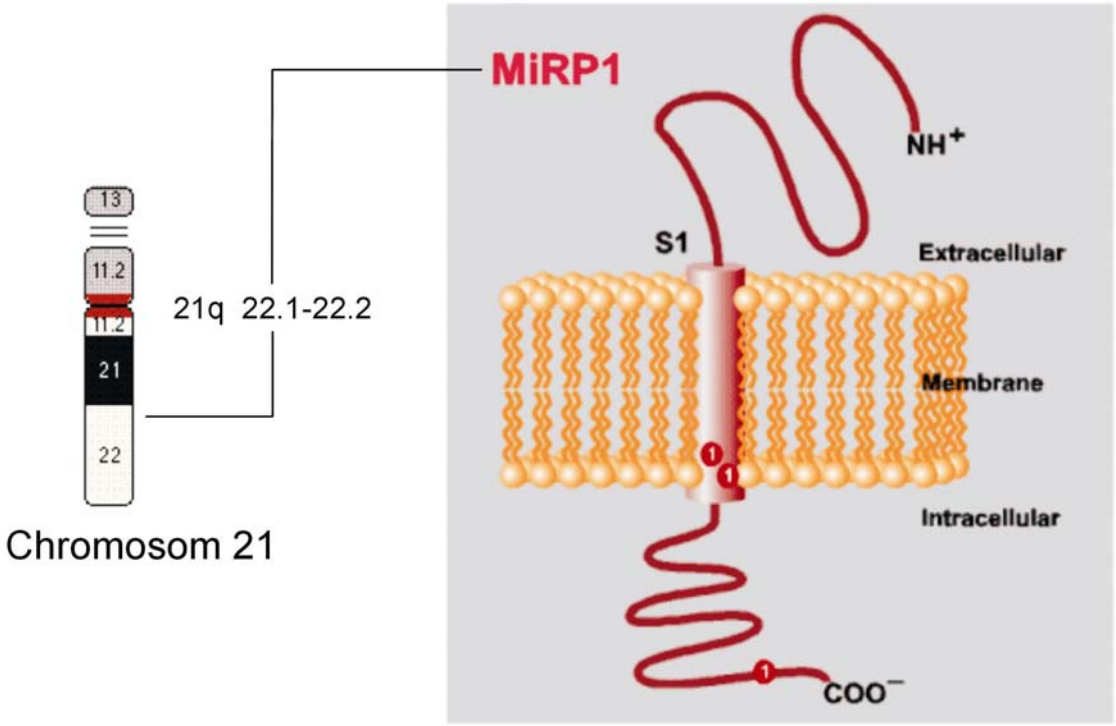


Abb.1.6: *Linke Seite: Der Genort von MIRP1, KCNE2 auf dem Chr. 21. Rechte Seite: Das MiRP1 Protein in seiner hypothetischen Anordnung an der Zellmembran. Es ist ein kleines Protein mit nur einer membranspannenden Domaine. Die Zusammenlagerung mit HERG dürfte ähnlich wie bei KCNQ1 u MinK geschehen (s. Abb.1.3). Die bisher identifizierten Mutationen sind als rote Kreise dargestellt, die Zahl in der Mitte des Kreises bedeutet die Anzahl der an dieser Stelle gefundenen Mutationen.(Nach Lars Allan Larsen, LQTS DATABASE[27])*

Hier scheint nun ein Mechanismus gefunden worden zu sein, der die Prädisposition mancher Personen für potentiell I_{Kr}-blockierende Medikamente erklärt: klinisch stumme Mutationen, die zu keiner QT-Verlängerung führen, aber die Empfindlichkeit des Kaliumkanals für bestimmte blockierende Substanzen steigern, und dann unter der Medikamentengabe zu dem erworbenen (acquired) Long QT-Syndrom führen.

1.3.3 Ein Natriumkanaldefekt als Ursache des Long QT-Syndroms: LQT3, SCN5A

Der LQT3 Genort befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 bei Bande 21 (3p21), enthält 28 Exons bei einer Gesamtlänge von 80 Kilobasenpaaren und codiert den kardialen Natriumeinstromkanal SCN5A (alpha polypeptide of voltage gated sodium channel type V) (Abb.1.7). 1995 fanden *Wang et al.* Mutationen auf dem SCN5A-Gen bei Patienten mit dem Long QT-Syndrom.[232]

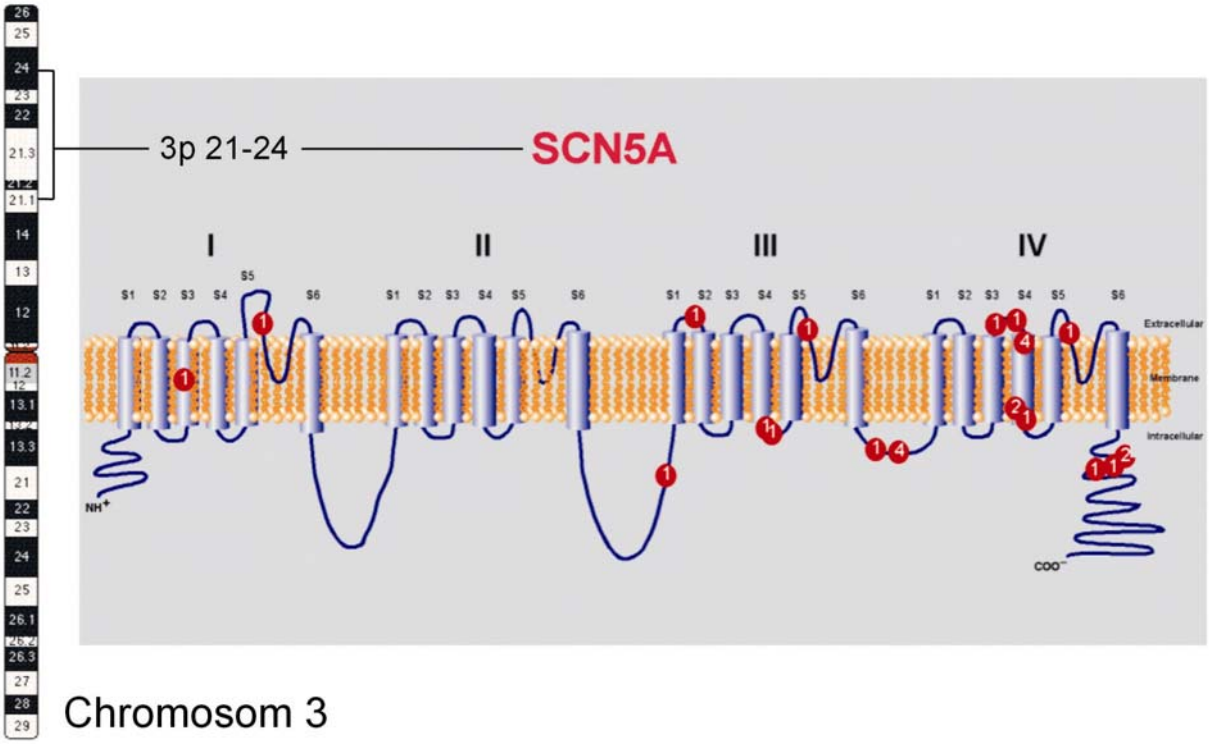


Abb.1.7: *Linke Seite: Der Genort von SCN5A auf dem Chr. 3. Rechte Seite: Das SCN5A Protein in seiner hypothetischen Anordnung an der Zellmembran. Es ist ein großes Protein das aus 4 Domainen besteht. Jede dieser Domainen ist ähnlich aufgebaut wie eine einzelne alpha-Untereinheit der Kaliumkanäle, d.h. mit je 6 membranspannenden Domainen S1-S6. Die bisher identifizierten Mutationen sind als rote Kreise dargestellt, die Zahl in der Mitte des Kreises bedeutet die Anzahl der an dieser Stelle gefundenen Mutationen. (Nach Lars Allan Larsen[27])*

Ein SCN5A Protein reicht für die Bildung eines funktionierenden Natriumkanals. Eine Mutation eines der beiden elterlichen Allele reicht daher für den beobachteten autosomal-dominanten Erbgang. Im Gegensatz zu den oben besprochenen repolarisierenden Kaliumkanälen ist SCN5A für die Depolarisation und damit den initialen Aufstrich im Elektrokardiogramm verantwortlich. Nach seiner nur Millisekunden dauernden Öffnung (Aktivierung) erfolgt die sofortige Schließung (Deaktivierung) des Kanals und damit die Beendigung des Depolarisationsstromes. (s. auch Abb.1.1)

Erste Charakterisierungen der gefundenen Mutantenkanäle zeigten eine nicht komplette Kanalinaktivierung mit einem persistierenden Natriumeinstrom von geringer Amplitude (ca. 5 % von Vmax) während der Kammerrepolarisation.[11,231]

Dieser persistierende Natriumeinstrom führt zu einer Verlängerung des Aktionspotentials und damit zu einer QT-Intervall Verlängerung. Dazu wurden bei Mutanten Änderungen der Spannungsabhängigkeit sowie der Refraktärzeit des Kanals beobachtet.[227]

Das SCN5A-Gen ist kausal auch für 2 weitere kardiale Erkrankungen verantwortlich. Das Brugada-Syndrom, 1992 zuerst beschrieben, geht mit idiopathischen ventrikulären Tachykardien, Rechtsschenkelblock, ST Streckenhebung und plötzlichem Herztod einher.[20] Bei Betroffenen wurden 1998 heterozygote Mutationen auf dem SCN5A-Gen gefunden.[21] Diese Mutationen scheinen eine Verstärkung des Natriumeinstroms während des Aktionspotentials zu verursachen.[161] Es wurde auch schon eine Familie mit SCN5A-Mutation beschrieben, die klinische Charakteristika sowohl des Brugada als auch des Long QT-Syndroms aufwies.[15]

Der zweite Erkrankungskomplex ist der sogenannte „Cardiac Conduction Defect" (CCD) in seiner progressiven (PCCD) und nicht progressiven Form. Hier wurde bei 2 erkrankten Familien ebenfalls eine heterozygote SCN5A-Mutation gefunden.[169] PCCD wird auch Lenegre-Lev Erkrankung genannt. Charakteristika sind eine fortschreitende Änderung der kardialen Erregungsübertragung durch das His-Purkinje System mit Rechts- oder Linksschenkelblock und QRS-Verlängerung, was zu komplettem AV-Block mit Synkopen und plötzlichem Herztod führt.[109]

1.3.4 Unbekannte Kanaldefekte als Ursache des Long QT-Syndroms:

1.3.4.1 LQT 4

Der LQT4-Locus befindet sich auf dem Chromosom 4q25-27. (Abb.1.8).Er wurde 1995 bei einer Familie mit 56 Mitgliedern mittels Linkage-Analyse festgestellt. Das betreffende Gen konnte bisher nicht gefunden werden. Der Phänotyp dieser Familie war charakterisiert durch Bradykardien, Sinusknotendysfunktion und gehäuft auftretendes Vorhofflimmern.[170]

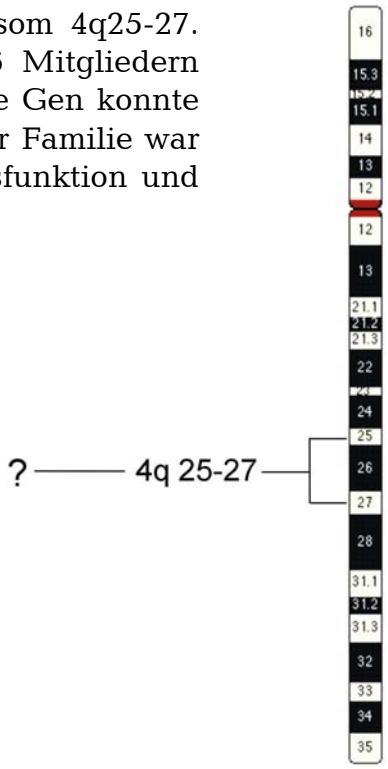


Abb.1.8: *Der Genort von LQT4 auf dem Chr.4, das Gen konnte bisher nicht isoliert werden.*

1.3.4.2 LQT 7 - LQT?

Da bisher nur ca. 50-70 % aller betroffenen Familien eine Mutation auf den oben erwähnten Genorten LQT 1-6 aufweisen, muß von der Existenz mindestens eines weiteren, bisher unbekannten Genortes ausgegangen werden.[23]

1.3.5 Arrhythmogenese auf zellulärer Ebene

Die charakteristische Symptomatik des Long QT-Syndroms ist die Synkope in einem sympathikotonen Zustand, sei es physische Aktivität, Streß, Freude oder Angst. Während diesen Ohnmachtsanfällen können ventrikuläre Tachykardien beobachtet werden, die sich durch periodisches An- und Abschwellen der durch die Spitzen der Ausschläge gegebenen äußeren Kontur auszeichnen. Dies ergibt ein zopf- oder schraubenartiges Bild (Abb.1.9) Diese Tachykardien werden „Torsade de Pointes“ genannt, was soviel wie „Schwingen bzw. Drehen der Punkte“ heißt und die Morphologie gut charakterisiert.[38]

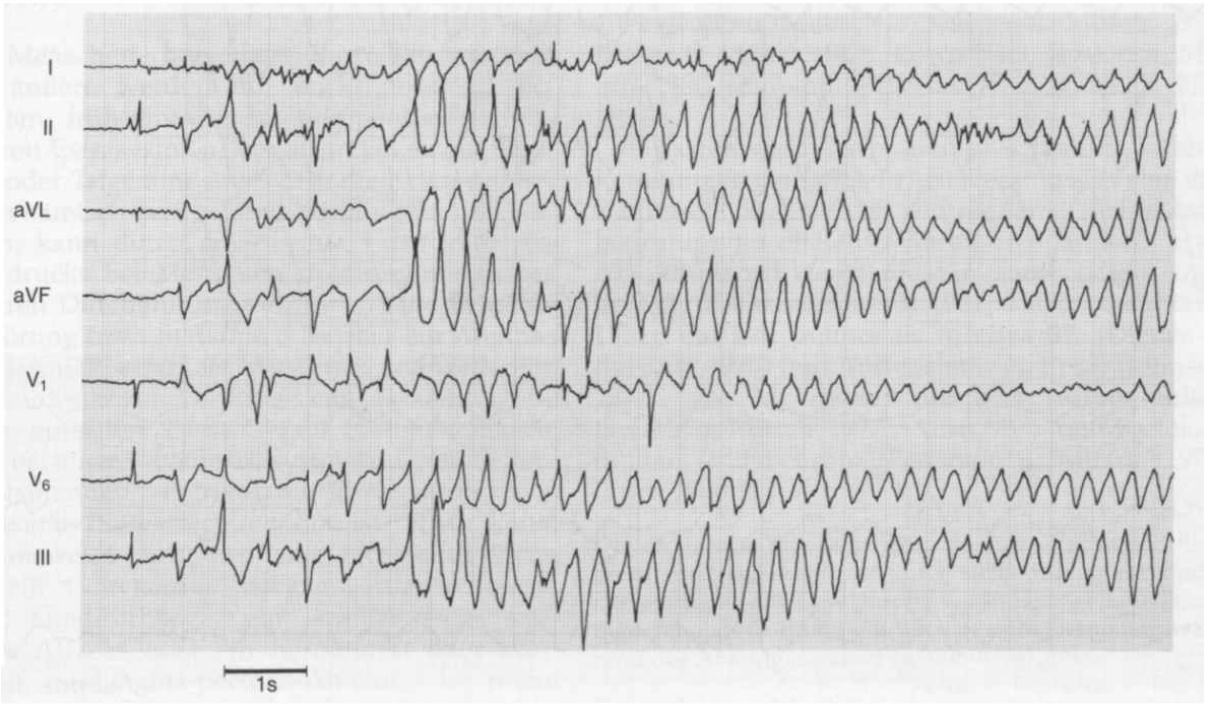


Abb.1.9: *Torsade de Pointes (Spitzenumkehrtachykardie), aus Heinecker.*[64]

Alle bisher bekannten LQT-Mutationen bewirken eine Verminderung des Repolarisationsstromes und damit eine Verlängerung des Aktionspotentials. Schon vor der Ära der molekulargenetischen Diagnostik und der Möglichkeit, die gestörten Repolarisationsmechanismen auf zellulärer Ebene genau zu studieren, wurde angenommen, daß durch die Verlängerung der sogenannten vulnerablen Phase der Repolarisation das Auftreten von Nachdepolarisationen und das Reentry von fokalen Aktivitäten begünstigt würde.[74]

Dieses Modell zur Entstehung der Torsaden hat sich als in großen Zügen richtig erwiesen. Eine meist subendokardiale fokale Aktivität wird durch Reentry-Mechanismen aufrechterhalten.[45] Dabei spielen sogenannte frühe Nachdepolarisationen (early afterdepolarisations, EADs), die wahrscheinlich durch L-Type Ca-Kanäle getriggert werden, eine Rolle.[46] Von Bedeutung ist auch – sei es durch Kanaldefekte oder durch Medikamentengabe – die unspezifische Verlängerung der Plateauphase des Aktionspotentials. Hierdurch können sich die Ca-Kanäle von der Inaktivierung erholen und wieder öffnen, was zu einem weiteren depolarisierenden Ioneneinstrom führt. Der könnte das Aktionspotential weiter verlängern, bzw. fokale Aktivität auslösen.[225]

Zur Entstehung von Arrhythmien kommen noch andere Faktoren, da eine QT-Intervall Verlängerungen z.B. auch durch Medikamente, die wie Amiodauron antiarrhythmisch wirken, entsteht und hier therapeutisch erwünscht ist.[117] Es ist heute anerkannt, daß eine im Myokard vorhandene intrinsische Heterogenität der Erregungsausbreitung und Rückbildung durch die LQT-Mutationen deutlich verstärkt wird, und dies neben der verlängerten Repolarisationszeit ein wichtiger arrhythmogener Faktor ist.[3,135,224]

Diese abnormalen Repolarisationsmuster sind in Form von EKG-Auffälligkeiten der T-Wellen Morphologie, T-Wellen Alternans und U-Wellen schon längst ein Kennzeichen des Long QT-Syndroms.[105,147,249] Auch mittels Body-Surface-Potential-Mapping konnte bei LQT-Patienten eine deutlich vermehrte Heterogenität der Repolarisation nachgewiesen werden.[196] In Tiermodellen konnte anhand von Patch-Clamp Techniken gezeigt werden, daß sich durch die Blockade der beim LQT-Syndrom betroffenen Kanäle I_{Kr} und I_{Na} die transmurale Dispersion der Repolarisation und damit die Anfälligkeit für Torsaden erheblich erhöht.[190] Dies läßt sich hauptsächlich auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der M-Zellen zurückführen. Die M-Zellen sind eine Zellart, die sich zwischen den epi– und endokardialen Zellen befindet und sich durch eine überdurchschnittliche Verlängerung ihres Aktionspotentials (im Verhältnis zu epi- und endokardialen Zellen) bei den durch das LQT-Syndrom verursachten Kanaldefekten auszeichnet.[3]

Bei dem KCNQ1-Modell verlängert sich die Repolarisation heterogen. Allerdings ist der hier verminderte I_{Ks} bei schneller Herzrate der wichtigste Repolarisationsstrom[78] und wird durch Sympathikuseinfluß ebenso stimuliert wie die oben erwähnten L-Type Ca-Kanäle. Kommt es nun bei den KCNQ1-Patienten zu einer adrenergen Stimulation und damit zu einer Tachykardie, ist der wichtigste Repolarisationsstrom vermindert. Gleichzeitig kann es durch die Aktivierung der L-Type Ca-Kanäle zu EADs und damit Arrhythmien kommen.[3,224] Die Änderung der I_{Ks}:I_{Kr} Ratio in den myokardialen Zellen kann zu Repolarisations-Heterogenitäten führen. Diese begünstigen auch das Auftreten von Reentry-Vorgängen.[226]

1.4 Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit Long QT-Syndrom

1.4.1 Allgemeines

Die Mortalität bei nichttherapierten, symptomatischen LQT-Patienten liegt in dem Jahr nach dem ersten kardialen Ereignis bei über 20% und erreicht nach 10 Jahren ca. 50 %.[178] Mit adäquater Therapie kann die Sterblichkeit auf 3-4% in 5 Jahren gesenkt werden.[158] Aufgrund dieser Sachlage ist die sofortige Therapieeinleitung nach Diagnosestellung bei symptomatischen Patienten zwingend erforderlich.

Die konventionelle Therapie des Long QT-Syndrom umfaßt 3 Säulen[119]:
1. Medikamentöse Therapie mit Beta-Blockern
2. Verhaltensadaptation
3. Schrittmacher, Defibrillatoren, LCSD

1.4.2 Beta-Blocker

Als Standardtherapie gilt die Einnahme von Beta-Blockern.[122] Sie haben sich über Jahre hinweg als eine effektive Anfallsprophylaxe erwiesen. In ca. 75% aller Fälle verhindern sie erneute Synkopen.[158] Es ist eine empirische Therapie, die sich unter der Annahme entwickelte, daß die sympathische Aktivität, die der Auslöser für die Anfälle zu sein scheint, geblockt wird und damit die Synkopen verhindert werden können.

Es werden hierbei sowohl $ß_1$-selektive Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten wie Atenolol und Metropolol als auch nichtselektive Beta-Blocker wie Propanolol und Nadolol verwandt. Die klinischen Ergebnisse beider Gruppen in Bezug auf die Anfallsverhütung sind gleich. Eine höhere Dosierung scheint keinen zusätzlichen protektiven Effekt zu haben.[130]

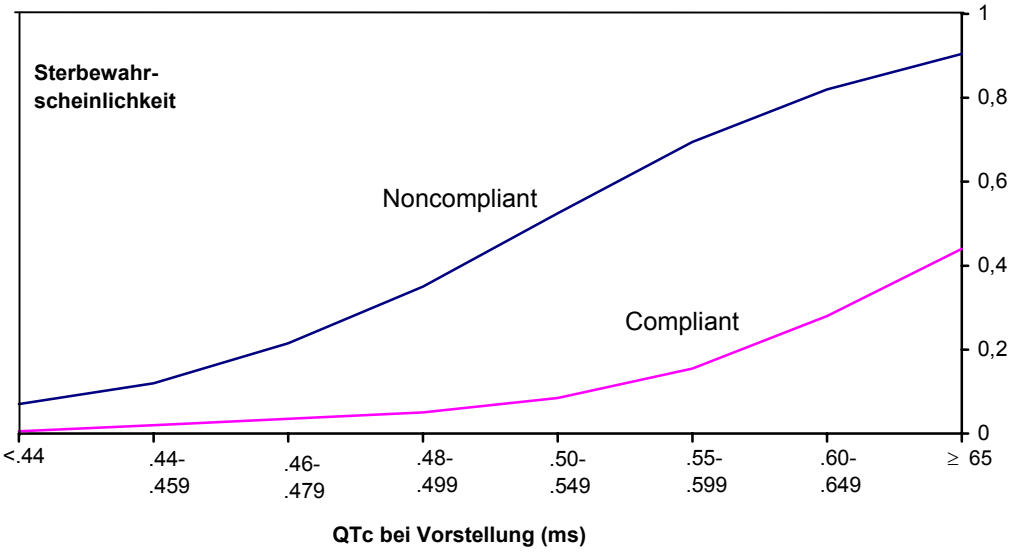


Abb.1.10: *Sterbewahrscheinlichkeit bei Jugendlichen in Abhängigkeit von QT_c und Compliance.(nach Garson[57])*

Das Hauptproblem der Beta-Blocker Therapie ist die Compliance. Die Medikamente müssen je nach Halbwertszeit 3 x täglich eingenommen werden, was vor allem im Kindes- und Jugendalter Schwierigkeiten bereiten kann. Den Zusammenhang zwischen Compliance und Überleben verdeutlicht Abb.1.10 Eine Möglichkeit ist die Umstellung auf Beta-Blocker mit längerer HWZ, die nur 1 x tgl. unter Aufsicht genommen werden müssen.

1.4.3 Verhaltensadaptation

Es gilt für den Betroffenen die Trigger für die kardialen Ereignisse zu meiden, wobei das bisherige Muster der Anfälle beachtet werden muß. Leistungssport, Schwimmen in tiefen Gewässern, starke körperliche Anstrengung sollten unterlassen werden. Viele Situationen, die zu Emotionen wie Schreck, Aufregung und Freude führen können, lassen sich jedoch nicht gänzlich vermeiden. Hier sollten Kinder nicht hyperprotektiv erzogen werden, da sonst eine adäquate Streßantwort auf Umweltreize nicht erlernt werden kann.

Die Basis der Verhaltensadaptation ist die Einsicht des Patienten. Heranwachsende neigen dazu sich über, zu strikte Verbote heimlich hinwegzusetzen und so wird das Gegenteil des Erwünschten erreicht. Auch gilt es, bei Kindern durch nicht zu rigorose Einschränkungen eine soziale Stigmatisierung zu verhindern und Lebensqualität zu erhalten.

1.4.4 Invasive Therapie: LCSD, Schrittmacher, Defibrillator

Trotz regelgerechter Beta-Blocker Therapie kann es bei einem Teil der Patienten zu weiteren kardialen Ereignissen kommen. Diese Hochrisikogruppe besteht v.a. aus Patienten mit einer sehr starken QT_c-Verlängerung,[57] rezidivierenden Synkopen, Herzstillstand vor Therapiebeginn oder sehr jungen Patienten.[130] Hier stehen mehrere zusätzliche Therapeutika zu Verfügung.

A) Die chirurgische Durchtrennung des linken Sympathikus Grenzstranges auf Höhe des unteren Anteils des Ganglion Stellatum. Diese als LCSD (left cardiac sympathetic denervation) bezeichnete Therapieform geht auf die Theorie zurück, daß das LQT Syndrom durch eine ungleiche sympathische Innervation des Herzens verursacht wird (Sympathetic Imbalance Theorie): Der linksseitige Sympathikuseinfluß überwiegt und diese Dysbalance löst das Long QT-Syndrom aus. Aufgrund der Entdeckung der oben beschriebenen Mutationen ist diese These im Moment in den Hintergrund getreten. Die Therapie des Long QT-Syndroms mit LCSD stellt aber dennoch eine Möglichkeit dar Beta-Blocker-Non-Respondern zu helfen. LCSD kann die Anfallsfrequenz und die Zahl gefährlicher Anfälle mindern.[181]

B) Das Long QT-Syndrom kann mit einer Sinusbradykardie oder einer AV-Überleitungsstörung einhergehen bzw. diese können sich unter der Beta-Blockertherapie entwickeln. Diese Patienten können von einem Herzschrittmacher profitieren. Studien zeigen einen deutlichen Rückgang der Anfallsfrequenz.[124,215] Ein wahrscheinlicher Mechanismus ist die Verkürzung der Repolarisation durch die gesteigerte Herzfrequenz. Die Schrittmacherfrequenz sollte (bei Erwachsenen) nicht unter 70-80 Schlägen pro Minute liegen.[223]

C) Als letzte lebenssichernde Maßnahme kann ein Defibrillator implantiert werden. Defibrillatoren können zunehmend einfacher eingepflanzt werden und sind eine Option für die Betroffenen, die trotz Beta-Blockade, LCSD und/oder Schrittmachertherapie weiterhin Symptome haben. Die Indikation ist angemessen zu stellen. Fehlauslösungen sind sehr unangenehm, und können in der Psyche des Betroffenen tiefe Einschnitte hinterlassen, vor allem bei Kindern. Diese sind zusätzlich gefährdet durch Probleme die infolge des Wachstums entstehen, z.B. verrutschende Elektroden.[110] Dennoch ist der Defibrillator für Hochrisikopatienten oft die letzte Alternative,[123] und wird LQT-Patienten nach Herzstillstand empfohlen.[223] Einige Autoren empfehlen zusammen mit dem Schrittmacher auch einen Defibrillator mit zu implantieren.[41]

1.4.5 Neue Therapieansätze

Diese Therapieansätze basieren auf den molekulargenetischen Erkenntnissen und versuchen die mutationsspezifische Fehlfunktion der Ionenkanäle zu korrigieren.[186] Antiarrhythmika der Klasse I wie Lidocain, Mexiletin und Flecainid blockieren I_{Na} , den bei LQT3 nicht vollständig schließenden schnellen Natrium-einstromkanal, in der Plateauphase des Aktionspotentials.[228] Diese SCN5A-Patienten reagieren mit einer Verkürzung der QT_c-Zeit.[186] In Tierversuchen zeigte sich aber auch die Verkürzung einer durch I_{Kr} Blockade verursachten QT_c-Verlängerung und die Verhinderung experimenteller Arrhythmien. Für die vorherrschenden Kaliumkanaldefekte existiert noch kein Medikament das an den betroffenen I_{Ks} und I_{Kr} Kaliumkanäle agonistisch wirkt. Ein Medikament das die I_{Ks} Aktivität erhöht wurde zwar synthetisiert, aber nicht weiterentwickelt.[163]

Von dem am ATP-abhängigen Kaliumkanal $I_{K\text{-}ATP}$ ansetzenden Kalium-kanalöffner Nicorandil existieren Berichte über eine QT_c-Intervallverkürzung bei KCNQ1-Patienten.[197] Ebenso wurde im Tierversuch bei KCNQ1-, HERG- und SCN5A-Modellen eine Verminderung der transmuralen Dispersion der Repolarisation erreicht.[192]

Im Falle des HERG-Defekts kann durch eine Erhöhung des extrazellulären Kaliumspiegels eine Erhöhung der Strömungsamplitude des betroffenen I_{Kr} Kaliumkanals erreicht werden. (Dies gilt auch in geringerem Maße für I_{Ks}, d.h. KCNQ1) In ersten Studien zeigte sich eine Verringerung der QT_c-Zeit, der QT-Dispersion und anderer Marker, die auf eine inhomogene Repolarisation schließen lassen.[26,28]

1.4.6 Herztransplantation

Weltweit sind bisher zwei Fälle beschrieben, in denen eine Herztransplantation zur Heilung eines Long QT-Syndroms durchgeführt wurde. Einmal handelt sich um einen 1980 geborenen Patienten der gleich nach der Geburt rezidivierende Torsaden entwickelte, die nur mit einem Schrittmacher, der mit einer Frequenz von 110/min arbeitete, unterdrückt werden konnten.[39] Der Patient blieb symptomfrei, aber alle Versuche die Frequenz zu senken, scheiterten. Die permanente Tachykardie führte zu einer progressiven Dilatation des linken Ventrikels. Als letztes Mittel wurde 1992 eine orthotope Herztransplantation vorgenommen.[87]

In dem anderen Fall handelte es sich im eine Patientin die ein medikamentenresistentes Long QT-Syndrom hatte, zwischen 1980 und 1987 achtmal reanimiert werden mußte. Die Arrhythmien dauerten immer länger und setzten in immer kürzeren Intervallen ein. 1987 wurde sie transplantiert, die QT_c-Zeit normalisierte sich und die Arrhythmien sistierten.[144]

2 Gegenstand der Studie

In den letzten Jahren deuteten mehrere Untersuchungen darauf hin, daß Long QT-Patienten mit gleichen Mutationen auch Ähnlichkeiten in ihrem klinischen Erscheinungsbild haben. Diese phänotypischen Gemeinsamkeiten konnten im Oberflächen-EKG, im besonderen in der T-Wellen Morphologie,[32,129] der Anfallsanamnese, sowie der Art und Häufigkeit der Anfälle beobachtet werden.[186] Spezifische EKG- und Anfallsmuster der jeweiligen Genträger könnten Vorteile in der Diagnostik und Therapie bieten:

Eine Zuordnung des Genotyps anhand des Elektrokardiogramms würde die molekular-genetischen Untersuchungen vereinfachen und verbilligen. Bekannte genortspezifische Anfallsauslöser könnten für den Betroffenen in der Anfallsvermeidung eine wichtige Hilfestellung bedeuten. Um nachzuprüfen, ob die bisher berichtete Genotyp-Phänotypkorrelation wirklich so zutrifft, untersuchten wir 19 Familien mit Long QT-Syndrom. Unsere Long QT-Familien wurden molekulargenetisch auf Mutationen auf den Genen KCNQ1, HERG, SCN5A,KCNE1 und KCNE2 untersucht.

Anhand der genotypisierten Long QT-Patienten prüften wir, ob bestimmten Genotypen ein bestimmtes T-Wellen Muster zugeordnet werden kann, und ob sie ein bestimmtes Anfalls- und Auslösungsmuster aufweisen. Die Anfallsanamnesen und klinischen bzw. katamnestischen Daten wurden erhoben und auf Gemeinsamkeiten untersucht; ein Familienstammbaum wurde ermittelt. Die Auswertung der T-Wellen Muster erfolgte zum einen durch Messung quantitativ erfassbarer Repolarisationsparameter, zum anderen durch das Erfassen morphologischer Charakteristika der T-Wellen.

Bei der Risikostratifizierung von Anfällen im Rahmen des Long QT-Syndroms könnte die QT-Dispersion eine Rolle spielen.[34,149] Die zugrundeliegende Annahme ist, daß die QT-Dispersion Heterogenitäten in der Repolarisation wiederspiegelt, von denen man weiß, daß sie die Bereitschaft für Kammerflimmern erhöhen. Wir untersuchten die QT- und JT-Dispersion bei symptomatischen und nicht symptomatischen Long QT-Patienten, einer gesunden Kontrollgruppe, sowie den verschiedenen Genotypen.

Spezielle Beachtung fand auch die Situation der Familien mit Long QT-Syndrom, bei denen auf den bisher bekannten Genorten keine Mutation gefunden wurde. Der Anteil dieser Long QT-Patienten beträgt immer noch 25%.[159,201] Das bisher umfassendste, standardisierte Schema zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, vom Long QT-Syndrom betroffen zu sein, ist der Diagnostik-Score von *Schwartz*.[183] Wir untersuchten die Zuverlässigkeit des Scores nun indem wir alle Long QT-Patienten und ihre Familienangehörigen zuerst anhand des Scores einstuften und diese Ergebnisse dann mit denen der molekulargenetischen Untersuchung verglichen.

3 Patienten und Methodik

3.1 Der Studienablauf: Überblick

Stufe I:

19 Long QT-Syndrom Patienten aus 19 Familien mit einem Long QT-Diagnostik-Score nach *Schwartz* von ≥4 aus den an dieser Studie beteiligten Kliniken (Dr. v. Haunersches Kinderspital, Klinikum Großhadern, Deutsches Herzzentrum und Klinikum Innenstadt der LMU) wurden ausgewählt und als Indexpatienten in diese Studie aufgenommen. Sie wurden in die jeweiligen Kliniken einbestellt. Die Untersuchungen umfassten:

Erhebung einer ausführlichen Anfalls- und Familienanamnese, Ableitung eines Ruhe-Elektrokardiogramms, Erstellung eines Familienstammbaums, nach ausführlicher Aufklärung eine Blutabnahme zur molekulargenetischen Untersuchung der Long QT-Genorte KCNQ1, HERG, SCN5A, KCNE1 und KCNE2.

Stufe II:

Im Falle eines positiven genetischen Befundes wurde die Untersuchung auf alle erreichbaren Familienangehörigen ausgedehnt. Lebten diese im süddeutschen Raum, so wurden sie in den beteiligten Kliniken untersucht. Lebten sie im übrigen Deutschland, erfolgten die Untersuchungen durch die behandelnden Ärzte. Wir erhielten von diesen Patienten:

Ruhe-Elektrokardiogramme, Arztbriefe, nach Aufklärung und gegebenem Einverständnis eine EDTA-Blutprobe zur molekulargenetischen Diagnostik. Die Anfallsanamnese und Familienanamnese wurde telefonisch komplettiert. Alle Familienmitglieder wurden nun ebenfalls molekulargenetisch auf den oben genannten Genorten untersucht. Insgesamt umfasste die Studie 99 Patienten und Angehörige aus Familien mit Long QT-Syndrom.

Auswertung:

Die Elektrokardiogramme aller Studienteilnehmer mit einem Mutationsbefund wurden nach allgemeinen Gesichtspunkten (Rhythmus, PQ-, QRS- Dauer und Morphologie etc.) ausgewertet. Verschiedene Repolarisationsparameter, die T-Wellen Morphologie und die QT-Dispersion wurden gesondert ausgewertet. Von einer zu den KCNQ1 und HERG genotypisierten Long QT-Patienten alters- und geschlechtsgleichen Freiwilligengruppe wurden Kontroll-Elektrokardiogramme abgeleitet um die Repolarisationsparameter , die T-Wellen Morphologie und die QT-Dispersion von Long QT-Patienten mit der von Gesunden vergleichen zu können.

Die Elektrokardiogramme wurden von 3 Untersuchern in Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgemessen; die Beurteilung der T-Wellen Morphologie erfolgte durch 2 weitere Untersucher. Die Anamnesen wurden hinsichtlich Anfallsauslösern, -frequenz, -dauer sowie weiterer Kriterien ausgewertet. Alle Studienteilnehmer wurden anhand der erhobenen Daten in den Long QT-Diagnostik-Score eingestuft.

3.2 Patienten- und Kontrollgruppe

3.2.1 Patientengruppe

In die Studie aufgenommen wurden 19 Patienten die einen Diagnostik-Score nach *Schwartz* von mindestens 4 Punkten hatten. Diese Patienten galten als Indexpatienten. Die 19 Indexpatienten waren Patienten des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals (n=7), der Kliniken Großhadern (n=4), Deutsches Herzzentrum (n=5) und Klinikum Innenstadt der LMU (n=3). Sie waren wegen eines klinisch diagnostizierten Long QT-Syndroms in den genannten Kliniken in Behandlung bzw. wurden zur weiteren Diagnostik dorthin überwiesen. 11 der Indexpatienten waren weiblich (58%), ihr Durchschnittsalter bei Studieneintritt lag bei 29,4 ±16,6 Jahren, 8 Indexpatienten waren männlich (42%) mit einem Durchschnittsalter von 20,7±18,1 Jahren (gesamt 25,7 ±17,8 Jahre).

In der zweiten Stufe wurden dann 57 Familienangehörige von Indexpatienten mit entdeckter Mutation ebenfalls molekulargenetisch untersucht. Hiervon waren 26 weiblich (Alter 37,5±20 Jahre) und 31 männlich (Alter 27,2±20,7 Jahre). Die Bereitschaft zur Studienteilnahme war sehr unterschiedlich. Patienten bzw. Eltern von Kindern mit noch vorhandener Symptomatik waren sofort zur Teilnahme bereit. Betroffene, die seit längerer Zeit asymptomatisch waren und sich z.T. der Anbindung an die Kliniken entzogen hatten, waren nur schwer zu motivieren. In einem Fall war ein Hausbesuch nötig, um einen ehemaligen Patienten des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals zur Mitarbeit zu bewegen. Der inzwischen verheiratete Betroffene war seit Jahren bei keiner Kontrolluntersuchung mehr gewesen. Er ließ sich durch den Hausarzt Beta-Blocker verschreiben. Seine Frau war über die Erkrankung ihres Mannes ebenso wenig aufgeklärt wie über die potentiellen Folgen für die beiden 3 und 5 Jahre alten Kinder des Ehepaares. Erst nach Ableitung eines ambulanten Elektrokardiogramms bei ihm und seinen Kindern und Demonstration der auffälligen Repolarisationsparameter konnte der Betroffene überzeugt werden, an der Studie teilzunehmen und auch seine Kinder einer weiteren Diagnostik zuzuführen.

Die Familienangehörigen der Indexpatienten waren in ganz Deutschland zerstreut, auch hier war die Teilnahmebereitschaft unterschiedlich; in 3 Familien steht bei jeweils einem Blutsverwandten des Genträgers die molekulargenetische Untersuchung noch aus. Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, Elektrokardiogramme in guter Qualität mit genügend Herzaktionen zu erhalten; hier waren oft mehrere Anläufe notwendig, bis ein zufriedenstellendes EKG vorlag.

3.2.2 Kontrollgruppe

Um die Repolarisationsparameter, die T-Wellen Morphologie und QT-Dispersion der Long QT-Patienten mit denen von Gesunden zu vergleichen wurde für die EKG-Untersuchung der HERG- und KCNQ1-Patienten eine alters-und geschlechtsgleiche Kontrollgruppe zusammengestellt (aufgrund der geringen Fallzahlen entzogen sich die SCN5A- und KCNE1-Patienten einer

statistischen Auswertung, weswegen auf eine Kontrollgruppe verzichtet wurde). Jedem o.g. Patienten (n=24) wurde hierbei eine Kontrollperson zugeordnet (n=24), die herzgesund war, keine EKG-wirksamen Medikamente einnahm und zum Zeitpunkt der EKG-Registrierung ein ähnliches Lebensalter aufwies. Das Lebensalter der Kontrollgruppe bei der EKG-Registrierung wich im Mittel um 3,6% von dem der Kontrollpersonen ab.

3.3 Der Long QT-Diagnostik-Score als Kriterium zur Studienteilnahme

3.3.1 Der Diagnostik-Score

Zur genaueren Diagnoseerhebung des Long QT-Syndroms wurde 1985 von den Initiatoren des Internationalen LQT-Registers unter der Führung von *P.J. Schwartz* eine Bewertungsmethode der klinischen Symptomatik eingeführt, die 1993 noch einmal überarbeitet wurde und nun in Form einer Punkteliste erschien: der Long QT-Diagnostik-Score[183] (Tabelle 3.1) Das Kriterium zur Studien- teilnahme war ein Score von ≥4.

		Punkte
EKG-Veränderungen (*):		
A.	QTc ≥480 msec	3
	460-470 msec	2
	450 msec (bei Männern)	1
B.	Torsade de pointes (#)	2
C.	T alternans	1
D.	Gehöckerte T-Welle (in 3 Abl.)	1
E.	Niedrige HF fürs Alter (§)	0,5
Klinische Anamnese		
A.	Synkope (#)	
	mit Stress	2
	ohne Stress	1
B.	Kongenitale Taubheit	0,5
Familienanamnese ($)		
A.	Familienmitglieder mit LQTS (&)	1
B.	Ungeklärter plötzlicher Todesfall unter 30 Jahren in der nahen Familie	0,5

LQTS: Long QT-Syndrom, HF: Herzfrequenz
*: In Abwesenheit von Medikation oder Krankheiten , die das EKG beeinflussen
#: gegenseitiger Ausschluß, nur eines kann gewertet werden
§: <2.Perzentile für Ruhefrequenz
$: Dasselbe Familienmitglied kann nicht in A und B gezählt werden
&: Sicheres LQTS ≥ 4 Punkte
Bewertungsschema: ≤ 1 Punkt geringe Wahrscheinlichkeit
2-3 Punkte mittlere Wahrscheinlichkeit
≥ 4 Punkte hohe Wahrscheinlichkeit
auf das Vorliegen eines Long QT-Syndroms

Tabelle 3.1: *Diagnostische Long QT- Kriterien nach Schwartz.*[183]

3.3.2 Die Erläuterung des Diagnostik-Scores

zu „EKG Veränderungen“:

zu A. Gesunde Frauen haben eine durchschnittlich längere QT_c-Zeit als Männer,[112] daher werden unterschiedliche Werte für QT_c-Verlängerung bei Frauen und Männern herangezogen. Dieser Unterschied stellt sich erst nach der Pubertät ein,[155] bei der Geburt sind die QT_c-Zeiten beider Geschlechter gleich.[205]

zu B. Dokumentierte Torsade de Pointes werden als typisches Kammerflatterbild ebenso wie Synkopen (#) gewertet, wobei nur entweder die Torsaden oder die Synkopen in die Wertung eingehen können.

zu C. Ein T-Wellen Alternans ist definiert als eine Änderung sowohl der Polarität als auch der Amplitude der T-Welle, wobei das RR-Intervall unverändert bleibt.[182]

zu D. Gehöckerte oder biphasische T-Wellen kommen bei LQT-Patienten signifikant häufiger vor als bei Gesunden.[94,105]

zu E. Dieses Kriterium gilt nur für Neugeborene und jüngere Kinder bis zum Alter von 3 Jahren. Bei LQT-Patienten dieser Altersgruppe wurde eine signifikant niedrigere Herzfrequenz als bei Gesunden beobachtet. [66,220] Punkte bekommen Kinder, deren Ruheherzfrequenzen auf oder unter der 2ten Perzentile der Großstudie von A. Davignon aus dem Jahr 1980 liegen.[33]

zu „Klinische Anamnese“:

zu A. Synkopen im Rahmen eines Long QT-Syndroms entstehen typischerweise durch physischen oder emotionalen Stress. Da aber vor allem letzterer anamnestisch nicht immer klar zu klassifizieren ist und interindividuelle Unterschiede bestehen können, gehen auch Synkopen in Ruhe mit in den Score ein. Untersuchungen weisen darauf hin, daß z.B. LQT3 Patienten ihre Synkopen oft in Ruhe oder während des Schlafes bekommen.[186]

zu B. Kongenitale Taubheit kann ein Hinweis auf ein Jervell- und-Lange-Nielsen Syndrom sein. Die Häufigkeit des Syndroms unter Taubstummen liegt unter 0,5 %.[182]

zu „Familienanamnese“:

zu A. Hier wurde der Tatsache Rechnung getragen daß Familienangehörige von LQT-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, erkrankt zu sein auch wenn sie klinisch unauffällig sind und grenzwertige QT_c-Zeiten haben.[150]

zu B. Ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben Patienten, in deren Familien ungeklärte plötzliche Todesfälle von Kindern oder jungen Erwachsenen aufgetreten sind.

3.4 Eigene Untersuchungen

3.4.1 Anamneseerhebung und Zuordnung zu Anfallsgruppen

Von allen an der Studie beteiligten Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, wobei die Anfallsanamnese im Vordergrund stand. Aufgrund der Tatsache, daß die Anfälle fast immer mit Bewußtseinsverlust einhergehen, setzte sich die Anfallsanamnese – soweit möglich – aus eigenen Wahrnehmungen der Patienten und Fremdbeobachtungen durch Zeugen des Vorfalls zusammen. Auch hier wurden – soweit möglich – alle während eines Anfalls des Patienten anwesenden Personen befragt. Bei den Kindern bzw. jugendlichen Patienten – allesamt in den o.g. Kliniken betreut – wurden die Befragungen im Beisein der Eltern vorgenommen.
Wichtige Gesichtspunkte bzw. Fragen bei der Erhebung der Anfallsanamnese waren:

- Eine genaue Schilderung des Anfalls mit allen möglichen Auslösern:
  - Zeitpunkt, Anzahl und Dauer der Anfälle.
  - Allgemeines Befinden/Umstände (z.B. Wetter) am Tag des Anfalls.
  - Folgten die Anfälle einem tageszeitlichen Rhythmus?
  - Welche Begleitumstände gab es (z.B. Diäten, Narkosen, sonstige Krankheiten)?
  - Welche optischen, akustischen oder sonstigen Wahrnehmungen, ev. Sensationen gab es vor oder auch während des Anfalls?
  - Was war die letzte Wahrnehmung oder der letzte Gedanke vor der Ohnmacht?

- Schweregrad der Synkopen:
  - Handelte es sich um einen selbstlimitierenden Anfall, oder wurde die Synkope durch äußere Maßnahmen (Schlag auf die Brust, schütteln, Klaps auf die Wange) beendet bzw. war eine Reanimation notwendig?
  - Wie ging es dem Patienten nach dem Anfall, war er beeinträchtigt, an was konnte er sich erinnern, was hat er gemacht?

- Eine genaue Medikamentenanamnese.

- Anfälle bei physischer Anstrengung :
  - Ist er dieser Betätigung/ Arbeit / Sport schon vor dem Anfall nachgegangen?
  - Wie war der Grad der Anstrengung im Verhältnis zu anderen körperlichen Aktivitäten?

- Anfälle mit emotionalem Hintergrund:
  - Wie kam es dazu, was tat der Patient gerade?
  - An was dachte er, wie war sein emotionaler Zustand?
  - War er aufgrund eines Ereignisses belastet?
  - War etwas außergewöhnlich an diesem Tag?

- Anfälle aus Ruhe heraus :
  - Welche Wahrnehmung war es die unmittelbar vor der Ohnmacht stand?
  - Löste diese Wahrnehmung ein Gefühl aus?

Wir ordneten die Anfälle 4 Gruppen zu, wobei pro Patient Mehrfachzuordnungen möglich waren:

1. Anfälle bei physischer Anstrengung:

Der Anfall geschah im Verlauf einer körperlichen Anstrengung, z.B. Sport, Laufen oder Schwimmen. Eine hohe Herz-Kreislauf Belastung und die Abwesenheit von starken Gefühlseindrücken waren Vorraussetzung, um in diese Anfallsgruppe eingeordnet zu werden.

2. Anfälle mit emotionalem Hintergrund:

Hier waren starke Gefühle wie Stress, Aufregung, Druck, Angst, Schreck aber auch Freude bzw. freudige Aufregung vorherrschend. Eine hohe Herz-Kreislauf Belastung aufgrund körperlicher Aktivität zum Zeitpunkt der Synkope war auszuschließen.

3. Anfälle aus Ruhe heraus:

Hier durfte keine Herz-Kreislauf Belastung bestehen, auch kein Gefühl oder Anspannung vorherrschen. Die Patienten synkopierten z.B. einfach während sie ruhig dasaßen oder die Synkopen erfolgten aus dem Schlaf heraus.

4. Undefinierbare Anfälle

Konnten die Anfälle nicht eindeutig einer der drei obigen Gruppen zugeordnet werden, da es sich um Mischformen handelte – z.B. der Patient rannte, merkte daß sein Herz „stolperte“, bekam daraufhin Angst vor einer Synkope und synkopierte dann – so wurden diese Anfälle hier eingeordnet. Ebenfalls fielen Anfälle vor einem gänzlich anderen Hintergrund, z.B. unter Anästhesie hierunter.

3.4.2 Einstufung in den Long QT-Diagnostik-Score

In Stufe I der Studie diente der Long QT-Diagnostik-Score[183] bei der Auswahl der 19 Indexpatienten als Einschlußkriterium (s.o.). In der Stufe II wurden dann neben den genotypisierten Indexpatienten noch 57 ihrer Familienangehörigen in den Diagnostik-Score eingeordnet und anschließend molekulargenetisch untersucht.

3.4.3 Stammbaumerhebung

Von jeder Familie wurde ein Stammbaum angefertigt, der alle krankheitsrelevanten Generationen und Verwandtschaftsgrade umfasst.

3.4.4 EKG-Registrierung

Von allen Indexpatienten (n=19) und z.T. von direkten Familienangehörigen (n=48) wurden in den jeweiligen Kliniken 6-Kanal Elektrokardiogramme mit den Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL, aVF nach Eindhoven und den Brustwandableitungen V1-V6 nach Wilson angefertigt. Papiergeschwindigkeit 50mm/sec und Eichzacke 10mm/mV. Die Zeitkonstanten der Geräte entsprachen den EKG-Richtlinien.

Bei anderen z.T. in ganz Deutschland verstreuten Familienangehörigen (n=32) wurden die Elektrokardiogramme durch die behandelnden Ärzte nach den obigen Spezifikationen abgeleitet und uns zugesandt. (Ein EKG eines später genotypisierten Familienangehörigen war nur ein 3 Kanal EKG; von 2 Patienten erhielten wir kein EKG.)

Von den 19 Indexpatienten nahmen 17 zur Zeit der EKG-Registrierung Beta-Blocker, vier davon daneben andere Medikamente (2 nahmen Mexitilen, einer davon kombiniert mit Luminal, ein Patient Phenytoin, und einer Maliasin sowie L-Thyroxin) Von den Familienangehörigen nahmen 9 zur Zeit der EKG-Registrierung Beta-Blocker. Andere Medikamente, die die Repolarisationszeit beeinflussen, wurden nicht genommen.

3.4.5 Blutentnahme

Von allen an der Studie Beteiligten (n=99) wurde in den jeweiligen Kliniken bzw., wie oben beschrieben, von den jeweils behandelnden Hausärzten nach einem Aufklärungsgespräch eine EDTA-Blutprobe entnommen und an unser genetisches Labor gesandt.

3.4.6 Klinische Untersuchungen

Von allen Patienten, die in den an der Studie beteiligten Kliniken behandelt wurden, lag ein körperlicher Status vor, waren die Serumelektrolyte untersucht und eine Herzechokardiographie durchgeführt worden.

3.4.7 Genetische Untersuchungen

Die ersten molekulargenetischen Analysen wurden 1996-1998 in dem Institut für medizinische Genetik der LMU München durchgeführt. Es wurden die damals veröffentlichten Bereiche der LQT1-, LQT2- und LQT3-Genorte untersucht. Dies waren die membranspannenden Domainen S2-S6 und die Poren-Region des KCNQ1-Gens, die Domainen S1-S6, die Poren-Region und Cyclic Nucleotid Binding Domaine (CNBD) des HERG(KCNH2)- Gens sowie das Exon 22 des SCN5A-Gens.[31,229,230] Mit einer PCR-Reaktion wurden die entsprechenden Exone der zu untersuchenden Genbereiche amplifiziert. Die PCR-Reaktionen wurden in einem 25 μl Volumen mit 100-200ng genomischer DNA,

12,5 nmol dNTP, 12,5 pmol jedes Primers, 50 mM KCL, 10 mM Tris-HCl (ph 8,3); 1,5 mM MgCl2; 0,01% (w/v) Gelatine und 0,5 Taq DNA Polymerase (USB) durchgeführt. Es wurden die in den Orginalarbeiten beschriebenen Primer verwendet[28,31,136]. Nach einer anfänglichen Denaturierung von 5 min bei 94° folgten 30 Zyklen von Denaturierung für 1 min bei 94°C, Hybridisierung bei 57° für 1 min und Extension bei 72°C für 1 min. Abschließend eine Extension für 5 min bei 72°C. Die amplifizierten KCNQ1 Fragmente wurden mittels Single-Stranded-Conformation-Polymorphism (SSCP) bei 20°C in 0,6 TBE Puffer mit oder ohne 10% Glycerol unter Verwendung von 0,5x MDE-(Biozym) oder 0,6x Serdogels (Boehringer Ingelheim) aufgetrennt: Die Trennlänge der SSCP Banden lag bei ungefähr 18 cm. Die Färbung erfolgte mit Vistagreen, für die Darstellung wurde ein FLUORImager von Molecular Dynamics nach den Empfehlungen des Herstellers verwendet.[67]

Die HERG und SCN5A Fragmente wurden mit M13 gekoppelten genspezifischen Primern vervielfältigt. Für eine zweite PCR-Reaktion wurden fluoreszenzmarkierte M13 Primer verwendet. Die SSCP Analyse wurde mit einem LICOR 4000 Sequenzing System unter denselben Bedingungen wie oben für KCNQ1 beschrieben durchgeführt. Vervielfältigte KCNQ1 Produkte mit veränderten SSCP-Mustern wurden sequenziert. Dies erfolgte mit einem der SSCP PCR Primer in einem Taq-Dye-Deoxy Terminator-Cycle-Sequencing-Kit (ABI). SSCP-Shifts in HERG, und SCN5A wurden mit einem Dye Primer Sequencing Kit (ABI) sequenziert. Die Sequenzierungsprodukte wurden in einem automatischen DNA Sequenzer analysiert. Alle Mutationen wurden mit einer zweiten unabhängigen PCR Reaktion durchgeführt. Bei Vorliegen noch nicht beschriebener Nukleotidsubstitutionen die zum Austausch von Aminosäuren führten, wurden zum Aussschluß von Polymorphismen 50 Kontroll-DNAs untersucht.[19]

Indexpatienten, bei denen keine Mutation auf den untersuchten Genabschnitten gefunden werden konnte, wurden nach Veröffentlichung der weiteren Abschnitte der betreffenden Gene und Entdeckung der LQT5- und LQT6-Genorte KCNE1 und KCNE2 nachuntersucht.[202,204] Diese Untersuchungen wurden von 2000-2001 in einem kommerziellen Labor (Labor für medizinische Genetik, Martinsried) durchgeführt. Hierbei wurden die codierenden Exons sowie die angrenzenden Intronbereiche (Spleißstellen) der Gene abschnittsweise im Rahmen einer Stufendiagnostik mittels PCR amplifiziert und doppelsträngig sequenziert.

In Stufe 1 wurden die Exons 2,4,5,6,7,14 von KCNQ1 und die Exons 2,6,7 von HERG untersucht. In Stufe 2 die Exons 11, 12 des KCNQ1 Gens, die Exons 4,9,10,12 von HERG, 26, 28a und 28c von SCN5A sowie Exon 3 von KCNE1 (MinK) und Exon 1 von KCNE2. In Stufe 3 erfolgte die Sequenzierung der restlichen Exons. Alle Mutationen wurden durch eine 2te unabhängige DNA-Probe mittels Restriktionsanalyse bestätigt. Zum Aussschluß von Polymorphismen wurden 40 Kontroll-DNAs untersucht, in denen keine Sequenzvariation wie bei den gefundenen Mutationen beobachtet wurde. Zusätzlich erfolgte ein Abgleich mit internationalen Datenbanken, welche auf die Untersuchungsergebnisse von über 300 Patienten zurückgreifen.

3.4.8 Qualitative Auswertung der T-Wellen Morphologie

3.4.8.1 Allgemeines

Die T-Wellen der Long QT-Patienten wurden auf das vorkommen spezifischer Muster der T-Wellen Morphologie hin untersucht. Dies sind:

3.4.8.2 Gekerbte T-Wellen

Diese in der angelsächsischen Literatur als „notched T-waves“ bezeichneten T-Wellen weisen „Auskerbungen“, d.h. eine positive Zacke am absteigenden Schenkel auf.[105] (Abb.3.1 a+b und Abb.3.2)

Abb.3.1a: *Abl.V5, 11 jährige LQT-Patientin, Fam. KS 13, diskrete positive Auskerbung (Pfeile) am absteigenden Schenkel der T-Welle.*

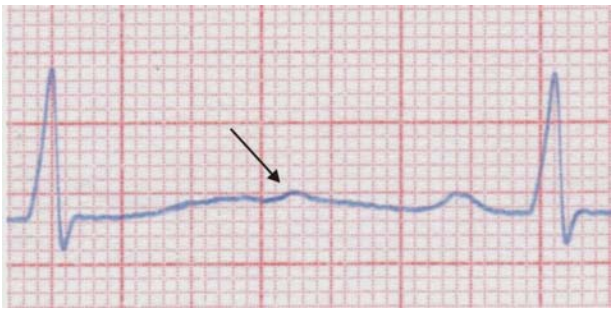


Abb.3.1b: *Abl.V4, 11 jährige LQT-Patientin, Fam. KS 13, deutlich positive Auskerbung (Pfeil) am absteigenden Schenkel der T-Welle.*

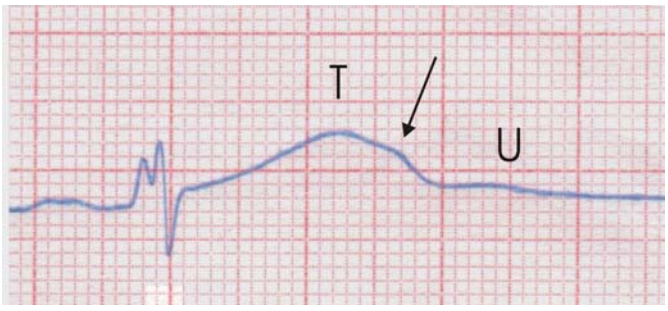


Abb.3.2: *Abl. V3, 37 jähriger LQT-Patient, Fam. KW 17, Höcker am absteigenden Schenkel der T-Welle(Pfeil), an der U-Welle im Anschluß ist deutlich zu erkennen, daß es sich nicht um eine TU-Verschmelzung handelt.*

3.4.8.3 Doppelgipflige T-Wellen, gespaltene T-Wellen und gehöckerte T-Wellen

Das Erscheinungsbild einer doppelgipfligen T-Welle („bifid T wave“) ist durch das Vorhandensein zweier Spitzen, einer sogenannten T_1T_2-Konfiguration geprägt. Eine doppelgipflige T-Welle im Unterschied zu einer TU-Verschmelzungswelle wurde als solche definiert wenn der Abstand der beiden Wellenspitzen ≤ 15 ms betrug und der Fußpunkt des Wellentales ≥ 1 mm über der isoelektrischen Linie lag.[94] (Abb.3.3)

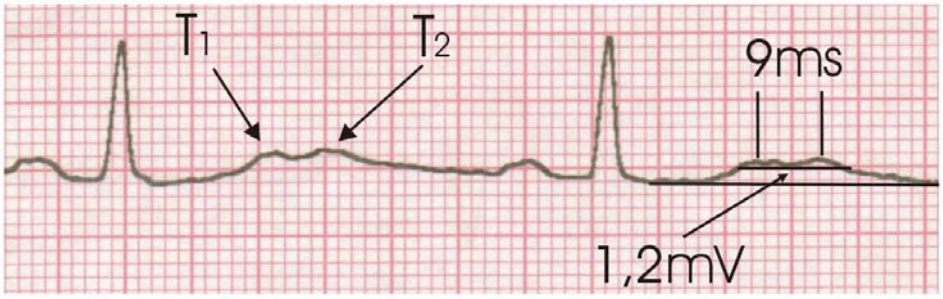


Abb.3.3: *Abl. V4, 25jährige LQT-Patientin, Fam. RK 12, Doppelgipflige T-Welle, die beiden Gipfel sind mit T_1 bzw. T_2 gekennzeichnet, im 2ten Schlag ist das Zeitintervall zwischen T_1 und T_2 bzw. die Höhe des Fußpunktes des Wellentales über einer extrapolierten isoelektrischen Linie eingezeichnet.*

Eine Doppelgipflige T-Welle kann in anderen Ableitungen in weit gespaltene („widely split“) bzw. biphasische T-Wellen übergehen bzw. aus ihnen erwachsen. (Abb.3.4) Dies kann zumeist in den Brustwandableitungen beobachtet werden. (s. auch Abb.3.15 und 3.16)

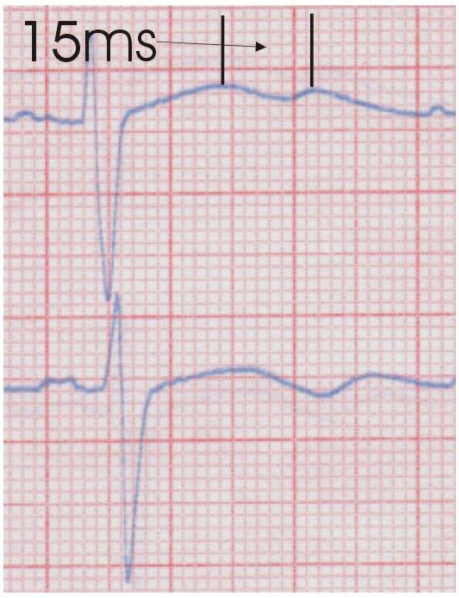


Abb.3.4: *Abl. V2-V3, 12 jähriger LQT-Patient, Fam. LA 7, in V2 doppelgipflige T-Welle, T_1T_2-Intervall (Striche)15ms, Fußpunkt des Wellentales >1mV über der isoelektrischen Linie, in V3 weit gespaltene, biphasische T-Welle mit scheinbarer Verschmelzung des 2ten Wellenanteiles mit der U-Welle.*

Bei starker Ausprägung der Kerbung werden die T- Wellen auch als gehöckert, „T wave humps, Camel humps“ bezeichnet. Das Erscheinungsbild der T-Welle ist dann auch durch eine Doppelgipfligkeit mit T_1T_2-Konfiguration bestimmt. (Abb.3.5)

Abb.3.5: *Abl. V3, 2 jähriger LQT-Patient, Fam. OI 1, „Kamelhöckerartige“ doppelgipflige T-Wellen, die Gipfel sind mit T_1 und T_2 bezeichnet (s. Pfeile).*[94]

3.4.8.4 T-Wellen Alternans

Definiert als die Änderung der Morphologie, der Amplitude und /oder der Polarität der T-Welle von Schlag zu Schlag. (Abb.3.6)

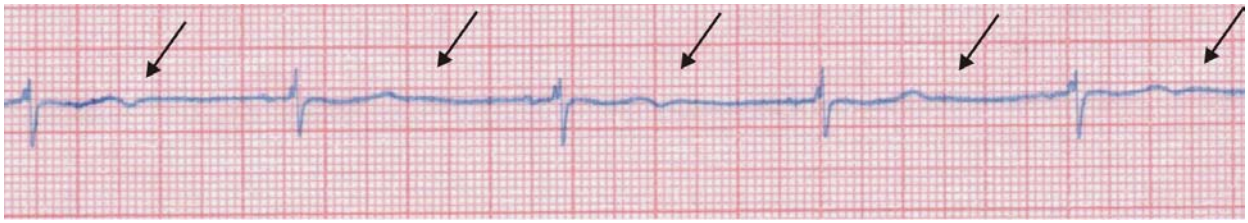


Abb.3.6 : *Abl. III, 20 jährige LQT-Patientin, Fam. MK 19, T-Wellen Alternans, abwechselnd biphasisch und positiv.*

3.4.8.5 Bewertung der Elektrokardiogramme

Die gekerbten T-Wellen mussten jeweils in mindestens 3 Ableitungen vorhanden sein, damit das EKG als solches gewertet wurde. Dasselbe galt für die doppelgipfligen, bzw. gehöckerten T-Wellen. Ein T-Alternans musste nur in einer Ableitung vorhanden sein, damit das EKG als solches gewertet wurde.

3.4.9 Quantitative Erfassung der T-Wellen Morphologie

3.4.9.1 Definition der Meßstrecken

Neben den Routinedaten wie PQ-Zeit, QRS-Dauer und Herzfrequenz wurden die auswertbaren Elektrokardiogramme der genotypisierten Patienten sowie der Kontrollgruppe in den Ableitungen II, aVF und V5 in jeweils vier aufeinander folgenden Schlägen hinsichtlich folgender Parameter ausgewertet:

1) QT_{onset} (ms) Vom Beginn der Q-Zacke bis zum Beginn der T-Welle

2) QT_{peak} (ms) Vom Beginn der Q-Zacke bis zur max. positiven oder negativen Amplitude der T-Welle

3) QT (ms) Vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle

4) $T_{duration}$ (ms) Vom Beginn der T-Welle bis zum Ende der T-Welle

5) JT (ms) Vom Ende des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle

6) $T_{amplitude}$ (mV) Maximale positive oder negative T-Wellen Amplitude

7) Das vorhergehende RR-Intervall (ms)

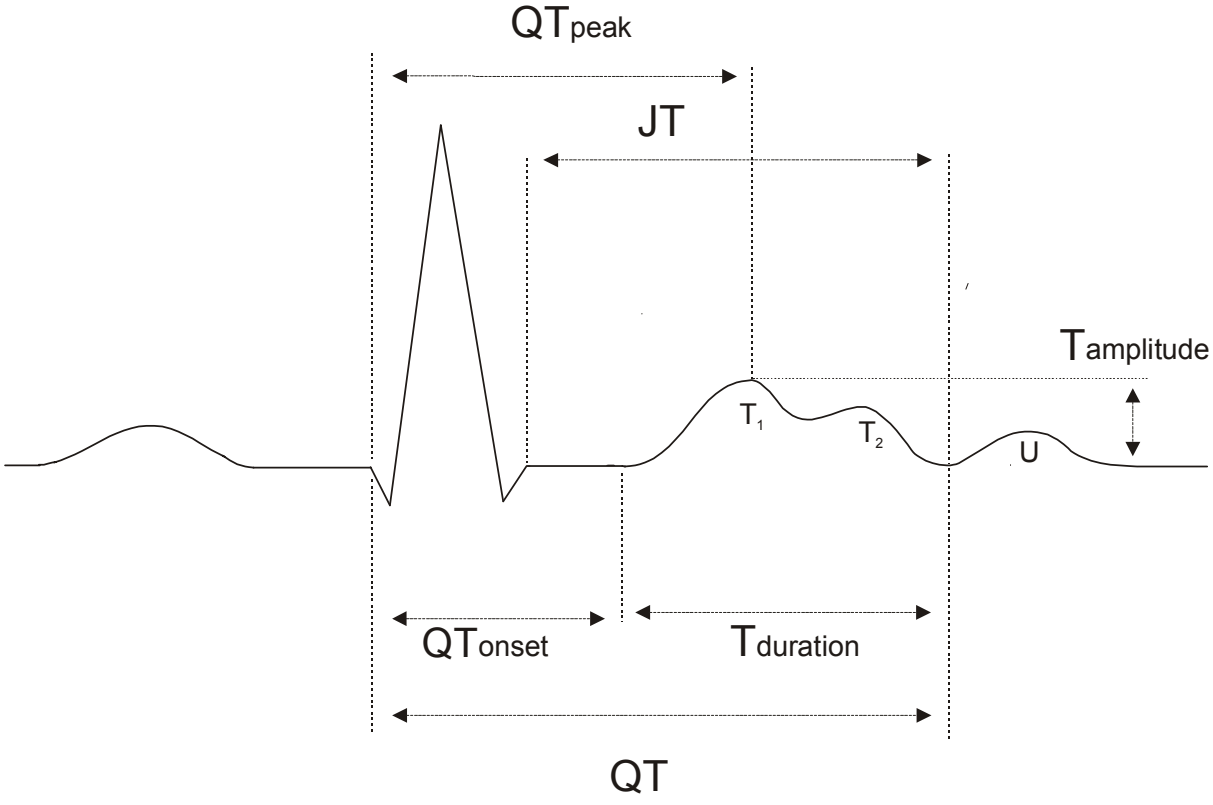


Abb.3.7: *Schematisiert dargestellte EKG-Meßstrecken QT_{onset}, QT_{peak}, QT, JT, $T_{duration}$ und $T_{amplitude}$ bei einer doppelgipfligen T-Welle mit T_1T_2-Konfiguration und einer U-Welle.*

3.4.9.2 Erläuterung der Meßstrecke QT_{onset}

QT_{onset} (ms) ist die Zeit vom Beginn der Q- Zacke bis zu dem Punkt, an dem die T-Welle das flache ST-Segment verlässt und eine deutlichen Anstieg zeigt. (Abb.3.8)[129]

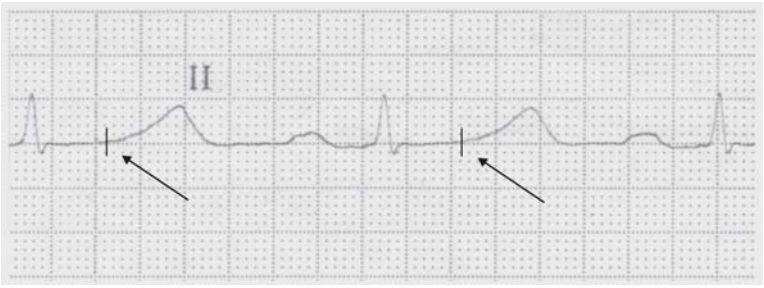


Abb.3.8: *Abl. II, 16 jährige LQT-Patientin, Fam. WW 8, QT_{onset}-Messpunkt am Beginn des flachen ST-Segments.*

Bei unmittelbar im Anschluß an den J Punkt schräg ansteigenden ST-Strecken wurde diese Strecke extrapoliert und von dem Punkt an gemessen, an dem die T-Welle diese gedachte Linie verläßt.(Abb.3.9)

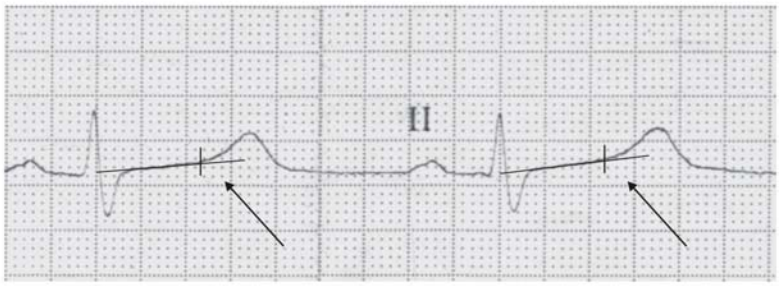


Abb.3.9: *Abl. 2, 14 jähriger LQT-Patient, Fam. WW 8, QT_{onset}-Meßpunkt beim Verlassen der extrapolierten ST-Linie.*

3.4.9.3 Erläuterung der Meßstrecke QT_{peak}

QT_{peak} (ms) ist die Zeit vom Beginn der Q-Zacke bis zur positiven oder negativen Spitze der T-Welle. Im Falle einer doppelgipfligen T-Welle (T_1T_2) wurde die größere Amplitude gewählt.[129] (Abb.3.10)

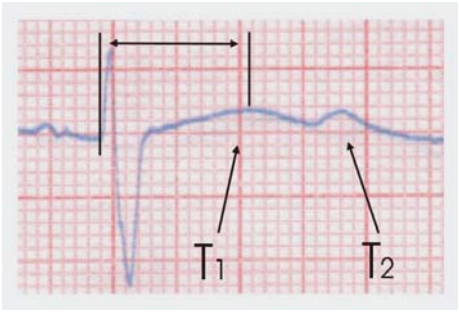


Abb.3.10: *Abl. 2, 12 jähriger LQT-Patient, Fam. LA 7, QT_{peak}-Meßpunkt auf der höchsten Erhebung (T_1, s. Pfeil), hier am Beispiel einer doppelgipfligen T-Welle.*

3.4.9.4 Erläuterung der Meßstrecke QT

QT(ms) wird vom Beginn der Q-Zacke bis zu dem Punkt, an dem die T- Welle mit der isoelektrischen Linie verschmilzt, gemessen. Gekerbte, gehöckerte und biphasische T-Wellen wurden mit in die QT-Zeit-Messung mit einbezogen, U-Wellen und TU-Verschmelzungswellen wurden nicht mitgemessen.[254] Lagen U-Wellen vor, so wurde bis an Fußpunkt der Kurve zwischen der T- und der U-Welle gemessen. (Abb.3.11)[58]

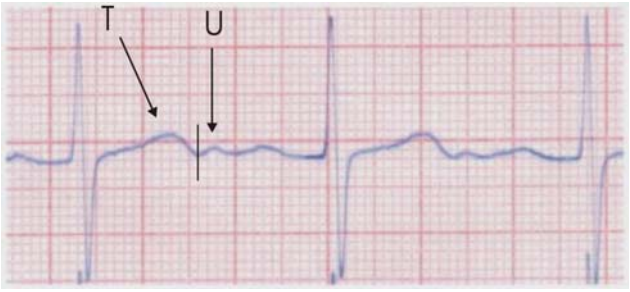


Abb.3.11: *Abl. V3, 2 ½ jährige Patientin, Fam. MK 5, QT_c normal, TU-Wellenkonfiguration, der Strich deutet den QT-Messpunkt an.*

Folgende Kriterien wurden zur Unterscheidung von biphasischen-, doppelgipfligen- und gekerbten T–Wellen sowie TU-Verschmelzungswellen angewandt:

Wenn im terminalen Anteil der T-Welle ein Höcker auftrat, wurde dieser Höcker als Teil der T-Welle betrachtet, falls die Amplitude des Höckers mehr als 50% der Amplitude der vorangehenden T-Welle betrug. (Abb.3.12)[58]

Abb.3.12: *Abl. V2, Belastungs-EKG, 34 jähriger LQT-Patient, Fam. WW 8, Auskerbung bzw. Höcker (Pfeil) im terminalen Anteil der T-Welle mit einer Amplitude ≥ 50% der T-Wellenhöhe.*

Wenn im terminalen Anteil der T-Welle ein Höcker bzw. ein abgeknickter Wellenanteil auftrat, dessen Amplitude weniger als 50% der Amplitude der vorangehenden T-Welle betrug, wurde dieser Anteil nicht mehr zur T-Welle gezählt. Das Ende der T-Welle wurde nach *Garson* durch Extrapolation des absteigenden Schenkels der T-Welle gewonnen. (Abb.3.13)[58,96]

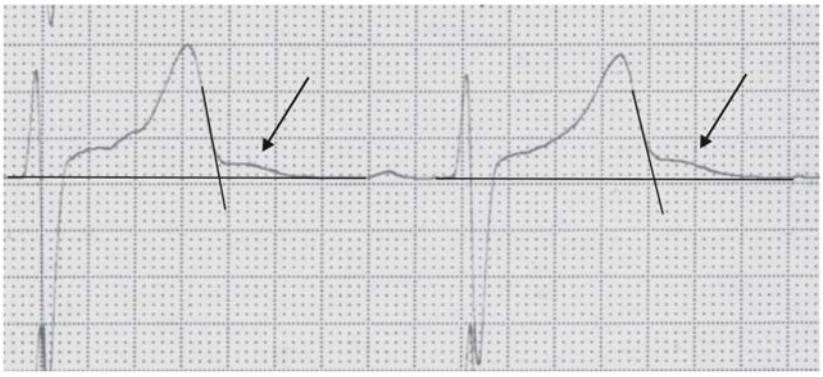


Abb.3.13: *Abl V2, 14 jähriger LQT-Patient, Fam. WW 8, T-Welle mit terminaler TU-Verschmelzung(Pfeil), die QT-Zeit wird an der Schnittstelle des extrapolierten absteigenden Schenkels der T-Welle und einer verlängerten isoelektrischen Linie gemessen.*

Wenn in derselben Ableitung eine Welle entdeckt wurde, die später als der fragliche, der T-Welle folgende Wellenanteil auftrat, wurde der Wellenanteil als Teil der T-Welle betrachtet.

Eine doppelgipflige T-Welle wurde – im Unterschied zu einer TU-Verschmelzungswelle – als solche definiert, wenn der Abstand der beiden Wellenspitzen ≤ 15 ms betrug und der Fußpunkt des Wellentales ≥ 1 mm über der isoelektrischen Linie lag.[94] (Abb.3.14)

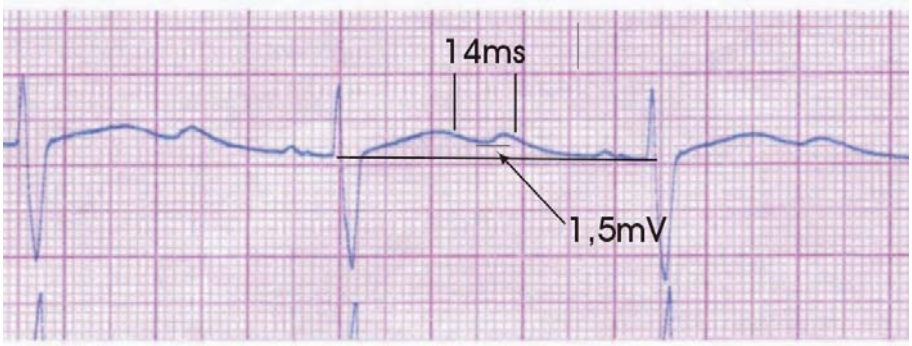


Abb.3.14: *Abl V2, 12 jähriger LQT-Patient, Fam. LA 7, doppelgipflige T-Welle, T_1T_2 14 ms, der Fußpunkt zwischen T_1 und T_2 liegt ≥ 1mV über der isoelektrischen Linie.*

Falls die T-Wellen Morphologie sich über die verschiedenen Ableitungen hinweg änderte – und auch in einer Ableitung eine fragliche TU-Verschmelzung auftrat – genügte es zur Einstufung des Wellenkomplexes als doppelgipflige oder biphasische T-Welle, wenn die obigen Kriterien in einer Ableitung erfüllt wurden. (Abb.3.15)[254]

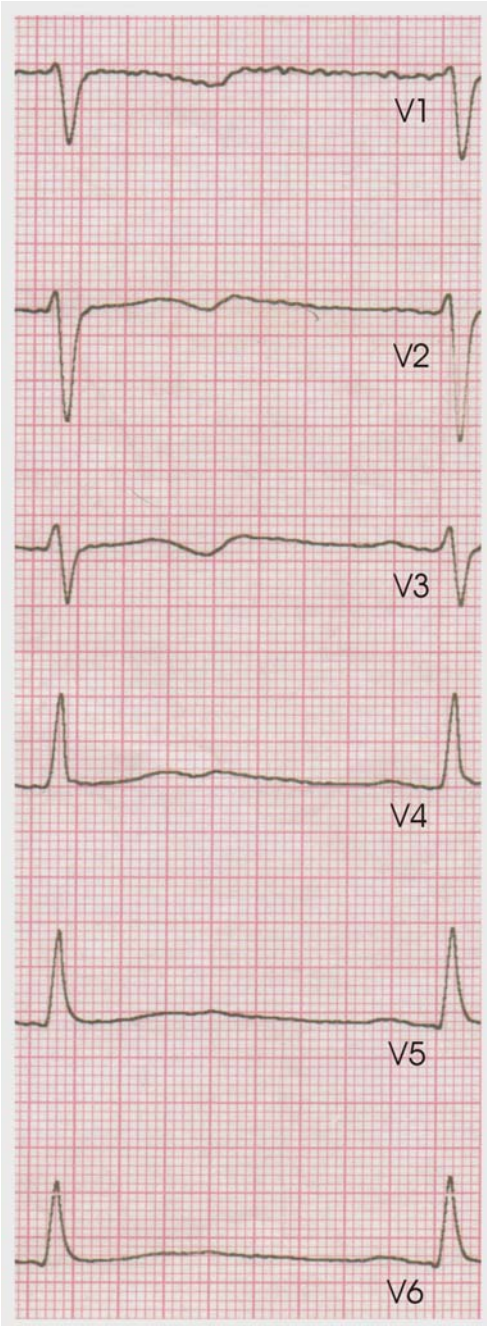


Abb.3.15: *Abl. V1-V6, 25jährige LQT-Patientin, Fam. RK 12, Beispiel einer Morphologie Änderung der T-Wellen in der Brustwand-Ableitung.*

V1	*Negative T-Welle*
V2	*Gespaltene T-Welle mit scheinbarer TU-Verschmelzung*
V3	*deutlich biphasische T-Welle mit scheinbarer TU-Verschmelzung*
V4	*Deutlich doppel-gipflige T-Welle*
V5-V6	*Gekerbte T-Welle*

Trotz dieser Kriterien gibt es bei Long QT-Patienten Elektrokardiogramme, in denen die Beurteilung und Einstufung der T-Wellenkomplexe nur aus einer Gesamtsicht aller T-Wellen heraus getroffen werden kann. Die Abbildungen 3.15 und 3.16 zeigen solche Fälle. In Abb.3.16 (siehe unten) wäre es ein mögliches Vorgehen, die Wellenkomplexe in den Ableitungen II und V5 als T- und U-Wellen zu betrachten, die in den Ableitungen I, aVF und V1-V4 und V6 mit den T-Wellen verschmolzen sind. Bei solchen TU-Verschmelzungswellen könnte die QT-Zeit nicht exakt bestimmt werden, das Ende der T-Welle könnte nur - wie von *Lepeschkin* und *Surawicz* vorgeschlagen- in Abhängigkeit von der Morphologie der Verschmelzungswelle konstruiert werden.[96] Auch die U-Wellen in II und V5 wären dann von der QT-Zeitmessung auszuschließen. Dies hätte dann aber z.B. in Ableitung II bei einem Long QT-Patienten eine hochnormale QT_c-Zeit zur Folge. Zum anderen sind gekerbte T-Wellen Muster wie in Abl I und V6 für Long QT-Patienten gerade typisch.

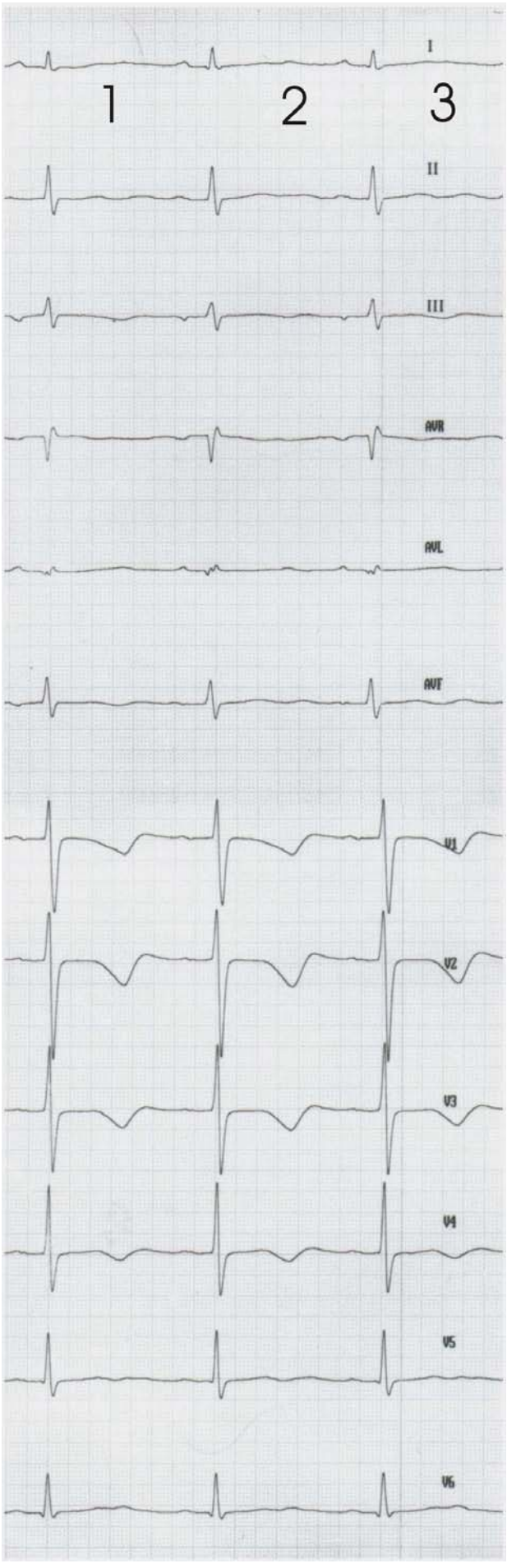


Abb.3.16: *10 jähriger LQT-Patient, Fam. DD 9, Abl. I-III, aVR- aVF, V1-V6 in 3 Schlägen(1, 2, 3).*

Abl. I:	*Gekerbte (notched) T-Welle*
Abl II:	*Scheinbare TU-Welle bzw. weit gespaltene T-Welle*
Abl III:	*neg. T-Welle ohne U-Welle in Schlag 1, in Schlag 2 und 3 biphasische T-Welle bzw. frgl. TU-Verschmelzung*
aVr:	*neg. T-Welle mit T_1T_2-Konfiguration*
aVl:	*Schlag 1 und 3: gekerbte T-Welle, keine U-Welle*
aVf :	*Scheinbare TU-Welle bzw. weit gespaltene T-Welle*
V1-V4:	*Biphasische T-Welle mit frgl. TU-Verschmelzung des 2ten Wellenanteils*
V5:	*scheinbare TU-Welle oder weit gespaltene T-Welle mit Doppelgipfligkeit*
V6:	*gekerbte T-Wellen, v.a. in Schlag 1 und 3*

Eine andere Interpretation erscheint naheliegender: Es handelt sich um eine in Ableitung II, z.T. III und V5 weit gespaltene T-Welle, die in V1-V4 biphasisch ist und in I, V6 und z.T. in aVL und V5 eine für Long QT-Syndrom Patienten typische gekerbte und doppelgipflige Morphologie aufweist.[254] Dieses Vorgehen wird auch durch Untersuchungen von *Shimizu*, *Yan* und *Antzelevitch* unterstützt, die anhand eines Tiermodells mit der Ableitung von endokardialen-, epikardialen- und M-Zell-Potentialen zeigten, daß das, was oft im Oberflächen-EKG als pathologisch verstärkte U-Welle oder TU-Komplex betrachtet wird in Wirklichkeit eine verlängerte T-Welle mit unterbrochenem aufsteigenden Schenkel sein kann.[244]

3.4.9.5 Erläuterung der Meßstrecke JT

JT (ms) ist die Zeit vom Ende des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle, der Messpunkt am Ende der T-Welle ist bei der QT- und JT-Zeit Messung gleich. Die JT-Zeit Messung wurde unter der Annahme durchgeführt, daß das JT-Intervall ein genaueres elektrokardiographisches Äquivalent der Repolarisation darstellt als das QT-Intervall, und daher sensitiver Unterschiede zwischen Betroffenen und nicht Betroffenen aufdecken kann.[14](Abb.3.7)

3.4.9.6 Erläuterung der Meßstrecke $T_{duration}$

Die T-Wellendauer $T_{duration}$ (ms) wird von dem Punkt, an dem sie das flache St-Segment verlässt, bis zu dem Punkt an dem sie wieder mit der isoelektrischen Linie verschmilzt, gemessen. Zur näheren Erläuterung der Messpunkte siehe QT_{onset} (Abb.3.8 und 3.9) und QT (Abb.3.11–3.16)

3.4.9.7 Erläuterung der Meßstrecke $T_{amplitude}$

$T_{amplitude}$ (mV) stellt die absolute Amplitude der T-Welle von der extrapolierten isoelektrischen Linie bis zum Punkt des größten positiven oder negativen Ausschlages der T-Welle dar (Abb.3.17). Im Falle einer doppelgipfligen T- Welle (T_1T_2) wurde die Spitze mit der größeren Amplitude gewählt. Bei einer biphasischen T-Welle wurde mittels einer extrapolierten Grundlinie festgestellt, ob der positive oder der negative Ausschlag größer war.

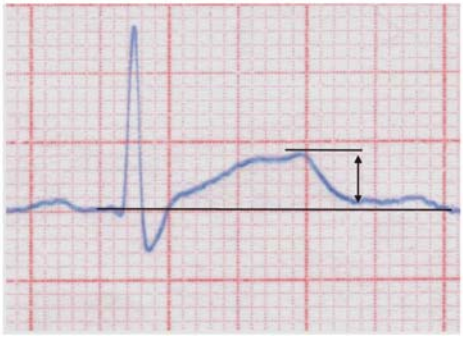


Abb.3.17: *Abl. V5, 2 jähriger Patient, Fam. OI 1, extrapolierte isoelektrische Linie und höchster Punkt der gekerbten T-Welle. Die Differenz entspricht $T_{amplitude}$ (Distanzpfeil).*

3.4.9.8 Erläuterung der Messung des vorhergehenden RR-Intervalls

Das den jeweiligen zu frequenzkorrigierenden Messwerten vorhergehende RR-Intervall(ms), wird nach Bazett zur Frequenzkorrektur verwandt. Gemessen wird von der Spitze zu Spitze der jeweiligen R-Zacken.

3.4.9.9 Frequenzkorrektur der frequenzabhängigen Zeitintervalle

Die 5 frequenzabhängigen Zeitintervalle wurden nach der Bazett´schen Formel "Meßwert $/\sqrt{vorhergehendes\ \ RR-Intervall}$" frequenzkorrigiert.[7] Die Angabe der Werte erfolgt in derselben Einheit der ursprünglichen Messwerte, wie von *Molnar et al.* empfohlen.[115]

Die Bezeichnung für diese frequenzkorrigierten Quotienten im Einzelnen:

Meßwert		Frequenzkorrigierter Wert	
QT_{onset}	(ms)	$QT_{onset\text{-}c}$	(ms)
QT_{peak}	(ms)	$QT_{peak\text{-}c}$	(ms)
QT	(ms)	QT_c	(ms)
$T_{duration}$	(ms)	$T_{duration\text{-}c}$	(ms)
JT	(ms)	JT_c	(ms)

3.4.10 QT- und JT-Dispersion

3.4.10.1 Definition und Messung

Die QT(JT)-Dispersion ist ein Maß für die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT(JT)-Intervall ein und derselben Herzaktion in den verschiedenen Ableitungen eines Oberflächen-Elektrokardiogramms, meist in einem 12-Kanal EKG gemessen. Da uns nur 6 Kanalableitungen vorlagen, wurde die QT- bzw. JT-Dispersion in den Extremitäten- und Brustwandableitungen getrennt ausgewertet. Die Dispersion wurde in 4 aufeinanderfolgenden Herzaktionen gemessen. Die Bestimmung der Meßpunkte erfolgte nach denselben Kriterien, wie sie bei der Messung der T-Wellen Morphologie beschrieben wurden.

3.4.10.2 Die untersuchten Dispersionsparameter

Die Bestimmung der Dispersion erfolgte anhand von acht Indices.[149] Die Einheiten der frequenzkorrigierten Werte wurden, wie im obigen Kapitel beschrieben, in ms angegeben.

1) $QTmax - QTmin$ (ms)

2) $QT_cmax - QT_cmin$ (ms)

3) $JTmax - JTmin$ (ms)

4) $JT_cmax - JT_cmin$ (ms)

5) QT relative dispersion: $\frac{\text{Standardabweichung QT}}{\text{Mittelwert QT}} \times 100$

6) JT relative dispersion: $\frac{\text{Standardabweichung JT}}{\text{Mittelwert JT}} \times 100$

7) QT_c relative dispersion: $\frac{\text{Standardabweichung } QT_c}{\text{Mittelwert } QT_c} \times 100$

8) JT_c relative dispersion: $\frac{\text{Standardabweichung } JT_c}{\text{Mittelwert } JT_c} \times 100$

3.4.11 Durchführung der Messungen, Untersucher, Interobserver Variability und weitere Messwertverarbeitung

Jedes EKG wurde vorab begutachtet und auf Besonderheiten der T-Wellen Morphologie wie gekerbte, gespaltene T-Wellen oder T-Alternans untersucht. Dann wurden – soweit möglich – 4 meist aufeinanderfolgende Schläge zur Auswertung festgelegt. (Da es sich meist um 6-Kanal Elektrokardiogramme handelte wurden jeweils 4 Schläge für die Extremitäten- und 4 für die Brustwandableitungen ausgewählt) Lag eine Sinusarrhythmie vor (definiert als eine RR-Intervallvariation von ≥ 80ms auf einem 10 sec Rhythmusstreifen) so wurde der Schlag nach dem kürzesten RR-Intervall mitausgewählt.[107] Persönliche Daten auf den Elektrokardiogrammen wurden unkenntlich gemacht.

Die Messungen erfolgten durch 3 Untersucher der kinderkardiologischen Abteilung des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals in Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit. Von den Messwerten der 3 Untersucher wurde für die Bestimmung der quantitativen Repolarisationsmuster der Median herangezogen.

Für die Auswertung wurde die Herzaktion mit der längsten QT_c-Zeit ausgewählt. Die Messwerte der 3 Untersucher wurden miteinander verglichen und die Interobserver Variability bestimmt. Für die Auswertung der Dispersion wurden die Daten des Untersuchers ausgewählt, der die konstantesten Messergebnisse erzielte, d.h. dessen Meßwerte die geringste relative Abweichung von den Messwerten der anderen Untersucher aufwies. (zur Bestimmung des konstantesten Untersuchers s. Kap.3.5.) Aus den 4 ausgemessenen Herzaktionen wurde für den Vergleich der verschiedenen Gruppen jeweils der Schlag mit der höchsten Dispersion herangezogen.

3.5 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die ca. 25000 EKG Messwerte wurden in eine Excel 2000-Datenbank übertragen und die weiteren Berechnungen mit diesem Tabellenkalkulationsprogramm durchgeführt. Die statistischen Auswertung wurde mit SPSS Version 10.0 durchgeführt, das Signifikanzniveau wurde mit alpha = 95 % angesetzt.

Zum Vergleich der KCNQ1- bzw. HERG-Patienten und ihrer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppen wurde der Wilcoxon-Rank-Test für verbundene Gruppen eingesetzt. Die Variablen von KCNQ1- und HERG-Patienten untereinander wurden mittels des Mann-Whitney-U-Test für zwei unverbundene Gruppen untersucht. Die 2 LQT-Symptomgruppen und die Kontrollgruppe im Rahmen der Untersuchung der QT-Dispersion wurden mit einem Kruskal-Wallice-Test für unverbundene Gruppen untersucht. Signifikante Ergebnisse ($P<0,05$) wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests nachuntersucht, um die Unterschiede zwischen den Gruppen herauszuarbeiten. Für den Vergleich dichotomer Variablen im Rahmen der Genotyp-Phänotyp Korrelation wurde der Exakte Test nach Fisher verwandt.

Die Sensitivität und Spezifität in der Evaluation des Long QT-Diagnostik-Scores wurde nach folgenden Formeln bestimmt:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Zahl der zutreffend als positiv (krank) erkannten Fälle}}{\text{Gesamtzahl der positiven (kranken) Fälle}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Zahl der zutreffend als negativ (gesund) erkannten Fälle}}{\text{Gesamtzahl der negativ (gesunden) Fälle}}$$

Der Unterschied der Messwerte zwischen 3 Untersuchern wurde wie folgt berechnet:

Interobserver Variability: (MAX(A,B,C)/MIN(A,B,C)-1)*100 (%)

Maximale Absolute Differenz : MAX(A,B,C)-MIN(A,B,C) (ms)

Relative Abweichung eines Raters: A-0,5*(B+C) (ms) bzw. B-0,5*(A+B) (ms) etc.

Der Rater mit der geringsten relativen Abweichung von den anderen Ratern galt als konstantester Rater. Seine Messergebnisse wurden zur Bestimmung der Dispersion verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Molekulargenetische Familienuntersuchung

Bei 13 der 19 Familien wurden Mutationen gefunden, was einer Erkennungsrate von 68 % entspricht. (Tabelle 4.1) 5 Mutationen (38%) lagen auf dem KCNQ1- und 6 (46%) auf dem HERG-Gen, jeweils 1 Mutation (je 8%) wurde auf dem SCN5A-Gen und KCNE1 nachgewiesen. Auf dem KCNE2-Gen wurde keine Mutation gefunden.

Alle Mutationen waren heterozygot. 5 der HERG- und 2 der KCNQ1-Mutationen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. 7 Genveränderungen waren Missense-Mutationen, 4 davon auf dem KCNQ1- und 3 auf dem HERG-Gen. 2 Mutationen waren Deletionen, eine auf dem HERG-Gen, eine auf SCN5A. Auf dem KCNQ1-Gen fanden wir eine Spleiß-Mutation, auf HERG 2 Nonsense-Mutationen.

Gen	Familie	Nucleotid	Mutation	Exon	Domaine	Art der Mutation
KCNQ1	BD 2	760 G>A	V254M	5	S4-5	Missense
KCNQ1	SM 3	1615 C>T	R539W	13	C -Terminal	Missense
KCNQ1	BT 6	1032 G>A	A344A	7	S6	Spleißdefekt
KCNQ1*	WW 8	1034 G>T	G345V	8	S6	Missense
KCNQ1*	KS 13	950 A>G	D317G	7	Pore	Missense
HERG *	OI 1	2042 G>C	R681P	8	distal S6	Missense
HERG *	MK 5	3022 C>T	Q1068X	14	C -Terminal	Nonsense
HERG	LA 7	1886 A>G	N629S	7	Pore	Missense
HERG*	DD 9	1724 A>G	E575G	7	S5-6	Missense
HERG*	RK 12	del 1588-90	del530Leu	7	S4	Deletion
HERG*	KW 17	1635 A>C	Y545X	7	S4-5	Nonsense
SCN5A	BA 14	del 4850-52	del1617Phe	28	DIV/S3-S4	Deletion
KCNE1	MK 19	226 G>A	D76N	2	C -Terminal	Missense

Tabelle 4.1: *Die 13 bei den 19 Familien gefundenen Mutationen, geordnet nach den Genort. Mit * gekennzeichnete Mutationen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Unterstrichene Mutationen sind Neumutationen.*

4.2. Anamnesen und klinische Symptomatik der Familien mit positivem Genbefund

4.2.1 Familien mit KCNQ1-Mutationen

Von den 5 KCNQ1-Mutationen sind 4 familiär vererbt, 1 Mutation ist eine Neumutation.(Tab.4.1) Bis auf A344A, eine Spleiß-Mutation, handelt es sich sämtlich um Missense-Mutationen, bei denen es durch den Austausch eines Nucleotids zur Änderung des Codons und damit zum Einbau einer anderen Aminosäure in das Kanalprotein kommt. Alle Genveränderungen befinden sich in Bereichen an denen gehäuft Mutationen vorkommen. Die Mutationen A344A, G345V und R539W befinden sich in den beiden Bereichen des KCNQ1-Gens, in dem die meisten Genveränderungen entdeckt wurden. (S6-Domaine Codon 339-345 mit 23 Familien und C-terminales Ende von Codon 518-591 mit 43 Familien)

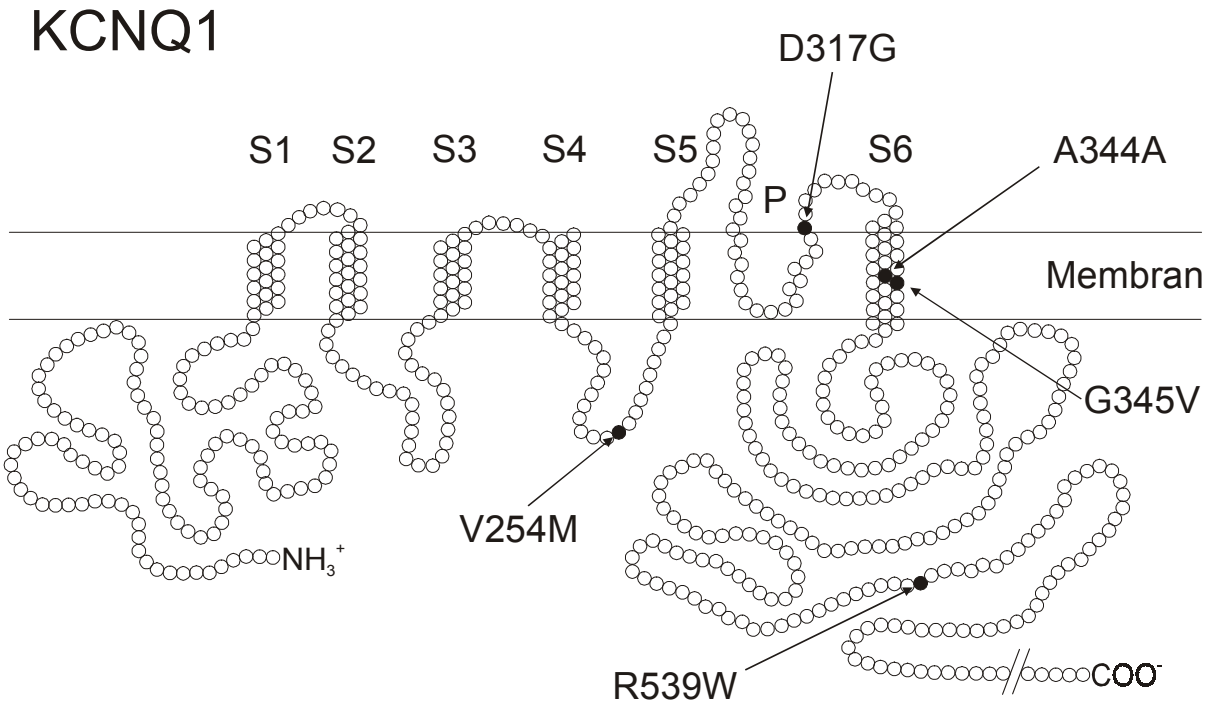


Abb.4.1: *Schematische Darstellung des vorhergesagten KCNQ1-Genprodukts. S1 bis S6 entsprechen den mutmaßlichen transmembranösen Domainen. Jeder Kreis entspricht einer Aminosäure (das C-terminale Ende ist gekürzt). Die gefüllten Kreise ● entsprechen der ungefähren Lokalisation der in unserer Studie gefundenen Mutationen.*

1. Mutation V254M, Familie BD 2

Die V254M-Mutation (Abb.4.1) befindet sich auf der intrazellulär gelegenen S4-S5 Verbindung und wurde bisher in 4 weiteren Familien beschrieben.[40,201,229] Hier wurde durch den G>A Tausch an Nucleotidposition 760 Valin durch Methionin ersetzt.

Der 20-jährige Indexpatient (II 1) (Abb.4.2) hatte im Alter von 4 Jahren 2 Synkopen, eine beim Schwimmen, als er den Kopf kurz unter Wasser bekommen hatte, und die andere auf einem Kinderspielplatz nach dem Sturz von einer

Rutsche aus ca. 1 m Höhe in den Sand. Bei der Vorstellung zeigte sich im EKG eine QT_c-Zeit von 0,52 sec. Nach Einstellung des Jungen auf Beta-Blocker erfolgten keine weiteren Synkopen. Der Patient treibt Sport (Schulsport, zeitweise Schwimmverein, Kampfsport) ohne Probleme. Die molekulargenetische Analyse erbrachte eine Neumutation des Indexpatienten auf dem KCNQ1-Gen V254M (s.o.). Beide Eltern waren ohne Befund.

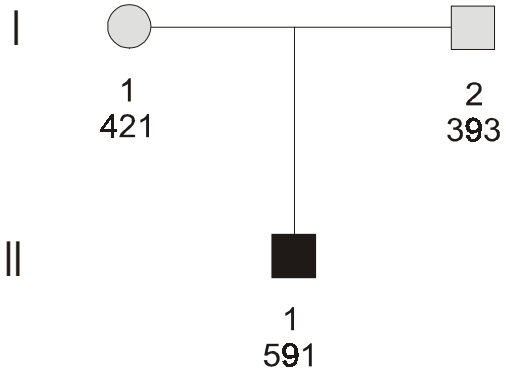


Abb.4.2: *Stammbaum der Familie BD 2, Neumutation KCNQ1 V254M, Indexpatient II1.Kreise symbolisieren Frauen, Quadrate symbolisieren Männer.Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Das grau gefüllte Symbol bedeutet asymptomatischer Patient mit negativem genetischen Befund.Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

2. Mutation R539W, Familie SM 3

R539W (Abb.4.1), mit dem Ersatz des basischen Arginins durch das Tryptophan, ist die einzige bei uns entdeckte Mutation auf dem C-terminalen Anteil des KCNQ1-Gens und wurde in einer weiteren Familie beschrieben.[25]

Die 19-jährige Indexpatientin (III 1) (Abb.4.3) hatte ihre erste Synkope im Alter von 5 Jahren im Kindergarten, in den nächsten 2 Jahren folgten ca. 10 weitere Ereignisse im Zusammenhang mit freudigen Emotionen, körperlicher Bewegung und Kontakt mit Wasser. Diagnose und Beta-Blocker Therapie im Alter von 7 Jahren. Unter Beta-Blockade noch 3 weitere Ohnmachtsanfälle im Alter von 10, 13 und 14 Jahren. Auslöser waren sowohl Emotionen wie Aufregung, Schreck als auch körperliche Bewegung.

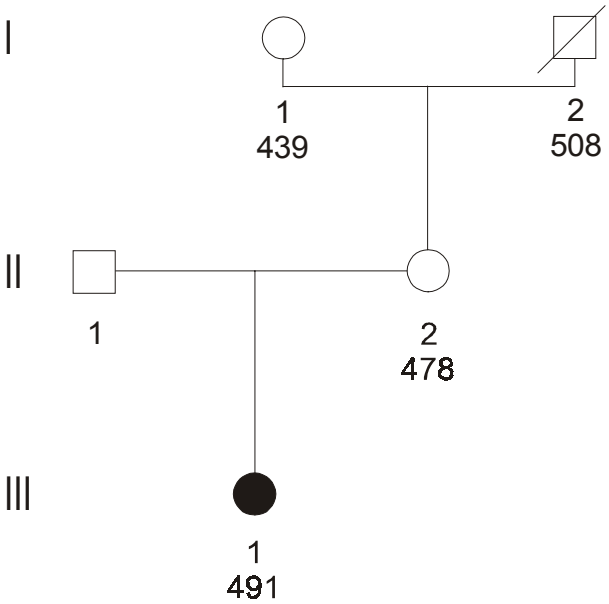


Abb.4.3: *Stammbaum der Familie SM 3, Mutation KCNQ1 R539W, Indexpatientin III 1. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Nicht gefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige,die bisher nicht molekulargenetisch untersucht wurden. Das durchgestrichene Symbol steht für einen verstorbenen Patienten. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

Die Patientin ist nun seit 7 Jahren unter Beta-Blockade anfallsfrei und treibt Sport in Maßen. Ihre Mutter (II 2) hatte eine fragliche Synkope, der Großvater (II 1) keine Synkopen. Beide haben eine deutliche QT-Verlängerung. Eine molekulargenetische Analyse konnte aufgrund fehlender Compliance bisher nicht erfolgen.

3. Mutation A344A, Familie BT 6

Bei A344A (Abb.4.1) handelt es sich um eine Spleiß-Mutation. Es wurde der heterozygote Austausch des konservierten Guanins durch Adenin an der letzten Nukleinsäurenposition des Exons 6 nachgewiesen. Diese Mutation wurde bisher in 9 anderen Long QT-Familien beschrieben.[73,80,88,97,132]

Der 28-jährige Indexpatient (II 2, Abb.4.4) hatte im Alter von 7 Jahren 3 Synkopen, jeweils nach körperlichen Anstrengungen wie schnellem Radfahren oder Treppen hinaufrennen. Nach Einstellung auf Beta-Blocker keine weiteren Ereignisse mehr, wobei der Patient in der Schule am Sportunterricht teilnahm. Im Alter von 16 Jahren Abbruch der Therapie, dennoch keine Synkopen mehr. Der Vater (I 1) hatte vom 10ten bis zum 12ten Lebensjahr 3 Synkopen nach sportlicher Anstrengung und beim Schwimmen in der Schule. Die Anfälle sistierten von selbst; es erfolgte keine Therapie. Die Kinder des Indexpatienten (III 1 und III 2) wurden uns erst nach langem Drängen vorgestellt; sie hatten bisher keine Synkopen. Ihre Daten konnten nicht mehr in die Auswertung eingeschlossen werden.

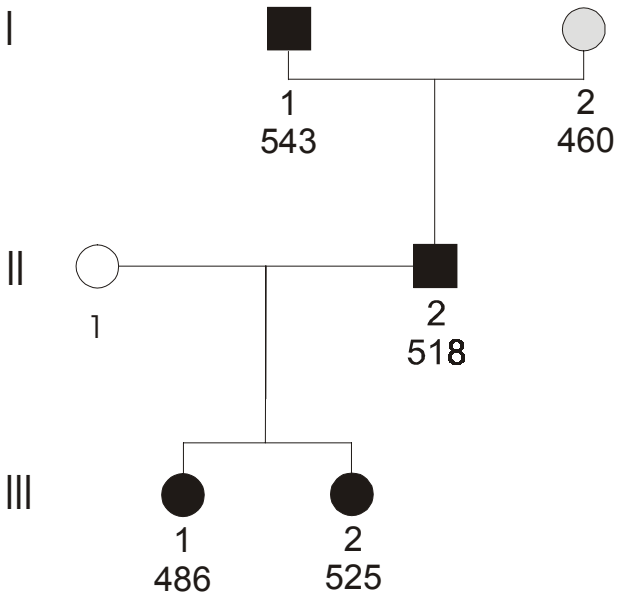


Abb.4.4:
Stammbaum der Familie BT 6, Mutation KCNQ1 A344A, Indexpatient II 2. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Graugefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörigemit negativem genetischen Befund.Nichtgefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige,die nicht molekulargenetisch untersucht wurden. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.

4. Mutation G345V, Familie WW 8

Die G345V-Mutation (Abb.4.1) ist eine neu entdeckte Mutation mit einem Glycin→Valin Tausch. Sie befindet sich in der membranspannenden Domaine S6. Analoge Mutationen – G345E und G345R – wurden beschrieben.[218,229]

Der 16-jährige Indexpatient (III 3) (Abb.4.5) wurde im Alter von 6 Jahren während des Schulsports längere Zeit ohnmächtig, so daß der Notarzt gerufen wurde. Daraufhin Diagnostik und Behandlung. Die zwei Synkopen seines Zwillingsbruders (III 4) blieben 2 Jahre ohne Konsequenz. Im Rahmen der Familienuntersuchung wurde auch bei der Schwester (III 2) eine verlängerte QT-Zeit festgestellt. Sie hatte nie Synkopen. Der Vater (II 2) hatte im 12-ten Lebensjahr seinen einzigen Ohnmachtsanfall während des Schulsports. Erst im Rahmen der molekulargenetischen Familienuntersuchung wurden die Angehörigen der Generation I und II untersucht. Bei dem asymptomatischen Großvater (I 1), seinem Sohn (II 5) und dessen 5-jährigem Sohn (III 6) wurde die KCNQ1-Mutation nachgewiesen.

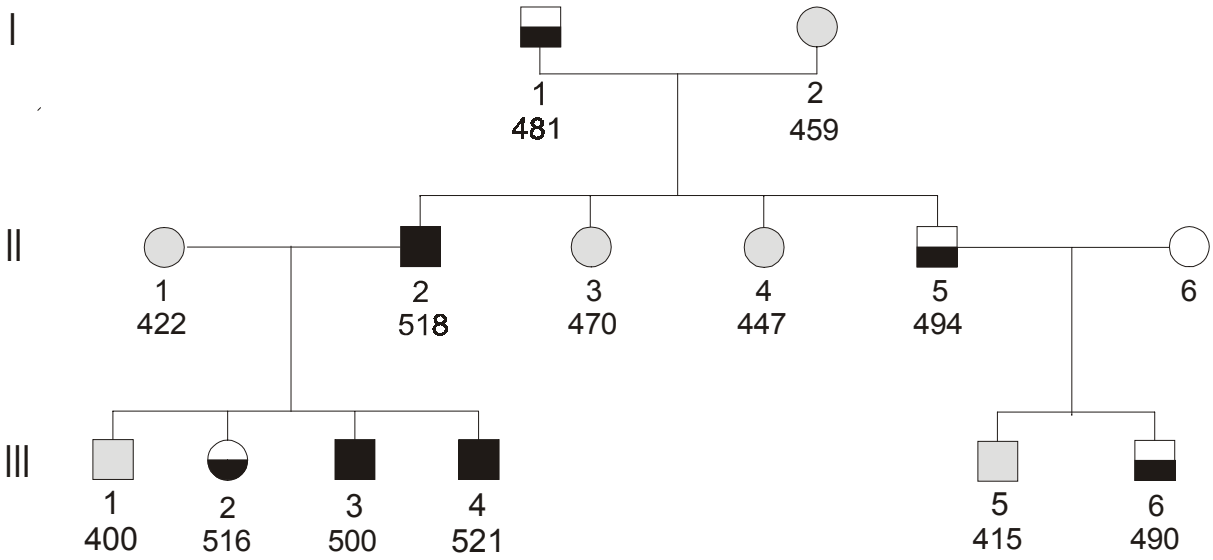


Abb.4.5: *Stammbaum der Familie WW 8, Mutation KCNQ1 A344A, Indexpatient III 4. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Das halb gefüllte Symbol bedeutet asymptomatischer Familienangehöriger mit positivem genetischen Befund. Graugefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienanghörige mit negativem genetischen Befund. Nichtgefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige, die nicht molekulargenetisch untersucht wurden. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

5. Mutation D317G, Familie KS 13

Bei der bisher nicht beschriebenen Mutation D317G (Abb.4.1) wird Asparaginsäure durch das neutrale Glycin ersetzt. Die Genveränderung befindet sich im Bereich der Poren-Region, analoge Mutationen (D317N) sind bekannt.[162,240]

Die Indexpatientin (III 1 †) (Abb.4.6) wurde durch 3 Synkopen im 5ten, 6ten und 7ten Lebensjahr auffällig. Die Auslöser waren leichte körperliche Anstrengungen und Emotionen (Aufregung und Schreck), bei sportlicher Aktivität (Tennisspielen) erfolgten keine Synkopen. Nach dem dritten Anfall Diagnosestellung und Beta-Blockertherapie mit Anfallsfreiheit bis 1999. Dann, im Alter von 13 Jahren plötzlicher Herzstillstand mit erfolgloser Reanimation im Schlepplift beim Snowboardfahren. Ihre Mutter (II 1) hatte ihre beiden einzigen Synkopen im Alter von 39 Jahren. Sie leidet an Chorea Huntington ebenso wie der an dieser Erkrankung verstorbene Großvater (I 1) der Indexpatientin. Von diesem sind anamnestisch keine Synkopen bekannt und auch keine EKG Aufzeichnung erhalten. Aufgrund des Auftretens der KCNQ1 D317G Mutation bei zweien seiner Kinder und des negativen genetischen Befundes bei seiner Frau (I 2) gilt er als obligater Genträger. Interessant ist die verlängerte QT_c-Zeit seiner Frau (I 2) bei negativem genetischen Befund. Der asymptomatische 29-jährige Bruder der Indexpatientin (II 6) wurde erst im Rahmen der molekulargenetischen Familienuntersuchung als Long QT- Betroffener bestimmt. Er hatte nie Synkopen und machte bis zur Diagnosestellung regelmäßig Sport (Schwimmen, Radfahren) bis an seine Leistungsgrenze.

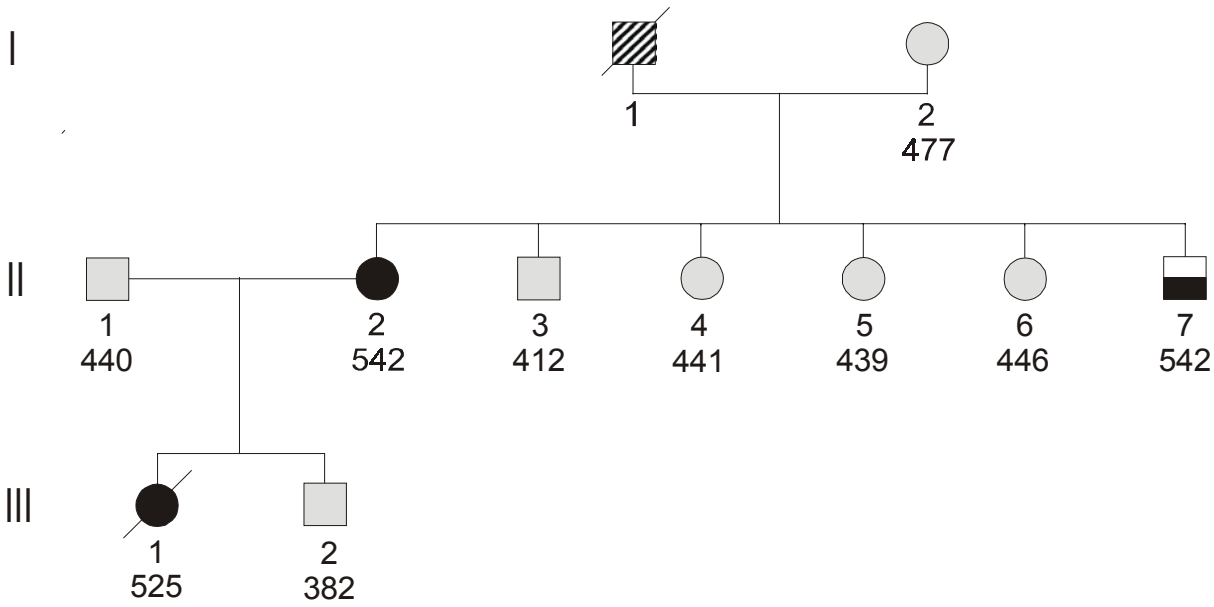


Abb.4.6: *Stammbaum der Familie KS 13, Mutation KCNQ1 D317G, Indexpatientin III 1, inzwischen verstorben. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Das halb gefüllte Symbol bedeutet asymptomatischer Familienangehöriger mit positivem genetischen Befund. Das schraffiert gefüllte Symbol steht für einen obligaten Genträger, der nicht mehr genetisch untersucht werden konnte. Graugefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienanghörige mit negativem genetischen Befund. Durchgestrichene Symbole stehen für verstorbene Patienten. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen. Beachte die verlängerte QT_c-Zeit der Patientin I 2 bei negativem genetischen Befund.*

4.2.2 Familien mit HERG-Mutationen

Auf dem HERG-Gen fanden wir in 6 Familien Mutationen: 1 Deletion, 3 Missense- und 2 Nonsense Mutationen. (Abb.4.7) 5 der 6 Mutationen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. 3 der 6 Befunde waren Neumutationen.

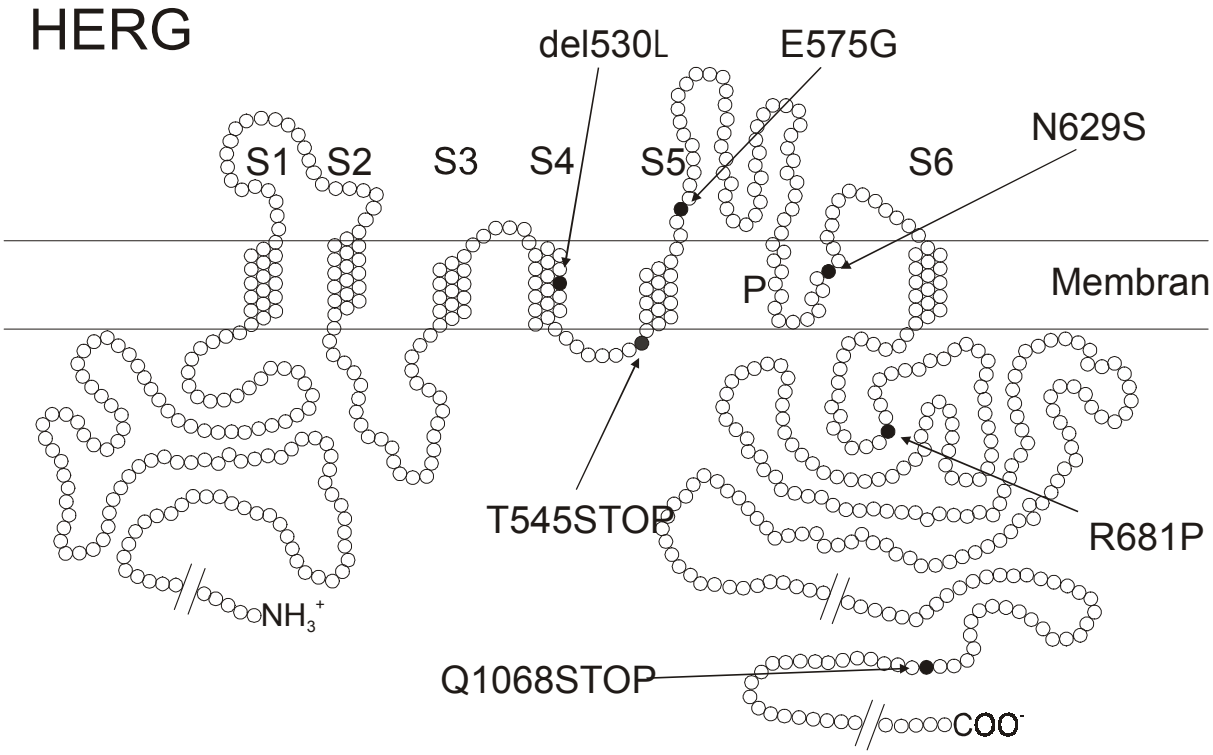


Abb.4.7: *Schematische Darstellung des vorhergesagten HERG Genprodukts. S1 bis S6 entsprechen den mutmaßlichen transmembranösen Domainen. Jeder Kreis entspricht einer Aminosäure. Die gefüllten Kreise ● entsprechen der ungefähren Lokalisation der in unserer Studie gefundenen Mutationen. Das N- und das C-terminale Ende sind gekürzt. Zur Lage der Mutation Q1068STOP: das C-terminale Ende des HERG Gens liegt bei Codon 1160 (nach GenBank U04270)*

1. Mutation R681P, Familie OI 1

Diese Missense-Mutation (Abb.4.7) liegt intrazellulär distal der transmembranösen S6-Domaine und wird von uns zum ersten Mal beschrieben. Nur 3 andere Mutationen sind in dieser Region beschrieben.[72,143,201]

Die 63-jährige Indexpatientin (I 2, Abb.4.8) wurde in ihrer Kindheit auffällig, als sie Synkopen in der Kirche und in Ruhe erlitt. Diese Symptomatik verschwand mit dem Ende der Pubertät. Mit 49 Jahren erneuter Beginn der Synkopen, die vor allem in Ruhe auftraten. Im Krankenhaus, in das sie zur Abklärung überwiesen wurde, erlebte sie rez. Synkopen ohne erkennbaren Anlaß und musste auf der Intensivstation defibrilliert werden. Nach Diagnose und Beta-Blocker Therapie erfolgten noch 2 weitere Anfälle. Eine Tochter (II 2) hatte eine frgl. Synkope. Sie und einer ihrer Töchter (III 2), beide mit verlängerter QT-Zeit, nehmen Beta-Blocker.

Die andere Tochter (II 4) mit QT_c 470 ms war nie symptomatisch. Sie lehnte bisher Beta-Blocker für sich und ihre Kinder (III 3 und III 4) trotz deren ebenfalls verlängerter QT_c-Zeit ab. Aufgrund der gefundenen Mutation ist sie nun zu einer Beta-Blocker Therapie bereit. Da die molekulargenetische Diagnostik der Patienten II 2, II 4 und III 1-III 4 erst kürzlich möglich war, konnten deren Daten nicht mehr in unsere Untersuchung eingeschlossen werden.

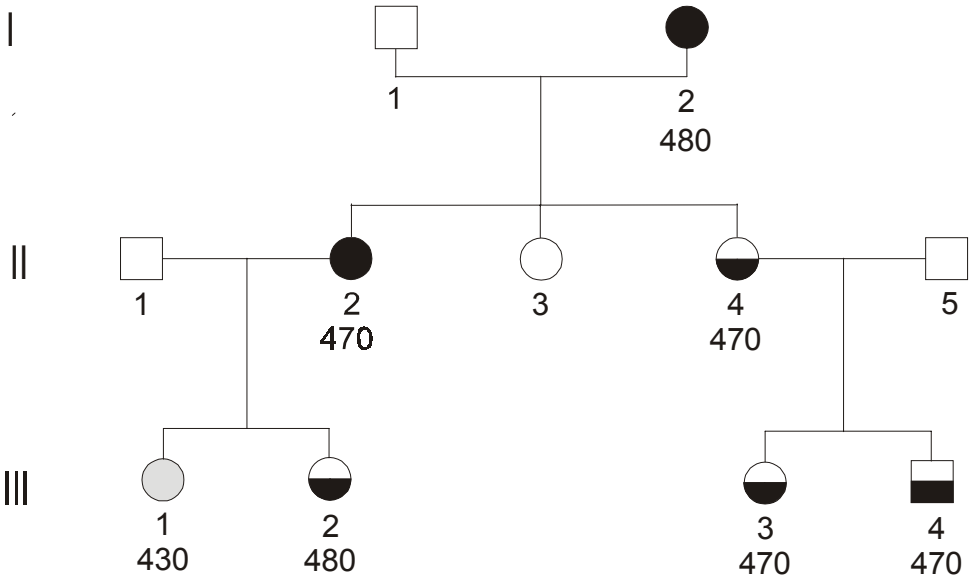


Abb.4.8: *Stammbaum der Familie OI 1, Mutation HERG R681P, Indexpatientin III 2. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Halb gefüllte Symbole bedeuten asymptomatische Familienangehörige mit positivem genetischen Befund. Graugefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienanghörige mit negativem genetischen Befund. Nichtgefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige, die bisher nicht molekular-genetisch untersucht wurden. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

2. Mutation Q1068X, Familie MK 5

Die neuentdeckte Nonsense-Mutation (Abb.4.7) ist in dem Bereich nahe des C-terminalen Endes des HERG-Gens lokalisiert. Es ist bisher nur eine Mutation beschrieben, die näher an dem intrazellulären Carboxy-Terminus liegt.[201]

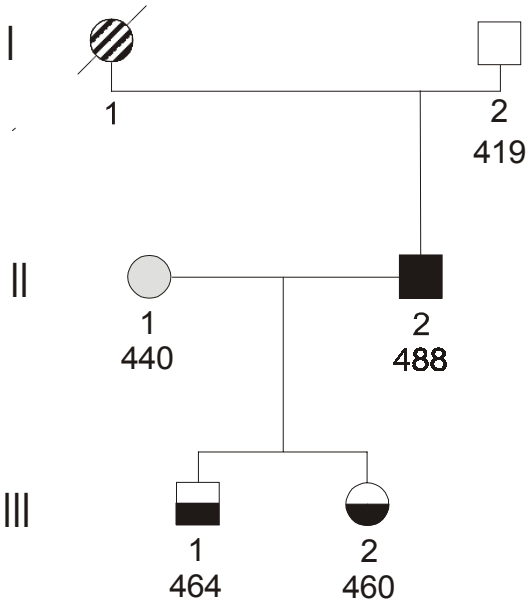


Abb.4.9: *Stammbaum der Familie MK 5, Mutation HERG Q1068X, Indexpatient II 2. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit genetischem Befund. Halb gefüllte Symbole bedeuten asymptomatische Familienangehörige mit positivem genetischen Befund. Das schraffiert gefüllte Symbol steht für einen wahrscheinlichen Genträger, der nicht mehr genetisch untersucht werden konnte. Graugefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige mit negativem genetischen Befund. Nichtgefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familien-angehörige, die bisher nicht molekulargenetisch untersucht wurden. Durchgestrichene Symbole stehen für verstorbene Patienten. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

Die Mutter (I 1, Abb.4.9) des 31-jährigen Indexpatienten (II2) hatte wiederholt Synkopen, die meist in Ruhe und ohne äußeren Anlaß auftraten. Sie wurde von ihrem Ehemann aus völliger Gesundheit heraus im Alter von 32 Jahren tot in ihrem Bett aufgefunden. Der Indexpatient hatte im Alter von 13 Jahren 3 Synkopen an einem Tag, eine morgens nach dem Aufstehen, die nächste bei der Untersuchung durch den Hausarzt und die letzte in der Kinderklinik im Bett. Seit dem Beta-Blocker Therapie und keine Synkopen mehr. Die beiden Kinder sind symptomfrei, der Junge (III 1) erhielt schon vor dem genetischen Befund eine Anfallsprophylaxe, sein EKG zeigte neben der QT_c-Verlängerung noch typisch gehöckerte T-Wellen. Die molekulargenetische Diagnostik der Kinder III 1 und III 2 war auch hier erst kürzlich möglich. Ihre Daten konnten nicht mehr in unsere Untersuchung eingeschlossen werden.

3. Mutation N629S, Familie LA 7

Bereits in 2 anderen Familien entdeckt wurde die N629S-Mutation (Abb.4.7) mit einem Asparagin-Serin Austausch im Poren-Bereich.[27,168]

Der 14-jährige Betroffene (II 1, Abb.4.10) erlitt im Alter von 7 Jahren seine erste Synkope während des Schulsports auf dem Sportplatz, aber in Ruhe. Trotz der aufgrund dieses Ereignisses gestellten Diagnose Long QT-Syndrom erfolgte keine Therapie. In den nächsten 2 Jahren hatte er je 2-3 Synkopen pro Jahr, die sich meist in Ruhe, beim Spielen zu Hause oder durch Schreck aufgrund eines Zurufes ereigneten. Die Anfälle gingen z.T. mit tonischen Krämpfen, Augenverdrehen, Einnässen und Einkoten einher. Im Alter von 9 Jahren dann

Beta-Blocker Therapie aufgrund der zunehmenden Anfälle. Die Synkopen sistierten dennoch nicht. Nach einer daraufhin vorgenommenen linksseitigen Sympathektomie Anfallsfreiheit. Die Mutter (I 2), ebenfalls eine Mutationsträgerin, hat eine QT_c-Verlängerung, ist aber klinisch unauffällig. Wir erhielten ihren genetischen Befund erst kürzlich, so daß eine Berücksichtigung ihrer Daten nicht mehr möglich war. Ebenso steht bei der Schwester (II 2) und dem Vater (I 2) die molekulargenetische Untersuchung noch aus. Beide weisen keine Symptome und keine QT-Verlängerung auf.

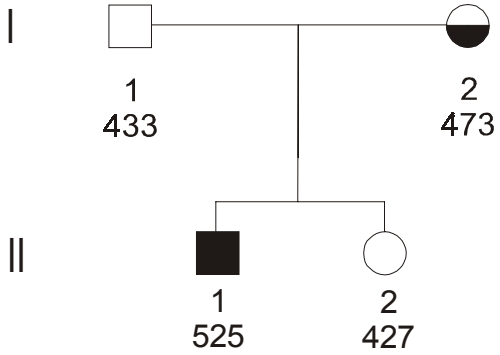


Abb.4.10: *Stammbaum der Familie LA 7, Mutation HERG N629S, Indexpatient II 1. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit genetischem Befund. Das halb gefüllte Symbol bedeutet asymptomatische Familienangehörige mit positivem genetischen Befund. Nicht gefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige,die bisher nicht molekulargenetisch untersucht wurden. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

4. Neumutation E575G, Familie DD 9

E575G, (Abb.4.7) die dritte HERG-Mutation liegt auf der extrazellulären S5-Poren-Verbindung. Glutaminsäure wird hier durch Glycin ersetzt. In diesem Bereich sind schon mehrere Mutationen beschrieben worden,[89,202,209] aber noch keine auf dem Codon 575.

Der 13-jährige Indexpatient (II 1, Abb.4.11) fiel mit Synkopen im Kindergarten im Alter von 4-5 Jahren auf. Die Anfälle traten vor allem in emotional aufregenden Situationen auf und dauerten meist nur mehrere Sekunden. Die Diagnosestellung erfolgte im Alter von 8 Jahren und trotz Anfallsprophylaxe mit Beta-Blockern nahmen die Anfälle nach einiger Zeit sowohl in der Anzahl, als auch in der Dauer zu. Klare Auslöser schienen oft zu fehlen, die Synkopen kamen „wie aus heiterem Himmel".

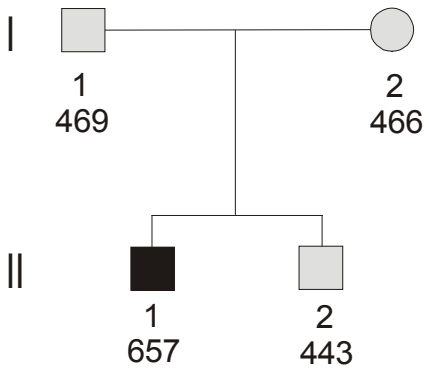


Abb.4.11: *Stammbaum der Familie DD 9, Neumutation HERG E575G,Indexpatient II 1. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Grau gefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige mit negativem genetischen Befund. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

Nach einer Anfallskrise mit rezidivierenden Synkopen und dokumentiertem Herzstillstand wurde ein Defibrillator implantiert. Die Therapie wurde nach 3 irrtümlichen Defibrillatoreinsätzen um Mexitil erweitert; seitdem nur noch eine Synkope. Der Patient spürt die meisten Anfälle in Form von Herzklopfen und „Herzspringen" kommen. Er nahm auch die ganze Zeit am Schulsport teil, spielt Fußball und fährt Inline Skates.

5. Mutation del530Leu, Familie RK 12

Eine der neu entdeckten Mutationen ist 530 del Leu (Abb.4.7). Es handelt sich hier um eine Deletion von CTG im Exon 7, was zu einem Verlust von Leuzin führt. Der Leserahmen bleibt aber intakt und damit wird ein fast vollständiges Kanalprotein gebildet. Das Codon liegt in der membranspannenden Domaine S4. Bisher sind erst 2 andere Mutationen in diesem Bereich beschrieben worden.[72,133,201]

Die 28-jährige Indexpatientin (II 2, Abb.4.12) hatte zwischen dem 12ten und dem 15ten Lebensjahr ca. 50 Anfälle, die meistens durch Emotionen wie freudige Erregung oder Schreck getriggert wurden. Ein Drittel der Anfälle geschah ohne erkennbaren Grund aus einer Ruhesituation heraus, allerdings nie im Schlaf. Zuerst erfolgte eine Behandlung auf Epilepsie, bevor im Alter von 15 Jahren in der ehemaligen DDR das Long QT-Syndrom diagnostiziert wurde. Die Behandlung bestand aus Beta-Blockern und Mexitil, hierunter kam es in den nächsten 10 Jahren zu nur einer Synkope. Mit 25 Jahren wurde ärztlicherseits das Mexitil abgesetzt und dann auch der Beta-Blocker von Propranolol auf Bisoprolol gewechselt. In der Folgezeit kam es zu mehreren Synkopen, wieder durch Emotionen getriggert, und es wurde ein Defibrillator implantiert. Seitdem traten keine Synkopen mehr auf.

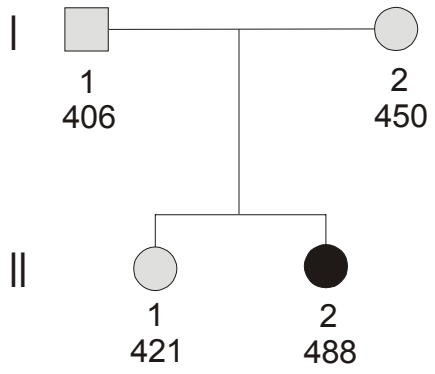


Abb.4.12: *Stammbaum der Familie RK 12, Neumutation HERG E575G,Index-patient II 2. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Graue Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige mit negativem genetischen Befund. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

6. Mutation Y545X, Familie KW 17

Die ebenfalls erstbeschriebene Mutation T545X (Abb.4.7) liegt auf der intrazellulären S4-S5 Verbindung. In diesem Proteinabschnitt ist bisher nur eine weitere Mutation gefunden worden.[209]

Dies ist die Familie mit den ursprünglich meisten Betroffenen (n=9, Abb.4.13). 3 Familienangehörige starben durch plötzlichen Herztod (II 9, III 1 und III 3). Der 65-jährige Indexpatient (II 4) hatte seine ersten Synkopen im Alter von 8 Jahren. Auslöser war Angst und Schrecken während der Bombenangriffe des 2ten Weltkrieges und einmal sportliche Betätigung. Er litt an rezidivierenden Rhythmusstörungen, die er als Herzstolpern wahrnahm: „das Herz schlug, setzte wieder aus, schlug, setzte wieder aus, zum Teil bis mir schwarz vor Augen war", er hatte zu dieser Zeit aber keine Synkopen. Mit 12 wurde er ein Jahr von der Schule freigestellt. Im 16ten Lebensjahr begann er auf ärztliches Anraten mit Sport: Schwimmen, Feldhandball, Leichtathletik und Fußball. Letzteres betrieb er sehr intensiv. Die nächsten 20 Jahre waren relativ beschwerdefrei. Mit 43 Jahren wurde er nach abführenden Maßnahmen bei protrahierter Obstipation in einem Krankenhaus reanimationspflichtig. Nun erfolgte die Diagnose Long QT-Syndrom. Die Anfallsprophylaxe mit Beta-Blockern führte jedoch zu Bradykardien, eine Schrittmacherimplantation wurde nötig. Seitdem hat er nur noch wenig Beschwerden.

Einer seiner Söhne (III 3) starb im Alter von 20 Jahren. Er war aus dem Keller, wo er lernte, zum Telefon gelaufen, konnte noch den Hörer abnehmen und einige Worte reden, als er plötzlich verstarb. Er hatte in seiner Kindheit Synkopen gehabt, die QT-Verlängerung war bekannt, einer Beta-Blocker Therapie war er dennoch nicht zugänglich. Der Bruder des Verstorbenen (III 4) ließ sich daraufhin einen Defibrillator implantieren; er hatte noch nie Synkopen. Beide machten viel Sport ohne daß es dabei je zu Ereignissen gekommen wäre.

Die Großmutter des Indexpatienten (I 2) hatte rezidivierende Synkopen, starb aber an einer nichtkardialen Ursache. Da ihr Ehemann (I 1) nie Synkopen hatte und auch nicht an plötzlichem Herztod verstarb, gilt sie als Genträgerin. Einer ihrer Söhne (II 5) war ein behindertes Kind, dessen LQT-Betroffenenstatus unklar ist. Es wurde der Familie 1940 durch die nationalsozialistische Verwaltung weggenommen. Nach 1 Jahr wurde ihnen sein Ableben mitgeteilt. Als Todesursache wurde eine Pneumonie genannt.

Eine Schwester des Indexpatienten (II 2) ist asymptomatisch und nimmt eine Anfallsprophylaxe. Ihre Tochter (III 1) wurde im Alter von 26 Jahren tot im Badezimmer aufgefunden. Sie machte gerade eine Diät. Ob sie Abführmittel nahm ist nicht bekannt. Einer ihrer Söhne (IV 2) mußte nach einer Appendektomie reanimiert werden. Er hatte davor und danach nie Synkopen. Eine andere Schwester des Indexpatienten (II 9) litt unter rezidivierenden Synkopen und starb im Alter von 14 Jahren an plötzlichem Herztod auf dem Schulhof. Sie hatte erfahren, daß sie mit auf ein Ferienlager fahren könne, war darüber freudig erregt, synkopierte und starb.

Während die 3te Schwester (II 5) nicht betroffen ist, mußte die 4te Schwester (II 7) wie der Indexpatient (II 4) 30 Jahre auf die Diagnosestellung warten. Ihre erste Synkope hatte sie im Alter von 8 Jahren, es folgten ca. 8 weitere bis zur einsetzenden Pubertät. Auslöser waren hauptsächlich Emotionen wie Freude und Aufregung. Die Synkopen sistierten, setzten aber ½ Jahr nach der Geburt ihres Sohnes wieder ein. Sie hatte dann bis zu 3 Anfälle pro Woche, getriggert vor allem durch Aufregung, Streß und Angst. Nach der Diagnosestellung bei ihrem Bruder wurde auch ihr Long QT-Syndrom erkannt und eine Anfallsprophylaxe mit Beta-Blockern eingeleitet. Seitdem hat sie keine Anfälle mehr.

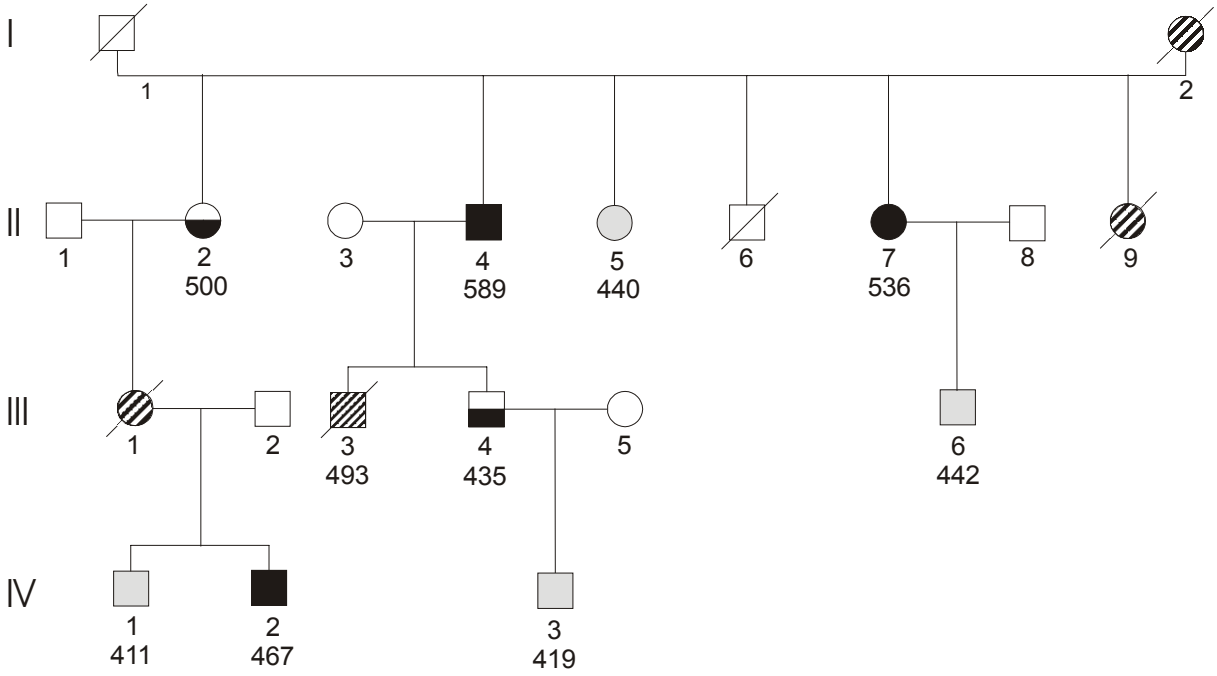


Abb.4.13: *Stammbaum der Familie KW 17, Mutation KCNH2 Y545X, Indexpatient II 4. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund. Das halb gefüllte Symbol bedeutet asymptomatischer Familienangehöriger mit positivem genetischen Befund. Das schraffiert gefüllte Symbol steht für Genträger bzw. symptomatische, an plötzlichem Herztod verstorbene Patienten, die nicht mehr genetisch untersucht werden konnten. Graugefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige mit negativem genetischen Befund. Nichtgefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige die nicht molekular-genetisch untersucht wurden. Durchgestrichene Symbole stehen für verstorbene Patienten. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

4.2.3 Eine Familie mit SCN5A-Mutation

Die Mutation del1617Phe ist auf der extrazellulär gelegenen S3-4 Verbindung der Domaine IV lokalisiert und bereits einmal beschrieben.[201] Eine 3 Basenpaar-Deletion gaagtacttcTTCTCCccgacgctc → gaagtacttcTCCccgacgctc führt zum Verlust des 1617 Phenylalanins des SCN5A-Gens (Abb.4.14).

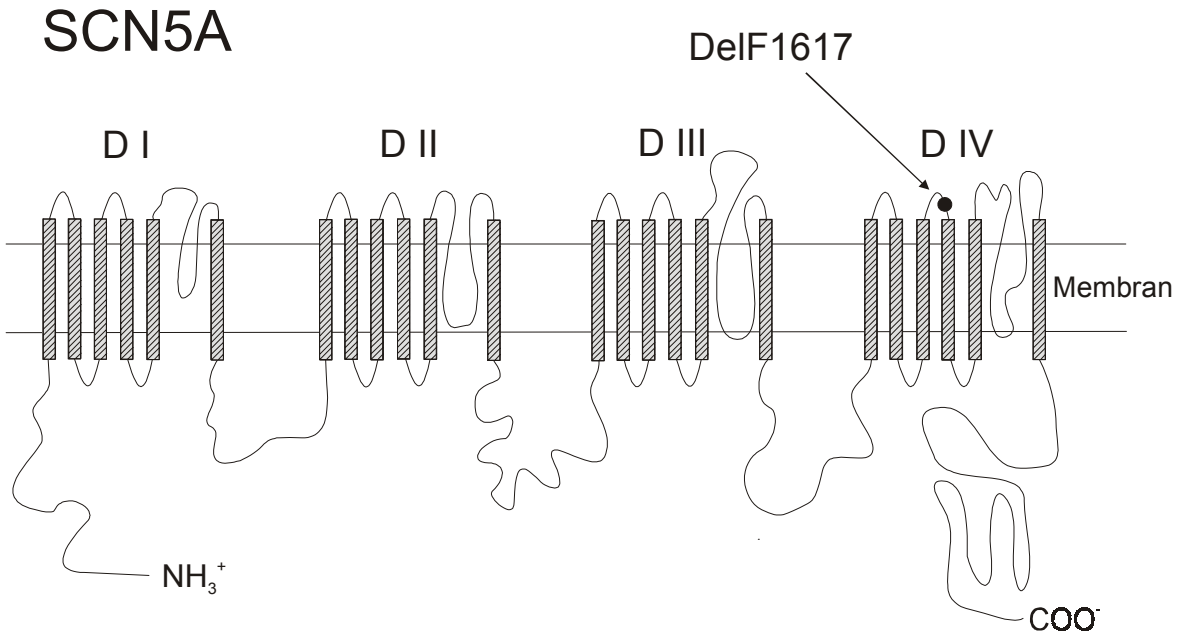


Abb.4.14: *Schematische Darstellung des vorhergesagten SCN5A Genprodukts. DI bis DIV entsprechen den 4 Domainen mit den mutmaßlichen transmembranösen Segmenten. Der gefüllte Kreis ● entspricht der ungefähren Lokalisation der in unserer Studie gefundenen Mutation.*

Die 34-jährige Indexpatientin I 2 aus der Familie BA 14 (Abb.4.15) hatte im Alter von ca. 10 Jahren eine Synkope als sie auf die Toilette gegangen ist. Sie hat keine weiteren Erinnerungen mehr an die näheren Umstände. Mit 31 Jahren wurde sie reanimationspflichtig. Ihr kleiner Sohn rief in der Nacht, sie stand auf, ihr Mann blieb im Bett, hörte dann das Kind weiter rufen und stand auf. Er fand seine Frau leblos auf dem Boden liegen. Es erfolgte eine sofortige Reanimation durch den Ehemann, nach 10 Minuten durch den Notarzt. Auf der Intensivstation erneutes Kammerflimmern, mit mechanischer und medikamentöser Reanimation.

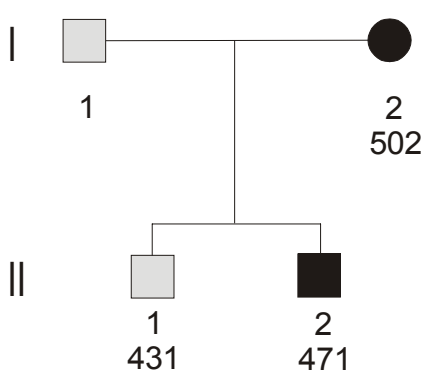


Abb.4.15: *Stammbaum der Familie BA 14, Mutation SCN5A del1617Phe, Indexpatientin I 1. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund, graugefüllte Symbole stehen für asymptomatische Familienangehörige mit negativem genetischen Befund. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

Die Patientin hatte eine Woche vorher von ihrem Frauenarzt erfahren, daß sie schwanger ist. Das Kind war ungewollt, es war ein Schock für sie. Die Schwangerschaft wurde aus medizinischer Indikation unterbrochen und ein Defibrillator implantiert. Die Patientin betreibt Sport („Walking“ mit Pulsfrequenzen bis 140/min) ohne Probleme. Ihr betroffener Sohn (II 2) lebt altersentsprechend, macht Sport und geht schwimmen. Er hatte bisher keine Synkopen.

4.2.4 Eine Familie mit KCNE1-Mutation

Bei D76N handelt es sich um eine Missense-Mutation im C-terminalen Ende von KCNE1, bei der Asparagin mit seiner Amid-Seitengruppe durch Asparginsäure ersetzt wird. (Abb.4.16).

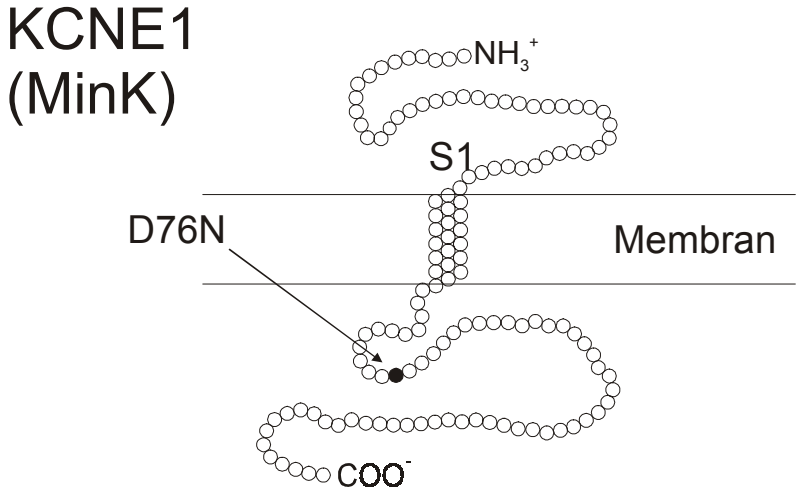


Abb.4.16: *Schematische Darstellung des vorhergesagten KCNE1 Genprodukts. S1 entspricht dem mutmaßlichen transmembranösen Segment. Jeder Kreis entspricht einer Aminosäure. Der gefüllte Kreis ● entspricht der ungefähren Lokalisation der in unserer Studie gefundenen Mutation.*

Die beiden Synkopen der Indexpatientin (III 1) aus der Familie MK 19 (Abb.4.17) geschahen während eines Telefonates mit ihrem Freund. Beide Male war sie freudig aufgeregt, da sie sich länger nicht gesprochen hatten.

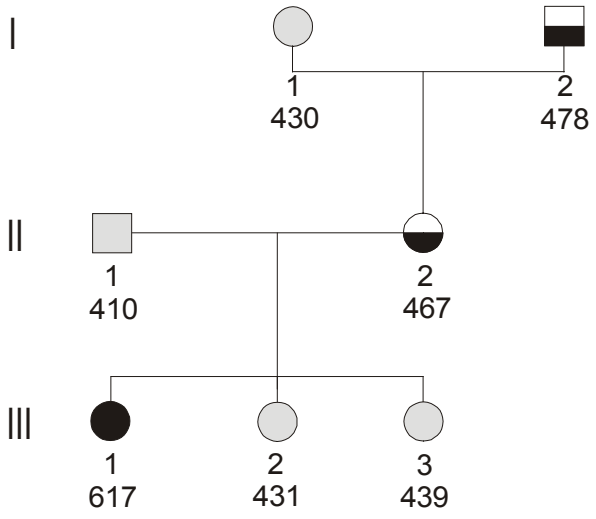


Abb.4.17: *Stammbaum der Familie MK 19, Mutation SCN5A del1617Phe, Indexpatientin III 1. Das schwarz gefüllte Symbol bedeutet symptomatischer Patient mit positivem genetischen Befund, das halb gefüllte Symbol bedeutet asymptomatischer Familienangehöriger mit positivem genetischen Befund. Graugefüllte Symbole stehen für asymptomatischeFamilienangehörige mit negativem genetischen Befund. Unter der Nummerierung der Familienmitglieder ist die QT_c-Zeit (ms) eingetragen.*

Vor den Synkopen wurde ihr schlecht, schwindelig und dann schwarz vor Augen. Die Patientin besuchte in der Schule den Leistungskurs Sport und spielt Basketball im Verein. Auch die Mutter (II 2) betrieb viel Sport (Leistungsschwimmen) und hatte – wie der ebenfalls betroffene Großvater (I 1) – nie Synkopen.

4.3 Die Validierung des Long QT-Diagnostik-Scores

In die Auswertung eingeschlossen wurden die 13 genotypisierten Indexpatienten sowie 57 Familienangehörige, die ebenfalls molekulargenetisch untersucht wurden. Die Scorewerte der genotypisierten Indexpatienten (n=13) lag zwischen 4 und 7 (Mittel 5,7±0,8), die der genotypisierten Familienangehörigen (n=17) zwischen 2,5 und 7,5 (4,8±1,5). Die Familienmitglieder (n=40) ohne Mutation erreichten Werte von 1 bis 4 (1,5±0,8). ($P<0.0001$ zwischen den Patienten mit Mutation und den Familienangehörigen ohne Mutation) Die Verteilung der Scorewerte in den einzelnen Gruppen ist in Abb.4.18 dargestellt.

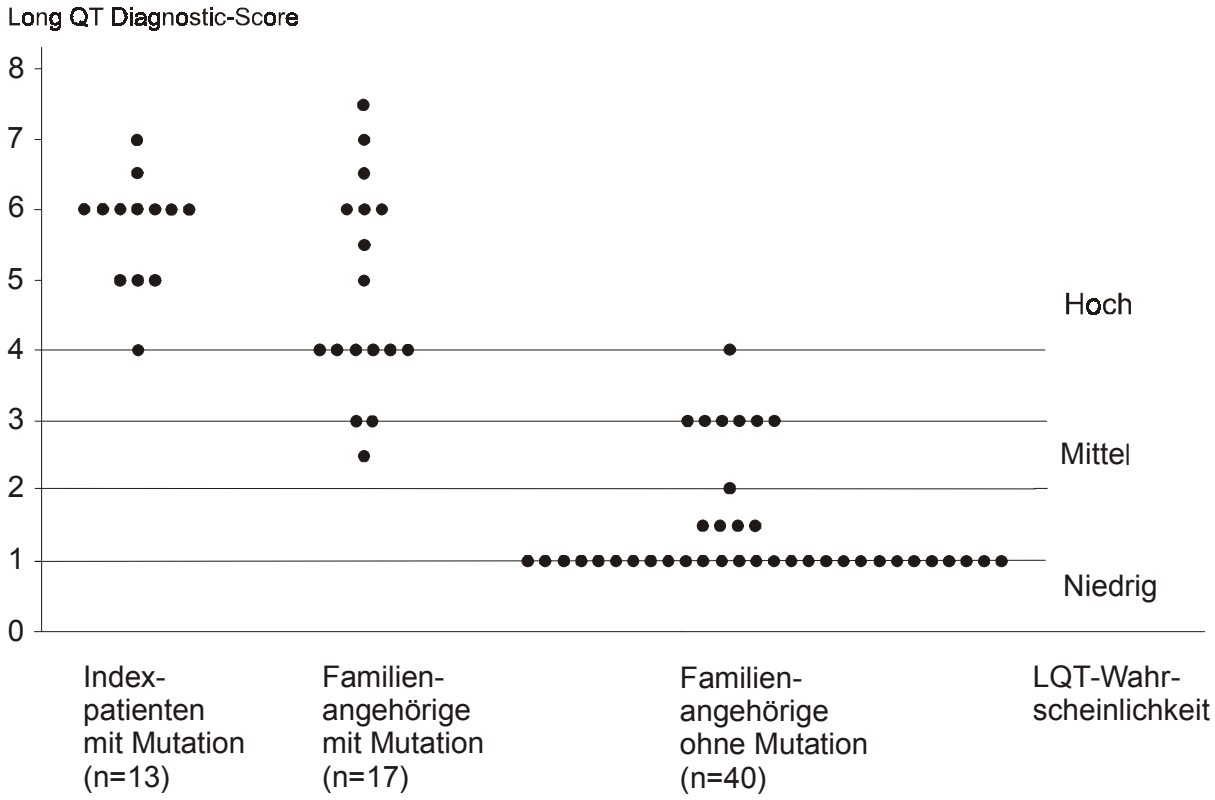


Abb.4.18: *Ergebnisplot der Long QT-Diagnostik-Score Werte der einzelnen Gruppen*

Durch den Diagnostik-Score wurden von den insgesamt 30 LQT-Patienten mit nachgewiesener Mutation 27 (90%) mit einem Wert von 4 oder mehr in die Gruppe mit einer hohen LQT-Wahrscheinlichkeit eingestuft. 3 (10%) hatten einen Score von 2,5 bis 3 und wurden damit in die mittlere LQT-Wahrscheinlichkeitsstufe eingeordnet. Von den 40 Familienmitgliedern ohne Mutation wurden 28 (70%) mit einem Score von 1, sowie 4 (10%) mit einem Score von 1,5 der Niedrigrisikogruppe zugeordnet; 7 (17,5%) kamen in die Gruppe mit mittlerer

Wahrscheinlichkeit. Eines der 40 Familienmitglieder ohne Mutation (2,5%) erreichte einen Score von 4 und wurde in die Hochrisikogruppe eingestuft.

Bei einem Punktwert von 4 als Grenze zwischen LQT-betroffen und gesund würde der Long QT-Diagnostik-Score eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 97,5% erreichen. Würde man 3 als Grenzwert wählen, so würde sich die Sensitivität um 6,6% auf 96,6% erhöhen, die Spezifität jedoch um 15% auf 82,5% sinken. Beim Vergleich der asymptomatischen Genträger (n= 9) und den Familienangehörigen mit einer QT_c-Zeit von $\geq$ 450 ms (n=10) erreicht der Score bei 4 Punkten als Cut Off nur noch eine Sensitivität von 67% bei einer Spezifität von 94%. Bei 3 Punkten liegt die Sensitivität zwar bei 89%, aber die Spezifität sinkt auf 30%.

4.4 Klinische Genotyp-Phänotyp Korrelation

4.4.1 Genotyp, Symptomatik und Anfallsauslöser

Von den 30 identifizierten Genträgern waren 20 (71%) symptomatisch, bei den KCNQ1-Patienten waren es 9 von 14 (64%), bei den HERG-Genträgern 9 von 11 (82%), SCN5A 1 von 2 (50%) und KCNE1 1 von 3 (33%). Den 18 symptomatischen LQT-Patienten konnten wir 29 Synkopenauslöser aus den in Kap. 3.4.1 beschriebenen 4 Gruppen: „Physische Anstrengung“ – „Emotionaler Hintergrund“ – „Ruhe“ – „Undefiniert“ zuordnen. Ein Patient konnte Trigger aus verschiedenen Gruppen haben.

Wie in Tabelle 4.2. dargestellt, hatten hierbei 9 (45%) Patienten 2 verschiedene Auslöser, 11 (55%) hatten nur einen. Kein Patient hatte 3 oder 4 verschiedene Auslöser. Die statistische und graphische Auswertung umfasst aufgrund der geringen SCN5A- und KCNE1-Patientenzahl nur die KCNQ1- und HERG-Patienten.

Synkopen und Trigger der genotypisierten LQT-Patienten

Geno-typ	Patienten gesamt, n	davon weibl., n	Patienten mit Synkopen, n (%)	davon weibl., n	Patienten mit 1 Trigger, n	Patienten mit 2 Triggern,	Trigger gesamt, n
KCNQ1	14	4	9 (64)	3	6	3	12
HERG	11	4	9 (82)	3	3	6	14
SCN5A	2	1	1 (50)	1	1	0	1
KCNE1	3	2	1 (33)	1	1	0	1
Gesamt	30	11	20 (71)	8	11	9	29

Tabelle 4.2: *Symptomstatus, Anzahl der verschiedenen Auslöser und weiblicher Anteil bei genotypisierten LQT-Patienten.*

In den Anfallsmustern der KCNQ1- und der HERG-Patienten zeigten sich deutliche Unterschiede. Wie in Abb.4.19 dargestellt hatten symptomatische KCNQ1-Genträger Anfälle hauptsächlich ausgelöst durch körperliche Anstrengung (58%, 7 Trigger, $P<0{,}01$ vs. HERG), nur 25% (3Trigger) verknüpft mit Emotionen und kein KCNQ1-Patient hatte eine Synkope in Ruhe. Die symptomatischen HERG-Patienten hatten dagegen nur in 7% (1Trigger) Anfälle während körperlicher Anstrengung. Hier dominierten Anfälle mit emotionalem Hintergrund (40%(6 Trigger), $P=0{,}683$ vs. KCNQ1) und in Ruhe (27%(4 Trigger), $P=0{,}106$ vs. KCNQ1).

Noch deutlicher wird das Vorherrschen bestimmter Auslöser wenn man sieht, daß 7 von 9 (78%) symptomatischen KCNQ1-Patienten Synkopen bei körperlicher Belastung hatten, und dies bei 5 (56%) Betroffenen der ausschließliche Trigger war. HERG-Patienten - bei denen nur einer eine einzige Synkope im Zusammenhang mit Sport angab – waren dagegen oft sportlich sehr aktiv. Bei den asymptomatischen Genträgern fand sich ein HERG-Patient, der 800m-Läufer und Kampfsportler war, sowie ein KCNQ1-Patient, der ebenfalls intensiv Sport betrieb. (Radfahren, Langstreckenschwimmen).

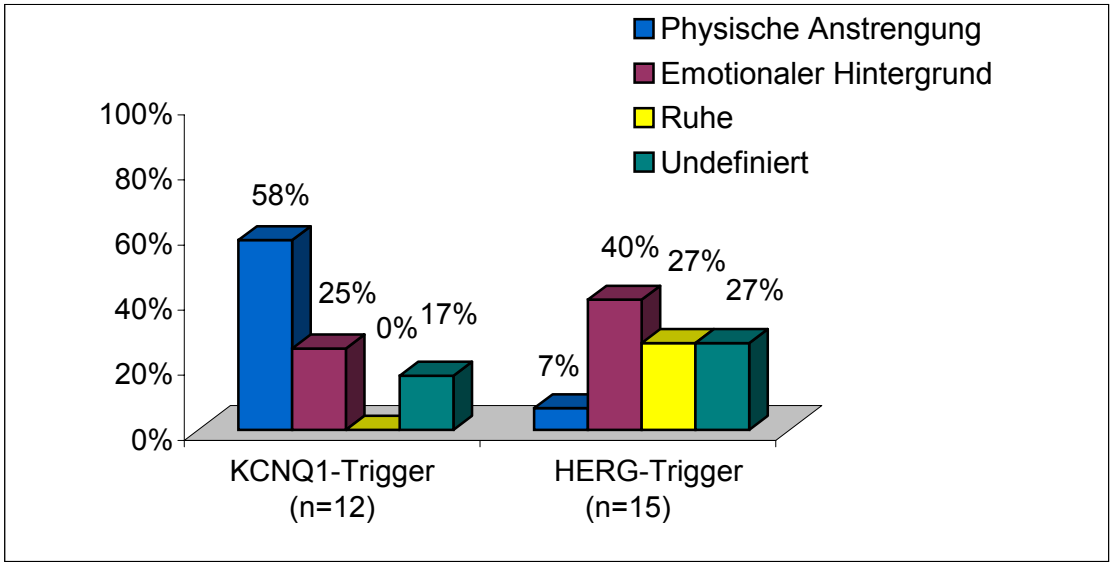


Abb.4.19: *Anfallsauslöser der KCNQ1- und HERG-Patienten, die Anzahl in Klammern(n) bezieht sich auf die Anzahl der Auslöser (Trigger).*

Die Anfälle der SCN5A-Patientin waren undefiniert, bei der KCNE1-Patientin war – wie schon in Abschnitt 4.2.4 dargestellt – eine interessante Beobachtung zu machen: ihre beiden einzigen Synkopen erlitt sie bei Telefonaten mit Ihrem Freund. Sie hatte sich jedes Mal gefreut, ihn nach längerer Zeit zu sprechen.

4.4.2 Spezifische Trigger : Akustische Auslöser und Schwimmen

Unabhängig von der obigen Kategorisierung weisen symptomatische KCNQ1- und HERG-Genträger spezifische Trigger auf: Bei 3 symptomatischen HERG- (33%), aber keinem KCNQ1-Patienten konnten wir Synkopen im Zusammenhang mit akustischen Auslösern wie Zurufe und Töne beobachten *(P*=0,072)(Abb.4.20).

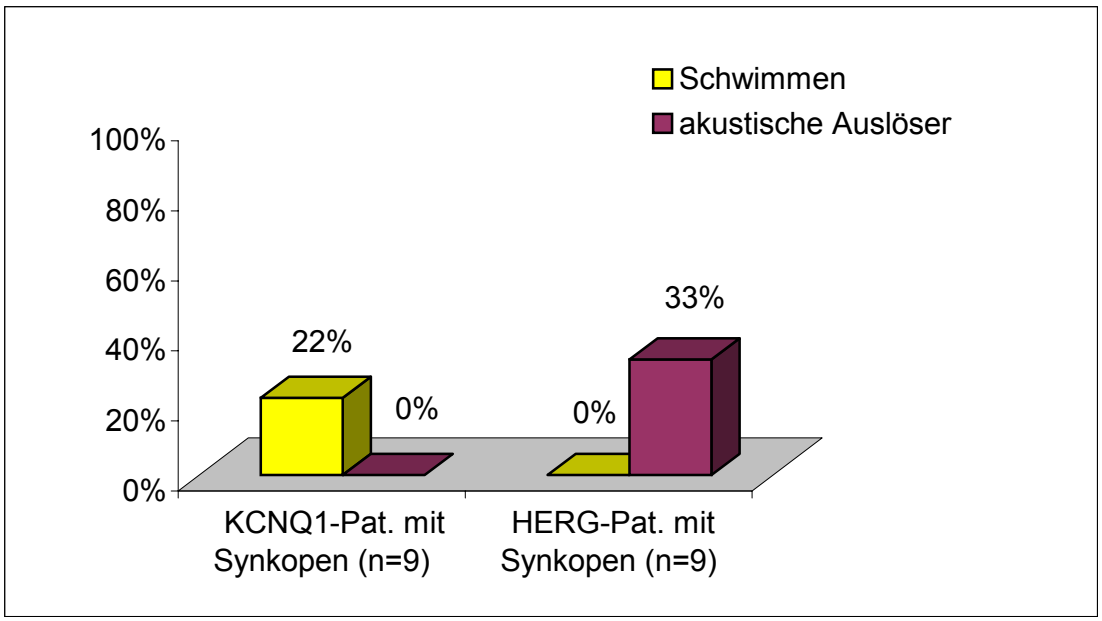


Abb.4.20: *Das Vorkommen der spezifischen Trigger Schwimmen und akustische Auslöser bei symptomatischen KCNQ1-(n=9) und HERG-Patienten(n=9).*

Dagegen wurden bei 2 KCNQ1-Patienten (22%), aber keinem HERG-Patienten Ohnmachtsanfälle im Zusammenhang mit Wasserkontakt beobachtet (*P*=0,475): Bei einem während des Schwimmens, bei einer anderen, als sie im Wasser watete.

4.4.3 Genotyp und Lebensalter beim Auftreten der ersten Synkopen

6 von 9 KCNQ1-Patienten (66%) erlitten ihre erste Synkope bis zum 10ten Lebensjahr, ähnlich verhielt es sich bei den HERG-Patienten (5 von 9, 56%). Auch im Mittel war das Alter bei der ersten Synkope in der KCNQ1-Gruppe (11,2±9,8) in etwa gleich dem der HERG-Gruppe (11,7±7,4). Die SCN5A-Patientin erlitt ebenfalls ihre erste Synkope im Alter von 10 Jahren, die KCNE1-Patientin war zu diesem Zeitpunkt 20 Jahre alt. Insgesamt, über alle Mutationen hinweg, erlitten männliche Probanden ihre erste Synkope im Schnitt etwas früher als weibliche (10,8±6,7 vs.13,3±10,4).

4.4.4 Genotyp, kardiale Ereignisse und Beta-Blocker Therapie

Die HERG-Patienten präsentierten ein schwereres Krankheitsbild als die mit KCNQ1-Mutation. Sie hatten mehr Synkopen vor Beginn der Beta-Blocker Therapie (HERG im Mittel ca. 16 Synkopen, KCNQ1 weniger als 4), und mehr Patienten hatten Synkopen während der Beta-Blocker Therapie (HERG 45% vs. KCNQ1 14% P=0,18). Bei 5 von 11 symptomatischen HERG-Patienten (45%, P=0,009), aber keinem KCNQ1-Patienten wurde eine über Beta-Blocker hinausgehende Therapie durchgeführt (3 x Defibrillatorimplantation, 1 x LCSD, 1 x Pacer). Herzstillstand bzw. Herztod waren bei HERG-Mutationsträgern deutlich häufiger anzutreffen (45% vs. 7%, P=0,056) (Abb.4.21). Rechnet man aus der HERG Gruppe die zwei an plötzlichem Herztod verstorbenen Familienmitglieder (Familie KW 17 Abb.4.13, Mitglieder II 9 und III 1) hinzu, so steigt diese Rate auf 63% (7 von dann 11 symptomatischen HERG-Patienten).

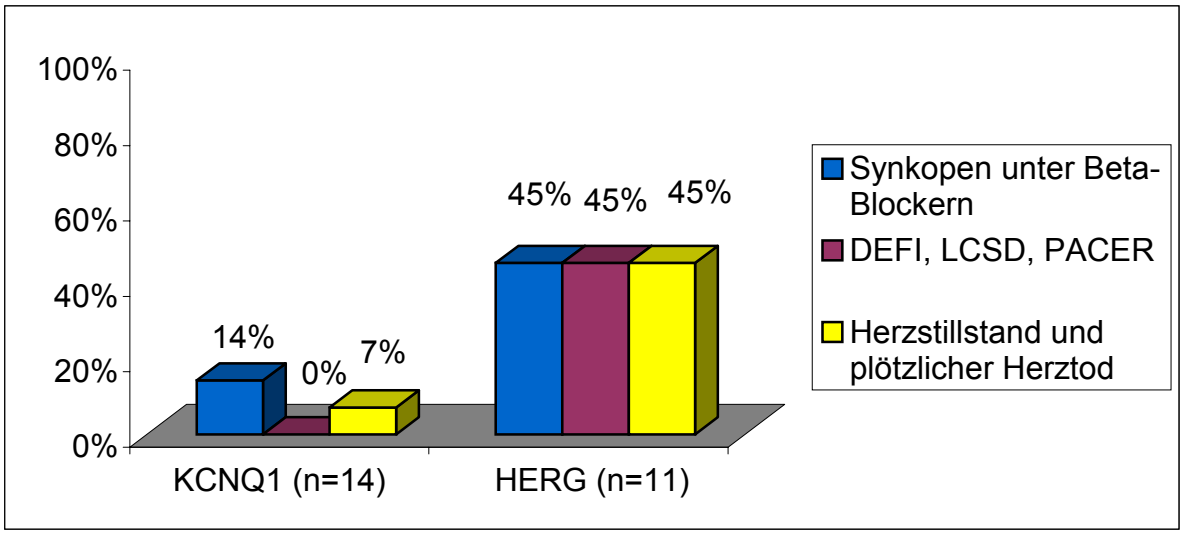


Abb.4.21:*Kardiale Ereignisse unter Beta-Blockade, weitere Therapie und das Vorkommen von Herzstillstand bzw. Herztod bei KCNQ1-(n=14) und HERG-Patienten(n=11).*

Ein HERG-Patient und eine KCNQ1-Patientin starben an plötzlichem Herztod. Der HERG-Patient nahm keine Beta-Blocker und hatte nie zuvor Synkopen. Sein Herztod und somit sein erstes kardiales Ereignis erfolgte während eines Telefonates mit einem Freund. Die KCNQ1-Patientin verstarb unter Beta-Blocker Therapie während der sie 6 Jahre lang ohne Synkopen geblieben war. Ihr Herztod ereignete sich beim Snowboardfahren in einem Skilift.

Aufgrund der hohen Anfallsfrequenz der HERG-Patienten war die Letalität der Anfälle (Tode/Anzahl Anfälle) in dieser Gruppe niedriger als in der KCNQ1-Gruppe (HERG ca. 0,5%, incl. der vor Studienbeginn verstorbenen Mitglieder II 6 und III 1 der Familie KW 17 ca. 2,1%; KCNQ1 ca. 3%)

Die SCN5A-Patientin, die zuvor nur in ihrer Kindheit eine Synkope hatte, musste bei ihrem 2 ten kardialen Ereignis, das 21 Jahre nach dem ersten auftrat, 2 x reanimiert werden. Ihr wurde daraufhin zusätzlich zu den Beta-Blockern ein Defibrillator implantiert. Sie ist seitdem beschwerdefrei. Die KCNE1-Patientin, die vor Therapiebeginn 2 Synkopen hatte, ist unter Beta-Blockern anfallsfrei.

4.4.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Der Anteil der Frauen in der Gruppe der symptomatischen Patienten war ähnlich dem Anteil in der Gesamtgruppe (40% vs. 37%). Sie hatten häufiger Synkopen getriggert durch Emotionen (5 von 8 symptomatischen weiblichen Mutationsträgern, 63%), seltener bei physischer Anstrengung (2 von 8, 25%). Keine Unterschiede bestanden hinsichtlich der Schwere der Symptomatik: Plötzlicher Herztod und Synkopen unter Beta-Blockern traten bei Männern und Frauen gleich häufig auf. Die QT_c-Zeiten der männlichen und weiblichen Patienten waren gleich (526 ±61 ms vs. 526 ±62 ms). Betrachtete man nur die QT_c-Zeiten der LQT-Patienten nach der Pubertät (>17 J), so waren die QT_c-Zeiten der Frauen im Schnitt länger (530 ±67 ms vs. 498 ±43 ms, *P=NS).* Die Herzfrequenzen unterschieden sich hierbei nicht (Frauen>17J: 65,3 ±13,6 /min , Männer>17J: 68,8 ±18,2 /min).

Auffällig ist das Wiederauftreten von Synkopen bei Frauen im späteren Lebensalter. Zwei weibliche HERG-Patienten und frgl. auch die SCN5A-Patientin hatten Synkopen in der Kindheit bzw. in der Adoleszenz, die nach Beendigung der Pubertät ohne weitere Therapie aufhörten. Eine HERG-Patientin erlitt im Alter von 24 Jahren nach der Geburt ihres Sohnes wieder rezidivierende Synkopen, die bis zur Diagnosestellung und Beta-Blockertherapie anhielten. Die andere HERG-Patientin hatte im Alter von 50 Jahren wiederauftretende Synkopen und musste im Krankenhaus defibrilliert werden. Auch hier erfolgte eine Besserung erst nach einer Beta-Blocker Therapie. Die SCN5A-Patientin hatte eine Synkope im Alter von 10 Jahren, war dann beschwerdefrei und erlitt im Alter von 31 Jahren einen reanimationspflichtigen Herzstillstand. Gemeinsam war diesen Frauen, daß die Symptomatik sich beim Wiederauftreten gegenüber der Kindheit und Jugend deutlich verschlimmerte. Auch ein männlicher HERG-Patient hatte in seinem Leben 2 Anfallsperioden. Die erste dauerte bis zu seinem 21ten Lebensjahr, in der zweiten Anfallsperiode, die mit 36 Jahren begann, hatte auch er eine Asystolie.

4.5 Genotyp-Phänotyp Korrelation im Elektrokardiogramm

4.5.1 Quantitative und Qualitative T-Wellen Morphologie

4.5.1.1 Klinische Daten der Studienteilnehmer

Die Elektrokardiogramme von 29 der 30 genotypisierten Patienten konnten in die Auswertung einbezogen werden. Das EKG eines KCNQ1-Patienten zeigte einen kompletten Rechtsschenkelblock und musste ausgeschlossen werden. In Tabelle 4.3 sind die klinischen Daten der Auswertungsgruppen zusammengefasst. Die Herzfrequenzen der KCNQ1-Patienten und ihrer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe waren nahezu gleich. Die HERG-Patienten hatten niedrigeren Puls als ihre Kontrollgruppe ($P=0{,}05$).

Gruppen	**KCNQ1**	**Kontrolle KCNQ1**	**HERG**	**Kontrolle HERG**	**SCN5A**	**KCNE1**
Anzahl (n)	13	13	11	11	2	3
Weiblich (n) (%)	4 (31%)	4 (31%)	4 (36%)	4 (36%)	1 (50%)	2 (66%)
Alter beim EKG (J) (±SD)	24,9(±19,1)	24,4(±18,1)	38,1(±20,4)	37,4(±20,9)	18,5(±20,8)	50,2(±34,4)
Herzfrequenz (s/min) (±SD)	76,0(±14,9)	76,3(±13,9)	65,3(±14,2)	77,3(±11,3)	83(±33,5)	56,9(±7,8)

Tabelle 4.3: *Klinische Daten und EKG Daten der verschiedenen Auswertungsgruppen zur quantitativen Erfassung der Repolarisation und der T-Wellen Morphologie.*

Bei einem KCNQ1-Patienten lag ein Schrittmacher-EKG vor, bei einem 75-jährigen Kontrollpatienten ein AV Block Grad I. In 49 der 53 ausgewerteten Elektrokardiogramme konnten wir jeweils 4 Schläge der Ableitungen II, aVF und V5 ausmessen. Dies war bei jeweils einem HERG-, einem KCNQ1- sowie einem KCNE1-Patienten nur in 1-3 Schlägen pro Ableitung möglich. Das EKG eines HERG-Patienten konnte in der Ableitung aVF nicht vermessen werden, das einer SCN5A-Patientin hatte eine nicht vermessbare Ableitung V5, stattdessen wurde hier die Ableitung V2 verwendet.

4.5.1.2 Quantitative Repolarisationsmuster der KCNQ1- und HERG-Patienten im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe

KCNQ1-Patienten:

Das charakteristische T-Wellen Muster der KCNQ1-Patienten im Vergleich zu ihrer gesunden Kontrollgruppe war eine breite, spät einsetzende T-Welle mit spätem Gipfel (Abl.II: $T_{duration\text{-}c}$ 261 vs.212 ms, $P<0,05$; $QT_{onset\text{-}c}$ 253 vs.209 ms, $P<0,05$; $QT_{peak\text{-}c}$ 423 vs.328 ms, $P<0,005$). Die Repolarisationszeiten der KCNQ1-Patienten waren deutlich verlängert (Abl II: JT_c 417vs.328ms, $P<0,005$; QT_c 518 vs.425ms, $P<,005$). Ähnliche Charakteristika fanden sich in den Ableitungen aVF und V5.(Tabelle 4.4) Die Höhe der T-Wellen war in den Ableitungen II und aVF denen der Kontrollgruppe fast gleich, in V5 waren die der Kontrollgruppe signifikant höher (V5: $T_{amplitude}$ Kontrolle 0,52 mV vs. KCNQ1 0,32 mV; $P<0,05$).

Repolarisations-variablen	KCNQ1 (n=13)	Kontrolle (n=13)	*P*
$QT_{onset\text{-}c}$, ms			
II	253 ± 62	209 ± 32	< 0,05
aVf	259 ± 52	226 ± 33	0,08
V5	224 ± 50	193 ± 29	0,08
$QT_{peak\text{-}c}$, ms			
II	423 ± 35	328 ± 20	< 0,005
aVf	419 ± 35	340 ± 27	< 0,005
V5	417 ± 30	331 ± 22	< 0,005
QT_c, ms			
II	518 ± 36	425 ± 15	< 0,005
aVf	511 ± 39	432 ± 17	< 0,005
V5	529 ± 49	438 ± 15	< 0,005
JT_c, ms			
II	417 ± 38	328 ± 21	< 0,005
aVf	409 ± 37	328 ± 23	< 0,005
V5	436 ± 48	340 ± 18	< 0,005
$T_{duration\text{-}c}$, ms			
II	261 ± 61	212 ± 32	< 0,05
aVf	251 ± 60	202 ± 35	0,08
V5	309 ± 68	240 ± 34	< 0,05
$T_{amplitude}$, mV			
II	0,31 ± 0,19	0,35 ± 0,15	0,8
aVf	0,21 ± 0,13	0,21 ± 0,11	0,6
V5	0,32 ± 0,19	0,52 ± 0,19	< 0,05

Tabelle 4.4: *Quantitative Repolarisationsvariablen von KCNQ1-Patienten im Vergleich zu ihrer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.*

In Abb.4.22 ist ein für die KCNQ1 T-Wellenform charakteristisches Elektrokardiogramm dem EKG des betreffenden Kontrollpatienten gegenübergestellt.

Abb.4.22: *Charakteristisches KCNQ1-EKG (Pat. II 1, Fam. BD 2; Abl. II, aVF und V5) mit breitbasiger, relativ spät einsetzender T-Welle mit spätem Gipfel und deutlich verlängerter QT-Zeit. Im Vergleich dazu das EKG eines alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpatienten.*

HERG-Patienten:

HERG-Patienten hatten als Charakteristikum im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe eine lange, niedrige T-Welle mit normalem Beginn und spätem Gipfel (Abl II: $T_{duration\text{-}c}$ 279 vs. 231 ms, $P<0,05$; $T_{amplitude}$ 0,19 vs. 0,34 mV, $P<0,05$; $QT_{onset\text{-}c}$ 217vs. 211 ms, $P=1$; $QT_{peak\text{-}c}$ 385 vs. 333 ms, $P<0,05$). (Tabelle 4.5) Die Repolarisationszeiten der HERG-Patienten waren auch hier deutlich verlängert (Abl II: JT_c 429 vs. 341ms, $P<0,005$; QT_c 517 vs. 444ms, $P<0,01$). Die Ableitungen aVF und V5 zeigten ähnliche Ergebnisse, wobei die flachen T-Wellen auch in V5 auffielen (Abl.V5: $T_{amplitude}$ 0,20 vs. 0,43 mV, $P<0,05$).

Repolarisations-variablen	**HERG (n=11)$^{\$}$**	**Kontrolle (n=11)$^{\$}$**	***P***
$QT_{onset\text{-}c}$, ms			
II	217 ± 55	211 ± 31	1,0
aVf	226 ± 56	233 ± 26	0,7
V5	207 ± 65	195 ± 36	0,9
$QT_{peak\text{-}c}$, ms			
II	385 ± 47	333 ± 23	< 0,05
aVf	414 ± 54	336 ± 23	< 0,01
V5	395 ± 47	330 ± 24	< 0,01
QT_c, ms			
II	517 ± 63	444 ± 26	< 0,01
aVf	509 ± 56	442 ± 22	< 0,01
V5	551 ± 75	438 ± 21	< 0,01
JT_c, ms			
II	429 ± 57	341 ± 27	< 0,005
aVf	425 ± 58	337 ± 26	< 0,01
V5	461 ± 72	341 ± 17	< 0,005
$T_{duration\text{-}c}$, ms			
II	279 ± 54	231 ± 25	< 0,05
aVf	275 ± 37	211 ± 28	< 0,02
V5	326 ± 72	238 ± 20	< 0,005
$T_{amplitude}$, mV			
II	0,19 ± 0,11	0,34 ± 0,13	< 0,05
aVf	0,13 ± 0,08	0,17 ± 0,11	0,2
V5	0,20 ± 0,16	0,43 ± 0,18	< 0,05

Tabelle 4.5: *Quantitative Repolarisationsvariablen von HERG-Patienten im Vergleich zu ihrer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe. Die Werte sind als Mittelwerte± Standardabweichung dargestellt.*
$^{\$}$ *In der Ableitung aVf stammen die Werte von 10 HERG-Patienten und 10 Kontrollpatienten.*

In Abb.4.23 ist ein für die quantitativen Repolarisationsparameter typisches HERG-Elektrokardiogramm dem EKG einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollperson gegenübergestellt.

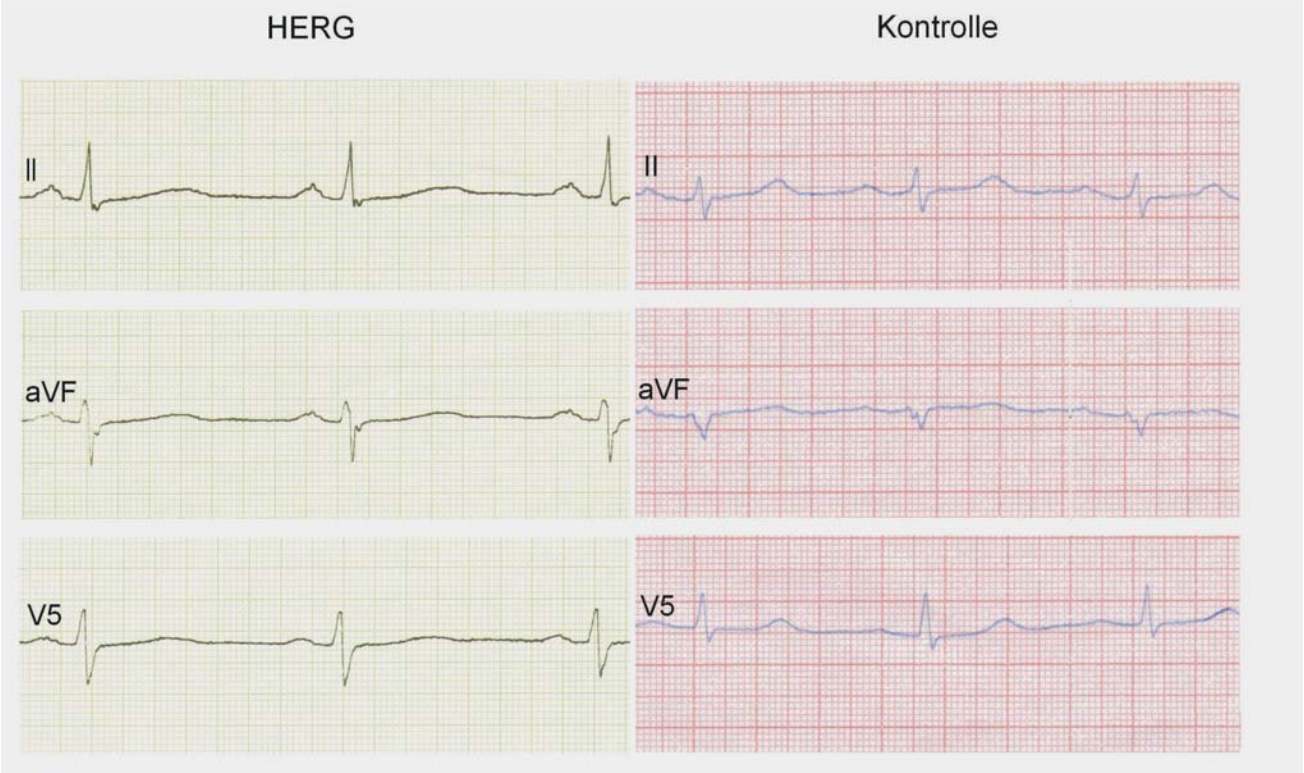


Abb.4.23: Charakteristisches HERG-EKG (Abl. II, aVF, V5, Pat. II 2, Fam. KW 17) mit langer, flacher T-Welle mit spätem Gipfel und deutlich verlängerter QT-Zeit. Im Vergleich dazu das EKG eines alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpatienten.

4.5.1.3 Quantitative Repolarisationsmuster der KCNQ1-, HERG-,SCN5A- und KCNE1-Patienten im Vergleich untereinander.

Die Resultate der genotypisierten Gruppen sind in Tabelle 4.6 angegeben. In die statistische Auswertung gingen aufgrund der Fallzahlen nur die KCNQ1 und HERG assoziierten Werte ein. HERG-Patienten hatten im Verhältnis zur KCNQ1-Gruppe T-Wellen, die früher begannen (Abl.II: $QT_{onset\text{-}c}$ 217 vs. 253 ms), eine längere Dauer (Abl.II: $T_{duration\text{-}c}$ 279 vs. 261 ms) und einen späteren Gipfel hatten (Abl.II: $QT_{peak\text{-}c}$: 423 vs.385 ms, $P<0,05$). Die QT- und JT-Zeiten waren signifikant länger als die der KCNQ1-Patienten (Abl.II: QT: 500 vs. 452 ms, $P<0,05$; JT: 415 vs. 365 ms, $P<0,05$).

Repolarisations-variablen	KCNQ1 (n=13)	HERG (n=11)	SCN5A (n=2)	KCNE1 (n=3)	P*
$QT_{onset\text{-}c}$, ms					
II	253 ± 62	217 ± 55	243 ± 77	250 ± 42	0,14
aVf	259 ± 52	226 ± 56	268 ± 74	288 ± 31	0,12
V5	224 ± 50	207 ± 65	228 ± 45	257 ± 18	0,28
$QT_{peak\text{-}c}$, ms					
II	423 ± 35	385 ± 47	389 ± 3	400 ± 23	< 0,05
aVf	419 ± 35	414 ± 54	384 ± 9	397 ± 41	0,58
V5	417 ± 30	395 ± 47	397 ± 4	402 ± 41	0,20
QT , ms					
II	452 ± 39	500 ± 58	415 ± 78	550 ± 89	< 0,05
aVf	448 ± 40	496 ± 62	420 ± 57	527 ± 83	0,08
V5	470 ± 59	541 ± 81	440 ± 113	530 ± 36	< 0,05
QT_c, ms					
II	518 ± 36	517 ± 63	475 ± 14	521 ± 84	0,51
aVf	511 ± 39	509 ± 56	486 ± 37	525 ± 111	0,42
V5	529 ± 49	551 ± 75	496 ± 33	526 ± 77	0,75
JT , ms					
II	365 ± 38	415 ± 57	345 ± 64	460 ± 96	< 0,05
aVf	359 ± 36	414 ± 64	350 ± 42	447 ± 83	< 0,05
V5	387 ± 55	453 ± 80	355 ± 106	443 ± 45	< 0,05
JT_c, ms					
II	417 ± 38	429 ± 57	395 ± 13	435 ± 92	0,93
aVf	409 ± 37	425 ± 58	406 ± 36	446 ± 107	0,90
V5	436 ± 48	461 ± 72	399 ± 44	440 ± 73	0,51
$T_{duration\text{-}c}$, ms					
II	261 ± 61	279 ± 54	232 ± 91	270 ± 108	0,54
aVf	251 ± 60	275 ± 37	218 ± 111	224 ± 80	0,32
V5	309 ± 68	326 ± 72	263 ± 18	269 ± 64	0,79
$-T_{amplitude}$, mV					
II	0,31 ± 0,19	0,19 ± 0,11	0,25 ± 0,14	0,27 ± 0,20	0,13
aVf	0,21 ± 0,13	0,13 ± 0,08	0,18 ± 0,11	0,20 ± 0,05	0,08
V5	0,32 ± 0,19	0,20 ± 0,16	0,35 ± 0,07	0,43 ± 0,12	0,07

* *Die P-Werte beziehen sich auf den Vergleich von KCNQ1 und HERG.*

Tabelle 4.6: *Quantitative Repolarisationsvariablen von KCNQ1-, HERG-, SCN5A- und KCNE1-Patienten. Die Werte sind als Mittelwerte ±Standardabweichung dargestellt.*

Diese Werte waren durch die – allerdings nicht signifikant – langsamere Herzfrequenz der HERG-Patienten verursacht (HERG: 65,3 ±14,2 vs. KCNQ1: 76,0 ±14,8; *P*=NS). Die QT_c-und JT_c-Werte waren ähnlich (Abl.II: QT_c : HERG 517 vs. 518 ms; JT_c 429 vs. 417 ms). Ein deutlicher Unterschied lag in der Höhe der T-Wellen in allen 3 untersuchten Ableitungen. Die HERG-$T_{amplitude}$ betrug je nach Ableitung zwischen 61 und 63% der Höhe von KCNQ1. (Abl. II: HERG 0,19mV vs. KCNQ1 0,31mV).

KCNE1-Patienten hatten wie KCNQ1-Patienten hohe T-Wellen (Abl II: KCNE1 0,27 vs. KCNQ1 0,31 mV; V5: 0,43 vs. 0,32 mV) mit sehr spätem Beginn (Abl.II: $QT_{onset-c}$ KCNE1 250 vs. KCNQ1 253ms; V5: 257 vs. 224 ms) und ähnlichen QT_c-Zeiten (Abl.II: KCNE1 521 vs. KCNQ1 518 ms; V5 526 vs. 529 ms). Die beiden SCN5A-Patienten hatten bei relativ spätem Beginn die kürzesten Repolarisationszeiten (Abl.II.: QT_c 475ms, JT_c 395 ms), die kürzesten T-Wellen ($T_{duration-c}$: 232 ms) und den frühesten Gipfel (QT_{peak-c} : 389ms). Ihre T-Wellenhöhe lag zwischen denen der KCNQ1- und HERG-Patienten (Tabelle 4.6).

Aufgrund der erheblichen Varianz der Messergebnisse innerhalb eines Genotyps und der breiten Überlappung der Messergebnisse zwischen den Genotypen, waren die Unterschiede zwischen den verschiedenen Genträgern – wie in Abb.4.24 und Abb.4.25 dargestellt – nicht signifikant.

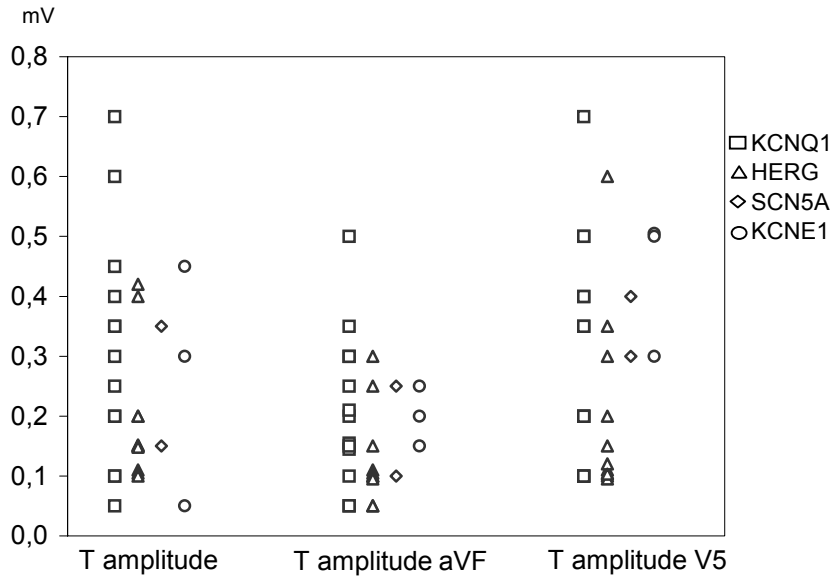
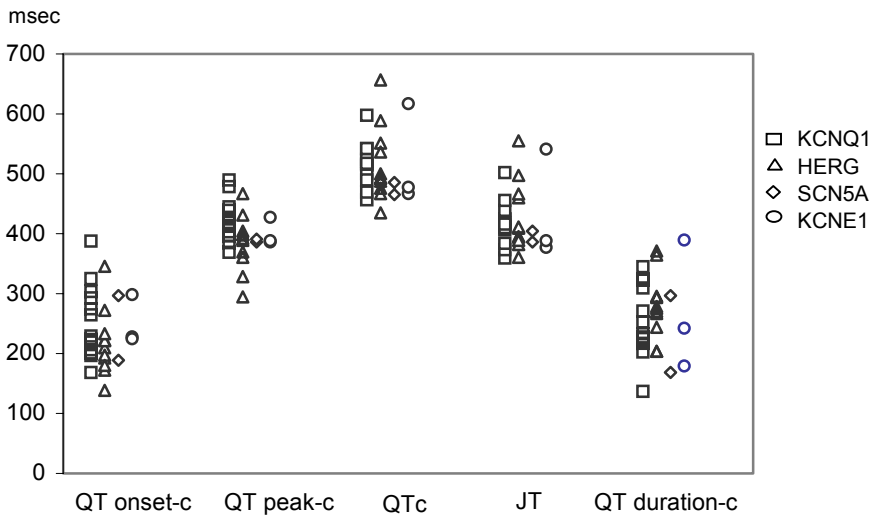
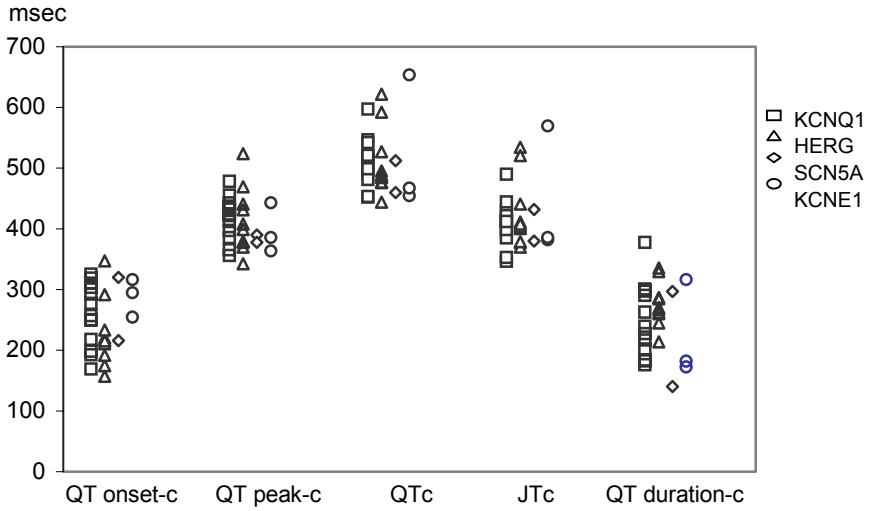


Abb.4.24: *Ergebnisplot der quantitativen Repolarisationsmuster (T amplitude) der KCNQ1-, HERG-, SCN5A- und KCNE1-Patienten in den untersuchten Ableitungen II, aVF und V5. Identische Messwerte innerhalb einer Messreihe erscheinen in dem Plot als ein Messpunkt.*

Abl. II :



Abl. aVf :



Abl. V5:

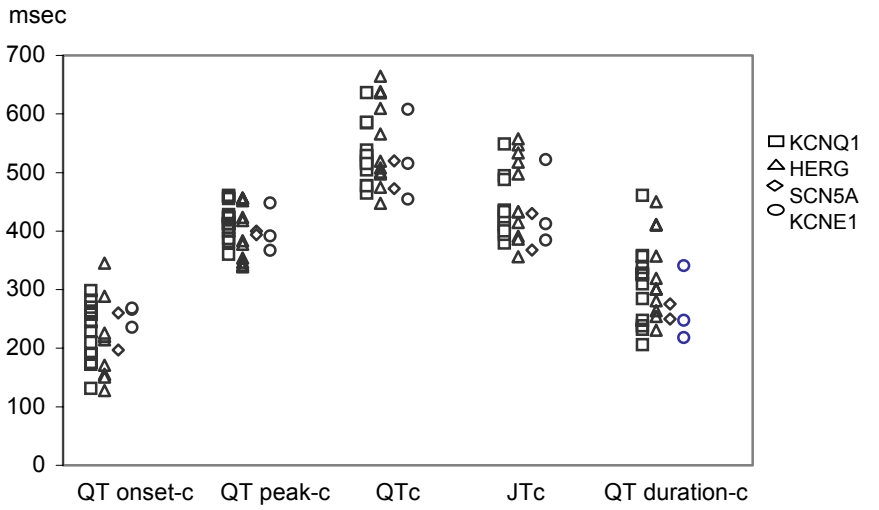


Abb.4.25: *Ergebnisplot der quantitativen Repolarisationsmuster der KCNQ1-, HERG-, SCN5A- und KCNE1-Patienten in den untersuchten Ableitungen II (oben), aVF (mitte) und V5 (unten) zur Darstellung der Überlappung der Messwerte. Identische Messwerte innerhalb einer Messreihe erscheinen in dem Plot als ein Messpunkt.*

4.5.2 Qualitative Charakteristika der T-Wellen Morphologie

Das Kennzeichen der HERG-Patienten waren gekerbte- („notched“) und doppelgipflige- bzw. zweigeteilte- („bifid“) T-Wellen. Bei 8 der 11 HERG-Patienten (72,8%) konnten diese Wellenformen im EKG beobachtet werden, gegenüber nur 2 der 13 KCNQ1-Patienten (15,4%, $P<0,02$) (Abb.4.26).

5 HERG-Patienten (45,5%) hatten zweigeteilte, doppelgipflige Wellen in mindestens 3 Ableitungen, 2 (18,2%) wiesen gekerbte T-Wellen auf. 1 Patientin (9,1%) hatte sowohl gekerbte, als auch doppelgipflige T-Wellen in jeweils mehr als 3 Ableitungen. Bei einem HERG-Betroffenen trat ein T-Amplituden Alternans auf. In den Abbildungen 3.3.-3.5 und 3.14-3.16 sind Beispiele für diese typische HERG T-Wellen Morphologie zu sehen. Die beiden KCNQ1-Patienten mit gekerbten T-Wellen stammten aus einer Familie. Doppelgipflige T-Wellen wurden bei diesem Genotyp nicht gefunden.

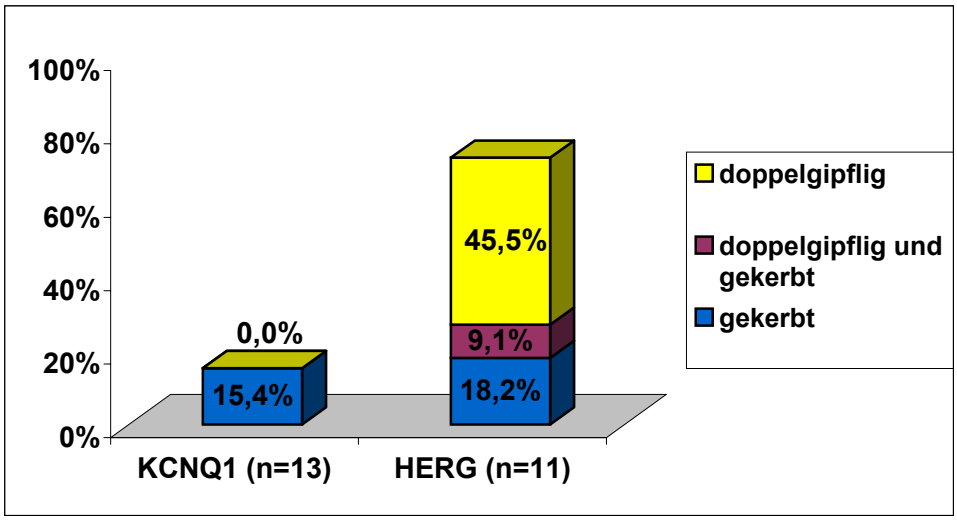


Abb.4.26: *Das Vorkommen von gekerbten und doppelgipfligen T-Wellen bei KCNQ1- und HERG-Patienten. (KCNQ1-Patienten hatten keine doppelgipfligen T-Wellen und somit auch keine „doppelgipfligen und gekerbten“ T-Wellen, daher fehlt dieser Balken bei KCNQ1)*

KCNE1-Patienten hatten weder gekerbte noch gespaltene T-Wellen. Eine Patientin hatte ein T-Alternans, bei einer SCN5A-Patientin wurden doppelgipflige T-Wellen gefunden.

In der KCNQ1- und HERG Kontrollgruppe war keines dieser spezifischen T-Wellen Muster in jeweils mindestens 3 Ableitungen vorhanden. Ein T-Alternans war ebenfalls nicht zu beobachten. (Tabelle 4.7.)

T-Wellen Muster	KCNQ1 (n=13)	Kontrolle (n=13)	*P**	HERG (n=11)	Kontrolle (n=11)	*P**
Gekerbte und Doppelgipflige T-Wellen	2	0	NS	8	0	0,001
T-Alternans	0	0	-	1	0	NS

Tabelle 4.7: *T-Wellen Muster der KCNQ1- und HERG-Patienten im Vergleich zu ihren Kontrollgruppen.*

Bei einem KCNQ1-Kontrollpatienten waren in 2 Ableitungen gekerbte T-Wellen, bei 2 HERG-Kontrollpatienten waren in ebenfalls 2 Ableitungen doppelgipflige T-Wellen zu beobachten. Die LQT-Patienten, deren T-Wellen als „gekerbt" klassifiziert wurden, hatten im Mittel dieses Muster in 4,5 Ableitungen aufzuweisen. LQT-Patienten, deren T-Wellen als „doppelgipflig" eingestuft wurden, zeigten dieses Muster im Schnitt in 4,18 Ableitungen.

3 der 5 HERG-Patienten mit doppelgipfligen T-Wellen wiesen auch gekerbte T-Wellen in 1-2 Ableitungen auf. Von den doppelgipfligen, zum Teil weit gespaltenen T-Wellen der HERG-Patienten wurden 73% in Abl. V2-V5 beobachtet. Die meisten gekerbten T-Wellen traten in den Abl. I, II, aVFbzw.V5 und V6 auf.(Abb.4.27) Eine Korrelation der T-Wellen Morphologie zur klinischen Symptomatik konnte nicht beobachtet werden.

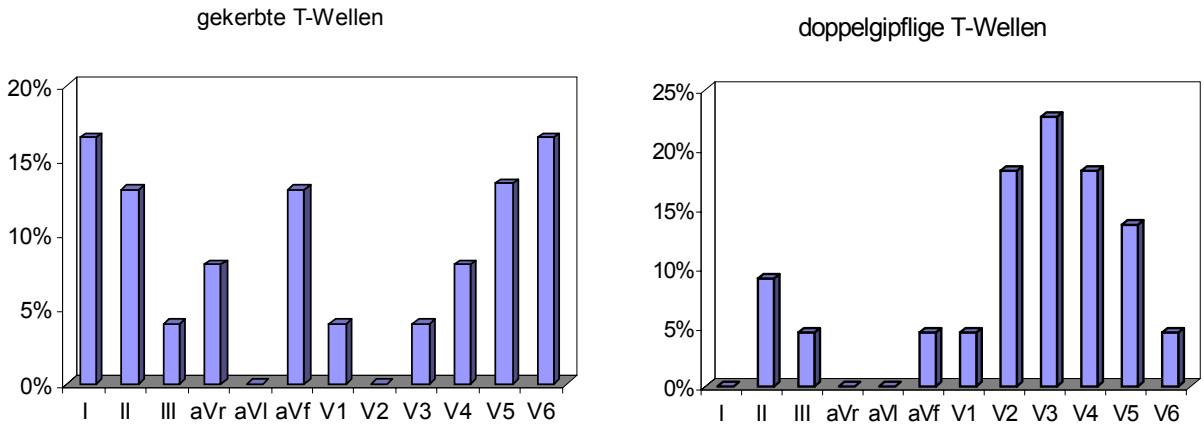


Abb.4.27: *Das Vorkommen von gekerbten(„notched") und doppelgipfligen(„ bifid")T-Wellen bei HERG-Patienten in den verschiedenen Ableitungen.*

In einer Gesamtauswertung aller Studienteilnehmer (LQT-Patienten und Kontrollen; n=53), waren 68% (n=27) aller gekerbten T-Wellen in den Ableitungen V1-V6 zu finden. (Abb.4.28)

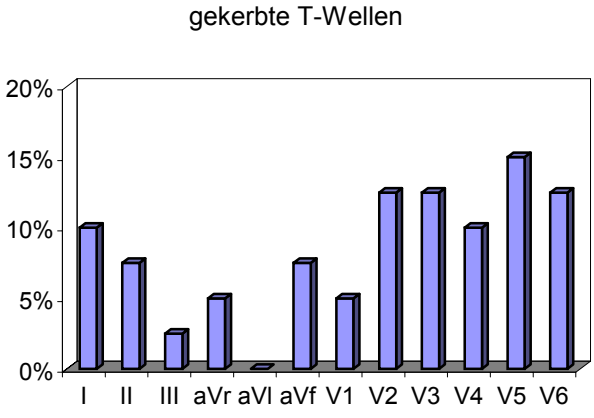


Abb.4.28: *Das Vorkommen von gekerbten(„notched") T-Wellen bei allen ausgewerteten Elektrokardiogrammen in den verschiedenen Ableitungen.*

4.6 Die Dispersion der Repolarisation

4.6.1 Ausgewertete Elektrokardiogramme und Ableitungen

In 27 von 29 Patienten-Elektrokardiogrammen (Tab.4.3, Kap 4.5.1.1) konnte die QT-Dispersion ausgemessen werden. Ein 3-Kanal EKG eines KCNQ1-Patienten konnte nicht ausgewertet werden, ebenso das eines HERG-Patienten: zu flache T-Wellen in verschiedenen Brustwand- und Extremitätenableitungen verhinderten eine Bestimmung der Repolarisationszeiten. Insgesamt konnten 49 Elektrokardiogramme in die Auswertung eingeschlossen werden. Bei 5 davon waren die T-Wellen in einer oder mehreren Ableitungen nicht abgrenzbar. Die Dispersion konnte daher nur entweder in den Extremitäten- oder in den Brustwandableitungen ausgemessen werden. Tabelle 4.8. gibt einen Überblick über die auswertbaren Ableitungen.

Ausgewertete Elektrokardiogramme	**KCNQ1**	**HERG**	**SCN5A**	**KCNE1**	**Kontrolle KCNQ1**	**Kontrolle HERG**
Auswertbare EKGs insges. (n=49),(n)	12	10	2	3	12	10
Auswertbare Dispersion in den Extremitätenableitungen (n=45),(n)	12	8	2	3	12	8
Auswertbare Dispersion in den Brustwandableitungen (n=48),(n)	12	10	1	3	12	10

Tabelle 4.8: *Aufstellung der für die Untersuchung der QT-Dispersion insgesamt auswertbaren Elektrokardiogramme, sowie die Aufstellung der hiervon in den Brustwand- und Extremitäten-ableitungen auswertbaren Elektrokardiogramme.*

4.6.2 Die Dispersion der Repolarisation bei verschiedenen LQT-Genotypen

In den Extremitätenableitungen hatten HERG-Patienten die größte Dispersion der Repolarisation (Tabelle 4.9), der Unterschied gegenüber den KCNQ1-Patienten war aber nicht signifikant. Die Werte der SCN5A- und KCNE1-Gruppe lagen im Bereich von KCNQ1 und damit ebenfalls unter denen der HERG-Gruppe. In den Brustwandableitungen unterschieden sich die KCNQ1- und HERG- Gruppe kaum voneinander. Die gemessene Dispersion lag bei den KCNQ1-Patienten in den Brustwandableitungen höher als in den Extremitäten-ableitungen, dies war aber nicht signifikant. Von den beiden SCN5A-Patienten konnte in den Brustwandableitungen nur ein EKG ausgemessen werden. Die Dispersion war ähnlich der in den Extremitätenableitungen und lag unter der der anderen Genotypen. Die Dispersion der KCNE1-Patienten war in den Extremitäten- und Brustwandableitungen im Bereich der KCNQ1-Gruppe.

Dispersions-variablen	KCNQ1	HERG	SCN5A	KCNE1	P*
Extremitätenabl.	(n=12)	(n=8)	(n=2)	(n=3)	
QT max - QTmin (ms)	53± 20	84± 37	40± 0	63± 15	0,06
QT_c max - QT_c min (ms)	58± 21	85± 34	47± 10	60± 15	0,1
JT max – JT min (ms)	58± 19	86± 35	40± 14	60± 10	0,07
JT_c max - JT_c min (ms)	63± 19	88± 35	49± 27	57± 9	0,09
QT relative dispersion	3,88± 1,51	5,37± 1,79	3,74± 0,94	4,23± 0,53	0,08
QT_c relative dispersion	3,88± 1,53	5,36± 1,77	3,74± 0,94	4,23± 0,53	0,08
JT relative dispersion	5,29± 1,65	6,96± 2,05	4,83± 2,66	5,14± 1,04	0,06
JT_c relative dispersion	5,29± 1,68	6,95± 2,03	4,83± 2,66	5,14± 1,04	0,06
Brustwandabl.	(n=12)	(n=10)	(n=1)	(n=3)	
QT max - QTmin (ms)	76± 52	96± 52	40	90± 26	0,2
QT_c max - QT_c min (ms)	84± 55	99± 55	53	90± 33	0,3
JT max – JT min (ms)	81± 53	95± 55	40	93± 23	0,4
JT_c max - JT_c min (ms)	89± 56	98± 58	53	93± 31	0,7
QT relative dispersion	5,32± 3,04	6,24± 3,49	4,24	5,97± 2,10	0,4
QT_c relative dispersion	5,34± 3,02	6,25± 3,43	4,24	5,97± 2,10	0,4
JT relative dispersion	7,20± 3,87	7,65± 4,30	5,78	7,72± 2,16	0,7
JT_c relative dispersion	7,20 ±3,88	7,65 ±4,25	5,78	7,72 ±2,16	0,7

Die Werte sind als Mittelwerte ±Standardabweichung dargestellt.

* Die *P*-Werte stehen für den Vergleich der KCNQ1- und HERG-Patienten.

Tabelle 4.9: *Die Dispersion der Repolarisation von KCNQ1-, HERG-, SCN5A- und KCNE1-Patienten in den Extremitäten- und Brustwandableitungen.*

4.6.3 Die Dispersion der Repolarisation bei symptomatischen LQT-Patienten, asymptomatischen LQT-Genträgern und Herzgesunden

Die Studienteilnehmer (n=49) wurden je nach Betroffenenstatus in eine von 3 Symptomgruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Herzgesunde Kontrollpatienten
Gruppe 2: Genotypisierte LQT-Patienten ohne Symptome
Gruppe 3: Genotypisierte LQT-Patienten mit Symptomen

Die Gruppencharakteristika mit Alter und Geschlecht, QT_c-Zeiten und RR-Intervallen sind in Tabelle 4.10 dargestellt. Die unterschiedliche Gruppenzusammensetzung in den Extremitäten- und Brustwandableitungen erklärt sich durch die unterschiedlich auswertbaren Elektrokardiogramme. (siehe Kap.1.5.1)

Die Gruppen unterschieden sich signifikant anhand ihrer QT_c-Zeiten: Die Gruppe der genotypisierten LQT-Patienten mit Synkopen (Gruppe 3) hatten die längsten QT_c-Zeiten (533 vs. 415 ms Gruppe 1, $P<0{,}001$ und vs. 495 ms Gruppe 2, $P<0{,}001$). (Tabelle 4.10)

Genotypisierte LQT-Patienten ohne Symptome (Gruppe 2) wiederum hatten eine signifikant längere Repolarisationszeit als die Kontrollpatienten (Gruppe 3), ($P<0{,}001$). Auffällig war die langsamere Herzfrequenz der symptomatischen Patienten (RR: 920 ms) gegenüber der asymptomatischen Gruppe (757 ms) und den Kontrollpatienten (415ms) (jeweils $P<0{,}001$). Der Anteil der Frauen in den Gruppen war ähnlich. LQT-Patienten der Gruppe 3 waren jünger als die der Gruppen 1 und 2 ($P=NS$).

Variablen	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**
Extremitätenabl.			
n	20	9	16
RR (ms)	775± 19	757± 29	920± 18 ɘ
QT_c* (ms)	415± 79	495± 27 ‡	533± 59 †
Alter (J)	25,3± 16,1	36,4± 27,5	26,0± 17,9
M/F	13/7	6/3	10/6
Brustwandabl.			
n	22	9	17
RR (ms)	779± 18	757± 29	924± 18 ɘ
QT_c* (ms)	419± 77	495± 27 ‡	536± 56 † ϕ
Alter (J)	29,2± 19,9	36,4± 27,5	27,4± 19,0
M/F	14/8	6/3	10/7

Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.
‡ $P<0{,}001$ Gr.2 vs. Gr.1,
† $P<0{,}001$ Gr.3 vs. Gr.1, ϕ
ɘ $P<0{,}01$ Gr.3 vs. Gr.1,
ϕ $P<0{,}05$ Gr.3 vs. Gr.2
* Alle QT_c-Zeiten wurden in Abl. II gemessen

Tabelle 4.10: *Anzahl, RR-Intervall, QT_c-Zeit, Alter und Geschlechtsverteilung der nach symptomatischen Kriterien eingeteilten Gruppen 1–3.*

Symptomatische LQT-Patienten der Gruppe 3 hatten eine gegenüber der Kontrollgruppe 1 signifikant erhöhte QT- und JT-Dispersion. (Brustwand- und Extremitätenabl.: $QT_{max} - QT_{min}$: 99 vs. 42 ms bzw. 70 vs.42 ms und $JT_{max} - JT_{min}$: 99 vs. 44 ms bzw. 72 vs. 44 ms, $P<0{,}01$). (Tabelle 4.11) Die Dispersion der asymptomatischen LQT-Patienten (Gruppe 2) lag in Brustwandableitungen über der der Kontrollgruppe 1; aber nur in einem Parameter war der Unterschied signifikant (QT_cmax - QT_cmin: 61 vs. 49 ms, $P<0{,}05$). Andere Repolarisationsvariablen zeigten einen Trend : $QT_{max} - QT_{min}$: $P<0{,}07$, $JT_{max} - JT_{min}$: $P<0{,}07$, JT_cmax - JT_cmin: $P<0{,}07$. In den Extremitätenableitungen war die Dispersion der beiden Gruppen nahezu gleich.

Die Dispersion der symptomatischen LQT-Patienten aus Gruppe 3 war zwar größer als die der asymptomatischen Gruppe 2, ohne aber signifikant zu sein. Auch hier war der Unterschied in den Brustwandableitungen stärker ausgeprägt als in den Extremitätenableitungen.

Dispersions-variablen	Gruppe 1	Gruppe 2		Gruppe 3	
Extremitätenabl.	**(n=20)**	**(n=9)**		**(n=16)**	
QT max - QTmin (ms)	42± 12	51± 19		70±32	ϕ
QT_c max - QT_c min (ms)	49± 15	57± 22		71±30	э
JT max – JT min (ms)	44± 18	54± 14	§	72±32	ϕ
JT_c max - JT_c min (ms)	51± 21	61± 16		74±32	э
QT relative dispersion	3,87± 1,09	4,03± 1,38		4,59±1,70	
QT_c relative dispersion	3,89± 1,07	4,04± 1,39		4,58±1,70	
JT relative dispersion	5,41± 2,03	5,38± 1,46		5,99±2,11	
JT_c relative dispersion	5,43 ±2,00	5,39 ±1,46		5,98 ±2,11	
Brustwandabl.	**(n=22)**	**(n=9)**		**(n=17)**	
QT max - QTmin (ms)	42± 16	56± 20	§	99±54	†
QT_c max - QT_c min (ms)	49± 18	61± 17	‡	104±58	†
JT max – JT min (ms)	44± 22	61± 22	§	99±56	†
JT_c max - JT_c min (ms)	50± 25	67± 21	§	105±60	ϕ
QT relative dispersion	3,79± 1,34	4,31± 1,09		6,45±3,45	э
QT_c relative dispersion	3,79± 1,36	4,36± 1,04		6,44±3,43	ϕ
JT relative dispersion	5,38± 2,59	6,21± 1,61		8,00±4,37	
JT_c relative dispersion	5,38 ±2,60	6,22 ±1,60		8,00 ±4,35	

Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt.

э $P<0,05$ Gruppe 3 vs. Gruppe 1

ϕ $P=0,01$ Gruppe 3 vs. Gruppe 1

† $P<0,001$ Gruppe 3 vs. Gruppe 1

‡ $P<0,05$ Gruppe 2 vs. Gruppe 1

§ aus deskriptiven Gründen angefügte nicht signifikante *P*-Werte,
$P<0,07$ Gruppe 2 vs. Gruppe 1.

Tabelle 4.11: *Dispersion, gemessen in den Extremitäten und Brustwandableitungen der nach symptomatischen Kriterien eingeteilten Gruppen 1 – 3.*

In Abb.4.29 ist die Streubreite der Dispersionswerte der einzelnen Gruppen dargestellt: Die Gruppe 3 der symptomatischen Patienten wurde noch in zwei Untergruppen aufgeteilt: In die Gruppe 3a mit symptomatischen LQT-Patienten, deren Synkopen unter Beta-Blockern aufhörten (n=6), und die Gruppe 3b mit symptomatischen LQT-Patienten, die Synkopen unter Beta-Blockern hatten (n=11). Aufgrund der geringen Anzahl der beiden Untergruppen konnte eine getrennte statistische Auswertung nicht durchgeführt werden. Die Betroffenen, die auch unter Beta-Blockern Synkopen erlitten, hatten in den Brustwandableitungen eine höhere Dispersion als die Therapieresponder. (Brust-wandableitung: $QT_{max} - QT_{min}$: 120 vs. 90 ms; $JT_{max} - JT_{min}$: 120 vs. 90 ms; QT relative dispersion 7,01 vs. 5,89 ; JT relative dispersion: 9,81 vs.7,30)

Auch in der Untergruppe 3a war die Streubreite der Dispersionswerte hoch. Drei der LQT-Patienten mit Synkopen unter Beta-Blockern hatten sehr hohe bzw. die höchsten Dispersionswerte, die drei anderen sehr niedrige Werte, die im Bereich der herzgesunden Kontrollgruppe lagen.

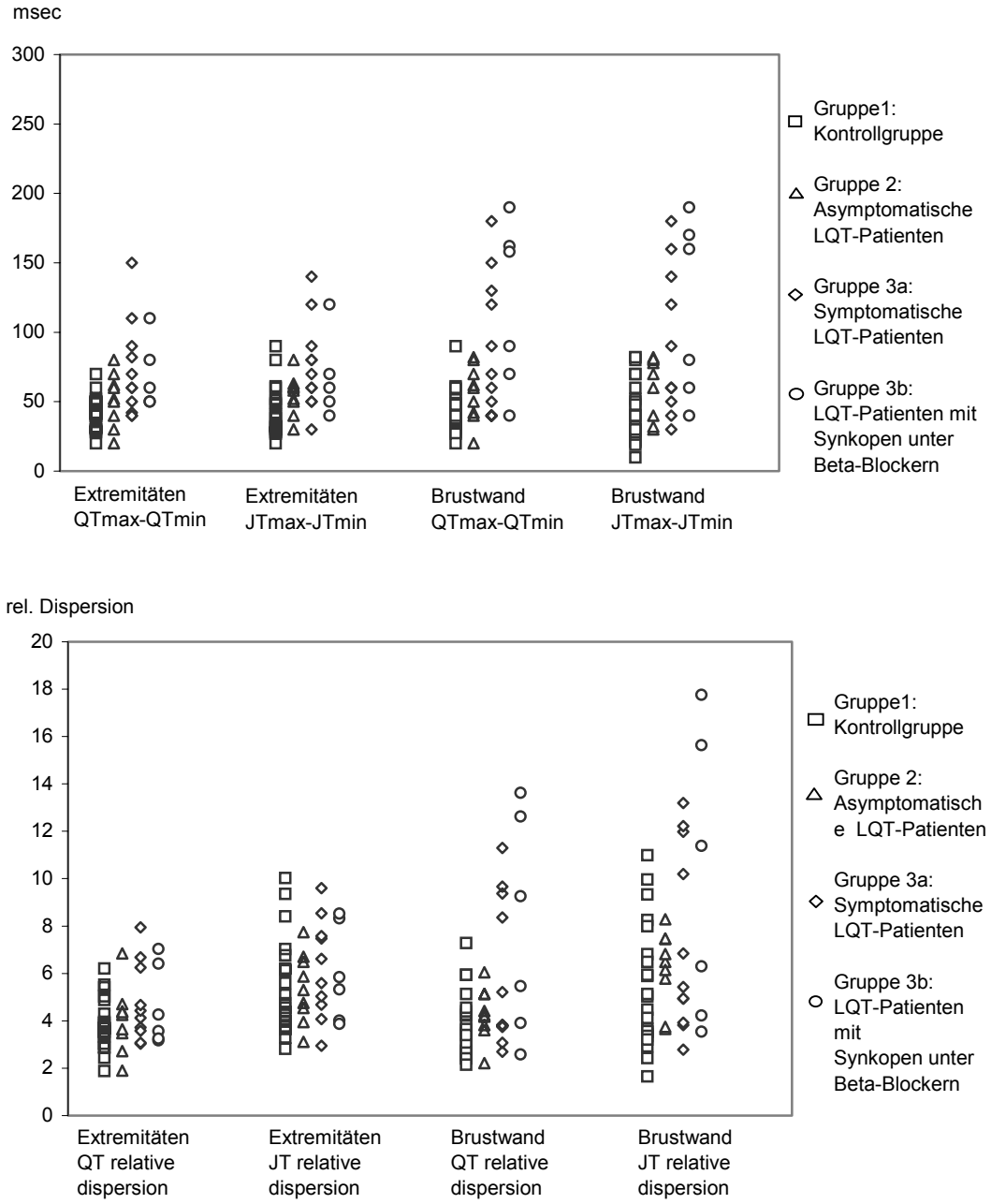


Abb.4.29: *Plot der Dispersionsmeßergebnisse von QTmax - QTmin und JTmax - JTmin aus den Extremitäten- und Brustwandableitungen sowie QT relative dispersion , JT relative dispersion auch aus Extremitäten und Brustwandableitungen. Die Gruppe der symptomatischen Patienten wurde noch einmal in Patienten mit Synkopen, die unter Beta-Blockertherapie sistierten, und solchen, die unter Beta-Blockern weiter synkopale Anfälle hatten, aufgegliedert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der ähnlich verteilten frequenzkorrigierten Messergebnisse verzichtet.*

Die Dispersion der symptomatischen LQT-Patienten war in den Brustwandableitungen größer als in den Extremitätenableitungen, während sich die Werte der Kontrollgruppe und der nicht symptomatischen Genträger nur wenig änderten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die frequenzkorrigierten Dispersionsparameter QT_cmax - QT_cmin, JT_cmax - JT_cmin, QT_c relative dispersion, JT_c relative dispersion erbrachten fast die selben Werte wie die nicht frequenzkorrigierten Parameter.

Es zeigte sich weiterhin, daß die Einführung des JT-Intervalls keine zusätzliche Information bietet, bzw. keine bessere Unterscheidung der Subgruppen im Vergleich zu den vom QT-Intervall abgeleiteten Werten ermöglicht. Die von den Messintervallen abgeleitete Dispersion (QT_{max} - QT_{min} etc.) diskriminierte stärker zwischen den symptomatischen LQT-Patienten und der Kontrollgruppe, als die sog. relative Dispersion (Standardabweichung QT/Mittelwert QT x100 etc.).

Den klarsten Unterschied zwischen den 3 Gruppen erbrachte jedoch nicht die Dispersion, sondern die QT_c-Zeit, die bei den asymptomatischen Genträgern signifikant höher lag als bei den Kontrollpatienten, und auch signifikant niedriger war als bei den symptomatischen Genträgern. (Tab.4.10)

4.6.4 Kasuistik einer KCNQ1-Patientin aus Familie KS 13 und eines HERG-Patienten aus Familie KW 17

Die Elektrokardiogramme von 2 verstorbenen Patienten wurden 2 Monate (Patient III 3, Familie KW 17, HERG-Mutation) und 2 Jahre (Patientin III 1, Familie KS 13, KCNQ1-Mutation) vor dem plötzlichen Herztod abgeleitet. Patient III 3 hatte nie Synkopen und verweigerte Beta-Blocker, sein Herztod war sein erstes kardiales Ereignis. Patientin III 1 war nach Einstellung mit Beta-Blockern symptomfrei. Ihr Herztod war nach 6 Jahren Symptomfreiheit ihr erstes Rezidivereignis: Die Dispersion in den Brustwandableitungen bei Patientin III 1 ist mit die höchste in der Studiengruppe gemessene (Abb.4.30), die Dispersion von Patient III 3 liegt noch unterhalb des Durchschnitts der gesunden Kontrollgruppe. Das zeigt, daß im Einzelfall eine Anfallsvorhersage aufgrund der Dispersion nicht möglich ist.

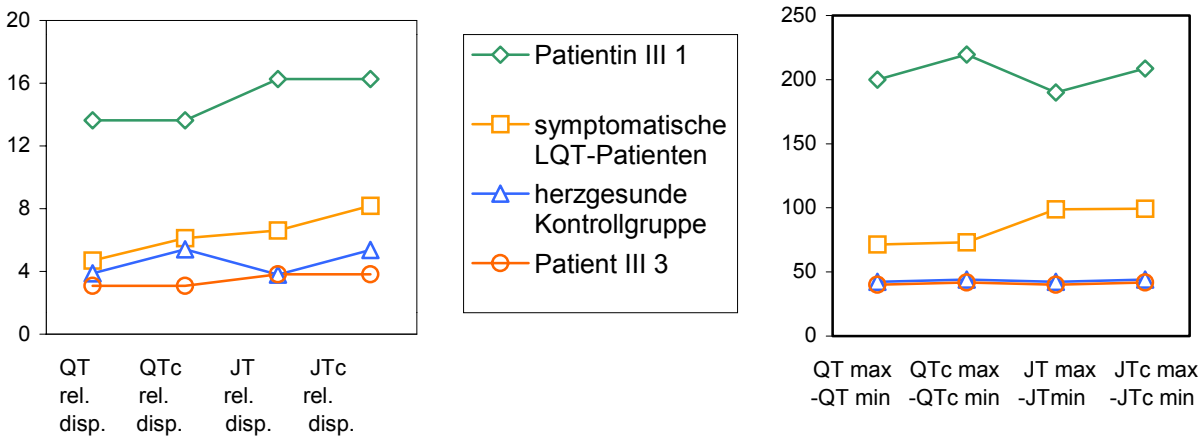


Abb.4.30. *Dispersion gemessen in V1-V6, Patientin III 1 aus Familie KS 13; Patient III 2 aus Familie KW 17; symptomatische LQT-Patienten aus Gruppe 3 und Gruppe1 der Herzgesunden. Die Dispersionswerte der Kontrollgruppe und Patient III 3 in der rechten Abbildung überlagern sich. (rel. disp. bedeutet relative dispersion)*

4.7 Interobserver Variability

Die Auswertung der 55 Elektrokardiogramme durch die 3 Untersucher erbrachte ca. 25000 Messergebnisse (Tabelle 4.12). QT- und JT-Zeiten, sowie RR-Intervalle wurden von jedem Untersucher (Rater) 2081 mal, QT_{onset} , QT_{peak} , $T_{duration}$ und $T_{amplitude}$ wurden je 566 mal vermessen.

Die größte Messübereinstimmung wurde bei den RR-Intervallen erreicht. Die Interobserver Variabilität (Io Var.) betrug 0,86% und die absolute Differenz (Abs. Diff.) im Mittel 7,6±19,6 ms. Die Interobserver Variabilität der QT- und JT-Zeiten war ebenfalls niedrig und betrug 4,84% bzw. 6,75% (Abs. Diff.: 19,4 ±19,3 ms und 20,7 ±20,1 ms). Die beiden Strecken mit den unterschiedlichsten Messergebnissen waren die Strecken, die vom Beginn der T-Welle abhingen, QT_{onset} und $T_{duration}$. Die Variabilität betrug hier 22,6% bzw. 26,9% und die absolute Differenz 37,7 ±30,3 ms und 53,4 ±46,0 ms.

Der über alle Variablen hinweg ausgewogenste Rater war Rater 1, dessen Messergebnisse auch zur Auswertung der QT-Dispersion verwendet wurden. Im Verhältnis zu Rater 2 und Rater 3 waren seine Messungen vor allem in QT_{onset} und $T_{duration}$ am konstantesten (QT_{onset}: Rater 1: rel. Differenz: 1,6 ±28,2 ms vs. Rater 2: –12,8 ±27,4 ms und Rater 3: 11,3±32,7 ms; $T_{duration}$: rel. Differenz: -0,7 ±45,5ms vs.10,8 ±37,2 und -10,1±50,5ms). Rater 2 war mit seinen Messungen tendenziell kürzer als Rater 1 und Rater 3.

Interobserver Variability	**RR**	**QT_{onset}**	**$T_{duration}$**	**QT**	**JT**	**QT_{peak}**	**$T_{amplitude}$**
Messungen (n)	6243	1698	1698	6243	6243	1698	1698
Interobserver Variability (%)	0,9 ± 2,5	23,5 ± 22,9	27,1 ± 22,9	4,6 ± 4,3	6,4 ± 5,8	5,4 ± 8,0	16,0 ± 24,0
Absolute Differenz (ms)	7,6 ± 19,6	37,7 ± 30,0	53,4 ± 46,0	19,4 ± 19,3	20,7 ± 20,1	16,9 ± 23,3	**(mV)** 0,030 ± 0,03
rel. Differenz Rater 1 (ms)	-0,6 ± 10,3	1,6 ± 28,2	-0,7 ± 45,5	1,7 ± 17,4	1,2 ± 17,8	4,6 ± 16,8	**(mV)** 0,000 ± 0,03
rel. Differenz Rater 2 (ms)	0,9 ± 13,2	-12,8 ± 27,4	10,8 ± 37,3	-0,3 ± 16,4	-3,0 ± 18,3	-5,2 ± 21,9	**(mV)** -0,005 ± 0,03
rel. Differenz Rater 3 (ms)	-0,3 ± 17,9	11,3 ± 32,7	-10,1 ± 50,5	-1,3 ± 19,7	1,8 ± 20,3	0,7 ± 17,6	**(mV)** 0,005 ± 0,03

Tabelle 4.12: *Interobserver Variability der quantitativen Repolarisationsparameter RR, QT_{onset}, $T_{duration}$, QT, JT, QT_{peak} und $T_{amplitude}$.*

5 Diskussion

5.1 Die gefundenen Mutationen, Vergleich der klinischen Auswirkung mit anderen Familien aus der Literatur und mögliche pathophysiologische Mechanismen

5.1.1 KCNQ1-Mutationen

Vergleich der klinischen Auswirkung mit anderen Familien aus der Literatur

Wir haben in unserer Studie in 5 von 19 Familien Mutationen auf dem KCNQ1-Gen nachgewiesen und den klinischen Verlauf der Betroffenen mit den veröffentlichten Daten von anderen KCNQ1-Familien verglichen.

Der Betroffene unserer V254M-Familie hatte 3 vergleichsweise milde Synkopen. *Donger et al.* dagegen berichteten von einer Familie mit einer KCNQ1 V254M-Mutation in der 4 von 11 Betroffenen an plötzlichem Herztod starben.[40] Ähnliches gilt für zwei weitere unserer KCNQ1-Familien: Die Betroffene unserer Familie SM 3 mit der C-terminalen Mutation (R539W) hatte insgesamt 4 Synkopen. Die Mutter und der inzwischen an einer nichtkardialen Ursache verstorbene Großvater, beide mit verlängerter QT_c-Zeit, hatten nie Synkopen. In einer von *Chouabe et al.*[25] beschriebenen Familie mit identischer Mutation, verstarben 2 weibliche Mitglieder plötzlich im Alter von 16 und 18 Jahren. Die 2 Mutationsträger unserer Familie BT 6 mit A344A (1032 G>A) Spleiß-Mutation hatten in ihrer Kindheit je 3 Synkopen, die einmal von selbst aufhörten, zum anderen unter zeitweiliger Beta-Blockertherapie (Der Patient setzte die Medikation selbst ab, hatte danach auch keine Synkopen mehr). In einer kleinen dänischen Familie mit A344A-Mutation hatte die Probandin 20-30 Synkopen, ihr Sohn 3.[80] In einer französischen A344A-Familie starb der Proband während des Schwimmens, während andere Betroffene Synkopen hatten, die nach der Kindheit sistierten oder asymptomatisch waren.[132] Wodurch diese Unterschiede in der klinischen Symptomatik bedingt sind, ist bisher ungeklärt. Eine ähnliche Varianz läßt sich auch innerhalb einer Familie bei verschiedenen Mutationsträgern beobachten.

In dem Fall der Familie KS 13 (D317G) war der Schweregrad der Erkrankung zum Teil mit beschriebenen Fällen vergleichbar. Unsere Indexpatientin hatte wiederholte Synkopen, die zunächst unter Beta-Blockade aufhörten, verstarb dann aber plötzlich. Die betroffene Mutter hatte 3 Synkopen, ein Onkel mit Mutation war symptomfrei. *Wollnick et al.* beschrieben eine große deutsche Familie, in der es einen Betroffenen mit plötzlichem Herztod gab, ein anderer hatte eine QT_c-Zeit von 560 ms und war symptomfrei.[240] In einer finnischen Familie mit 12 Betroffenen erlitten 40 % der identifizierten Genträger Synkopen, ein Herztod trat nicht auf.[162]

Die G345V-Mutation der Familie WW 8 wird von uns erstmals beschrieben. Klinische Daten existieren von einer Familie mit der analogen G345R-Mutation.[218] Von den 9 Betroffenen hatten 6 Synkopen, 1 Patient verstarb plötzlich. Der Auslöser war meist körperliche Anstrengung, ähnlich unserer Familie, bei der Synkopen bei sportlicher Aktivität im Vordergrund stehen.

Zusammenfassend zeigt sich, daß identische KCNQ1-Mutationen in verschiedenen Familien nicht den gleichen Schweregrad der Erkrankung mit sich führen.

Mögliche pathophysiologische Mechanismen der gefundenen Mutationen

3 der 5 in unseren Familien entdeckten Mutationen wurden in Expressionsstudien charakterisiert und der elektrophysiologische Pathomechanismus des Kanaldefekts nachgewiesen. Es handelt sich hierbei sämtlich um Missense-Mutationen, bei denen es durch den Austausch eines Nucleotids zur Änderung des Codons und damit zum Einbau einer anderen Aminosäure in das Kanalprotein kommt.

Die V254M-Mutation (Familie BD 2) ist auf der intrazellulär gelegenen S4-S5 Strecke lokalisiert. Änderungen der Proteinstruktur in diesem Bereich beeinflussen die I_{Ks} Öffnungseigenschaften und modifizieren die Interaktionen mit den MinK beta-Untereinheiten.[52] Expressionsversuche zeigten, daß V254M KCNQ1-Untereinheiten durch einen dominant negativen Effekt den transmembranösen I_{Ks} Strom verringern. Dies gilt ebenso für benachbarte Mutationen im S4-S5 Gebiet.[233] R539W (Familie SM 3) ist eine C-terminale Mutation. Im Zellmodell konnte gezeigt werden, daß durch den Arginin → Tryptophan Austausch der Repolarisationsstrom von I_{Ks} über eine Änderung der spannungsabhängigen Kanalaktivierung um 83% vermindert wurde. Dies trat nur auf, wenn KCNQ1 mit MinK zusammen exprimiert wurde.[25]

D317G (Familie WW 8) liegt im Bereich der Poren-Region. Diese formt die äußere Kanalöffnung und reguliert die Ionen-Selektivität. Eine analoge Mutation (D317N) hatte in einem Xenopus-Expressionssystem einen deutlichen, dominant-negativen Effekt auf den mit und ohne MinK coexprimierten Wildtyp. Der I_{Ks} Auswärtsstrom sank um bis zu 90%.[240] Auffällig ist bei den beiden letzten Mutationen R539W und D317G das Missverhältnis von deutlicher Reduktion des Repolarisationsstromes und relativ mildem klinischen Verlauf in unseren Familien.

Die anderen beiden Mutationen wurden bisher nicht elektrophysiologisch charakterisiert. Es sind aber entweder exakt gleiche oder analoge Mutationen bei anderen Familien beschrieben. Das Codon 345 (G345V, Familie KS 13) befindet sich in der membranspannenden Domaine S6. Die analogen Mutationen G345E und G345R sind bekannt.[218,229] Dem S6-Bereich wird eine wichtige Rolle bei der Kanalöffnungsregulation dem „Gating“ zugeschrieben.[199] A344A (Familie BT 6) ist eine Spleiß-Mutation, die sich ebenfalls auf der S6 Domaine befindet. Hierbei bleibt zwar die codierte Aminosäure gleich, aber durch die Nucleotidänderung des letzten Basentripletts von Exon 7 (von GCG nach GCA) kommt es zu einem Spleißdefekt. Die Folge ist die Bildung eines unvollständigen bzw. verkürzten Proteins.[132,142]

Zusammenfassend zeigt sich, daß das Ausmaß der elektrophysiologisch nachweisbaren Strömungsreduktion einer Mutation nicht mit der Klinik des Phänotyps korrelieren muß.

5.1.2 HERG-Mutationen

Vergleich der klinischen Auswirkung mit anderen Familien aus der Literatur

Von den bei uns gefundenen 6 HERG-Mutationen ist bisher nur eine Genveränderung bekannt. Die N629S Mutation (Familie LA 7) wurde bereits bei 2 anderen Familien beschrieben.[168,27]

Der Schweregrad der Erkrankung unserer Patienten und der beschriebenen Familie mit identischer Mutation im Poren-Bereich ist ähnlich. Satler berichtet über eine z.T. ausgeprägte QT_c-Verlängerung zwischen 485 und 600 ms; bei 3 von 6 Patienten trat ein Herzstillstand auf. Unser Indexpatient hat eine QT_c-Zeit von 525 ms, hatte auch unter Beta-Blockern gehäufte Synkopen und wurde nach dokumentiertem Kammerflattern mit einer linksseitigen Sympathektomie versorgt. Fünf Genveränderungen werden von uns zum ersten Mal beschrieben: del530Leu, T545X E575G, R681P und Q1068X, ein Vergleich mit anderen Familien mit gleicher Mutation ist daher nicht möglich.

Mögliche pathophysiologische Mechanismen der gefundenen Mutationen

Die N629S-Mutation ist im Poren-Bereich angesiedelt. Dieser Region wird die Regulation der Selektivität, der Leitfähigkeit und der Inaktivierung zugeschrieben.[168] Eine analoge Mutation, N629D, in Xenopus Oozyten exprimiert, zeigte eine fehlende Kanalinaktivierung und einen Verlust der K^+-Selektivität. Dies hatte in der Phase 3 eines künstlich erzeugten Aktionspotentials anstatt eines repolarisierenden K^+- Ausstromes einen depolarisierenden Na^+-Einstrom zur Folge.[93] Eine weitere analoge Mutation, N629K, erzeugte in Patch Clamp Studien mittels eines dominant-negativen Effekts einen deutlich reduzierten I_{Kr} Strom. Die K^+-Selektivität und die anderen elektrophysiologischen Eigenschaften waren unverändert zum Wildtyp.[247]

Die Deletion del530Leu (Familie RK 12), eine Neumutation, ist auf der membranspannenden Domaine S4 lokalisiert. Die Mutationsträgerin erlitt rezidivierende Synkopen und erhielt einen Defibrillator. Bisher sind erst 2 andere Mutationen in diesem Bereich beschrieben worden.[72,201] Über die Funktionseigenschaften von S4 beim humanen I_{Kr} ist nur wenig bekannt. Es wird vermutet, daß dieser Bereich als Sensor die spannungsabhängige Kanalaktivierung reguliert.[133]

In ihrer klinischen Auswirkung besonders maligne ist die Mutation T545X (Familie KW 17), an der intrazellulären S4-S5 Verbindung. Von ursprünglich 9 Betroffenen starben 3 durch plötzlichen Herztod. Während 2 weitere Genträger reanimiert werden mussten sind 2 andere symptomfrei. Die Änderung von TAC nach TAA führt zu einem STOP-Codon mit Kettenabbruch und der Produktion eines wahrscheinlich nicht funktionsfähigen Kanalproteinfragments, da die gesamte Poren-Region (S5-P-S6) fehlt. *Sanguinetti* identifizierte analoge Mutationen und exprimierte diese trunkierten HERG-Genprodukte alleine und mit HERG-Wildtypprotein in Oozyten.[165]

Die mutierte DNA alleine produzierte im Zellmodell keine meßbaren Ströme, zeigte allerdings coexprimiert mit dem Wildtyp auch keine dominant negative Wirkung auf den Kanalstrom. Es kann erwartet werden, daß aufgrund dieses Defektproteins nur die Hälfte der normalen Anzahl von I_{Kr} Kanälen gebildet wird.

E575G (Familie DD 9), eine Neumutation, liegt an der S5-Poren Verbindung. Diese extrazellulär gelegene Struktur ist mit 39 Aminosäuren um 5-10 Aminosäuren länger als die der meisten anderen spannungsabhängigen Kaliumkanäle.[254] Mehrere Mutationen sind hier beschrieben worden,[89,202,209] aber noch keine auf dem Codon 575. Eine benachbarte Mutation (I593R) verringerte in Expressionsstudien die Kalium-Selektivität und -Permeabilität,[12] was auf allosterische Konformationsänderungen der S5-Porenschleife zurückzuführen sein kann.[43] Der Genträger, der auch unter Beta-Blockade wiederholt Synkopen erlitt, bekam einen Defibrillator implantiert und schien von Mexitil als zusätzlichem Medikament zu profitieren.

Distal der membranspannenden S6-Domaine, in Richtung der cNBD (cyclic nucleotid binding domain) liegt R681P (Familie OI 1), eine Punktmutation mit dem Austausch von Arginin durch Prolin. Benachbarte bekannte Genveränderungen sind STOP-Mutationen: E682X,[201] Q725X[73] und Y667X.[143] Letztere wurde exprimiert und elektrophysiologisch charakterisiert, sie bildete keine Kanäle. 4 von 6 Genträgern sind bisher asymptomatisch. Die Indexpatientin erlitt nach über 20 Jahren Symptomfreiheit wieder Synkopen.

Die Nonsense Mutation Q1068X (Familie MK 5) liegt nahe dem C-terminalen Ende. Die Änderung von CAG nach TAG führt zu einem STOP-Codon mit Kettenabbruch. In der Familie gab es einen plötzlichen Herztod. Ein Genträger hatte mehrere Synkopen, die unter Therapie sistierten. Bisher haben nur 2 andere Gruppen Mutationen in diesem distalen Bereich entdeckt: *Berthet et al.* eine etwas weiter proximal gelegene Mutation G1036fs (fs=Frameshift).[13] *Splawski et al.* fanden eine weiter distal gelegene Mutation P1101fs, sowie weiter proximal gelegene(2906delG, 2959delCT, 3040 C>T).[201] Diese Mutationen führen entweder über den Abbruch des Leserahmens oder das Einfügen eines STOP-Codons – wie die von uns gefundene Mutation Q1068X – zu einem verkürzten HERG-Genprodukt. Über die Funktion der C-terminalen Region von HERG und den Pathomechanismus der Mutationen ist bisher nur wenig bekannt. Es wird vermutet, daß der Carboxy-Terminus essentiell für die Tetramerisierung der alpha-Untereinheit ist,[201] bzw. durch Interaktion mit dem N-Terminus die Kanaldeaktivierung reguliert.[4]

Eine Mutation weiter proximal in Richtung der S6 Domaine gelegen, V822M, führte zu Transportstörungen des HERG-Proteins an die Zelloberfläche.[255] Neuere Expressionsstudien mit am C-terminalen Ende verkürzten HERG-Kanalproteinen zeigten für diese Mutanten eine nahezu normale Kanalkinetik mit verringerter Strömungsamplitude.[4]

5.1.3 Die SCN5A-Mutation del1617Phe

Die Mutation del1617Phe (Familie BA 14), eine Deletion von Phenylalanin liegt an der extrazellulären S3-S4 Verbindung der Domaine IV des SCN5A Genprodukts. Dieser Bereich ist wichtig für die Koppelung von Kanalaktivierung mit schneller Kanalinaktivation.[213]

Die Indexpatientin musste reanimiert werden und ist Defibrillatorträgerin, ihr betroffener Sohn ist symptomfrei. Die Mutation wurde bisher in einer anderen LQT-Familie nachgewiesen, jedoch sind keine klinischen Daten veröffentlicht.[201] Benachbarte LQT-Genveränderungen auf dem Codon 1623 im S4 Segment sind beschrieben.[79,104,201,242] Diese Mutationen verändern hauptsächlich die Kanalinaktivierung.[79,104] Interessant erscheint, daß eine Mutation auf dem benachbarten Codon 1620 (T1620M) bei einer Familie beschrieben wurde, die den Phänotyp des Brugada-Syndroms aufweist.

5.1.4 Die KCNE1-Mutation D76N

D76N (Familie MK19) ist die – mit 4 betroffenen Familien – am häufigsten festgestellte KCNE1-Mutation.[17,204] In einer von *Duggal et al.* beschrieben Familie verursachte die Mutation bei heterozygotem Vorliegen die Romano-Ward Form des Long QT-Syndroms mit Synkopen und leichter Schwerhörigkeit. Die Probandin mit homozygoter Mutation hatte die Jervell-und-Lange-Nielsen Form mit kongenitaler Taubheit und unter Beta-Blockern rezidivierenden Synkopen, die erst durch eine Sympathektomie (LCSD) gebessert werden konnten.[42]

Schulze-Bahr berichtete von einer Familie, in der die heterozygoten D76N-Patienten keine QT_c-Verlängerung bzw. Synkopen und ein normales Hörvermögen hatten. Die Mitglieder, die neben der D76N-Mutation noch eine T7I-Mutation aufwiesen und damit compound-heterozygot waren, wiesen einen Jervell-und-Lange-Nielsen Phänotyp auf.[173] In unserer Familie MK 19 lag keine Einschränkung des Hörvermögens vor. Eine Mutationsträgerin erlitt 3 Synkopen, ihre Mutter und ihr Großvater waren trotz Mutation zeitlebens symptomfrei.

Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen, die die Auswirkung der D76N Mutation auf zellulärer Ebene untersuchten sind unterschiedlich: Eine Gruppe fand funktionierende I_{Ks} Kanäle, deren Kanalkinetik gegenüber dem Wildtyp verändert war.[189] Zwei andere Gruppen fanden bei einer Co-Expression von D76N-KCNE1- und KCNQ1-cRNA keine nachweisbaren K^+-Ströme mehr. Die Expression von D76N-KCNE1 cRNA, Wildtyp-KCNE1 cRNA und KCNQ1 cRNA erbrachte einen Kaliumausstrom, der um 91% gegenüber dem Kaliumausstrom der Wildtyp-KCNE1- und KCNQ1 cRNA vermindert war, was für einen starken dominant-negativen Mechanismus als Ursache der K^+-Strömungsreduktion bei dieser Mutation spricht.[17,204] Interessant ist in Anbetracht der markanten Reduktion des Repolarisationsstromes, den die beiden letzen Gruppen gefunden haben, der milde Phänotyp unserer Patienten, sowie das völlige Fehlen von Symptomen bei den heterozygoten Mutationsträgern in der von *Schulze-Bahr* beschriebenen Familie.[173]

5.2 Der Long QT-Diagnostik-Score

Durch die molekulare LQT-Diagnostik konnten wir in 68% der untersuchten Familien eine Mutation nachweisen. *Splawski* kommt in einer anderen Studie mit 262 Familien zu dem genau gleichen Prozentsatz,[201] *Chiang* und *Roden* berichten von einer Erfolgsrate zwischen 50 und 75%.[23] Dies erfordert in der Praxis bei den LQT-Patienten ohne Genbefund und ihren Familien auch weiterhin eine Diagnosestellung und Therapieentscheidung anhand von klinischen Kriterien. Die Hauptproblematik hierin liegt weniger in dem Erkennen der typischen Manifestationsform des Long QT-Syndroms mit Synkopen und verlängerter QT_c-Zeit, sondern in der Einstufung der sogenannten Borderline-Fälle mit grenzwertig verlängerter QT_c-Zeit und fraglichen oder keinen Synkopen.[57] Eine fehlende Diagnosestellung und der Verzicht auf eine medikamentöse Therapie kann mit letalen Folgen für die Betroffenen enden. Neueste Zahlen aus dem LQT-Register deuten an daß zwischen 2% bis 20% aller ersten kardialen Anfälle tödlich sein können.[146,180]

Wir stuften 70 Patienten und Familienangehörige vor der molekulargenetischen Diagnostik in den Long QT-Diagnostik-Score ein. Von den 30 Personen mit nachgewiesener Mutation hatten 27 (90%) nach dem Score eine hohe Wahrscheinlichkeit (≥ 4 Punkte) und 3 Patienten (10%) eine mittlere Wahrscheinlichkeit (2-3 Punkte) am Long QT-Syndrom erkrankt zu sein. Bei den Familienangehörigen ohne Mutation wies eine Angehörige (2,5%) einen Score von 4 Punkten und 7 Angehörige (17,5%) einen Score von 2-3 Punkten auf. Bei einem Score von 4 Punkten als Grenzwert zwischen Betroffenen und nicht Betroffenen liegt die Sensitivität bei 90% und die Spezifität bei 97,5%. Bei 3 Punkten als Grenzwert würde sich die Sensitivität auf 96,6% erhöhen und die Spezifität auf 82,5% sinken.

Der Diagnostik-Score erweist sich als ein nützliches Instrument bei der Diagnosestellung des Long QT-Syndroms. 90% der tatsächlichen Genträger wurden (bei einer hohen Spezifität) in die Gruppe mit einer hohen LQT-Wahrscheinlichkeit eingeordnet. Die Einstufung der Grenzfälle bleibt schwierig. 3 (10%) Genträger wurden mittels des Scores in die mittlere LQT-Wahrscheinlichkeitsstufe eingeordnet, eine Familienangehörige ohne Mutation in die Gruppe mit hoher und 7 in die mit mittlerer LQT-Wahrscheinlichkeit. Untersuchte man nur die asymptomatischen Genträger (n=9) und die Familienangehörigen mit einer QT_c-Zeit von ≥ 450 ms (n=10), so erreichte der Score bei 4 Punkten als Cut Off nur noch eine Sensitivität von 67% bei einer Spezifität von 94%. Bei 3 Punkten liegt die Sensibilität zwar bei 89%, aber die Spezifität sinkt auf unverwertbare 30%.

Betroffen sind hier vor allem die asymptomatischen Genträger mit kurzen QT_c-Zeiten, sowie Familienangehörige mit idiopathischer QT_c-Verlängerung. Eine Einstufung anhand der QT_c-Zeit alleine hätte eine etwas schlechtere Trefferquote erbracht. Bei einer QT_c-Zeit von 470 ms als Grenzwert wäre die Sensitivität bei 86,6% bei einer Spezifität von 92,5% gelegen. Bei 460 ms läge die Sensitivität bei 93,3%, die Spezifität nur noch bei 80%.

70 % der Score-Punkte der Betroffenen in dem Borderline-Bereich (zwischen 3 und 4 Punkten) stammen von deren QT_c-Zeiten. Die verlängerte QT_c-Zeit ist sicher das charakteristische Merkmal dieser Erkrankung. Viele Untersuchungen fanden einen Zusammenhang zwischen Ausmaß der QT_c-Verlängerung und Schweregrad der Erkrankung. Nach *Moss* hatte ein Betroffener mit einer QT_c-Zeit von 600 ms ein 2,2-fach höheres Risiko für ein kardiales Ereignis als ein Patient mit einer QT_c-Zeit vom 450 ms.[128] Bei *Garson* lesen wir von kardialen Vorfällen in 38% aller untersuchten Kinder und Jugendlichen mit einer QT_c-Zeit >600ms gegenüber 7% Ereignisrate wenn QT_c <600ms ist.[57] *Zareba* beobachtete bei bis zu 45% seiner Patienten mit QT_c >500 ms kardiale Ereignisse.[250]

Andererseits berichtet *Garson* von 6% jugendlichen LQT-Patienten mit einer QT_c-Zeit von ≤440 ms,[57] *Vincent et al.* sogar von 12%.[221] Nach Daten des internationalen Long QT Registers erlitten 5% aller Patienten mit einer QT_c-Zeit <440ms einen Herzstillstand.[176] Letztere Berichte sprechen für eine großzügigere Indikationsstellung zur Beta-Blocker Therapie bei Borderline Long QT-Patienten.

Die Tatsache, daß die Aufnahme weiterer elektrokardiographischer Merkmale wie T-Wellen Alternans und gekerbte T-Wellen in den Score keine zusätzliche diagnostische Trennschärfe erbrachte, ist darauf zurückzuführen, daß diese Charakteristika fast ausschließlich bei den Betroffenen auftraten, die auch ohne diese Punkte schon Scorewerte von >4 aufwiesen. Bei den 10 Patienten mit einem Score von 2-3 traten diese EKG-Veränderungen nur einmal auf. In einer vergleichbaren Studie identifizierten *Priori et al.* 9 Familien, in denen nur der Indexpatient klinische Symptome hatte. Eine Einstufung der restlichen Familienangehörigen in den Diagnostik-Score vor dem molekulargenetischen Screening erbrachte nur eine Sensitivität von 38% bei einer Spezifität von 100%. Eine Einstufung nur anhand der QT_c-Zeit erbrachte hier die gleiche Sensitivität und Spezifität.[150]

Eine Familienangehörige ohne Mutation erhielt aufgrund ihrer langen QT_c-Zeit (480 ms) die hohe Scorezahl von 4 Punkten, 6 weitere bei QT_c-Zeiten bis 470 ms 3 Punkte. Diese langen QT_c-Zeiten sind außergewöhnlich, wobei die Patientin mit der frequenzkorrigierten QT-Zeit von 480 ms eine minimal Hypokaliämie von 3,38 mmol/l hatte. *Vincent* beschrieb Long QT-Familien, bei denen die nicht betroffenen Familienangehörigen QT_c-Zeiten bis 470 ms haben.[222] Dazu scheint die Variation der QT_c-Zeiten bei Gesunden doch größer zu sein als angenommen, Molnar berichtet von – allerdings nachts gemessenen – QT_c-Zeiten von über 500 ms bei Gesunden.[116]

Als eine Möglichkeit, die diagnostische Klarheit für Patienten mit Scorewerten zwischen 2 und 4 zu erhöhen, bieten sich repititive EKG-Messungen an. Bis zu 6% aller Long QT-Patienten haben beim ersten EKG normale QT_c-Zeiten, die sich bei wiederholten Messungen ändern können.[23] Weitere Untersuchungen sind Holter-EKG und Belastungs-EKG, die bei allen Personen mit Verdacht auf ein Long QT-Syndrom durchgeführt werden sollten,[81,136] obwohl der positive Vorhersagewert dieser Untersuchungen für das Vorliegen eines LQT-Syndroms nach *Chiang* klein ist.[23]

Neuere Verfahren der EKG-Analyse, wie die Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis) der ST-T-Wellenformen – ein mathematisch-statistisches Verfahren zur Quantifizierung von Repolarisationsunregelmäßigkeiten – sind noch nicht erprobt.[35,147]

Bei einer Therapieentscheidung aufgrund der Einstufung in den Diagnostik-Score sollte folgendes berücksichtigt werden: Bisher asymptomatische jüngere Patienten haben gegenüber Betroffenen in fortgeschrittenem Lebensalter ein bedeutend höheres Risiko, als Erstsymptomatik einen Herzstillstand oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden. *Garson* berichtet über 16% Herztod als Erstmanifestation im Neugeborenenalter,[57] *Priori et al.* über 20% Herzstillstand und plötzlichen Herztod bei unter 30-jährigen LQT-Patienten, 34% der Zwischenfälle ereigneten sich im ersten Lebensjahr.[146] Aufgrund dieser Daten sollte man jüngere Patienten mit einem Scorewert von 2-3 eher einer medikamentösen Therapie zuführen als ältere Patienten, die noch nie Synkopen hatten und seit Jahrzehnten symptomfrei sind. Andererseits wird auch von Fällen berichtet in denen das Erstereignis eines Long QT-Syndroms im späten Erwachsenenalter mit Herzstillstand und Herztod auftreten kann.[146]

5.3 Genotyp-Phänotyp Korrelation in der T-Wellen Morphologie

5.3.1 Der Einfluß der beim Long QT-Syndrom betroffenen Ionenkanäle auf die Morphologie der T-Welle

Die T-Welle ist ein Ausdruck der unterschiedlichen zeitlichen- und räumlichen Potentialgradienten des Ventrikelmyokards während der Zeitspanne der zellulären Repolarisation.[53] Die beim Long QT-Syndrom betroffenen Ionenkanäle sind zu unterschiedlichen Zeitpunkten während einer Kammeraktion aktiv, und prägen das MAP in unterschiedlichen Phasen (Abb.5.1). Änderungen der Strömungseigenschaften oder ein Verlust der Ionenselektivität[92] der mutierten Kanäle können so zu Änderungen der transmuralen Potentialgradienten führen und damit zu einer Änderung der T-Wellen Morphologie.

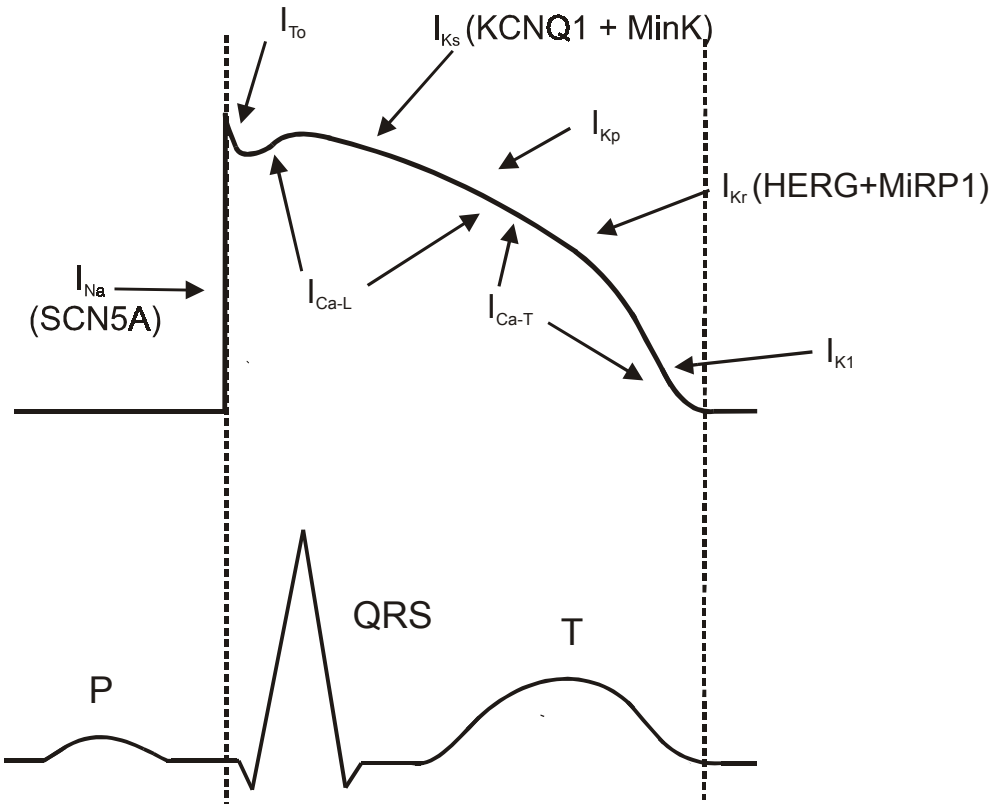


***Abb.5.1**: Schema eines ventrikulären monophasischen Aktionspotentials mit den in der jeweiligen Phase beteiligten Ionenkanälen. Die LQT-Genprodukte KCNQ1, HERG, SCN5A, MinK und MiRP stehen in Klammern hinter den Kanälen, die sie kodieren. Darunter eine Oberflächen-EKG Ableitung in der zeitlichen Entsprechung. (adaptiert nach Roden[157])*

5.3.2 Die Ergebnisse der quantitativen T-Wellen Morphologie im Vergleich mit anderen Studien

KCNQ1-Patienten mit I_{Ks}-Defekt zeigten bei der Auswertung der quantitativen Repolarisationsparameter im Vergleich zu Herzgesunden breite, spät einsetzende T-Wellen mit spätem Gipfel und deutlich verlängerten Repolarisationszeiten. HERG-Patienten mit I_{Kr}-Defekt hatten gegenüber Gesunden als Charakteristikum lange niedrige T-Wellen mit normalem Beginn und spätem Gipfel bei ebenfalls deutlich verlängerten Repolarisationszeiten. Die T-Wellen der KCNE1-Patienten (I_{Ks}-Defekt) hatten eine den KCNQ1-Patienten ähnlich hohe Amplitude und QT_c-Zeit bei späterem Wellenbeginn. Die kürzesten Repolarisationszeiten und bei relativ spätem Beginn die kürzeste Wellendauer fanden wir bei den beiden SCN5A-Patienten mit I_{Na}-Fehlfunktion.

Die oben beschriebenen Grundzüge der quantifizierbaren Repolarisationsmuster zeigten aber große Überlappungen zwischen den unterschiedlichen Genotypen und große Varianzen innerhalb eines Genotyps. HERG-Patienten hatten im Verhältnis zur KCNQ1-Gruppe zwar flachere T-Wellen, die früher begannen, eine längere Dauer und einen späteren Gipfel hatten, aber die Unterschiede waren nicht signifikant.

Benhorin et al. erfasste 1990 einige quantitativ messbare Repolarisationsparameter und berichtete über Unterschiede zwischen LQT-Patienten und einer herzgesunden Kontrollgruppe.[10] *Moss et al.* beschrieben 1995[129] erstmals charakteristische T -Wellen Muster bei genotypisierten Long QT-Patienten, Abb 5.2 :Die T-Wellen der 3 Genotypen wurden in den Ableitungen II, aVf und V5 auf die Repolarisationsparameter $QT_{onset\text{-}c}$, $QT_{peak\text{-}c}$, QT_c, $T_{duration\text{-}c}$ und $T_{amplitude}$ untersucht. KCNQ1-Patienten hatten T-Wellen, die durch sehr früh beginnende, lang andauernde, hohe T-Wellen (breitbasige T-Wellen) charakterisiert waren. Die T-Wellen der HERG-Patienten fingen im Vergleich dazu später an, waren kürzer, und hatten eine geringe Amplitude. SCN5A-Patienten hatten einen späten Beginn mit kurzer T-Welle und der längsten QT_c-Zeit. Die Unterschiede im Beginn, sowie Dauer und Höhe der T-Welle zwischen den 3 Genotypen waren in den meisten Ableitungen signifikant ($P<0,01$).

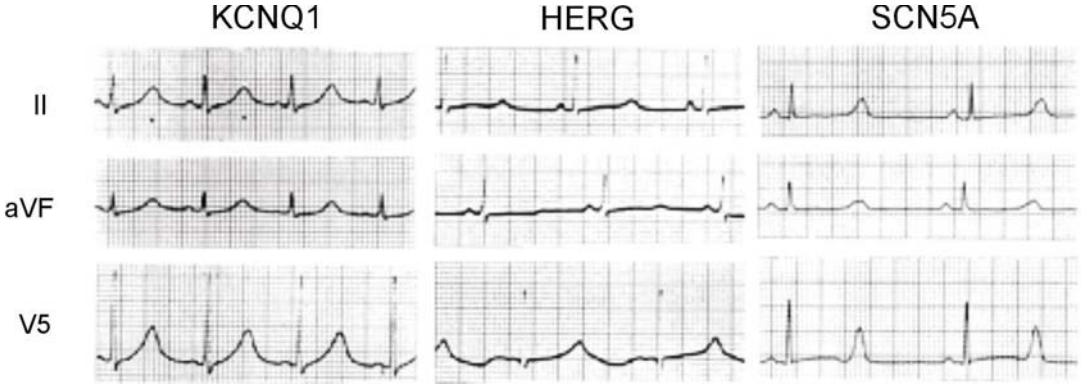


Abb.5.2: *T-Wellen Muster von KCNQ1-, HERG- und SCN5A-Patienten aus der ersten Studie von* Moss et al. *von 1995.(nach* Moss[129]*)*

In einer späteren Untersuchung von *Zhang et al.* an einer größeren Patientengruppe wurden die T-Wellen in der Ableitung II und den Messgrößen $ST_{onset-c}$, QT_c, $T_{duration-c}$ und $T_{amplitude}$ untersucht. KCNQ1-Patienten hatten nun gegenüber den HERG-Patienten einen späteren T-Wellenbeginn und eine deutlich kürzere T-Welle bei weiterhin hoher T-Amplitude.[253] HERG-Patienten boten nun sehr früh einsetzende, lang andauernde, weiterhin flache T-Wellen. Die Unterschiede waren signifikant. In der SCN5A-Gruppe waren weiterhin spät einsetzende, kurze T-Wellen vorherrschend.

Die T-Wellen Charakteristika der KCNQ1- und HERG-Patienten änderten sich also weitgehend. Die Resultate der zweiten, größeren Untersuchung stimmen im wesentlichen mit unseren Ergebnissen überein. Auch wir fanden früh beginnende, extrem lange und flache HERG T-Wellen, deren Messwerte z.T. nahe denen von *Zhang et al.*[253] lagen (Abl.II: $T_{duration-c}$: 279±54ms vs. *Zhang* 250 ±40ms, $T_{amplitude}$: 0,19 ±0,11mV vs. *Zhang* 0,21 ±0,25mV). $QT_{onset-c}$ und $ST_{onset-c}$ waren nicht vergleichbar. Die von uns beobachteten, im Vergleich zu HERG T-Wellen später einsetzenden, breiteren, und höheren KCNQ1 T-Wellen stimmten in $T_{amplitude}$ mit *Zhang et al.* überein (0,31 ±19mV vs. 0,34 ±16mV), waren aber deutlich länger (Abl. II: $T_{duration-c}$: 261 ±61ms vs. *Zhang* 170 ±30ms). Auffällig war auch, daß die QT_c-Zeiten der KCNQ1- und HERG-Patienten bei *Zhang et al.* deutlich unter den von uns beobachteten lagen (Abl.II: KCNQ1: *Zhang et al.* QT_c 470 ±54ms vs. 518 ±36ms in unserer Studie; HERG: *Zhang et al.* 470 ±30ms vs. 517 ±63 ms in unserer Studie).

Für den Unterschied zwischen den KCNQ1 Messwerten gibt es eine Erklärung: *Zhang et al.* untersuchten die EKGs der KCNQ1-, HERG- und SCN5A-Patienten weiter auf für den jeweiligen Genotyp charakteristischen, morphologisch fassbaren Repolarisationsmustern.[254] In dem mit 131 KCNQ1-Patienten großen Kollektiv war nicht die bisher oft beschriebene lange , breitbasige T- Welle[129,214,235] bei den KCNQ1-Genträgern vorherrschend, sondern eine normal erscheinende T-Welle mit eher kurzer $T_{duration-c}$ und relativ kurzen QT_c-Zeiten von durchschnittlich 460 ms. Auffällig war auch die Gruppe der KCNQ1-Mutationsträger im Säuglings- und Kleinkindesalter: Sie zeigten extrem früh einfallende und im Verhältnis zu den anderen KCNQ1-Patienten längere T-Wellen.

5.3.3 Elektrophysiologische Grundlagen für eine mutationsspezifische T-Wellen Morphologie

Shimizu und *Antzelevitch* haben in vitro KCNQ1-, HERG- und SCN5A-Modelle mit der pharmakologischen Blockade der betroffenen Kanäle I_{Ks}, I_{Kr} und I_{Na} auf der Basis von Hundeventrikelpräparationen geschaffen. Die elektrophysiologischen Eigenschaften dieser Genotypen konnten so untersucht werden.[191,192,198] Hierzu leiteten sie die transmembranösen Aktionspotentiale der epikardialen, endokardialen und M-Zellen ab. Parallel dazu wurde ein transmurales EKG aufgezeichnet.

Die vollständige Repolarisation der epikardialen Zellschicht, die als erste repolarisiert war, fiel mit dem Gipfel der T-Welle zusammen, die Repolarisation der M-Zellen mit dem Ende der T-Welle. Das Ende des endokardialen Aktionspotentials (AP) projizierte sich auf den absteigenden Schenkel der T-Welle. (Abb.5.2)

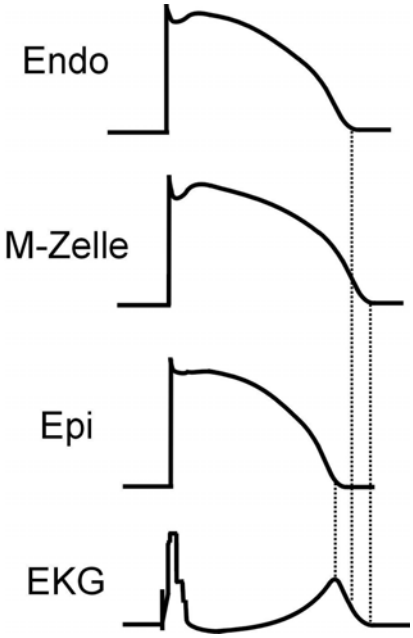


***Abb.5.2**: Monophasische Aktionspotentiale der endo- und epikardialen Zellschichten sowie der M-Zellen. Unten das transmurale EKG. Das Ende des M-Zell Aktionspotentials fällt mit dem Ende der T-Welle im EKG zusammen, das Ende des epikardialen Aktionspotentials mit dem Gipfel der T-Welle. Das Ende des endokardialen Aktionspotentials liegt zwischen dem Ende des epikardialen und dem der M-Zellen und projiziert sich auf den absteigenden Schenkel der T-Welle. (nach Shimizu[191])*

In dem KCNQ1-Modell wurde Chromanol 293B verwendet, ein spezifischer I_{Ks} Blocker. Die I_{Ks}-Blockade verlängerte homolog die Aktionspotentialdauer (APD) aller 3 Zellschichten, was zu einer später einsetzenden T-Welle ($QT_{onset\text{-}c}$) mit spätem Gipfel ($QT_{peak\text{-}c}$) und deutlicher QT-Verlängerung führte. Die Dauer der T-Welle ($T_{duration\text{-}c}$) änderte sich allein durch die I_{Ks}-Blockade nur wenig. Die beobachtete Wellencharakteristik ähnelt der unserer KCNE1-Patienten, die bei spätem T-Wellenbeginn und deutlicher QT-Verlängerung in Ableitung aVf und V5 eine relativ kurze T-Welle aufwiesen (deutlich kürzer als die KCNQ1-Patienten, länger als die Kontrollgruppe der HERG- und KCNQ1-Patienten). Nach zusätzlich betaadrenerger Stimulation mit Isoproterenol verkürzte sich das Aktionspotential der epi- und endokardialen Zellen, nicht aber das der M-Zellen. Dies führte nun auch zu einer Zunahme von $T_{duration\text{-}c}$ und damit einer breitbasigen T-Welle, die auch bei unseren KCNQ1-Patienten vorherrschte und deutlich länger war als die der Kontrollgruppe.

Im HERG-Modell mit d-Sotalol als I_{Kr} Blocker trat eine Verlängerung des M-Zell Aktionspotentials auf. Daraus resultierte eine normal beginnende ($QT_{onset\text{-}c}$), lange ($T_{duration\text{-}c}$), gekerbte oder zweigeteilte T-Welle mit zum Teil niedriger Amplitude ($T_{amplitude}$) und deutlich verlängerter QT-Zeit, deren Charakteristik durch niedrige Kaliumspiegel besonders akzentuiert wurde. Diese quantitativen T-Wellen Charakteristika entsprechen denen unserer HERG-Patienten, die einen der Kontrollgruppe ähnlichen Beginn aufwiesen, dabei signifikant länger waren, einen späteren Gipfel und eine niedrigere Amplitude hatten.

Das SCN5A-Modell wurde durch ATX-II erzeugt, ein Seeanemonen Toxin, welches Na^+-Kanäle blockiert. Es verlängerte neben dem Aktionspotential der endo- und epikardialen Zellen vor allem das der M-Zellen. Es resultierte eine sehr spät einsetzende T-Welle mit deutlicher QT-Verlängerung. Dagegen wiesen die beiden SCN5A-Patienten unserer Studie eine gegenüber anderen Genotypen geringere QT_c-Verlängerung und eine früh einsetzende, kurze T-Welle auf. Die Ergebnisse der quantitativen T-Wellen Morphologie dieser experimentellen LQT-Modelle stimmen also im wesentlichen mit den T-Wellen Charakteristika unserer KCNQ1- und HERG-Patienten überein. Die Unterschiede der T-Wellenformen sowohl zwischen LQT-Patienten und Gesunden, als auch zwischen KCNQ1- und HERG-Patienten können zum Teil erklärt werden.

Dennoch bleiben Fragen offen: Wieso führt eine reine I_{Ks}-Blockade ohne beta-adrenerge Stimulation durch Isoproterenol nur zu einer QT-Verlängerung, lässt die Form und Breite der T-Welle unverändert, wo doch die breitbasige T-Welle bei KCNQ1-Patienten im Ruhe-EKG oft beschrieben wurde?[129,191] Eine I_{Kr}-Blockade im Tiermodell führt zu ähnlichen quantitativen Repolarisationsergebnissen wie bei unseren HERG-Patienten. Die typischen gekerbten und gespaltenen T-Wellen treten aber vor allem bei niedrigeren Kaliumspiegeln auf, die zu einer stärkeren I_{Kr}-Blockade durch d-Sotalol und einer kleineren I_{K1}-Repolarisationsströmung führen. Compton beobachtete, daß gekerbte T-Wellen nach Kaliumgabe bei HERG-Patienten verschwanden und eine biphasische T-Welle monophasisch wurde. Dies impliziert, daß die T-Wellenform in der HERG-Form des Long QT-Syndroms mit dem Ausmaß des Kanaldefekts korreliert. Beobachtungen, die dies bestätigen würden, sind bisher nicht veröffentlicht.

5.3.4 Die Bedeutung der qualitativen T-Wellen Morphologie für die Identifikation des Genotyps

Lehmann[94] und *Malfatto*[105] wiesen 1994 erstmals auf die Bedeutung von gekerbten und gehöckerten T-Wellen im Rahmen der Long QT-Diagnostik hin. Diese T-Wellenform tritt zwar auch bei Gesunden auf, aber nur in einem sehr viel geringeren Ausmaß, und vor allem bei Jugendlichen unter 15 Jahren.[28,70,102] Experimentelle Reproduktionen zeigten, daß gekerbte T-Wellen durch eine Imbalance der kardialen Aktionspotentialdauer (rechter vs. linker Ventrikel bzw. anteriore vs. posteriore Ventrikelwand) entstehen können.[140] *Dausse* berichtete 1996 als Erster von einer Familie mit HERG-Mutation, in der die Genträger sämtlich tief eingeschnittene T-Wellen in den rechts-praekordialen Ableitungen und gekerbte T-Wellen in den linkspraekordialen Ableitungen aufwiesen.[32] *Shimizu* und *Antzelevitch*[195] fanden, wie oben beschrieben, in dem experimentellen HERG-Modell gekerbte, doppelgipflige T-Wellen, die bei niedrigen Kaliumspiegeln besonders akzentuiert waren.

Diese Besonderheiten der T-Wellenmorphologie waren bei den HERG-Patienten (72,8%) signifikant häufiger als bei den KCNQ1-Patienten (15%) zu sehen. In jeder HERG-Familie fand sich mindestens ein Genträger, der gekerbte oder zweigeteilte T-Wellen hatte. In der KCNQ1-Gruppe fanden sich keine zweigeteilten-, sondern nur gekerbte T-Wellen bei 2 Genträgern einer Familie.

Zhang et al. fanden in einer Studie, die sich mit EKG-Mustern bei Long QT-Syndrom befasst, gekerbte, doppelgipflige und zweigeteilte T-Wellen, ebenfalls hauptsächlich bei HERG-Patienten.[254] Ein durchgängiges Charakteristikum der HERG T-Wellen in allen Berichten scheint auch die von uns gefundene lange, flache T-Welle zu sein.[32,129,171,253,254]

Mit diesem morphologischen Ansatz identifizierten *Zhang et al.*[254] neben HERG- spezifischen Charakteristika auch typische KCNQ1- und SCN5A T-Wellenmuster. Bei den SCN5A-Patienten herrschten spät einsetzende, spitze und/oder biphasische T-Wellen vor, ein Muster das auch unsere beiden SCN5A-Patienten aufwiesen. Die zweite Wellenform waren asymmetrische, spitze T-Wellen. Bei den KCNQ1-Patienten waren es vier verschiedene Wellenformen:
(a) Spät einsetzende, normal konfigurierte T- Wellen,
(b) wie oben beschrieben normal einsetzende, normal geformte T-Wellen mit nur grenzwertig verlängerter QT_c-Zeit,
(c) breitbasig aufsitzende T-Wellen und
(d) infantile, früh einsetzende T-Wellen.
Diese typischen EKG-Muster der 3 Genotypen wurden Kardiologen vorgelegt, die dann andere Elektrokardiogramme von bisher nicht genotypisierten Long QT-Patienten diesen Mustern zuordnen sollten. Nach der Zuordnung erfolgte eine molekulargenetische Analyse. War die Familienzusammengehörigkeit der vorgelegten Patienten-EKGs für die Untersucher erkennbar, erzielte die EKG-Analyse im Mittel bei KCNQ1-Patienten eine Sensitivität von 77% mit einer Spezifität von 81%. Bei HERG-Elektrokardiogrammen lag die Sensitivität bei 79% mit einer Spezifität von 88%, bei SCN5A-Patienten wurden 54% und 100% erreicht.

Der Ansatz einer Kombination von morphologischen Aspekten der T-Wellen wie gekerbtes, zweigespaltenes, biphasisches und asymetrisches Auftreten mit quantitativ erfassbaren Gesichtspunkten wie Einsetzen, Dauer und Höhe der T-Welle erscheint uns in Anbetracht unserer Untersuchungen und dieser Ergebnisse der geeignetste Weg, T-Wellenformen bei Long QT-Patienten vor einer molekulargenetischen Analyse einem Genotyp zuzuordnen. Dies könnte ein schnelleres und kostengünstigeres genetisches Screening ermöglichen.

Die Resultate unserer Untersuchung werfen aber auch Fragen auf: Warum unterscheiden sich die Wellenformen innerhalb eines Genotyps, auch innerhalb einer Familie mit der gleichen Mutation so stark voneinander? Andererseits, warum ist die Überlappung der Messergebnisse der verschiedenen Genotypen so groß, wenn doch die Kanäle in verschiedene Phasen des monophasischen Aktionspotentials eingreifen? Es ist sicher so, daß die Repolarisation ein hochkomplexes Zusammenspiel der verschiedenen Kanäle ist, das bisher sicher nur stückweise verstanden wird. Unbekannt ist z.B., inwieweit sich die Änderung der Kinetik eines Kanals auf das Verhalten der anderen Ionenkanäle auswirkt. Des weiteren können vielleicht noch weitere Faktoren, wie autonome Aktivitäten, lokale Heterogenitäten der Ionenkanalverteilung, die sympathische Innervation, Serumelektrolyte oder bisher unbekannte Regulationsgene eine Rolle spielen. Diese Annahme wird unterstützt durch Berichte, daß der Schweregrad eines Kanaldefekts mit dem Schweregrad der Erkrankung nicht korreliert.[145,233,243]

5.4 Genotyp-Phänotyp Korrelation – Anfallsmuster, klinischer Verlauf und Therapie

5.4.1 Die Anfallsmuster der verschiedenen Genotypen

Bestimmten Genotypen lassen sich bevorzugte Anfallsauslöser zuordnen. Für unsere symptomatischen KCNQ1-Patienten war körperliche Anstrengung in 58% der Auslöser für Synkopen. 78% dieser Patienten hatten ihre Anfälle bei körperlicher Anstrengung, bei 44% war es der einzige Auslöser. Dagegen hatte nur einer unserer HERG-Patienten (11%) Synkopen bei physischem Stress, einige waren sogar sportlich sehr aktiv. Das sind Eigenschaften, die hat man bisher vor allem Patienten mit Natriumkanal-Mutationen zugeschrieben hat.[186] Synkopen in einem emotionalen Kontext (40%) und aus Ruhe heraus (27%) charakterisierten den HERG-Phänotyp. Bei KCNQ1-Betroffenen spielten Emotionen (25%) und Ruhe (0%) eine deutlich geringere Rolle in der Anfallsgenese.

Unsere Ergebnisse werden durch eine internationale Studie des Long QT-Registers von *Schwartz et al.* bestätigt, die zu fast identischen Ergebnissen kamen. 62% der Auslöser für Synkopen bei symptomatischen KCNQ1-Patienten waren körperliche Anstrengung, 26 % waren Emotionen und 3 % Ruhe. Dagegen hatten HERG-Patienten als Auslöser in 43% Emotionen, 29% Ruhe und nur in 13% körperliche Anstrengung.[187]

Die unterschiedliche Symptomatik erscheint zunächst bemerkenswert, da sowohl HERG- als auch KCNQ1-Kaliumkanäle bzw. deren Untereinheiten codieren. Der Unterschied scheint auf einer funktionsfähigen I_{Ks}-Strömung bei den HERG-Patienten zu beruhen. I_{Ks} wird bei einer hohen Herzfrequenz aktiviert und verkürzt die Repolarisation.[187] So verkürzt sich die QT-Zeit bei HERG-Patienten während des Belastungs-EKGs deutlich stärker als bei KCNQ1-Patienten.[209] Andere Autoren berichten von einer geringeren QT-Verkürzung bei KCNQ1-Patienten unter Belastung gegenüber Gesunden.[174]

Unter normalen Bedingungen werden sowohl einwärts gerichtete Calciumströme als auch der auswärts gerichtete I_{Ks} durch Katecholaminausschüttung verstärkt. Die mangelnde Fähigkeit zur Verkürzung des QT-Intervalls unter Belastung könnte den stärkeren Nettoeinstrom durch die aktivierten Calciumkanäle im Gegensatz zu den durch verschiedenste Mechanismen verringerte I_{Ks}-Strömung wiederspiegeln.[156]

Die mangelnde QT-Adaptation scheint die Grundlage der polymorphen ventrikulären Tachykardien, der Torsade des Pointes zu sein. In dem schon oben angesprochenen tierexperimentellen LQT-Modell wurden spontan auftretende Arrhythmien während pharmakologischen I_{Ks}-Blocks und gleichzeitiger betasympathomimetischer Stimulation beobachtet. Obwohl der Mechanismus der Arrhythmogenese nicht genau geklärt ist, bestehen Hinweise, daß frühe Nachdepolarisationen (EADs) an der Entstehung der Torsade des Pointes (TdP) beteiligt sind,[48,197] die Arrhythmie dann aber über Reentry-Mechanismen erhalten wird.[46,47] Die frühen Nachdepolarisationen werden über L-Typ Ca-Kanäle

vermittelt.[241] HERG-Patienten, die einen funktionierenden I_{Ks}-Kanal haben, und deren Gendefekt den I_{Kr}-Kanal betrifft, scheinen deswegen gegen Arrhythmien bei höheren Herzfrequenzen geschützt zu sein.

In der Tat existieren vor allem in der Familie KW 17, mit der sehr malignen HERG Y545X Mutation (Abb.4.13), 3 Personen, die intensiv Sport, zum Teil Leistungsport betrieben haben, ohne daß es zu Symptomen gekommen ist. Ein Patient beschrieb sogar eine Verbesserung seiner Anfallssymptomatik durch den Sport in seiner Jugend.

HERG-Patienten scheinen eine höhere Anfälligkeit gegenüber Synkopen in emotional belasteten Situationen wie Aufregung, Streit, Freude, Angst etc. zu haben. Hier findet im Gegensatz zu sportlicher Betätigung keine langsame Herzschlagadaptation statt, sondern es kommt meist zu einer plötzlichen Katecholaminausschüttung und schnellen Herzfrequenzsteigerung. Durch welchen zellulären Mechanismus diese Arrhythmogenese gefördert wird, ist bisher nicht bekannt. Im Einzelfall können diese Muster aber durchaus abweichen. In einer Familie mit KCNQ1-Mutation (Fam. KS 13), betrieb einer der drei Betroffenen (Pat. II.7, Abb.4.6) intensiv Radsport, Laufen und Schwimmen in Bergseen, ohne daß es zu Problemen gekommen wäre. Interessanterweise haben die Patienten dieser Familie mit einer D317G-Mutation in der Poren-Region ein EKG-Muster, das mit gekerbten T-Wellen denen der HERG-Patienten ähnelt.

Eine Erklärung für die Tatsache, daß KCNQ1-Patienten ihre Synkopen nicht nur direkt während körperlicher Anstrengung, sondern z.T. auch danach in der Erholungsphase, haben liefert *Swan*. Er fand, daß die QT-Zeit von KCNQ1-Patienten im Verhältnis zu Gesunden nach Belastung noch stärker verlängert ist, als vor oder während der Belastung, und somit die postulierte Arrhythmogenität ansteigt. Einer unserer KCNQ1-Patienten, (III 3, Fam. WW 8) erlitt eine seiner 2 Synkopen nicht während, sondern nach einem 50m-Lauf in der Schule.

Über die Anfallsmuster von KCNE1-Patienten ist bisher – aufgrund der geringen Fallzahlen – wenig bekannt. Da hier ein I_{Ks} Defekt vorliegt, wäre ein KCNQ1- ähnlicher Phänotyp zu erwarten. Auch in unserer Studiengruppe befand sich nur eine Familie mit KCNE1-Mutation. Die Indexpatientin hatte ihre Synkopen allerdings nicht während körperlicher Anstrengung, sondern während Telefonaten mit ihrem Freund. Des weiteren spielt sie Basketball im Verein und ihre Mutter, eine asymptomatische Genträgerin, war Schwimmerin.

Der reanimationspflichtige Herzstillstand unserer SCN5A-Indexpatientin aus der Familie BA 14 erfolgte nachts nach dem Aufstehen. SCN5A-Patienten scheinen ihre Anfälle vornehmlich aus einer ruhigen Situation heraus zu bekommen.[186] *Schwartz* fand in der oben angeführten Untersuchung als Auslöser bei sympto-matischen SCN5A-Genträgern in 39% Herzattacken in Ruhe, in 19% Emotionen, und in 13% physischen Stress.[187] SCN5A-Patienten können ihre QT-Zeiten bei schnelleren Herzfrequenzen verkürzen.[186] *Priori* zeigte anhand von ventrikulären Meerschweinchen-Myozyten eine größere schrittmacherinduzierte APD-Ver-kürzung bei SCN5A-Patienten gegenüber HERG-Patienten.[148] *Shimizu* und *Antzelevitch* fanden an dem arteriell perfundierten Hundeventrikelpräparat,

daß betasympatomimetische Stimulation zu einer gleichmäßigen Aktionspotentials-verkürzung aller 3 untersuchten ventrikulären Zellschichten führte. Damit nahm sowohl die transmurale Dispersion, als auch die Zahl der spontanen und induzierbaren Torsaden ab.[192]

Eine mögliche Erklärung für dieses phänotypische Muster wäre, daß sich Natrium bei schnellen Herzfrequenzen in der Zelle anhäuft, damit den Natriumgradienten über die Membran hinweg senkt, und so die Größe des I_{Na}-Einstroms mindert. Diese Reduktion von I_{Na} ist bei dem massiven Natriumeinstrom zu Beginn des Aktionspotentials sicher zu vernachlässigen, aber der Defekt des Natriumkanals mit seiner fehlenden Inaktivierung betrifft die Plateauphase des Aktionspotentials. Hier ist die Größe des persistierenden Natriumeinstroms gering und könnte durch eine I_{Na}-Strömungsreduktion sicher signifikant betroffen werden. So könnte I_{Na} in diesem kritischen Abschnitt des Aktionspotentials annähernd „normalisiert" werden, einer Phase, in der ein fragiles Gleichgewicht kleiner Ströme die Repolarisation bestimmt.[158]

Dagegen neigen SCN5A-Patienten zu einer deutlichen QT-Verlängerung bei langsamer Herzfrequenz[186] und neuere Holter-EKG Untersuchungen haben gezeigt, daß die QT-Zeit nachts auch bei Gesunden noch deutlich länger ist als bisher angenommen.[116] Dies scheint gut mit der hohen Synkopenbereitschaft von SCN5A-Patienten in Ruhe zusammenzupassen.

5.4.2 Genotyp und spezifische Anfallstrigger

Akustische Auslöser für Synkopen im Rahmen des Long QT-Syndroms wurden vor der Möglichkeit der Gendiagnostik beschrieben[134] und später mit der HERG-Form in Verbindung gebracht.[126,238] Auch wir konnten Synkopen im Zusammenhang mit akustischen Auslösern ausschließlich bei HERG-Patienten beobachten. Diese Symptomatik fehlt bei KCNQ1-Patienten fast völlig. Eine spekulative Erklärung bietet *Moss* an[126] : KCNQ1, das auch in der Stria Vascularis des Innenohres bei Mäusen exprimiert wird,[138] führt bei homozygoten Mutationen zu kongenitaler Innenohrtaubheit. Bei Mäusen tritt ein Verlust des sensorischen Cochleaepithels, eine Atrophie der Stria Vascularis und ein Kollaps des endolymphatischen Raumes auf.[91] Eine heterozygote Mutation könnte dazu führen, daß die volle Wahrnehmung des plötzlichen lauten akustischen Reizes gemindert wird – obwohl bisher keine Hörminderung bei KCNQ1-Patienten bekannt ist.

HERG-Patienten laufen auch sicher deswegen Gefahr, akustisch vermittelte Synkopen zu erleiden, da Zurufe und laute Geräusche meist zu einer emotionalen Reaktion des Betroffenen führen und damit dem bekannten HERG-Anfallsschema entsprechen.

Ein anderer spezifischer Auslöser für kardiale Ereignisse ist das Schwimmen, bis ca.15% aller LQT-Synkopen sollen währenddessen geschehen.[57,128] Hier wurden meist KCNQ1-Patienten als Betroffene ausgemacht.[126,2] Synkopen im Zusammenhang mit Wasser bzw. während des Schwimmens waren insgesamt bei

unseren LQT-Patienten weniger frequent. Es gab nur 2 Synkopen bei KCNQ1-Patienten mit diesem Trigger, was ca. 7% aller KCNQ1-Synkopen entsprach, wobei andere Genotypen nicht betroffen waren. Andere Untersuchungen berichten von einem deutlich häufigeren Vorkommen. 33% von 320 symptomatischen KCNQ1-Patienten gaben in einer Studie Schwimmen als Synkopenauslöser an.[187] Eine Erklärung, warum KCNQ1-Patienten häufig Synkopen beim Schwimmen haben, dürfte am ehesten in der hohen Anfallsfrequenz unter körperlicher Belastung zu suchen sein. Zum anderen erleiden auch Betroffene anderer kardialer Rhythmusstörungen ihre Arrhythmien oft durch diesen Trigger. Von 64 Kindern mit bekannten Rhythmusstörungen, aber ohne QT_c-Verlängerung, entwickelten 51 signifikante Arrhythmien beim Tauchen oder beim Schwimmen.[69]

5.4.3 Genotyp, Lebensalter beim Auftreten der ersten Synkopen und geschlechtsspezifische Besonderheiten.

Das Lebensalter beim Auftreten der ersten Synkopen unterschied sich zwischen den KCNQ1- und HERG-Genotypen nicht signifikant. 66% der KCNQ1-Patienten und 57% der HERG-Patienten erlitten ihre erste Synkope vor dem zehnten Lebensjahr. Damit unterscheidet sich unsere Patientenpopulation von denen einiger anderer bisher veröffentlichten Studien, die von einem signifikant früheren Synkopenbeginn bei KCNQ1-Patienten im Vergleich zu HERG- (und SCN5A-) Patienten berichten.[101,187] Dieser Unterschied ist nicht auf einen späteren Synkopenbeginn der KCNQ1-Gruppe, sondern auf einen frühen Synkopen-beginn unserer HERG-Genträger zurückzuführen. *Schwartz et al.* berichteten, daß 50% der HERG-Patienten im Alter von 16 Jahren nicht symptomatisch waren; zu diesem Zeitpunkt waren 85% unserer HERG-Patienten mit Synkopen auffällig geworden.[187]

Die männlichen KCNQ1-Patienten erlitten ihre ersten Synkopen früh (übereinstimmend mit obigen Studien); alle 6 wurden vor Erreichen des 13ten Lebensjahres symptomatisch. Zwei der weiblichen KCNQ1-Patienten erlitten ihre erste Synkope vor der Pubertät, eine erst im Alter von 36 Jahren. Die KCNE1-Patientin, bei der ja auf zellulärer Ebene der gleiche Kaliumkanal wie bei den KCNQ1-Patienten betroffen ist, synkopierte zum ersten Mal im Alter von 20 Jahren. Die weiblichen HERG-Patienten wurden vor der Pubertät symptomatisch, ein männlicher HERG-Patient hatte sein erstes kardiales Ereignis im 30ten Lebensjahr.

Eine weitere Besonderheit unserer Patientengruppe ist der geringe Anteil an Frauen von nur 36%. In früheren Berichten wurde die höhere Praevalenz des Long QT-Syndroms unter Frauen aufgezeigt.[128,250] *Locati et al.* dokumentierten bei symptomatischen, nicht genotypisierten LQT-Patienten mit QT_c >470ms ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 2:1.[101] In der Geno-Phänotyp Studie von *Schwartz et al.* betrug der Anteil der Frauen je nach Genotyp zwischen 56% (KCNQ1) und 68% (HERG).[187] Wodurch diese erhöhte weibliche Praevalenz bedingt ist, ist bisher nicht geklärt.

Bekannt ist die längere QT_c-Zeit der Frauen nach der Pubertät gegenüber den Männern. Dieser Geschlechtsunterschied beruht eher auf einer postpubertären QT_c-Verkürzung bei Männern als auf einer QT_c-Verlängerung bei Frauen.[155] Als Ursache der QT_c-Intervall Unterschiede nach der Pubertät wird die Einwirkung von Geschlechts-hormonen angenommen.[101] Bei Long QT-Patienten wurden die kürzeren QT_c-Zeiten bei männlichen Genträgern nachgewiesen.[95] Dies findet auch in dem Diagnostik-Score Berücksichtigung.[183] Der QT_c-Unterschied zwischen unseren männlichen und weiblichen Patienten >17 Lebensjahren zeigte einen Trend zur längeren QT_c-Dauer bei weiblichen Patienten, war allerdings nicht signifikant.

Frauen scheinen insgesamt gefährdeter für das Auftreten von Synkopen im höheren Lebensalter zu sein als Männer,[63] bzw. einen späteren Synkopenbeginn als männliche Betroffene zu haben.[101] Von klinischer Bedeutung und bisher wenig beachtet ist die Tatsache, daß Synkopen, die spontan sistierten, nach jahrelanger Latenz plötzlich wieder auftreten können, und daß meist Frauen betroffen sind. In unserer Studiengruppe traten die Synkopen einer HERG-Patientin, die 10 Jahre symptomfrei war, 3-4 Monate nach der Geburt ihres Sohnes wieder auf. *Rashba et al.* untersuchten 111 Long QT-Patienten und erstgradige Angehörige, die einmal oder mehrmals schwanger waren. In der Schwangerschaft selber war nur eine leichte Zunahme der kardialen Symptomatik zu verzeichnen, in den 40 Wochen nach der Geburt stieg die Zahl der kardialen Zwischenfälle signifikant an.[153] Beta-Blocker senkten die Anfallsinzidenz deutlich.

Bei den anderen LQT-Patienten lagen keine prädisponierenden Faktoren bei dem Wiederauftreten der Symptomatik vor: Die zweite HERG-Patientin hatte eine Anfallslatenz von ca. 35 Jahren. Die Geburt ihrer Töchter lag 20 Jahre zurück, die Synkopen traten plötzlich und unvermittelt aus völliger Ruhe heraus auf. Die Intensität und Frequenz der Synkopen war deutlich stärker als in der Jugend. Die Patientin mußte im Krankenhaus sogar defibrilliert werden. Bei der SCN5A-Patientin lagen ebenfalls 20 Jahre zwischen einer Synkope in der Kindheit und ihrem reanimationspflichtigen Herzstillstand. Ein männlicher HERG-Patient hatte ein symptomfreies Intervall von ca. 15 Jahren, bevor seine kardiale Symptomatik wieder einsetzte, und er eine Asystolie im Rahmen eines Subileus erlitt. Keiner der Patienten nahm zum Zeitpunkt des Wiederauftretens der Symptomatik Beta-Blocker.

Es waren nur HERG- und SCN5A-Patienten betroffen. Bei diesen sind Anfälle im späteren Lebensalter beschrieben worden.[187] Bemerkenswert ist die Tatsache, daß dies bei 3 von 11 (27%) weiblichen LQT-Patienten und nur bei einem von 19 (5 %) der männlichen LQT-Patienten auftrat.

5.4.4 Genotyp, kardiale Ereignisse und Beta-Blocker Therapie

Beta-Blocker sind die Standardtherapie in der Behandlung des Long QT-Syndroms,[119] die Synkopenrate kann damit signifikant gesenkt werden,[130] und die Mortalität wurde deutlich reduziert.[178]

33% unserer HERG-Patienten erlitten unter Beta-Blockern wieder Synkopen gegenüber nur 14% der KCNQ1-Patienten. Dieses steht im Einklang mit anderen Berichten, die zeigen, daß KCNQ1-Patienten mit einer Rezidivrate von 19% besonders gut auf eine antiadrenerge Therapie reagieren (gegenüber 41% bei HERG- und 50% bei SCN5A-Patienten).[187] Eine Erklärung für dieses im allgemeinen gute Ansprechen von KCNQ1-Patienten könnten die schon angesprochenen experimentellen LQT-Modelle von *Shimizu* und *Antzelevitch* liefern. Eine Beta-Blockade im KCNQ1 Modell verhinderte eine adrenerg verursachte Erhöhung der transmuralen Dispersion der Repolarisation, die in diesem Modell als Quasi-Äquivalent der Arrhythmogenität gilt, und unterdrückte das Auftreten von Torsade de Pointes (TdP) völlig.[191] Propranolol unterdrückt im HERG-Modell die transmurale Dispersion der Repolarisation zwar ebenfalls weitgehend, Torsaden konnten allerdings nicht ganz unterdrückt werden. Es ist daher anzunehmen, daß also noch weitere, bisher nicht erkannte, arrhythmogene Mechanismen vorliegen, die das unterschiedliche Ansprechen von KCNQ1- und HERG-Patienten auf Beta-Blocker erklären.

Dennoch bleibt anzumerken, daß eine KCNQ1-Patientin unter Beta-Blockern an einem plötzlichen Herztod verstarb. In einer Studie von *Moss et al.* verstarben 3% der mit Beta-Blockern behandelten KCNQ1-Patienten.[130] In der selben Studie hatten Patienten, die vor dem Einsetzen der Beta-Blocker Synkopen oder einen Herzstillstand erlebten, ein deutlich erhöhtes Risiko, auch unter Beta-Blockern wieder kardiale Zwischenfälle zu erleiden.

Unsere HERG-Patienten präsentierten ein schwereres Krankheitsbild als die KCNQ1-Patienten. Dies ist mit bedingt durch die HERG-Mutation T545X in der Familie KW 17, mit 3 an plötzlichem Herztod verstorbenen Familienangehörigen (2 davon verstarben vor längerer Zeit) und 2 Angehörigen, die einen Herzstillstand erlitten. Auch in der HERG Familie MK 5 verstarb die Mutter des Indexpatienten plötzlich. 3 der 6 gefundenen HERG-Mutationen sind Neumutationen, in diesen Familien existiert also nur ein Betroffener. In den KCNQ1-Familien war anamnestisch kein LQT-bezogener Todesfall feststellbar.

Aufgrund der höheren Anfallsfrequenz bei den HERG-Patienten war die Letalität der Anfälle (Tode/Anzahl der Anfälle) bei den HERG-Patienten mit ca.0,7% niedriger als die der KCNQ1-Patienten mit 3%. Bei der Anzahl der Synkopen muß in Betracht gezogen werden, daß die im Schnitt jüngeren KCNQ1-Patienten (28,8±18,8 J) nach ihren ersten Synkopen schneller einer Beta-Blocker Therapie zugeführt wurden als die älteren HERG-Patienten (37,8±21,1 J), die zum Teil jahrelang ohne Diagnose und adäquate Therapie synkopale Attacken hatten.

Diese Tatsache – der auch historisch begründeten – späten Diagnostik kann bei den HERG-Patienten einen Bias bezüglich der fataleren Symptomatik darstellen. So geschahen 3 der 4 Ereignisse aus der Kategorie Herzstillstand/Herztod vor einer Diagnosestellung und Therapie in diesen Familien.

Zareba et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen KCNQ1- und HERG-Patienten, was die Anzahl der Anfälle und die Letalität der Anfälle betrifft. SCN5A-Genträger hatten eine signifikant höhere Letalität bei ihren eher seltenen Synkopen.[251] Unsere SCN5A-Patientin hatte eine Synkope in der Kindheit, die zweite 20 Jahre später war ein reanimationspflichtiger Herzstillstand. Eine hohe Letalität der Anfälle wird auch von Betroffenen mit Brugada-Syndrom berichtet, eine autosomal-dominant vererbbare kardiale Rhythmusstörung, die auch durch Mutationen auf dem SCN5A-Gen verursacht wird.[177]

Aufgrund der geringen Fallzahlen liegen noch keine Untersuchungen über die Anfallssituation bei KCNE1-Genträgern vor. Die Penetranz in unserer einzigen Familie mit dieser Mutation ist gering (1 von 3 Genträgern ist symptomatisch). Bisher sind bei der mit 3 Synkopen auffällig gewordenen Patientin unter Beta-Blockade keine Anfälle mehr aufgetreten.

5.4.5 Genotyp und invasive Therapie

56% der HERG-Patienten erhielten eine weiterführende Therapie wie Pacer, implantierbarer Defibrillator oder linkseitige Sympathektomie. Darunter war ein Patient, der sich nach dem plötzlichen Herztod seines Bruders – ohne jemals symptomatisch gewesen zu sein – einen Defibrillator implantieren ließ, und ein anderer, der durch die antiadrenerge Therapie massive Bradykardien entwickelte, die mittels eines Schrittmachers behandelt wurde.

Einer unserer jüngsten Patienten, ein HERG-Genträger, wurde sympathektomiert. Er hatte auch unter Beta-Blockern rezidivierende Synkopen, die meist in Ruhe bzw. beim Spielen auftraten. Die Wirksamkeit der einst von *Moss* und *McDonald* entwickelten linksseitigen Sympathektomie wurde in Studien nachgewiesen, wenn auch das damit verbundene Konzept der sympathischen Imbalance als Pathomechanismus beim Long QT-Syndrom inzwischen in den Hintergrund gerückt ist.[181] Unser Patient ist seit dem Eingriff symptomfrei.

Schrittmacher sind als Therapie bei Long QT-Patienten indiziert, die ihre Anfälle aus Ruhe heraus bei langsamer Herzfrequenz erleiden,[187] an kardiogen bedingten Bradykardien leiden,[119] oder diese aufgrund der antiadrenergen Therapie haben. Die Wirksamkeit einer Schrittmacher-Therapie[124] bzw. einer kombinierten Beta-Blocker – Schrittmacher-Therapie wurde nachgewiesen.[41,44]
Ein Patient, der wegen seiner durch Beta-Blocker verursachten Bradykardien mit einem Pacer behandelt wurde, konnte durch diese kombinierte Therapie seine Lebensqualität deutlich steigern und ist symptomfrei.

Defibrillatoren sind eine „Fail-Safe" Maßnahme. Sie sind inzwischen einfach zu implantieren und können, da sie immer kleiner werden, auch zunehmend bei pädiatrischen Patienten eingesetzt werden.[119,200] Da Patienten, die vor dem Beginn einer Beta-Blocker Therapie einen Herzstillstand hatten, ein statistisch hohes Risiko haben, trotz der Beta-Blockade einen erneuten Herzstillstand oder plötzlichen Herztod zu erleiden, wird dieser Patientengruppe zusätzlich die ICD Implantation empfohlen.[130] Dieser Ansatz scheint erfolgsversprechend zu sein.[61] 4 unserer Patienten erhielten zum Teil aus dieser Indikation heraus einen Defibrillator. Dennoch ist auch hier sorgsam abzuwägen denn Fehlentladungen können zu psychischen Störungen – vor allem bei jungen Patienten – führen und die Lebensqualität merklich herabsetzen.

5.4.6 Bedeutung der gefundenen Genotyp-Phänotyp Korrelation für die klinische Behandlung

Aus den gefundenen Anfallsmustern für die verschiedenen Genorte lassen sich Richtlinien für die Behandlung der genotypisierten Long QT-Patienten ableiten. KCNQ1-Patienten sind bei sportlicher Betätigung, körperlicher Anstrengung, sowie beim Schwimmen besonders gefährdet, Synkopen zu erleiden. Sie sollten auf dieses besondere Risiko aufmerksam gemacht werden und ihr Verhalten dahingehend ausrichten. Andererseits profitieren diese Patienten – wie auch die Zahlen von *Schwartz et al.* zeigen[187] – am meisten von einer Beta-Blocker Therapie. Nur 14% hatten kardiale Ereignisse unter Beta-Blockern. (Daß eines dieser Ereignisse, ein Todesfall ohne richtige körperliche Anstrengung war, zeigt das tragische Gesicht dieser Erkrankung, sollte aber nicht den Blick auf die positiven Resultate der Beta-Blocker Therapie bei unseren anderen LQT-Patienten verstellen.)

Inwieweit HERG-Patienten, die ein besonderes Risiko für emotional bedingte Anfälle haben, diesen Risikofaktor ausschalten können, ist fraglich. Es könnten Entspannungstechniken wie autogenes Training eingeübt werden, die helfen, Emotionen in ihrer Intensität abzumindern. Aufgrund der Gefährdung durch akustische Auslöser sollten laute Wecker oder Telefone neben Schlafstellen gemieden werden. Sportliche Betätigung in Maßen scheint für diese Patientengruppe möglich zu sein. Wettkampfsport sollte gemieden werden, auch wenn einige unserer HERG-Patienten diesem ohne Probleme nachgingen. Wichtig ist hierbei, wie die Untersuchungen von Swan zeigen, ein behutsamer Beginn, so daß sich die Pulsfrequenz adaptieren kann, woraufhin sich die Repolarisationszeit dieser Patienten verkürzt.[209] Wenn auch nicht in dem Maße wie die KCNQ1-Patienten, so profitieren doch auch die HERG-Patienten von einer Beta-Blocker Therapie. Von der schon seit längerem propagierten Erhöhung des Kaliumserumspiegels,[28] die sich die Strömungserhöhung des I_{Kr}-Kanals bei hohen extrazellulären Kaliumspiegeln zunutze machen will, liegen noch keine Zahlen vor. Auch scheint es schwer zu sein, einen hohen Serumspiegel mit oraler Kaliumeinnahme zu erreichen.[187]

Für SCN5A-Patienten ist die Inzidenz von Synkopen während physischer Anstrengung extrem niedrig; ihre Synkopen erleiden sie meist in Ruhe. Der Nutzen einer Beta-Blocker Therapie, die ja auch zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz führt, ist fraglich.[130] (Auch in dem experimentellen SCN5A-Modell führte Propanolol zu vermehrten Torsaden.[192]) Eine von *Schwartz* vorgeschlagene Möglichkeit zur Verminderung der sympathischen Stimulation bei diesen Patienten ist die selektive linksseitige kardiale Sympathektomie. Diese vermindert die Herzfrequenz nicht und ist mit Erfolg auch bei einem unserer HERG-Patienten angewandt worden, der seine Synkopen meist in Ruhe oder beim Spielen erlitt. Der Nutzen von Natriumkanal-Blockern, die als ionenkanalspezifische Therapie vorgeschlagen wurden, ist bisher noch nicht evaluiert.[186] Andere Therapiemöglichkeiten sind Schrittmacher und /oder Defibrillatoren, wie auch unsere SCN5A-Patientin einen erhielt. Letztere stellen auch in Anbetracht der hohen Mortalität dieser Patientengruppe bei nur wenigen kardialen Ereignissen eine wichtige prophylaktische Therapieoption dar.

Über Behandlungsstrategien von KCNE1-Patienten kann aufgrund der geringen Fallzahl unserer Studiengruppe und auch fehlender Daten internationaler Gruppen wenig gesagt werden. Der betroffene I_{Ks}-Kanal legt eine ähnliche Klinik wie bei KCNQ1-Patienten nahe. Unsere Familie mag nicht typisch gewesen sein, waren doch 2 der 3 Genträger sportlich hochaktiv, ohne dabei symptomatisch zu sein. Die einzigen Synkopen der Indexpatientin erfolgten in einem emotionalen Kontext. Es wird noch weiterer Studien bedürfen, um diese Patienten phänotypisch zu charakterisieren.

Wichtig erscheint uns, daß einstmals symptomatische Patienten – seien sie auch seit Jahren symptomfrei – gefährdet sind, wieder Synkopen zu entwickeln. Diese kardialen Anfälle können maligner sein als die zurückliegenden Synkopen. Aufgrund dieser Beobachtungen halten wir eine Beta-Blocker Dauertherapie bei diesen Patienten für indiziert. HERG- und SCN5A-Patienten – hierbei vor allem weibliche Betroffene – sind am meisten gefährdet. Besonderes Augenmerk ist bei schwangeren Long QT-Patientinnen auf das erste Jahr nach der Geburt zu legen.

5.5 Die klinische Anwendbarkeit der Dispersionsmessung

Das QT-Intervall ist ein elektrokardiographischer Marker, der die Zeit von der frühesten Kammeraktivierung bis zum Abschluß der Repolarisation repräsentiert. Mittels Body Surface Potential Mapping (BSPM), bei dem ca. 100–200 Elektroden an der Körperoberfläche verteilt werden, lassen sich lokale Unterschiede in der Repolarisation auf der Körperoberfläche darstellen.[36] Es wurde eine erhebliche Variation der QT-Intervalle bei der Erregungsrückbildung gezeigt,[113] und diese abnormalen Repolarisationsmuster wurden mit dem Long QT-Syndrom[37] sowie malignen Arrhythmien in Verbindung gebracht.[68] Parallel entdeckten *Cowan et al.*, daß die QT-Zeiten einer Herzaktion bei Postinfarktpatienten auf einem 12-Kanal EKG deutlich mehr variierten als die einer gesunden Kontrollgruppe, und die Ergebnisse ähnlich denen des sehr aufwendigen BSPM waren .[29] *Day* prägte 1990 den Begriff der QT-Dispersion.[34] Er erbrachte auch Nachweise einer Korrelation zwischen dem Ausmaß der Dispersion und dem Auftreten von kardialen Ereignissen bei Long QT-Patienten. Die Ergebnisse wurden von *Linker* [100] und *Priori et al.* 1994 bestätigt.[149]

Aufgrund der verstreuten Studienteilnehmer und dem Vorherrschen von 6-Kanal EKG-Geräten hielten wir uns an diese Maßgaben des klinischen Alltags. *Priori et al.* fanden in der retrospektiven Auswertung ihrer Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied zwischen der QT-Dispersion, gemessen im 12-Kanal EKG gegenüber Messungen in den Brustwandableitungen V1-V6 .[149] Auch andere Studien zeigten die Aussagekraft der präkordialen QT-Dispersionsmessung,[65,248] so daß man nach Batchvarov davon ausgehen kann, „daß die klinischen Ergebnisse der QT-Dispersion,..., auch in den präkordialen Ableitungen gefunden werden können.“[6]

Wir fanden bei symptomatischen Long QT-Patienten mit positivem Genbefund eine erhöhte Dispersion der Repolarisation gegenüber der gesunden Kontrollgruppe, nicht aber gegenüber den asymptomatischen Long QT-Patienten mit positivem Genbefund. Der Unterschied zwischen den Gruppen war – obgleich ein Trend erkennbar war – nicht signifikant. Beide Gruppen unterschieden sich hierbei in den Brustwandableitungen mehr als in den Extremitätenableitungen.

Erst jetzt, durch die Möglichkeit der Genanalyse, können die asymptomatischen Patienten mit Herzgesunden verglichen werden. Vor der „molekulargenetischen Ära“ war die Abgrenzung dieser beiden Gruppen voneinander Gegenstand großer diagnostischer Unsicherheit. Die QT-Dispersion scheint aber nur eingeschränkt die Differenzierung von asymptomatischen Genträgern und Herzgesunden zu ermöglichen. Damit dürfte sie auch nicht wesentlich zur Unterscheidung dieser beiden Gruppen bei den Familien ohne Genbefund (ca. 25%) beitragen. Eine erst kürzlich veröffentlichte Untersuchung, in der die QT-Dispersion asymptomatischer KCNQ1- und HERG-Genträger mit der nicht betroffener Familienangehöriger verglichen wurde, kommt zu ähnlichen Ergebnissen: Nur ein neu eingeführter Repolarisationsparameter, das QT-Produkt (QT_c Mittel aller Ableitungen x (QT_{max} –QT_{min}) x 1000) erbrachte einen signifikanten Unterschied. Sämtliche Parameter wie QT_{max} –QT_{min} und JT_{max} –JT_{min} etc. blieben nicht signifikant.[114]

Das beste Unterscheidungskriterium unserer Untersuchung war kein Dispersionsparameter, sondern die QT_c-Zeit. Sie zeigte signifikante Differenzen zwischen allen 3 Gruppen.

Beta-Blocker scheinen die QT-Dispersion zu senken. Zwar fand *Linker* keinen Unterschied zwischen der Dispersion von Long QT-Patienten mit- oder ohne Beta-Blocker Therapie,[100] aber mehrere andere Studien zeigten einen Unterschied auf: *Stramba-Biadale* untersuchte 14 Neugeborene mit congenitaler QT-Verlängerung und fand eine Reduktion der QT-Dispersion durch Beta-Blocker Gabe.[206] Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit chronischen Herz-versagen[18] bzw. dilatativer Kardiomyopathie gefunden.[49] Dokumentiert ist auch eine Verminderung der Dispersion bei Long QT-Patienten nach linksseitiger Sympathektomie.[149,135]

Die meisten unserer symptomatischen Long QT-Patienten (15 von 18; 83%) und ein Teil der asymptomatischen Genträger (3 von 9; 33%) nahmen zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung Beta-Blocker. Diese ungleiche Verteilung der Medikamenteneinnahme könnte durchaus den Unterschied zwischen beiden Gruppen nivelliert haben. Die oben erwähnte Gruppe von *Moennig* et al. fand einen signifikanten Unterschied zwischen der Dispersion symptomatischer- und asymptomatischer KCNQ1- und HERG-Genträger. Die von dieser Gruppe ausgewerteten EKGs waren ohne Beta-Blockade entstanden.[114] Aufgrund der geringen Zahl von betablockerfreien Patienten in Gruppe 1 konnte keine Auswertung mit dieser Untergruppe allein erfolgen. Ein Vergleich der Kontrollgruppe mit den asymptomatischen Genträgern unter Ausschluß der 3 Patienten mit Beta-Blockern erbrachte eine Verstärkung der Tendenz aber keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen.

Der Fragestellung, ob Long QT-Patienten mit Synkopen unter Beta-Blockern (Beta-Blocker Nonresponder) gegenüber Beta-Blocker Respondern eine erhöhte QT-Dispersion hatten, konnten wir aufgrund geringer Betroffenenzahlen nur anhand von Fallstudien nachgehen.

Eine KCNQ1-Patientin, die später unter Beta-Blockade verstarb, hatte eine deutlich höhere Dispersion als der Durchschnitt der symptomatischen LQT-Patienten. Ein bis dahin asymptomatischer HERG-Patient ohne Beta-Blockade, der kurze Zeit nach der EKG-Aufzeichnung plötzlich verstarb, hatte eine QT-Dispersion, die niedriger als der Durchschnitt der herzgesunden Kontrollgruppe lag. Dieses Ergebnis deckt sich mit *Moennig et al.*, die bei symptomatischen KCNQ1- und HERG-Patienten keine höhere Dispersion als in der Gruppe der Patienten mit Herzstillstand fanden.[114] Dagegen berichtet *Priori et al.*, daß ehedem symptomatische LQT-Betroffene, die als Beta-Blocker Nonresponder eingestuft wurden, eine signifikant höhere Dispersion als diejenigen aufwiesen, die unter Beta-Blockern keine Synkopen mehr hatten.[149]

Sollte die Dispersionsauswertung klinisch anwendbar werden, so müßten auch Grenzwerte für eine „normale“ Dispersion existieren bzw. Werte benannt werden, die auf eine erhöhte Gefahr für drohende Arrhythmien schließen lassen. Die bisher gefundenen Werte unterscheiden sich stark voneinander.

Der beschriebene „normale" QT-Dispersions-Bereich reicht von 10 bis 71 ms.[106] Unsere Kontrollpatienten hatten eine QT-Dispersion ($QT_{max} - QT_{min}$) von durchschnittlich 43 ±15 ms in den Brustwand- und 42 ±12 ms in den Extremitäten-Ableitungen. Generell scheinen QT-Dispersionswerte von über 50 ms abnormal zu sein.[103] *Priori* und *Day* schlagen eine Schwelle von 100 ms vor, um Hochrisikopatienten zu erfassen.[34,149] Unsere Patienten mit rezidivierenden Synkopen unter Beta-Blockern hatten im Durchschnitt QT-Dispersionswerte ($QT_{max} - QT_{min}$) von 124ms, allerdings war auch, wie beschrieben, ein HERG-Patient mit einer Dispersion von 40 ms darunter, der kurz später an einer Herzattacke verstarb. Die Patienten mit erlittenem Herzstillstand in der Untersuchung von *Moennig et al.* hatten QT-Dispersionswerte von 57,5 ms (Jt_{max} - JT_{min} 69,6 ms), was den Werten unserer asymptomatischen Patienten und denen der Therapieresponder von *Priori et al.* entspricht.[114,149]

Dazu ist Kritik an der klinischen Zuverlässigkeit der Messergebnisse geäußert worden.[6,207] Dies betrifft sowohl die Abweichung der Untersucher voneinander (Interobserver Variability), als auch die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse durch denselben Untersucher (Intraobserver Variability). *Kautzner et al.* fanden eine Interobserver Variability der QT-Dispersion von 28% - 33% und eine Intraobserver Variability von 25%-35%, spätere Untersuchungen der gleichen Gruppe ergaben noch höhere Abweichungen (31%-35% bzw. 34%-43%)[83,82] Andere Studien, die beträchtliche Variabilitäten der Messenden aufzeigten folgten.[16,60,239]

Es war nicht Ziel unserer Studie, die Interobserver Variabilität der QT-Dispersion näher zu untersuchen. Daher nahmen wir für die Berechnung der Dispersion nur die Werte des Untersuchers als Grundlage, der von den 3 Messenden der Konstanteste war. Die QT- und JT-Strecken Meßwerte unserer 3 Untersucher wichen um 4,6% bzw. 5,4% voneinander ab. Diese Abweichung in den einzelnen Messstrecken wurde auch in der oben erwähnten Untersuchung von *Kautzner et al.* gemessen. Die Interobservervariablility der (aus diesen Messstrecken ermittelten)QT-Dispersion in dieser Studie betrug dann 31-35%.[82]

Zwar gab es auch Untersuchungen mit geringerer Messvariabilität,[62,217] aber die Frage muß gestellt werden, ob die Dispersion nicht nur das Ergebnis der Meßvarianzen ist. Dies führte zusammen mit anderen Einwänden gegen das grundlegende Konzept der QT-Dispersion dazu daß *Rautaharju* die QT-Dispersion als die „größte Täuschung der Elektrokardiographie der 90er Jahre" bezeichnete.[154] Auch *Surawicz* meint, daß das Verfahren noch nicht zur praktischen Anwendbarkeit geeignet ist.[207]

Das Hauptproblem der QT- bzw. JT-Messung bzw. der Hauptgrund für die differierenden Ergebnisse ist das Ende der T-Welle. Die Festlegung des Endes der T-Welle bzw. die Abgrenzung von den sog. TU-Verschmelzungen ist ein Thema, das viele Autoren beschäftigt hat.[96,121,208] Auch neuere Forschungsergebnisse geben keine eindeutige Antwort. Ergebnisse aus der Arbeit von *Shimizu* und *Antzelevitch* an dem experimentellen Long QT-Tiermodell deuten an, daß ein scheinbarer TU-Komplex im Oberflächen-EKG in Wirklichkeit nur eine verlängerte, biphasische T-Welle mit einem unterbrochenen auf- oder ab-

steigenden Schenkel ist.[244] Andererseits konnte *Zhang* bei KCNQ1-Patienten nachweisen, daß die T-Wellen und U-Wellen unterschiedlich auf Isoproterenol-infusionen reagierten, und somit wohl doch unterschiedliche elektrophysiologische Phänomene darstellen.[252]

Die von uns gewählten Messpunkte entstanden aus dem besonderen T-Wellen Bild der Long QT-Patienten, das sich nicht nur anhand von quantitativen Repolarisationsparametern, sondern auch in morphologischen Besonderheiten von dem T-Wellen Bild der gesunden Normalbevölkerung unterscheidet. So fragt auch letztendlich *Garson*, ob es „nicht ein semantischer Unterschied ist, ob man von T- oder U-Wellen spricht, zeigen doch sowohl lange QT-Zeiten als auch hohe U-Wellen etc., daß eine Störung der Repolarisation vorliegt." [58] *Batchvarov* ist der Ansicht „daß eine spät auftretende Welle, ob sie nun U- oder T2-Welle genannt wird, nicht ignoriert werden sollte, da sie einen wesentlichen Teil des Myokards repräsentiert." [6] Dennoch können unterschiedliche Interpretationen durch verschiedene Untersucher zu wesentlichen Veränderungen der Messwerte führen, und in der Dispersionsauswertung potenzieren sich dann die Interpretationsunterschiede zwischen den Untersuchern.

Bei allen unzweifelhaft vorhandenen Zusammenhängen zwischen erhöhten Dispersionswerten und kardialen Arrhythmien im Long QT-Syndrom scheint die Messung der QT-Dispersion noch nicht praktikabel zu sein. In Anbetracht dieser Fakten, dieser „vielleicht unüberwindbaren Schwierigkeiten" [207] sucht man nach zuverlässigeren Alternativen, die vielleicht in der oben erwähnten Principal Component Analyse,[147] der transmuralen Dispersion der Repolarisation (die ihr Äquivalent in der T_{peak}- QT-Zeit hat)[193-195,210] oder der „Voltage Dispersion" [6,8] liegen könnten.

5.6 Begrenzung der Studie

Die Anzahl der Patienten war, bedingt durch die niedrige Prävalenz der Erkrankung, begrenzt. Die alters- und geschlechtsgleiche Kontrollgruppe wurde nicht genetisch untersucht. Es könnten Polymorphismen auf den untersuchten Genorten existieren, die zusammen mit entsprechenden Medikamenten auf die Repolarisation einwirken. Sie wurden bisher nur vereinzelt beschrieben und die Kontrollpatienten nahmen keine potentiell kanalblockierenden Medikamente.

Der Long QT-Diagnostik-Score wurde anhand von KCNQ1-, HERG-, SCN5A - und KCNE1-Familien evaluiert. Bisher unentdeckte Mutationen könnten eine andere klinische Charakteristik aufweisen, so daß sich die gefundenen Ergebnisse nicht darauf übertragen lassen.

Alle Messungen durch Untersucher bieten die Möglichkeit für Interobserver- und Intraobserver Variabilitäten. Wir haben daher für die Auswertung der T-Wellen Morphologie den Median der 3 Untersucher verwendet. Für die Auswertung der Dispersion, bei der es ja auf die Maximal- und Minimalwerte ankommt, nahmen wir die Messwerte des konstantesten Untersuchers, wie von Fleiss vorgeschlagen.[51] Systematische Fehler können dennoch nicht

ausgeschlossen werden. Die Untersucher der EKG-Messungen waren in Unkenntnis des Betroffenen- und Genstatuses. Dennoch kann ein verlängertes QT-Intervall während der Messung erkannt werden.

Die Beobachtungen der therapeutischen Effektivität der Beta-Blocker bei unseren Long QT-Patienten sind retrospektiv. Dosierung sowie Art der Beta-Blocker wurden hierbei nicht berücksichtigt. Auch kann eine mangelnde Compliance, die eventuell zu den Synkopen unter Beta-Blockade geführt haben mag, nicht ausgeschlossen werden. 12 der 13 genotypisierten Indexpatienten und 7 der 16 Familienangehörigen mit Genbefund nahmen zur Zeit der EKG-Registrierung Beta-Blocker. Beta-Blocker reduzieren die QT_c-Dauer und die Herzfrequenz.[130] Da die Kontrollgruppe keine Beta-Blocker einnahmen, war hier eine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten. Die QT_c-, QT_{peak-c}- und $T_{duration-c}$-Zeiten der LQT-Patienten waren trotz Beta-Blockade signifikant größer als die der Kontrollpatienten. Ob ein Einfluß auf $QT_{onset-c}$ oder $T_{amplitude}$ vorlag konnte, nicht bestimmt werden. In einer anderen Untersuchung der T-Wellen Morphologie erbrachte ein Ausschluß von der 8 (von 76) Beta-Blocker einnehmenden Patienten nur einen vernachlässigbaren Unterschied.[129] Die Herzfrequenz der KCNQ1-Gruppe (8 von 13 nahmen Beta-Blocker) und ihrer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe war identisch (76,0 vs. 76,3 s/min). Die Herzfrequenz der HERG-Patienten (10 von 11 nahmen Beta-Blocker) war niedriger als die der Kontrollgruppe (65,3 vs. 77,3 s/min; *P=0,05*), und auch niedriger als die der KCNQ1-Patienten bei einem höheren Altersdurchschnitt (HERG 38,1J vs. KCNQ1 24,9 J).

Es stellt sich die Frage, inwieweit auch eine Verzerrung der Ergebnisse durch ein unterschiedliches Ansprechen der verschiedenen Genotypen auf Beta-Blocker vorliegen kann. *Moss et al.* fanden weder bei HERG- noch bei KCNQ1-Patienten eine signifikante Verkürzung der QT_c-Zeiten unter Beta-Blockern. Auch *Shimizu et al.* berichten über eine gleiche QT_c-Reduktion durch Beta-Blocker in den experimentellen KCNQ1-, HERG- und SCN5A- Modellen. Ein denkbarer Effekt könnte somit eine Verlängerung der nicht frequenzkorrigierten QT- und JT-Zeit bei den HERG-Patienten gegenüber der KCNQ1-Gruppe aufgrund einer angenommenen Herzfrequenzverlangsamung sein.

Beta-Blocker können sich auch auf die Morphologie der T-Welle auswirken, wobei die Berichte hier widersprüchlich sind. *Dausse* fand gekerbte T-Wellen „notched T waves“ unabhängig von Beta-Blockereinnahme der Patienten,[32] *Malfatto* fand eine – allerdings nicht signifikante – Reduktion dieser Kerben bei den Patienten unter Beta-Blockade.[105] (Bekannt ist der Einfluß von Serumkalium[28] und Kanalöffnern wie Nicorandil[24]). Zwei unserer KCNQ1-Patienten hatten gekerbte T-Wellen, ein Patient davon nahm Beta-Blockern, der andere nicht. Der einzige HERG-Patient ohne Beta-Blockade hatte keine T-Wellen Besonderheiten. Der Einfluß der Beta-Blocker auf die Ergebnisse der QT-Dispersion wurde dort besprochen.

6 Zusammenfassung

In den letzten Jahren deuteten Berichte darauf hin, daß Long QT-Patienten mit Mutationen auf dem gleichen Genort auch Ähnlichkeiten in ihrem klinischen Erscheinungsbild haben. Diese phänotypischen Gemeinsamkeiten erstreckten sich auf die T-Wellen Morphologie, die Anfallsanamnese, Schwere und Häufigkeit der Anfälle, sowie das Ansprechen auf Beta-Blocker. Eine Bestätigung dieser genortspezifischen Charakteristika könnte zum einen die Früherkennung der Genotypen, und damit das genetische Screening vereinfachen, zum anderen eine genortangepasste Therapie ermöglichen. Durch die Früherkennung der arrhythmogenen Gefährdung der LQT-Patienten könnte eine weitere Individualisierung im therapeutischen Vorgehen erfolgen.

Zur Überprüfung der Genotyp-Phänotypkorrelationen untersuchten wir 19 Familien mit Long QT-Syndrom. In der ersten Stufe der Studie wurden die Genorte KCNQ1, HERG, SCN5A, KCNE1 und KCNE2 molekulargenetisch analysiert. 1996-1998 wurden die damals veröffentlichten Bereiche der KCNQ1-, HERG- und SCN5A- Genorte im Institut für medizinische Genetik der LMU München untersucht. Indexpatienten, bei denen keine Mutation auf diesen Genabschnitten gefunden werden konnte, wurden nach Veröffentlichung der weiteren Abschnitte der betreffenden Gene und Entdeckung der Genorte KCNE1 und KCNE2 nachuntersucht. Diese Untersuchungen wurden in der Zeit von 2000-2001 in einem kommerziellen Labor durchgeführt.

In 13 Familien wurden Mutationen gefunden;6 im HERG-Gen, 5 im KCNQ1-Gen, 1 im SCN5A-Gen und 1 im KCNE1-Gen. In der zweiten Stufe wurden die EKGs der identifizierten Genträger aus diesen Familien und einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe ausgewertet. Die quantitativ erfassbaren, frequenzkorrigierten Repolarisationsparameter $QT_{onset\text{-}c}$, $QT_{peak\text{-}c}$, $T_{duration\text{-}c}$, QT_c , JT_c und die absolute Höhe der T-Wellen $T_{amplitude}$ wurden in den Ableitungen II, aVf und V5 von 3 Untersuchern ausgemessen. Die Interobserver Variability wurde berechnet. Qualitative morphologische Besonderheiten wie gekerbte und doppelgipflige T-Wellen („notched T waves“ und „bifid T waves“) und T-Alternans wurden erfasst. Von allen Genträgern wurde eine gründliche Anfallsanamnese erhoben. Die kardialen Ereignisse wurden einer der 4 Triggergruppen „Physische Anstrengung“, „Emotionaler Hintergrund“, „Ruhe“ bzw. „Undefiniert“ zugeordnet. Die QT- und JT-Dispersion wurde bei symptomatischen und nicht symptomatischen LQT-Patienten, sowie einer gesunden Kontrollgruppe in den Brustwandableitungen(BWA) und Extremitäten-ableitungen untersucht. Alle Studienteilnehmer wurden in den Long QT-Diagnostik-Score von *Schwartz* eingestuft, und diese Ergebnisse mit denen der molekulargenetischen Untersuchung verglichen.

KCNQ1-Patienten (n=13) hatten im Vergleich zu Herzgesunden (n=13) breitere, meist später einsetzende T-Wellen mit späterem Gipfel (Abl.II: $T_{duration\text{-}c}$, $QT_{onset\text{-}c}$; $P<0{,}05$ $QT_{peak\text{-}c}$, $P<0{,}005$). HERG-Patienten (n=11) hatten gegenüber Gesunden (n=11) längere, niedrigere T-Wellen mit normalem Beginn und späterem Gipfel (Abl.II: $T_{duration\text{-}c}$, $T_{amplitude}$, $P<0{,}05$; $QT_{onset\text{-}c}$, $P=1$; $QT_{peak\text{-}c}$, $P<0{,}05$). Die QT_c-und JT_c-Zeiten der LQT-Patienten waren signifikant verlängert. In den Ableitungen aVf und V5 waren die Charakteristika ähnlich. Diese quantitativ erfassten T-Wellen Muster zeigten Überlappungen zwischen den unterschied-

lichen Genotypen und große Varianzen innerhalb eines Genotyps. HERG-Patienten hatten gegenüber der KCNQ1-Gruppe früher einsetzende, abgeflachte, verlängerte T-Wellen mit einem späten Gipfel. Bei statistischer Analyse wurde jedoch kein Signifikanzniveau erreicht. Die T-Wellen der KCNE1-Patienten (n=3) setzten später als die der KCNQ1-Patienten ein, die Amplitudenhöhe und QT_c-Zeit waren ähnlich. Die kürzesten Repolarisationszeiten, und bei relativ spätem Beginn die kürzeste Wellendauer, fanden wir bei den SCN5A-Patienten (n=2).

Auf der Basis der erhobenen quantitativen T-Wellenparameter war eine Vorhersage des mutierten Genorts nicht durchführbar.

Die qualitative T-Wellen Morphologie ermöglichte eine Unterscheidung von HERG- und KCNQ1-Patienten, die zusammen ca. 90% aller LQT-Genträger darstellen. 72,8% der HERG-Patienten (n=11) hatten in den EKGs gekerbte und zweigeteilte, doppelgipflige T-Wellen gegenüber nur 15,4% bei den KCNQ1-Patienten (n=13; $P<0,02$). In 5 der 6 HERG Familien (83%), aber nur in 1 von 5 KCNQ1-Familien (20%) konnte mindestens ein Genträger mit dieser Charakteristik identifiziert werden. Auch die KCNE1-Patienten zeigten dieses Muster nicht, eine SCN5A-Patientin hatte doppelgipflige T-Wellen. Ein T-Alternans trat nur bei 2 von 29 Patienten auf.

Diese morphologischen T-Wellen Besonderheiten kombiniert mit einigen quantitativen Charakteristika könnten für eine Vorauswahl zur Fokussierung des molekulargenetischen Screenings geeignet sein.

Die Untersuchung der QT- bzw. JT-Dispersion zeigte eine erhöhte Dispersion der symptomatischen LQT-Patienten (n=20) gegenüber der Kontrollgruppe (n=16), nicht aber gegenüber den asymptomatischen LQT-Patienten (n=9). Der Unterschied zwischen den asymptomatischen Genträgern und der Kontrollgruppe ließ einen Trend erkennen, war aber nicht signifikant. In 2 Fallstudien von an plötzlichem Herztod verstorbenen Patienten wies eine Patientin sehr hohe Dispersionswerte auf, der andere Patient lag im Bereich der herzgesunden Kontrollgruppe.

Die QT-Dispersion erscheint für die Risikostratifizierung von LQT-Patienten nur eingeschränkt geeignet. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Symptomatik und Dispersion, eine Anfallsvorhersage im Einzelfall scheint nicht möglich. Ein Problem der Methode bleibt auch die hohe Variabilität der Messergebnisse durch verschiedene Untersucher. Die Abweichung unserer Untersucher betrug 4,6% (QT) und 5,4% (JT), was auf eine Variabilität der Dispersionwerte von über 20% schließen lässt. Dazu sind eine fragliche Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und das Fehlen von Normalwerten als Kritikpunkte anzuführen.

Durch den Long QT-Diagnostik-Score wurden von den 30 LQT-Genträgern 27 (90%) mit einem Score von ≥4 Punkte in die Gruppe mit einer hohen LQT-Wahrscheinlichkeit eingestuft. 3 (10%) wurden in die mittlere Wahrscheinlichkeitsstufe (2-3 Punkte) eingeordnet. Bei einem Score von 4 als Grenzwert zwischen Betroffenen und nicht Betroffenen liegt die Sensitivität bei 90% und die Spezifität bei 97,5%. Schwierig bleibt eine Unterscheidung von asymptomatischen Genträgern (n=9) und nicht betroffenen Angehörigen mit grenzwertiger QT_c-Zeit ≥450 ms (n=10). Bei 4 Punkten als Cut off liegt die Sensitivität bei 67% bei einer

Spezifität von 94%. Bei 3 Punkten steigt die Sensibilität zwar auf 89%, aber die Spezifität sinkt auf 30%.

Der Score kann ein wertvolles Hilfsmittel in der Diagnosestellung bei Mitglieder von LQT-Familien ohne Genbefund darstellen. Eine Einstufung der Borderline-Patienten bleibt dennoch schwierig.

Die Anfallsmuster der HERG- und KCNQ1-Patienten unterschieden sich deutlich. Für KCNQ1-Patienten mit Synkopen (n=9) war körperliche Anstrengung mit 58% der hauptsächliche Auslöser und für 44% der Patienten auch der einzige Auslöser für kardiale Anfälle. HERG-Patienten (n=9) hatten nur in 7% der Fälle mit physischem Stress assoziierte Synkopen ($P<0,01$). Einige waren sportlich sehr aktiv. Bei ihnen dominierten Anfälle mit emotionalem Hintergrund (40% vs. KCNQ1 25% ; $P=0,68$), und in Ruhe (27% vs. KCNQ1 0% ; $P=0,1$). Als spezifische Trigger konnten akustische Auslöser bei HERG-Patienten in 33%, (KCNQ1 0% $P=0,072$) und Schwimmen bei KCNQ1-Patienten in 22% (HERG 0% $P=0,475$) identifiziert werden. Die HERG-Patienten hatten mehr Synkopen unter Beta-Blockerschutz (45% vs. KCNQ1 14%; $P=0,18$) und es wurde öfter eine weitergehende Therapie durchgeführt (45% vs. KCNQ1 14%; $P=0,009$). Auffällig war das Wiederauftreten von kardialen Ereignissen nach einem z.T. jahrzehntelangen symptomfreien Intervall. Betroffen waren v.a. weibliche Patienten. 3 der 4 Betroffenen mussten defibrilliert oder reanimiert werden.

Die in dieser Studie gefundenen Resultate können in der klinischen Behandlung von LQT-Patienten hilfreich sein. Die Zusammenhänge zwischen Genotyp und bevorzugten bzw. spezifischen Auslösern für kardiale Ereignisse bieten einen Anhaltspunkt für eine individuelle genortabhängige Therapie. KCNQ1-Patienten sollten körperliche Anstrengung meiden, HERG-Patienten scheinen körperliche Anstrengung bzw. Sport in Maßen gut zu tolerieren. Durch welche Mittel ein Schutz vor einer stärkeren emotionalen Reaktion erreicht werden kann, bleibt unklar. Beta-Blocker stellen für diese Genotypen die Standardtherapie dar und unterdrücken die Anfälle bis auf bedauerliche Einzelfälle gut. Bei Risikopatienten sollten aber auch andere Therapiemöglichkeiten wie LCSD, Herzschrittmacher oder ein Defibrillator in Betracht gezogen werden. Wichtig erscheint uns eine Beta-Blocker Therapie auch für momentan symptomfreie Patienten, die schon einmal Synkopen hatten, da es zu einer erneuten, massiv verstärkten Symptomatik kommen kann.

Die Tatsache, daß das Ausmaß der Symptomatik unserer LQT-Familien von dem anderer beschriebener Familien mit identischen Mutationen oft deutlich differierte, zeigt zusammen mit der hohen intrafamiliären Variabilität der Symptome, daß noch weitere, bisher unbekannte Cofaktoren für die klinische Ausprägung des Long QT-Syndroms vorhanden sind.

Der Verlauf dieser Studie hat uns gezeigt, wie sehr Eltern mit einer gesicherten molekulargenetischen Diagnose und darauf aufbauenden Therapieempfehlungen geholfen werden kann. Weitere Anstrengungen sind daher nötig, um die übrigen, dem Long QT-Syndrom zugrunde liegenden Genorte zu entdecken und weitere mutationsspezifische Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten zu finden.

7 Literaturverzeichnis

1. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*. 1999;97:175-87.
2. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:1088-94.
3. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, Burashnikov A, Di Diego J, Saffitz J, Thomas GP. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart [see comments]. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:1124-52.
4. Aydar E, Palmer C. Functional characterization of the C-terminus of the human ether-a-go- go-related gene K(+) channel (HERG). *J Physiol*. 2001;534:1-14.
5. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. K(V)LQT1 and lsK (minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current [see comments]. *Nature*. 1996;384:78-80.
6. Batchvarov V, Malik M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000;42:325-44.
7. Bazett H. An analysis of the time relations of electrocardiogramms. *Heart*. 1920;7:353-367.
8. Behrens S, Li C, Knollmann BC, Franz MR. Dispersion of ventricular repolarization in the voltage domain. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:100-7.
9. Benhorin J, Kalman YM, Medina A, Towbin J, Rave-Harel N, Dyer TD, Blangero J, MacCluer JW, Kerem BS. Evidence of genetic heterogeneity in the long QT syndrome [letter; comment]. *Science*. 1993;260:1960-2.
10. Benhorin J, Merri M, Alberti M, Locati E, Moss AJ, Hall WJ, Cui L. Long QT syndrome. New electrocardiographic characteristics [see comments]. *Circulation*. 1990;82:521-7.
11. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George AL, Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia [see comments]. *Nature*. 1995;376:683-5.
12. Benson DW, MacRae CA, Vesely MR, Walsh EP, Seidman JG, Seidman CE, Satler CA. Missense mutation in the pore region of HERG causes familial long QT syndrome. *Circulation*. 1996;93:1791-5.
13. Berthet M, Denjoy I, Donger C, Demay L, Hammoude H, Klug D, Schulze-Bahr E, Richard P, Funke H, Schwartz K, Coumel P, Hainque B, Guicheney P. C-terminal HERG mutations: the role of hypokalemia and a KCNQ1- associated mutation in cardiac event occurrence. *Circulation*. 1999;99:1464-70.
14. Berul CI, Sweeten TL, Dubin AM, Shah MJ, Vetter VL. Use of the rate-corrected JT interval for prediction of repolarization abnormalities in children. *Am J Cardiol*. 1994;74:1254-7.
15. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, van Langen IM, Tan-Sindhunata G, Bink-Boelkens MT, van Der Hout AH, Mannens MM, Wilde AA. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res*. 1999;85:1206-13.
16. Bhullar H, Chia P, Ong Kea. Assessment of inter-observer and intra-observer variability in the measurement of QT dispersion. *IEEE Comput Cardiol*. 1996:297-300.
17. Bianchi L, Shen Z, Dennis AT, Priori SG, Napolitano C, Ronchetti E, Bryskin R, Schwartz PJ, Brown AM. Cellular dysfunction of LQT5-minK mutants: abnormalities of IKs, IKr and trafficking in long QT syndrome. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1499-507.
18. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurray JJ, Struthers AD. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart*. 1999;81:297-302.

19. Brandau O. SJ, Maier E., Brotherr S., Meitinger T., Döhlemann C. SSCP analysis of KVLQT and HERG in 17 patients with long QT syndrome (LQTS). *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(8):2133 (Abstract).
20. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-6.
21. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:293-6.
22. Chen Q, Zhang D, Gingell RL, Moss AJ, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Kehoe E, Robinson JL, Schulze-Bahr E, Wang Q, Towbin JA. Homozygous deletion in KVLQT1 associated with Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Circulation*. 1999;99:1344-7.
23. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1-12.
24. Chinushi M, Aizawa Y, Furushima H, Inuzuka H, Ojima K, Shibata A. Nicorandil suppresses a hump on the monophasic action potential and torsade de pointes in a patient with idiopathic long QT syndrome. *Jpn Heart J*. 1995;36:477-81.
25. Chouabe C, Neyroud N, Richard P, Denjoy I, Hainque B, Romey G, Drici MD, Guicheney P, Barhanin J. Novel mutations in KvLQT1 that affect Iks activation through interactions with Isk. *Cardiovasc Res*. 2000;45:971-80.
26. Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, Rayos GH, Wilson JR, Roden DM. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation*. 1997;96:2149-54.
27. Christiansen M, Larsen, L.A., Andersen, P.S. *The Long QT Syndrom Database.* http://www.ssi.dk/en/forskning/lqtsdb/lqtsdb.htm
28. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strelich KR, Sanguinetti MC, Green LS, Keating MT, Mason JW. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium [see comments]. *Circulation*. 1996;94:1018-22.
29. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, Tansuphaswadikul S, Campbell RW. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol*. 1988;61:83-7.
30. Curran M, Atkinson D, Timothy K, Vincent GM, Moss AJ, Leppert M, Keating M. Locus heterogeneity of autosomal dominant long QT syndrome. *J Clin Invest*. 1993;92:799-803.
31. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:795-803.
32. Dausse E, Berthet M, Denjoy I, Andre-Fouet X, Cruaud C, Bennaceur M, Faure S, Coumel P, Schwartz K, Guicheney P. A mutation in HERG associated with notched T waves in long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:1609-15.
33. Davignon A RB, Boiselle E. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatric Cardiology*. 1980;1:123-130.
34. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*. 1990;63:342-4.
35. De Ambroggi L, Aime E, Ceriotti C, Rovida M, Negroni S. Mapping of ventricular repolarization potentials in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia: principal component analysis of the ST-T waves. *Circulation*. 1997;96:4314-8.
36. De Ambroggi L, Bertoni T, Locati E, Stramba-Badiale M, Schwartz PJ. Mapping of body surface potentials in patients with the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1986;74:1334-45.

37. De Ambroggi L, Negroni MS, Monza E, Bertoni T, Schwartz PJ. Dispersion of ventricular repolarization in the long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1991;68:614-20.
38. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur*. 1996;59:263-272.
39. Di Segni E, David D, Katzenstein M, Klein HO, Kaplinsky E, Levy MJ. Permanent overdrive pacing for the suppression of recurrent ventricular tachycardia in a newborn with long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 1980;13:189-92.
40. Donger C, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Cruaud C, Bennaceur M, Chivoret G, Schwartz K, Coumel P, Guicheney P. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation*. 1997;96:2778-81.
41. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta- blockers and continuous pacing. *Circulation*. 1999;100:2431-6.
42. Duggal P, Vesely MR, Wattanasirichaigoon D, Villafane J, Kaushik V, Beggs AH. Mutation of the gene for IsK associated with both Jervell and Lange- Nielsen and Romano-Ward forms of Long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;97:142-6.
43. Dun W, Jiang M, Tseng GN. Allosteric effects of mutations in the extracellular S5-P loop on the gating and ion permeation properties of the hERG potassium channel. *Pflugers Arch*. 1999;439:141-9.
44. Eldar M, Griffin JC, Van Hare GF, Witherell C, Bhandari A, Benditt D, Scheinman MM. Combined use of beta-adrenergic blocking agents and long-term cardiac pacing for patients with the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:830-7.
45. El-Sherif N, Caref EB, Chinushi M, Restivo M. Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1415-23.
46. el-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res*. 1996;79:474-92.
47. El-Sherif N, Chinushi M, Caref EB, Restivo M. Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis of ventricular tridimensional activation patterns. *Circulation*. 1997;96:4392-9.
48. el-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes [see comments]. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:91-110.
49. Fesmire SI, Marcoux LG, Lyyski DS, Sprague MK, Kennedy HL, Eichhorn EJ. Effect of selective versus nonselective beta blockade on QT dispersion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;84:350-4, A9.
50. Ficker E, Thomas D, Viswanathan PC, Dennis AT, Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Wible BA, Kaufman ES, Iyengar S, Schwartz PJ, Rudy Y, Brown AM. Novel characteristics of a misprocessed mutant HERG channel linked to hereditary long QT syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H1748-56.
51. Fleiss JL. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York: John Wiley & Sons; 1986.
52. Franqueza L, Lin M, Shen J, Splawski I, Keating MT, Sanguinetti MC. Long QT syndrome-associated mutations in the S4-S5 linker of KvLQT1 potassium channels modify gating and interaction with minK subunits [published erratum appears in J Biol Chem 1999 Aug 27;274(35):25188]. *J Biol Chem*. 1999;274:21063-70.
53. Franz MR, Zabel M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000;42:311-24.
54. Fraser G, Froggatt, P., Murphy, T. Genetical aspects of the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (congenital deafness and electrocardiographic abnormalities). *Ann Hum Genet*. 1964;28:133.

55. Friedmann I, Fraser GR, Froggatt P. Pathology of the ear in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (recessive deafness with electrocardiographic abnormalities). *J Laryngol Otol*. 1966;80:451-70.
56. Gale GE, Bosman CK, Tucker RB, Barlow JB. Hereditary prolongation of QT interval . Study of two families. *Br Heart J*. 1970;32:505-9.
57. Garson A, Jr., Dick Md, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, van Hare GFd, Vetter V, Vick GWd. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients [see comments]. *Circulation*. 1993;87:1866-72.
58. Garson A, Jr., Bricker, J., T. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998:735-788.
59. Garza LA, Vick RL, Nora JJ, McNamara DG. Heritable Q-T prolongation without deafness. *Circulation*. 1970;41:39-48.
60. Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. *Eur Heart J*. 1996;17:1035-9.
61. Groh WJ, Silka MJ, Oliver RP, Halperin BD, McAnulty JH, Kron J. Use of implantable cardioverter-defibrillators in the congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1996;78:703-6.
62. Halle M, Huonker M, Hohnloser SH, Alivertis M, Berg A, Keul J. QT dispersion in exercise-induced myocardial hypertrophy. *Am Heart J*. 1999;138:309-12.
63. Hashiba K. Sex differences in phenotypic manifestation and gene transmission in the Romano-Ward syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;644:142-56.
64. Heinecker R, Gonska B-D. *EKG in Klink und Praxis*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1992:603.
65. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone [see comments]. *Circulation*. 1992;86:1376-82.
66. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Heart*. 1997;77:198-204.
67. Holinski-Feder E WM, Brandau O, Jedele KB, Nore B, Backesjo CM, Vihinen M, Hubbard SR, Belohradsky BH, Smith CI, Meindl A. Mutation screening of the BTK gene in 56 families with X-linked agammaglobulinemia (XLA): 47 unique mutations without correlation to clinical course. *Pediatrics*. 1998;101:276-84.
68. Hubley-Kozey CL, Mitchell LB, Gardner MJ, Warren JW, Penney CJ, Smith ER, Horacek BM. Spatial features in body-surface potential maps can identify patients with a history of sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 1995;92:1825-38.
69. Ishikawa H, Matsushima M, Nagashima M, Osuga A. Screening of children with arrhythmias for arrhythmia development during diving and swimming--face immersion as a substitute for diving and exercise stress testing as a substitute for swimming. *Jpn Circ J*. 1992;56:881-90.
70. Ishikawa K O, H. The clinical significance of a notch on the T wave. *Jpn Circ J*. 1979;43:539-46.
71. Itoh S, Munemura S, Satoh H. A study of the inheritance pattern of Romano-Ward syndrome. Prolonged Q- T interval, syncope, and sudden death. *Clin Pediatr (Phila)*. 1982;21:20-4.
72. Itoh T, Tanaka T, Nagai R, Kamiya T, Sawayama T, Nakayama T, Tomoike H, Sakurada H, Yazaki Y, Nakamura Y. Genomic organization and mutational analysis of HERG, a gene responsible for familial long QT syndrome. *Hum Genet*. 1998;102:435-9.
73. Itoh T, Tanaka T, Nagai R, Kikuchi K, Ogawa S, Okada S, Yamagata S, Yano K, Yazaki Y, Nakamura Y. Genomic organization and mutational analysis of KVLQT1, a gene responsible for familial long QT syndrome. *Hum Genet*. 1998;103:290-4.

74. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1988;31:115-72.
75. Jervell A. Surdocardiac and related syndromes in children. *Adv Intern Med*. 1971;17:425ff.
76. Jervell A, Lange-Nielsen, F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54:59-68.
77. Jiang C, Atkinson D, Towbin JA, Splawski I, Lehmann MH, Li H, Timothy K, Taggart RT, Schwartz PJ, Vincent GM, et al. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity [see comments]. *Nat Genet*. 1994;8:141-7.
78. Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K+ current by dofetilide. *Circ Res*. 1993;72:75-83.
79. Kambouris NG, Nuss HB, Johns DC, Tomaselli GF, Marban E, Balser JR. Phenotypic characterization of a novel long-QT syndrome mutation (R1623Q) in the cardiac sodium channel. *Circulation*. 1998;97:640-4.
80. Kanters JK, Larsen LA, Orholm M, Agner E, Andersen PS, Vuust J, Christiansen M. Novel donor splice site mutation in the KVLQT1 gene is associated with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:620-4.
81. Katagiri-Kawade M, Ohe T, Arakaki Y, Kurita T, Shimizu W, Kamiya T, Orii T. Abnormal response to exercise, face immersion, and isoproterenol in children with the long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:2128-34.
82. Kautzner J, Gang Y, Kishore R, al. e. Interobserver reproducibility of QT interval measurement and QT dispersion in patientes after acut myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1996;1:363-374.
83. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects [see comments]. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17:928-37.
84. Keating M. Linkage analysis and long QT syndrome. Using genetics to study cardiovascular disease. *Circulation*. 1992;85:1973-86.
85. Keating M, Dunn C, Atkinson D, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Consistent linkage of the long-QT syndrome to the Harvey ras-1 locus on chromosome 11. *Am J Hum Genet*. 1991;49:1335-9.
86. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*. 2001;104:569-80.
87. Klein HO, Levi A, Kaplinsky E, Di Segni E, David D. Congenital long-QT syndrome: deleterious effect of long-term high-rate ventricular pacing and definitive treatment by cardiac transplantation. *Am Heart J*. 1996;132:1079-81.
88. Kyndt FL, G., Chabannes, D., Buisseau, P. Novel RNA splicing mutation in a French Family with the Long QT syndrome 1. *Circ*. 1998:I-457.
89. Larsen LA, Svendsen IH, Jensen AM, Kanters JK, Andersen PS, Moller M, Sorensen SA, Sandoe E, Jacobsen JR, Vuust J, Christiansen M. Long QT syndrome with a high mortality rate caused by a novel G572R missense mutation in KCNH2. *Clin Genet*. 2000;57:125-30.
90. Latham A, Munro, TA.,. Familial myoclonus epilepsy associated with deaf mutism in a family showing other psychobiological abnormalities. *Ann Eugen Lond*. 1937;8:166ff.
91. Lee MP, Ravenel JD, Hu RJ, Lustig LR, Tomaselli G, Berger RD, Brandenburg SA, Litzi TJ, Bunton TE, Limb C, Francis H, Gorelikow M, Gu H, Washington K, Argani P, Goldenring JR, Coffey RJ, Feinberg AP. Targeted disruption of the kvlqt1 gene causes deafness and gastric hyperplasia in mice. *J Clin Invest*. 2000;106:1447-55.
92. Lees-Miller JP, Duan Y, Teng GQ, Thorstad K, Duff HJ. Novel gain-of-function mechanism in K(+) channel-related long-QT syndrome: altered gating and selectivity in the HERG1 N629D mutant. *Circ Res*. 2000;86:507-13.

93. Lees-Miller JP, Duan Y, Teng GQ, Thorstad K, Duff HJ. Novel gain-of-function mechanism in K(+) channel-related long-QT syndrome: altered gating and selectivity in the HERG1 N629D mutant [see comments]. *Circ Res*. 2000;86:507-13.
94. Lehmann MH, Suzuki F, Fromm BS, Frankovich D, Elko P, Steinman RT, Fresard J, Baga JJ, Taggart RT. T wave "humps" as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:746-54.
95. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, Taggart RT, Towbin JA, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:93-9.
96. Lepeschkin E SB. The Measurement of the Q-T Interval of the Electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6:378-388.
97. Li H, Chen Q, Moss AJ, Robinson J, Goytia V, Perry JC, Vincent GM, Priori SG, Lehmann MH, Denfield SW, Duff D, Kaine S, Shimizu W, Schwartz PJ, Wang Q, Towbin JA. New mutations in the KVLQT1 potassium channel that cause long-QT syndrome [see comments]. *Circulation*. 1998;97:1264-9.
98. Li X, Xu J, Li M. The human delta1261 mutation of the HERG potassium channel results in a truncated protein that contains a subunit interaction domain and decreases the channel expression. *J Biol Chem*. 1997;272:705-8.
99. Lin MT, Wu MH, Hsieh FJ, Wang JK, Teng RJ, Tsou KI, Lue HC. Long QT syndrome manifested as fetal ventricular tachycardia and intermittent AV block. *Am J Perinatol*. 1998;15:145-7.
100. Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA, Till J, Camm AJ, Ward DE. Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes. *Am J Cardiol*. 1992;69:634-8.
101. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation*. 1998;97:2237-44.
102. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Demay L, Richard P, Hainque B, Vaksmann G, Klug D, Leenhardt A, Maillard G, Coumel P, Guicheney P. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQt2 (HERG) mutations. *Circulation*. 2001;103:1095-101.
103. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation*. 1998;98:2160-7.
104. Makita N, Shirai N, Nagashima M, Matsuoka R, Yamada Y, Tohse N, Kitabatake A. A de novo missense mutation of human cardiac Na+ channel exhibiting novel molecular mechanisms of long QT syndrome. *FEBS Lett*. 1998;423:5-9.
105. Malfatto G, Beria G, Sala S, Bonazzi O, Schwartz PJ. Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:296-301.
106. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1749-66.
107. Martin AB, Perry JC, Robinson JL, Zareba W, Moss AJ, Garson A, Jr. Calculation of QTc duration and variability in the presence of sinus arrhythmia. *Am J Cardiol*. 1995;75:950-2.
108. McDonald TV, Yu Z, Ming Z, Palma E, Meyers MB, Wang KW, Goldstein SA, Fishman GI. A minK-HERG complex regulates the cardiac potassium current I(Kr). *Nature*. 1997;388:289-92.
109. McKusick VA. *OMIM Database*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/dispomim.cgi?id=604559
110. McLeod KA, Rankin A, Pollock J. Images in cardiology. Growth and the implantable cardioverter defibrillator. *Heart*. 2000;83:277.

111. Meissner F. *Taubstummheit und Taubstummenbildung*. Leipzig und Heidelberg: Winter; 1856:119-120.
112. Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation*. 1989;80:1301-8.
113. Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:625-31.
114. Moennig G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Borggrefe M, Funke H, Toelle M, Kirchhof P, Eckardt L, Assmann G, Breithardt G, Haverkamp W. Clinical value of electrocardiographic parameters in genotyped individuals with familial long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24:406-15.
115. Molnar J, Weiss JS, Rosenthal JE. The missing second: what is the correct unit for the Bazett corrected QT interval? *Am J Cardiol*. 1995;75:537-8.
116. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events [see comments]. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:76-83.
117. Morganroth J. A Symposium: Qtc intervall prolongation: Is it beneficial or harmful? Introduction. *Am J Cardiol*. 1993;72:1B-3B.
118. Morquio L. Sur une maladie infantile et familiale characterisee par des modifications permanentes du pouls, des attaques epileptiformes et la morte subite. *Arch Med Enf*. 1901;4:467.
119. Moss AJ. Clinical management of patients with the long QT syndrome: drugs, devices, and gene-specific therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:2058-60.
120. Moss AJ. Long QT syndrome: more questions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:462.
121. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol*. 1993;72:23B-25B.
122. Moss AJ. Prolonged QT-interval syndromes [published erratum appears in JAMA 1987 Jan 23-20;257(4):487]. *Jama*. 1986;256:2985-7.
123. Moss AJ, Daubert JP. Images in clinical medicine. Internal ventricular defibrillation. *N Engl J Med*. 2000;342:398.
124. Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation*. 1991;84:1524-9.
125. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med*. 1971;285:903-4.
126. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, Vincent GM, Benhorin J, Heilbron EL, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Zhang L, Medina A, Andrews ML, Timothy K. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;84:876-9.
127. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation*. 1985;71:17-21.
128. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson A, Jr., et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136-44.
129. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome [see comments]. *Circulation*. 1995;92:2929-34.
130. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;101:616-23.

131. Motte G, Coumel P, Abitbol G, Dessertenne F, Slama R. [The long QT syndrome and syncope caused by spike torsades]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1970;63:831-53.
132. Murray A, Donger C, Fenske C, Spillman I, Richard P, Dong YB, Neyroud N, Chevalier P, Denjoy I, Carter N, Syrris P, Afzal AR, Patton MA, Guicheney P, Jeffery S. Splicing mutations in KCNQ1: a mutation hot spot at codon 344 that produces in frame transcripts. *Circulation*. 1999;100:1077-84.
133. Nakajima T, Furukawa T, Hirano Y, Tanaka T, Sakurada H, Takahashi T, Nagai R, Itoh T, Katayama Y, Nakamura Y, Hiraoka M. Voltage-shift of the current activation in HERG S4 mutation (R534C) in LQT2 [see comments]. *Cardiovasc Res*. 1999;44:283-93.
134. Nakajima T, Misu K, Iwasawa K, Tamiya E, Segawa K, Matsuo H, Hada K. Auditory stimuli as a major cause of syncope in a patient with idiopathic long QT syndrome. *Jpn Circ J*. 1995;59:241-6.
135. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ. Significance of QT dispersion in the long QT syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000;42:345-50.
136. Neyroud N, Maison-Blanche P, Denjoy I, Chevret S, Donger C, Dausse E, Fayn J, Badilini F, Menhabi N, Schwartz K, Guicheney P, Coumel P. Diagnostic performance of QT interval variables from 24-h electrocardiography in the long QT syndrome. *Eur Heart J*. 1998;19:158-65.
137. Neyroud N, Richard P, Vignier N, Donger C, Denjoy I, Demay L, Shkolnikova M, Pesce R, Chevalier P, Hainque B, Coumel P, Schwartz K, Guicheney P. Genomic organization of the KCNQ1 K+ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome. *Circ Res*. 1999;84:290-7.
138. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Faure S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet*. 1997;15:186-9.
139. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Faure S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome [see comments]. *Nat Genet*. 1997;15:186-9.
140. Nishimura M WY, Toda H. The genesis of bifid T waves; experimental demonstration in isolated perfused rabbit hearts. *Int J Cardiol*. 1984;6:1-14.
141. Ohkuchi A, Shiraishi H, Minakami H, Eguchi Y, Izumi A, Sato I. Fetus with long QT syndrome manifested by tachyarrhythmia: a case report. *Prenat Diagn*. 1999;19:990-2.
142. Overø C, Larsen, L.A., Andersen, P.S., Vuust, J. Christiansen, M. Apparently silent mutation leads to missplicing of human KCNQ1 mRNA in long QT syndrome patient. In: *Research Center of Medical Biotechnology, Scientific Symposium*. Copenhagen; 2000, January 28th.
143. Paulussen A, Yang P, Pangalos M, Verhasselt P, Marrannes R, Verfaille C, Vandenberk I, Crabbe R, Konings F, Luyten W, Armstrong M. Analysis of the human KCNH2(HERG) gene: identification and characterization of a novel mutation Y667X associated with long QT syndrome and a non-pathological 9 bp insertion [In Process Citation]. *Hum Mutat (Online)*. 2000;15:483.
144. Pfeiffer D, Fiehring H, Warnke H, Pech HJ, Jenssen S. Treatment of tachyarrhythmias in a patient with the long QT syndrome by autotransplantation of the heart and sinus node-triggered atrial pacing. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104:491-4.
145. Priori S, Napolitano C, Brown A, al. e. Thr loss of function induced by HERG and KVLQT1 mutations does not correlate with the clinical severtity of the long QT syndrome. *Circulation*. 1998;98:Abstract 457.
146. Priori Sea. The risk of sudden death as first cardiac event in asymptomatic patients with the long QT syndrome. *Circulation*. 1998;98:4074.

147. Priori SG, Mortara DW, Napolitano C, Diehl L, Paganini V, Cantu F, Cantu G, Schwartz PJ. Evaluation of the spatial aspects of T-wave complexity in the long-QT syndrome. *Circulation*. 1997;96:3006-12.
148. Priori SG, Napolitano C, Cantu F, Brown AM, Schwartz PJ. Differential response to Na+ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long-QT syndrome. *Circ Res*. 1996;78:1009-15.
149. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1994;89:1681-9.
150. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999;99:529-33.
151. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. A molecular basis for the therapy of the long QT syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996;89:1185-7.
152. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, De Fusco M, Brown AM, Casari G. A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation*. 1998;97:2420-5.
153. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, Schwartz PJ, Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*. 1998;97:451-6.
154. Rautaharju PM. QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in electrocardiography in the 1990s [letter; comment]. *Circulation*. 1999;99:2477-8.
155. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol*. 1992;8:690-5.
156. Roden DM, Balser JR. A plethora of mechanisms in the HERG-related long QT syndrome. Genetics meets electrophysiology. *Cardiovasc Res*. 1999;44:242-6.
157. Roden DM, Balser JR. A plethora of mechanisms in the HERG-related long QT syndrome. Genetics meets electrophysiology [editorial; comment]. *Cardiovasc Res*. 1999;44:242-6.
158. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation*. 1996;94:1996-2012.
159. Roden DM, Spooner PM. Inherited long QT syndromes: a paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:1664-83.
160. Romano C, Gemme, G., Pongiglione, R. Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica. *Clin Pediatr*. 1963;45:656-683.
161. Rook MB, Alshinawi CB, Groenewegen WA, van Gelder IC, van Ginneken AC, Jongsma HJ, Mannens MM, Wilde AA. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res*. 1999;44:507-17.
162. Saarinen K, Swan H, Kainulainen K, Toivonen L, Viitasalo M, Kontula K. Molecular genetics of the long QT syndrome: two novel mutations of the KVLQT1 gene and phenotypic expression of the mutant gene in a large kindred. *Hum Mutat*. 1998;11:158-65.
163. Salata JJ, Jurkiewicz NK, Wang J, Evans BE, Orme HT, Sanguinetti MC. A novel benzodiazepine that activates cardiac slow delayed rectifier K+ currents. *Mol Pharmacol*. 1998;54:220-30.
164. Sanguinetti MC. Long QT syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism in long QT syndrome type 1 [In Process Citation]. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:710-2.
165. Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, Keating MT. Spectrum of HERG K+-channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia [published erratum appears in

Proc Natl Acad Sci U S A 1996 Aug 6;93(16):8796]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:2208-12.
166. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel [see comments]. *Nature*. 1996;384:80-3.
167. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*. 1995;81:299-307.
168. Satler CA, Vesely MR, Duggal P, Ginsburg GS, Beggs AH. Multiple different missense mutations in the pore region of HERG in patients with long QT syndrome. *Hum Genet*. 1998;102:265-72.
169. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, Wilde AA, Escande D, Mannens MM, Le Marec H. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet*. 1999;23:20-1.
170. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB, Donnelly P, Vergnaud G, Bachner L, Moisan JP, et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet*. 1995;57:1114-22.
171. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Breithardt G. ECG Repolarisation Patterns in Chromosome 7-linked Qt syndrome (LQTS 2) (Letter). *Circulation*. 1996;94:2318-2319.
172. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Wedekind H, Rubie C, Hordt M, Borggrefe M, Assmann G, Breithardt G, Funke H. Autosomal recessive long-QT syndrome (Jervell Lange-Nielsen syndrome) is genetically heterogeneous. *Hum Genet*. 1997;100:573-6.
173. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, Rubie C, Hordt M, Towbin JA, Borggrefe M, Assmann G, Qu X, Somberg JC, Breithardt G, Oberti C, Funke H. KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Nielsen syndrome [letter]. *Nat Genet*. 1997;17:267-8.
174. Schwartz P, Priori S, Napolano S. The Long QT Syndrome. Zipes D, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 1999:788-810.
175. Schwartz P, Stramba-Biadale, M.,. Letter to the Editor. *N Engl J Med*. 1998;339:1162-1163.
176. Schwartz P, Stramba-Biadale, M.,, Zaza A, Locati E, Moss A. Stress and sudden death. The case of the long QT syndrom. *Circulation*. 1991;83:71-80.
177. Schwartz PJ. Gene-specific lethality of arrhythmic events in the long QT syndrome? A message from the International Registry [editorial]. *Eur Heart J*. 1999;20:1137-9.
178. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*. 1985;109:399-411.
179. Schwartz PJ. The idiopathic long QT syndrome: the need for a prospective registry. *Eur Heart J*. 1983;4:529-31.
180. Schwartz PJ, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome [Correspondence]. *N Engl J Med*. 1998;339:1161-1163.
181. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report [see comments]. *Circulation*. 1991;84:503-11.
182. Schwartz PJ, Malliani A. 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. *Am Heart J*. 1975;89:45-50.
183. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782-4.
184. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J*. 1975;89:378-90.
185. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, Richard TA, Berti MR, Bloise R. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long- QT syndrome. *N Engl J Med*. 2000;343:262-7.

186. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS. 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 [see comments]. *Circulation*. 1995;92:3381-6.
187. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome : gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation (Online)*. 2001;103:89-95.
188. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, Grancini F, Marni ED, Perticone F, Rosti D, Salice P. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome [see comments]. *N Engl J Med*. 1998;338:1709-14.
189. Sesti F, Goldstein SA. Single-channel characteristics of wild-type IKs channels and channels formed with two minK mutants that cause long QT syndrome. *J Gen Physiol*. 1998;112:651-63.
190. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization, and torsade de pointes in the long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 1999;32:177-84.
191. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes [see comments]. *Circulation*. 1998;98:2314-22.
192. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:778-86.
193. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential response of transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes to beta-adrenergic agonists and antagonists in three models of the long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 1999;32:150.
194. Shimizu W, Antzelevitch C. Effects of a K(+) channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent torsade de pointes in LQT1, LQT2, and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;102:706-12.
195. Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1997;96:2038-47.
196. Shimizu W, Kamakura S, Ohe T, Kurita T, Takaki H, Aihara N, Shimomura K. Diagnostic value of recovery time measured by body surface mapping in patients with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1994;74:780-5.
197. Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Towbin JA, Shimomura K. Improvement of repolarization abnormalities by a K+ channel opener in the LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;97:1581-8.
198. Shimizu W, McMahon B, Antzelevitch C. Sodium pentobarbital reduces transmural dispersion of repolarization and prevents torsades de Pointes in models of acquired and congenital long QT syndrome [see comments]. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:154-64.
199. Shrivastava IH, Capener CE, Forrest LR, Sansom MS. Structure and dynamics of K channel pore-lining helices: a comparative simulation study. *Biophys J*. 2000;78:79-92.
200. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick M, 2nd. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter- defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation*. 1993;87:800-7.
201. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, Moss AJ, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Keating MT. Spectrum of mutations in long-QT

syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000;102:1178-85.
202. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Keating MT. Genomic structure of three long QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, and KCNE1. *Genomics*. 1998;51:86-97.
203. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness [see comments]. *N Engl J Med*. 1997;336:1562-7.
204. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet*. 1997;17:338-40.
205. Stramba-Badiale M. Are Gender Differences in QTc Present at Birth? *The American Journal of Cardiology*. 1995;75:1277-1278.
206. Stramba-Badiale M, Goulene K, Schwartz PJ. Effects of beta-adrenergic blockade on dispersion of ventricular repolarization in newborn infants with prolonged QT interval. *Am Heart J*. 1997;134:406-10.
207. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:777-84.
208. Surawicz B, Knoebel SB. Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:398-413.
209. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:823-9.
210. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:911-9.
211. Tesson F, Donger C, Denjoy I, Berthet M, Bennaceur M, Petit C, Coumel P, Schwarts K, Guicheney P. Exclusion of KCNE1 (IsK) as a candidate gene for Jervell and Lange- Nielsen syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:2051-5.
212. Theisen K. Untersuchungen zum Syndrom der inhomogenen Repolarisation. In: *I.Medizinische Klinik*. München: Ludwigs-Maximilian Universität; 1975:21-23.
213. Towbin JA, Vatta M, Li H. Genetics of brugada, long QT, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia syndromes. *J Electrocardiol*. 2000;33:11-22.
214. Towbin JA, Wang Z, Li H. Genotype and Severity of Long QT Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:116-121.
215. Tuzcu V. Safety and Efficacy of Pacemaker Therapy in children with Long QT Syndrome. *Circ*. 1998;98:616.
216. Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, Wren C, Taylor JF, Bathen J, Aslaksen B, Sorland SJ, Lund O, Malcolm S, Pembrey M, Bhattacharya S, Bitner-Glindzicz M. IsK and KvLQT1: mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum Mol Genet*. 1997;6:2179-85.
217. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1994;74:1113-8.
218. van den Berg MH, Wilde AA, Robles de Medina EO, Meyer H, Geelen JL, Jongbloed RJ, Wellens HJ, Geraedts JP. The long QT syndrome: a novel missense mutation in the S6 region of the KVLQT1 gene. *Hum Genet*. 1997;100:356-61.
219. Vetter DE, Mann JR, Wangemann P, Liu J, McLaughlin KJ, Lesage F, Marcus DC, Lazdunski M, Heinemann SF, Barhanin J. Inner ear defects induced by null mutation of the isk gene. *Neuron*. 1996;17:1251-64.

220. Vincent GM. The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J*. 1986;112:61-4.
221. Vincent GM, Timothy K, Fox J, Zhang L. The inherited long QT syndrome: from ion channel to bedside. *Cardiol Rev*. 1999;7:44-55.
222. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome [see comments]. *N Engl J Med*. 1992;327:846-52.
223. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999;354:1625-33.
224. Viswanathan PC, Rudy Y. Cellular arrhythmogenic effects of congenital and acquired long-QT syndrome in the heterogeneous myocardium. *Circulation*. 2000;101:1192-8.
225. Viswanathan PC, Rudy Y. Pause induced early afterdepolarizations in the long QT syndrome: a simulation study. *Cardiovasc Res*. 1999;42:530-42.
226. Viswanathan PC, Shaw RM, Rudy Y. Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study. *Circulation*. 1999;99:2466-74.
227. Wang DW, Yazawa K, George AL, Jr., Bennett PB. Characterization of human cardiac Na+ channel mutations in the congenital long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:13200-5.
228. Wang DW, Yazawa K, Makita N, George AL, Jr., Bennett PB. Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels. *J Clin Invest*. 1997;99:1714-20.
229. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Toubin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. 1996;12:17-23.
230. Wang Q, Li Z, Shen J, Keating MT. Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics*. 1996;34:9-16.
231. Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, Schwartz PJ, Keating MT. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1603-7.
232. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:805-11.
233. Wang Z, Tristani-Firouzi M, Xu Q, Lin M, Keating MT, Sanguinetti MC. Functional effects of mutations in KvLQT1 that cause long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:817-26.
234. Ward O. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc*. 1964;54:103-106.
235. Wedekind H, Schulze-Bahr E, Haverkamp W. Gene with gene interaction influences the expressivity in chromosome 11-specific (KVLQT1) long-QT Syndrome in a large German kindred. *Circulation*:I-212; Abstract 1171.
236. Weitkamp LR, Moss, A. J. ,. The long QT (Romano-Ward) syndrome locus, LQT, is probably linked to the HLA loci. (Abstract). *Cytogenet Cell Genet*. 1985;40:775.
237. Weitkamp LR, Moss, A. J., Schwartz, P. J., Locati, E.; Tzivoni, D., Vincent, G. M., Robinson, J., Guttormsen, S. Analysis of HLA haplotypes in long QT syndrome: withdrawal of the preliminary assignment of LQT to the HLA linkage group. (Abstract). *Cytogenet Cell Genet*. 1989;51.
238. Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, Duren DR, Hauer RN, van Langen IM, van Tintelen JP, Smeets HJ, Meyer H, Geelen JL. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG- related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:327-32.
239. Willems J, Abreu-Lima CA, P, van Bemmel J, Brohet C, Degani R, Denis B, Gehring J, Graham I, van Herpen G, Machado H, Macfarlane P, Michaelis J, Moulopoulos S,

Rubel P, Zywietz C. The diagnostic performance of computer programs for theinterpretation of electrocardiograms. *N Engl J Med*. 1991;325:1767–73.
240. Wollnik B, Schroeder BC, Kubisch C, Esperer HD, Wieacker P, Jentsch TJ. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive KVLQT1 K+ channel mutations found in inherited cardiac arrhythmias. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1943-9.
241. Wu Y, MacMillan LB, McNeill RB, Colbran RJ, Anderson ME. CaM kinase augments cardiac L-type Ca2+ current: a cellular mechanism for long Q-T arrhythmias. *Am J Physiol*. 1999;276:H2168-78.
242. Yamagishi H, Furutani M, Kamisago M, Morikawa Y, Kojima Y, Hino Y, Furutani Y, Kimura M, Imamura S, Takao A, Momma K, Matsuoka R. A de novo missense mutation (R1623Q) of the SCN5A gene in a Japanese girl with sporadic long QT sydrome. Mutations in brief no. 140. Online. *Hum Mutat*. 1998;11:481.
243. Yamashita F, Horie M, Kubota T, Yoshida H, Yumoto Y, Kobori A, Ninomiya T, Kono Y, Haruna T, Tsuji K, Washizuka T, Takano M, Otani H, Sasayama S, Aizawa Y. Characterization and Subcellular Localization of KCNQ1 with a Heterozygous Mutation in the C Terminus. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:197-207.
244. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;98:1928-36.
245. Yang WP, Levesque PC, Little WA, Conder ML, Shalaby FY, Blanar MA. KvLQT1, a voltage-gated potassium channel responsible for human cardiac arrhythmias. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:4017-21.
246. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res*. 1966;18:416-28.
247. Yoshida H, Horie M, Otani H, Takano M, Tsuji K, Kubota T, Fukunami M, Sasayama S. Characterization of a novel missense mutation in the pore of HERG in a patient with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:1262-70.
248. Zareba W, Moss A. Dispersion of repolarisation evaluated in three orthogonal-type electrocardiographic leads: L1, avF, V2. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:895 (Abstract).
249. Zareba W, Moss AJ, Konecki J. TU wave area-derived measures of repolarization dispersion in the long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 1998;30:191-5.
250. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, Andrews ML. Risk of cardiac events in family members of patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1685-91.
251. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*. 1998;339:960-5.
252. Zhang L, Compton SJ,, Antzelevich C ea. Differnetial response of QT and QU intervals to adrenergic stimulation in Long QT
patients with IKs defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:138A (abstr.).
253. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Fox J, Splawski I, Moss AJ, Schwartz PJ, Keating MT, Lehmann MH, Priori SG. ECG Repolarisation Differences in LQT1, LQT2 and LQT3 Patients. *Circulation*. 1999;100:I-156; Abstract 811.
254. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, Shen J, Splawski I, Priori SG, Compton SJ, Yanowitz F, Benhorin J, Moss AJ, Schwartz PJ, Robinson JL, Wang Q, Zareba W, Keating MT, Towbin JA, Napolitano C, Medina A. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome : ECG findings identify genotypes. *Circulation*. 2000;102:2849-55.
255. Zhou Z, Gong Q, Epstein ML, January CT. HERG channel dysfunction in human long QT syndrome. Intracellular transport and functional defects. *J Biol Chem*. 1998;273:21061-6.

Danksagung

Diese Studie konnte nur durch die Zusammenarbeit verschiedener Kliniken und Institute gelingen. Ich danke diesen Institutionen für die Bereitschaft zur Kooperation und allen Beteiligten für ihr Engagement in der Forschung.
Mein besonderer Dank gilt

Prof. Dr. med. C. Doehlemann für die Überlassung dieses interessanten und breitgefächerten Themas. Er begleitete meine Arbeit mit großer Kompetenz und war jederzeit für mich ansprechbar. In der Auslegung des Themas ließ er mir den nötigen Spielraum. Dank seiner Initiative wurde eine Long QT-Molekulardiagnostik in München etabliert.

Frau **Dr. med. S. Brodherr** und **Dr. med. Andreas Röhlig** aus der kinderkardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrum München, für die Bereitschaft zur Mitarbeit an der Studie, für die Überlassung der Long QT-Familien. Frau Dr. med. S. Brodherr steuerte ihre langjährige Erfahrung in der klinischen Betreuung von Long QT-Patienten im Kindes- und Jugendalter bei.

Dr. med. Stefan Kääb aus der Medizinische Klinik und Poliklinik 1 des Klinikums Großhadern für die Mitarbeit an der Studie und für die Überlassung seiner Long QT-Familien. Dank seines Engagement konnte die molekulargenetische Diagnostik des Long QT Syndroms beim Institut für medizinische Genetik etabliert werden.

Prof. Dr. med. K. Theisen aus der medizinischen Klinik Innenstadt der LMU für die Bereitschaft zur Mitarbeit an der Studie, für die Überlassung der Long QT-Familien.

Dr. med. Axel Becker, **Dr. med. Angelika Kindermann** und **Dr. med. Johannes Koch** aus der Kinderkardiologischen Abteilung der Dr. v. Haunerschen Kinderspitals für die Mühen der EKG-Auswertung. **Dr. med. Axel Becker** danke ich darüber hinaus für die Unterstützung bei diversen Postern und Abstracts, die oft zu Nachtschicht wurden.

Prof. Dr. Thomas Meitinger, **Eva Maier** und im besonderen **Dr. med. Oliver Brandau**, die im genetischen Institut der LMU München die erste molekulargenetische Diagnostik durchführten. Mit der Untersuchung der damals bekannten Abschnitten der Gene KCNQ1, HERG, SCN5A und MinK wurde der Grundstein für die Genotyp-Phänotyp Korrelation gelegt.

Herrn Jörg Hörmann und **Dr. Christoph Marschall** aus dem Institut für medizinische Genetik für die zweite molekulargentische Untersuchungsserie. Hier wurden bei einigen Familien noch Mutationen auf neubeschriebenen Genabschnitten aufgedeckt.

Der „Seele“ der Kinderkardiologischen Ambulanz, **Monika Güntner**, **Wiltrud Seggert** und **Gertraud Feurer**. Ihre immer gute Laune, sowie ihr offenes Ohr für diverse organisatorische Unwägbarkeiten sowie ihre seelisch–moralische Unterstützung über die längeren Durststrecken dieser Arbeit hinweg machten die Ambulanz zu einem Ort an den ich gerne kam.

Marc Mohnheim, **David Schüler** und **Klaus Tichmann** , den „Zivis“ für ihre Unterstützung bei der EKG Auswertung.

Mein tiefer Dank gilt all den Long QT-Patienten sowie deren Angehörigen, die sich an dieser Studie beteiligten. Einige Krankengeschichten und das Schicksal mancher Familie haben mich tief betroffen. Zugleich gilt meine Hochachtung denen, die mit dieser Erkrankung zu leben gelernt haben. Viele Familien erhielten von uns Mutationsbefunde für Kinder und Angehörige bei denen niemand mit einer Erkrankung gerechnet hatte. So hilfreich die molekulargenetische Untersuchung auch sein mag, so schwer ist es für viele Betroffene, das Verdikt dieser Krankheit für sich oder für ihre Kinder zu akzeptieren.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburt	22.08.63 in Ulm
Familienstand	ledig
Staatsanghörigkeit	deutsch

Schulische Ausbildung

Abitur am Naturwissenschaftlich - Mathematischen Zweig des Werner v. Siemens Gymnasium	25.6. 1982

Studium

Jurastudium an der LMU München	1982 - 1983
Medizinstudium an der LMU München	1983 - 1985
Gasthörer an der psychologischen Fakultät der LMU München	1986 - 1989
Medizinstudium an der LMU München	1990 - 1995
Praktisches Jahr (Chirurgie / Anästhesie im KH München Harlaching, Pädiatrie im Haunerschen Kinderspital Kardiologie Intensiv im KH München Harlaching)	1994 - 1995
III. Staatsexamen	14.3. 1995

Studienbegleitende Tätigkeiten

Famulaturen: Pädiatrie (Klinik und Praxis), Innere Medizin , Chirurgie, Gefäßchirurgie , Allgemeinmedizin/ Psychiatrie	1985 - 1993
Pflegediensthelfer im Klinikum Großhadern	12/ 85 - 3/ 86
Teilnahme an verschiedenen Psychologie Kursen (u.a. Sterbebegleitung, Patientenzentrierte Gesprächstherapie)	1986 - 1995
Aushilfstätigkeiten in einer Allgemeinmedizinischen /Psychiatrischen Praxis	1987 - 1988
Studentische Hilfskraft im Krankenhaus Neuperlach	1990 - 1995
Grundkurs in Sonographie an der Poliklinik München	SS 1992

Berufsorientierte Arbeit

Mitarbeit an der ISAAC-Studie der Universität Münster und des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals	1/ 96 - 7/ 96

Forschung

Stoffwechselvorgänge bei Onkologischen Patienten im Dr. v. Haunerschen Kinderspital	4/97 – 8/97

AIP
Kinderklinik an der Lachnerstraße 9/97 – 2/99
Kinderchirurgische Abteilung

Assistenzarzt
Kinderklinik an der Lachnerstraße 2/99 – 3/2000
Kinderchirurgische Abteilung

Hospitanz
Kinderklinik an der Lachnerstraße 10-11/2001 und
Pädiatrische Abteilung 2-4/2002

Assistenzarzt
Kinderklinik an der Lachnerstraße ab 5/2002
Pädiatrische Abteilung