

H. E. Ulmer  
M. Khalil  
M. Fischer  
K. Brockmeier

## Angeborene Long-QT-Syndrome im Kindesalter: Klinische Präsentation und Behandlung

Eingegangen: 3. Juni 2002  
Akzeptiert: 19. Juli 2002

### Inborn long QT-syndrome in childhood: clinical presentation and treatment

■ **Summary** During the last decade, the understanding of the long QT-syndrome (LQTS) as an inherited arrhythmogenic disease has dramatically increased. The LQTS has been recognized to be a heterogeneous family of ion-channel disorders caused by numerous mutations in at least six distinct gene loci, thus, explaining the prolongation of the myocardial repolarization. Consecutive studies of the LQTS advanced our knowledge of pathophysiology, clinical course and possible therapeutic impact.

As a genetically determined disorder the clinical manifestation of the LQTS naturally starts in childhood. In 34% of the children, syncope or cardiac arrest was found to occur before the age of 15 years. In addition, 54% of all LQTS patients who died from sudden cardiac death were less than 20 years old.

Most cases in children are identified by the detection of a prolonged QT interval while evaluating unexplained cases of syncope or by family investigations of an index patient. In children more than in adults, however, normal values of QT interval duration are dependent from age, gender, heart rate and circadian variations. Therefore, the moreover applied correction formulas for the QT interval to heart rate ratio have to be used with caution in the pediatric setting. A useful and reliable tool for the analysis of QT duration, QT patterns, and its circadian variation is multilead digital Holter recordings. The determination of the diagnosis is based on clinical findings according to the criteria of the "International LQTS Registry". Genetic investigations, however, are actually diagnostic in about 50% of the patients, but are not effective as a clinical screening tool.

The genetically determined LQTS types (LQT1–LQT6) differ significantly in terms of reaction to triggering stimuli that may induce life-threatening arrhythmias and their response to treatment. In LQT1, physical stress will more likely induce Torsades de Pointes than in the LQT3, which is more sensitive to emotional stress. The typical LQTS treatment is life-long medication with beta blocking agents; however, in LQT3 patients with mutations in the cardiac sodium channel gene, treatment with mexiletine may have advantages. In order to prevent bradycardia or by short-long sequences inducible torsades, the use of implantable pacemakers is recommended. Stellotomy to minimize cardiac adrenergic susceptibility has proven to be less effective in children. Recently, the rapid technical improvement of implantable defibrillators led to a more frequent use of these devices in children.

Prof. Dr. H. E. Ulmer (✉) · M. Khalil  
M. Fischer · K. Brockmeier  
Abt. Kinderheilkunde II  
Schwerpunkt Kardiologie  
Univ. Kinderklinik  
Im Neuenheimer Feld 153  
69120 Heidelberg, Germany  
E-Mail:  
Herbert\_Ulmer@med.uni-heidelberg.de

In order to sufficiently manage pediatric LQTS patients in the future and to reduce the risk of sudden cardiac death due to inherited arrhythmias, a national and international multicenter approach is necessary.

■ **Key words** Long-QT – children – genotype-genotype relation – sudden cardiac death

■ **Zusammenfassung** Das Wissen über die Pathophysiologie, den klinischen Verlauf und die therapeutischen Möglichkeiten bei sog. Long-QT-Syndromen (LQTS) ist seit der Entdeckung ihrer Ätiologie als genetisch bedingte Kanalerkrankungen der myokardialen Zellmembran im letzten Jahrzehnt sprunghaft angestiegen.

Eine große Zahl der LQTS-Patienten wird naturgemäß schon im Säuglings- und Kindesalter auffällig. So haben bis zur Vollendung ihres 15. Lebensjahres bereits 34% der Betroffenen ein erstes schweres kardiales Ereignis in Form von Synkopen oder einen Herzstillstand erlitten, und 54% aller verstorbenen Patienten mit diesen Erkrankungen waren zum Zeitpunkt ihres plötzlichen Herztodes noch keine 20 Jahre alt. In 85% der Fälle führt die kardiologische Abklärung abgelaufener Synkopen bzw. Präsynkopen oder gezielte Familienuntersuchungen zur Entdeckung eines verlängerten QT-Intervalls im EKG. Gerade im Kindesalter kann jedoch die Abhängigkeit dieses Parameters von Alter, Geschlecht, tageszeitlichen Schwankungen und vor allem der Herzfrequenz große Schwierigkeiten bereiten, die durch entsprechende Adjustierungsverfahren soweit als möglich ausgeschaltet werden müssen. Die Ableitung und Bewertung digitaler Mehrkanal-Langzeit-EKGs ist hierfür von besonderer Bedeutung. Die klinische Diagnosestellung erfolgt wie beim Erwachsenen mittels des Diagnose-Scores nach der Internationalen LQTS-Registry Group. Die Sicherung der Diagnose und die genetische Differenzierung der heute bekannten sechs verschiedenen Typen und ihrer verschiedenen Mutationen ist durch molekularbiologische Untersuchungen in Speziallaboren für Forschungszwecke möglich, wegen der noch immer sehr aufwendigen Untersuchungsverfahren jedoch z.Zt. noch nicht als allgemeines klinisches Screeningverfahren einsetzbar.

Die verschiedenen Typen (LQT1–LQT6) unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer unterschiedlichen auslösenden Trigger als auch ihrer möglichen therapeutischen Beeinflussbarkeit. So induzieren körperliche Belastungen beim sog. LQT1 die bedrohlichen Torsades de Pointes häufiger als beim LQT3-Typ, der dagegen z.B. bevorzugt auf psychischen Stress reagiert. Betarezeptorenblocker sind die unersetzliche Standardtherapie bei zunächst jeder Form von LQTS, besonders beim LQT1 mit seinen Veränderungen am Kaliumkanal, während Mexiletine nahezu ausschließlich die gestörte Kinetik der Natriumkanäle beim LQT3 beeinflusst.

Die Anhebung der sehr häufig bestehenden Bradykardien und die Vermeidung sog. Short-long-Sequenzen der Herzschlagfolge durch einen Stimulationsschrittmacher ist gerade im Kindesalter therapeutisch sehr wirksam, während sich die sog. Stellektomie bei Kindern als weniger effektiv erwiesen hat. Die Möglichkeit, einen sog. Internen Cardio-Defibrillator (ICD) implantieren zu können, wird in zunehmendem Maße unter den heutigen technischen Möglichkeiten auch bei Kindern mit Erfolg genutzt.

Die Einrichtung kollektiver nationaler und internationaler Studien über erblich bedingte ventrikuläre Tachykardien im Kindesalter, wird bei diesen seltenen Erkrankungen zukünftig unerlässlich sein, um über bessere Genotyp-Phenotyp-Korrelationen eine sicherere Risikostratifizierung für das LQTS im Kindesalter durchführen zu können.

■ **Schlüsselwörter** Long-QT-Syndrome – Kindesalter – Klinischer Verlauf – Genotypisch orientierte Behandlung

## Einführung

Als Long-QT-Syndrom (LQTS) wird eine Gruppe von seltenen, genetisch bedingten, funktionellen Störungen verschiedener Ionenkanäle der myokardialen Zellmembran bezeichnet, die mit einem *verlängerten QT-Intervall im EKG*, einer anomalen elektrischen Repolarisation der Ventrikel sowie dem Auftreten spezieller ventrikulärer Tachyarrhythmien (Torsades de Pointes, TdP) und einer hohen Prädisposition für kardiale Ereignisse wie Synkopen, Herzstillstand oder einem plötzlichen Herztod einhergehen (38).

Obwohl das Krankheitsbild sowohl mit seinen klinischen Manifestationen als auch den zugehörigen Erbgängen jeweils erstmals von Pädiatern beschrieben wurde:

■ autosomal dominante Form:  
C Romano, 1963 (37),  
OC Ward, 1964 (59)

■ autosomal rezessive Form:  
A Jervell,  
F Lange-Nielsen, 1957 (17)

gibt es bis heute im Gegensatz zu zahlreichen Übersichten in der internistisch-kardiologischen Literatur (26, 36, 38, 49, 57) über den Verlauf der Erkrankung bei Erwachsenen über das klinische Bild und den Verlauf speziell im Kindesalter nur wenige zusammenfassende Darstellungen in der pädiatrisch-kardiologischen Literatur (12, 60, 64).

Der entscheidenden Durchbruch für das Verständnis der klinischen Manifestation des Long-QT-Syndroms bzw. der zugrunde liegenden gemeinsamen Mechanismen erfolgte mit der Entdeckung einer *genetisch bedingten Störung* als Ursache des LQTS durch Keating in 1991 (18) sowie die nachfolgende Aufklärung und die Differenzierung dieser Störungen im Bereich verschiedener myokardialer Ionenkanäle bei den unterschiedlichen klinischen Manifestationsformen des LQTS (46,

49). Hierdurch ist es bei einer großen Zahl der Fälle heute nicht nur möglich die klinische Verdachtsdiagnose eines LQTS genetisch zu sichern, sondern darüber hinaus auch dem jeweiligen *Phänotypus* einen *Genotypus* zuzuordnen, der bereits im Kindesalter den Verlauf bestimmt und der es in naher Zukunft voraussichtlich möglich machen wird, frühzeitig eine am jeweiligen Genotypus orientierte spezifische Behandlung einzuleiten (30, 42).

### Formen des LQTS im Kindesalter

Die *Prävalenz* eines LQTS kann nach den Erfahrungen der letzten Jahre in erster Linie wegen einer zu unterstellenden hohen Zahl asymptomatischer Genträger, aber auch wegen der unbekannten Zahl nicht diagnostizierter, plötzlich und unerklärt Verstorbener nur näherungsweise geschätzt werden und liegt für alle Formen des LQTS zusammengekommen bei etwa 1 auf 5000 Lebendgeborene (48). Bei den bis zum 16. Lebensjahr bereits erkannten und diagnostizierten Fällen überwiegt das weibliche Geschlecht in einem Verhältnis von 1,8:1 (64).

Ein LQTS kann in verschiedenen Formen vorkommen: den sog. *familiären Formen* (84%), der *sporadischen Form* (11%) und einer *erworbenen Form* (5%).

Das sog. Romano-Ward-Syndrom (RWS) ist der häufigste Typ der beiden erblich bedingten familiären Formen und stellt sich mit einem autosomal dominanten Erbgang dar. Die Genträger sind in der Mehrzahl der Fälle auch kardial symptomatisch und geben mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% das verursachende Gen an ihre Nachkommen weiter. Heute wird das RWS als eine heterogene Sammlung von mindestens sechs spezifischen genetischen Typen

angesehen (LQT1-LQT6), deren Mutationen die Funktion verschiedener kardiomyozytärer Kalium- und Natriumkanäle beeinträchtigen (46). LQT1 und LQT2 stellen mit zusammen 87% die häufigsten genetischen Formen des LQTS, gefolgt vom LQT3 mit 8% und den übrigen Formen zusammengekommen mit nur 5% der Fälle. Bei diesen Genorten wurden insgesamt bisher etwa 300 differente Mutationen beschrieben. Die Mehrzahl der Träger der Mutationen mit RWS zeigen in der Regel bis zu ihrem 20. Lebensjahr klinisch das vollständige Krankheitsbild mit EKG-Veränderungen und kardialen Ereignissen, wenngleich ihrem jeweiligen Genotyp entsprechend mit unterschiedlichem Beginn und mit weitgehend unterschiedlicher klinischer Ausprägung bereits im Kindesalter (64).

Das sog. Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS) hat die deutlich geringere Häufigkeit innerhalb der beiden familiären genetischen Formen, wobei die sensorische Schwerhörigkeit einen obligaten Bestandteil darstellt. Bei dem autosomal rezessiven Erbgang sind beide Elternteile heterozygote Genträger, die klinisch selbst nicht betroffen sind, jedoch die kranke Erbinformation an 25% ihrer Nachkommen als dann Betroffene und an 50% ihrer Kinder als neue heterozygote Genträger weitergeben. Bisher sind zwei Genotypen bekannt, JLNA (entsprechend KVLQT1) und JLNZ (KCNE1), die beide myokardiale Kaliumkanäle kodieren. Die elektrokardiographischen Veränderungen beim JLNS sind in der Regel ausgeprägter, die klinische Symptomatik früher einsetzend und der Verlauf maligner als beim RWS (25).

Beim sog. *sporadischen LQTS* ist der betroffene Patient definitionsgemäß jeweils immer der erste entdeckte Fall in einer Familie, deren Mitglieder sich klinisch und genetisch als völlig unauffällig erweisen müssen, während der

Betroffene selbst sowohl im Sinne eines RWS symptomatisch ist, als auch genetisch identifizierbar sein muss (48).

Unter dem sog. *erworbenen LQTS* wird ein Funktionszustand der Kardiomyozyten verstanden, bei dem vorübergehend, ausgelöst durch exogene Einflüsse die Aktivität der myokardialen Ionenkanäle funktionell dem idiopathischen LQTS entspricht, dessen kardiale Störungen hervorruft, jedoch bei Entfernung der Expositionen wieder in den Normalzustand zurückkehrt (5). Die hauptsächlichen Auslöser hierfür sind Medikamente (15, 32), wovon im Kindesalter bestimmte Antibiotika (z.B. Makrolide), Katecholamine (z.B. Suprarenin), Antihistaminika (z.B. Terfenadin) und vor allem Antiarrhythmika der Klassen I und II von Bedeutung sind. Da offensichtlich nur ein Teil der Bevölkerung ein erworbenes LQTS ausbilden kann, wurde auch hierfür eine spezielle genetische Prädisposition diskutiert (32, 57).

### Klinische Manifestationen des LQTS in verschiedenen Altersstufen

Nach der *Internationalen LQTS Registry* (26, 27, 66) die zwar mehrheitlich Erwachsene und nur eine geringere Anzahl von Kindern und Jugendlichen beinhaltet, hatten bis zum Juli 2000 34% der 844 symptomatischen Index-Patienten zum Zeitpunkt ihres ersten bedeutsamen kardialen Zwischenfalls das 15. Lebensjahr noch nicht vollendet, und 54% aller Verstorbenen waren zum Zeitpunkt ihres plötzlichen Herztods noch keine 20 Jahre alt. Die männlichen LQTS-Patienten waren bei ihrem Tod im Mittel 15 Jahre alt und jünger sowie anteilmäßig signifikant häufiger betroffen als die weiblichen LQTS-Patienten. Auch in einer früheren Studie von Gar-

son, die ausschließlich jugendliche Patienten bis zum 25 Lebensjahr umfasste, waren 20% dieser Patienten mit LQTS bereits im ersten Lebensmonat erstmals symptomatisch gewesen (13).

*Pränatale Erstmanifestationen* eines LQTS wurden in den letzten Jahren häufiger beschrieben (16, 33, 63).

Dabei sind die theoretisch erwarteten fetalen ventrikulären Tachykardien eher selten (63), die fetalen Bradydysrhythmien durch einen intermittierenden funktionellen 2:1 Block des Feten dagegen eher etwas häufiger (33). Bisher noch zu wenig beachtet wurde eine sog. „*Fetale Baseline-Bradykardie*“ mit echokardiographisch nachzuweisender anhaltender Fetalen Bradykardie mit Frequenzen zwischen 100 u. 120 bpm ohne jegliche sonstige kardiale Dysrhythmie und ohne medikamentöse Behandlung der Mutter (16). Nach eigenen retrospektiven Untersuchungen fand sich bei 39 Feten mit später diagnostiziertem LQTS in mehr als der Hälfte der Fälle dieser ätiologisch bisher noch nicht erklärte Befund.

*Gesunde Neugeborene* zeigen in den ersten beiden Lebenswochen häufig ein langes QT-Intervall mit QTc-Werten bis 480, welches sich jedoch dann meist innerhalb weniger Tage als rückläufig erweist (12). Trotz umfangreicher Untersuchungen (45) stehen zuverlässige Normalwerte für diese Altersgruppe jedoch bisher noch nicht zur Verfügung. Villain (53) beschrieb 15 später als LQTS identifizierte Neugeborene mit charakteristischer kardialer Symptomatik, deren QTc-Werte initial über 650 lagen. Von diesen 15 Neugeborenen verstarben trotz Kenntnis der Diagnose vier im ersten Lebensmonat im Zusammenhang mit ventrikulären Tachykardien. Von den Überlebenden zeigten sechs eine geringe Rückbildung der QT-Verlängerung, benötigen dann jedoch wegen auftretender Sympto-

matik noch im ersten Lebensjahr eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern, während nur die restlichen fünf Säuglinge bei zuvor rückläufigen, aber unverändert pathologischen QT-Intervallen um 500 ms in dem selben Zeitraum weiterhin asymptomatisch blieben. Ohne genetische Sicherung der Diagnose bleibt es schwierig zu entscheiden, wie therapeutisch mit Kindern zu verfahren ist, die als Neugeborene symptomatisch waren, deren QT-Intervall sich jedoch im Verlauf des ersten Lebensjahres normalisierte (5).

Die Hypothese eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem sog. Sudden-Infant-Death-Syndrom (SIDS) und dem LQTS ist seit dem ersten Hinweis von Schwartz (40) Gegenstand einer umfangreichen und kontrovers geführten Diskussion (14, 40, 45). Einheitliche Auffassungen bestehen inzwischen über die multifunktionelle Genese des SIDS. Ohne Zweifel wurden jedoch in einzelnen Fälle eines plötzlichen und unerwarteten Todes bei bis dahin unauffälligen Säuglingen postnatal Mutationen im SCN5A-Gen nachgewiesen (2), die sowohl denen des LQTS als auch denen eines sog. Brugada-Syndroms zuzuordnen waren (50). Rein numerisch betrachtet tritt das SIDS mit einer Prävalenz von 1:1000 Neugeborenen auf, andererseits zeigten 25 von 1000 ausgewählten Neugeborenen einen QTc-Wert von über 440. Hieraus ergibt sich, dass sich z.B. unter 2000 EKG-gescreenten unauffälligen Neugeborenen etwa 50 Kinder finden lassen, die eigentlich prophylaktisch mit einem Betarezeptorenblocker behandelt werden müssten, um einem einzigen möglichen Todesfall durch ein potenziell bestehendes LQTS vorzubeugen. Die Möglichkeit, dass sich bei der multifunktionellen Genese des SIDS hierunter auch einzelne, seltene Fälle genetisch bedingter myokardialer Ka-

nalerkrankungen befinden, rechtfertigt nach allgemeiner Auffassung (13, 50, 69) derzeit jedoch weder ein generelles elektrokardiographisches noch genetisches Screening aller Neugeborenen. Auch die prophylaktische Behandlung eines kardial asymptomatischen Säuglings mit einem Betarezeptorenblocker wegen eines für diese Altersgruppe vorübergehend grenzwertigen QT-Intervalls ist nicht angezeigt. Andererseits ist bei gezielten retrospektiven Analyse sicher zu erwarten, dass die genetische Abklärung unerwarteter plötzlicher Todesfälle bei Neugeborenen einen deutlich höheren Anteil derartiger Anlagestörungen aufdecken wird, als bisher vermutet wurde (2, 50).

### Klinische Diagnostik des LQTS im Kindesalter

Im typischen Fall mit rezidivierenden, stressinduzierten Synkopen bei gleichzeitig unzweifelhaft verlängertem QT-Intervall im EKG und gegebenenfalls dem familiären Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik stellt die Diagnose eines angeborenen Long-QT-Syndroms auch im Kindesalter kein besonderes Problem dar. Nach Garson fanden sich bei Patienten unter 20 Jahren mit gesichertem LQTS belastungsabhängige Präsynkopen in 67%, eine gesicherte familiäre Belastung in 39%, fassbare ventrikuläre kardiale Dysrhythmien in 16% und Synkopen mit Herzstillstand bzw. Torsades de Pointes in 15% dieser Fälle (12). Allerdings zeigten etwa 9% der Kinder und Jugendlichen einen akuten Herzstillstand ungeklärter Genese bereits als Primärmanifestation des LQTS und 54% aller in der „Internationalen LQTS-Registry“ erfassten plötzlichen Todesfälle ereigneten sich vor dem 20. Lebensjahr (64).

Anamnestisch noch immer vergleichsweise wenig beachtete im Kindesalter jedoch richtungweisende Symptome sind der unmittelbare zeitliche Zusammenhang des Auftretens der kardialen Ereignisse bei *akutem Kontakt mit Wasser oder beim Tauchen* (1, 29) sowie die diagnostische Wertigkeit einer *meist ausgeprägten Sinusbradykardie* (54), deren Ausmaß häufig erst im LZ-EKG ganz erfasst wird.

Bei ungefähr 30% der Kinder mit späterer Diagnose des LQTS war der Anlass für die kardiologische Abklärung eine abgelaufene Synkope oder Präsynkope, die bei der retrospektiven Analyse dann häufig sich nicht als das erste Ereignis dieser Art darstellte, sondern zuvor entweder dem Bereich der akuten Kreislaufregulationsstörungen oder einem zerebralen Anfallsleiden zugeordnet worden waren. Bei etwa einem Viertel dieser Kinder lagen sogar frühere EKGs vor, in denen die QT-Verlängerung entweder nicht erkannt worden war oder das QT-Intervall sich in etwa 5% der Fälle im Zusammenhang mit der zirkadianen Variation des QT-Intervalls auch bei später gesicherten LQTS-Patienten als noch grenzwertig normal (<460 ms) dargestellt hatte (5, 64). Weitere 60% der pädiatrischen Patienten mit LQTS wurden im Rahmen von gezielten Familienuntersuchungen entdeckt, die restlichen 10% anlässlich einer zufälligen EKG-Untersuchung (26).

Die prinzipielle Möglichkeit einer *molekularbiologischen Sicherung* des LQTS, der gerade im Kindes- und Jugendalter klinisch häufig als wenig spezifisch und sensitiv angesehenen elektrokardiographischen Diagnostik führt sowohl bei Betroffenen als auch bei ihren behandelnden Ärzten zu der derzeit noch trügerischen Auffassung, dass mit Hilfe der modernen molekulargenetischen Verfahren eine sichere Diagnose

in jedem Fall und kurzfristig stellen sei. Einer breiten Anwendung dieser molekularbiologischen Methoden für die klinische Routinediagnostik stehen zur Zeit jedoch ein noch erheblicher Zeitaufwand und hohe Kosten für eine Einzelanalyse entgegen, nicht zuletzt durch die Vielzahl der bisher bereits bekannten und noch unbekannten Mutationen. Dies macht die Anwendung der molekularbiologischen Diagnostik bisher nur in Einzelfällen, in der Regel meistens im Rahmen wissenschaftlicher Projekte möglich. Auch dabei ist jedoch zu bedenken, dass selbst in hochspezialisierten genetischen Laboren z. Zt. nur in etwa 50% der Fälle mit einem klinisch verwertbaren positiven Nachweis zu rechnen ist (55).

Die *klinische Diagnosestellung eines LQTS* gründet sich daher auch im Kindesalter auf den 1985 von Schwartz erstmals vorgeschlagenen Score einer bestimmten klinischen Symptomenkonstellation, der zuletzt 1993 unter Aufnahme neuerer Erkenntnisse aktualisiert wurde (39). Dieser Score gibt in Abhängigkeit von der erreichten Punktzahl die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines LQTS für eine einzelne Person an (Tab. 1). Obwohl die Grundlagen für diesen Score fast ausschließlich bei Erwachsenen

untersucht und gewichtet wurden, stellt dieser auch heute noch das bei Kindern gültige Diagnoseverfahren dar. Die einzelnen Kriterien wie z.B. die Länge des QT-Intervalls, zusätzliche klinische Symptome oder eine positive Familienanamnese gehen zwar gewichtet in die Bestimmung der Score-Punkte ein, sind jedoch gerade bei Kindern, wie z.B. die T-Wellen-Morphologie in ihrer Ausprägung sehr variabel (4, 21).

Über lange Zeit war die Verlängerung des QT-Intervalls im Standard-EKG traditionell das einzige und absolute Kriterium für die Diagnosestellung eines LQTS in einem klinisch hierfür verdächtigen Fall, auch wenn seit Beginn der klinischen Verwendung dieses Parameters dessen Abhängigkeit vom Alter, vom Geschlecht und der aktuellen Herzfrequenz sowohl beim Erwachsenen als auch bei Kindern bekannt war (8, 38). Um zu einer klinisch hinreichend zuverlässigen Diagnose zu kommen, wurde der o.g. Risiko-Score mit seiner gewichteten Symptomenkonstellation als klinisch verbindliche Grundlage für die Entscheidung über das Vorliegen dieser Erkrankung auch bei Kindern und Jugendlichen akzeptiert (12, 48). Danach wird die Wahrscheinlichkeit der Diagnose bei Erreichen einer bestimmten Punktzahl

Tab. 1

Charakteristika	Punkte
Anamnestische Synkope mit Belastung	2
ohne Belastung	1
Angeborene Taubheit	0,5
Familienangehöriger mit LQTS	1
Familienmitglied mit unerklärtem plötzlichen Herztod unter 30 Jahren	0,5
QTc 480 ms	3
460–470 ms	2
450 ms	1
Torsade de Pointes	2
T-Wellen Alternans	1
T-Wellen <i>Notched</i> in 3 Ableitungen	1
Niedrige Herzfrequenz (<2. Perzentile)	0,5

Bewertung: 1 Punkt = geringe Wahrscheinlichkeit; 2–3 Punkte = intermediäre Wahrscheinlichkeit; 4 Punkte = hohe Wahrscheinlichkeit ein LQTS zu haben (nach Ref. 39)

durch Erfüllung einzelner elektrokardiographischer und klinischer Kriterien als „wenig wahrscheinlich“, „möglich“ oder „sehr wahrscheinlich“ eingestuft und die entsprechenden therapeutischen Konsequenzen gezogen.

### Elektrokardiographische Diagnostik des LQTS im Kindesalter

Die Störungen der elektrischen Repolarisation des ventrikulären Myokards beim LQTS in ihrem zeitlichen und räumlichen Ablauf finden ihren sichtbaren Niederschlag in bestimmten Veränderungen bzw. Auffälligkeiten im Oberflächen-EKG. Dies sind neben dem wichtigsten, klassischen Parameter, der *Verlängerung des frequenzadjustierten QT-Intervalls* (QTc) z.B. auch eine *Zunahme der sog. QT-Dispersion* (23) sowie morphologische *Veränderungen der T-Welle* wie Kerbungen, phasenhaften Umkehrungen der Ausschlagsrichtung (*T-Wellen-Inversion*) bis hin zu einer von Schlag zu Schlag alternierenden Sequenz dieses Phänomens (*T-Wellen-Alternans*). Vor allem bei Kindern ist häufig eine inadäquate *Sinusbradycardie* zu finden (54, 64). Störungen des Herzrhythmus z.B. in Form von intermittierend auftretenden, meist selbst limitierenden polymorphen *ventrikulären Tachykardien* oder den für das LQTS charakteristischen sog. *Torsades de Pointes* (TdP) sind die funktionell bedrohlichen Erscheinungen, die letztendlich in ein tödliches *Kammerflimmern* degenerieren können.

Die *Messung des QT-Intervalls* kann gerade bei Kindern problematisch sein, wo die T-Wellen häufig sehr flach sind und ihr wahres Ende durch das Vorhandensein signifikanter U-Wellen nicht immer zweifelsfrei abzugrenzen ist. Übereinkunftsgemäß

sind zur Messung des QT-Intervalls drei konsekutive Aktionen aus einer Ableitung des Standard-EKG's zu wählen, in der dieses Problem am geringsten ausgeprägt ist und daraus dann ein Mittelwert zu bilden (5). Zur *automatisierten Vermessung des QT-Intervalls* und der *QT-Dispersion* d.h. der größten zeitlichen Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall innerhalb einer einzigen Herzaktion sind am besten digitale Aufzeichnungen eines 12-Kanal-Langzeit-EKG's und die Anwendung spezieller Algorithmen für die automatisierte Auswertung geeignet (9, 23, 31). Aufzeichnungen, Messungen und Bewertungen des QT-Intervalls über einen längeren Zeitraum, z.B. über 24 Stunden, sind von großer Bedeutung, da die *zirkadianen Variationen* des QT-Intervalls, der QT-Dispersion und der Herzfrequenz gerade bei Kindern mit LQTS im Vergleich zu gesunden Kindern und zu Erwachsenen relativ groß sind (10). Tageszeitliche Variationen des QTc-Wertes bei Kindern mit LQTS bis zu 100 sind keine Seltenheit, wobei deren Erfassung in hohem Maße zur Sicherheit der Diagnose und zur Abschätzung des individuellen Risikos beitragen.

Die sog. *Frequenzkorrektur des QT-Intervalls* ist üblicherweise die einzige Adjustierung dieses Parameters an eine der bekannten einflussnehmenden Variablen, die zumindest im Kindesalter außer der Zykluslänge auch noch andere physiologische Abhängigkeiten wie z.B. das Alter oder das Geschlecht des zu Untersuchenden sind. Unabhängig von der umfangreichen und noch immer kontroversen Diskussion um die Bedeutung, die Art und die Ergebnisse einer derartigen Frequenzadjustierung hat sich die sog. Bazett-Korrektur ( $QTc = QT/RR^{1/2}$ ) einerseits zwar als die umstrittenste (22, 47), andererseits jedoch auch als die

am weitesten verbreitete Methode zur Frequenzadjustierung zum Gebrauch in klinisch orientierten Studien in der internationalen Literatur durchgesetzt (24). Ungeachtet verschiedener grundsätzlicher Bedenken sowie für das Kindesalter prinzipiell möglicher Alternativen (8) kann auch für diese Altersgruppe aus praktischen Gründen derzeit jedoch kaum ein anderes Verfahren eingesetzt werden, sofern die allgemeine Vergleichbarkeit von Studien über das LQTS im Kindesalter erhalten bleiben soll. Mit besonderer Vorsicht sollten jedoch frequenzadaptierte Werte dann beurteilt werden sobald es sich um Untersuchungen unter körperlicher Belastung, bei pharmakologischen Studien oder in Herzfrequenzbereichen außerhalb von 60 bis 120 Schlägen pro Minute handelt (8, 47).

Erhöhte Werte für die *QT-Dispersion* als Marker eines erhöhten Risikos für ventrikuläre Tachykardien oder einen plötzlichen Herztod ließen sich bei unterschiedlichen, potenziell gefährdeten Patientengruppen lediglich bei LQTS-Patienten sicher nachweisen (31). Signifikant pathologische Werte für Kinder liegen über 100 ms. Diese sind weitgehend unabhängig vom Alter und der Herzfrequenz (52). Mit Beginn einer Therapie mit Betarezeptorenblockern bei einem Kollektiv jugendlicher LQTS-Patienten zeigte sich, dass klinische Respondern gegenüber Non-Respondern mit einer signifikanten Reduktion der QT-Dispersion reagierten, jedoch weiterhin Tachykardien zeigten (34).

Der Beurteilung der „*T-Wellen-Morphologie*“ kommt beim LQTS eine zweifache Bedeutung zu. Zum einen war es möglich, anhand typischer *Formvarianten des ST-T-Verlaufs* mit einer Sensitivitäts- bzw., Spezifitätsrate von 85% bzw. 70% für das LQT1, von 83% bzw. 94% für das LQT2 und von 47% bzw. 63% für das LQT3 ei-

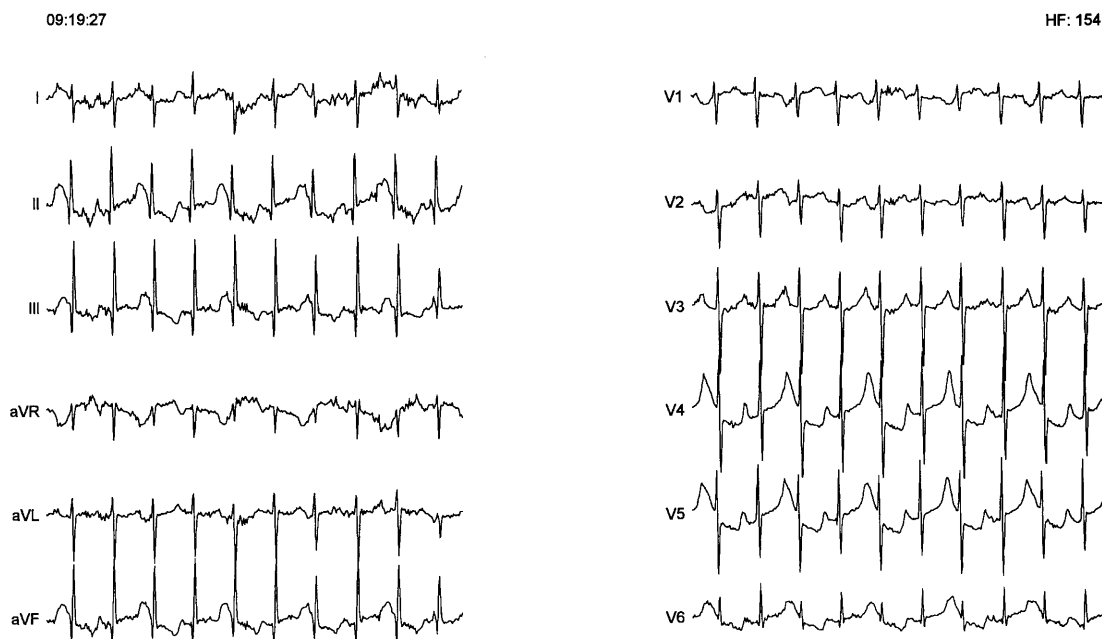
nem bestimmten EKG-Phänotyp einen nachgewiesenen bestimmten Genotyp zuzuordnen (68). Danach ist zumindest mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ein spezieller Genotyp zu vermuten, auch in Fällen wo die Identifikation der individuellen Mutation noch nicht gelungen ist (61). Neben dieser Möglichkeit der genotypischen Zuordnung werden auch Veränderungen der T-Wellen-Morphologie beim LQTS im Sinne von sog. „Notches“ d.h. Kerbungen zur Diagnosesicherung herangezogen (20). Derartige Kerbungen oder biphasische T-Wellen in drei oder mehr Ableitungen im Standard-EKG waren signifikant häufiger bei symptomatischen Patienten als bei asymptomatischen Patienten zu finden (21) und gingen mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Auftretens von TdP einher (20).

Ein sog. „T-Wellen-Alternans“ (TWA) der sich in klassischer Weise als eine von Schlag zu Schlag wechselnde Ausschlags-

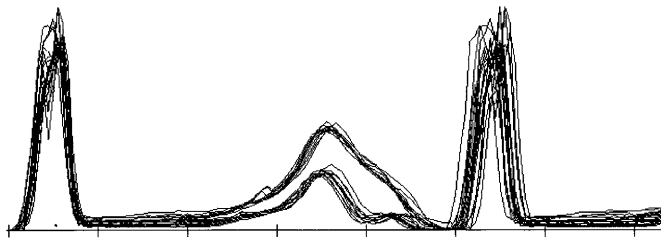
richtung der T-Welle im EKG präsentiert (Abb. 1) ist beim LQTS als wichtiger Marker einer aktuell hochgradig gestörten elektrischen Stabilität zu sehen (65) und findet sich gerade bei Neugeborenen und Säuglingen mit LQTS nicht selten als akuter Indikator einer drohenden TdP (4). Ein TWA ist in der Regel ein transitorisches und kein konstantes Phänomen und kann sich außer in einer Änderung der Polarität der T-Welle auch in einer periodischen Änderung der T-Wellen-Amplitude äußern. Die Detektion derartiger Veränderungen des T-Wellenmusters verlangt neben der digitalen Aufzeichnung eines Mehrkanal-EKG's die Anwendung geeigneter Auswertungsprogramme, durch die sequenzielle Zeitsignale mit gutem Alignment superponiert werden können (4) und deren Darstellung durch geeignete graphische Interfaces eine leichtere Interpretation zulassen (Abb. 2).

Sog. „Torsades des Pointes“ (TdP) als spezielle Form einer polymorphen ventrikulären Tachy-

kardie sind als Ursache der kardialen Ereignisse in Form von Synkopen oder einem plötzlichen Herztod bei Kindern mit LQTS anzusehen (36). Hinsichtlich des Beginns einer TdP sind zwei unterschiedliche Muster zu unterscheiden. Als häufigste Form wird das Zusammentreffen einer Bradykardie mit einer ausgeprägten, situativ verstärkten QT-Verlängerung gesehen, während die zweite Form mit adrenergem Stress und einer Sinustachykardie einhergeht. In beiden Fällen finden sich jedoch in der unmittelbaren Phase vor dem Beginn der TdP meistens sog. „Short-long-Sequenzen“ der Herzfrequenz, z.B. in Form von Extrasystolen und postextrasystolischen Pausen oder auch im Zusammenhang mit einer spontanen Sinusacceleration. Die Tachykardiephasen können einerseits nur wenige Sekunden andauern und Herzstechen und Schwindel auslösen, andererseits jedoch auch bei verzögerter spontaner Limitation anhalten und zu Synkopen führen oder bei Fortset-



**Abb. 1** Beispiel eines T-Wellen Alternans (TWA) mit 1:1 Wechsel der T-Wellenausrichtung bei einem Patienten mit nachgewiesenem LQTS3. Deutlich erkennbar ist die unterschiedliche Ausprägung des TWA in den jeweiligen EKG Ableitungen



**Abb. 2** Superponierte Ableitungen konsekutiver Schläge einer TWA in einer sog. Root-mean-square-Darstellung des 12-Kanal-EKG. (Derselbe Patient wie in Abb. 1.) Deutlich erkennbar sind zwei Cluster von T-Wellen (aus Ref. 4)

zung der Torsade diese in Kammerflimmern degenerieren lassen, was unbehandelt innerhalb kürzester Zeit zum akuten Herztod führt (36). Im Langzeit-EKG zeigten 16% der bis dahin noch asymptomatischen Kinder mit LQTS ventrikuläre Ektopien, 6% jedoch auch unbemerkte, kurze ventrikuläre Tachykardien, deren Inzidenz unter körperlicher Belastung bis auf ca. 30% anstieg (12).

### Kardiale Ereignisse und Genotyp bei Kindern mit LQTS

Der klinische Verlauf des LQTS wird bei Erwachsenen (66) wie bei Kindern (64, 67) beeinflusst von dem jeweils vorliegenden Genotyp. LQT1- und LQT2-Träger haben während ihres ganzen Lebens insgesamt ein höheres Risiko für das Auftreten kardialer Ereignisse in Form von Synkopen, vorübergehenden Herzstillständen oder eines plötzlichen Herztods als LQT3-Patienten mit der SCN5A-Natriumkanal-Genmutation. Bei LQT1-Patienten treten die ersten bedeutsamen kardialen Ereignisse früher, d.h. nicht selten schon vor dem 5. Lebensjahr auf, während LQT2-Patienten hiervon häufiger zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr betroffen werden. Männliche LQTS-Patienten waren beim ersten kardialen Ereignis jünger als weibliche. Bei LQT3-Patienten sind bedeutsame kardiale Ereignisse vor dem

10. Lebensjahr eher ungewöhnlich und im weiteren Verlauf auch seltener, in ihrer Ausprägung jedoch z.B. mit der höchsten Rate eines plötzlichen Herztods bereits beim ersten Ereignis dagegen deutlich bedrohlicher (66).

Untersucht man den *klinischen Verlauf bei Geschwistern und Eltern* genetisch gesicherter und identifizierter Indexpatienten, so findet sich in einzelnen Familien eine sehr variable und insgesamt geringere *intrafamiliäre Penetranz* als nach dem Erbgang zu vermuten wäre (19). Weder bei genetisch betroffenen *Eltern* noch Geschwistern fand sich eine Beziehung bezüglich Häufigkeit und Art der Ereignisse zu den pädiatrischen Indexpatienten. Bei den Eltern waren vor dem 40. Lebensjahr mit etwa 30% die Mütter häufiger symptomatisch gewesen als die Väter, die nur in etwa 10% Symptome zeigten, diese jedoch dafür früher, d.h. meist vor dem 20. Lebensjahr. Betroffene Geschwister klinisch symptomatischer Indexpatienten hatten bis zu ihrem 20. Lebensjahr in etwa 30% ebenfalls klinische Ereignisse entwickelt, deren Häufigkeit dann bis zum 40. Lebensjahr, z.T. auch unter Behandlung kumulativ, auf ca. 50% weiter anstieg. Die Inzidenz war dabei um so höher, je länger der QTc-Wert des Indexpatienten war. Wegen der insgesamt geringen Probandenzahl war jedoch eine Zuordnung zum Genotyp der Indexpatienten bisher noch nicht möglich gewesen.

### Behandlungsstrategien des LQTS im Kindesalter

Synkopen durch einen funktionellen Herzstillstand bei Torsade de Pointes oder ein plötzlicher Herztod als Erstmanifestation eines LQTS sind bei Kindern deutlich häufiger als bei Erwachsenen (12, 67). Zudem treten bei Kindern diese bedeutsamen Symptome häufiger ohne vorherige hinweisende Symptome wie Präsynkopen oder Schwindelattacken auf als bei Erwachsenen. Konsequenterweise muss hieraus für das Kindesalter die *Indikation für eine prophylaktische Behandlung eines LQTS* abgeleitet werden sobald die Kriterien des Scores erfüllt sind, unabhängig davon ob das Kind bis dahin symptomatisch war oder noch nicht (5). Zuvor ist eine sorgfältige und ausführliche Anamnese bei dem Patienten und seiner Familie zu erheben. Frühere „Anfälle“, Präsynkopen oder Synkopen sollten versucht werden im Detail aufzuklären. Besonders zu beachten sind dabei synkopale Ereignisse im Zusammenhang mit körperlicher Belastung, Duschen, Schwimmen und Tauchen oder Situationen wie Tiefschlaf, Erwachen, Weckerläuten, Schreck- oder Angstreaktionen.

Ohne eine spezielle Behandlung liegt die *Mortalität* beim LQTS nach dem ersten synkopalen Ereignis bei 20% innerhalb des ersten Jahres und steigt kumulativ auf ca. 50% innerhalb der ersten 10 Jahre. Mit der Durchführung eines angemessenen Behandlungskonzepts kann dieses Risiko auf etwa 5% während der ersten fünf Jahre zwar gesenkt, aber nicht vollständig beseitigt werden (12, 48). Das heutige Behandlungskonzept umfasst neben *Allgemeinen Maßnahmen, konventionelle bzw. neuere spezielle Behandlungsmaßnahmen*.

*Allgemeine Maßnahmen* bestehen in erster Linie aus der Unter-



lassung sportlicher Aktivitäten unter Leistungsdruck, insbesondere Wassersport und Tauchen, der Vermeidung der Verabreichung triggernder Medikamente (<http://www.qtdrugs.org/>) sowie der Vermeidung bekannter individueller Auslösefaktoren wie z.B. Lärm oder ausgeprägtem psychischem Stress, soweit als möglich.

Bei den konventionellen speziellen Behandlungsprinzipien steht die Verabreichung von Betarezeptorenblockern an erster Stelle (30). Durch ihren antisymphathikotonen Effekt sind Betarezeptorenblocker besonders wirksam bei denen die Kaliumkanäle betreffenden Formen LQT1 und LQT2, die vorzugsweise auf adrenerge Stimuli reagieren, deutlich weniger effektiv dagegen beim LQT3-Typ. Eine weitere Wirkung der Betarezeptorenblockade beruht zweifellos auf der Unterdrückung ektopter Reizbildungen und der Stabilisierung von Sinusdysrhythmien, wodurch die gefährdeten Short-long-Sequenzen der Herzfrequenz seltener werden. Der allgemein frequenzsenkende Effekt dieser Therapie kann solange in Kauf genommen werden, wie die entwicklungsbezogene Grundfrequenz des Herzens nicht um mehr als etwa 20% unterschritten wird oder durch die Bradykardie selbst Symptome ausgelöst werden. Im Kindesalter hat sich Propranolol in einer Dosierung von im Mittel 3 mg/kg KG und Tag am besten bewährt (5, 28), wobei in Einzelfällen auch höhere Dosen durchaus weiter wirksam sein können. Andere Substanzen wie z.B. Atenolol oder Nadolol waren zumindest bei Kindern weniger wirksam gewesen (51). Allein durch die prophylaktische Therapie mit Betarezeptorenblockern lässt sich bei etwa 75% der betroffenen Kinder klinisch ein befriedigendes Ergebnis erzielen (48). Es ist jedoch an dieser Stelle nachdrücklich darauf hinzuweisen, dass es durch die Be-

handlung mit Betarezeptorenblockern *nicht zu einer Verkürzung des QT-Intervalls* als Indikator für die Wirksamkeit der Medikation kommt, sondern deren therapeutische Effizienz höchstens am Rückgang einer zuvor erhöhten QT-Dispersion abgeschätzt werden kann (34).

Die Erweiterung der Behandlung durch den Einsatz eines *Stimulationsschrittmachers* ist angezeigt, wenn es unter den Betarezeptorenblockern zu einer symptomatischen Bradykardie oder zu Sinuspausen von 2 s oder länger kommt, was vor allem im Schulkindalter gelegentlich zu sehen ist. Als Stimulationsmodus können sowohl VVI, AAI oder DDD eingesetzt werden, wobei eine Hysterese am Schrittmacher nicht aktiviert werden soll. Unter Stimulationsfrequenzen zwischen 70 und 100 Impulsen pro Minute in Verbindung mit Betarezeptorenblockern ließ sich die Häufigkeit lebensbedrohlicher Ereignisse signifikant vermindern (11), wenngleich nicht in allen Fällen beseitigen. Besonderer Nutzen von der Schrittmacherstimulation ist bei identifizierten LQT3-Patienten zu erwarten (58), da bei diesen die ausgeprägtesten QT-Verlängerungen im Rahmen von Bradykardien bei Ruhe oder im Schlaf zu beobachten sind, und diese sich durch die Frequenzanhebung am wirkungsvollsten beseitigen zu lassen scheinen (58).

Die Durchführung einer *linksseitigen kardiothorakalen sympathischen Denervationen (LCSD)* liegt die Vorstellung einer ungleichseitigen sympathischen Stimulation des Herzens beim LQTS zugrunde, die zu einer verstärkten Imbalance der ventrikulären Repolarisation führt (41, 43). Die Effektivität dieser Maßnahmen bei Erwachsenen wird kontrovers diskutiert (30). Im Kindesalter wurde die LCSD zu selten durchgeführt um eine sichere Aussage über ihre Wirksamkeit machen

zu können und wird seit der Verfügbarkeit interner Defibrillatoren für Kinder kaum mehr empfohlen (5).

Versuche einer sog. „*genotypisch orientierten Therapie*“ gehören zu den neueren speziellen Behandlungsansätzen für LQTS auch bei Kindern (48). So hat es sich inzwischen als sinnvoll und effektiv erwiesen, LQTS-Patienten mit Mutationen des Natriumkanal-Gens SCN5A, d.h. LQT3 vorzugsweise mit dem Natriumkanalblocker Mexitilen zu behandeln (42). Bei diesen Patienten verkürzte sich auch das QT-Intervall im Oberflächen-EKG erkennbar, und die Zahl der kardialen Ereignisse nahm gegenüber einer Therapie mit Betarezeptorenblockern signifikant ab, so dass Mexitilen in genetisch gesicherten Fällen von LQT3 heute als Therapie der Wahl anzusehen ist. Erfahrungen über eine gesicherte Verlängerung der Überlebensrate liegen derzeit jedoch noch nicht vor (48). In vergleichbarer Weise zeigte bei dem am Kaliumkanal ansetzenden LQT2-Typ die Erhöhung des Serumkaliumspiegels in Verbindung mit der Verabreichung von Spironolacton eine Verkürzung der Repolarisationsdauer und eine Normalisierungstendenz der pathologisch veränderten T-Wellen-Morphologie (7). Derzeit ist ein derartiges Vorgehen aus Sicherheitsgründen jedoch noch eher als Adjuvans zusätzlich zur Basistherapie mit Betarezeptorenblockern zu sehen, denn als alleinige therapeutische Maßnahme. Ein weiterer, vom Prinzip her vielversprechender Ansatz einer genetisch orientierten Behandlung ist der pharmakologische Einsatz sog. Kaliumkanalöffner, z.B. bei der Akutbehandlung einer Torsade bei Patienten mit LQT1-Typ (44).

Die Verfügbarkeit geeigneter sog. „*Interner Cardioverter-Defibrillator-Systeme*“ (ICD) auch für das Kindesalter (3) hat es ermög-

licht, Kindern und Jugendlichen mit LQTS, die trotz adäquater konventioneller antiadrenerger medikamentöser Prophylaxe wiederholt bedrohliche symptomatische Tachykardien entwickeln, eine oft lebensrettende Hilfe anbieten zu können (6, 30). Neuere Systeme enthalten trotz kleinerer äußerer Abmessungen heute zusätzlich eine Stimulationseinheit, mit der unabhängig einer eventuell notwendigen Defibrillation im Intervall auch der Erhalt einer sicheren ventrikulären Mindestfrequenz gewährleistet ist. Trotz noch immer bestehender Probleme u.a. auch mit der psychischen Akzeptanz des ICD durch die Betroffenen ist zu erwarten, dass sich dieses System zunehmend zu einem der wichtigsten Bestandteile des Behandlungskonzepts für Long-QT-Syn-drome gerade im Kindesalter entwickeln wird (6, 62).

### Eltern und Geschwister von Kindern mit LQTS

Sobald bei einem Kind in einer Familie ein LQTS entdeckt und diagnostisch gesichert ist, erhebt sich wie bei jeder genetisch bedingten Erkrankung die Frage welche an-

deren Mitglieder dieser Familie und in welcher Weise diese ggf. betroffen sind (19, 66). Dabei ist zu erwarten, dass in der Mehrzahl der Fälle ein Elternteil und zumindest eines oder mehrere Geschwister ebenfalls entsprechende Veränderungen aufweisen, sei es phänotypischer Natur in Form einer entsprechenden Symptomatik oder in Form von EKG-Veränderungen, aber auch genotypischer Art, z. B. als bis dahin asymptomatische Genträger. Die sichere Beantwortung dieser Frage setzt eine umfassende und sorgfältige klinische, elektrokardiographische und nach Möglichkeit genetische Untersuchung (35) der in Frage kommenden Personen voraus. Die *Risikoabschätzung* für den Einzelnen je nach der vorliegenden Konstellation und die sich daraus ergebenden prognostischen bzw. individuellen therapeutischen Konsequenzen stellen eine der großen Herausforderungen der Zukunft auf diesem Gebiet dar, für die sich bisher zwar Ansätze abzeichnen (19) jedoch noch keine befriedigende Antwort gefunden ist (57). Aus der „*International Long-QT-Syndrome Registry*“ ist bekannt, dass einerseits nicht alle Träger mutanter Gene eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen (56)

sowie andererseits nicht alle Genträger mit Symptomen behaftet sind (66). Dies gilt insbesondere für Kinder, da diese altersmäßig vor dem Zeitpunkt ihrer Erstmanifestation stehen können (64). Darüberhinaus gibt es offensichtlich auch *Familien mit nur geringer Penetranz* des Gens, in denen bis zu 70% der identifizierten Genträger normale QT-Intervalle aufweisen (35, 48). Diese stillen Genträger, die als klinisch unauffällig gelten, sind jedoch sowohl selbst in Gefahr bei Exposition in entsprechenden Situationen, z.B. durch Medikamente, als auch sehr wohl in der Lage durch Weitergabe ihres Gendefekts betroffene Nachkommen zu zeugen.

Aus diesen Erfahrungen ergeben sich die Konsequenzen, dass nicht länger akzeptiert sein sollte bei Familienmitgliedern definitiv betroffener Patienten ein LQTS allein mit klinischen Mitteln auszuschließen, sondern in Zukunft versucht werden muss innerhalb dieser Familien ein umfassendes genetisches Screening zu realisieren (35) sowie auf das Kindesalter zugeschnittene umfassende Datensammlungen zu erheben, die das heutige Wissen um das LQTS speziell für das Kindesalter berücksichtigen.

### Literatur

1. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ (1999) Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 74:1088–1094
2. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, Towbin JA (2001) Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 286:2264–2269
3. Böcker D, Castrucci M, Gradaus R, Röttger J, Hammel D, Schriever C, Borggreffe M, Kotthoff S, Scheld HH, Breithardt G, Block M (1999) Treatment with implantable defibrillators in childhood. *Herzschr Elektrophys* 10:248–251
4. Brockmeier K, Aslan I, Hilbel T, Eberle T, Ulmer HE, Lux RL (2001) T-wave alternans in LQTS: repolarization-rate dynamics from digital 12-lead Holter data. *J Electrocardiol* 34:93–96
5. Carboni MP, Garson A Jr (1998) Long QT syndrome. In: Deal B, Wolf G, Gelband H (eds) *Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children*. Futura Publishing Co. Inc., Armonk NY; p 241–265
6. Chatrath R, Porter CB, Ackerman MJ (2002) Role of transvenous implantable cardioverter-defibrillators in preventing sudden cardiac death in children, adolescents, and young adults. *Mayo Clin Proc* 77:226–231
7. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, Keating MT, Mason JW (1996) Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 94:1018–1022
8. Eberle T, Hessling G, Ulmer HE, Brockmeier K (1998) Prediction of normal QT intervals in children. *J Electrocardiol* 31:121–125

9. Eberle T, Brockmeier K, Ulmer HE (1998) QT-Dispersion bei Kindern mit Long-QT-Syndrom mittels Langzeit-Mehrkanal-Digital Monitoring (MCDM). *Z Kardiol* 97:759 A
10. Eberle T, Brockmeier K, Ulmer HE (1999) Variabilität von QTc und QT-Dispersion bei Kindern mit Long-QT-Syndrom (LQTS) mittels Langzeit-Mehrkanal-Digital-Monitoring (MCDM). *Z Kardiol* 88:724 A
11. Eldar M, Griffin JC, Van Hare GF, Witherell C, Bhandari A, Benditt D, Scheinman MM (1992) Combined use of beta-adrenergic blocking agents and long-term cardiac pacing for patients with the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 20:830–837
12. Garson A Jr, Dick M 2nd, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, van Hare GF 3rd, Vetter V, Vick GW 3rd (1993) The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 87:1866–1872
13. Guntheroth WG (1993) Long QT syndrome in children. *Circulation* 87:2058–2059
14. Guntheroth WG, Spiers PS (1999) Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 103:813–814
15. Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G (2002) Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes. *Dtsch Arztebl* 99:1972–1979
16. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H (1997) Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Heart* 77:198–204
17. Jervell A, Lange-Nielsen F (1957) Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT and sudden death. *Am Heart J* 54:59–68
18. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M (1991) Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 252:704–706
19. Kimbrough J, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Benhorin J, Locati EH, Medina A, Napolitano C, Priori S, Schwartz PJ, Timothy K, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L (2001) Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome. *Circulation* 104:557–562
20. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Demay L, Richard P, Hainque B, Vaksman G, Klug D, Leenhardt A, Maillard G, Coumel P, Guicheney P (2001) Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations. *Circulation* 103:1095–1101
21. Malfatto G, Beria G, Sala S, Bonazzi O, Schwartz PJ (1994) Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 23:296–301
22. Malik M, Farbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ (2002) Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 87:220–228
23. Malik M, Batchvarov VN (2000) Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 36:1749–1766
24. Malik M, Farbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ (2002) Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 87:220–228
25. Mönning G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Eckardt L, Kirchhof P, Funke H, Kotthoff S, Vogt J, Assmann G, Breithardt G, Haverkamp W (2002) Klinik und Molekulargenetik des Jervell- und Lange-Nielsen-Syndroms. *Z Kardiol* 91:308–308
26. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson A Jr (1991) The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 84:1136–1144
27. Moss AJ, Robinson J (1992) Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 85(Suppl 1):I140–I144
28. 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 (2000) Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 101:616–623
29. 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 (1999) 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* 84:876–879
30. Moss AJ (1997) Clinical management of patients with the long QT syndrome: drugs, devices, and gene-specific therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 20:2058–2060
31. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ (2000) Significance of QT dispersion in the long QT syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 42:345–350
32. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Fusco M, Pinnavaia A, Aquaro G (1997) Identification of a long QT syndrome molecular defect in drug-induced torsades de pointes. *Circulation* 96(1):L211 A
33. Presbitero P, Mangiardi L, Antolini R (1989) Congenital long QT syndrome inducing 2:1 atrioventricular block: early detection in fetal life. *Int J Cardiol* 24:109–112
34. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ (1994) Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 89:1681–1689
35. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ (1999) Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 99:529–533
36. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM (1996) Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 94:1996–2012
37. Romano C, Gemme G, Pongiglione R (1963) Aritmie cardiache rare della eta pediatrica. *Clin Pediatr* 45:656–683
38. Schwartz PJ (1997) The long QT syndrome. In: Camm AJ (ed) *Clinical approaches to tachyarrhythmias*. Futura publishers. Armonk, NY
39. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS (1993) Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 88:782–784
40. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, Grancini F, Marni ED, Perticone F, Rosti D, Salice P (1998) Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 338:1709–1714

41. Schwartz PJ (1976) Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med* 60:167–172
42. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS (1995) Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 92:3381–3386
43. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U (1991) Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 84:503–511
44. Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Towbin JA, Shimomura K (1998) Improvement of repolarization abnormalities by a K<sup>+</sup> channel opener in the LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *Circulation* 97:1581–1588
45. Southall DP, Arrowsmith WA, Stebbens V, Alexander JR (1986) QT interval measurements before sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 61:327–333
46. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, Moss AJ, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Keating MT (2000) Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 102:1178–1185
47. Toivonen L (2002) More light on QT interval measurement. *Heart* 87:193–194
48. Towbin JA, Friedman RA (2001) Long QT syndrome. In: Walch EP, Saul JP, Friedman JK (eds) *Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease*. Williams & Wilkins, Lippincott, Philadelphia, pp 235–270
49. Towbin JA, Vatta M (2001) Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med* 110:385–398
50. Towbin JA, Ackerman MJ (2001) Cardiac sodium channel gene mutations and sudden infant death syndrome: confirmation of proof of concept? *Circulation* 104:1092–1093
51. Trippel DL, Gillette PC (1990) Atenolol in children with ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 119:1312–1316
52. Vialle E, Albalkhi R, Zimmerman M, Friedli B (1999) Normal values of signal-averaged electrocardiographic parameters and QT dispersion in infants and children. *Cardiol Young* 9:556–561
53. Villain E, Levy M, Kachaner J, Garson A Jr (1992) Prolonged QT interval in neonates: benign, transient, or prolonged risk of sudden death. *Am Heart J* 124:194–197
54. Vincent GM (1986) The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J* 112:61–64
55. Vincent GM, Timothy K, Fox J, Zhang L (1999) The inherited long QT syndrome: from ion channel to bedside. *Cardiol Rev* 7:44–55
56. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M (1992) The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 327:846–852
57. Viskin S (1999) Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 354:1625–1633
58. Viskin S (2000) Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:593–600
59. Ward O (1964) A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 54:103–106
60. Weintraub RG, Gow RM, Wilkinson JL (1990) The congenital long QT syndromes in childhood. *J Am Coll Cardiol* 16:674–680
61. Wilde AA, Roden DM (2000) Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation* 102:2796–2798
62. Wilde AA (2002) Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long QT syndrome? *J Cardiovasc Electrophysiol* 13(Suppl 1):S110–S113
63. Yamada M, Nakazawa M, Momma K (1998) Fetal ventricular tachycardia in long QT syndrome. *Cardiol Young* 8:119–122
64. Zareba W, Moss AJ (2001) Long QT syndrome in children. *J Electrocardiol* 34:167–171
65. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ (1994) T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 23:1541–1546
66. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ (1998) Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 339:960–965
67. Zareba W, Moss AJ, Robinson JL, Andrews MI for the International LQTS Research Group (2000) Influence of genotype and clinical course of LQTS in children. *PACE* 24 II:571 A
68. 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 (2000) Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 102:2849–2855
69. Zupancic JA, Friedman JK, Alexander M, Walsh EP, Richardson DK, Berul CI (2000) Cost-effectiveness and implications of newborn screening for prolongation of QT interval for the prevention of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 136:481–489