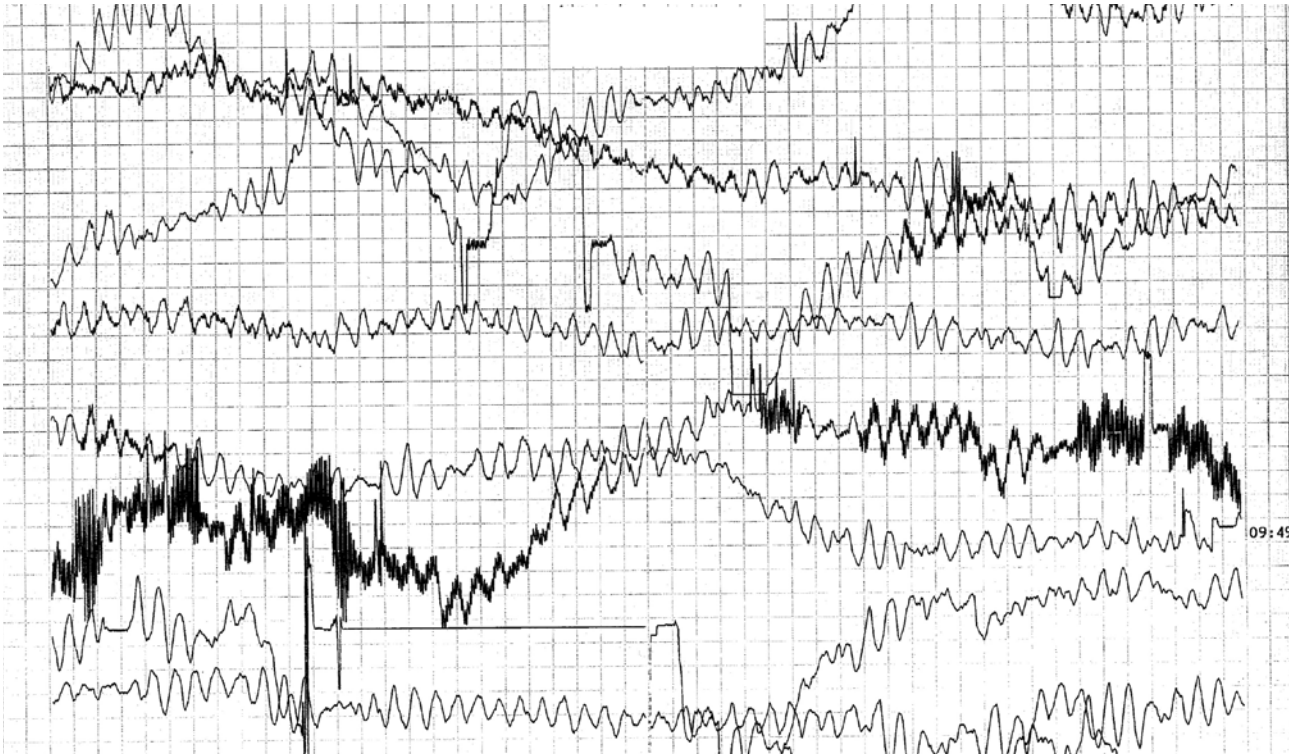


Diagnostik und Therapie im Kindesalter

Matthias Müller, David Backhoff, Ulrich Krause, Heike Schneider, Thomas Paul
Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin, Neonatologie und Pädiatrische Pneumologie
Kinderherzkllinik Göttingen



8 Jahre altes Mädchen mit wiederholten belastungsassoziierten Synkopen (Monitoraufzeichnung): Es liegt eine schnelle ventrikuläre Tachykardie mit wellenförmiger Zu- und Abnahme der Amplituden der Kammerkomplexe, eine Torsade des Pointes-Tachykardie, vor. Die Tachykardie terminierte spontan. Die Aufzeichnung der Tachykardie führte zur Diagnosestellung des Long-QT-Syndroms.

Einleitung

Dem angeborenen/vererbaren Long-QT-Syndrom liegen Genmutationen zu Grunde, die zu Veränderungen von Ionenkanälen (Kalium- bzw. Natriumkanal) in der Zellmembran der Kardiomyozyten führen und damit eine Störung des elektrischen Erregungsablaufs des Herzens verursachen. Aufgrund dieser Störungen kommt es zu einer Verlängerung der Erregungsrückbildung (Repolarisation) des Aktionspotentials der Herzmuskelzellen. Dieses Phänomen ist im EKG als eine Verlängerung des QT-Intervalls erkennbar. Hierdurch kann es bei diesen Patienten zu lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien wie Torsade des Pointes (Ab-

bildung 1) und Kammerflimmern mit dem Risiko des plötzlichen Herztods kommen. Häufig werden diese lebensbedrohlichen Tachykardien durch körperliche Belastung ausgelöst und sind nur kurzanhaltend, sodass die Patienten typischerweise eine plötzliche Bewusstlosigkeit – eine Synkope – erleben. Bei Übergang in Kammerflimmern droht unbehandelt der plötzliche Herztod. Viele der Betroffenen sind allerdings auch völlig asymptomatisch. Der anatomische Aufbau des Herzens und die Pumpfunktion sind bei Patienten mit einem Long-QT-Syndrom in der Regel normal.

Die Häufigkeit der Erkrankung wird auf 1:2500 geschätzt. Durch die aktuelle molekulargenetische Diagnostik kann bei

ca. 70% der Patienten eine krankheitsverursachende Mutation des Erbgutes in einem der fünf am häufigsten betroffenen Gene nachgewiesen werden. Der Vererbungsgang ist in der Regel autosomal dominant, das heißt, der Gendefekt wird mit einer Häufigkeit von 50% auf die Nachkommen vererbt. Es werden aktuell 14 Long-QT-Syndrom Typen unterschieden. Die Long-QT-Syndrom Typen 1-3 (siehe unten) liegen bei mehr als 80% der Patienten vor. Das Jervell-Lange-Nielsen Long-QT-Syndrom ist mit einer angeborenen Innenohrtaubheit vergesellschaftet. Es ist ein Beispiel für ein sehr seltenes Long-QT-Syndrom (Prävalenz <1%). Es wird über einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus (d.h. Vererbung mit

einer Wahrscheinlichkeit von 25% auf die Nachkommen) weitervererbt.

Diagnostik

Wesentlicher Baustein zur Diagnose eines Long-QT-Syndroms ist die Messung des QT-Intervalls im Ruhe-EKG. Die Messung erfolgt vom Beginn der Kammererregung, der Q-Zacke, bis zum Ende der Erregungsrückbildung (Repolarisation), dem Ende der T-Welle (Abbildung 2). Da die Dauer der Repolarisation und somit des QT-Intervalls von der Herzfrequenz abhängt, wird zur exakten Bestimmung die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) verwendet. Diese wird mit der Bazett-Formel bestimmt. Zur Berechnung wird das dem zu messenden QT-Intervall vorausgehende RR-Intervall (Abbildung 2) in Sekunden gemessen und durch die Quadratwurzel des QT-Intervalls (in Sekunden) dividiert. Häufig werden die Messungen auch in Millisekunden angegeben.

Als verlängerte QTc-Werte gelten für Kinder von 1-15 Jahren $>0,46$ sec bzw. 460 msec. Die QTc-Zeit ist für Mädchen/Frauen mit $>0,47$ sec/470 msec (> 15 Jahre) und für Jungen/Männer (> 15 Jahre) mit $>0,45$ sec/450 msec unabhängig vom Lebensalter verlängert (Abbildung 3). Auch bei Neugeborenen ohne Long-QT-Syndrom kann unmittelbar nach der Geburt eine vorübergehende Verlängerung des QT-Intervalls vorliegen. Das QT-Intervall soll sich dann allerdings in den ersten vier Lebenswochen normalisieren.

Bei der Beurteilung des QT-Intervalls ist zu berücksichtigen, dass bei den Betroffenen die Verlängerung des QT-Intervalls nur intermittierend vorliegen kann. Die Messungen des QT-Intervalls sollen deshalb im Zweifelsfall mehrfach wiederholt werden. Es soll im EKG das längste QT-Intervall zur Beurteilung herangezogen werden. Bei hohen Herzfrequenzen kann es schwierig sein, das Ende der T-Welle exakt zu messen.

Die Diagnose des Long-QT-Syndroms kann nur bei einer exzessiven Verlängerung des QTc-Intervalls $>0,5$ sec allein aufgrund der QT-Verlängerung gestellt werden (Abbildung 3), wenn andere Ursachen einer QT-Verlängerung ausgeschlossen wurden (z.B. die Wirkung bestimmter Medikamente).

In der Mehrzahl der Fälle müssen daher, auch aufgrund der zuvor beschriebenen

Schwierigkeiten bei der Messung des QT-Intervalls, weitere Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen werden. Zu diesen zählen ein langsamer Ruhepuls (Sinusbradykardie), Auffälligkeiten der T-Wellen sowie die für das Syndrom typische Torsade des Pointes Tachykardie (siehe oben). Weitere Kriterien sind eine Synkope - besonders bei Belastung; eine angeborene Taubheit, eine positive Familienanamnese mit Nachweis der Erkrankung bzw. ein ungeklärter plötzlicher Todesfall eines Verwandten ersten Grades im Alter <30 Jahren. Nach dem Beschreiber dieser Kriterien, Prof. Peter Schwartz aus Mailand, werden diese Kriterien auch als die „Schwartz-Kriterien“ bezeichnet. Weitere hilfreiche Untersuchungen zur Demaskierung pathologischer QT/QTc-Verlängerungen sind der Adrenalin-Provokationstest und der Long-QT-Aufstehetest, die eine verminderte Repolarisationsreserve bei Patienten mit Long-QT-Syndrom und nicht oder nur grenzwertig verlängerter QT-Dauer demaskieren. Bestandteil der diagnostischen Schwartz-Kriterien sind diese Tests jedoch nicht.

Beweisend für die Diagnose ist die molekulargenetische Untersuchung mit Nachweis einer für das Syndrom typischen Mutation. Bei positiver Genetik sollen auch die engen Familienangehörigen gezielt untersucht werden. Dies hat unmittelbare Bedeutung für die Patienten mit mutationsnachweis (Therapie und Änderung des Lebensstils; siehe unten) sowie auch für die Mutationsnegativen Familienmitglieder (keine Erkrankung - Entlastung).

Bei einem wiederholt grenzwertig verlängert gemessenen QTc-Intervall (Kinder 1-15 Jahre 0,44 - 0,46 sec, Jungen/Männer >15 Jahre) 0,43 - 0,45 sec bzw. Mädchen/Frauen >15 Jahre) 0,45 - 0,47 sec), fehlenden weiteren „Schwartz-Kriterien“ und negativer Genetik ist die Diagnosestellung häufig nicht eindeutig. Bei diesen Befunden kann das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms allerdings nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Diese Patienten sollen daher in einem Zentrum mit ausgewiesener Expertise in der pädiatrischen Elektrophysiologie zur Mitbeurteilung vorgestellt werden.

Häufigste Long-QT-Syndrom-Typen

Typ 1

Dieser Typ ist die häufigste Unterform. Es

liegt eine Störung im Kalium-Kanal vor. Typisch ist die QT-Verlängerung mit einer deutlich verbreiterten T-Welle. Auslöser für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien ist klassischerweise ein erhöhter Sympathikotonus (Stress) bei körperlicher oder emotionaler Belastung. Springen ins Wasser sowie Schwimmen sind weitere typische Risikofaktoren beim Long-QT-Syndrom Typ 1.

Typ 2

Dieser Typ ist die zweithäufigste Unterform. Es liegt ebenfalls eine Störung im Kalium-Kanal vor. Typisch ist eine Knotung oder Inversion der T-Wellen. Neben körperlicher oder emotionaler Belastung sind laute akustische Reize wie Weckerklingeln typische Auslöser für lebensbedrohliche Ereignisse.

Typ 3

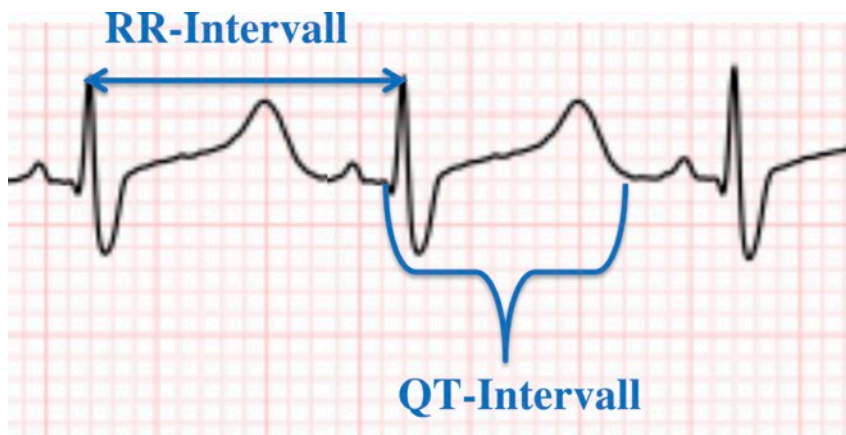
Es liegt eine Störung im Natrium-Kanal vor. Typisch ist die deutliche Verlängerung des QT-Intervalls bei einer langen isoelektrischen ST-Strecke. Beim Long-QT-Syndrom Typ 3 treten die ventrikulären Tachykardien typischerweise durch niedrige Herzfrequenzen (Bradykardien) im Schlaf auf.

Therapie

Wie in der Einleitung beschrieben können Patienten mit einem Long-QT-Syndrom lebenslang völlig asymptomatisch bleiben. Andere haben ein hohes Risiko für symptomatische Tachykardien mit Schwindelattacken, Synkopen bzw. für einen akuten Herz-Kreislauf-Stillstand mit dem Risiko des plötzlichen Herztods. Für den einzelnen Patienten kann das Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien nicht mit letzter Sicherheit definiert werden.

Aus den großen europäischen und US-amerikanischen Registerstudien konnten für die einzelnen Long-QT-Syndrom-Typen allerdings Risikoprofile erarbeitet werden.

Pfeiler der Therapie beim Long-QT-Syndrom sind die medikamentöse Therapie mit β -Blockern, die Anpassung des Lebensstils, die Implantation eines internen Kardioverter/Defibrillators sowie Entfernung des linksseitigen Einflusses des Stressnerven auf das Herz, die linksseitige kardiale Sympathektomie.



Prinzip der Messung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG. Zur Herzfrequenzkorrektur wird das vorausgehende RR-Intervall gemessen. Mit der Bazett-Formel ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) wird die frequenzkorrigierte QT-Zeit bestimmt (siehe auch Text).

β-Blockertherapie

Aufgrund des Auftretens der lebensbedrohlichen Tachykardien unter körperlicher und emotionaler Belastung ist die β-Blockertherapie eine hochwirksame Therapiemodalität. Die β-Blocker die Aktivität des Stessnerven, des Sympathikus. Nichtselektive β-Blocker wie Nadolol und Propranolol zeigen die höchste Wirksamkeit. Allerdings sind die β-Blocker kein absoluter Schutz vor dem plötzlichen Herztod. Unter der β-Blockertherapie soll die maximale Herzfrequenz im Belastungs-EKG und im Langzeit-EKG <150/min bleiben. Patienten mit einem Long-QT-Syndrom Typ 1 haben unter adäquater β-Blockertherapie eine sehr gute Prognose. Beim Long-QT-Syndrom Typ 3 kann eine zusätzliche Therapie mit Mexiletin

oder einem anderen Natriumkanalblocker wirksam sein.

Bei Diagnose eines Long-QT-Syndroms mit einer QT_c -Verlängerung >0,47 sec wird auch bei asymptomatischen Patienten eine β-Blockertherapie empfohlen. Generell sollen alle LQT-Patienten ihren Lebensstils anpassen (siehe unten).

Anpassung des Lebensstils

Eine Teilnahme am benoteten Schulsport wie auch am Leistungssport kann generell bei Patienten mit einem Long-QT-Syndrom nicht befürwortet werden und sollte im Einzelfall individuell kritisch überprüft werden. Unter bestimmten Voraussetzungen kann dann eine Teilnahme auch am Wettkampfsport erlaubt werden. Von Aktivitäten wie Schwimmen, Tauchen und Klettern ist abzuraten, da hier auch

eine nur kurzfristige Bewusstlosigkeit zu schwerwiegenden Folgen führen kann. Medikamente, welche das QT-Intervall verlängern können, sollen vermieden werden (siehe www.crediblemeds.org oder kostenfreie Smartphone APP CredibleMeds Mobile).

Implantation eines internen Cardioverter/Defibrillators (ICD)

Eine erfolgreiche Reanimation aufgrund von Kammerflimmern ist eine eindeutige Indikation zur ICD-Implantation. Ebenso wird die ICD-Implantation bei Patienten mit Synkopen trotz adäquater β-Blockertherapie empfohlen. Zur primären Prävention eines plötzlichen Herztodes durch ventrikuläre Tachyarrhythmien sollte bei Patienten mit einem sehr hohen Risiko für den plötzlichen Herztod aufgrund von Alter, Genotyp (Long-QT-Syndrom Typ 2 und 3), QT_c -Verlängerung (>0,5) eine ICD-Implantation empfohlen werden. Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen einen β-Blocker kann eine ICD-Implantation in Erwägung gezogen werden.

Linksseitige kardiale Sympathektomie

Bei Patienten mit ICD-Entladungen trotz adäquater β-Blockertherapie wird die chirurgische Entfernung des linksseitigen Einflusses des Stessnerven auf das Herz, die linksseitige kardiale Sympathektomie, empfohlen.

Zusammenfassung und Ausblick

Durch die modernen diagnostischen Methoden kann das Long-QT-Syndrom heute in den meisten Fällen rechtzeitig diagnostiziert werden. Im Zweifelsfall soll frühzeitig ein erfahrener pädiatrischer Elektrophysiologe konsultiert werden.

Durch eine risiko-adaptierte Therapie konnte in den letzten 20 Jahren die Mortalitätsrate beim Long-QT-Syndrom unter 1% pro Jahr gesenkt werden. Entscheidend ist die konsequente Einhaltung der β-Blockertherapie sowie die Anpassung des Lebensstils mit Vermeidung der typischen Auslöser für ventrikuläre Tachyarrhythmien.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Thomas Paul

Klinik für Pädiatrische Kardiologie,

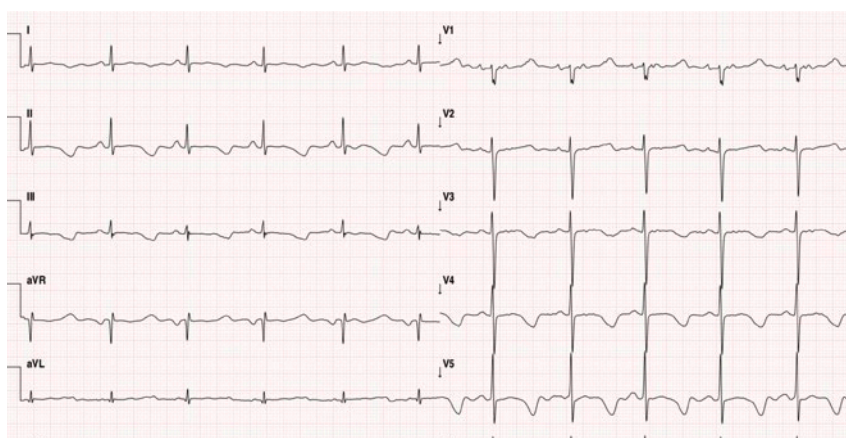
Intensivmedizin mit Neonatologie und

Pädiatrischer Pneumologie

Georg-August-Universität,

Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

E-Mail: tpaul@gwdg.de



EKG eines 13 Jahre alten Mädchens mit einem Long-QT-Syndrom Typ 2 (molekulargenetisch gesichert): Sinusrhythmus mit einer Kammerfrequenz von 65/min., Indifferenztyp, keine Hypertrophiezeichen; deutlich verlängertes QT-Intervall durch tief-negative T-Wellen in den Ableitungen II, III, aVF, V4-V6. Die Dauer des QT-Intervalls beträgt 0,6 sec., QT_c ist mit 0,64 hochpathologisch.