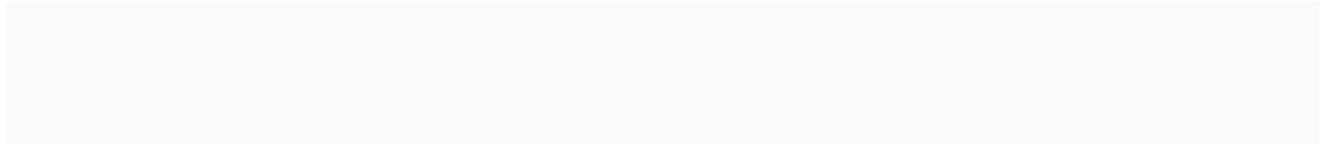


Langes-QT-Syndrom: Grundlagen

Description



Bei einem Langes-QT-Syndrom handelt es sich um eine **vererbte elektrische Erkrankung** des Herzens, die in den 1950er Jahren als mit plötzlichen Todesfällen einhergehende Erkrankung mit Schwerhörigkeit als weiteres Charakteristikum betroffener (**Jervell-und-Lange-Niesen-Syndrom**) und in den 1960er Jahren als alleinige arrhythmogene QTc-Verlängerung ohne zusätzliche Hörstörung beschrieben wurde (**Romano-Ward-Syndrom**).

Zelluläre Arrhythmogenese

Der QTc-Verlängerung liegt eine abnorme Verlängerung der Aktionspotenzialdauer zugrunde. Es resultiert in einer Instabilität des Membranpotenzials, die während oder zum Ende der Plateauphase hin auftretende Nachschwankungen des Aktionspotenzials begünstigt (so genannte **frühen Nachdepolarisationen**) begünstigt. Wenn diese Nachschwankungen die Schwelle für die Entstehung eines neuen Aktionspotenzials erreichen, kann repetitive elektrische Aktivität (**getriggerte Aktivität**) entstehen. Eine erhöhte **Heterogenität der Repolarisation** benachbarter Kardiomyozyten scheint das Auftreten von getriggerte Aktivität zu begünstigen. Sie dürfte auch die Grundlage für die Degeneration der auftretenden Arrhythmien in Kammerflimmern bilden.

Die in dieser Situation typische Rhythmusstörung sind Kammertachykardien vom **Typ der Torsade de pointes**. Solche Rhythmusstörungen tendieren dazu, nach wenigen Sekunden spontan zu enden (deshalb sind transiente Bewusstlosigkeiten typisch). Sie können in Einzelfällen aber auch in Kammerflimmern degenerieren, Folge ist ein plötzlicher Herztod, wenn keine Reanimation mit Defibrillation erfolgt.

Auch **Vorhofflimmern** wird vermehrt beobachtet. Bei der Induktion der Arrhythmie scheinen die oben geschilderten Mechanismen eine Rolle zu spielen.

Molekulare Genetik

Der Verlängerung des QTc-Intervalls liegt eine Störung der Funktion von Ionenkanälen zugrunde. Die Gene, die diese verschlüsseln, weisen Mutationen auf. Daher wird das Lange-QT-Syndrom auch als eine **Ionenkanalerkrankung** bezeichnet.

Mittlerweile wurden mehr als 17 Gene bekannt, von denen man meint, dass sie Krankheit verursachen können. In 60-70 % der Fälle lässt sich ein krankheitsverursachendes Gen nachweisen. Tabelle # listet

Gene auf, von denen angenommen wird, dass Mutationen zu einem langen-QT-Syndrom führen können. In 75 % der Fälle sind drei Gene, die sogenannten LQTS-Hauptgene betroffen. Hierbei handelt es sich um KCNQ1 (30-35 Prozente), KCNH2 (25-40 %) und SCN5A 5-10 %). Die Vererbung erfolgt meistens autosomal dominant. Basierend auf dem genetischen Befund wird heute nicht mehr von einem **Romano-Ward-Syndrom** bzw. **Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom**, sondern allgemein von einem langen-QT Syndrom und entsprechenden Unterformen, die sich nach dem genetischen Befund orientieren, gesprochen (LQT1, LQT2 usw.). Da sich bedeutsame Unterschiede auch in der klinischen Manifestation ergeben, sollte bei der Besprechung der Erkrankung, wenn der genetische Befund bekannt ist, explizit die Unterform im Vordergrund stehen.

Tabelle. Gene, von denen angenommen wird, dass sie ursächlich für ein Langes-QT-Syndrom verantwortlich sein können. Nach Wilde et al. 2022.

Gen	Syndrom	Protein (funktioneller effect)	Häufigkeit
KCNQ1	LQTS, JLNS	IKs (?)	40–55%
KCNH2	LQTS	IKr (?)	30–45%
SCN5A	LQTS	NaV1.5 (?)	5–10%
CALM1	LQTS	ICa,L (?)	<1%
CALM2	LQTS	ICa,L (?)	<1%
CALM3	LQTS	ICa,L (?)	<1%
TRDN	Rezessives LQTS	ICa,L (?)	<1%
KCNE1	LQTS, JLNS, a-LQTS	IK (?)	<1%
KCNE2	a-LQTS	IK (?)	<1%
KCNJ2	ATS	Ik1 (?)	<1%

CACNA1C	TS, LQTS	ICa,L (?)	<1%
---------	----------	-----------	-----

K: Kaliumstrom; Na: Natriumstrom; Ca: Kalziumstrom; (?) Funktionsverlust; (?) Funktionszunahme auf zellulärer Ebene; a-LQTS: erworbenes (aquired) Langes-QT-Syndrom; ATS: Andersen-Tawil-Syndrom; JLNS: Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom; RWS: Romano–Ward-Syndrom; TS: Timothy-Syndrom.

Tabelle. Gene, bei denen der ursächliche Zusammenhang zu einem Langen-QT-Syndrom nicht eindeutig bzw. umstritten ist. Nach Wilde et al. 2022.

Gen	Syndrom	Protein (funktioneller Effekt)	Häufigkeit
	LQTS	NaV1.5 (?)	<1%
	LQTS	NaV1.5 (?)	<1%
	LQTS	NaV1.5 (?)	<1%
	LQTS	IK (?)	<1%
	LQTS	NaV1.5 (?)	<1%
	LQTS	Kir3.4 (?)	<1%

K: Kaliumstrom; Na: Natriumstrom; Ca: Kalziumstrom; (?) Funktionsverlust; (?) Funktionszunahme auf zellulärer Ebene; a-LQTS: erworbenes (aquired) Langes-QT-Syndrom; ATS: Andersen-Tawil-Syndrom; JLNS: Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom; RWS: Romano–Ward-Syndrom; TS: Timothy-Syndrom.

Literatur

Marschall C, Moscu-Gregor A, Rost I. Herausforderung der Varianteninterpretation am Beispiel des Long-QT-Syndroms (LQTS). medgen **2019**;31, 222–229. [Link](#)

Schulze-Bahr E, Dettmeyer RB, Klingel, K. et al. Postmortale molekulargenetische Untersuchungen (molekulare Autopsie) bei kardiovaskulären und bei ungeklärten Todesfällen. Kardiologe **2021**;15:176–193. [Link](#)

Schulze-Bahr E, Klaaasen S, Abdul-Khaliq H, et al. Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. Kardiologe **2015**;9:213-243. [Link](#)

Links

Text.

Category

1. LQTS

Date Created

Mai 2023

Author

admin