

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

QT-Syndrome

Haverkamp W, Breithardt G

Eckardt L, Haverkamp F, Kirchhof P

Loh P, Mönnih G, Schulze-Bahr E

Wedekind H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2001; 8

(10), 402-406

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

QT-Syndrome

W. Haverkamp, G. Mönig, E. Schulze-Bahr, H. Wedekind, F. Haverkamp, L. Eckardt, P. Kirchhof,
P. Loh, G. Breithardt

QT-Syndrome sind durch eine im Oberflächen-EKG nachweisbare abnorme Verlängerung der QT-Intervall-Dauer und das spontane Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien vom Typ der Torsade de Pointes (TdP) charakterisiert. Die Rhythmusstörungen führen typischerweise zu rezidivierend auftretenden Synkopen, bei Degeneration von TdP in Kammerflimmern kann ein plötzlicher Herztod resultieren. Es ist zu unterscheiden zwischen einer kongenitalen und einer sog. erworbenen Form der Erkrankung. Während wir heute wissen, daß es sich beim kongenitalen QT-Syndrom (Romano-Ward-Syndrom, Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom) um eine genetisch bedingte Ionenkanalerkrankung handelt, sind die Mechanismen, die zu einer erworbenen abnormen, mit TdP einhergehenden QT-Verlängerung führen, bisher weitgehend unbekannt; nur in wenigen Fällen scheinen, wie bei den angeborenen Formen, Mutationen von Genen, die für Ionenkanäle kodieren, zugrundezuliegen. QT-Syndrome sind zwar relativ seltene Erkrankungen, im Spannungsfeld zwischen Klinik, traditioneller und molekulargenetischer Diagnostik sowie herkömmlichen Therapieverfahren und zukünftig anstehender genspezifischer Therapie kommt ihnen jedoch Modellcharakter zu.

Long QT syndromes are characterized by prolongation of the QT interval on the surface electrocardiogram and recurrent spontaneous episodes of ventricular tachyarrhythmias of the torsade de pointes-type. Recurrent syncope is the leading symptom, however, the arrhythmia may also degenerate into ventricular fibrillation thereby causing sudden cardiac death. A congenital and an acquired form of the disease can be distinguished. The congenital form has recently been identified as an ion-channelopathy, i.e. mutation in genes encoding for ion channels have been found. However, the mechanisms leading to acquired long QT syndrome are far from being understood. Only in a minority of patients, gene mutations have so far been identified. Although long QT syndromes are uncommon, they have significantly improved our knowledge about the mechanisms of arrhythmias and sudden cardiac death; the disorder has become a paradigm for a genetically based hypothesis of sudden cardiac death. **J Kardiologie 2001; 8: 402–406.**

Unser Verständnis von den genetischen und molekularbiologischen Grundlagen und Mechanismen von Herzrhythmusstörungen hat in den letzten 10 Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. So konnten z. B. zahlreiche Gene, die für Ionenkanäle kodieren, identifiziert werden. Die Struktur und die Funktion von Ionenkanälen konnten weiter aufgeklärt und ihre bedeutende Rolle bei der Entstehung von Rhythmusstörungen gesichert werden [1–3]. Erheblich beigetragen zu dieser Entwicklung haben wissenschaftliche Untersuchungen zur Genetik und Pathogenese der QT-Syndrome [1, 4, 5]. Diesen Krankheitsbildern kommt in dieser Hinsicht Modellcharakter zu. Die gewonnenen Erkenntnisse sind aber keinesfalls nur von theoretischem Interesse, ihre praktisch-klinische Relevanz nimmt fortwährend zu.

Angeborene QT-Syndrome

Traditionell werden eine autosomal-dominante und eine autosomal-rezessive Form der Erkrankung unterschieden [6, 7]. Die autosomal-dominante Form, die aktuellen Schätzungen zufolge mit einer Häufigkeit von etwa 1:5000–7000 auftritt, wird nach den Erstbeschreibern als *Romano-Ward-Syndrom*, die seltenere autosomal-rezessive Variante, bei der zusätzlich eine Taubheit vorliegt, als *Jervell-und-Lange-Nielsen Syndrom* bezeichnet. Das für beide Erkrankungen charakteristische Symptom sind rezidivierend auftretende Synkopen, die durch ventrikuläre Tachyarrhythmien vom Typ der Torsade de Pointes (TdP) bedingt sind (Abb. 1–3). Typisches Manifestationsalter ist die späte Kindheit bzw. frühe Adoleszenz [8]. Bei den symptomatischen Patienten überwiegt das weibliche Geschlecht. In einem Teil der Fälle werden die klinischen Ereignisse zunächst als vasovagale Synkopen fehlinterpretiert. Da die Synkopen bei längerer Dauer auch als hypoxische Myoklonien oder generalisierte Krampfanfälle imponieren können, wird nicht selten die Fehldiagnose Epilepsie gestellt [9]. Die Synkope ist typisch, da TdP dazu neigen, spontan zu terminieren [10]. Ein plötzlicher Herz-

tod resultiert, wenn die Rhythmusstörung in Kammerflimmern degeneriert.

Das kongenitale QT-Syndrom ist genetisch heterogen. Für das Romano-Ward-Syndrom konnten seit 1991 durch Koppelungsanalysen bei betroffenen Familien 6 Genorte, die auf den Chromosomen 3, 4, 7, 11 und 21 liegen, nachgewiesen werden (Tabelle 1) [1, 6, 7]. Fünf der betroffenen Gene konnten inzwischen identifiziert werden. In allen Fällen handelt es sich um Gene, die für Ionenkanäle bzw. deren Untereinheiten kodieren. Das QT-Syndrom ist somit eine genetisch bedingte *Ionenkanalerkrankung*. Am häufigsten finden sich Mutationen von KCNQ1 (LQT1) und HERG (LQT2) (Tabelle 2). Beim Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom liegt bevorzugt eine Homozygotie für Mutationen von KCNQ1, alternativ eine kombinierte Heterozygotie mit jeweils einer Mutation in unterschiedlichen Genen vor. Funktionelle Konsequenz aller bisher beschriebenen Mutationen ist eine Verlängerung der myokardialen Aktionspotentialdauer, die sich im Oberflächen-EKG in einer Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) widerspiegelt.

Zentrale Fragestellung zahlreicher derzeit laufender klinischer Studien ist, inwieweit sich, in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden genetischen Defekt, Unterschiede in der klinischen Manifestation der Erkrankung ergeben (sog. Genotyp-Phänotyp-Beziehung) (Tab. 2). Patienten mit einem LQT1 scheinen nahezu ausschließlich unter erhöhter sympathischer Stimulation (physische oder psychische Belastung) Synkopen zu entwickeln [6, 7, 11]. Bei einem Drittel der Betroffenen manifestiert sich die Erkrankung während der Kindheit beim Schwimmen [11], ein Teil der Fälle des sogenannten *plötzliches Badetodes* dürften sich dahinter verbergen. Bei Patienten mit einem LQT3 treten die Ereignisse bevorzugt in Ruhe auf, z. B. in den frühen Morgenstunden, noch während des Schlafes. LQT1- und LQT2-Patienten entwickeln häufiger Symptome als LQT3-Patienten. Die Symptomatik ist bei LQT3-Patienten aber

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie), und dem Institut für Arterioskleroseforschung, Universitätsklinikum Münster, Bundesrepublik Deutschland

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Wilhelm Haverkamp, Med. Klinik und Poliklinik, Innere Medizin C, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer Straße 33, D-48149 Münster; E-Mail: w.haverkamp@uni-muenster.de

oft schwerwiegender. Auch bei den resultierenden EKG-Veränderungen ergeben sich Unterschiede in Abhängigkeit vom Genotyp (Tabelle 2) [12]. Bei den bisher mitgeteilten Untersuchungen fällt allerdings auf, daß eine erhebliche Überlappung in der Merkmalsausprägung besteht. Das Spektrum an Manifestationsmöglichkeiten der Erkrankung ist auch bei gleichem Phänotyp breit – es reicht von asymptomatisch bis schwer symptomatisch; bei einer über mehrere Generationen hin asymptomatischen Familie findet sich nicht selten ein plötzlicher Todesfall im Jugendalter, der typischerweise auch dann erst Anlaß zur Diagnosenstellung gibt. Die Ursachen für die außerordentlich variable Penetranz der Erkrankung sind bisher nur unzureichend geklärt. Vermutlich kommt zusätzlichen, wahrscheinlich auch genetisch determinierten Variablen eine ganz wesentliche Bedeutung für die Modifikation der Krankheitsmanifestation zu.

Eine genetische Untersuchung kann hilfreich bei der Diagnosefindung sein. Dies gilt vor allem für Fälle mit grenzwertiger QT-Zeit und gleichzeitig schwerwiegender Klinik (z. B. bei Zustand nach Reanimation und anderweitig normalem Herzen). Die Diagnose ergibt sich bei symptomatischen Patienten ansonsten anhand der charakteristischen klinisch-elektrokardiographischen Befundkonstellation und der Familienanamnese (Synkopen und plötzliche Todesfälle bei insbesondere jungen Familienangehörigen). Während initial gehofft wurde, den genetischen Defekt bei den meisten Patienten identifizieren zu können, zeigen die inzwischen gemachten Erfahrungen, daß dies allenfalls in ca. 60–70 % der Fälle gelingt. Dies spricht dafür, daß es weitere, bisher noch nicht identifizierte krankheitsverursachende Gene gibt (LQT7, JNL3). Eine Kenntnis des genetischen Befundes ist darüber hinaus von Bedeutung für die weitere Abklärung bislang asymptomatischer Familienmitglieder. Der elektrokardiographische Befund ist gerade in diesen Fällen oft nicht eindeutig, bei etwa 15 % der Betroffenen findet sich trotz des Vorliegens eines QT-Syndroms ein normales frequenzkorrigiertes QT ($\leq 0,44 \text{ s}^{1/2}$) [13, 14].

Eine Indikation zur Behandlung ist bei *symptomatischen* Patienten mit QT-Syndrom immer gegeben. Als effektiv hat sich die hochdosierte Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern erwiesen [15]. Bei Patienten, bei de-

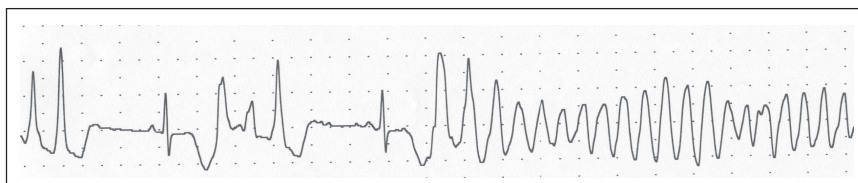


Abbildung 1: Torsade de Pointes (Monitor-Streifen) mit charakteristischer Undulation der an Amplitude kontinuierlich zu- und abnehmenden QRS-Komplexe bei einer 54-jährigen Patientin unter Behandlung mit Chinidin (Tagesdosis 480 mg, Behandlungsindikation: paroxysmales Vorhofflimmern).

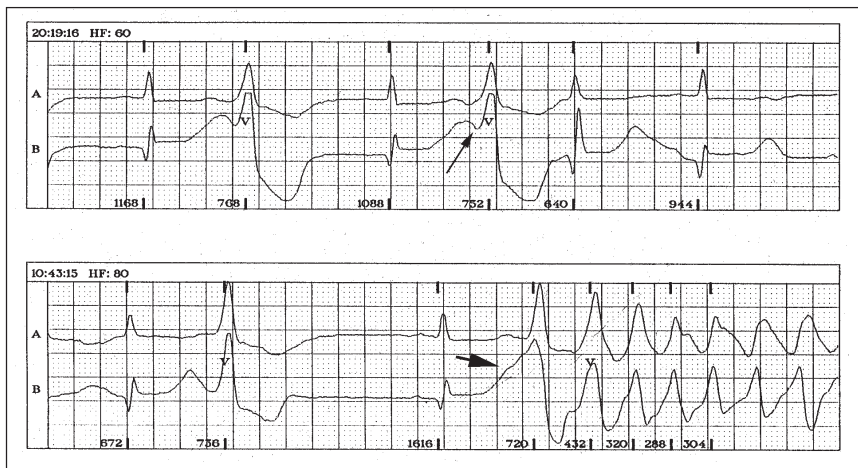


Abbildung 2: Torsade de Pointes (Holter-EKG-Registrierung). Zunächst kommt es lediglich zu Extrasystolen, die während des absteigenden Anteils der T-Welle einsetzen (schwarzer Pfeil). Die Tachykardie wird durch eine Extrasystole ausgelöst, die früher, zum Zeitpunkt des Maximums der T-Welle einsetzt (kräftiger Pfeil). Die T-Welle weist in Ableitung B eine deutlich höhere Amplitude auf als die R-Zacke. Dies ist sehr charakteristisch für eine medikamenteninduzierte QT-Verlängerung und wäre bei alleiniger Registrierung von Ableitung A nicht aufgefallen. Diese Sequenz der Arrhythmieinitiation wird als Long-short-cycle-Phänomen bezeichnet (= dem Auftreten der Arrhythmie geht eine postextrasystolische Pause mit verlängerter Repolarisation des nachfolgenden Normalschlages voraus).

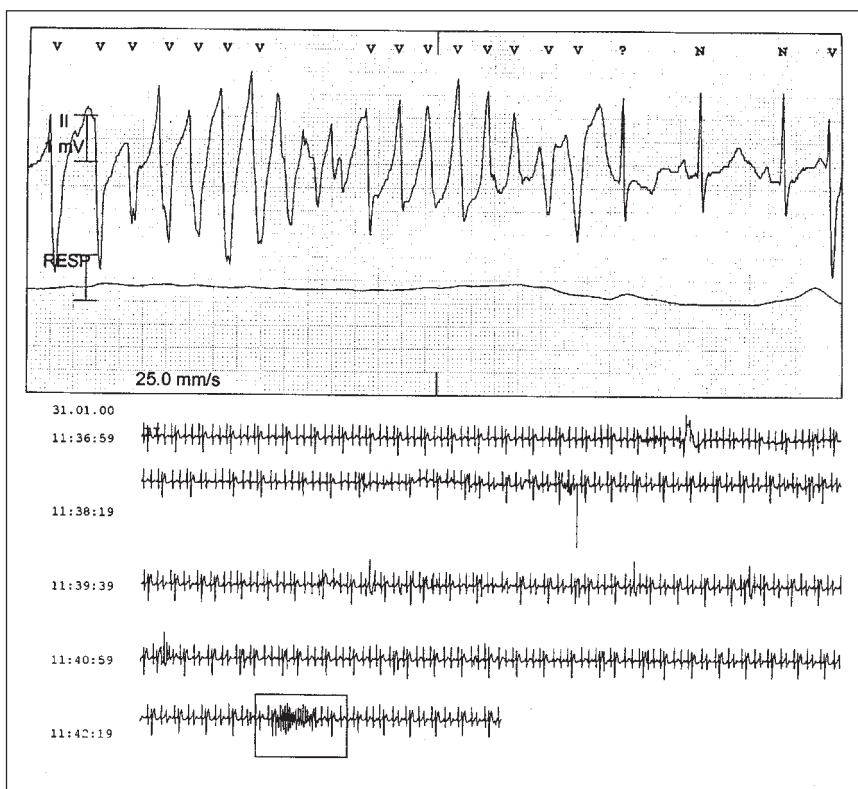


Abbildung 3: Torsade de Pointes (Ausschnitt aus Holter-EKG-Registrierung). Neu und häufig auftretende ventrikuläre Extrasystolen sind Teil der typischen elektrokardiographischen Manifestation von Torsade de Pointes (siehe auch Abbildung 2).

nen die auftretenden Rhythmusstörungen eine Bradykardieabhängigkeit zeigen, sollte die Behandlung mit einem Betablocker unter dem Schutz einer permanenten Schrittmacherstimulation erfolgen. Die Implantation eines Kardioverter/Defibrillators ist im Vordergrund stehende Therapieoption bei Patienten, bei denen eine Reanimation notwendig wurde, unabhängig davon, ob das Ereignis unter Behandlung mit einem Betablocker oder ohne Betablocker auftrat. Aufgrund eines hohen Rezidivrisikos bedürfen diese Hochrisikopatienten einer aggressiven Behandlung [15].

Basierend auf den Ergebnissen der molekulargenetischen Studien ergeben sich erste Ansätze für eine *genspezifische Therapie* des LQTS. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß Patienten, bei denen ein LQT3 mit Affektion des SCN5A-Gens vorliegt, auf die Gabe von Mexiletin hin – einem Klasse IB-Antiarrhythmikum, das die Aktionspotentialsdauer normaler ventrikulärer Myozyten verkürzt – mit einer Verkürzung der QT-Dauer reagieren [16]. Eine andere Arbeitsgruppe konnte eine Verkürzung des QT-Intervalls nach Kalium-Supplementierung und gleichzeitiger Spironolacton-Gabe bei LQT2-Patienten nachweisen [17]. Da Langzeiterfahrungen fehlen, erlauben diese Therapieansätze derzeit aber noch nicht, auf einen Betablocker als Standardtherapeutikum bei LQTS zu verzichten.

Tabelle 1: QT-Syndrome – Einteilung unter molekulargenetischen Gesichtspunkten.

Syndrom	Lokus	Gen	Gen-Produkt	Vererbungsmodus
LQT1	11p15.5	KCNQ1	Kaliumkanal (I_{Ks})	Dominant
LQT2	7q35-36	HERG	Kaliumkanal (I_{Kr})	Dominant
LQT3	3p21-24	SCN5A	Natriumkanal (I_{Na})	Dominant
LQT4	4q25-27	?	?	Dominant
LQT5	21q22.1-22	KCNE1	Kaliumkanal (I_{Ks})	Dominant
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	Kaliumkanal (I_{Kr})	Dominant
LQT7	LQT1–LQT6 ausgeschlossen	?	?	Dominant
JNL1	11p15.5	KCNQ1	Kaliumkanal (I_{Ks})	Rezessiv
JNL2	21q22.1–22	KCNE1	Kaliumkanal (I_{Ks})	Rezessiv
JNL3	JNL1 u. JNL2 ausgeschlossen	?	?	Rezessiv

LQT1–7 sind Unterformen des Romano-Ward-Syndroms, JNL1–3 sind Unterformen des Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndroms; I_{Kr} : schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kalium-Gleichrichterstroms I_{K} ; I_{Ks} : langsam aktivierende Komponente des verzögerten Kalium-Gleichrichterstroms I_{K} ; I_{Na} : schneller Natrium-Einwärtsstrom.

Tabelle 2: Charakteristika der QT-Syndrome in Abhängigkeit vom Genotyp.

Unterform (Gen)	LQT1 (KCNQ1)	LQT2 (HERG)	LQT3 (SCN5A)
Rel. Häufigkeit (%)	30	25	5
Arrhythmietrigger	Belastung	Akust. Reize	Ruhe, Schlaf
T-Welle	T verlängert	T gekerbt	Spätes T
Ereignisse* bis 40. Lj.			
> 1 Ereignis (%)	62	46	18
> 2 Ereignisse (%)	37	36	5
Letalität bezogen auf die Zahl der Ereignisse (%)	4	4	20
Alter bei 1. Ereignis (Jahre)	9	12	16

* Synkopen, plötzlicher Herztod (die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf *symptomatische* Patienten, nicht auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit QT-Syndrom; nach derzeitigen Schätzungen entwickeln ca. 5–10 % der Patienten Symptome); Lj.: Lebensjahr

Erworbene QT-Syndrome

Eine genetisch bedingte QT-Verlängerung muß gegenüber einer *erworbenen* bzw. *sekundären abnormen* Verlängerung des QT-Intervalls, die ebenfalls mit Torsade de Pointes einhergehen kann, abgegrenzt werden. Letztere tritt bevorzugt bei Patienten auf, die mit repolarisationsverlängernden Pharmaka behandelt werden [10, 18–20]. Das QT-Intervall ist vor Exposition mit dem repolarisationsverlängernden Medikament normal. Es ergeben sich anamnestisch keine Hinweise auf das Vorliegen eines familiären, kongenitalen QT-Syndroms.

Zu den Medikamenten, die ein erworbenes QT-Syndrom auslösen können, gehören nicht nur Antiarrhythmika wie etwa Sotalol (Klasse III) oder Chinidin (Klasse I), sondern zahlreiche andere Pharmaka, von denen man lange Zeit gar nicht wußte, daß sie kardiale Wirkungen aufweisen (Tabelle 3) [20]. Im Vergleich zu Antiarrhythmika ist die repolarisationsverlängernde Wirkung bei den meisten der aufgeführten Pharmaka geringer ausgeprägt und wird nur bei hohen Plasmakonzentrationen elektrokardiographisch nachweisbar. Hohe Plasmakonzentrationen können z. B. bei Überdosierung oder akzidenteller Intoxikation erreicht werden. Eine andere Ursache ist das Vorhandensein bedeutsamer Metabolisierungs- oder Ausscheidungsstörungen [20]. Neben Organschäden wie einer Leber- oder Niereninsuffizienz, kommt hierfür auch die gleich-

Tabelle 3: Medikamente, die das QT-Intervall verlängern und Torsade de Pointes auslösen können*

Substanzgruppe	Freiname	Substanzgruppe	Freiname
Antiarrhythmika	Amiodaron	Neuroleptika	Thioridazin
	Ajmalin		Chlorpromazin
	Chinidin		Haloperidol
	Disopyramid		Droperidol
	Dofetilid		Pimozid
	Ibutilid	Andere Psychopharmaka	Chloralhydrat
	Prajmalin		Fluoxetin
	Propafenon	Antiparkinsonmittel	Amantadin
	Sotalol		Budipin
Antibiotika	Erythromycin	Sympathomimetika**	Adrenalin
	Clarithromycin		Etilefrin
	Spiramycin		Isoprenalin
	Trimethoprim-Sulfamethoxazol		Orciprenalin
	Sparfloxacin	Lipidsenker	Probucol
	Pentamidin (i. v.)		
Zytostatika	Tamoxifen	Diuretika	Indapamid
Antihistaminika	Terfenadin	Motilitätsanreger	Cisaprid
	Astemizol	Malariamittel	Chinin
	Hydroxyzine		Chloroquin
	Ebastin		Halofantrin
	Mizolastin		Mefloquin
	Diphenhydramin	Nootrope Geriatrika	Vincamin
Antidepressiva	Amitriptylin		
	Clomipramin	Röntgenkontrastmittel	Ioxaglänsäure
	Doxepin		
	Imipramin		
	Desipramin		
	Maprotilin		
	Sertindol		

* Die Auslösung von Torsade de Pointes durch Sympathomimetika gilt nur für das kongenitale QT-Syndrom. Bei medikamenteninduzierten Formen von Torsade de Pointes können Sympathomimetika (z. B. Orciprenalin), basierend auf ihrer positiv chronotropen Wirkung, therapeutisch eingesetzt werden – es resultiert eine Frequenzsteigerung mit konsekutiver Abnahme der Dauer des QT-Intervalls und verminderter Arrhythmiegeneigung.

zeitige Behandlung mit Pharmaka, die mit der Metabolisierung oder Ausscheidung der betreffenden Substanzen interferieren, in Frage. Zahlreiche der in Tabelle 3 angeführten Substanzen werden z. B. durch das Cytochrom-P-450-System der Leber verstoffwechselt. Durch Blockierung der Aktivität dieses Systems durch entsprechende Hemmer (z. B. durch Azol-Antimykotika wie Ketoconazol und Fluconazol oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin, Clarithromycin und Troleandomycin) können ausgesprochen hohe Plasmakonzentrationen des ansonsten verstoffwechselten Pharmakons resultieren.

Etwa die Hälfte der Fälle von TdP treten in den ersten Tagen nach Therapieeinleitung auf [10, 21]. Vielfach finden sich zusätzliche Faktoren, die die Neigung zum Auftreten von TdP erhöhen. Hierzu gehören niedrige Herzfrequenzen sowie eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie. Die Dauer des QT-Intervalls nimmt bereits physiologischerweise bei abnehmender Herzfrequenz zu. Von der Hypokaliämie ist seit langem bekannt, daß sie eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirkt. Die Hypokaliämie ist der wohl wichtigste Kofaktor bei der Manifestation von TdP. Im Einzelfall können eine schwere Hypokaliämie oder Bradykardie allein (z. B. im Rahmen eines akut auftretenden AV-Blocks III. Grades) eine abnorme QT-Verlängerung und TdP auslösen.

Während die Bedingungen für die Auslösung einer abnormen QT-Verlängerung entsprechend der Vielfalt der potentiellen Auslöser sehr unterschiedlich sein können, ist die Art und Weise der klinischen Manifestation von TdP ziemlich uniform. Ein Mindestmaß an abnorm erhöhter QT-Verlängerung, die in eigenen Untersuchungen mit Sotalol unabhängig von der verabreichten Dosis ca. 25–30 % betrug, scheint Voraussetzung zu sein [21]. In der überwiegenden Zahl der Fälle degeneriert die Rhythmusstörung in Kammerflimmern, vor allem wenn die auslösende Substanz nicht abgesetzt wird und begleitende torsadogene Faktoren (Bradykardie, Hypokaliämie) unkorrigiert bleiben. TdP sind damit eine potentiell tödliche Nebenwirkung von repolarisationsverlängernden Pharmaka.

Die dem medikamenteninduzierten QT-Syndrom zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher nur unzureichend geklärt. Nur in Einzelfällen scheint eine abortive, bis dahin asymptomatische und elektrokardiographisch nicht nachweisbare Form des genetisch bedingten QT-Syndroms mit entsprechender Genmutation vorzuliegen [22]. Aktuelle Vorstellungen von der Pathogenese medikamenteninduzierter QT-Syndrome gehen von einer individuell verminderten *Repolarisationsreserve* bei betroffenen Patienten aus [23].

Eine solche verminderte Repolarisationsreserve, die mit einem erniedrigten Schwellenwert für die Manifestation derartiger proarrhythmischer Effekte von Medikamenten einhergeht, läßt sich bisher nicht vorhersagen. Zwar konnten gewisse Risikofaktoren für das Auftreten von TdP unter Therapie mit repolarisationsverlängernden Pharmaka identifiziert werden (Tabelle 4), der prädiktive Wert dieser Faktoren ist allerdings gering. Bisher nur in Einzelfällen nachgewiesene Mutationen von Ionenkanalgenen lassen ein genetisches Screening vor Einleitung einer Therapie mit repolarisationsverlängernden Pharmaka derzeit als nicht gerechtfertigt erscheinen.

Therapeutisch steht bei „erworbener“ abnormer QT-Verlängerung und TdP die unverzügliche Beendigung der

Tabelle 4: Risikofaktoren für eine Torsade de pointes unter repolarisationsverlängernden Pharmaka.

- Weibliches Geschlecht
- Bradykardien
 - Sinusbradykardien, intermittierender Sinusknotenstillstand
 - höhergradige AV-Blockierungen (AV-Block II.- und III. Grades)
 - relative Bradykardie durch kompensatorische Pausen nach Extrasystolen
- Elektrolytstörungen
 - Hypokaliämie
 - Hypomagnesiämie
- Myokardiale Hypertrophie (z.B. bei arterieller Hypertonie oder Herzinsuffizienz)
- Hohe Plasmakonzentrationen bei
 - Überdosierung
 - Intoxikation
 - normaler Dosierung aber gleichzeitiger Hemmung des Metabolismus und/oder der Ausscheidung (z. B. Nieren-, Leberinsuffizienz, Hemmung der Metabolisierung durch eine entsprechende Begleitmedikation (z. B. Cytochrom P-450-Hemmer)
 - schneller Injektions-/Infusionsgeschwindigkeit
- Begleitmedikation mit anderen repolarisationsverlängernden Pharmaka (Tabelle 2)
- Vorbestehende QT-Verlängerung
- Vorliegen eines kongenitalen QT-Syndroms
- Phasen der temporären elektrischen Instabilität (z. B. innerhalb der ersten Stunden nach elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern)

Behandlung mit dem auslösenden Pharmakon im Vordergrund [10]. Eine gleichzeitige Bradykardie gilt es durch die Applikation positiv chronotroper Pharmaka (z. B. Orciprenalin – Cave: Beta-Sympathomimetika sind bei einem kongenitalen QT-Syndrom kontraindiziert!) oder durch eine temporäre Schrittmacherstimulation auszugleichen. Eine Hypokaliämie muß durch Supplementierung korrigiert werden. Die Verabreichung eines Betablockers ist in dieser Situation als kontraindiziert anzusehen, da eine häufig begleitend bestehende Bradykardie verstärkt wird! Als sehr wirksam in der Behandlung von TdP im Rahmen eines erworbenen QT-Syndroms hat sich die Verabreichung von Magnesium als Bolus mit nachfolgender Infusion erwiesen.

Praktisch-klinisch scheint es von wesentlicher Bedeutung, sich der Zusammenhänge zwischen einer Behandlung mit repolarisationsverlängernden Pharmaka und des damit prinzipiell verbundenen proarrhythmischen Risikos bewußt zu sein, eine solche Therapie mittels wiederholter, regelmäßiger elektrokardiographischer Kontrollen zu überwachen und Faktoren, die potentiell das Risiko solcher proarrhythmischer Effekte erhöhen können (Tabelle 4), zu kontrollieren bzw. zu vermeiden. Dies gilt nicht nur für die Phase der Therapieeinleitung, sondern vor allem auch für die Langzeittherapie.

Danksagung

Die in dieser Arbeit aufgeführten eigenen Untersuchungen wurden unterstützt durch das Universitätsklinikum Münster (Projekt „Innovative Medizinische Forschung“), die Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung (Essen), die Franz-Loogen-Stiftung (Düsseldorf), die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Europäische Gemeinschaft (BIOMED II)

Literatur

1. Roden DM, George AL J, Bennett PB. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1023–31.
2. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG, McKenna WJ, Roden DM, Rudy Y, Schwartz K, Schwartz PJ,

- Towbin JA, Wilde A. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias; impact on clinical management. *Eur Heart J* 1999; 20: 174–95.
3. Haverkamp W, Eckardt L, Kirchhof P, Mönnig G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Borggrefe M, Magdeja M, Breithardt G. Neue Aspekte in der Arrhythmiegenese: Die Rolle der Ionenkanäle und genetische Aspekte. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 10): 2–10.
 4. Wang Q, Chen Q, Li H, Towbin JA. Molecular genetics of long QT syndrome: from genes to patients. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 310–20.
 5. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Borggrefe M, Wedekind H, Mönnig G, Mergenthaler J, Assmann G, Funke H, Breithardt G. Molecular genetics of arrhythmias – A new paradigm. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 4): 12–22.
 6. Schwartz PJ. The long QT syndrome. Futura Publishing, Armonk, New York, 1997.
 7. Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Hördt M, Wedekind H, Funke H, Borggrefe M, Assmann G, Breithardt G. QT-Syndrom. *Dt Arztebl* 1997; 94: A667–A672.
 8. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent M, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–5.
 9. Hördt M, Haverkamp W, Oberwittler C, Lüdemann P, Borggrefe M, Ringelstein EB, Breithardt G. Das idiopathische QT-Syndrom als Ursache epileptischer und nicht epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 1995; 66: 282–7.
 10. Haverkamp W, Shenasa M, Borggrefe M, Breithardt G. Torsades de Pointes. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac Electrophysiology – From Cell to Bedside* (2nd edition). WB Saunders Company, Philadelphia, 1995; 886–99.
 11. Stramba-Badiale M, Priori SG, Napolitano C, Locati EH, Vinolas X, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Goulene K, Schwartz PJ. Gene-specific differences in the circadian variation of ventricular repolarization in the long QT syndrome: a key to sudden death during sleep? *Ital Heart J* 2000; 1: 323–8.
 12. 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. *Circulation* 1995; 92: 2929–34.
 13. Haverkamp W, Mönnig G, Wedekind H, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Assmann G, Funke H, Breithardt G. Klinik und Molekulargenetik des QT-Syndroms. *Deutsch Medizin Wschr* 1999; 124: 972–9.
 14. Mönnig G, Haverkamp W, Schulze BE, Wedekind H, Hördt M, Borggrefe M, Breithardt G. QT- and JT-dispersion in genotyped individuals with familial QT-syndrome is a marker for the clinical symptoms. *PACE* 2001, in press.
 15. 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 β -blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 2000; 101: 616–23.
 16. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS, Colatsky TJ. 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. *Circulation* 1995; 92: 3381–6.
 17. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, Keating MT, Mason JW. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018–22.
 18. Haverkamp W, Hördt M, Chen X, Hindricks G, Willems S, Kottkamp H, Rotman B, Brunn J, Borggrefe M, Breithardt G. Torsade de pointes. *Z Kardiol* 1993; 82: 763–74.
 19. Haverkamp W, Wichter T, Chen X, Hördt M, Willems S, Rotman B, Hindricks G, Kottkamp H, Borggrefe M, Breithardt G. Proarrhythmische Effekte von Antiarrhythmika. *Z Kardiol* 1994; 83: 75–85.
 20. Haverkamp W, Breithardt G, Janse MJ, Camm AJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R, and the other speakers in the sessions and the chairs of the workshops. The potential for QT prolongation by non-antiarrhythmic drugs. Clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216–31.
 21. Haverkamp W, Mönnig G, Hördt M, Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Funke H, Borggrefe M, Breithardt G. Dose-independent excessive QT prolongation in patients with d,l-sotalol-associated torsade de pointes. 2001, submitted.
 22. Schulze-Bahr E, Guicheney P, Szafranski P, Richard P, Haverkamp W, Chen Q, Wedekind H, Assmann G, Borggrefe M, Breithardt G, Coumel P, Hoerd M, Mergenthaler J, Mönnig G, Neyroud N, Rubie C, Towbin J, Zhang D, Denjoy I, Wang Q, Funke H. Mutations in cardiac ion channel genes associated with acquired long-QT-syndrome. 2001, submitted.
 23. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: Predicting torsades de pointes. *PACE* 1998; 21: 1029–34.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung