



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

Prädisponierende Faktoren für kardiale Ereignisse bei Patienten mit langem QT-Syndrom der Unterform 2 (LQT2)

Dr. Sven Zumhagen, Münster

Hintergrund:

Das angeborene, lange QT-Syndrom (LQTS) ist charakterisiert durch eine verlängerte Repolarisation, und geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten des plötzlichen Herztodes einher. Bislang sind 13 LQTS-Krankheitsgene bekannt. Das Ionenkanalgen *KCNH2* (LQT2), auch hERG (human ether-à-go-go-related gene) genannt, kodiert für die α -Untereinheit (Kv11.1) des kardialen Kaliumkanals I_{Kr} (Abbildung 1). Der kalium-selektive Kanal wird kurz nach der Depolarisation aktiviert, welches zu einem Kalium-Auswärtsstrom in der Plateauphase und zum Ende des Aktionspotentials führt (Phase 3). Er spielt damit eine entscheidende Rolle in der Repolarisation des ventrikulären Aktionspotentials. Das *KCNH2*-Gen (LQT2) ist auf dem Chromosom 7q35-q36 lokalisiert und besteht aus 15 Exonen (1.159 Aminosäuren) und stellt die zweithäufigste Ursache des LQTS dar (Sensitivität/Mutationsdetektion: ca. 25-30% aller Fälle).



Dr. Sven Zumhagen

Mutationen führen zu einem Funktionsverlust des Ionenkanals („loss-of-function“), der in den meisten Fällen durch eine fehlerhafte Faltung des Proteins und intrazelluläre Transportstörung des mutanten Kanals zur Plasmamembran verursacht wird. Derzeit sind über 300 unterschiedliche LQT2-Mutationen bekannt; meistens handelt es sich um sog. „Missense“ Mutationen mit Aminosäureaustausch. Homozygote Mutation sind im Gegensatz zu der üblichen, heterozygoten Mutation sehr selten und gehen mit einem schweren, früh auftretenden Phänotyp einher.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

Typische klinische Zeichen sind neben dem verlängerten QT-Intervall spezifische T-Wellen-Morphologien (z.T. doppelgipflig, biphasisch bzw. breit und niedrigamplitudig; Abbildung 2), polymorphe, ventrikuläre Rhythmusstörungen (Torsaden) oder eine hinweisende Familienanamnese. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie ist die Beta-Rezeptorenblocker-Therapie Mittel der ersten Wahl, da diese signifikant das Auftreten von kardialen Ereignissen verringert. In LQTS-Patienten mit einem hohen kardialen Risiko besteht ferner die Indikation zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillator (ICD). Unabhängig hiervon haben die Anpassung des Lebensstils und das Vermeiden von spezifischen Arrhythmie-Triggern (z.B. Weckgeräusche aus der Ruhe heraus) einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung der Patienten.

Obwohl zahlreiche Risikofaktoren beim LQTS bekannt sind, ist weiterhin die Risikostratifikation eine große Herausforderung.

Methodik und Ergebnisse:

In einer prospektiven monozentrischen Studie wurden 78 Familien mit 260 Familienmitgliedern analysiert, von denen 204 Patienten (Männer: n=72; Alter 30±20 Jahre) Träger einer heterozygoten Mutation im *KCNH2*-Gen waren. 56 Nicht-Mutationsträger (Männer: n=35; Alter 32±19 Jahre) fungierten als Kontrolle. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die Index-Patient oder Angehörige 1. Grades waren.

Zu allen Patienten wurden klinische Daten sowie zahlreiche EKG-Parameter (u.a. QT-Zeit und Tpeak-Tend Intervall (TpTe)) in den Ableitungen II, V2 und V5 erhoben. Unabhängig davon wurde von allen Patienten der Mutationsstatus und die Lokalisation der Mutation im *KCNH2*-Kanal charakterisiert, die sich wie folgt darstellte: C-Terminus (n=26), N-Terminus (n=22), transmembranös (n=7), Loop (n=32) und Pore (n=8) sowie sog. „loss-of-function“ Mutation (n=61).

Insgesamt waren 82 LQT2-Patienten asymptomatisch (48%) und 90 LQT2-Patienten (52%) symptomatisch (d.h. Synkope, ventrikuläre Arrhythmien, überlebter plötzlicher Herztod). Das Durchschnittsalter aller symptomatischen LQT2-Patienten zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses lag bei 24±14 Jahren und war bei Frauen etwas niedriger als bei Männern (Frauen: 23±14 Jahre; Männer: 25±16 Jahre; p=0,05).

Anhand einer Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich ferner, dass Frauen im Verlauf des Beobachtungszeitraums signifikant früher und häufiger kardiale Ereignisse aufwiesen als Männer (p=0,005; Abbildung 3). Die QTc-Zeiten bei LQT2-Frauen waren im Jugend- und Erwachsenenalter länger als bei den Männern (475±61 ms vs. 466±48 ms; p= n.s.) und im Kindesalter (≤15 Jahre) nahezu gleich lang (Männer: 460±53 ms; Frauen: 464±57 ms; p= n.s.) (Abbildung 4). Auch bei der Betrachtung des TpTe-Intervalls fiel auf, dass diese bei LQT2-Patienten länger war als bei der Kontrollgruppe (69±15ms vs. 80±29ms; p=0,005). Hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede beim TpTe-Intervall zwischen den Geschlechtern oder unter Berücksichtigung kardialer Ereignisse identifiziert werden.

Im Gegensatz dazu war das Auftreten von kardialen Ereignissen jedoch abhängig von der Lokalisation der Mutation. LQT2-Patienten mit einer Mutation in der Poren-Region, Loop oder Transmembran-Bereich (QTc-Zeit 475±55 ms) zeigten einen schwerwiegenderen Verlauf auf als Patienten mit



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

einer Mutation im C-Terminus oder N-Terminus (QTc-Zeit 459 ± 51 ms; Abbildung 5; $p=0,01$). Insbesondere LQT2 Patienten mit einer Mutation in der Loop- oder Transmembran-Region hatten ein merklich erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse.

Zusammenfassung:

An dieser monozentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass zur Risikostratifizierung von LQT2-Patienten sowohl EKG-Parameter wie die QTc-Zeit und das TpTe-Interval als auch das Geschlecht und die Lokalisation der Mutation herangezogen werden sollten. So scheinen nicht nur die verlängerte QTc-Zeit, das verlängerte TpTe-Interval oder das weibliche Geschlecht positive Prediktoren für das Auftreten von kardialen Ereignissen zu sein, sondern auch die Lokalisation der Mutation. In diesem Zusammenhang haben insbesondere Patienten mit einer Mutation in der Loop- oder Transmembran-Region ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse.

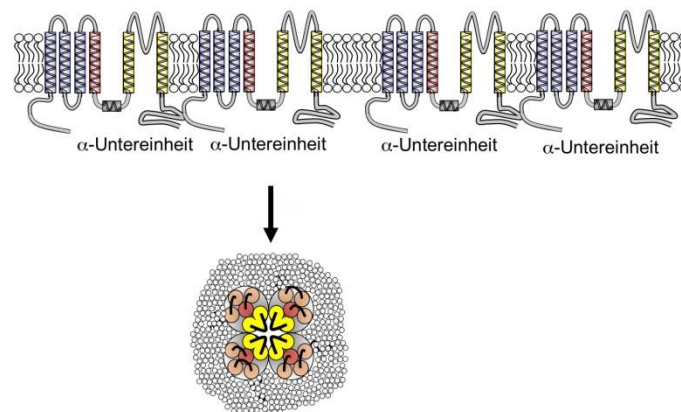


Abbildung 1: Vier α -Untereinheiten (Kv11.1) bilden einen Kaliumkanal I_{kr} .

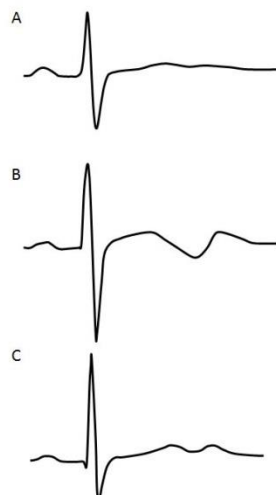


Abbildung 2: Typische T-Wellenmorphologie bei LQT2-Patienten; (A) mit breiter, flacher, (B) biphasischer und (C) doppelgipfliger T-Welle.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

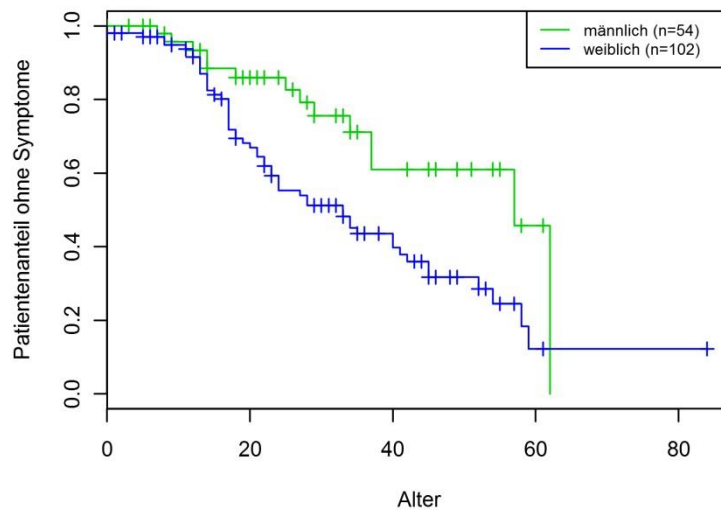


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptombefreiheit bei LQT2-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechtes; $p=0,005$.

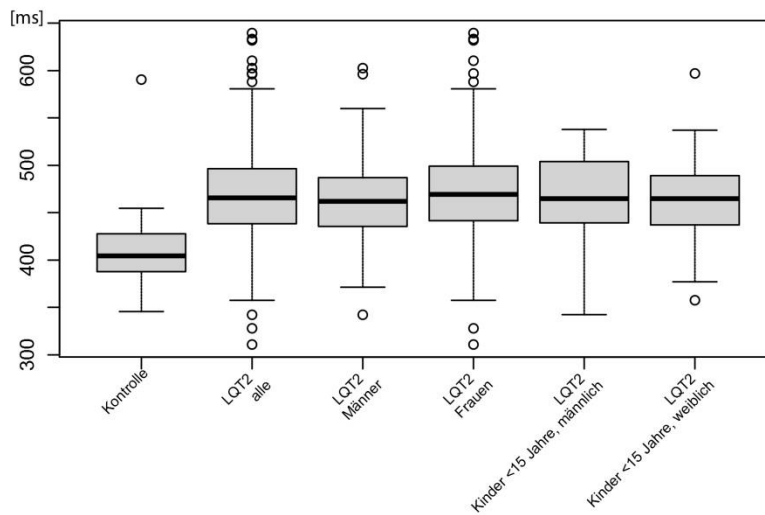


Abbildung 4: QTc-Zeiten der unterschiedlichen Gruppen im Vergleich.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 04/2015“

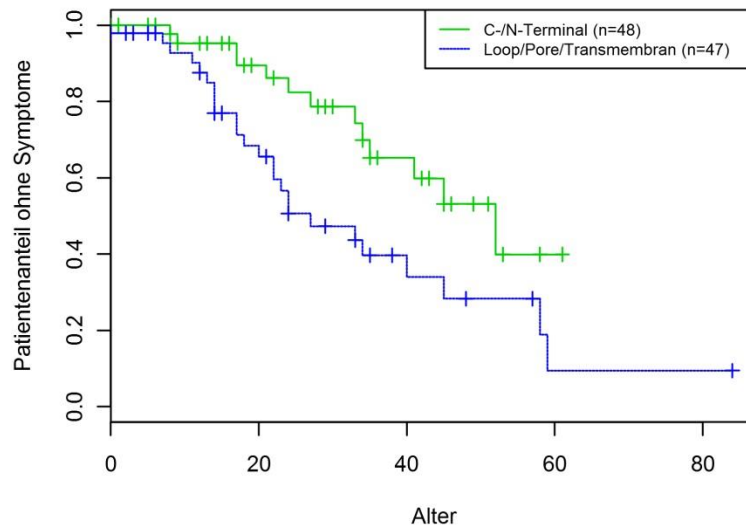


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptombefreiheit bei LQT2-Patienten in Abhängigkeit der Mutationslokalisierung; $p=0,01$.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 9000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen, die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org.