

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Genetik von Herzerkrankungen
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr –

EKG-Charakteristika und Genotyp-Phänotyp-Beziehungen eines LQT1-Kollektivs

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Suero Molina, Jana Christine, geb. Frasch
aus Mönchengladbach

2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Wiewrodt

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2022

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH)
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr)
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Referent: Univ.- Prof. Dr. med. Eric-Schulze-Bahr
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Wiewrodt

ZUSAMMENFASSUNG

„EKG-Charakteristika und Genotyp-Phänotyp-Beziehungen eines LQT1-Kollektivs“

Suero Molina, Jana Christine

Das Long-QT-Syndrom Typ 1 (LQT1) ist eine angeborene Ionenkanalerkrankung, die mit einer gestörten Repolarisation der myokardialen Reizleitung einhergeht und für das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen prädestiniert. Die klinische Ausprägung des LQT1 in Familien ist sehr variabel, von asymptomatisch bis zu rezidivierenden Synkopen oder Herzstillstand.

Diese vorliegende Promotionsarbeit analysiert retrospektiv in einem großen LQT1-Kollektiv, inwiefern klinische, genetische und elektrokardiographische Merkmale zur Bewertung der Risikostratifikation beitragen. Es bestätigte sich dabei die Bedeutung der QT_c -Länge im EKG als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten kardialer Ereignisse; hier war insbesondere eine QT_c -Zeit ≥ 500 ms mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert. Die QT_c -Dispersion, das T_{peak} - T_{end} -Intervall und der T_{peak} - T_{end} -QT-Quotient waren dagegen zur Risikostratifikation nicht informativ. Unter Therapie mit Betarezeptorenblockern kam es bei den QT_c -Zeiten sowie beim T_{peak} - T_{end} -Intervall zu einer signifikanten Verkürzung im Ruhe-EKG.

Die große Variabilität der klinischen und elektrokardiographischen Merkmale unterstreicht die heute unverzichtbare Rolle der molekulargenetischen Diagnostik zur Diagnosesicherung, auch innerhalb einer Familie. Diese erhobenen Daten zeigen, dass ein erhöhtes kardiales Risiko bzw. früher Symptombeginn bei Genmutationen im Bereich der Pore oder N-Terminus vorliegt. Dies trägt weiter zum Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bei, d.h. inwiefern eine spezifische Mutation das Ausmaß der Ionenkanalfehlfunktion und der klinischen Manifestation bestimmt.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2022

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

EKG-Charakteristika und Genotyp-Phänotyp-Beziehungen eines LQT1-Kollektivs

im

Institut für Genetik von Herzerkrankungen, Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von:

Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 31.03.2022

Jana Christine Suero Molina

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Vorwort	1
1.2	Epidemiologie	2
1.3	Klinische Manifestation	3
1.4	Genetik und Pathophysiologie	5
1.5	Diagnosekriterien des angeborenen Long-QT-Syndroms (LQTS)	8
1.6	Therapie, Prognose und Risikostratifikation	12
2	METHODIK	18
2.1	Datenerhebung	18
2.1.1	Patientenbezogene Methodik	18
2.1.2	Methodik bezüglich der molekulargenetischen Befunde	19
2.1.3	EKG-bezogene Methodik	20
2.2	Methodik der statistischen Auswertung	25
3	ERGEBNISSE	26
3.1	Deskriptive Statistik	26
3.1.1	Informationen zum Patientenkollektiv	26
3.1.1.1	Allgemeine Informationen	26
3.1.1.2	Geschlechterverteilung	27
3.1.1.3	Symptomverteilung	28
3.1.1.4	Alter bei Erstsymptom	30
3.1.1.5	Angaben zur Therapie	31
3.1.2	Genetische Befunde	32
3.1.3	EKG-Befunde	35
3.2	Ergebnisse der explorativen Datenanalyse	37
3.2.1	EKG-Variablen	37
3.2.1.1	QTc-Zeit	38
3.2.1.1.1	Symptomatik (QTc)	38
3.2.1.1.2	Penetranz und Ergometrie (QTc)	41
3.2.1.1.3	Ergometrie (QTc) und QTc-Dynamizität	43
3.2.1.1.4	Geschlechterverteilung (QTc)	50
3.2.1.1.5	Genetik (QTc)	52
3.2.1.1.6	Therapiestatus (QTc)	56
3.2.1.2	QTc-Dispersion im Ruhe-EKG	58
3.2.1.3	Frequenzkorrigiertes T _{peak} -T _{end} -Intervall im Ruhe-EKG	58
3.2.1.3.1	Symptomatik (TpT _{ec})	58
3.2.1.3.2	Geschlechterverteilung (TpT _{ec})	60
3.2.1.3.3	Genetik (TpT _{ec})	60
3.2.1.3.4	Therapiestatus (TpT _{ec})	61
3.2.1.4	T _{peak} -T _{end} -QT-Quotient im Ruhe-EKG	62
3.2.1.4.1	Symptomatik (T _{peak} -T _{end} -QT-Quotient)	62

3.2.1.4.2	Geschlechterverteilung (T _{peak-Tend} -QT-Quotient)	62
3.2.1.4.3	Genetik (T _{peak-Tend} -QT-Quotient)	63
3.2.1.4.4	Therapiestatus (T _{peak-Tend} -QT-Quotient)	63
3.2.2	Symptomatik und Genetik	64
4	DISKUSSION	67
4.1	Zusammenfassung	67
4.2	Epidemiologische Aspekte und Allgemeines	68
4.3	Analyse der EKG-Zeiten	70
4.3.1	EKG-Zeiten und Geschlechterverteilung	70
4.3.1.1	QTc und Geschlechterverteilung	70
4.3.1.2	Andere EKG-Zeiten und Geschlechterverteilung	71
4.3.2	Penetranz und die Rolle der Ergometrie	73
4.3.3	EKG-Zeiten und Symptomatik	76
4.3.3.1	QTc und Symptomatik	76
4.3.3.2	Andere EKG-Parameter und Symptomatik	77
4.3.4	EKG-Zeiten, Genetik und Symptomatik	79
4.3.5	EKG-Zeiten und Betarezeptorenblocker-Therapie	84
4.4	Symptomatik & Therapie	87
4.5	Stärken, Limitationen und Ausblick	89
5	LITERATURVERZEICHNIS	91
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	110
7	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	111
8	ANHANG	I
9	LEBENS LAUF	XIV

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in Bezug auf Personen das generische Maskulinum verwendet, hierunter werden sowohl weibliche als auch männliche Personen eingeschlossen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr, der die Planung und Durchführung meiner Promotionsarbeit mit großem Engagement und fachlicher Hingabe betreut hat.

Außerdem möchte ich Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Wiewrodt für die Betreuung der Promotionsarbeit als zweiter Gutachter danken.

Herrn PD Dr. med. Sven Zumhagen danke ich für die hilfreiche Unterstützung und die konstruktiven Anregungen in der ersten Phase meiner Promotionsarbeit.

Auch möchte ich den Mitarbeitern des Instituts für Genetik von Herzerkrankungen des Universitätsklinikum Münster danken, die mir viele Fragen beantwortet haben und mich freundlich im Team aufgenommen haben. Insbesondere geht mein Dank an Frau Dr. Birgit Stallmeyer für die Einarbeitung in die molekulargenetische Methodik.

Schließlich danke ich meiner Familie und besonders meinem Mann Eric für die unermessliche Unterstützung während dieser Promotionsarbeit und in allen Lebenslagen.

Meinen Eltern

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Im Jahr 1957 beschreiben Anton Jervell und Fred Lange-Nielsen erstmals bei vier Kindern einer norwegischen Familie das Auftreten einer „seltsamen Herzerkrankung“ [1], die mit Innenohrschwerhörigkeit und häufigen Anfällen von Bewusstlosigkeit einhergeht und zu plötzlichem Versterben im Kindesalter führt. Interessanterweise imponiert bei den betroffenen Kindern zu Lebzeiten eine stark verlängerte QT-Zeit im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG), während eine Autopsie des Herzens keine strukturelle Herzerkrankung offenbart [1].

Wenige Jahre später taucht in der Literatur ein Krankheitsbild auf, das sich klinisch nur durch Abwesenheit der Hörstörung von dem zuvor beschriebenen, nach seinen Erstbeschreibern benannten, Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS) unterscheidet: Die in den Jahren 1963 und 1964 veröffentlichten Beobachtungen der Kinderärzte Cesarino Romano und Owen Conor Ward führen zur Bezeichnung dieses neuen Krankheitsbildes als Romano-Ward-Syndrom [2–6].

Seit 1975 werden diese beiden Syndrome angesichts ihrer gemeinsamen Charakteristik des meist auffällig langen QT-Intervalls unter dem Begriff „Long-QT-Syndrom“ (LQTS) zusammengefasst [3,4].

Erst im Laufe der Zeit wird erkannt, dass es sich dabei um eine angeborene Ionenkanalerkrankung, eine sogenannte Kanalopathie, handelt, die eine veränderte Kammerrepolarisation mit der Gefahr lebensbedrohlicher polymorpher, ventrikulärer Rhythmusstörungen vom Torsade-de-pointes-Typ (TdP) zur Folge hat (siehe Abschnitt Genetik und Pathophysiologie).

1991 finden Keating et al. [7] einen DNA-Marker auf dem Harvey ras-1 Locus (H-ras-1) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11, der mit LQTS assoziiert zu sein scheint. Wenige Jahre später werden die ersten kodierenden Gene identifiziert, auf denen für LQTS verantwortliche Mutationen ausgemacht werden können [8–12].

Mittlerweile unterscheidet man >13 Subtypen des LQTS, die sich durch das jeweilige von der krankheitsverursachenden Mutation betroffene Gen voneinander abgrenzen lassen, unterschiedliche Vererbungsmuster aufweisen und auch zum Teil klinische Besonderheiten bieten, die sowohl die elektrokardiographischen Eigenschaften als auch die spezifischen Trigger von Symptomen betreffen können [13–15].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der häufigsten Unterform des hereditären LQTS, dem Long-QT-Syndrom Typ 1 (LQT1), welches mit einer Mutation auf dem für einen kardialen Kaliumkanal kodierenden Gen KCNQ1 [8–10,16] einhergeht und einen Anteil von ca. 30-35% [14,17] an allen bekannten LQTS-Subtypen ausmacht.

1.2 Epidemiologie

Das LQTS wird mit einer geschätzten Prävalenz von 1:2500 – 1:2000 (0,04 – 0,05%) in der europäischen Bevölkerung [2,18] zu den seltenen Erkrankungen gezählt.

Die Prävalenz des Subtyps LQT1, der 30-35% aller autosomal-dominant-vererbten (ohne das autosomal rezessiv vererbte Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom) LQT-Unterformen ausmacht [14], dürfte demzufolge bei etwa 1:8333 (0,0012%) – 1:4000 (0,0025%) liegen. Berücksichtigt man, dass es auch eine gewisse Anzahl an Mutationsträgern gibt, die keine verlängerte QT_c-Zeit aufweisen, sogenannte „silent mutation carriers“ [4], die je nach Literatur 10-40% betragen können [2,18–22], kann man davon ausgehen, dass die wahre Prävalenz sogar noch etwas höher liegt.

Bezüglich der geschlechterspezifischen Prävalenz wäre bei einer autosomal dominant vererbten Erkrankung wie dem LQT1 eigentlich zu erwarten, dass Frauen und Männer gleich häufig betroffen sind – ein Erbgang nach Mendel'schen Regeln vorausgesetzt.

Jedoch haben zahlreiche Studien von LQTS-Kollektiven eine deutliche Prädominanz weiblicher Patienten gezeigt [13,23–26] (je nach Studie bis zu 69% Frauenanteil bei LQTS), deren Ursachen nicht abschließend geklärt sind. Zwar liegt die Vermutung nahe, dass die physiologisch höheren QT_c-Werte bei Frauen im Vergleich zu Männern [27] einerseits zu einer vermehrten Diagnosestellung anhand des EKG-Kriteriums der verlängerten QT_c-Zeit, andererseits auch zu vermehrtem Auftreten von kardialen Symptomen führen könnten [28].

Dies könnte wiederum zu einem verzerrten, nicht für die Gesamtheit von LQTS-Betroffenen repräsentativem Geschlechterverhältnis von LQTS-Kollektiven beitragen (Ascertainment Bias). Doch auch nach Korrektur für die Ascertainment Bias beschreiben Imboden et al [28]. in ihrer Analyse eines großen europäischen Kollektivs aus LQT1- und LQT2-Mutationsträgern eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts, die eine präferenzielle mütterliche Transmission des mutierten Allels mit erhöhter Betroffenheit von weiblichem Nachwuchs als mögliche Ursache der weiblichen Prädominanz bei LQTS identifiziert.

1.3 Klinische Manifestation

Die klinische Ausprägung des LQT1 stellt sich sehr variabel dar. Sowohl in Hinblick auf das Auftreten und die Schwere von Herzrhythmusstörungen als auch hinsichtlich der Existenz charakteristischer EKG-Veränderungen zeigen sich bei den Betroffenen große Unterschiede. Während manche Mutationsträger über lange Zeiträume hinweg oder sogar lebenslang asymptomatisch bleiben, werden andere von lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen heimgesucht. Als charakteristisch gelten polymorphe ventrikuläre Tachykardien vom TdP-Typ, die charakteristischerweise eine Drehung um die isoelektrische Linie aufweisen: sie können selbstlimitierend sein und sich klinisch in Form von Schwindel oder Synkopen äußern oder aber auch über Kammerflimmern zum plötzlichen Herzstillstand führen [29].

Diese kardialen Symptome - von vielen Autoren [15,23,30–32] und im folgenden in dieser Arbeit unter dem Begriff „kardiale Ereignisse“ zusammengefasst - werden bei LQT1 typischerweise durch Zustände physischer Aktivität oder emotionaler Erregung ausgelöst und manifestieren sich oft bereits im Kindes- oder Jugendalter [26,30,33,34], bei mehr als der Hälfte der symptomatischen LQT1 Genträger sogar vor dem 10. Lebensjahr [15]. Ein extrem früher Hinweis für das Vorliegen eines LQTS kann schon vor der Manifestation von Symptomen das Vorhandensein einer intrauterinen, fetalen Bradykardie sein, die deshalb zur weiteren kardiologischen Abklärung führen sollte [35–38].

Als spezifische, häufig beschriebene Trigger von kardialen Ereignissen sind bei LQT1 der Sprung ins kalte Wasser und das Schwimmen, neben anderen sportlichen Aktivitäten, zu

nennen, die in auffälliger Weise mit dem Auftreten ernster Symptome bis hin zum plötzlichen Herztod in frühem Alter assoziiert sind [15,34,39–41]. In einer Studie mit 320 symptomatischen LQT1-Patienten mit benennbarem Trigger für ein kardiales Ereignis fanden Schwartz et al. bei einem Drittel der Betroffenen Schwimmen als Trigger des Ereignisses [15].

Deutlich seltener beschriebene Trigger sind Situationen, die mit körperlicher Ruhe und psychischer Entspannung einhergehen [15]. Jedoch sind auch Fälle von plötzlichem Herztod im Schlaf beschrieben worden, die interessanterweise meist erst deutlich später (je nach Quelle nach dem 20. Lebensjahr bzw. nach Beginn der Pubertät) manifest werden [15,42].

Nicht selten führen bei betroffenen Kindern und Jugendlichen Synkopen, also Zustände reversibler Bewusstlosigkeit, die auch mit Konvulsionen einhergehen können, zur Fehldiagnose einer Epilepsie – was unter Umständen fatale Auswirkungen haben kann, wenn QT-verlängernde antiepileptische Medikamente zum Einsatz kommen und so die Vulnerabilität für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen noch gesteigert wird. Bei Kleinkindern werden Synkopen möglicherweise als Affektkrampf oder bei Jugendlichen als psychogene Synkope fehlinterpretiert, insbesondere wenn die auslösende Situation mit starken Emotionen einhergegangen ist [34].

Häufig kann eine positive Familienanamnese in Hinblick auf plötzliche Todesfälle oder überlebten Herzstillstand insbesondere vor dem vollendeten 40. Lebensjahr [14] und bei Ausschluss einer ischämischen oder strukturellen Herzerkrankung als Ursache der Synkope richtungsweisend sein.

In der klinischen Abklärung eines Krankheitsverdachts kommt neben der Eigen- und Familienanamnese der Analyse des Oberflächen-EKGs mit Blick auf mögliche Auffälligkeiten eine große Bedeutung zu. Interessanterweise ist das Charakteristikum eines verlängerten QT-Intervalls, welches ursprünglich zur Benennung der Erkrankung als Long-QT-Syndrom geführt hat, zwar häufig, jedoch keinesfalls bei allen LQT1 Genträgern anzutreffen. Die Existenz von sogenannten „silent mutation carriers“ (je nach Quelle 10-40% der LQTS-Genträger [2,18–22]), die zwar eine normale QT_c-Zeit im EKG aufweisen, jedoch nicht gegenüber kardialen Ereignissen geschützt sind, macht die Komplexität der Beurteilung von Krankheitsausprägung und Diagnosestellung anhand der EKG-Parameter

deutlich (siehe auch Abschnitt QT_c-Grenzwerte). Auch weitere charakteristische EKG-Veränderungen, wie die typische Morphologie einer langen, breiten T-Welle [14,39] oder das Auftreten einer alternierenden T-Welle, können in extrem unterschiedlicher Ausprägung sowie auch nur temporär und/oder unter bestimmten Ableitebedingungen vorhanden sein (siehe auch Abschnitt QT_c-Grenzwerte).

1.4 Genetik und Pathophysiologie

Infolge der immensen Fortschritte im Bereich der molekulargenetischen Diagnostik seit Mitte der 1990iger Jahre, die in der Identifizierung krankheitsverursachender Gene von >13 LQTS-Unterformen [8–12,43] resultierten und von der bahnbrechenden Erkenntnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie einer Ionenkanalerkrankung gefolgt waren, hat sich die Wissenschaft zunehmend der Erforschung potentieller Unterschiede in der Genotyp-Phänotyp-Ausprägung der verschiedenen Subtypen gewidmet. Schon heute können beim LQTS, in limitierter Weise, grobe Aussagen zu Prognose und Therapie in Abhängigkeit des vorliegenden Subtyps gemacht werden [4,42].

Auch die genauen Auswirkungen der Mutationsart und –lokalisierung auf die Schwere der klinischen Symptome sind in Anbetracht der möglichen Konsequenzen für eine mutationsspezifische Prognose und Therapie immer mehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Jedoch stellt die extreme Heterogenität möglicher Mutationen auf dem jeweiligen krankheitsverursachenden Gen eine große Herausforderung dar, die bisher keine eindeutigen Aussagen zu mutationsspezifischer Therapie zulassen.

Bei LQT1 liegt eine krankheitsverursachende Mutation auf dem KCNQ1-Gen vor, welches auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11p15.5 lokalisiert ist und 16 Exons über eine genomische Länge von ungefähr 400 kb enthält [14].

Das KCNQ1-Gen kodiert für die alpha-Untereinheit eines spannungsabhängigen, langsam-aktivierenden Kaliumkanals Kv7.1, auch KvLQT1 genannt [2,44], dessen Strom I_{Ks} den Kalium-Auswärtsstrom während der Repolarisation mitbewirkt [9,10,43,45]. Man nimmt an, dass dieser Kanal aus einer alpha- und einer beta-Untereinheit sowie regulatorischen Proteinen besteht, die eine tetramere Konfiguration bilden [2,14,39]. Jede alpha-Untereinheit besteht aus einer Porenregion sowie aus 6 membranständigen Domänen, den

Segmenten S1 bis S6, die durch „Linker“ miteinander verbunden sind und von einer N- und einer C-Terminus-Region gefolgt werden [46] (siehe Abbildung 1).

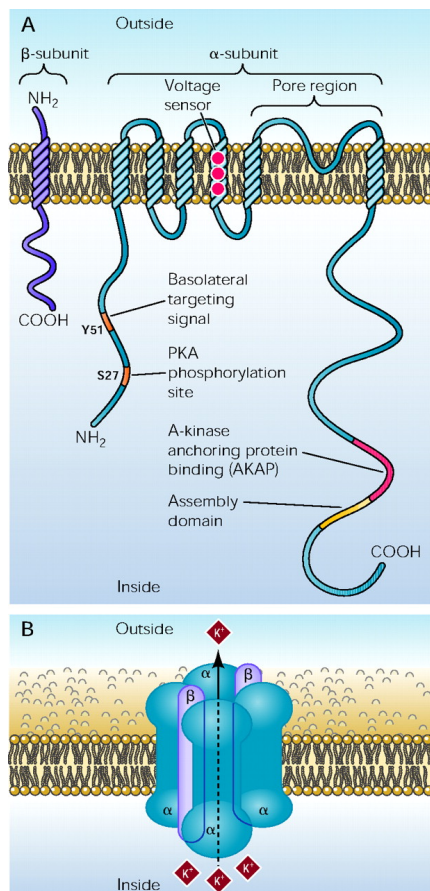


Abbildung 1: Sekundäre Struktur und Topologie von KCNQ1, Quelle: Jespersen et al., 2005, S. 409 [182]

Heutzutage sind mehr als 300 verschiedene krankheitsverursachende LQT1-Mutationen bekannt. Die häufigste Mutationsart bei LQT1 ist die Missense-Mutation [14], jedoch kommen auch Insertionen, Deletionen und Splice-Mutationen vor [47].

Es wird ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster angenommen, wobei es auch zu sporadischem Auftreten von Neumutationen (<5-10% bei LQTS insgesamt) kommen kann [17]. In wenigen Fällen wurde ein KvLQT1-„hot-spot“ beschrieben (Alanin an der Stelle 246 wird durch Valin oder durch eine Glutaminsäure ersetzt), während ansonsten eine extreme Heterogenität herrscht und die meisten anderen weltweit identifizierten LQT1-Familien eine jeweils spezifische Mutation aufweisen [8,16,48,49].

Die krankheitsverursachenden Mutationen führen als loss-of-function-Mutationen zu einem Funktionsverlust des Kanals Kv7.1 (KvLQT1), der je nach vorliegender Mutationsart unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. So resultieren manche Mutationen (hypomorphe Mutationen oder Mutationen, die zu einem frühzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führen) in einer geringeren Anzahl funktionstüchtiger Kaliumkanäle und somit in einem milden Funktionsverlust (sogenannte Haploinsuffizienz; der Strom I_{Ks} wird um <50% reduziert, da das Wildtyp-Protein noch intakt ist), während andere Mutationen zur Bildung fehlerhafter Proteine führen, die mit dem Wildtyp-Protein auf dominant-negative Weise interferieren, und insgesamt einen größeren Funktionsverlust bewirken (der Strom I_{Ks} wird um $\geq 50\%$ reduziert) [14,46,47,50].

Interessanterweise können Mutationen im KCNQ1-Gen, wenn sie als gain-of-function-Mutation mit einem Funktionsgewinn einhergehen, zur klinischen Ausprägung eines

Short-QT-Syndroms führen [51]. Andere überlappende klinische Phänotypen bei Mutationen im KCNQ1-Gen sind im Zusammenhang mit familiärem Vorhofflimmern und fetaler Bradykardie beschrieben worden [35,36,44].

Um die Auswirkung von Mutationen im KCNQ1-Gen auf die Erregungsrückbildung im Herzen nachvollziehen zu können, ist es sinnvoll, sich kurz die Elektrophysiologie des Herzens vor Augen zu führen.

Das Aktionspotential in Zellen des Arbeitsmyokards besteht aus fünf Phasen, die sich durch ein komplexes Zusammenspiel aus Öffnen und Schließen von (spannungsabhängigen/-aktivierten) Ionenkanälen und den daraus resultierenden transienten oder permanenten transmembranären Ionenströmen ergeben [52–55].

Das Ruhemembranpotential der Zellen des Kammermyokards beträgt ca. -85 mV. In der ersten Phase des Aktionspotentials, Phase 0 genannt, führt das Öffnen schneller, spannungsabhängiger Natriumkanäle (I_{Na}) zu einem Einstrom von Natriumionen I_{Na} [43] und dadurch zu einer überschießenden Depolarisation der Zellmembran bis zu einem Potential von ca. +30 mV. Darauf folgt in Phase 1 eine partielle Repolarisation, die durch eine rasche Inaktivierung der I_{Na} -Kanäle sowie durch das kurzzeitige Öffnen von spannungsabhängigen Kaliumkanälen I_{Kv} bedingt ist. Die darauffolgende Plateauphase, Phase 2, wird durch das Öffnen von spannungsabhängigen L-Typ-Kalzium-Kanälen und den resultierenden Kalziumeinstrom $I_{Ca,L}$ erzeugt. In Phase 3 kommt es über ein Zusammenwirken verschiedener Kaliumauswärtsströme über das Öffnen schneller und langsamer I_{Kv} -Kanäle zu der Repolarisation des Membranpotentials. Gleichrichtende Kaliumeinstrome I_{Kir} sind dann an der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials (Phase 4) beteiligt [55].

Für das Verständnis der Pathophysiologie des LQT1 ist es wichtig, die verschiedenen beteiligten Ionenströme bei der Repolarisation, also in der Phase 3, genauer zu betrachten. Eine entscheidende Rolle bei der Repolarisation spielt der sogenannte „delayed rectifier“ Kaliumstrom I_K , der am ehesten als verzögerter gleichrichtender Strom übersetzt werden kann - ein anhaltender Kaliumstrom, der hauptsächlich aus zwei unabhängigen Komponenten besteht, nämlich aus einem schnellen (I_{Kr}) und einem langsamen Strom (I_{Ks}) [56,57].

Bemerkenswerterweise nimmt unter physiologischen Bedingungen genau dieser Strom I_{Ks} bei sympathischer Aktivierung (also durch Wirkung von Katecholaminen) oder Herzfrequenzanstieg zu und führt so zu der physiologischen Verkürzung der ventrikulären Repolarisation als Adaptation an einen kürzeren Herzzyklus, was sich auch im EKG an einer Abnahme der QT_c -Zeit nachvollziehen lässt. Auf diese Weise besteht auch bei schnelleren Herzfrequenzen ein Schutz vor dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Vor diesem Hintergrund ist auch nachvollziehbar, warum eine Funktionseinschränkung dieses Kanals, die mit einem verminderten Kaliumstrom I_{Ks} einhergeht, in einer ausbleibenden Anpassung der Herzfrequenz und in einer im Verhältnis zum Herzzyklus zu langen QT-Zeit resultiert. Bei schnell ansteigender Herzfrequenz kann es so bei Auftreten einer erneuten Depolarisation während der vulnerablen Phase der Repolarisation zu Kammertachykardien bis hin zu Kammerflimmern kommen, und bei abfallender Herzfrequenz können frühe Nachdepolarisationen über Reentry-Phänomene zu gefährlichen Herzrhythmusstörungen vom TdP-Typ führen [15,58–60].

Wie bereits erwähnt, sind diese ventrikulären Herzrhythmusstörungen zwar häufig selbstlimitierend, doch sie können auch in Kammerflimmern übergehen und dann zum Herzstillstand führen [61]. Leider ist der genaue Mechanismus, der zur spontanen Beendigung der TdP nach kurzer Zeit oder zur anhaltenden Rhythmusstörung (mit oft fatalen Folgen) führt, heutzutage noch nicht bekannt [62].

Trotz der enormen Möglichkeiten, die sich uns heutzutage mit der molekulargenetischen Diagnostik bieten, muss man berücksichtigen, dass ein fehlender Nachweis einer Mutation die Diagnose eines LQTS nicht ausschließt, da noch lange nicht alle Mutationen bekannt sind [47]. Aktuell können noch bis zu 25% der Patienten mit klinischem LQTS auch nach Überprüfung aller bisher identifizierten Gene nicht genotypisiert werden (Genotyp-negative Patienten) [17].

Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit dem Thema der klinischen Diagnosestellung.

1.5 Diagnosekriterien des angeborenen Long-QT-Syndroms (LQTS)

Mit der Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik haben sich in den letzten Jahren interessante Erkenntnisse über die Komplexität der Diagnosestellung eines LQTS

offenbart. Während in prä-molekularen Zeiten die Diagnose rein klinisch, aus einer Kombination von Symptomen und EKG-Auffälligkeiten, gestellt wurde, so werden heute im Rahmen der diagnostischen Abklärung von Familienangehörigen bei Verdacht auf LQTS zunehmend auch Mutationsträger identifiziert, die asymptomatisch sind oder zum Teil normale QT_c-Zeiten im EKG aufzeigen.

Schwartz et al. entwickelten 1985 klinische Diagnosekriterien, die mithilfe eines Punktesystems die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines LQTS vorhersagen sollten (niedrige, mittlere oder hohe Wahrscheinlichkeit je nach Gesamt-Punktwert). Berücksichtigt wurden hierbei in unterschiedlicher Gewichtung einerseits EKG-Veränderungen wie die QT_c-Verlängerung (anhand eines festgelegten Grenzwertes von 440 ms) und das Auftreten von TdP-Tachykardien oder alternierenden T-Wellen, andererseits die aufgetretenen klinischen Symptome, im wesentlichen Synkopen oder der plötzliche Herztod. Auch die Innenohrschwerhörigkeit als Hinweis für das Vorliegen eines JLNS fand hier noch Eingang in die Kriterien, da zu dieser Zeit keine Unterscheidung in die genotypischen Unterformen möglich war. Außerdem wurde auch das Kriterium einer positiven Familienanamnese für LQTS oder für ungeklärte Todesfälle vor dem 30. Lebensjahr einbezogen [63].

Anfang der 1990er Jahre wurden als Reaktion auf die zunehmenden Anzeichen einer physiologischen Geschlechts- und Altersabhängigkeit des QT_c-Intervalls [24,64,65] (siehe weiter unten) neue geschlechtsspezifische QT_c-Grenzwerte in die bekannten klinischen Diagnosekriterien integriert. Seither wird ein QT_c-Wert von ≥ 450 ms bei Männern als pathologisch gewertet, während bei Frauen erst ein QT_c-Wert von ≥ 460 ms in die Kalkulation eingeht [65].

Infolge der zunehmenden Bedeutung der molekulargenetischen Bestimmung des vorliegenden Genotyps und der darauf beruhenden Zuordnung zu einem LQTS-Subtyp, wird die rein klinische Diagnosestellung heutzutage, wenn auch nach wie vor für einen ersten Verdacht bei positiver (Familien-)Anamnese oft wegweisend, nicht mehr als ausreichend angesehen - insbesondere bei der weiteren Abklärung der Verwandtschaft von Indexpatienten, die Konsequenzen in Hinblick auf die Empfehlung von

Verhaltensmaßnahmen oder der Durchführung einer prophylaktischen Therapie und ein assoziiertes Risiko bei Ausbleiben dieser Maßnahmen mit sich ziehen kann [66,67].

QT_c-Intervalle weisen physiologischerweise alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede auf. Bei Kindern und Jugendlichen kann eine tendenziell längere QT_c-Zeit als bei Erwachsenen vorliegen, die sich auch geschlechtsunabhängig bei der Untersuchung von LQT1-Patienten zeigt [33].

Geschlechtsunterschiede in der QT_c-Zeit sind bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (je nach Studie bis 15 oder sogar bis 20 Jahre) nicht festzustellen [24,68,69], jedoch haben Frauen nach der Pubertät eine im Mittel längere QT_c-Zeit als Männer der gleichen Altersgruppe. Diese Unterschiede scheinen sich jedoch nach dem 40. Lebensjahr in manchen Studien aufzuheben [64,70–72]. Obwohl sich die absoluten QT-Zeiten bei Frauen insgesamt ähnlich wie bei Männern darstellen, kommt es infolge im Mittel schnellerer Herzfrequenzen zu einer im Durchschnitt längeren QT_c-Zeit [64,68]. Eine weitere Erklärung für die altersabhängigen Geschlechtsunterschiede in der QT_c-Zeit könnte ein Rückgang der QT-Verlängerung bei Männern nach der Pubertät sein, der möglicherweise auf einem Einfluss von Testosteron beruhen könnte [70], während die Ausprägung der QT-Verlängerung sich bei Frauen unabhängig vom Alter gleich darstellt [24,73]. Der Einfluss der Geschlechtshormone auf die Repolarisation der Ventrikel ist Gegenstand aktueller Studien und Diskussionen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Östradiol die QT-Zeit zu verlängern scheint, während hohe Spiegel von Progesteron und Testosteron zu einer Verkürzung der QT-Zeit führen [74].

Rating	1–15 years (msec)	Adult Male (msec)	Adult Female (msec)
Normal	<440	<430	<450
Borderline	440–460	430–450	450–470
Prolonged	>460	>450	>470

In Anbetracht des dargestellten Sachverhaltes wird deutlich, dass die Festlegung von QT_c-Grenzwerten eine Herausforderung darstellt.

Verschiedene Arbeitsgruppen schlagen deshalb alters- und geschlechtsspezifische QT_c-Grenzwerte vor [75–79], die versuchen der Komplexität dieser Aufgabe gerecht zu werden (siehe z.B. Tabelle 1). Heutzutage gültige geschlechtsspezifische Normwerte für QT_c basieren auf der Normalverteilung in der Bevölkerung und werten QT_c-Zeiten außerhalb der oberen und unteren 2,5. Perzentile als verlängert bzw. verkürzt, d.h. als Normalbereich werden bei Männern QT_c zwischen 350 und 450 ms und bei Frauen zwischen 360 und 460 ms angesehen [80].

Tabelle 1: Nach Bazett-Formel frequenzkorrigierte QT_c-Normwerte, Quelle: Goldenberg et al., 2006, S. 335 [79]

Bei Mutationsträgern oder Familienangehörigen mit einer normalen oder Borderline QT_c-Zeit im Ruhe-EKG kann es sinnvoll sein, die Diagnostik um ein Langzeit-EKG oder ein Belastungs-EKG, z.B. auf dem Fahrradergometer oder medikamentös z.B. mit Epinephrin, zu ergänzen, um mögliche QT_c-Verlängerungen zu demaskieren, die sich gegebenenfalls erst unter vermehrter sympathischer Aktivierung zeigen [4,81–86]. Viskin et al. untersuchten 2010, wie sich der schnelle Herzfrequenzanstieg bei abruptem Aufstehen auf die QT_c-Zeit auswirkt und stellten bei LQT1-Patienten eine verlangsamte Frequenzadaptierung im Sinne einer unzureichenden Verkürzung des QT_c-Intervalls bei ansteigender Herzfrequenz fest [87]. Dieser einfach durchführbaren „Steh-Test“ könnte also eine weitere sinnvolle diagnostische Maßnahme bei der Abklärung eines LQTS darstellen.

Die genannten Werte beziehen sich auf die nach der Bazett-Formel [88] frequenzkorrigierte QT_c-Zeit, die den Vergleich von QT-Intervallen bei unterschiedlichen Herzfrequenzen und aufgrund ihrer weiten Verwendung in der Literatur eine gute Vergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander ermöglicht [79,89].

Dabei ist zu beachten, dass die Bazett-Formel bei sehr schnellen Herzfrequenzen zu einer Überkorrektur (also fälschlicherweise zu lang geschätzte QT_c-Werten) und bei sehr

langsamen Herzfrequenzen zu einer Unterkorrektur der QT_c-Werte (also zu kurz geschätzte Werte) führt [79,90]. Insbesondere bei Erwachsenen mit hohen Herzfrequenzen und bei Kindern sind dadurch häufig falsch positive Befunde zu finden [75].

Außerdem muss man bei der Interpretation der QT_c-Zeiten im Hinterkopf halten, dass das QT-Intervall eine Kombination aus der QRS-Zeit und dem J-T-Intervall ist, und somit sowohl die kardiale Depolarisation als auch die kardiale Repolarisation widerspiegelt. Eine verlängerte QT_c-Zeit kann also entweder auf einer verlängerten Depolarisation mit meist nur geringfügig verlängerter QT_c-Zeit, wie zum Beispiel bei einem ventrikulären Leitungsblock, beruhen, oder auf einer veränderten Repolarisation – dies kann angeboren sein, wie es bei LQTS der Fall ist, oder aber auch erworben, zum Beispiel unter Einfluss QT-verlängernder Medikamente [91]. Die Abbildungen A-C im Anhang bieten eine Übersicht über Medikamente, die eine QT-Verlängerung oder das Auftreten von Torsade-Pointes-Tachykardien auslösen können (Stand 25.03.2020).

Im nächsten Abschnitt werden die QT_c-Grenzwerte auch als potentieller Parameter für die Risikoeinschätzung für kardiale Ereignisse untersucht.

1.6 Therapie, Prognose und Risikostratifikation

Schon in den 1970er Jahren [3] wurde infolge des beobachteten Zusammenhangs von kardialen Ereignissen infolge sympathischer Aktivierung, d.h. unter physischer oder emotionaler Aktivität, das Potential des therapeutischen Prinzips der Sympathikus-Antagonisierung [14] entdeckt – so wurden LQTS-Patienten schon früh mit Betarezeptorenblockern oder anderen medikamentösen Substanzen mit anti-adrenerger Wirkung therapiert oder der operativen Entfernung der ersten vier linksseitigen thorakalen Ganglien, der sogenannten „left cardiac sympathetic denervation“, unterzogen. Diese heutzutage zwar nur noch selten angewendete, aber für effektiv bekundete Methode [92], verkürzt das QT-Intervall und kann bei Hochrisiko-Patienten, die unter Therapie symptomatisch sind, in Betracht gezogen werden [93].

Als Therapie der Wahl haben sich der Einsatz von Betarezeptorenblockern infolge ihrer extremen Effektivität [94,95] sowie eine gewisse Modifikation des Lebensstils („Life-Style Modification“) mit dem Ziel, mögliche und spezifische Trigger von Herzrhythmusstörungen zu vermeiden, etabliert. Die Betarezeptorenblocker-Therapie soll,

die Abwesenheit von Kontraindikationen vorausgesetzt, bei allen Patienten mit LQT1 schon bei Erfüllen der klinischen Diagnosekriterien begonnen werden (denn selbst die potentiell mutationsbestätigende molekulargenetische Analyse dauert mehrere Monate) und in maximaler Dosis verwendet werden [4]. Bei der Lifestyle-Modifikation steht das Meiden QT-verlängernder Medikamente sowie der Verzicht auf Schwimmen [96] und Leistungssport [93] im Fokus.

Bei Hochrisiko-Patienten, d.h. nach überlebtem Herzstillstand oder bei Auftreten von Symptomen unter medikamentöser Therapie [31], sowie bei Patienten mit sehr langer QT_c-Zeit (Klasse IIa-Empfehlung) kommt außerdem dem Einsatz von Implantierbaren Cardioverter Defibrillatoren (ICD) eine große Bedeutung zu (185).

Die protektive Wirkung von Betarezeptorenblockern erklärt sich durch ihren Effekt auf die Herzfrequenz: sie senken die maximale Herzfrequenz während körperlicher Aktivität oder sympathischer Aktivierung und reduzieren dadurch vermutlich die Ausbreitung der Repolarisation [97]. Das Risiko für kardiale Ereignisse lässt sich durch eine konsequente Betarezeptorenblocker-Therapie deutlich senken [94,98] – Goldenberg et al. beobachten unter Betarezeptorenblocker-Therapie eine signifikante Risikoreduktion von 78% für kardiale Ereignisse, die durch physische Aktivität getriggert werden, während sich jedoch das Risiko für durch andere Trigger bedingte kardiale Ereignisse nicht signifikant verringert [42]. Vincent et al. beschreiben eine Risikoreduktion für kardiale Ereignisse von 5.96 auf 3.06 pro 100 Patientenjahre durch die konsequent durchgeführte Betarezeptorenblocker-Therapie [98].

Die Prognose von LQT1-Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten durch bessere diagnostische Mittel, die viele Mutationsträger schon vor der Manifestation von Symptomen identifizieren und auch die Möglichkeit einer prophylaktischen Therapie bieten (s.o.), enorm verbessert.

Vor Zeiten der Betarezeptorenblocker-Therapie ging das LQTS mit einer hohen Gesamtmortalität von bis zu 70% bei unbehandelten, symptomatischen Betroffenen einher [3]. Priori et al. stellen bei der Untersuchung von 386 LQT1-Mutationsträger vor dem 40. Lebensjahr und vor Beginn einer Therapie in 10% letale Ereignisse fest [22].

In LQT1-Kollektiven werden je nach Studie 30 - 70% [22,33,98] der unbehandelten Betroffenen symptomatisch, etwa die Hälfte (54-65%) [15,47] bis zum 10. Lebensjahr.

Dabei verlaufen etwa 2% der Erstereignisse tödlich [47]. Bis zu 90% aller tödlichen Ereignisse sind durch physischen oder emotionalen Stress getriggert [98].

Die Angaben zur Letalität der Symptome differieren innerhalb der Literatur. Schwartz et al. [15] beobachten bei etwa 28% aller symptomatischer LQT1-Patienten einen Herzstillstand oder plötzlichen Herztod. Zareba et al. [13] beschreiben einen Anteil von 4% aller kardialen Ereignisse (nicht nur Erstereignisse berücksichtigt) als tödlich. Es werden signifikante Geschlechtsunterschiede dahingehend beschrieben, dass bei männlichen LQT1-Patienten 5% der kardialen Ereignisse tödlich verliefen, während dieser Anteil bei den weiblichen Patienten nur 2% ausmachte [33].

Männliche Mutationsträger vor der Pubertät (je nach Quelle vor dem 16.-20. Lebensjahr) scheinen häufiger und schwerer symptomatisch zu sein als weibliche Patienten der gleichen Altersgruppe, wobei sich dieses Verhältnis nach dem 15. Lebensjahr umkehrt. Während weibliche Mutationsträgerinnen also in etwa ein gleichbleibendes Risiko über das gesamte Leben tragen, welches mit steigendem Alter nur geringfügig sinkt, nimmt bei männlichen Mutationsträgern nach dem 16. Lebensjahr das kumulative Risiko für ein erstes kardiales Ereignis unabhängig von der QT_c-Zeit stark ab [24,26,30,33,93].

Als mögliche Einflussfaktoren für diese Entwicklung beim männlichen Geschlecht werden hormonelle Einflüsse (steigende Androgenspiegel) und die Bedeutung der insgesamt abnehmenden Herzfrequenz nach der Pubertät diskutiert [99].

Das Alter der Erstmanifestation wird von Takenaka et al. bei männlichen Mutationsträgern (8±3 Jahre) signifikant (p=0,048) früher als bei weiblichen LQT1-Patienten (25±20 Jahre) beobachtet [84]. Auch andere Arbeitsgruppen können diesen Trend bestätigen [15]. Ein sehr frühes Manifestationsalter im ersten Lebensjahr wird von Schwartz et al. als Prädiktor für einen schweren Verlauf des LQTS bzw. für ein höheres Gesamtrisiko interpretiert [4]. Es wird also deutlich, dass auf Grundlage bisheriger Forschungsergebnisse sowohl das Alter als auch das Geschlecht zur Abschätzung des Risikos für kardiale Ereignisse und deren Letalität herangezogen werden können. Als Hoch-Risikogruppe suggerieren diese Beobachtungen junge Männer bis zum Ende der Pubertät [31].

Doch wie lässt sich nun also das Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen noch genauer abschätzen?

Die sorgfältige Analyse von verschiedenen EKG-Parametern bietet sich in gewissem Grad zur Risikoeinschätzung an.

Die alleinige Betrachtung der QT_c-Zeit ist vor allem dann als Prädiktor für ein hohes kardiales Risiko zu verwerfen, wenn sie extrem lang ist – so sind QT_c-Intervalle >500 ms generell mit einem hohen Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert („Hochrisiko-Gruppe“) [100–102] und QT_c-Zeiten >530 ms gehen sogar mit einer Verdopplung des Risikos gegenüber QT_c-Zeiten <530 ms einher [93].

Auch die Charakteristik der T-Welle, die als elektrokardiographisches Korrelat der Kammerrepolarisation interpretiert wird, erlaubt (in limitierter Weise) Aussagen zur Risikostratifikation – insbesondere das Auftreten von alternierenden T-Wellen, die durch eine in aufeinanderfolgenden Herzzyklen variierende Amplitude oder Polarität gekennzeichnet sind, wird als Marker für „Instabilitäten in der Reizleitung“ („major electric instability“) und somit als Prädiktor für ein hohes kardiales Risiko bei LQTS gewertet [47,62,103].

In ähnlicher Weise hat die Betrachtung der Morphologie der T-Welle mit besonderem Blick auf den letzten Abschnittes der T-Welle, gemessen von der höchsten Amplitude der T-Welle bis zum Ende der T-Welle nach der Tangenten-Methode - das T_{peak}-T_{end}-Intervall - in verschiedenen Studien zunehmend Beachtung gefunden. Experimentelle Studien lassen vermuten, dass das T_{peak}-T_{end}-Intervall die transmurale Dispersion der Kammerrepolarisation widerspiegelt [104–107]. Andere Autoren interpretieren dieses Intervall als Marker der globalen Ausbreitung der Repolarisation [108,109].

Ungeachtet der Unstimmigkeit in der genauen elektrophysiologischen Zuordnung des T_{peak}-T_{end}-Intervalls ist man sich einig, dass eine disproportional gesteigerte transmurale Dispersion, d.h. eine erhöhte Länge des T_{peak}-T_{end}-Intervalls sowie ein größeres Verhältnis des T_{peak}-T_{end}-Intervalls zur Gesamtlänge des QT-Intervalls (T_{peak}-T_{end}-QT-Quotient), mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Arrhythmien assoziiert ist [84,110,111]. Bei LQT1 ist dieser Parameter im Durchschnitt auffällig hoch [84,112].

Als weiteren Indikator einer heterogenen Repolarisation und elektrischen Instabilität und damit als Risikofaktor für das Auftreten von Arrhythmien hat man eine große Dispersion der QT_(c)-Zeit identifiziert, d.h. große Unterschiede in der kürzesten und längsten QT_(c)-Zeit im Vergleich verschiedener EKG-Ableitungen desselben Herzzyklus [113]. Priori et

al. haben im Umkehrschluss die Dispersion auch als zuverlässigen Parameter für die Überprüfung der Therapiewirksamkeit bei LQTS identifiziert [114].

Auf der anderen Seite lassen auch Auftreten, Häufigkeit und Art von Symptomen zum Teil Rückschlüsse auf das kardiale Risiko zu. Generell kann man sagen, dass symptomatische Patienten unabhängig vom Alter ein höheres Risiko für wiederkehrende kardiale Ereignisse als asymptomatische Patienten aufweisen [115,116].

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist das Auftreten von kardialen Ereignissen unter (konsequenter) Therapie – diese Patienten haben ein hohes Risiko für rekurrende Ereignisse und sind als Hochrisiko-Gruppe einzustufen (65,87,128).

Die Ergebnisse molekulargenetischer Analysen sind zunehmend in den Mittelpunkt aktueller Forschung gerückt - dabei ist auch die Hoffnung, eine Risikostratifikation anhand der vorliegenden Mutation vornehmen zu können, eine treibende Kraft.

Aktuell gibt es keine eindeutigen Ergebnisse bei der Untersuchung der Art und Lokalisation der Mutation. Missense-Mutationen wurden generell bei LQT1 am häufigsten gefunden, doch es gibt wenig Daten zum Vergleich der Mutationsarten untereinander in Bezug auf den klinischen Phänotyp. Tester et al. fanden bei der Untersuchung eines Kollektivs aus nichtverwandten LQT1-Patienten keine klinischen oder elektrokardiographischen Unterschiede in Hinblick auf verschiedene Mutationsarten (Missense vs. Frameshift, Nonsense, Splicing) [117].

Vielmehr scheint die funktionelle Auswirkung der Mutation (hypomorph oder dominant-negativ) [14,46,47] sowie die Lokalisation der Mutation im Protein eine Bedeutung für die klinische Ausprägung zu haben.

So scheinen KCNQ1-Missense-Mutationen im transmembranären Bereich [42,46] und Mutationen, die mit dominant-negativen Effekt einhergehen, mit einem größeren Risiko für kardiale Ereignisse als Mutationen im Bereich des C-Terminus oder hypomorphe Mutationen (Haploinsuffizienz) einherzugehen [39], insbesondere unter physischer Aktivität [118]. Goldenberg et al. stellen auch im Vergleich von Missense-Mutationen im Transmembranbereich gegenüber anderen Mutationsarten (Non-Missense) ein signifikant höheres Risiko für kardiale Ereignisse fest. Diese Beobachtungen könnten insbesondere bei Patienten mit normalen oder nur geringfügig erhöhten QT_c-Zeiten zur Risikoeinschätzung hinzugezogen werden [119].

Mutationen im Bereich der cytoplasmatischen Loops (C-Loops) scheinen häufig mit Funktionseinschränkungen bei der sympathischen Regulation der ventrikulären Repolarisation einherzugehen [71,120], insbesondere die S2-S3 und S4-S5 C-Loops könnten die Interaktion des KCNQ1-Kanals mit der KCNE1-Unterform und dessen Regulierung durch die Proteinkinase A beeinflussen [121,122]. Dies würde auch Beobachtungen von Goldenberg et al. untermauern, die einen deutlichen Risikoanstieg für kardiale Ereignisse infolge einer Triggerung durch sympathische Aktivierung (d.h. sowohl durch physische als auch durch emotionale Aktivierung) bei Patienten mit Mutationen im Bereich der C-Loops zeigen, während das Risiko für Schlaf-/Ruhe-getriggerte kardiale Ereignisse in dieser Patientengruppe nicht erhöht war [42].

Ein bei LQT2-Patienten beobachtetes erhöhtes Risiko für Arrhythmien bei Mutationen im Porenbereich [123] wurde von zwei Arbeitsgruppen, nämlich Chen et al. und Zareba et al., bei LQT1 nicht bestätigt [32,35]. Sie stellten weder bei der klinischen noch bei der elektrokardiographischen phänotypischen Ausprägung signifikante Unterschiede im Bezug auf die Lokalisation der Mutation fest [32,35].

Priori et al. vermuten, dass die unterschiedlichen klinischen Verläufe bei LQTS sowohl auf genetischen Grundlagen als auch auf unterschiedlicher Penetranz (selbst innerhalb einer Familie mit derselben Mutation) beruhen [21].

Mutationen im Bereich des C-Terminus sind zunächst mit einem milden Phänotypen in Verbindung gebracht worden und führten zu der Überlegung, dass es eine Art „rezessive“ oder abgeschwächte Form des LQTS [124] geben könnte, die auch als „forme fruste“ [125] bezeichnet wurde. Jedoch beschreiben Yamahita et al. im Gegensatz dazu eine spezifische Missense-Mutation im Bereich des C-Terminus, nämlich T587M, die zur Ausbildung eines nicht-funktionellen Kanals (ohne dominant-negativen Effekt) führt und mit einer phänotypisch schweren Form des LQT1 einhergeht [126].

Es wird also deutlich, dass eine annähernde Risikostratifikation bei LQT1 die Einbeziehung klinischer, elektrokardiographischer und molekulargenetischer Aspekte verlangt und auch heutzutage noch Bestandteil weitergehender Forschung sein muss.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es in diesem Sinne, anhand einer retrospektiven Datenanalyse eines großen LQT1-Kollektivs den Zusammenhang zwischen den elektrokardiographischen und molekulargenetischen Merkmalen mit dem klinischen Ausprägungsgrad bei LQT1 zu untersuchen und damit zu einem besseren Verständnis der Risikostratifikation beizutragen.

2 Methodik

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Patientenbezogene Methodik

Mit dem Ziel einer retrospektiven Analyse wurden aus der LQT1-Datenbank des Instituts für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH) des Universitätsklinikums Münster zunächst 345 Patienten ausgewählt. Die Datenbank führt Patienten, bei denen die Abklärung eines klinischen Verdachts auf LQTS, z.B. die Registrierung einer verlängerten QT-Zeit im Oberflächen-EKG (Index-Patienten) oder im Oberflächen-EKG eines Familienmitgliedes zur Analyse von Patientenblut geführt hatte. Patienten wurden eingeschlossen, wenn eine für LQT1 ursächliche Mutation durch das IfGH molekulargenetisch nachgewiesen wurde (siehe Tabelle 10, S. 33 f.). Im Laufe der Datenerhebung mussten 19 Patienten bei Unklarheiten in der molekulargenetischen Zuordnung oder bei Vorliegen zusätzlicher kardialer Erkrankungen von der retrospektiven Analyse ausgeschlossen werden, sodass ein aktualisiertes Patientenkollektiv aus 326 Patienten entstand.

Von den Patienten wurden Patientenakten in Papierform sowie elektronische Akten im Orbis-System des IfGH in Hinblick auf die Symptomausprägung und das Vorhandensein von medikamentöser (in der Regel Betarezeptorenblocker) oder nicht-medikamentöser (ICD) Therapie (siehe 2.1.1) studiert. Aus den Informationen in den vorhandenen Arztbriefen und Dokumenten wurden neben personenbezogenen Daten wie dem Geburtsdatum und dem Geschlecht weitere Parameter und Kriterien erfasst, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Parameter/Merkmal	Auswahlmöglichkeiten/Ausprägungen
Symptomatik	asymptomatisch, Synkope (=spontan reversibler Bewusstseinsverlust), monomorphe ventrikuläre Tachykardie (VT), überlebter plötzlicher Herztod (=survived cardiac arrest, SCA), Torsade-de-Pointes-Tachykardie (TdP), Ventrikuläre Fibrillation/Kammerflimmern, Tod, Schockabgabe des

Parameter/Merkmal	Auswahlmöglichkeiten/Ausprägungen
	Implantierbaren Cardioverter Defibrillators (ICD)
Auftreten der Symptomatik	Zeitpunkt des Erstsymptoms, falls bekannt
Therapie	Betarezeptorenblocker (Sorte, Dosierung, Beginn/Ende der Therapie, jeweils erfasst, falls bekannt), keine, anderes Medikament, ICD
Genbefund (KCNQ1)	Art und Lokalisation der Mutation (siehe Tabelle 10)

Tabelle 2: Übersicht über die erfassten Parameter und deren Ausprägungen

Vorhandene Ruhe- und Belastungs-EKGs wurden digitalisiert (s.u.). Die Patienten erhielten zur Pseudonymisierung eine Familien- sowie eine Patienten-ID-Nummer.

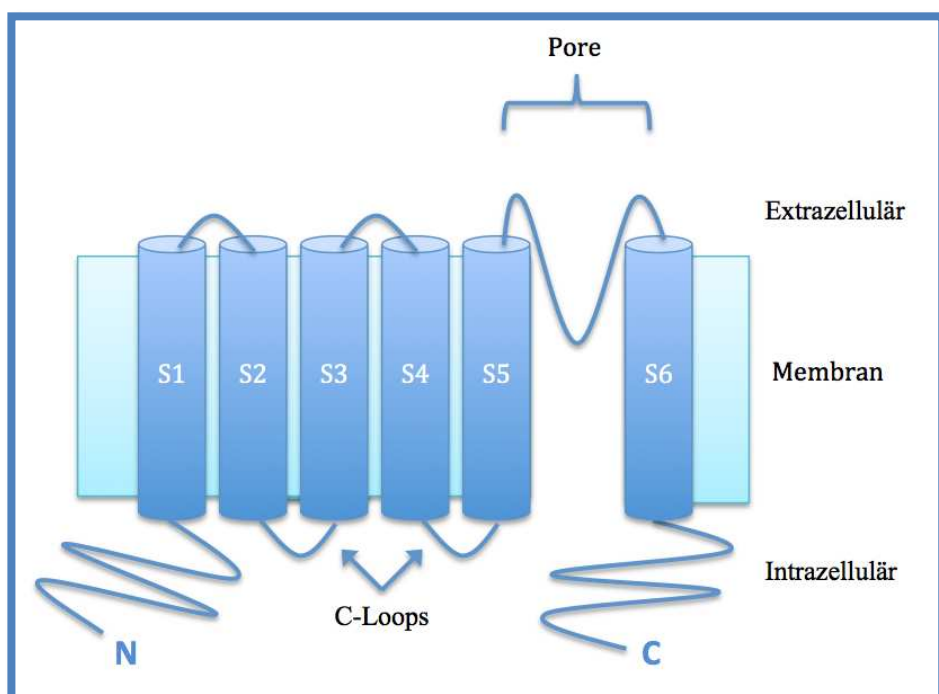
Anschließend wurden die betreffenden Daten in einer Excel-Tabelle (s.u.) hinterlegt und in Form einer retrospektiven Analyse betrachtet.

Die Datenerhebung wurde am 30.11.2013 abgeschlossen.

2.1.2 Methodik bezüglich der molekulargenetischen Befunde

Die Angaben zur jeweils Familien-spezifisch nachgewiesenen Mutation wurden vom Institut für Genetik von Herzerkrankungen aus der LQT1-Datenbank zur Verfügung gestellt. Zur Bestimmung der Art und Lokalisation der jeweils vorliegenden Mutation wurde die Online-Datenbank The Universal Protein Resource (UniProt) hinzugezogen. Im Bereich UniProt Knowledgebase sind dort Sequenzierungen von Proteinen einsehbar, so auch das bei LQT1 betroffene Protein „Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 1“ (kodiert auf dem KCNQ1-Gen, siehe Abschnitt 1.4).

In der Auswertung der vorliegenden Mutationen wurden die Mutationsarten Missense, Splice-Site, Deletion, Nonsense und Duplikation erfasst. Die verschiedenen Untereinheiten



des KCNQ1-Gens (siehe Abbildung 2) wurden entsprechend Tabelle 3 zu Kategorien zusammengefasst. In vereinzelt Analysen finden die zytoplasmatischen Loops S2-S3 und S4-S5, die auch als C-loops bezeichnet werden, besondere Beachtung.

Kategorie	Zusammengefasste Bereiche
Transmembrandomäne (TM)	Segmente: S1, S2, S3, S4, S5, S6
Extrazellulär (EZ)	Linker: S1-S2, S3-S4, S5-Pore, Pore-S6
Zytoplasmatisch (ZM)	Linker: S2-S3, S4-S5 (zusammengefasst als C-loops) C-Terminus, N-Terminus
Pore	Pore

Tabelle 3: Zusammenfassung von Bereichen des KCNQ1-Gens

2.1.3 EKG-bezogene Methodik

Die in den Patientenakten vorhandenen 12-Kanal-EKGs wurden mit einer Auflösung von

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Topologie des *KCNQ1*-Gens, welches für die alpha-Untereinheit des Kaliumkanals KvLQT1 kodiert

300 x 300 dots per inch eingescannt und anschließend im Tagged Image File Format (TIFF) als Bilddatei gespeichert.

Wenn vorhanden, wurden Belastungs-EKGs in die Auswertung einbezogen. Hier wurden Messungen ausgewählt, bei denen unter Ergometrie eine annähernde Herzfrequenz von 100/min vorlag. Der Zeitpunkt der maximalen Belastung findet somit primär keine Berücksichtigung und wird nicht regelhaft von den Messungen widerspiegelt.

Als Nachbelastungsphase wurde die Zeit nach Erreichen der Spitzenbelastung/maximalen Belastung bis zum Erreichen der Ausgangsherzfrequenz definiert. Auch hier wurde aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit eine Herzfrequenz von annähernd 100/min gewählt.

EKGs, die unter unterschiedlichen Therapiebedingungen, i.e. mit und ohne medikamentöse Therapie, aufgezeichnet worden waren, wurden separat berücksichtigt. Waren jedoch

mehrere EKGs vorhanden, die sich nicht durch das Vorhandensein oder Fehlen von Medikation unterscheiden, wurde dasjenige EKG

ausgewählt, welches folgende Kriterien erfüllte (in absteigender Priorisierung):

1. Besser lesbar bei besserer Aufnahmequalität,
2. Weniger Artefakte in den zu messenden Ableitungen,
3. Geringere Ausprägung einer respiratorischen Sinusarrhythmie,
4. Bei Belastungs-EKGs: geringere Abweichung der Herzfrequenz von 100/min.

Die digitalisierten EKGs wurden mit der entsprechenden Familien- und Patienten-ID gekennzeichnet und für die nachfolgende Messung abgespeichert.

Die Vermessung der eingescannten 12-Kanal-EKGs erfolgte mithilfe der Software DatInf® Measure Version 2.1.2 der Firma DatInf GmbH Tübingen. Diese Software öffnet die TIFF-Datei in einem Programmfenster, in dem mit einem Messwerkzeug zur Streckenmessung zunächst der Maßstab für die darauffolgende Messung grafisch durch die Vermessung eines bekannten Abstandes festgelegt wurde (siehe Abbildung 4). Auf diese Weise wurden möglicherweise durch größenmodifizierendes Kopieren oder Scannen vorliegende Abweichungen der EKGs von ihrem tatsächlichen Maßstab korrigiert und damit die Messungen untereinander vergleichbar gemacht. Mithilfe des Werkzeugs zur Streckenmessung folgte dann die manuelle Messung (siehe Abbildung 4) der unten aufgeführten EKG-Zeiten in jeweils zwei Komplexen in der Extremitäten-Ableitung II nach Einthoven sowie in den Brustwandableitungen V2 und V5 nach Wilson.

Die Benennung der EKG-Intervalle erfolgte in Anlehnung an die bereits von Einthoven seit 1895 zunächst für Ableitungen mit dem Kapillarelektrometer und später beim Saitengalvanometer, dem historischen Vorgänger unseres heutigen EKG-Schreibers, verwendeten Nomenklatur der EKG-Wellen mit den Buchstaben P,Q,R,S und T [127,128]. Möglicherweise auftretende U-Wellen fanden in der Messung keine eigene Berücksichtigung.

Der Ermittlung des QT-Intervalls, welches in dieser Arbeit rechnerisch als Summe der gemessenen QRS-Komplex-Dauer und der gemessenen ST-Strecke gebildet wurde, wurde die in Expertenkreisen weit verbreitete „Tangentenmethode“ [129] zugrunde gelegt, um eine möglichst nachvollziehbare und reproduzierbare Messung durchzuführen. Dabei definiert sich das QT-Intervall als Strecke vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende

der T-Welle.

Hierbei wird zunächst an den absteigenden Ast der T-Welle eine Tangente durch den steilsten Punkt gelegt. Bei Auftreten einer negativen T-Welle wird die Tangente an der steilsten Stelle des aufsteigenden Astes gelegt. Die Kreuzung dieser Tangente mit der isoelektrischen Linie kennzeichnet dann das Ende der T-Welle. Diese Methode hat sich, auch bei der Vermessung von T-Wellen mit außergewöhnlicher Morphologie, als relativ reproduktive und zuverlässige Messmethode erwiesen [43,130,131] (siehe Abbildung 4).

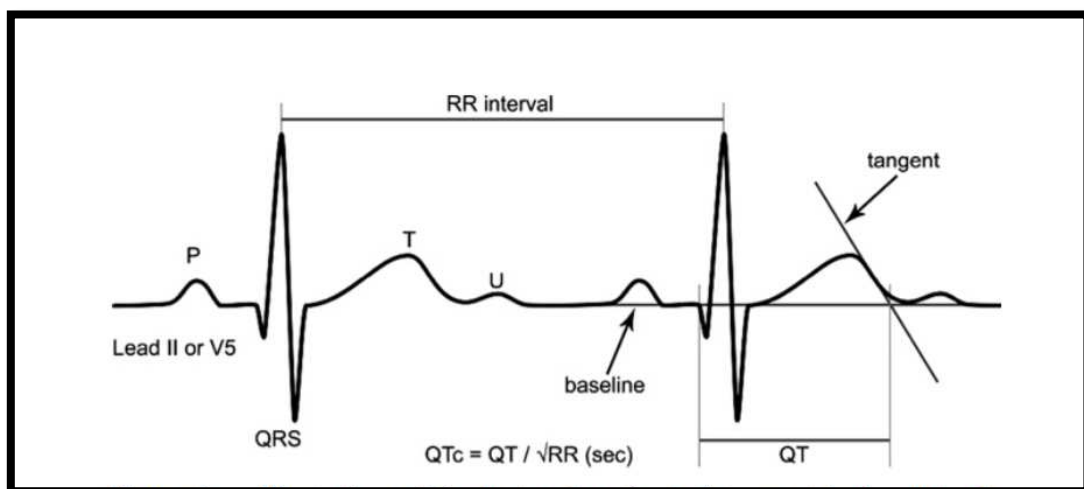


Abbildung 3: „Tangentenmethode“ nach Lepeschkin et al, 1952 [129] Abb. entnommen aus Postema et al. "Teach the tangent", 2008; „Eine Tangente wird an den steilsten Punkt des absteigenden Schenkels der T-Welle in Ableitung II oder V5 gelegt. Das Ende der T-Welle ist die Kreuzung der Tangente mit der „baseline“=isoelektrischen Linie. Das QT-Intervall wird durch Hinzunahme des vorhergehenden RR-Intervalls mithilfe der Bazett-Formel frequenzkorrigiert.“ [130]

Gemessene EKG-Parameter	EKG-Ableitungen nach Einthoven und Wilson
RR-Abstand	II (geht in die Berechnung der Herzfrequenz ein)
PQ-Intervall	II, V2, V5
QRS-Komplex-Dauer	II, V2, V5
ST-Strecke	II, V2, V5
T _{peak} -T _{end} -Intervall	II, V2, V5

Tabelle 4: Gemessene EKG-Parameter

Die gemessenen EKG-Parameter finden sich in Tabelle 4. Dabei definiert sich der RR-Abstand als Entfernung zwischen zwei R-Zacken im Sinne einer parallel zur isoelektrischen Linie gezogenen Linie. Das T_{peak}-T_{end}-Intervall definiert sich als Strecke zwischen dem Schnittpunkt der im Gipfel der T-Welle gefällten Senkrechten mit der

isoelektrischen Linie und dem Schnittpunkt der an den absteigenden Ast der T-Welle gelegten Tangente mit der isoelektrischen Linie (siehe Beispielmessung in Abbildung 5).

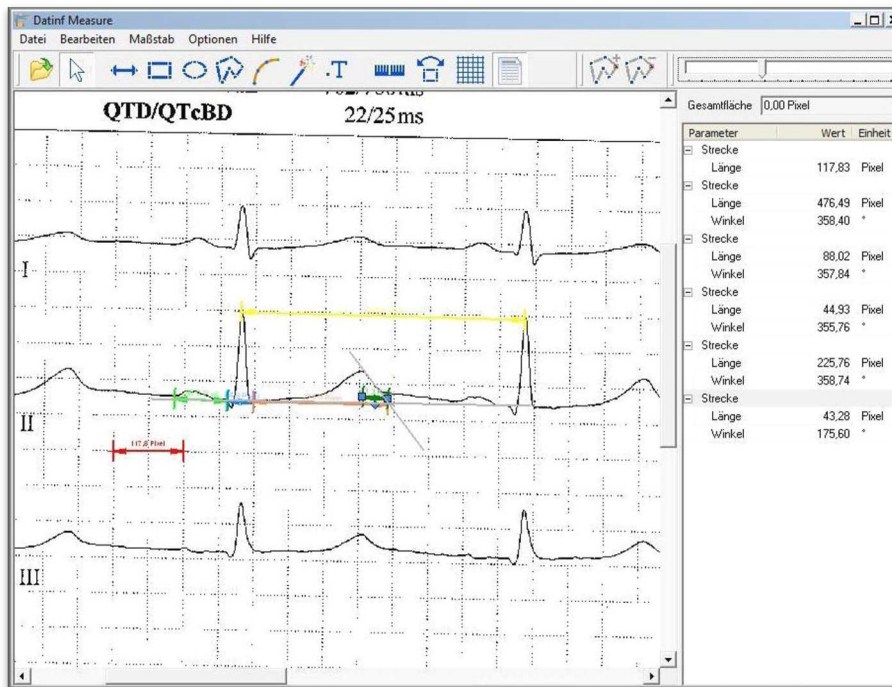


Abbildung 4: Beispielmessung mit eingezeichneter isoelektrischer Linie und Hilfstangente für die Ermittlung des Endes der T-Welle (s.Text) rot=grafischer Maßstab, hellgrün=RR-Abstand, gelb=PQ-Intervall, blau=QRS-Komplex, orange=ST-Strecke, dunkelgrün= $T_{peak}-T_{end}$ -Strecke

Die gemessenen EKG wurden in eine vorbereitete Excel-Tabelle unter Registrierung der Aufnahmebedingungen (Ruhe, Belastung, Nachbelastung, Therapiestatus) eingetragen. Artefaktreiche Ableitungen oder Ableitungen, bei denen das Ende der T-Welle nicht klar zu eruieren war, wurden in den Messungen aus Gründen der drohenden Messungenauigkeit nicht berücksichtigt. In einem zweiten Schritt wurden aus den gemessenen Werten weitere Parameter erhoben, wobei von allen Werten der jeweils zwei vorliegenden Messungen immer nur der MD in die weiteren Berechnungen einging (s.u. Abschnitt zu berechneten Parametern).

Meistens lag eine Ableitungsgeschwindigkeit von 50 mm/s und in wenigen Fällen von 25 mm/s vor. Die Ableitungsgeschwindigkeit bzw. der Papiervorschub wurde jeweils in der Tabelle vermerkt, um die gemessenen Zeiten später bei unterschiedlichem Papiervorschub mithilfe eines entsprechenden Korrekturfaktors vergleichbar zu machen.

In der erstellten Excel-Tabelle wurden weitere für die Auswertung relevante Parameter berechnet.

Der grafisch erhobene Maßstab in der Messeinheit pixel, der einer Strecke von 10 mm auf dem EKG-Papier entspricht, wurde mit der folgenden Formel umgerechnet:

$$\text{Berechneter Maßstab} = \frac{\text{Länge Maßstab [pixel]} \times \text{Laufgeschwindigkeit EKG [mm/s]}}{10\,000} \text{ [pixel]}$$

Anhand des so berechneten Maßstabes erfolgte die Umrechnung aller gemessenen Längen in der Einheit pixel in die EKG-Zeiten in der Einheit ms nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Abstand [pixel]}}{\text{berechneter Maßstab [pixel]}} = \text{EKG-Zeit [ms]}$$

In der Excel-Tabelle wurden die Mittelwerte aus den jeweils zwei Messwerten der einzelnen EKG-Zeiten berechnet und für die weitere statistische Auswertung verwendet.

Das QT-Intervall wurde als Summe der Längen des QRS-Komplexes und der ST-Strecke gebildet. Die Excel-Tabelle wurde danach in eine SPSS-Datentabelle überführt, in der weitere Werte berechnet und als Variablen abgespeichert wurden. So entstand unter Anwendung der Bazett-Formel [88] die Variable der frequenzkorrigierten QT-Zeit „QT_c“. In gleicher Weise wurde das T_{peak}-T_{end}-Intervall frequenzkorrigiert als Variable „T_{peak}-T_{end}c“ (TpT_c) aufgenommen.

Die vorliegende Herzfrequenz wurde aus dem Abstand zwischen zwei R-Zacken nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{60000 \text{ [ms]}}{\text{RR-Abstand [ms]}}$$

Für die QT_c-Werte wurde außerdem die QT_c-Dispersion, definiert als die Differenz des maximal gemessenen und minimal gemessenen Wertes in den jeweils vermessenen Ableitungen, ermittelt (siehe auch [113]).

Die folgende Tabelle 5 dient als Übersicht über die berechneten Variablen.

Berechnete Variable	Erklärung/Formel
QT _c -Zeit [ms], frequenzkorrigiert nach Bazett	$\frac{\text{QT-Zeit [ms]}}{\sqrt{\text{RR-Abstand [s]}}}$

QT _c -Dispersion [ms]	<i>Max. gemessenes QT_c – min. gemessenes QT_c</i> in den untersuchten Ableitungen
T _{peak} -T _{end} -Intervall [ms], frequenz-korrigiert nach Bazett (TpTe _c)	$\frac{T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-Intervall[ms]}}{\sqrt{RR\text{-Abstand [s]}}}$
T _{peak} -T _{end} -QT-Quotient [ms] (TpTe-QT-Quotient)	$\frac{T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-Intervall}}{QT\text{-Intervall}}$

Tabelle 5: Übersicht über die berechneten Variablen

2.2 Methodik der statistischen Auswertung

Die deskriptive und explorative statistische Auswertung der erhobenen soziodemographischen, klinischen, molekulargenetischen und elektrokardiographischen Daten in Hinblick auf deren Ausprägung, Verteilung und Zusammenhänge erfolgte mithilfe der Software SPSS Version 24.0 (Copyright © 2014 Flexera Software LLC), ebenso die Erstellung der Grafiken.

Dabei wurden stetige Variablen anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung (SD) angegeben, während kategoriale Variablen anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten veranschaulicht wurden.

Explorative Analysen erfolgten unter Berücksichtigung des jeweils vorliegenden Skalenniveaus. Uni- oder bivariate Vergleiche stetiger Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test (unabhängige Variablen) bzw. dem Wilcoxon-Vorzeichentest (abhängige Variablen) durchgeführt. Mehr als zwei unabhängige Stichproben wurden unter Anwendung des Kruskal-Wallis Test miteinander verglichen.

Kategoriale Merkmale wurden hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen zwei Variablen mithilfe des exakten Fisher-Tests, bei mehr als zwei Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Außerdem kamen Kaplan-Meier-Analysen für die Erstellung von Überlebenskurven und der Log-Rank-Test zum Vergleich von Überlebenskurven verschiedener Untergruppen zum Einsatz.

Den zweiseitigen statistischen Tests wurde jeweils ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ bzw. die Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$ zu Grunde gelegt. Bei p-Werten $<0,05$ wurde die Null-Hypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen. Bei Mehrfachvergleichen erfolgte eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen unter Angabe der dementsprechend angepassten p-Werte.

Zu den Auswertungen der Genotyp-Phänotyp-Beziehung wurden als Kollektiv lediglich die Indexpatienten in die statistische Analyse einbezogen, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Einbeziehen vieler asymptomatischer Familienmitglieder mit Mutationsnachweis im Rahmen der familiären Abklärung zu vermeiden. Die restlichen Auswertungen wurden, wenn nicht anders angegeben, am Gesamtkollektiv vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Informationen zum Patientenkollektiv

3.1.1.1 Allgemeine Informationen

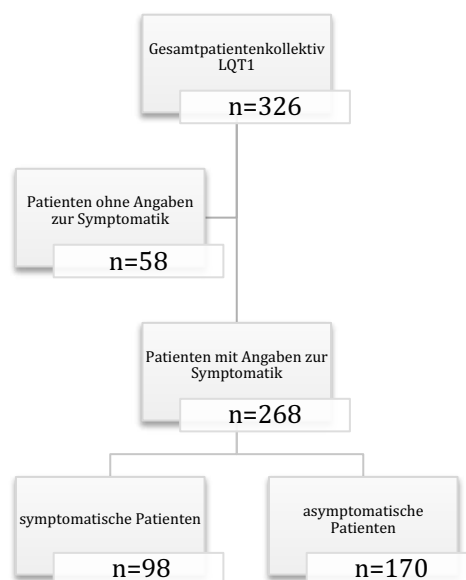


Abbildung 5: Übersicht über das Gesamtkollektiv

Das Gesamtpatientenkollektiv besteht aus 326 Patienten mit nachgewiesener für LQT1-ursächlichen Mutation. Der Verlaufsbeobachtungszeitraum, definiert als Zeitpunkt seit Geburt bis zum letzten dokumentierten Patientenkontakt (EKG oder Arztbriefe), beträgt im Mittel (\pm SD) $29,5 \pm 19,9$ Jahre ($n=322$). Bei 4 Patienten sind keine Angaben zum Verlaufsbeobachtungszeitraum möglich, da entweder das Geburtsdatum unbekannt ist ($n=2$) oder in den gesichteten Unterlagen keine weiteren Datumsangaben vorliegen ($n=2$).

Bei 58 Patienten ergab das Aktenstudium keine Hinweise auf das vorliegende klinische Bild, sodass diese Patienten bei den Auswertungen bezüglich der Symptomatik keine Berücksichtigung fanden, während jedoch allgemeine Informationen oder vorliegende EKGs mitausgewertet wurden. Es ergibt sich aus denjenigen Patienten, bei denen Informationen zur Symptomatik vorliegen, das Kollektiv der Patienten mit Angaben zur Symptomatik (n=268) (siehe Abbildung 5).

Das Subkollektiv der Indexpatienten (n=127) setzt sich aus denjenigen Patienten zusammen, die in der LQT1-Datenbank jeweils als erstes Familienmitglied erfasst wurden, nachdem der klinische Verdacht auf ein LQT1 molekulargenetisch bestätigt werden konnte. Hier lag bei 17 Patienten keine Information zur klinischen Ausprägung vor (siehe Abbildung 6).

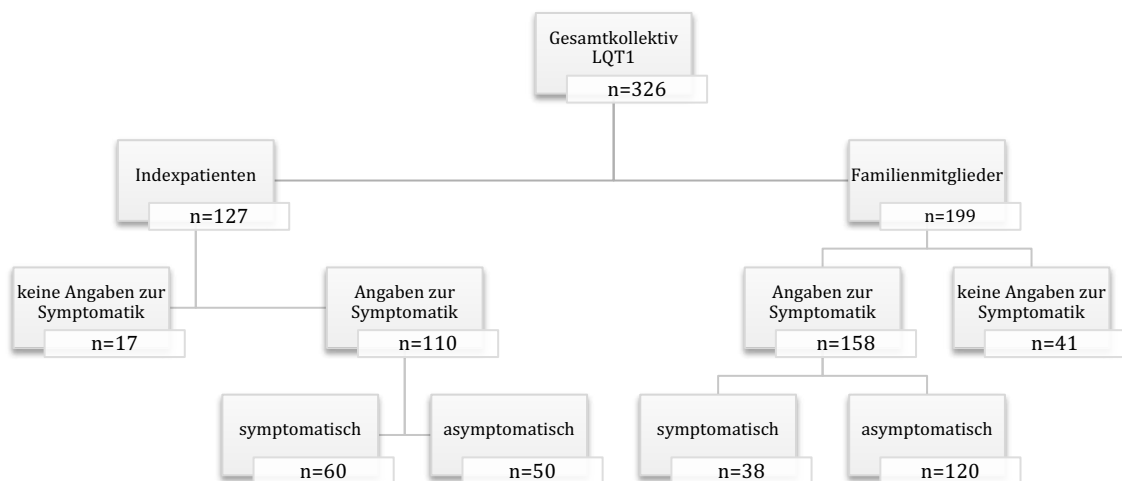


Abbildung 6: Übersicht über die Anzahl der analysierten LQT1-Mutationsträger

3.1.1.2 Geschlechterverteilung

Im Gesamtkollektiv (n=326) sind 39,3% (n=128) männlich und 60,7% (n=198) weiblich. Das Kollektiv der Indexpatienten (n=127) setzt sich zu 36,2% (n=48) aus männlichen und zu 63,8% (n=81) aus weiblichen Patienten zusammen.

Bezüglich der Geschlechterverteilung ergeben sich in den beiden Kollektiven somit ähnliche Verteilungen mit einer Prädominanz des weiblichen Geschlechts. Die Verteilung

von asymptomatischen und symptomatischen Patienten gestaltet sich in beiden Gruppen ähnlich (siehe Tabelle 6).

Bei der Analyse des Kollektivs der Indexpatienten sind die Anteile von symptomatischen und asymptomatischen Patienten ähnlich (55% symptomatisch vs. 45% asymptomatisch). Auch hier zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Vergleich der Geschlechter untereinander, wenn auch der Anteil von symptomatischen Patienten beim weiblichen größer als beim männlichen Geschlecht ist (59,7% vs. 46,5%, $p=0,239$).

Symptomatik	weiblich n=160	männlich n=108	Gesamt n=268	Teststatistik
asymptomatisch	n=99 61,9%	n=71 65,7%	n=170 63,4%	p=0,519
symptomatisch	n=61 38,1%	n=37 34,3%	n=98 36,6%	

Tabelle 6: Symptomatik und Geschlecht im Kollektiv mit bekannter klinischer Ausprägung (n=268), Angabe der Anzahl und von Spaltenprozent

3.1.1.3 Symptomverteilung

Im Kollektiv der Patienten mit Angaben zur Symptomatik (n=268) waren 63,4% (n=170) im beobachteten Zeitraum, d.h. von Geburt bis zum Abschluss der Datenerhebung, asymptomatisch, während 36,6% (n=98) dieser Patienten im beobachteten Zeitraum

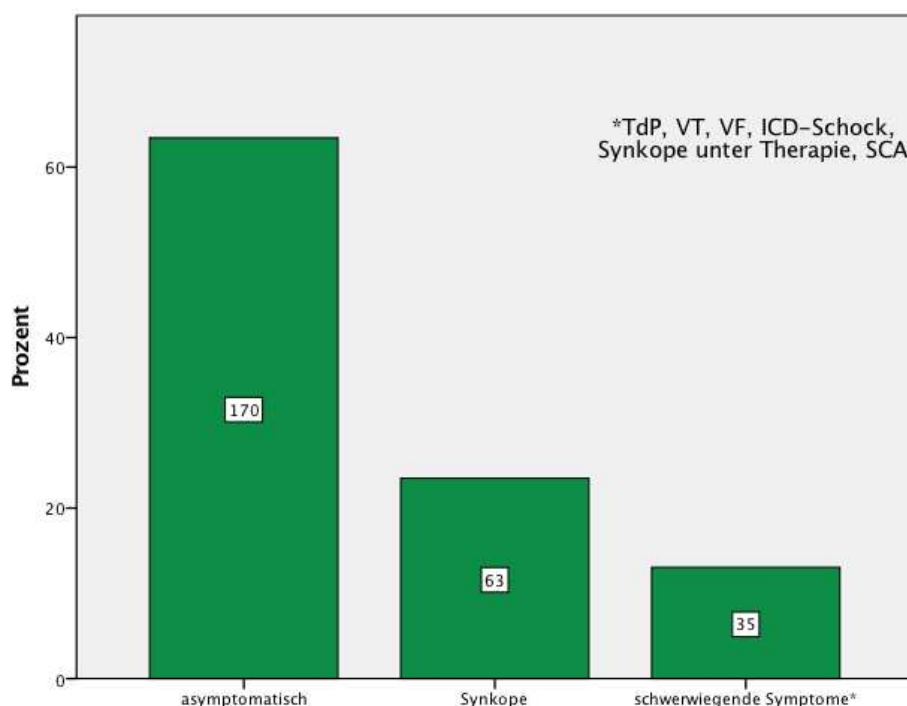


Abbildung 7: Verteilung der Symptomatik im Kollektiv der Patienten mit Angaben zur Symptomatik, unabhängig vom Therapiestatus, n=268 (bei dieser Darstellung findet sich im Kästchen des Stabdiagramms die jeweilige Anzahl der zugehörigen Patienten)

Symptome geboten haben.

In der Datenerhebung wurde das jeweils schwerwiegendste aufgetretene Symptom berücksichtigt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den symptomatischen Patienten (n=98) etwa in 2/3 der Fälle (64,3%, n= 63) eine Synkope das schwerste aufgetretene Symptom darstellte, während bei etwa 1/3 der Fälle (35,7%, n=35) andere ernstere Symptome auftraten, die der Kategorie „schwerwiegende Symptome“ zugeordnet wurden. Hierzu wurde das dokumentierte Auftreten von Herzrhythmusstörungen wie TdP-Tachykardien, ventrikulären Tachykardien oder Fibrillationen, ein abgegebener Schock des ICD, eine Synkope unter erfolgreicher Betablocker-Therapie oder ein überlebter plötzlicher Herzstillstand (hier aufgeführt als „survived cardiac arrest“ = SCA) gezählt. Von den Patienten mit Angaben zur Symptomatik boten im dokumentierten Zeitraum also insgesamt etwas mehr als 1/3 Symptome jeglicher Art (36,6%), und etwa jeder Zehnte (13,1%) präsentierte sich sogar mit schwerwiegenden Symptomen.

Eine Übersicht über die Verteilung der gebotenen Symptome bieten Abbildung 7 und Tabelle 7.

Symptomart		Anzahl	Prozent der symptomatischen Patienten
Synkope (n=63)	Trigger emotional	n=1	1,0%
	Trigger physisch und emotional	n=6	6,1%
	Trigger physisch und emotional	n=27	27,6%
	Trigger unbekannt	n=26	26,5%
	in Ruhe	n=3	3,1%
Schwerwiegende Symptome (n=35)	Synkope unter Therapie	n=6	6,1%
	ICD-Schock	n=2	2,0%
	TdP	n=2	2,0%
	SCA	n=22	22,4%
	VF	n=1	1,0%
	VT	n=2	2,0%

Tabelle 7: Verteilung der Symptome im Kollektiv mit Angaben zur Symptomatik bei symptomatischen Patienten, n=98; angegeben ist jeweils das schwerste aufgetretene Symptom; Summe der Prozentzahlen ergibt rundungsbedingt nicht 100%.

Als Trigger, i.e. als auslösende Situation der Synkope, waren am häufigsten Situationen physischer Aktivität (sportliche Betätigung wie Laufen, Schwimmen oder ein Sprung ins kalte Wasser) oder emotionaler Erregung (wie Stress oder Ärger) sowie deren Kombination (wie z.B. während des Fußballspiels) zu eruieren (54,0% aller Synkopen),

während nur bei 3 Patienten (4,8% aller Synkopen) eine Synkope in Ruhe, also unter Abwesenheit emotionaler oder physischer Erregung auftrat. Bei den restlichen Synkopen war der Trigger der Synkope aus den vorliegenden Daten nicht zu bestimmen.

Fast jeder 4. symptomatische Patient überlebte durch Reanimationsmaßnahmen einen plötzlichen Herzstillstand (SCA) oder erlebte die Abgabe eines ICD-Schocks. Nur ein kleinerer Anteil hatte dokumentierte Herzrhythmusstörungen wie TdP-Tachykardien, ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF) und 6 Patienten (6,1% der symptomatischen Patienten) erlitten eine Synkope unter Betarezeptorenblocker-Therapie (siehe Tabelle 7).

Im Subkollektiv der Indexpatienten (n=127) war mehr als die Hälfte der Patienten mit Angaben zur Symptomatik, nämlich 54,5% (n=60), bis zum Abschluss der Datenerhebung symptomatisch, 45,5% (n=50) blieben bis zu diesem Zeitpunkt asymptomatisch. Bei den symptomatischen Patienten waren die spezifischen Symptome wie folgt verteilt: 60% dieser Patienten (n=36) boten Synkopen und 40% (n=24) erlitten schwerwiegende Symptome (Definition siehe oben). Insbesondere das Symptom des überlebten Herzstillstands (SCA) lag bei über einem Drittel (31,2%, n=19) der symptomatischen Indexpatienten vor.

3.1.1.4 Alter bei Erstsymptom

Bei 82 der 98 symptomatischen Patienten ist das Alter beim Erstsymptom bekannt oder kann aus den vorliegenden Informationen geschätzt werden und liegt bei einem Mittelwert (\pm SD) von 18 ± 17 Jahren. Das Manifestationsalter ist beim weiblichen und männlichen Geschlecht ähnlich und liegt im Mittel bei 19 ± 18 Jahren bei weiblichen (n=51) und 18 ± 17 Jahren bei männlichen (n=31) Merkmalsträgern (p=n.s.) (siehe Tabelle 8).

Es wurden 69,5% (n=57) der symptomatischen Patienten mit bekanntem Manifestationsalter erstmals vor dem vollendeten 18. Lebensjahr symptomatisch; das mittlere Manifestationsalter lag in dieser Subgruppe bei 8 ± 4 Jahren (8 ± 5 beim weiblichen vs. 9 ± 3 beim männlichen Geschlecht, p=n.s.). Bei Merkmalsträgern, die ab dem 18. Lebensjahr erstmals symptomatisch wurden (n=25, 30,5%), lag das mittlere

Manifestationsalter bei 42 ± 13 Jahren (41 ± 14 beim weiblichen vs. 44 ± 13 beim männlichen Geschlecht, $p=n.s.$)

	weiblich n=51 (100%)	männlich n=31 (100%)	Teststatistik
Manifestation <18. Lebensjahr	n=34 (66,7%)	n=23 (74,2%)	p=0,473
Manifestation \geq 18. Lebensjahr	n=17 (33,3%)	n=8 (25,8%)	

Tabelle 8: Manifestationszeitpunkt in Abhängigkeit des Geschlechts, angegeben ist die Anzahl (Prozent von Geschlecht)

Insgesamt wird deutlich, dass unabhängig vom Geschlecht etwa zwei Drittel (69,5%) der Patienten mit bekanntem Zeitpunkt der Erstmanifestation bereits in der Kindheit oder Jugend erstmals Symptome zeigen.

3.1.1.5 Angaben zur Therapie

Bei 95 Patienten (29,1%) lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Angaben zum Vorliegen einer medikamentösen Therapie vor. Bei den restlichen Patienten des Gesamtkollektivs ($n=231$) wurde ein Anteil von 62,3% ($n=144$) mit einem Betarezeptorenblocker therapiert, ein kleiner Anteil von 1,3% ($n=3$) mit einem anderen antiarrhythmischen Medikament und 36,4% ($n=84$) erhielten keine medikamentöse Therapie. 27 Patienten (8,3%) waren mit einem ICD versorgt, 213 Patienten (65,3%) trugen keinen ICD, und bei 86 Patienten (26,4%) fehlten diesbezügliche Angaben (siehe Tabelle 9 und 10). Bei Patienten, die eine Betarezeptorenblocker-Therapie erhielten, lag der Verlaufsbeobachtungszeitraum im Mittel (\pm SD) bei $29,4 \pm 19,9$ Jahren, während er bei Patienten ohne Betarezeptorenblocker-Therapie bei $26,4 \pm 18,2$ Jahren lag.

Therapie	Anzahl (Prozent von $n=231$)
Beta-Blocker	n=144 (62,3%)
Nicht-Beta-Blocker	n=3 (1,3%)
Keine	n=84 (36,4%)

Tabelle 9: Übersicht über die medikamentöse Therapie ($n=231$)

Betablocker	Anzahl (Prozent von $n=144$)
Atenolol	n=18 (12,5%)
Bisoprolol	n=22 (15,3%)
Metoprolol	n=29 (20,1%)
Propranolol	n=48 (33,3%)

Keine Spezifizierung n=27 (18,8%)

Tabelle 10: Übersicht über die Betablocker-Sorte

In dem untersuchten Kollektiv haben 6 (4,5%) von 132 Patienten mit Betarezeptorenblocker-Therapie und Angaben zur Symptomatik (bei 12 Patienten mit Betarezeptoren-Therapie liegt keine Information zur Klinik vor) eine Synkope unter Betarezeptorenblocker-Therapie geboten. Eine weitere explorative statistische Untersuchung dieses Subkollektivs ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht erfolgt.

3.1.2 Genetische Befunde

Die deskriptive Statistik zur Analyse der aus der Datenbank des IfGH entnommenen genetischen Befunde wurde aus Gründen der höheren Aussagekraft und zur Vermeidung einer Selektionsbias infolge der Berücksichtigung mehrerer Familienmitglieder mit der gleichen Mutation am Subkollektiv der Indexpatienten (n=127) durchgeführt. Eine Aufzählung der vorliegenden Mutationen der Indexpatienten findet sich in Tabelle 11 (S. 33 f.). Die Mutationen des Gesamtkollektivs sind im Anhang in Tabelle A hinterlegt.

Am häufigsten lag in diesem Kollektiv mit einem Anteil von 81,9% (n=104) eine Missense-Mutation vor. Deletionen waren bei 9 Patienten (7,1%) und Splice-Site-Mutationen bei 8 Patienten (6,3%) für die krankheitsverursachende Mutation ausschlaggebend. Nonsense-Mutationen oder Duplikat-Mutationen traten nur bei insgesamt 4,7% der Patienten auf (n=6).

Die Lokalisation der Mutation auf Proteinebene war in 48,0% der Fälle im zytoplasmatischen Bereich (n=61) einzuordnen (zur Einteilung der Bereiche siehe Methodik, Abschnitt 2.1.2), gefolgt von Mutationen im Bereich der Transmembrandomäne (n=41, 32,3%) und im Bereich der Pore (n=17, 13,4%). Nur in wenigen Fällen (n=8, 6,3%) war die Mutation auf Proteinebene im extrazellulären Bereich lokalisiert.

Anzahl	Mutation	Aminosäure	Mutationsart	Lokalisation auf Proteinebene
1	220_221del	Pro74Serfs*210	Deletion	N-Terminus
1	298del	Val100Cysfs*137	Deletion	N-Terminus
1	332A>G	Tyr111Cys	Missense	N-Terminus
1	337_339dup	Phe113dup	Duplikation	N-Terminus
1	344A>C	Glu115Ala	Missense	N-Terminus
2	355G>C	Gly119Arg	Missense	N-Terminus
1	376C>G	His126Asp	Missense	Segment 1
1	472_473del	Trp158Aspfs*126	Deletion	Segment 2
1	477+1G>A	?	Splice-Site	Segment 2
1	477+5G>A	?	Splice-Site	Segment 2
2	520C>T	Arg174Cys	Missense	S2-S3 (Linker)
1	532G>A	Ala178Thr	Missense	S2-S3 (Linker)
1	555_560del	Gly186_Leu187del	Deletion	S2-S3 (Linker)
1	562T>A	Trp188Arg	Missense	S2-S3 (Linker)
1	566G>A	Gly189Glu	Missense	S2-S3 (Linker)
1	568C>T	Arg190Trp	Missense	S2-S3 (Linker)
1	569G>T	Arg190Leu	Missense	S2-S3 (Linker)
2	569G>A	Arg190Gln	Missense	S2-S3 (Linker)
3	604G>A	Asp202Asn	Missense	Segment 3
1	613G>A	Val205Met	Missense	Segment 3
8	674C>T	Ser225Leu	Missense	Segment 4
1	683+1G>C	?	Splice-Site	Segment 4
2	691C>T	Arg231Cys	Missense	Segment 4
1	699G>A	Val241Ile	Missense	Segment 4
1	707T>A	Leu236Gln	Missense	Segment 4
2	727C>T	Arg243Cys	Missense	Segment 4
2	728G>A	Arg243His	Missense	Segment 4
2	752T>C	Leu251Pro	Missense	S4-S5 (Linker)
1	760G>T	Val254Leu	Missense	S4-S5 (Linker)
1	760G>A	Val254Met	Missense	S4-S5 (Linker)
1	785T>C	Leu262Pro	Missense	Segment 5
1	797T>C	Leu266Pro	Missense	Segment 5
1	826_828del	Ser277del	Deletion	Segment 5
1	830C>G	Ser277Trp	Missense	Segment 5

1	832T>G	Tyr278Asp	Missense	Segment 5
1	839T>C	Val280Ala	Missense	Segment 5
1	868G>A	Glu290Lys	Missense	S5-Pore (Linker)
1	908T>C	Leu303Pro	Missense	Pore
2	935C>T	Thr312Ile	Missense	Pore
6	940G>A	Gly314Ser	Missense	Pore
4	944A>G	Tyr315Cys	Missense	Pore
3	949G>A	Asp317Asn	Missense	Pore
1	959C>A	Pro320His	Missense	Pore
1	965C>T	Thr322Met	Missense	Pore-S6 (Linker)
6	973G>A	Gly325Arg	Missense	Pore-S6 (Linker)
4	1022C>T	Ala341Val	Missense	Segment 6
1	1028C>T	Pro343Leu	Missense	Segment 6
1	1032+5G>C	?	Splice-Site	Segment 6
1	1032G>C	Ala344Ala	Splice-Site	Segment 6
2	1032G>T	Ala344Ala	Splice-Site	Segment 6
2	1049G>T	Gly350Val	Missense	C-Terminus
4	1066C>T	Gln356Xaa	Nonsense	C-Terminus
2	1096C>T	Arg366Trp	Missense	C-Terminus
2	1097G>A	Arg366Gln	Missense	C-Terminus
1	1124_1127del	Ile375Argfs*43	Deletion	C-Terminus
1	1128+2T>A	?	Splice-Site	C-Terminus
1	1172C>T	Thr391Ile	Missense	C-Terminus
1	1189C>T	Arg397Trp	Missense	C-Terminus
1	1260A>T	Lys420Asn	Missense	C-Terminus
1	1343C>G	Pro448Arg	Missense	C-Terminus
1	1522G>T	Glu508Xaa	Nonsense	C-Terminus
1	1559T>G	Met520Arg	Missense	C-Terminus
1	1571T>G	Val524Gly	Missense	C-Terminus
2	1615C>T	Arg539Trp	Missense	C-Terminus
1	1663C>T	Arg555Cys	Missense	C-Terminus
1	1664 G>A	Arg555His	Missense	C-Terminus
1	1676 T>C	Leu559Pro	Missense	C-Terminus
2	1690 G>C	Asp564His	Missense	C-Terminus
4	1760C>T	Thr587Met	Missense	C-Terminus
1	1766G>A	Gly589Asp	Missense	C-Terminus
1	1768G>A	Ala590Thr	Missense	C-Terminus
3	1772G>A	Arg591His	Missense	C-Terminus
1	1781G>A	Arg594Gln	Missense	C-Terminus
2	1808del	Asp603Alafs*63	Deletion	C-Terminus
1	1892_1911 del	Pro631Hisfs*14	Deletion	C-Terminus
1	760G>A;1249G>A	Val254Met;Val417Met	Missense	C-Terminus
127				

Tabelle 11: Mutationen der Indexpatienten (n=127); angezeigt wird die je nach Mutation betroffene Aminosäure. Splice-Site-Mutationen mit nicht vorhersagbaren Aminosäuren werden mit einem "?" versehen.

3.1.3 EKG-Befunde

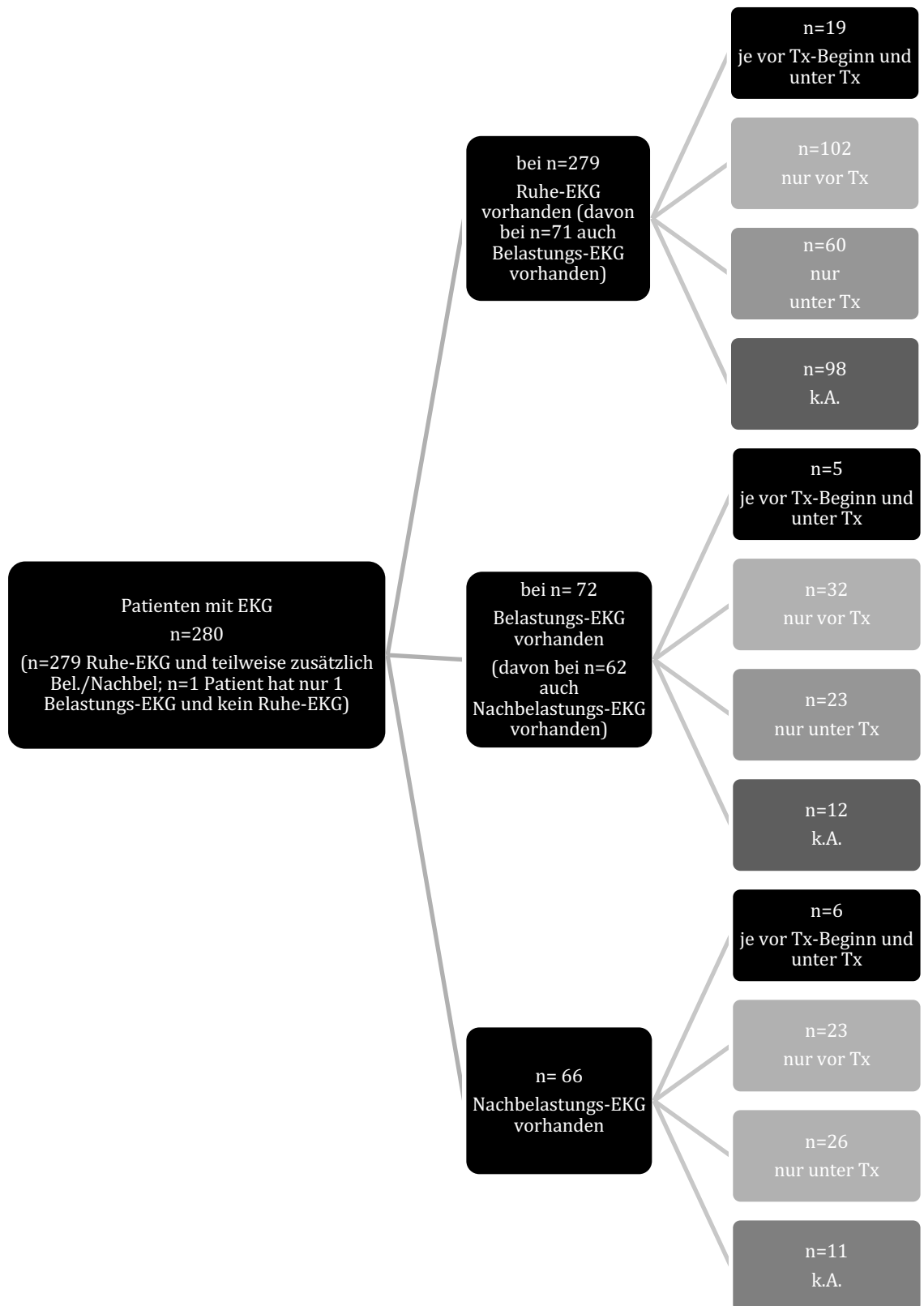


Abbildung 8: Übersicht über die ausgewerteten EKGs.

Tx=Therapie; k.A.=zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Angabe zum Therapiestatus vorhanden

Eine Übersicht über die ausgewerteten EKGs und die jeweiligen Registrierungsbedingungen bietet das oben stehende Fließdiagramm (Abbildung 8).

Bei den maximalen QT_c-Werten fließen auch die Messungen der EKGs mit unklarem Therapiestatus ein, sodass sich hier eine höhere Gesamtanzahl ergibt.

Zu beachten ist jedoch, dass bei der Angabe der maximalen QT_c-Zeiten „unabhängig vom Therapiestatus“ bei manchen Patienten aus 2 EKG-Bedingungen nur eine Messung in die Statistik eingeht. So liegt bei manchen Patienten (n=19) eine Messung sowohl ohne als auch mit Therapie in Ruhe vor, hiervon wird dann nur die jeweils längere QT_c-Zeit berücksichtigt. Unter Belastung betrifft dies 5 und in der Nachbelastungsphase 6 Patienten. Ebenso kann die Anzahl der analysierten Messungen teilweise innerhalb der jeweiligen Untersuchungsbedingung (Ruhe, Belastung, Nachbelastung bzw. Therapiestatus) differieren, da Ableitungen (II, V2, V5) mit Artefakten oder nicht klar bestimmbar Zeiten (z.B. verwackelte Ableitung bei gleichzeitig bestehender flacher T-Welle) aus Gründen der Genauigkeit nicht in die Wertung eingehen, während jedoch gut lesbare Ableitungen derselben Messung berücksichtigt werden.

3.2 Ergebnisse der explorativen Datenanalyse

3.2.1 EKG-Variablen

Betrachtet werden im Folgenden diese EKG-Variablen:

- (1.) das frequenzkorrigierte QT-Intervall (=QT_c) im Ruhe- und Belastungs-EKG,
- (2.) die QT_c-Dispersion innerhalb der gemessenen Ableitungen (II, V2, V5) im Ruhe-EKG,
- (3.) das frequenzkorrigierte T_{peak}-T_{end}-Intervall (TpT_c) im Ruhe-EKG, und
- (4.) der T_{peak}-T_{end}-QT-Quotient im Ruhe-EKG.

Diese Parameter werden der Reihe nach hinsichtlich

- 1.) der Symptomatik,
 - 2.) der Geschlechterverteilung,
 - 3.) der Lokalisation der Mutation, und
 - 4.) dem Therapiestatus
- untersucht.

Ein besonderer Schwerpunkt wird bei der Analyse der QT_c-Zeiten liegen: hier wird sich jeweils ein zusätzlicher Abschnitt mit der Penetranz des Genotyps und dem Einfluss der Ergometrie auf die QT_c-Zeiten (QT_c-Dynamizität) beschäftigen.

Tabelle 12 dient als Übersicht über die deskriptive Statistik der Parameter, die im nächsten Abschnitt in die explorative Datenanalyse eingehen. Die angegebene Statistik basiert jeweils auf den einzelnen Parametern und beruht nicht auf verbundenen Stichproben.

Anmerkung: Da bei den maximal gemessenen Zeiten jeweils nur eine Messung pro Patient berücksichtigt wird, kommt es bei der Zusammenfassung („Gesamt“) zu einer Zahl, die nicht der Summe der Einzelkategorien (ohne Therapie, mit Therapie, unklarer Therapiestatus) entspricht.

EKG-Parameter und Ableitebedingung			Anzahl	Mittelwert ±SD	Minimum; Maximum
max. QT _c [ms]	Ruhe-EKG	Gesamt	n=279	476,1 ±44,3	383,8; 690,2
		ohne Therapie	n=121	474,0 ±43,7	393,9; 670,6
		mit Therapie	n=79	471,0 ±43,6	389,3; 648,7
		unklarer Therapiestatus	n=101	477,1 ±44,4	383,8; 690,2
	Belastung	Gesamt	n=72	490,0 ±35,6	422,1; 587,9
		ohne Therapie	n=36	479,3 ±40,6	391,9; 582,5
		mit Therapie	n=29	489,8 ±29,9	435,9; 539,6
		unklarer Therapiestatus	n=12	502,6 ±40,6	443,5; 587,9
	Nachbelastung	Gesamt	n=66	508,1 ±43,3	434,2; 612,2
		ohne Therapie	n=29	503,3 ±41,2	434,2; 585,4
		mit Therapie	n=32	513,9 ±44,2	434,9; 612,2
		unklarer Therapiestatus	n=11	500,4 ±38,3	446,4; 582,7
QT _c -Dispersion [ms]	Ruhe-EKG	ohne Therapie	n=114	30,0 ±19,1	2,2; 106,8
		mit Therapie	n=74	29,6 ±21,7	1,6; 98,3
max. TpTe _c [ms]	Ruhe-EKG	ohne Therapie	n=121	89,5 ±22,7	54,7; 245,3
		mit Therapie	n=79	86,1 ±18,5	53,1; 135,5
max. TpTe _c -QT- Quotient	Ruhe-EKG	ohne Therapie	n=121	0,19 ±0,04	0,11; 0,37
		mit Therapie	n=79	0,19 ±0,03	0,13; 0,29

Tabelle 12: Übersicht über die analysierten EKG-Parameter;

3.2.1.1 QT_c-Zeit

3.2.1.1.1 Symptomatik (QT_c)

Die Gegenüberstellung der maximal gemessenen nach Bazett-Formel korrigierten QT-Intervalle (QT_c) in Abhängigkeit der Symptomatik (siehe Tabelle 13) verdeutlicht, dass in dem untersuchten LQT1-Kollektiv im Ruhe-EKG sowie in der Ergometrie (Belastungs- und Nachbelastungsphase) **bei den symptomatischen Mutationsträgern im Mittel eine**

längere QT_c-Zeit als bei den asymptomatischen Mutationsträgern vorliegt. Insofern keine Therapie vorliegt, sind diese Unterschiede im Ruhe-EKG sowie in der Nachbelastungsphase auch statistisch signifikant. Insbesondere in der Nachbelastungsphase ist mit einer mittleren Zunahme von 45,6 ms (95% CI: 12,8; 78,3) bei symptomatischen gegenüber asymptomatischen Mutationsträgern der Hinweis auf eine relevante Verlängerung der QT_c-Zeit gegeben, wenn auch dies auf niedrigen Fallzahlen beruht. Bei Betrachtung der einzelnen Ableitungen (II, V2, V5) fällt auf, dass die Unterschiede im Ruhe-EKG insbesondere in der Ableitung II zutage kommen (mittlere Differenz 19,5 ms; 95% CI: 2,9; 36,0; p=0,021), während sie in der Nachbelastungsphase in allen untersuchten Ableitungen (II, V2 und V5) statistisch signifikant sind (siehe Tabelle B im Anhang).

An dieser Stelle sei der Leser erneut darauf hingewiesen, dass Belastungs-EKGs jeweils bei einer annähernden Herzfrequenz von 100 beats per minute (bpm) gemessen wurden und daher nicht mit dem jeweiligen Belastungs-Maximum gleichzusetzen sind (siehe Methodik, S. 20).

			asymptomatisch	symptomatisch	mittlere Differenz [95%CI]	Test-statistik
in Ruhe	ohne Tx	max. QT _c [ms]	467,9 ±36,4	486,8 ±55,6	18,9	p=0,029
		Min;Max	[393,9;573,7]	[404,2;670,6]	[1,9;35,9]	
	mit Tx	max. QT _c [ms]	461,6 ±36,6	480,5 ±48,9	18,9	p=0,057
		Min;Max	[389,3;522,8]	[400,9;648,7]	[-0,6;38,3]	
Belastung	ohne Tx	max. QT _c [ms]	475,3 ±38,7	488,4 ±45,5	13,1	p=0,380
		Min;Max	[422,1;582,5]	[391,9;559,1]	[-16,9;43,1]	
	mit Tx	max. QT _c [ms]	484,2 ±27,3	496,6 ±32,6	12,4	p= 0,276
		Min;Max	[435,9;537,6]	[442,1;539,6]	[-10,5;35,2]	
Nachbelastung	ohne Tx	max. QT _c [ms]	492,3 ±37,2	537,9 ±35,0	45,6	p=0,011
		Min;Max	[434,2;553,6]	[487,1;585,4]	[12,8;78,3]	
	mit Tx	max. QT _c [ms]	511,7 ±31,5	516,2 ±55,1	4,5	p=0,779
		Min;Max	[461,5;596,6]	[434,9;612,2]	[-27,9;36,9]	
max. QT _c -Werte, Gesamt		max. QT _c [ms]	481,0 ±39,9	503,6 ±54,9	22,6	p<0,001
		Min;Max	[390,8;596,6]	[404,2;690,2]	[10,3;34,8]	
		HF [bpm]	80 ±20 n=150	72 ±16 n=86		

Tabelle 13: max. QT_c-Zeiten [ms] bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten (MW±SD); Min=Minimum, Max=Maximum, n=gültige Anzahl; HF=Herzfrequenz in bpm (MW±SD); bei „Gesamt“ werden auch Messungen mit unklarem Therapiestatus berücksichtigt.

In der Subgruppen-Analyse der Symptomatik (Synkope vs. schwerwiegende Symptome) zeigen sich im Ruhe-EKG im Mittel längere QT_c-Zeiten in der Gruppe mit schwerwiegenden Symptomen. Diese Unterschiede sind jedoch nur ohne Therapie statistisch signifikant (mittlere Differenz 44,2 ms, 95% CI: 3,2; 85,2).

In den EKGs der Belastungs- und Nachbelastungsphase sind bei kleinen Fallzahlen keine wegweisenden Tendenzen zu erkennen (siehe Tabelle 14).

max. QT _c -Zeiten [ms]			Synkope	Schwerwiegende Symptome	mittlere Differenz	Test-statistik
in Ruhe	ohne Tx	max. QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=29	476,4 ±44,6 [404,2;551,3] 69 ±15	520,6 ±75,2 [441,5;670,6] 75 ±22	44,2 [3,2;85,2]	p=0,035
	mit Tx	max. QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=21	474,6 ±39,2 [400,9;559,1] 60 ±12	487,7 ±59,3 [419,1;648,7] 59 ±13	13,1 [-19,4;45,6]	p=0,419
Belastung	ohne Tx	max. QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=9	492,3 ±49,5 [391,9;559,1] 111 ±21	470,7 ±15,9 [459,4;482,0] 118 ±14	-21,6 [-104,7;61,6]	p=0,572
	mit Tx	max. QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=8	499,2 ±35,6 [442,1;536,7] 97 ±8	492,5 ±30,5 [465,4;539,6] 99 ±23	-6,7 [-49,2;35,8]	p=0,734
Nachbelastung	ohne Tx	max. QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=6	535,0 ±37,4 [487,1;585,4] 107 ±22	555,2 110	20,2 [-83,8;124,1]	p=0,639
	mit Tx	max. QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=8	501,0 ±49,7 [437,0;584,9] 75 ±20	531,4 ±59,3 [434,9;612,2] 85 ±12	30,4 [-28,3;89,0]	p=0,285

Tabelle 14: max. QT_c-Zeiten in Abhängigkeit der Symptomschwere

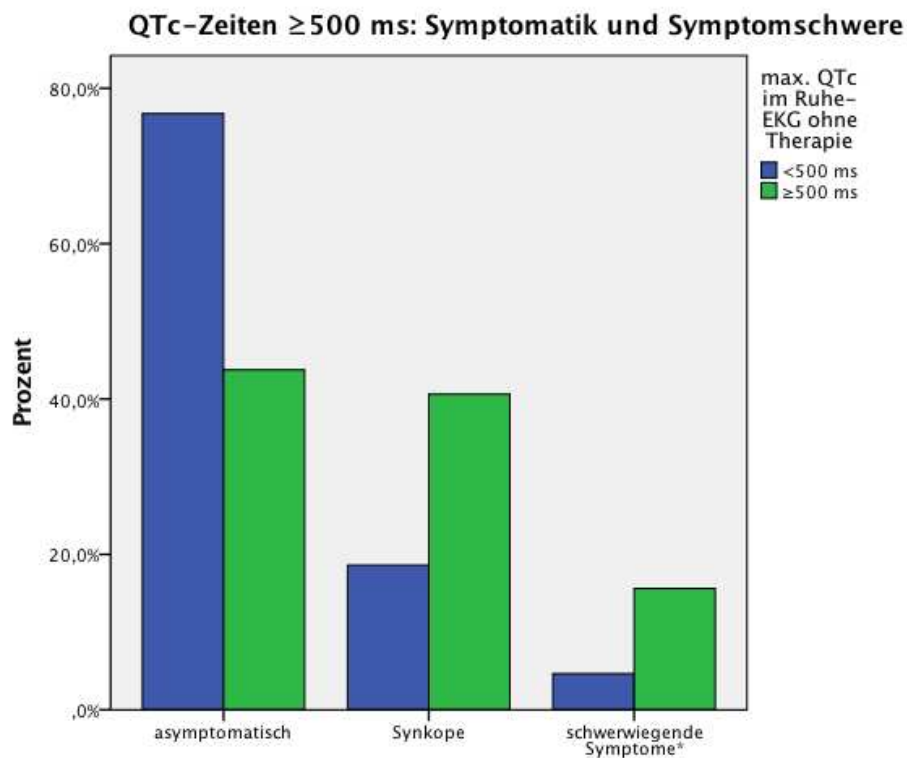
Kann das Auftreten einer extrem langen QT_c-Zeit als Risikofaktor für das Auftreten von Symptomen gesehen werden?

Wird bei Betrachtung der maximalen QT_c-Zeiten ein Cut-Off-Wert von 500 ms zugrunde gelegt, so ist in der Gruppe mit extrem langen QT_c-Zeiten (≥500 ms) im Ruhe-EKG ein größerer Anteil symptomatisch und auch die Symptomschwere nimmt zu (siehe Tabelle 15 und Abbildung 9): **Merkmalsträgern mit QT_c ≥500 ms im Ruhe-EKG haben im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu denjenigen mit QT_c <500 ms ein etwa doppelt**

so hohes Risiko eine Synkope zu erleiden und ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko schwerwiegende Symptome zu bieten.

max. QT _c im Ruhe-EKG	<500 ms n=86 (A)	≥500 ms n=32 (B)	Teststatistik
asymptomatisch	n=66 (76,7%)	n=14 (43,8%)	p=0,001 (A>B)
Synkope	n=16 (18,6%)	n=13 (40,6%)	p=0,014 (B>A)
schwerwiegende Symptome	n=4 (4,7%)	n=5 (15,6%)	p=0,046 (B>A)

Tabelle 15: Auftreten von extrem langen QT_c-Zeiten im Ruhe-EKG ohne Therapie in Abhängigkeit von der Symptomatik und Symptomschwere; angegeben sind jeweils die Spaltenprozent



*TdP, VT, VF, ICD-Schock, Synkope unter Therapie, SCA

Abbildung 9: QT_c-Zeiten ≥500 ms und der Anteil asymptomatischer und symptomatischer Patienten. Siehe Tabelle 14 für zugrundeliegende Anzahlen

3.2.1.1.2 Penetranz und Ergometrie (QT_c)

Der nächste Abschnitt beschäftigt sich zunächst mit der Penetranz des Genotyps in Hinblick auf die Ausprägung der QT_c-Verlängerung und untersucht dann den Einfluss der Ergometrie auf die QT_c-Werte (QT_c-Dynamizität) und die Penetranz.

Legt man die geschlechtsspezifischen QT_c-Grenzwerte von 450 ms für Männer und 460 ms für Frauen zugrunde, weisen bei Betrachtung der jeweils längsten gemessenen QT_c-Zeit (=QT_c max.) im Ruhe-EKG ohne Therapie 64,3% der weiblichen und 60,8% der männlichen Mutationsträger eine verlängerte QT_c-Zeit auf (siehe Tabelle 13). Dies heißt im Umkehrschluss, dass im untersuchten Kollektiv bei einem Anteil von 35,7% der weiblichen bzw. 39,2% der männlichen Mutationsträger die maximal gemessene QT_c-Zeit in Ruhe ohne Therapie noch im normalen bis hoch-normalen Bereich liegt. Man muss also davon ausgehen, dass eine Gruppe von LQT1-Mutationsträgern durch alleinige EKG-Diagnostik nicht zu detektieren ist und somit eine inkomplette Penetranz des Genotyps vorliegt. Diese werden teilweise auch als „silent mutation carrier“ bezeichnet[4] (siehe auch Einleitung).

Merkmalsträger mit formal verlängerten geschlechtsspezifischen QT_c-Zeiten im Ruhe-EKG werden in den folgenden Analysen als „penetrant“ und diejenigen mit formal physiologischen QT_c-Zeiten als „nicht-penetrant“ bezeichnet.

Bei Betrachtung der QT_c-Zeiten im Ruhe-EKG ohne Therapie (n=121), haben im untersuchten Kollektiv also 76 Merkmalsträger (62,8%), eine formal verlängerte QT_c-Zeit in Ruhe ohne Therapie, und insgesamt n=45 (37,2%) sind nicht-penetrante LQT1-Mutationsträger (siehe Tabelle 16).

max. QT _c im Ruhe-EKG ohne Therapie	weiblich n=70	männlich n=51	Gesamt n=121
formal verlängert =penetrant	n=45 (64,3%)	n=31 (60,8%)	n=76 (62,8%)
formal physiologisch =nicht-penetrant	n=25 (35,7%)	n=20 (39,2%)	n=45 (37,2%)

Tabelle 16: Penetranz im Ruhe-EKG ohne Therapie (nur von vorhandenen Werten)

Ruhe-EKG ohne Therapie		asymptomatisch	symptomatisch	Gesamt mit Angaben zur Symptomatik	Teststatistik
weibliche Mutationsträger	Nicht- Penetrant	n=17 (68,0%)	n=8 (32,0%)	n=25	n.s.
	Penetrant	n=27 (62,8%)	n=16 (37,2%)		
männliche Mutationsträger	Nicht- Penetrant	n=15 (75,0%)	n=5 (25,0%)	n=20	n.s.
	Penetrant	n=21 (70,0%)	n=9 (30,0%)		

Tabelle 17: Penetranz in Abhängigkeit der Symptomatik

Tabelle 17 stellt dar, dass jeweils ein größerer Anteil der penetranten Mutationsträger symptomatisch wird, wenn auch diese Veränderungen statistisch nicht signifikant sind. Diese Beobachtung hebt hervor, dass **nicht-penetrante Mutationsträger immerhin zu jeweils ca. 1/3 Symptome bieten** und daher keinesfalls als nicht-symptomgefährdet gelten können. Hieraus lässt sich die Notwendigkeit zusätzlicher diagnostischer Merkmale zur Risikostratifikation ableiten.

3.2.1.1.3 Ergometrie (QT_c) und QT_c-Dynamizität

Unter Ergometrie zeigt sich eine starke Tendenz zu im Mittel längeren QT_c-Zeiten im Vergleich zum Ruhe-EKG. Bei Analyse der verbundenen Stichproben, d.h. der Messungen im Ruhe- und Belastungs-EKG, die jeweils von der gleichen Person stammen, zeigt sich eine mittlere Zunahme der max. QT_c-Zeiten in der Ergometrie (siehe Tabelle 18, 19 und Abbildung 10) sowohl bei den Messungen ohne Therapie als auch bei denjenigen unter Betarezeptorenblocker-Therapie. Insbesondere in der Nachbelastungsphase manifestieren sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich zur Belastungsphase als auch zum Ruhe-EKG. Bei den Messungen unter Therapie fällt im Vergleich zu den Messungen ohne Therapie auf, dass die Zunahme der QT_c-Zeit unter Belastung im Vergleich zum Ruhe-EKG (also Δ QT_c) stärker ausgeprägt ist, d.h. hier zeigt sich bei einer Steigerung der Herzfrequenz (Δ HF) ähnlichen Ausmaßes wie bei den Messungen ohne Therapie eine größere QT_c-Dynamizität.

	Ruhe	Belastung	Nachbelastung	mittlere Differenz [95% CI]	Test- statistik
QT _c [ms]	465,1 ±36,8	479,3 ±40,6	-	Δ QT _c 14,1 [-1,9;30,2]	p=0,083
Min;Max	[399,6;563,2]	[391,9;582,5]			
HF [bpm]	66 ±12 n=36	111 ±16 n=36		Δ HF 44 [38;50]	p<0,001
QT _c [ms]	-	475,4 ±41,9	502,3 ±41,6	Δ QT _c 26,9 [7,6;46,1]	p=0,008
Min;Max		[391,9;582,5]	[434,2;585,4]		
HF [bpm]		108 ±12 n=28	104 ±14 n=28	Δ HF -4 [-10;2]	p=0,211
QT _c [ms]	470,4 ±44,0	-	503,3 ±41,2	Δ QT _c 32,9 [19,7;46,1]	p<0,001
Min;Max	[399,6;573,7]		[434,2;585,4]		
HF [bpm]	67 ±12 n=29		104 ±14 n=29	Δ HF 37 [31;43]	p<0,001

Tabelle 18: Einfluss der Ergometrie auf die max. QT_c-Zeiten [ms] ohne Therapie (MW ±SD), verbundene Stichproben; Min=Minimum, Max=Maximum, HF=Herzfrequenz [bpm], n=Anzahl

	Ruhe	Belastung	Nachbelastung	mittlere Differenz [95% CI]	Test- statistik
QT _c [ms]	462,6 ±39,4	490,5 ±30,2	-	ΔQT _c 27,9 [14,2;41,6]	p<0,001
Min;Max	[389,3;524,1]	[435,9;539,6]			
HF [bpm]	56 ±9 n=28	96,7 ±11 n=28		ΔHF 41 [35;47]	p<0,001
QT _c [ms]	-	489,8 ±29,9	508,8 ±39,5	ΔQT _c 19,0 [2,2;35,8]	p=0,028
Min;Max		[435,9;539,6]	[434,9;596,6]		
HF [bpm]		97 ±11 n=29	81 ±14 n=29	ΔHF -15 [-21;-10]	p<0,001
QT _c [ms]	469,5 ±51,0	-	514,3 ±45,4	ΔQT _c 44,9 [25,5;64,2]	p<0,001
Min;Max	[389,3;648,7]		[434,9;612,2]		
HF [bpm]	57 ±11 n=30		82 ±14 n=30	ΔHF 25 [19;31]	p<0,001

Tabelle 19: Einfluss der Ergometrie auf die max. QT_c-Zeiten [ms] unter Therapie (MW ±SD), verbundene Stichproben; Min=Minimum, Max=Maximum, HF=Herzfrequenz [bpm], n=Anzahl

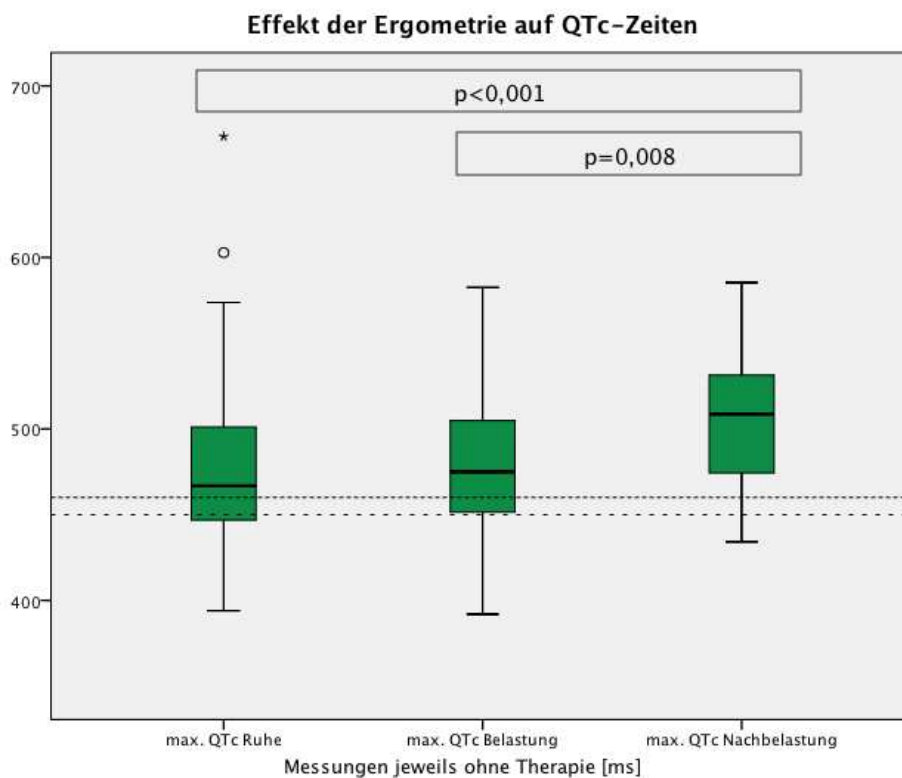


Abbildung 10: max. QT_c-Zeiten in Ruhe, unter Belastung und in der Nachbelastungsphase ohne Therapie. Die gestrichelten Linien repräsentieren den geschlechtsspezifischen Cut-Off-Wert von 450 ms (männlich, weit gestrichelt) bzw. 460 ms (weiblich, eng gestrichelt);

Unter Einschluss aller Messungen (ohne Therapie, mit Therapie, unklarer Therapiestatus) wird beim Vergleich der verbundenen Stichproben ebenso eine **Tendenz zu ansteigenden**

QT_c-Werten unter Belastung bzw. in der Nachbelastungsphase deutlich (siehe Tabelle 20 und Abbildung 11). Diese Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant.

	Ruhe	Belastung	Nachbelastung	mittlere Differenz [95% CI]	Test-statistik
Max.QT _c [ms]	468,9 ±38,3	488,6 ±33,9	-	ΔQT _c 19,7 [10,5;29,0]	p=0,001
Min;Max	[399,6;573,7]	[422,1;582,5]			
HF [bpm]	63 ±13 n=71	106 ±16 n=71		ΔHF 42 [38;46]	p<0,001
Max.QT _c [ms]	-	488,6 ±35,9	505,4 ±41,1	ΔQT _c 16,8 [6,1;27,5]	p=0,002
Min;Max		[422,1;587,9]	[434,2;5986,6]		
HF [bpm]		103 ±14 n=62	93 ±18 n=62	ΔHF -10 [-14;-5]	p<0,001
Max.QT _c [ms]	474,8 ±48,0	-	507,0 ±42,6	ΔQT _c 32,2 [20,2;44,0]	p<0,001
Min;Max	[399,6;648,7]		[434,2;612,2]		
HF [bpm]	64 ±13 n=65		93 ±18 n=65	ΔHF 29 [25;34]	p<0,001

Tabelle 20: Veränderung der max. QT_c-Zeiten unter Ergometrie (unabhängig vom Therapiestatus, verbundene Stichproben); insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, [Minimum;Maximum], Anzahl

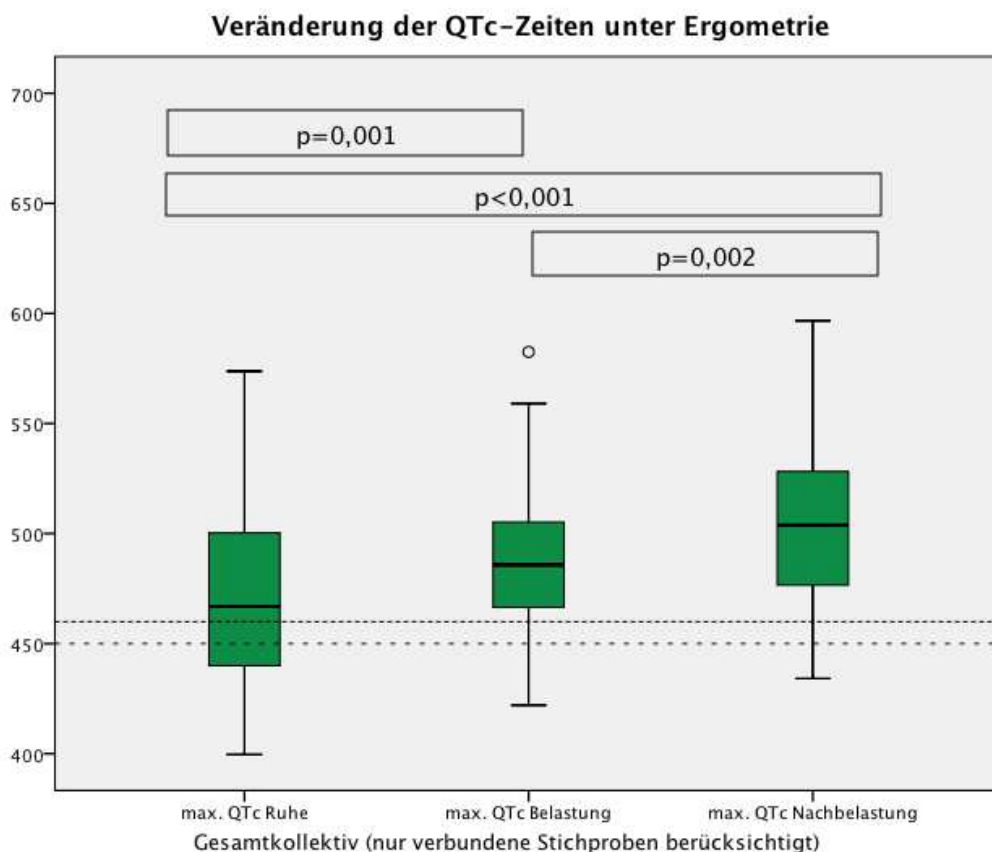


Abbildung 11: Max. QT_c-Zeiten [ms] unabhängig vom Therapiestatus. Nur verbundene Stichproben (Gesamt n=61, Einzelheiten siehe Tabelle)

Ein erneuter Blick auf die QT_c-Dynamizität in Hinblick auf die Symptomatik der Patienten zeigt bei symptomatischen gegenüber asymptomatischen Mutationsträgern eine im Mittel stärker ausgeprägte Zunahme der QT_c-Zeiten unter Belastung im Vergleich zum Ruhe-EKG (siehe Tabelle 21 und 22).

	Ruhe	Belastung	Nachbelastung	mittlere Differenz [95% CI]		Test- statistik
Max. QT _c [ms]	469,2 ±38,4	483,2 ±34,6	-	ΔQT _c	14,0 [1,7;26,3]	p=0,027
Min;Max	[399,6;573,7]	[422,1;582,5]				
HF [bpm]	66 ±13 n=42	106 ±16 n=42		ΔHF	40 [34;46]	p<0,001
Max. QT _c [ms]	-	480,9 ±34,5	500,3 ±36,5	ΔQT _c	19,4 [5,6;33,1]	p=0,007
Min;Max		[422,1;582,5]	[434,2;596,6]			
HF [bpm]		105 ±15 n=37	95 ±16 n=37	ΔHF	-10 [-15;-4]	p=0,001
Max. QT _c [ms]	471,0 ±40,1	-	500,3 ±36,5	ΔQT _c	29,2 [15,8;42,7]	p<0,001
Min;Max	[399,6;573,7]		[434,2;596,6]			
HF [bpm]	67 ±14 n=37		95 ±16 n=37	ΔHF	28 [23;34]	p<0,001

Tabelle 21: QT_c-Dynamizität unter Ergometrie bei asymptomatischen Patienten; verbundene Stichproben; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute;

	Ruhe	Belastung	Nachbelastung	mittlere Differenz [95% CI]		Test- statistik
Max. QT _c [ms]	469,1 ±40,6	499,2 ±31,7	-	ΔQT _c	30,1 [14,5;45,8]	p=0,001
Min;Max	[400,9;535,2]	[70,2;161,7]				
HF [bpm]	59 ±11 n=26	105 ±17 n=26		ΔHF	45 [38;53]	p<0,001
Max. QT _c [ms]	-	499,6 ±30,8	513,1 ±47,6	ΔQT _c	13,5 [-7,4;34,4]	p=0,193
Min;Max		[442,1;559,1]	[434,9;585,4]			
HF [bpm]		100 ±13 n=21	88 ±22 n=21	ΔHF	-12 [-22;-3]	p=0,012
Max. QT _c [ms]	483,7 ±60,4	-	519,5 ±51,4	ΔQT _c	35,8 [10,7;60,8]	p=0,007
Min;Max	[400,9;648,7]		[434,9;612,2]			
HF [bpm]	60 ±12 n=24		88 ±20 n=24	ΔHF	28 [19;37]	p<0,001

Tabelle 22: QT_c-Dynamizität unter Ergometrie bei symptomatischen Patienten; verbundene Stichproben; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute;

Bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen QT_c-Dynamizität stellen sich solche markanten Unterschiede nicht dar (siehe Tabelle 23 und 24). Für eine genauere Untersuchung der QT_c-Dynamizität hinsichtlich unterschiedlicher Subgruppen wäre die Untersuchung von QT/RR-Quotienten ergänzend sinnvoll, dies würde jedoch den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

	Ruhe	Belastung	Nachbelastung	mittlere Differenz [95% CI]		Test- statistik
Max. QT _c [ms]	461,7 ±43,3	484,0 ±31,9	-	ΔQT _c	22,3 [6,5;38,2]	p=0,008
Min;Max	[399,6;573,7]	[75,9;144,9]				
HF [bpm]	63 ±15 n=28	103 ±11 n=28		ΔHF	40 [34;45]	p<0,001
Max. QT _c [ms]	-	480,6 ±30,6	498,7 ±36,2	ΔQT _c	18,1 [2,7;33,5]	p=0,023
Min;Max		[433,9;582,5]	[434,2;555,2]			
HF [bpm]		102 ±12 n=25	98 ±18 n=25	ΔHF	-4 [-10;2]	p=0,154
Max. QT _c [ms]	466,9 ±51,9	-	501,7 ±39,0	ΔQT _c	34,8 [13,3;56,3]	p=0,003
Min;Max	[399,6;602,8]		[60,6;141,7]			
HF [bpm]	63 ±15 n=27		97 ±18 n=27	ΔHF	35 [27;42]	p<0,001

Tabelle 23: QT_c-Dynamizität unter Ergometrie bei männlichen Patienten; verbundene Stichproben; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute

	Ruhe	Belastung	Nachbelastung	mittlere Differenz [95% CI]		Test- statistik
Max. QT _c [ms]	473,5 ±34,5	491,6 ±35,2	-	ΔQT _c	18,1 [6,3;29,8]	p=0,003
Min;Max	[403,8;546,0]	[70,2;161,7]				
HF [bpm]	64 ±11 n=43	107 ±18 n=43		ΔHF	44 [38;50]	p<0,001
Max. QT _c [ms]	-	494,0 ±38,5	509,9 ±44,1	ΔQT _c	15,9 [0,8;31,1]	p=0,040
Min;Max		[422,1;587,9]	[438,0;596,6]			
HF [bpm]		104 ±15 n=37	90 ±18 n=37	ΔHF	-13 [-20;-7]	p<0,001
Max. QT _c [ms]	480,4 ±44,9	-	510,7 ±45,0	ΔQT _c	30,3 [16,3;44,4]	p<0,001
Min;Max	[403,8;648,7]		[438,0;612,2]			
HF [bpm]	65 ±12 n=38		90 ±17 n=38	ΔHF	26 [20;31]	p<0,001

Tabelle 24: QT_c-Dynamizität unter Ergometrie bei weiblichen Patienten; verbundene Stichproben; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute;

3.2.1.1.3.1 Bedeutung der Ergometrie für die Diagnostik:

Hinsichtlich der Ergometrie lohnt sich ein erneuter Blick auf die Penetranz des Genotyps: Durch Einbeziehung der Belastungs- und Nachbelastungs-EKGs wird im untersuchten Kollektiv die Penetranz prozentual gesteigert (siehe Tabelle 25). Insbesondere sind beim männlichen Geschlecht (siehe Tabelle 26 und Abbildung 12) unter Belastung >90% der analysierten QT_c-Zeiten pathologisch, während dies im Ruhe-EKG nur bei 60,8% der männlichen Mutationsträger der Fall ist; dies entspricht einer **Steigerung der Penetranz im Belastungs-EKG um den Faktor 1,5** (95% CI: 1,1-2,0; p=0,004).

Beim weiblichen Geschlecht (siehe Tabelle 27 und Abbildung 13) kann im untersuchten Kollektiv die Einbeziehung der Nachbelastungsphase gegenüber dem Ruhe-EKG die Penetranz von 64,3% auf 78,9%, also um den Faktor 1,2 (95% CI: 0,9-1,6, p=0,166) steigern.

max. QT _c -Werte ohne Therapie		weiblich	männlich	Gesamt
Ruhe-EKG	vorhandene Werte	n=70	n=51	n=121
	davon formal verlängert	n=45 (64,3%)	n=31 (60,8%)	n=76 (62,8%)
Belastung	vorhandene Werte	n=24	n=12	n=36
	davon formal verlängert	n=14 (58,3%)	n=11 (91,7%)	n=25 (69,4%)
Nachbelastung	vorhandene Werte	n=19	n=10	n=29
	davon formal verlängert	n=15 (78,9%)	n=8 (80,0%)	n=23 (79,3%)

Tabelle 25: Penetranz im Ruhe-, Belastungs- und Nachbelastungs-EKG ohne Therapie; angegeben ist der prozentuale Anteil der vorhandenen Werte je Kategorie

Penetranz im Ruhe-EKG		Ruhe	Belastung	Mittlere Differenz [95% CI]	Test- statistik
Nicht- Penetrant	Max. QT _c [ms]	425,0 ±16,8 [399,6;445,4]	469,1 ±20,2 [433,9;503,7]	ΔQT _c 44,1 [33,3;54,8]	p=0,002
	Min;Max HF [bpm]	55 ±10 n=12	102 ±6 n=12	ΔHF 46 [41;52]	p=0,002
	Penetrant	Max. QT _c [ms]	489,2 ±35,8 [456,8;573,7]	495,2 ±35,0 [455,6;582,5]	ΔQT _c 6,0 [-18,6;30,7]
	Min;Max HF [bpm]	69 ±16 n=16	104 ±15 n=16	ΔHF 35 [26;43]	p<0,001

Tabelle 26: Übersicht über Veränderung der max. QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) bei männlichen Mutationsträgern in Abhängigkeit der Penetranz im Ruhe-EKG; Analyse nur von verbundenen Stichproben; Min=Minimum; Max=Maximum, HF=Herzfrequenz, bpm=beats per minute; n=Anzahl

Penetranz im Ruhe-EKG		Ruhe	Belastung	Mittlere Differenz [95% CI]	Test- statistik
Nicht- Penetrant	max. QT _c [ms]	438,7 ±17,7 [403,8;459,6]	482,4 ±31,5 [442,9;541,3]	ΔQT _c 43,7 [26,7;60,6]	p=0,001
	Min;Max HF [bpm]	65 ±9 n=16	119 ±20 n=16	ΔHF 55 [44;65]	p<0,001
	Penetrant	max. QT _c [ms]	494,1 ±23,5 [462,1;546,0]	497,1 ±36,6 [422,1;559,1]	ΔQT _c 2,9 [-10,3;16,1]
	Min;Max HF [bpm]	63 ±12 n=27	100 ±13 n=27	ΔHF 37 [44;31]	p<0,001

Tabelle 27: Übersicht über die Veränderung der max. QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) unter Belastung in Abhängigkeit der Penetranz im Ruhe-EKG bei weiblichen Merkmalsträgern; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

max. QTc-Zeiten und Ergometrie in Abhängigkeit der Penetranz

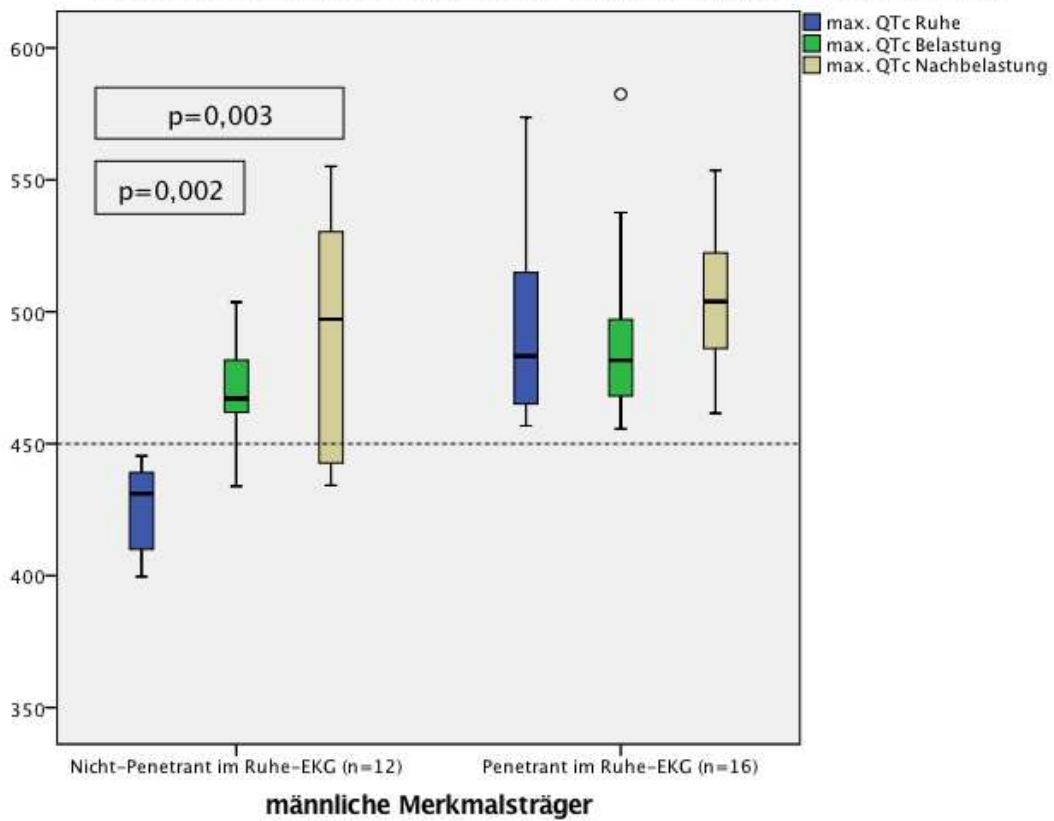


Abbildung 12: Steigerung der Penetranz im Belastungs-EKG bei männlichen Mutationsträgern. Beim Vergleich drei verbundener Stichproben (Ruhe, Belastung, Nachbelastung) bei nicht-penetranten Merkmalsträgern $p=0,003$.

max. QTc-Zeiten und Ergometrie in Abhängigkeit der Penetranz

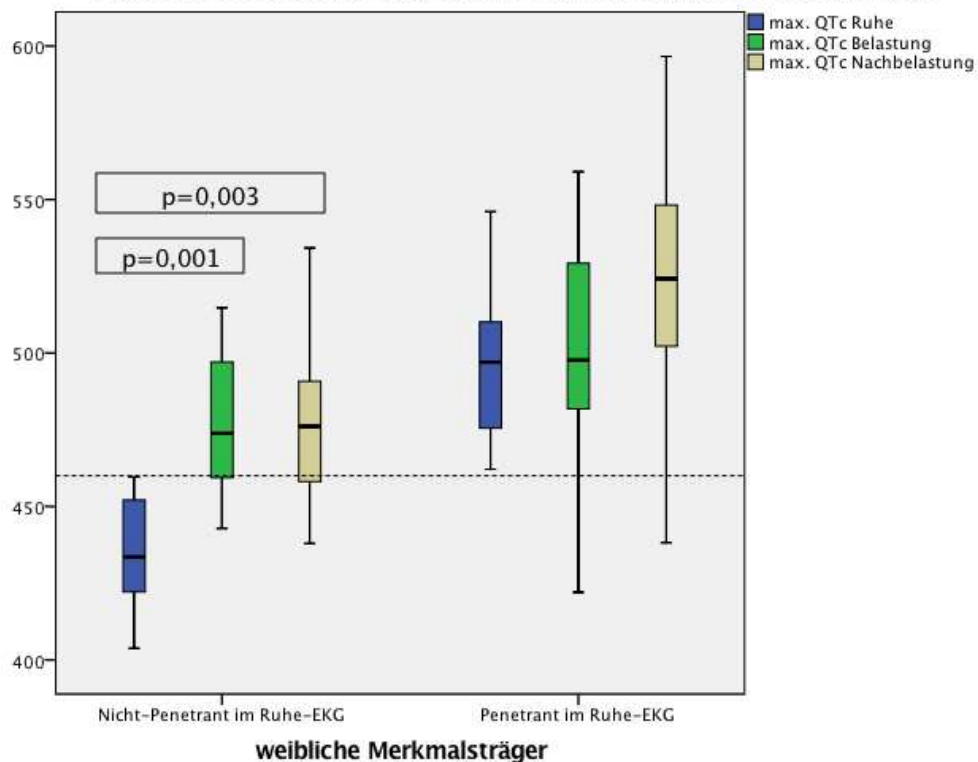


Abbildung 13: Veränderung max. QTc-Zeiten unter Ergometrie bei weiblichen Merkmalsträgern. Beim Vergleich drei verbundener Stichproben (Ruhe, Belastung, Nachbelastung) bei nicht-penetranten Merkmalsträgern $p=0,003$;

3.2.1.1.4 Geschlechterverteilung (QTc)

Untersucht man die QT_c-Zeiten hinsichtlich der Geschlechterverteilung, so beobachtet man eine Tendenz zu **im Mittel längeren QT_c-Zeiten bei den weiblichen im Vergleich zu den männlichen Mutationsträgern** (siehe Tabelle 28 und 29). Die Unterschiede sind im Ruhe-EKG am stärksten ausgeprägt und dort auch statistisch signifikant. Ausschlaggebend ist hier vor allem der geschlechtsspezifische Unterschied unter Therapie. Auch im Belastungs-EKG zeigen sich unter Therapie statistisch signifikante Unterschiede im Sinne einer im Mittel kürzeren QT_c-Zeit bei den männlichen Mutationsträgern. Tabellen C und D im Anhang enthalten zusätzliche Informationen zu den Vergleichen innerhalb der einzelnen Ableitungen (Gesamtkollektiv).

		weiblich	männlich	mittlere Differenz [95% CI]	Teststatistik
Ruhe	max. QT _c [ms]	484,3 ±44,6	463,7 ±40,9	ΔQT _c -20,6 [-31,0;-10,2]	p<0,001
	Min;Max	[383,8;690,2]	[390,7;602,8]		
	HF [bpm]	73 ±19 n=167	69 ±20 n=112	ΔHF -3 [-8;1]	p=0,161
Belastung	max. QT _c [ms]	493,8 ±37,7	484,0 ±31,9	ΔQT _c -9,8 [-26,9;7,4]	p=0,260
	Min;Max	[422,1;587,9]	[433,9;582,5]		
	HF [bpm]	107 ±18 n=44	103 ±11 n=28	ΔHF -4 [-12;3]	p=0,254
Nachbelastung	max. QT _c [ms]	512,6 ±45,9	501,7 ±39,0	ΔQT _c -10,9 [-32,5;10,7]	p=0,319
	Min;Max	[438,0;612,2]	[434,2;590,3]		
	HF [bpm]	90 ±17 n=39	97 ±18 n=27	ΔHF 7 [-2;15]	p=0,133

Tabelle 28: Geschlechtsspezifische Unterschiede von max. QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD), Gesamt; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

		weiblich	männlich	mittlere Differenz [95% CI]	Teststatistik	
Ruhe	ohne Tx	max. QT _c [ms]	480,4 ±41,7	466,4 ±45,5	ΔQT _c -13,8 [-29,6;2,0]	p=0,087
		Min;Max	[404,2;670,6]	[393,9;602,8]		
		HF [bpm]	76 ±21 n=70	74 ±21 n=51	ΔHF -2 [-10;6]	p=0,617
	mit Tx	max. QT _c [ms]	481,8 ±44,4	457,4 ±39,0	ΔQT _c -24,4 [-43,4;-5,4]	p=0,013
		Min;Max	[403,8;648,7]	[389,3;522,8]		
		HF [bpm]	63 ±14 n=44	60 ±16 n=35	ΔHF -3 [-10;3]	p=0,341
Belastung	ohne Tx	max. QT _c [ms]	473,2 ±40,3	491,5 ±40,3	ΔQT _c 18,3 [-10,7;47,2]	p=0,208
		Min;Max	[391,9;559,1]	[433,9;582,5]		
		HF [bpm]	112 ±17 n=24	107 ±13 n=12	ΔHF -5 [-16;6]	p=0,354
	mit Tx	max. QT _c [ms]	501,7 ±28,4	475,1 ±25,7	ΔQT _c -26,6 [-47,4;-5,8]	p=0,014
		Min;Max	[435,9;539,6]	[442,1;537,6]		
		HF [bpm]	97 ±13 n=16	97 ±8 n=13	ΔHF 0 [-8;8]	p=0,939
Nachbelastung	ohne Tx	max. QT _c [ms]	505,8 ±42,3	498,7 ±40,7	ΔQT _c -7,1 [-40,6;26,4]	p=0,667
		Min;Max	[438,0;585,4]	[434,2;555,2]		
		HF [bpm]	101 ±11 n=19	108 ±18 n=10	ΔHF 7 [-6;20]	p=0,201
	mit Tx	max. QT _c [ms]	524,7 ±44,9	501,8 ±41,6	ΔQT _c -22,9 [-54,3;8,5]	p=0,147
		Min;Max	[438,2;612,3]	[434,9;590,3]		
		HF [bpm]	78 ±15 n=17	86 ±12 n=15	ΔHF 7 [-2;17]	p=0,134

Tabelle 29: Geschlechtsspezifische Unterschiede von max. QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) in Abhängigkeit vom Therapiestatus; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

Diese Beobachtungen werfen die Frage auf, warum die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Werten unter Therapie im Vergleich zu denjenigen ohne Therapie verstärkt auftreten. Bei Betrachtung aller vorhandener QT_c-Werte ohne und mit Therapie scheinen sich deren Verteilung innerhalb der weiblichen bzw. männlichen Mutationsträger zu ähneln (siehe Abbildung 14), und sich nur im Geschlechtervergleich zu unterscheiden. Analysiert man jedoch nur die verbundenen Stichproben, d.h. die Messungen ohne und mit Therapie, die bei derselben Person erhoben wurden, kann dies zusätzliche und andersartige Informationen zu dieser Fragestellung liefern und eine Aussage zu Unterschieden im Therapieansprechen ermöglichen: Wenn auch die Beobachtung auf kleinen Fallzahlen beruht, scheint es im untersuchten Kollektiv sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Mutationsträgern im Mittel zu einer **Verkürzung der QT_c-Zeit unter Therapie** zu kommen (siehe Abbildung 15).

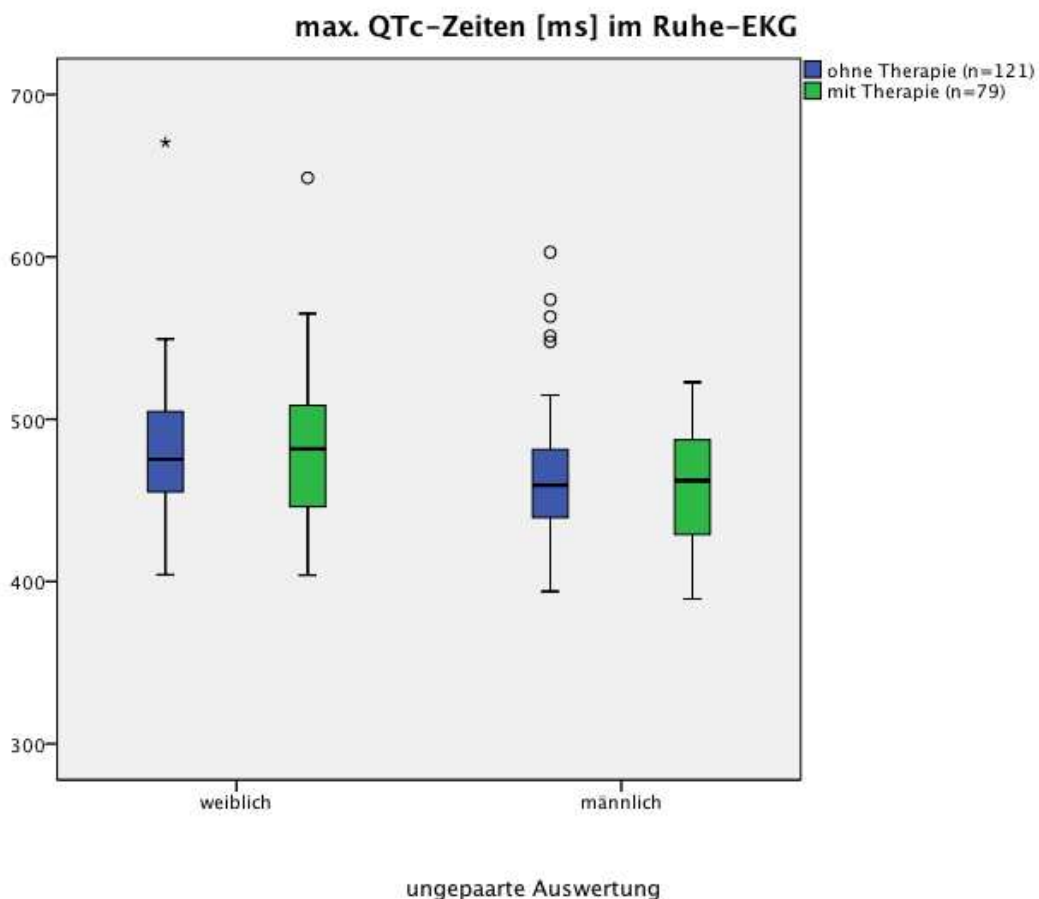


Abbildung 14: Einfluss des Therapiestatus auf QT_c-Zeiten im Ruhe-EKG nach Geschlecht (alle Stichproben ungepaart)

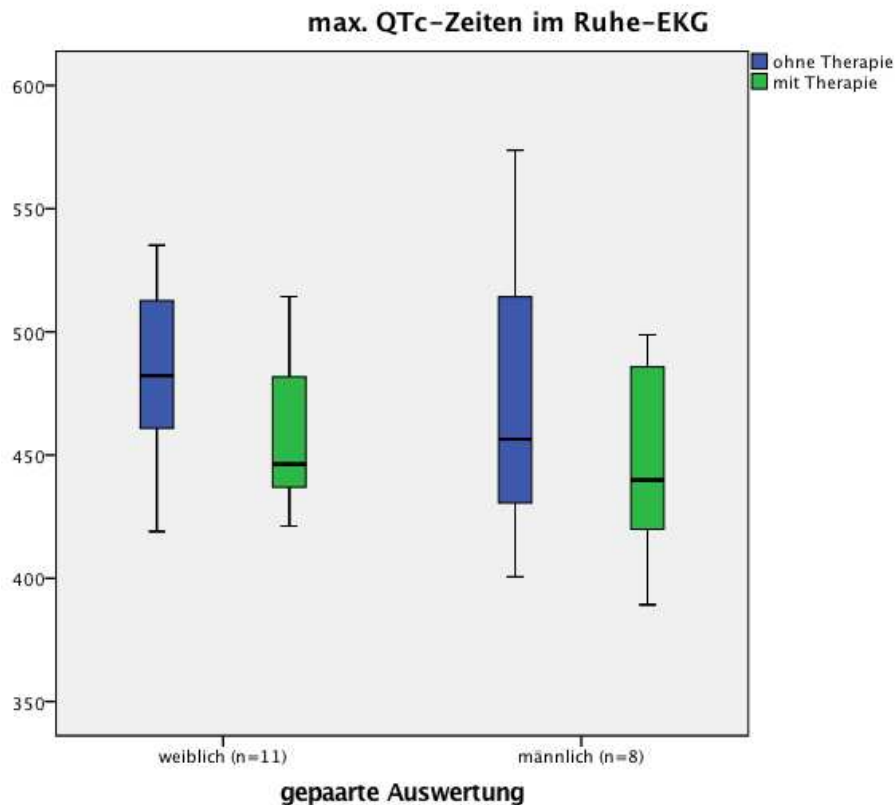


Abbildung 15: Einfluss des Therapiestatus auf QT_c-Zeiten im Ruhe-EKG bei verbundenen Stichproben nach Geschlecht (gepaarte Auswertung)

3.2.1.1.5 Genetik (QT_c)

Die Analyse der maximalen QT_c-Zeiten in Bezug auf die Lokalisation der ursächlichen Mutation wird in Tabelle 30 und 31 dargestellt. Zusammenfassend ergeben sich hier **keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit der Lokalisation**.

Auch wenn eine Tendenz zu einer im Mittel längeren max. QT_c-Zeit bei Mutationen im Porenbereich im Vergleich zu den anderen Mutationslokalisationen zu beobachten ist, erbringt nach Anpassung für multiples Testen (Bonferroni-Korrektur) der Vergleich der Spaltenmittelwerte (t-Test) keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 31 und Abbildung 16). Die Interpretation dieser Ergebnisse bleibt angesichts der teils niedrigen Fallzahlen und zahlenmäßig ungleichen Vergleichsgruppen daher unschlussig.

		TM	EZ	ZM	Pore	Test-statistik
Ruhe alle	max. QT _c [ms]	472,9 ±37,6	465,9 ±46,5	474,0 ±43,2	493,6 ±55,6	p=0,215
	Min;Max	[397,5;584,8]	[399,6;533,9]	[383,8;670,6]	[421,1;690,2]	
	HF [bpm]	68 ±20 n=74	74 ±20 n=13	73 ±18 n=153	72 ±21 n=39	
Belastung alle	max. QT _c [ms]	487,1 ±32,8	481,3 ±55,9	487,7 ±33,3	523,3 ±25,7	p=0,067
	Min;Max	[432,9;537,6]	[433,9;587,9]	[422,1;582,5]	[485,8;559,1]	
	HF [bpm]	109 ±21 n=18	109 ±19 n=6	103 ±13 n=42	107 ±13 n=6	
Nach-belastung alle	max. QT _c [ms]	506,8 ±33,6	488,9 ±61,0	504,2 ±35,7	549,3 ±65,0	p=0,156
	Min;Max	[456,5;557,0]	[434,9;582,7]	[434,2;596,6]	[438,2;612,2]	
	HF [bpm]	92 ±19 n=14	102 ±17 n=6	94 ±17 n=39	82 ±15 n=7	

Tabelle 30: max. QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation; TM=transmembranär, EZ=extrazellulär, ZM=zytoplasmatisch; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

		TM	EZ	ZM	Pore	Test-statistik	
Ruhe	ohne Tx	max. QT _c [ms]	479,5 ±35,5	458,7 ±51,3	470,9 ±46,7	487,8 ±37,6	p=0,123
		Min;Max	[412,8;535,2]	[399,6;533,9]	[393,9;670,6]	[421,1;549,4]	
		HF [bpm]	72 ±24 n=26	77 ±18 n=6	73 ±19 n=73	86 ±25 n=16	
	mit Tx	max. QT _c [ms]	471,9 ±37,2	466,7 ±54,7	467,8 ±45,1	475,6 ±48,3	p=0,996
		Min;Max	[397,5;565,1]	[419,1;518,3]	[389,3;559,1]	[412,0;648,7]	
		HF [bpm]	59 ±18 n=23	59 ±17 n=4	62 ±13 n=31	63 ±13 n=21	
Belastung	ohne Tx	max. QT _c [ms]	459,1 ±38,0	455,6 ±30,2	487,7 ±36,7	541,3 ±25,1	p=0,035*
		Min;Max	[391,9;535,4]	[433,9;490,1]	[422,1;582,5]	[523,6;559,1]	
		HF [bpm]	117 ±23 n=11	122 ±20 n=3	106 ±9 n=20	102 ±4 n=2	
	mit Tx	max. QT _c [ms]	505,7 ±27,7	466,7 ±1,7	479,6 ±28,1	514,2 ±23,8	p=0,037*
		Min;Max	[455,6;537,6]	[465,4;467,9]	[435,9;539,6]	[485,8;536,7]	
		HF [bpm]	94 ±11 n=7	96 ±8 n=2	95 ±8 n=16	110 ±16 n=4	
Nach-belastung	ohne Tx	max. QT _c [ms]	514,0 ±40,9	457,9 ±23,9	502,8 ±36,8	585,4	p=0,078
		Min;Max	[456,5;557,0]	[440,1;485,1]	[434,2;555,2]		
		HF [bpm]	109 ±12 n=6	113 ±7 n=3	101 ±15 n=19	94 n=1	
	mit Tx	max. QT _c [ms]	507,3 ±27,6	488,7 ±76,0	509,3 ±34,8	543,3 ±69,0	p=0,540
		Min;Max	[473,9;554,5]	[434,9;542,4]	[437,0;596,6]	[438,2;612,2]	
		HF [bpm]	78 ±15 n=7	86 ±21 n=2	83 ±13 n=17	80 ±15 n=6	

*im Paarvergleich mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche keine statistisch signifikanten Unterschiede

Tabelle 31: max. QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation nach Therapiestatus; TM=transmembranär, EZ=extrazellulär, ZM=zytoplasmatisch; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

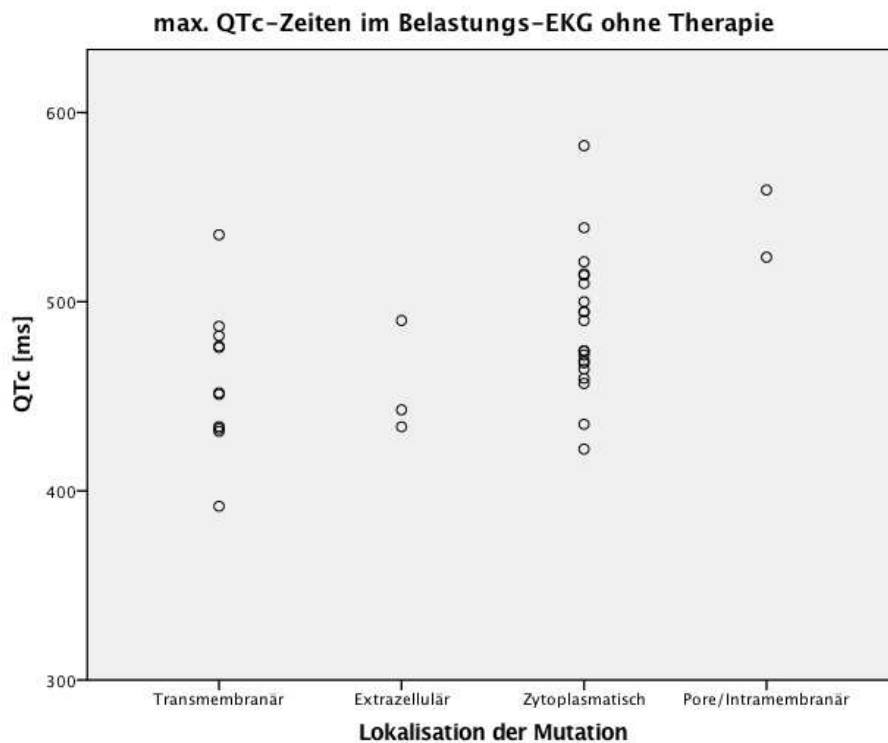


Abbildung 16: max. QT_c-Zeiten im Belastungs-EKG ohne Therapie, im Gesamtvergleich p=0,035; paarweise Vergleiche erbringen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei Gegenüberstellung der max. QT_c-Zeiten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation im Bereich der Pore vs. Nicht-Pore (d.h. transmembranär, extrazellulär und zytoplasmatisch) zeigen sich sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung und in der Nachbelastungsphase im Mittel **längere QT_c-Zeiten bei Lokalisation im Porenbereich** (siehe Tabelle 32 und Abbildung 17). Die weiteren Analysen zeigen, dass diese Unterschiede sich nur in der Untergruppe der Ruhe-EKGs mit unklarem Therapiestatus mit statistischer Signifikanz manifestieren, während in der Gruppe ohne Therapie die Tendenz jeweils stark, nicht aber statistisch signifikant, nachvollziehbar ist – zu beachten sind jedoch auch hier teils sehr niedrige Fallzahlen.

			Nicht-Pore	Pore	Mittlere Differenz [95%CI]	Test-statistik
Ruhe alle		max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	473,0 ±41,6 [383,8;670,6] 71 ±19 n=242	496,2 ±55,6 [421,3;690,2] 73 ±22 n=37	23,2 [8,1;38,4]	p=0,003
Belastung alle		max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	487,0 ±35,0 [422,1;587,9] 105 ±16 n=66	523,3 ±25,7 [485,8;559,1] 107 ±13 n=6	36,3 [7,0;65,6]	p=0,016
Nachbelastung alle		max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	503,2 ±37,8 [434,2;596,6] 94 ±18 n=59	549,3 ±65,0 [438,2;612,2] 82 ±15 n=7	46,0 [13,2;78,9]	p=0,007
Ruhe	ohne Tx	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	471,8 ±44,4 [393,9;670,6] 72 ±20 n=106	492,2 ±34,3 [434,8;549,4] 88 ±25 n=15	20,4 [-3,3;44,1]	p=0,091
	mit Tx	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	468,4 ±42,0 [389,3;565,1] 61 ±15 n=60	479,3 ±48,5 [421,3;648,7] 64 ±14 n=19	10,9 [-11,9;33,8]	p=0,345
	unklarer Tx-Status	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	472,7 ±37,5 [383,8;584,8] 74 ±18 n=95	546,6 ±83,1 [440,4;690,2] 67 ±12 n=6	73,7 [39,6;108,1]	p<0,001
Belastung	ohne Tx	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	475,6 ±38,6 [391,9;582,5] 111 ±16 n=34	541,3 ±25,1 [523,6;559,1] 102 ±4 n=2	65,7 [9,2;122,2]	p=0,024
	mit Tx	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	485,9 ±29,3 [435,9;539,6] 95 ±9 n=25	514,2 ±23,8 [485,8;536,7] 110 ±16 n=4	28,4 [-3,3;60,1]	p=0,077
	unklarer Tx-Status	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	502,6 ±40,6 [502,6;587,9] 110 ±16 n=12	n=0	-	-
Nachbelastung	ohne Tx	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	500,4 ±38,7 [434,2;557,0] 104 ±14 n=28	585,4 94 n=1	85,0 [4,1;165,8]	p=0,040
	mit Tx	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	507,2 ±34,9 [434,9;596,6] 82 ±14 n=26	543,3 ±69,0 [438,2;612,2] 80 ±15 n=6	36,1 [-3,2;75,5]	p=0,071
	unklarer Tx -Status	max.QT _c [ms] Min;Max HF [bpm]	500,3 ±38,3 [446,4;582,7] 99 ±14 n=11	n=0	-	-

Tabelle 32: max. QT_c-Zeiten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation (Pore vs. Nicht-Pore); insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, [Minimum;Maximum], Anzahl

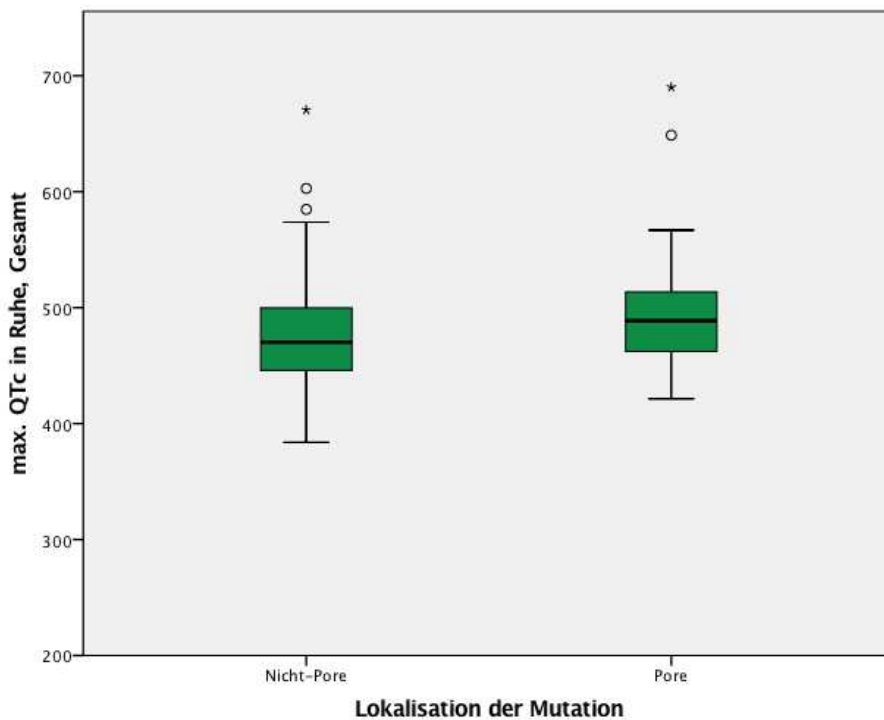


Abbildung 17: max. QT_c [ms] in Ruhe unabhängig vom Therapiestatus. p=0,003, n=279

3.2.1.1.6 Therapiestatus (QT_c)

Beim Vergleich der längsten gemessenen QT_c-Zeiten (=max. QT_c) **in Ruhe zeigt sich unter Betarezeptorblocker-Therapie eine statistisch signifikante Verkürzung der QT_c-Zeit** (479,5 ±45,4 ms ohne Therapie vs. 453,8± 33,0 ms mit Therapie, p<0,001, n=19; siehe Abbildung 18). Diese Beobachtung findet sich konsistent auch in den einzelnen Ableitungen (II, V2, V5) mit statistischer Signifikanz und geht jeweils auch mit einer im Mittel erniedrigten Herzfrequenz einher (siehe Tabelle 33).

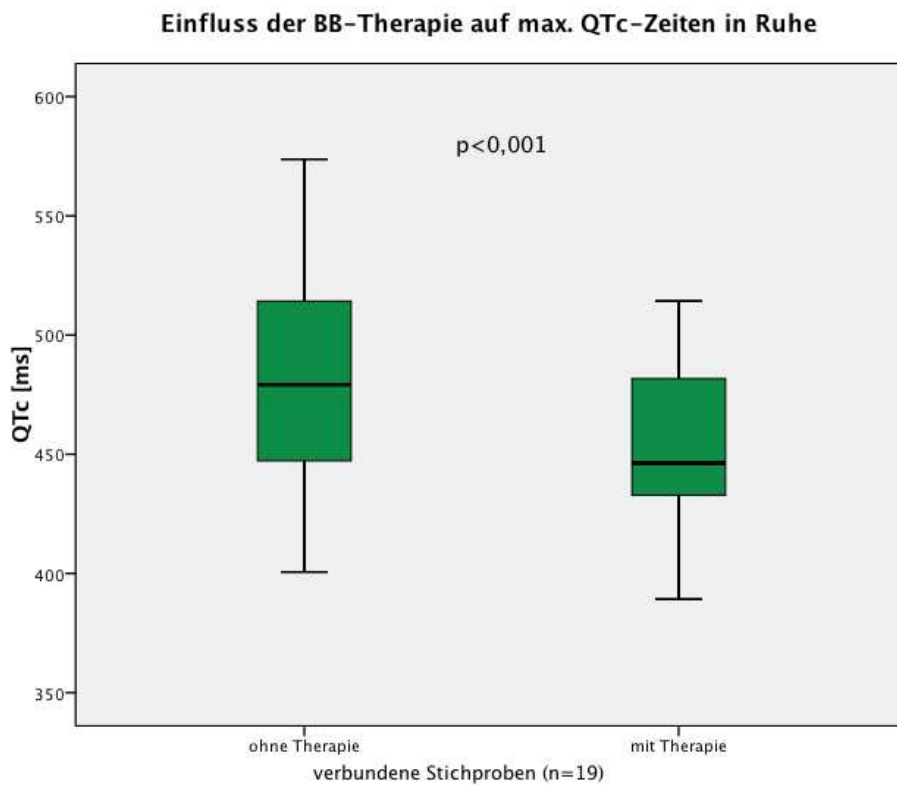


Abbildung 18: Verkürzung der QT_c-Zeit in Ruhe unter Betarezeptorenblocker-Therapie, n=19 (verbundene Stichproben), p<0,001

Ableitung		ohne Therapie	mit Therapie	mittlere Differenz [95% CI]	Teststatistik
II	QT _c [ms]	470,0 ±38,4	447,0 ±35,0	ΔQT _c -23,0 [-35,5;-10,5]	p=0,003
	Min;Max	[395,8;525,9]	[389,3;514,3]		
	HF [bpm]	71 ±18	63 ±13	ΔHF -8 [-14;-3]	p=0,005
		n=19	n=19		
V2	QT _c [ms]	454,0 ±43,8	432,6 ±39,0	ΔQT _c -21,4 [-35,5;-7,3]	p=0,004
	Min;Max	[390,9;536,9]	[362,1;498,8]		
	HF [bpm]	68 ±44	59 ±11	ΔHF -9 [-14;-4]	p=0,002
		n=16	n=16		
V5	QT _c [ms]	470,9 ±49,0	441,2 ±36,0	ΔQT _c -29,7 [-46,1;-13,3]	p=0,003
	Min;Max	[392,3;573,7]	[382,9;496,6]		
	HF [bpm]	68 ±16	59 ±10	ΔHF -9 [-15;-3]	p=0,005
		n=16	n=16		

Tabelle 33: Einfluss der Betarezeptorenblocker-Therapie auf die QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) in Ruhe; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

In der Analyse der maximal gemessenen QT_c-Zeit in der Belastungs- und Nachbelastungsphase (vor vs. unter Betarezeptorenblocker-Therapie) sind Aussagen aufgrund der kleinen Fallzahl (n=6) nur bedingt möglich – hier zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.2.1.2 QTc-Dispersion im Ruhe-EKG

Bei der Analyse der QT_c-Dispersionen in den vorliegenden Ruhe-EKGs zeigen sich in dem untersuchten Kollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Symptomatik, des Geschlechts, der Lokalisation der Mutation oder des Therapiestatus. (siehe Tabellen E-H im Anhang).

3.2.1.3 Frequenzkorrigiertes T_{peak}-T_{end}-Intervall im Ruhe-EKG

3.2.1.3.1 Symptomatik (TpT_c)

	asymptomatisch	symptomatisch	Differenz [95% CI]	Teststatistik
max. QT _c [ms]	467,9 ±36,4 [393,9;573,7] n=80	486,8 ±55,6 [404,2;670,6] n=38	18,9 [1,9;35,9]	p=0,029
QT _c -Dispersion [ms]	28,4 ±17,3 [2,2;78,5] n=76	31,6 ±19,3 [3,2;80,0] n=35	3,2 [-4,1;10,5]	p=0,385
max. TpT _c [ms]	87,4 ±18,5 [54,9;171,3] n=80	95,4 ±29,2 [60,6;245,3] n=38	8,0 [-0,8;16,7]	p=0,073
max. TpT _c -QT-Quotient	0,19 ±0,04 [0,12;0,32] n=80	0,20 ±0,04 [0,14;0,37] n=38	0,01 [-0,004;0,027]	p= 0,137

Tabelle 34: Übersicht über die deskriptive Statistik im Ruhe-EKG ohne Therapie nach Symptomatik. insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, [Minimum;Maximum], Anzahl

Bei der Analyse des frequenzkorrigierten T_{peak}-T_{end}-Intervalls (TpT_c) im Ruhe-EKG fällt zwar auf, dass dies im Mittel bei symptomatischen im Vergleich zu asymptomatischen Merkmalsträgern minimal länger ausfällt (siehe Tabelle 34-35), jedoch sind diese Unterschiede nur in Ableitung V2 statistisch signifikant (siehe Abbildung 19).

Fraglich ist jedoch, ob die durchschnittliche Differenz von 15 ms, entsprechend 0,8 mm bei Papiervorschub von 50mm/s bzw. 0,4 mm bei Papiervorschub von 25mm/s, bei der EKG-Diagnostik eine Hilfestellung bietet, insbesondere angesichts des großen Überlappungsbereich zwischen asymptomatischen und symptomatischen Merkmalsträgern (siehe Abbildung 20).

EKG-Bedingungen		asymptomatisch	symptomatisch	mittlere [95%CI]	Differenz	Teststatistik
ohne Therapie	II	77,6 ±13,8 n=79	80,3 ±31,5 n=38	2,7 [-5,6;11,0]		p=0,517
	V2	76,6 ±25,2 n=76	91,6 ±21,7 n=35	15,0 [5,3;24,8]		p=0,003
	V5	76,0 ±13,4 n=73	77,0 ±24,9 n=34	1,0 [-6,3;8,3]		p=0,788
mit Therapie	II	71,3 ±14,5 n=39	77,5 ±19,6 n=37	6,2 [-1,7;14,1]		p=0,121
	V2	78,0 ±21,5 n=35	82,9 ±14,6 n=38	4,9 [-3,6;13,5]		p=0,251
	V5	70,4 ±16,4 n=35	71,3 ±16,1 n=35	0,9 [-6,8;8,6]		p=0,818
unklarer Therapiestatus	II	81,3 ±19,0 n=44	81,5 ±14,4 n=16	0,2 [-10,3;10,7]		p=0,966
	V2	84,1 ±18,6 n=42	92,8 ±39,5 n=17	8,7 [-12,3;29,6]		p=0,255
	V5	79,0 ±16,1 n=43	86,2 ±30,0 n=16	7,1 [-5,0;19,3]		p=0,244

Tabelle 35: Unterschiede von TpTec [ms] im Ruhe-EKG in Abhängigkeit von der Symptomatik; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

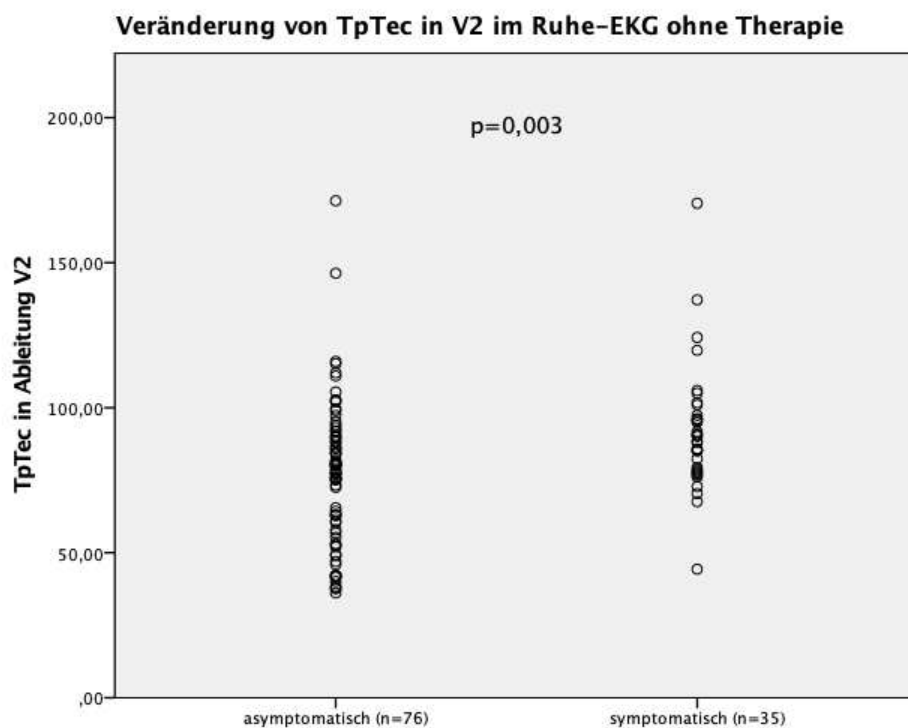


Abbildung 19: TpTec [ms] in Abhängigkeit der Symptomatik, p=0,003

Im Subgruppen-Vergleich der symptomatischen Patienten unterscheidet sich TpTec nicht signifikant zwischen den Merkmalsträgern mit schwerwiegenden Symptomen im Vergleich zu denen mit Synkope (siehe Tabelle I im Anhang).

3.2.1.3.2 Geschlechterverteilung (TpT_c)

Untersucht man die frequenzkorrigierten T_{peak}-T_{end}-Intervalle im Ruhe-EKG bezüglich der Geschlechterverteilung, so zeigen sich erneut nur in der Ableitung V2 in der Gruppe ohne Therapie statistisch signifikante Unterschiede im Sinne einem tendenziell längerem TpT_c beim männlichen Geschlecht (siehe Tabelle 36). Interessanterweise ist in der Subgruppe der Merkmalsträger mit unklarem Therapiestatus in V2 eine umgekehrte Tendenz mit statistischer Signifikanz zu beobachten: hier ist TpT_c im Mittel beim männlichen Geschlecht kürzer als beim weiblichen Geschlecht. Zusammenfassend sind somit **keine wegweisenden Unterschiede des TpT_c zwischen den Geschlechtern** festzustellen.

EKG-Bedingungen		weiblich	männlich	mittlere Differenz (95%CI)	Teststatistik
max. Ruhe alle		91,2 ±22,0 n=167	90,6 ±22,6 n=112	-0,7 [-6,0;4,7]	p=0,808
ohne Therapie	II	78,6 ±24,4 n=68	78,1 ±15,5 n=50	-0,5 [-8,3;7,3]	p=0,902
	V2	76,9 ±23,8 n=68	86,5 ±25,8 n=46	9,6 [0,3;19,0]	p=0,043
	V5	77,2 ±19,8 n=65	74,4 ±14,6 n=45	-2,7 [-9,6;4,1]	p=0,434
mit Therapie	II	75,7 ±19,7 n=42	72,2 ±14,1 n=35	-3,5 [-11,4;4,4]	p=0,384
	V2	80,5 ±15,9 n=43	80,8 ±21,1 n=31	0,2 [-8,3;8,8]	p=0,955
	V5	69,1 ±13,6 n=40	72,8 ±18,8 n=31	3,7 [-4,0;11,4]	p=0,339
unklarer Therapiestatus	II	79,2 ±14,6 n=65	82,9 ±20,7 n=32	3,6 [-3,6;10,9]	p=0,320
	V2	89,6 ±24,8 n=63	77,3 ±25,1 n=32	-12,2 [-23,0;-1,5]	p=0,026
	V5	78,6 ±17,1 n=62	83,3 ±22,7 n=34	4,8 [-3,4;12,9]	p=0,250

Tabelle 36: TpT_c [ms] im Ruhe-EKG in Abhängigkeit vom Geschlecht; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

3.2.1.3.3 Genetik (TpT_c)

In den untersuchten Ableitungen der frequenzkorrigierten T_{peak}-T_{end}-Intervalle ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Lokalisation der Mutation (I: TM-Domäne, extrazellulär, zytoplasmatisch, Pore; II: TM-Domäne, extrazellulär, C-Loops, C-Term, N-Term, Pore) weder unter Einbeziehung aller vorliegenden EKG-Messungen noch bei der alleinigen Analyse der symptomatischen Patienten. Leichte Unterschiede in der Spannweite der auftretenden T_{peak}-T_{end}-Intervalle finden sich innerhalb

der verschiedenen Untersuchungsbedingungen, jedoch lässt sich keine Regelmäßigkeit dahinter erkennen.

3.2.1.3.4 Therapiestatus (TpTec)

In allen Ableitungen in Ruhe verkürzt sich das frequenzkorrigierte $T_{\text{peak-Tend}}$ -Intervall unter Betarezeptorenblocker-Therapie gegenüber dem $T_{\text{peak-Tend}}$ -Intervall ohne Therapie mit statistischer Signifikanz (siehe Tabelle 37 und Abbildung 20).

EKG-Ableitung	ohne Therapie	mit Therapie	mittlere Differenz (95%CI)	Teststatistik
II	79,5 ±17,2 n=19	70,1 ±12,8 n=19	-9,4 [-18,0;-0,9]	p=0,036
V2	89,5 ±28,1 n=16	79,6 ±19,4 n=16	-10,0 [-18,0;-1,9]	p=0,034
V5	80,4 ±17,3 n=15	66,1 ±11,6 n=15	-14,4 [-23,9;-4,8]	p=0,005
Gesamt (arithmetisches Mittel)	82,7 ±16,8 n=19	72,6 ±12,2 n=19	-10,1 [-17,2;-2,9]	p=0,008

Tabelle 37: TpTec [ms] in Abhängigkeit des Therapiestatus; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

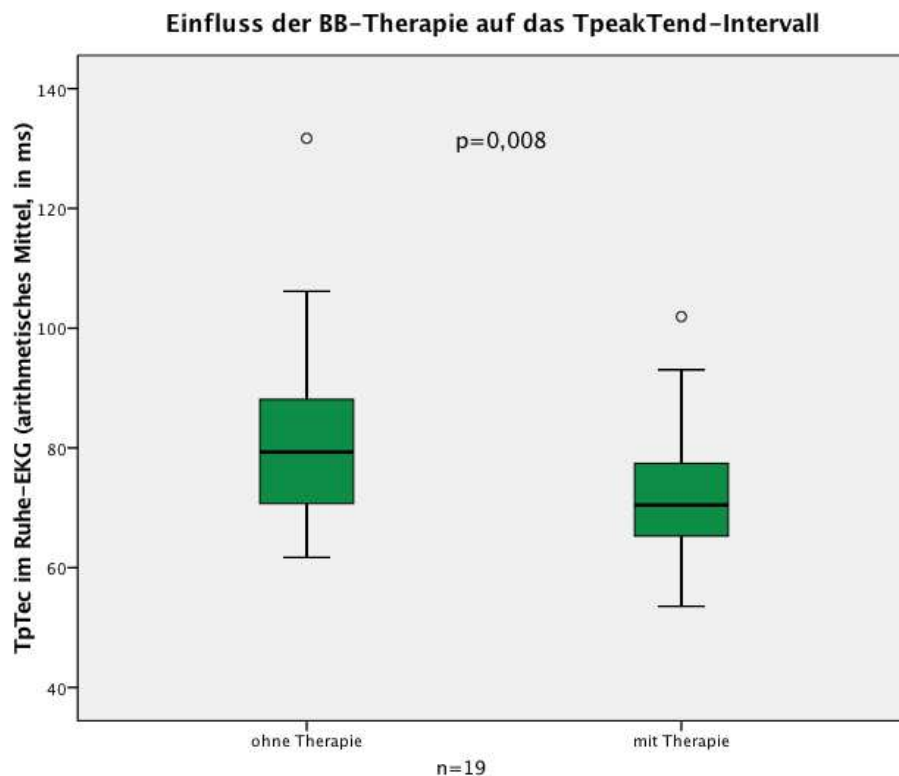


Abbildung 20: Verkürzung des TpTe_c unter Betarezeptorenblocker-Therapie (BB-Therapie)

3.2.1.4 $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT-Quotient}$ im Ruhe-EKG

3.2.1.4.1 Symptomatik ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT-Quotient}$)

Im Vergleich der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT-Quotienten}$ in den einzelnen Ableitungen ergeben sich nur in V2 in Ruhe ohne Therapie statistisch signifikante Unterschiede im Sinne eines etwas längeren Quotienten bei symptomatischen Patienten gegenüber asymptomatischen Patienten (siehe Tabelle 38). In den anderen untersuchten Ableitungen sind geringe Unterschiede zwischen den Quotienten großer Wahrscheinlichkeit nach zufällig bedingt.

EKG-Ableitung im Ruhe-EKG		asymptomatisch	symptomatisch	mittlere Differenz (95%CI)	Teststatistik
ohne Therapie	II	0,17 ±0,03 n=79	0,17 ±0,05 n=38	-0,002 [-0,02;0,01]	p=0,789
	V2	0,17 ±0,05 n=76	0,20 ±0,04 n=35	0,025 [0,006;0,045]	p=0,011
	V5	0,17 ±0,03 n=73	0,16 ±0,04 n=36	-0,005 [-0,17;0,007]	p=0,425
mit Therapie	II	0,16 ±0,03 n=39	0,16 ±0,03 n=37	0,005 [-0,008;0,019]	p=0,449
	V2	0,17 ±0,04 n=36	0,18 ±0,03 n=38	0,012 [-0,006;0,029]	p=0,194
	V5	0,16 ±0,03 n=36	0,15 ±0,03 n=35	-0,002 [-0,161;0,013]	p=0,805
unklarer Therapiestatus	II	0,18 ±0,04 n=44	0,17 ±0,03 n=16	-0,003 [-0,241;0,018]	p=0,757
	V2	0,19 ±0,04 n=42	0,19 ±0,06 n=17	0,002 [-0,242;0,029]	p=0,858
	V5	0,17 ±0,04 n=44	0,18 ±0,05 n=16	0,005 [-0,180;0,028]	p=0,667

Tabelle 38: $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT-Quotienten}$ in Abhängigkeit der Symptomatik; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

3.2.1.4.2 Geschlechterverteilung ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT-Quotient}$)

In dem untersuchten Patientenkollektiv zeichnet sich zwar eine leichte Tendenz zu einem minimal größeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT-Quotienten}$ bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Merkmalsträgern, jedoch ist dies in den meisten Ableitungen mit hoher Wahrscheinlichkeit zufällig bedingt (siehe Tabelle 39).

EKG-Ableitung im Ruhe-EKG		weiblich	männlich	mittlere Differenz (95%CI)	Teststatistik
ohne Therapie	II	0,17 ±0,04 n=68	0,17 ±0,04 n=50	0,007 [-0,007;0,020]	p=0,316
	V2	0,17 ±0,05 n=68	0,20 ±0,05 n=46	0,030 [0,012;0,048]	p=0,001
	V5	0,16 ±0,03 n=66	0,17 ±0,03 n=46	0,001 [-0,011;0,013]	p=0,898
mit Therapie	II	0,16 ±0,03 n=42	0,16 ±0,03 n=35	0,004 [-0,010;0,174]	p=0,562
	V2	0,17 ±0,03 n=43	0,18 ±0,05 n=32	0,006 [-0,011;0,024]	p=0,468
	V5	0,15 ±0,03 n=40	0,16 ±0,03 n=32	0,013 [-0,001;0,027]	p=0,064
unklarer Therapiestatus	II	0,17 ±0,03 n=65	0,18 ±0,04 n=32	0,017 [0,003;0,031]	p=0,016
	V2	0,19 ±0,04 n=63	0,18 ±0,06 n=32	-0,016 [-0,036;0,004;]	p=0,121
	V5	0,17 ±0,03 n=63	0,18 ±0,05 n=34	0,018 [0,003;0,033]	p=0,016

Tabelle 39: Tpeak-Tend-QT-Quotienten im Ruhe-EKG in Abhängigkeit des Geschlechts; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

3.2.1.4.3 Genetik (Tpeak-Tend-QT-Quotient)

In der Analyse der T_{peak}-T_{end}-QT-Quotienten sind keine statistisch signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Lokalisation der Mutation festzustellen (siehe Tabelle J im Anhang).

3.2.1.4.4 Therapiestatus (Tpeak-Tend-QT-Quotient)

Bei der Auswertung der T_{peak}-T_{end}-QT-Quotienten im Ruhe-EKG in Hinsicht auf den Therapiestatus (ohne Therapie vs. mit Therapie) zeigen sich nur **in V5 in Ruhe statistisch signifikante Unterschiede im Sinne einer tendenziellen Verkürzung des Quotienten unter Therapie** (siehe Tabelle 40 und Abbildung 21).

EKG-Ableitung im Ruhe-EKG	ohne Therapie	mit Therapie	Mittlere Differenz [95% CI]	Teststatistik
II	0,17 ±0,03 n=19	0,16 ±0,03 n=19	-0,020 [-0,027;0,004]	p=0,133
V2	0,20 ±0,05 n=16	0,18 ±0,04 n=16	-0,012 [-0,028;0,004]	p=0,124
V5	0,17 ±0,02 n=16	0,15 ±0,02 n=16	-0,021 [-0,036;-0,006]	p=0,008

Tabelle 40: Tpeak-Tend-QT-Quotient in Abhängigkeit der Therapie; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

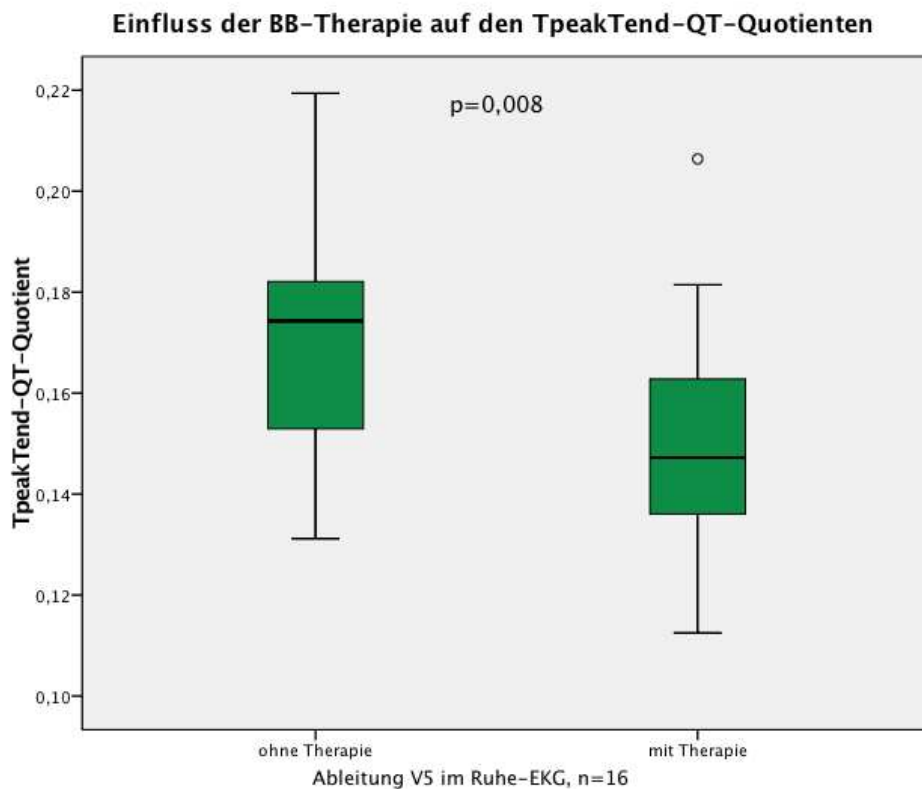


Abbildung 21: $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}-QT$ -Quotienten in Ableitung V5 in Ruhe ohne und mit Therapie

3.2.2 Symptomatik und Genetik

Die folgenden Auswertungen wurden am Subkollektiv der Indexpatienten (n=127) vorgenommen.

Bei Vergleich der jeweils vorliegenden Mutationsart bei den Patienten mit Angaben zur Symptomatik (n=110), unterscheidet sich die Verteilung der Mutationsart in den Gruppen der asymptomatischen und symptomatischen Patienten, die annähernd gleich groß sind (n=50 asymptomatisch, n=60 symptomatisch), kaum ($p=0,787$). Generell macht die Missense-Mutation (83,6%, n=92) die häufigste Mutation im Kollektiv (n=110) aus. Auch bei der Subgruppen-Analyse von Patienten mit Synkopen vs. Patienten mit schwerwiegenden Symptomen zeigt sich bei der Betrachtung der Mutationsart eine sehr ähnliche Verteilung.

Die Lokalisation der Mutation im Bereich des Proteins lässt sich auf unterschiedliche Art und Weise zusammenfassen und untersuchen (siehe auch Methodik-Teil, Abschnitt 2.1.2).

Bei der Unterteilung in die Bereiche Transmembrandomäne, extrazellulär, zytoplasmatisch und Pore zeigen sich beim Vergleich der asymptomatischen und symptomatischen Patienten zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,067$); es fällt jedoch auf, dass bei Mutationen, die auf Proteinebene im Transmembran-Bereich und im Bereich der Pore gelegen sind, der Anteil symptomatischer Patienten jeweils gegenüber den asymptomatischen Genträgern im Verhältnis 2:1 bzw. 3:1 überwiegt, während bei Mutationen im zytoplasmatischen Bereich die asymptomatischen Genträger anteilmäßig vorherrschen (siehe Tabelle 41).

Mutationen, die den extrazellulären Bereich betreffen, weisen dagegen eine gleichmäßige Verteilung von asymptomatischen und symptomatischen Patienten vor (hier ist jedoch die niedrige Fallzahl von $n=6$ zu beachten).

Lokalisation der Mutation	asymptomatisch	symptomatisch	Gesamt
Transmembrandomäne	n=13 (36,1%)	n=23 (63,9%)	n=36 (100%)
Extrazellulär	n=3 (50%)	n=3 (50%)	n=6 (100%)
Zytoplasmatisch	n=30 (57,7%)	n=22 (42,3%)	n=52 (100%)
Pore	n=4 (25,0%)	n=12 (75%)	n=16 (100%)
Gesamt	n=50 (45,5%)	n=60 (54,5%)	n=110 (100%)

Tabelle 41: Lokalisation der Mutation in Abhängigkeit der Symptomatik

Bei der Gegenüberstellung der Subgruppen von Patienten mit Synkopen als schwerstem aufgetretenem Symptom und denjenigen mit schwerwiegenden Symptomen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Lokalisation der Mutation ($p=0,619$), eben so wenig beim Vergleich der asymptomatischen Genträger mit der Gruppe der Patienten mit schwerwiegenden Symptomen ($p=0,342$).

Bei der weiteren Unterteilung der Lokalisation der Mutation unter Berücksichtigung der zytoplasmatischen Loops (C-Loops= S2-S3 und S4-S5) und Unterscheidung von N- und C-Term, fällt des Weiteren auf, dass auch bei Mutationen im Bereich des N-Terms der Anteil der symptomatischen Patienten überwiegt (bei jedoch sehr niedriger Fallzahl; siehe Tabelle 42).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dem untersuchten Kollektiv der Indexpatienten **bei Mutationen, die im Bereich der Pore, im Bereich einer Transmembrandomäne**

oder im Bereich des N-Term lokalisiert sind, der Anteil der symptomatischen Patienten im Verhältnis 2:1 bis 3:1 höher liegt (siehe Tabelle 42). Das heißt, dass 63,3% (n=38) der symptomatischen Patienten eine Mutation im Bereich der Pore (20%, n=12), der Transmembrandomäne (38,3%, n=23) oder des N-Terms (5,0%, n=3) haben. Bei den asymptomatischen Patienten kommen Mutationen in diesen Bereichen nur zu 36% (n=18) vor. Der Anteil der asymptomatischen Patienten überwiegt in diesem Kollektiv, wenn die Mutation im Bereich des C-Term oder der C-Loops angesiedelt ist. Es ist allerdings zu beachten, dass insgesamt bei den hier beobachteten Patienten ein Anteil von 54,4% (n=60) symptomatisch und ein etwas geringerer Anteil von 45,6% (n=50) asymptomatisch ist. Außerdem liegen zum Teil sehr niedrige Fallzahlen vor (siehe Tabelle 42).

	asymptomatisch	symptomatisch	Gesamt
Transmembrandomäne	n=13 (36,1%)	n=23 (63,9%)	n=36 (100,0%)
Extrazellulär	n=3 (50,0%)	n=3 (50,0%)	n=6 (100,0%)
C-Loops	n=8 (57,1%)	n=6 (42,9%)	n=14 (100,0%)
C-Term	n=21 (61,8%)	n=13 (38,2%)	n=34 (100,0%)
N-Term	n=1 (25,0%)	n=3 (75,0%)	n=4 (100,0%)
Pore	n=4 (25,0%)	n=12 (75,0%)	n=16 (100,0%)

Tabelle 42: Anteil asymptomatischer und symptomatischer Patienten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation

Um zu analysieren, ob sich die ereignisfreie Zeit, d.h. die Zeit bis zum Erstsymptom, in Abhängigkeit von der vorliegenden Mutation unterscheidet, wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Als Ereignis zählt hier, sofern bekannt, das Alter bei Erstmanifestation, ansonsten der Zeitpunkt der Dokumentation bzw. des Verlaufsbeobachtungszeitraums. Patienten, die asymptomatisch waren, werden dementsprechend nach Ablauf des Verlaufsbeobachtungszeitraums zensiert.

In der Log-Rank-Analyse der ereignisfreien Zeit (siehe Tabelle K-L im Anhang) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich des Verlaufs bei Mutationsträgern mit Mutationen im Bereich der Pore oder C-Loops mit den restlichen Lokalisationen (p=0,009, siehe Abbildung 22). Während erstere in 50% der Fälle vor dem 20. Lebensjahr erstmals Symptome bieten, ist dies bei anderen Lokalisationen der

Mutationen nur bei ca. 60-70% der Fall. **Insgesamt scheinen Mutationen im Bereich der Pore oder C-Loops im untersuchten Kollektiv mit einem früheren Symptombeginn einherzugehen.**

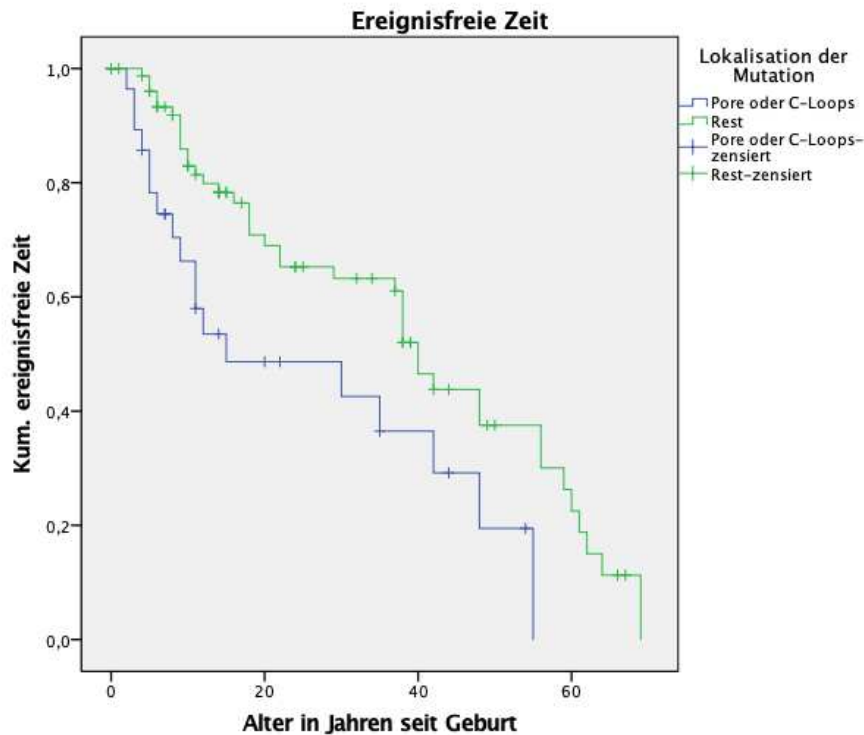


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur ereignisfreien Zeit in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation (Indexpatienten), $p=0,009$

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit analysiert Zusammenhänge von EKG-Parametern, Genetik, Symptomausprägung und Therapie bei LQT1-Mutationsträgern mit dem Ziel, einen Beitrag zur Risikostratifikation für kardiale Ereignisse zu leisten.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse einerseits die Bedeutung des EKGs zur Einschätzung des Risikos für kardiale Ereignisse; hier war insbesondere eine Länge der QT_c -Zeit ≥ 500 ms mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert. Die QT_c -Dispersion, das T_{peak} - T_{end} -Intervall und der T_{peak} - T_{end} -QT-Quotient waren dagegen zur Risikostratifikation nicht informativ. Unter Therapie mit

Betarezeptorenblockern kam es bei den QT_c-Zeiten sowie beim T_{peak}-T_{end}-Intervall zu einer signifikanten Verkürzung im Ruhe-EKG.

Desweiteren weisen die Ergebnisse auf den besondere Stellenwert der Ergometrie für die Verbesserung der klinischen Diagnosestellung hin.

Die große Variabilität der klinischen und elektrokardiographischen Merkmale unterstreicht die heute unverzichtbare Rolle der molekulargenetischen Diagnostik zur Diagnosesicherung, auch innerhalb einer Familie. Diese erhobenen Daten zeigen, dass ein erhöhtes kardiales Risiko bzw. früher Symptombeginn bei Genmutationen im Bereich der Pore oder N-Terminus vorliegt. Dies trägt weiter zum Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bei, d.h. inwiefern eine spezifische Mutation das Ausmaß der Ionenkanalfehlfunktion und der klinischen Manifestation bestimmt.

4.2 Epidemiologische Aspekte und Allgemeines

Das Kollektiv der Indexpatienten repräsentiert in gewisser Weise ein Kollektiv von Merkmalsträgern, die basierend auf EKG-Auffälligkeiten oder klinischen Symptomen der LQT-Typisierung zugeführt worden, und enthält daher erwartungsgemäß einen größeren Anteil von symptomatischen Patienten als das Gesamtkollektiv, welches genetisch gesicherte LQT1-Mutationsträger innerhalb der Familienmitglieder von Indexpatienten unabhängig von dem Vorliegen von Symptomen oder EKG-Auffälligkeiten enthält.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Indexkollektiv zeigt sich im analysierten Kollektiv eine weibliche Prädominanz, die mit den Ergebnissen anderer Studiengruppen vergleichbar ist [13,23–26]. Wenn auch der Anteil symptomatischer Patienten bei weiblichen Mutationsträgern im Vergleich zu männlichen Mutationsträgern sowohl im Index- (59,7% vs. 46,5%, p=0,239), als auch im Gesamtkollektiv (38,1% vs. 34,3%, p=0,519) größer ist, ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Diese Beobachtung ist kongruent mit den Ergebnissen von Priori et al. [22], die bei der Risikostratifikation für kardiale Ereignisse das männliche oder weibliche Geschlecht nicht als Risikofaktor bei LQT1 sehen.

In der vorgestellten Analyse war mehr als ein Drittel des Gesamtkollektivs symptomatisch und jeder Zehnte (13,1%) bot sogar schwerwiegende Symptome. Hinsichtlich der Trigger

für die Synkopen bestätigt sich im untersuchten Kollektiv die für LQT1 als spezifisch beschriebene Rolle der physischen und emotionalen Belastung [34]. Bemerkenswert ist der hohe Anteil von SCA oder ICD-Schock (zusammengefasst 24,4%) innerhalb der symptomatischen Mutationsträger. Insgesamt boten 40% der Indexpatienten schwerwiegende Symptome, häufig schon im Kindes- oder Jugendalter. Hervorzuheben ist außerdem das Auftreten von Synkopen trotz Betarezeptorenblocker-Therapie, welches in 6,1% der symptomatischen Patienten dokumentiert wurde.

In ähnlicher Weise berichten Priori et al. [22] bei der Analyse von 386 LQT1-Mutationsträgern aus 104 Familien kumulative Raten von 30% für das Auftreten kardialer Ereignisse bis zum 40. Lebensjahr; 10% dieses Kollektivs boten tödliche Ereignisse oder einen Herzstillstand im Beobachtungszeitraum von 29 ± 20 Jahren [22]. Im Gegensatz dazu beschreiben Zareba et al. bei einem Kollektiv von 243 LQT1-Mutationsträgern aus 53 Familien aus dem internationalen LQT-Register kumulative Raten kardialer Ereignisse bis zum 40. Lebensjahr von 51% bei männlichen ($n=108$) bzw. 53% bei weiblichen ($n=135$) Mutationsträgern, wobei 5% der männlichen und 7% der weiblichen Mutationsträger einen Herzstillstand geboten haben [33].

Es ist denkbar, dass in diesen Kollektiven, die meist primär auf der Identifikation von klinisch auffällig gewordenen Indexpatienten beruhen und erst im zweiten Schritt im Einschluss von Familienmitgliedern resultieren, einerseits eine Verzerrung hinsichtlich schwerwiegenderer Mutationen besteht, da in diesem Fall eine größere Wahrscheinlichkeit für klinische Auffälligkeiten vorliegt. Andererseits können Unterschiede in den Symptommhäufigkeiten zwischen verschiedenen Studien im Sinne einer Selektionsbias durch den Anteil der asymptomatischen Merkmalsträger bedingt sein, der wiederum von dem Ausmaß der Vollständigkeit der familiären genetischen Abklärung abhängt und daher institutsabhängige Unterschiede beispielsweise in der Methodik, Finanzierung und Dauer der Diagnostik aufweisen kann.

Bezüglich des Manifestationsalters lässt sich im untersuchten Kollektiv bei ca. 69,5% der Patienten mit Angaben zum Alter bei Erstsymptom ein Symptombeginn in der Kindheit oder Jugend beobachten, d.h. vor dem vollendeten 18. Lebensjahr. Im Gegensatz zu anderen Forschungsgruppen [22,33,84,132], die einen früheren und zum Teil schwereren Symptombeginn bei männlichen Merkmalsträgern beschreiben, unterscheidet sich der

Symptombeginn im beobachteten Kollektiv zwischen weiblichen und männlichen Merkmalsträgern nicht mit statistischer Signifikanz, wenn auch bei den männlichen symptomatischen Mutationsträgern der Anteil der Manifestation vor dem 18. Lebensjahr gegenüber den weiblichen Mutationsträgern leicht überwiegt (74,2% vs. 66,7%, $p=0,473$). Limitierend ist, dass bei vielen Mutationsträgern des untersuchten Kollektivs keine genauen Angaben zum Alter bei Erstmanifestation vorlagen, sodass hier möglicherweise durch das Fehlen dieser wichtigen Informationen auch eine Fehleinschätzung der Daten droht und dies die Differenz zu anderen Studienergebnissen erklären könnte, die deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede beschreiben [15,24,26,30,33,84,93].

Außerdem ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der kardialen Ereignisse im höheren Lebensalter durch nicht bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten (mit-) bedingt ist, da keine obere Altersbegrenzung bei der Symptomerfassung gesetzt worden ist, wenn auch das Wissen um eine kardiale Komorbidität zum Ausschluss aus der Analyse geführt hat. Die alleinige Berücksichtigung von kardialen Ereignissen, die sich vor dem 40. Lebensjahr manifestieren, wie beispielsweise von Zareba et al. [33] gewählt, umgeht dieses Problem meines Erachtens nur unzureichend, da hierdurch umgekehrt auch „mildere“ Verläufe mit späterem Symptombeginn aus der Analyse ausgeschlossen werden.

4.3 Analyse der EKG-Zeiten

4.3.1 EKG-Zeiten und Geschlechterverteilung

4.3.1.1 QT_c und Geschlechterverteilung

Es wird allgemein angenommen, dass QT_c-Zeiten bei Gesunden und bei LQT1-Patienten geschlechts- und altersabhängige Unterschiede aufweisen (120,165).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Gesunden im Neugeborenenalter keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bestehen zu scheinen [68,135], während in den ersten 3 Lebensmonaten beim weiblichen Geschlecht die QT_c-Zeit im Mittel länger als beim männlichen Geschlecht ist [89]. Nach der Pubertät ist die QT_c-Zeit bei Frauen tendenziell länger als bei Männern [136–139] wobei sich diese im höheren Alter durch einen stärkeren Anstieg der QT_c-Zeit bei Männern wieder annähern [140,141].

Letztendlich ist bisher trotz zahlreicher, zum Teil jedoch auch kontroverser Studienergebnisse nicht abschließend geklärt, welche komplexen Einflüsse die

beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in der ventrikulären Repolarisation bedingen. Während angenommen wird, dass Testosteron einen QT-verkürzenden Effekt hat, sind Studienergebnisse zu Zusammenhängen zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und der ventrikulären Repolarisation bisher kontrovers [142,143]. Unabhängig vom Geschlecht könnten auch Gonadotropine, insbesondere FSH, die Dauer der Repolarisation mitbestimmen [144].

Dabei werden sowohl direkte hormonelle Wirkungen auf die ventrikuläre Repolarisation (z.B. auf die Hormonrezeptoren am Herzen) als auch indirekte Einflüsse durch transkriptive oder epigenetische Effekte diskutiert und müssen in weiteren Studien analysiert werden.

Bei LQT1 werden bei Kindern unter 13 Jahren keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der QT_c-Zeit beschrieben [33,133,145], während bei erwachsenen LQT1-Patienten in den meisten Studien Frauen eine längere QT_c-Zeit als Männer aufweisen [133,145,146].

Bei der Analyse der QT_c-Zeiten des Gesamtkollektivs lässt sich eine Tendenz zu längeren QT_c-Zeiten beim weiblichen Geschlecht feststellen. Allerdings fällt auf, dass diese Unterschiede nur im Ruhe-EKG auch statistisch signifikant sind und sich auch unter Betarezeptorenblocker-Therapie nicht aufheben, sondern - im Gegenteil – dort besonders stark ausgeprägt sind. Diese Beobachtung könnte zu dem vorschnellen Schluss führen, dass dies ein geringeres Therapieansprechen bei weiblichen gegenüber männlichen Mutationsträgern widerspiegeln könnte. Bei Analyse der verbundenen Stichproben wird jedoch deutlich, dass unter Therapie sehr wohl bei beiden Geschlechtern eine deutliche Verkürzung des QT_c-Intervalls eintritt. Jedoch sind die Fallzahlen hier deutlich geringer als bei Durchführung der Analysen im Sinne von unabhängigen Daten, sodass dies die allgemeine Gültigkeit eingrenzt. Außerdem ist auch hier wieder zu bedenken, dass bei diesen Analysen keine Stratifikation nach Alter erfolgt ist.

4.3.1.2 Andere EKG-Zeiten und Geschlechterverteilung

Die QT_c-Dispersion, also die Variabilität von QT_c im Vergleich verschiedener EKG-Ableitungen, gilt als Marker für eine heterogene Repolarisation und somit als Indikator für kardiale elektrische Instabilität [113,114].

Im untersuchten Kollektiv zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der QT_c-Dispersion. Bisherige Studien der QT_c-Dispersion bei LQTS [113,114,147,148] enthalten keine Analysen bezüglich der Geschlechterverteilung. Bei gesunden Probanden wurden ähnliche QT-Dispersionen bei Männern und Frauen festgestellt, die sich unter Belastung jeweils tendenziell verkürzten [149]. In einer Studie von Haseroth et al. [150] war eine Gestagen-Östrogen-Ersatztherapie bei postmenopausalen Frauen mit verkürzter QT-Dispersion gegenüber gesunden Kontrollen assoziiert, während eine reine Östrogen-Ersatztherapie keinen Einfluss auf die QT-Dispersion hatte. Die Autoren vermuten daher, dass Gestagene die Heterogenität der ventrikulären Repolarisation vermindern [150]. Falls Sexualhormone tatsächlich das Ausmaß der QT-Dispersion beeinflussen, wären geschlechtsspezifische Unterschiede, zumindest in einigen Altersgruppen, eigentlich zu erwarten. Hierzu fehlen jedoch aktuell noch Studien.

Das T_{peak}-T_{end}-Intervall, als Marker der transmuralen Dispersion der Repolarisation [105,109], und der T_{peak}-T_{end}-QT-Quotient [151] gelten als Risikomarker für kardiale Ereignisse, hierbei ist ein größerer Wert jeweils mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht worden. Eine große Studie von Braschi et al. [152] an gesunden Probanden hat auch bei diesen beiden Markern alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben. Zusammengefasst war eine Tendenz zu längeren T_{peak}-T_{end}-Intervallen beim männlichen Geschlecht zu erkennen, die im Jugend- und Erwachsenenalter statistisch signifikant war, während sie bei Geburt und in der Kindheit keine statistische Signifikanz aufwies [152]. Im Gegensatz dazu waren bei Haarmark et al. [153] im Multivariat-Modell bei gesunden Erwachsenen die T_{peak}-T_{end}-Intervalle unabhängig von der Herzfrequenz, dem Geschlecht sowie dem Alter [153].

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich insgesamt keine eindeutige geschlechtsspezifische Tendenz: zwar zeigte sich wie auch bei den oben erwähnten Normalwerten [152] in Ruhe ohne Therapie in der Ableitung V2 ein statistisch signifikant größeres T_{peak}-T_{end}-Intervall beim männlichen gegenüber dem weiblichen Geschlecht (MW±SD: männlich 86,5±25,8 ms vs. weiblich 76,9±23,8 ms, p=0,043), jedoch waren unter anderen Ableitungsbedingungen teils gegenläufige Tendenzen sichtbar, sodass auch eine zufällige Verteilung nicht auszuschließen ist.

Bezüglich der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}-QT$ -Quotienten zeigte sich bei gesunden Probanden bei Adolozenten (12-19 Jahren) und Erwachsenen (20-64 Jahren) eine statistisch signifikante Tendenz zu höheren Werten beim männlichen Geschlecht gegenüber ihren weiblichen Altersgenossen, die jedoch auch, der Natur eines Quotienten geschuldet, die tendenziell längeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalle beim männlichen Geschlecht widerspiegeln könnte [152]. Hingegen waren im analysierten LQT1-Kollektiv geschlechtsspezifische Unterschiede nur in einzelnen Ableitungen zu sehen, diese sprachen dann aber jeweils, in Vereinbarkeit mit der genannten Studie, für einen tendenziell größeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}-QT$ -Quotienten beim männlichen Geschlecht. Interessanterweise waren die Normwerte von Braschi et al. [152] für die $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}-QT$ -Quotienten in allen Altersgruppen ähnlich und jeweils größer als die jeweiligen Mittelwerte im untersuchten LQT1-Kollektiv.

Jedoch sind bei beiden Markern in der vorliegenden Arbeit keine Analysen in Abhängigkeit des Alters erfolgt: bei einer Stratifikation nach Alter hätte sich möglicherweise ein anderes, eindeutigeres Bild ergeben.

Zu beachten ist außerdem, dass in der oben zitierten Studie an gesunden Probanden [152] nicht die Tangenten-Methode zur Bestimmung von T_{end} gewählt wurde, sondern T^{end} als der Punkt gewertet wurde, an dem die T-Welle wieder den Baseline-Wert annimmt, und außerdem jeweils der maximal gemessene Wert in die Analyse einfluss. Auch dies könnte Unterschiede in den Ergebnissen erklären, die alternativ aber auch durch krankheitsspezifische Veränderungen der Repolarisation bei LQT1 bedingt sein könnten.

4.3.2 Penetranz und die Rolle der Ergometrie

Die rasche Zunahme molekulargenetischer Möglichkeiten und einhergehende Fortschritte im Bereich der Mutationsanalyse bei LQTS haben in Zusammenschluss mit elektrophysiologischen Erkenntnissen bedeutend zum Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen bei LQT1 beigetragen. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Identifizierung von LQT1-Mutationsträgern, die im Ruhe-EKG eine per definitionem normale QT_c -Zeit aufweisen (d.h. $QT_c < 450$ ms beim männlichen bzw. < 460 ms beim weiblichen Geschlecht) und somit auf Grundlage von rein klinischen Diagnosekriterien

nicht als LQT1-Fälle identifiziert worden wären. Dieser Anteil von nicht-penetranten Mutationsträgern betrug im untersuchten Kollektiv 37,2% und liegt somit in einem Bereich, der mit den Beobachtungen anderer Forschungsgruppen vereinbar ist [2,18–22]. Im Vergleich zu LQT2 und LQT3 ist bei LQT1 ein deutlich höherer Anteil von nicht-penetranten Mutationsträgern beschrieben worden [22].

Damit einhergehend stellen sich Fragen zum Gefährdungsgrad dieser Patientengruppe bezüglich kardialer Ereignisse und der Notwendigkeit einer prophylaktischen Betarezeptorenblocker-Therapie. In dem untersuchten Kollektiv ist ein Anteil von fast einem Drittel der nicht-penetranten Mutationsträger im beobachteten Zeitraum symptomatisch gewesen und somit nur ein geringfügig kleinerer Anteil als bei den penetranten Mutationsträgern.

Dies zeigt einerseits eindrücklich, dass die elektrokardiographischen Diagnosekriterien heutzutage bei der familiären Abklärung von Indexpatienten als nicht ausreichend gelten müssen. Andererseits weist es darauf hin, dass auch zur Abschätzung der Risikostratifikation die alleinige Berücksichtigung der QT_c-Zeit im Ruhe-EKG unzureichend sein wird.

Eindrucksvoll zeigt sich im untersuchten Kollektiv die wichtige Rolle der Ergometrie für die EKG-Diagnostik, die insbesondere beim männlichen Geschlecht zu einer deutlichen Steigerung der Penetranz um den Faktor 1,5 (95% CI: 1,1-2,0, p=0,004) geführt hat, während es beim weiblichen Geschlecht interessanterweise erst in der Nachbelastungsphase zu einer, nicht statistisch signifikanten, Zunahme der QT_c-Zeit mit Erreichen der diagnostischen Grenzwerte kam (Faktor 1,2; 95% CI: 0,9-1,6, p=0,166) und unter Belastung sogar tendenziell zu einer Verkürzung der QT_c-Zeit.

Eine größere Verkürzung der QT-Zeit im Vergleich zur Herzzykluslänge unter Belastung wurde bei Frauen gegenüber Männern im Vorfeld schon bei gesunden Probanden beschrieben (69,84). Auch Chauhan et al. [149] stellten bei der Untersuchung eines kleinen Kollektivs von gesunden Probanden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Belastungs- und Nachbelastungsphase (=Erholungsphase) des EKG fest: Im QT_{peak}-Intervall, das von den Autoren als weniger störanfälliger Stellvertreter für das QT_c-Intervall gewählt wurde, kam es bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden zwar insgesamt zu einer stärkeren Anpassung des QT_{peak}-Intervall an die Länge des Herzzyklus,

d.h. zu einer stärkeren Verkürzung von QT_{peak} bei zunehmenden und zu einer stärkeren Verlängerung von QT_{peak} bei abnehmenden Herzfrequenzen. Jedoch war bei weiblichen Probanden die Hysterese in der Erholungsphase deutlich vergrößert, d.h. QT_{peak} blieb trotz bereits abnehmender Herzfrequenz, und damit steigender Zykluslänge, zunächst verkürzt. Die Anpassung an die abnehmende Herzfrequenz erfolgte also langsamer als bei männlichen Probanden.

Bei LQTS-Patienten sind die diesbezüglichen Studienergebnisse variabel. Zwar beschreiben Krahn et al. [156] bei LQTS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und klinisch nicht-betroffenen Familienmitgliedern eine stärkere Verkürzung des QT_c -Intervalls unter Belastung und eine größere Hysterese in der Erholungsphase, doch andere Forschungsgruppen [157,158] beschreiben bei LQTS-Patienten hierzu gegensätzlich eine verlangsamte Anpassung des QT -Intervalls an den Herzzyklus unter Belastung und damit eine Tendenz zu verlängerten QT_c -Zeiten unter Belastung, die in dieser Art mit den Beobachtungen des hier analysierten Kollektivs vereinbar wären.

So zeigte sich hier auch bei Betrachtung der QT_c -Dynamizität bei symptomatischen gegenüber asymptomatischen Mutationsträgern eine im Mittel stärker ausgeprägte Zunahme der QT_c -Zeit unter Belastung gegenüber dem Ruhe-EKG. Die weitere Erforschung der Bedeutung der QT_c -Dynamizität für die Risikostratifikation, auch in Korrelation mit den zugrundeliegenden elektrophysiologischen Vorgängen, könnte daher vielversprechend sein, würde jedoch den Rahmen dieser Promotionsarbeit sprengen.

Bei den genannten anderen Studien ist bei kleinen Fallzahlen keine Analyse des Einflusses des Geschlechts erfolgt. Es ist außerdem zu bedenken, dass die genannten Studien aufgrund ihrer Entstehung vor Etablierung der molekulargenetischen Diagnostik meist auf klinischen Einschlusskriterien für LQTS beruhen und dementsprechend auch keine Unterteilung in die genotypischen Unterformen vorliegt, sodass die direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein LQT1-Kollektiv nicht uneingeschränkt möglich ist. Die Vergleichbarkeit wird zusätzlich durch teils uneinheitliche Messbedingungen der Belastungs- und Nachbelastungs-EKGs erschwert. In dem untersuchten Kollektiv wurden die Ableitungen für die Messungen der Belastungs- und Nachbelastungs-EKG anhand der vorliegenden Herzfrequenz ausgesucht (siehe Methodik, S. 20), während die

Untersuchungen anderer Forschungsgruppen sich häufig am Belastungs-Maximum und in der Erholungsphase an einem festgelegten Zeitraum nach Ende der Belastung orientieren.

Als Limitation der eigenen Ergebnisse ist außerdem zu nennen, dass keine Adjustierung für das Alter zum Zeitpunkt der EKG-Anfertigung erfolgte, welches als Confounder die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst, da in vielen Studien eine Altersabhängigkeit des QT_c-Intervalls sowohl bei gesunden Probanden [135,152,153,159,160] als auch bei LQT1 [33,133,134,146] beschrieben wurde.

Trotz der genannten Limitationen weisen die Beobachtungen auf die Bedeutung der Ergometrie und auch auf die Relevanz einer Einbeziehung der Nachbelastungs-/Erholungsphase bei der Diagnostik des LQT1 hin.

4.3.3 EKG-Zeiten und Symptomatik

4.3.3.1 QT_c und Symptomatik

Im untersuchten Kollektiv zeigt sich eine Tendenz zu im Mittel längeren QT_c -Zeiten bei symptomatischen gegenüber asymptomatischen LQT1-Mutationsträgern, die Unterschiede sind jedoch nur im Ruhe-EKG ohne Therapie (Differenz der Mittelwerte [95% CI]: 18,9 ms [1,9;35,9]) und in der Nachbelastungsphase der Ergometrie (45,6 ms [12,8;78,3]) statistisch signifikant. Erneut weist dies auf eine besondere Rolle der Ergometrie, und insbesondere der Nachbelastungsphase zur Ergänzung der Risikostratifikation hin.

Hervorzuheben ist insbesondere der Subgruppen-Vergleich innerhalb der symptomatischen Patienten, der im Ruhe-EKG ohne Therapie ein im Mittel statistisch signifikant längeres maximales QT_c-Intervall bei Patienten mit schwerwiegenden Symptomen im Vergleich zu denjenigen mit Synkopen als schwerstes Symptom zeigt (MW±SD: schwerwiegende Symptome 520,6 ±75,2 ms vs. Synkope 476,4 ±44,6 ms, p=0,035) und somit zumindest für eine anteilige Bedeutung der QT_c-Zeit für die Risikostratifikation in Abwesenheit einer Betarezeptorenblocker-Therapie spricht. Außerdem weist dies darauf hin, dass die Betrachtung maximaler QT_c-Zeiten für die Risikostratifikation sinnvoll ist.

Die Ergebnisse sprechen desweiteren dafür, dass QT_c -Werte ab 500 ms das Risiko für Synkopen um das Zweifache (p=0,014) und für schwerwiegende Symptome um das Dreifache (p=0,046) gegenüber Mutationsträgern mit QT_c-Zeiten unter 500 ms erhöhen,

d.h. extrem lange QT_c-Zeiten können als Prädiktor für schwerwiegende Symptome gelten. Dies ist vereinbar mit den Beobachtungen anderer Forschungsgruppen [31,132,161].

Auch Brink et al. [162] beschreiben in einer Gründerpopulation in Südafrika eine deutlich erhöhte Odds-Ratio für kardiale Ereignisse bei Mutationsträgern mit QT_c-Zeiten von 500 ms oder mehr (OR=4,22; 95% CI: 1,12-15,80, p=0,033) gegenüber Betroffenen mit kürzeren QT_c-Werten. Desweiteren identifizieren Priori et al. [22] die Länge der QT_c-Zeit als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten kardialer Ereignisse sowie für ein frühes Manifestationsalter.

4.3.3.2 Andere EKG-Parameter und Symptomatik

Weitere im Ruhe-EKG analysierte EKG-Parameter umfassen die QT_c-Dispersion, das T_{peak}T_{end}-Intervall und den T_{peak}T_{end}-QT-Quotienten.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der QT_c-Dispersion. Dies ist insofern verwunderlich, als dass die Dispersion der QT_c-Zeit als Risikomarker für arrhythmische Ereignisse gilt [113,147] und man dementsprechend bei symptomatischen Patienten eine tendenziell größere Dispersion erwarten würde.

Bei genauer Betrachtung der Arbeiten, die die QT_c-Dispersion als Risikomarker suggerieren, wird dann aber ersichtlich, dass die Zusammensetzung der Kollektive nicht unmittelbar mit dem vorliegenden LQT1-Kollektiv zu vergleichen ist. Day et al. [113] stellten zwar bei 10 Patienten mit klinischem LQTS und ventrikulären Rhythmusstörungen in der Vorgeschichte (hiervon 9 mit Romano-Ward- oder Jervell-und Lange-Nielsen-Syndrom und 1 mit Quinidin-assoziiertem LQTS) eine deutlich vergrößerte QT_c-Dispersion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unter Sotalol-Medikation fest (MW ±Standardfehler: LQTS 178 ±18 vs. Sotalol 60 ±7, p<0,0001). Jedoch wurde hier durch die Auswahlkriterien nur eine Hochrisikogruppe betrachtet, was sich beispielsweise auch an der hohen maximalen QT_c-Zeit dieser Gruppe zeigt (MW ±Standardfehler: 645 ±32ms). Auch Swan et al. [147] beschrieben eine signifikant größere QT-Dispersion bei symptomatischen LQT1-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen, während die QT-Dispersion bei symptomatischen LQT1-Mutationsträgern gegenüber den asymptomatischen LQT1-Mutationsträgern zwar tendenziell größer ausfiel, dies jedoch

ohne statistische Signifikanz [147]. Interessanterweise lag in der Arbeit von Swan et al. [147] bei symptomatischen Patienten die QT-Dispersion in einem deutlich höheren Bereich (MW \pm SD: 66 \pm 48 ms) als im vorliegenden Kollektiv (31,6 \pm 19,3 ms). Zu beachten ist jedoch die kleine Fallzahl dieser Studie (es wurden nur 12 symptomatische LQT1-Patienten einbezogen): die große Standardabweichung lässt außerdem vermuten, dass dieser Mittelwert stark von Ausreißern beeinflusst wurde. Die Analysen von Swan et al. [147] sind jedoch auch aus anderen Gründen nicht unmittelbar mit den Untersuchungen des vorliegenden Kollektivs vergleichbar: Einbezogene LQT1-Mutationsträger hatten alle die gleiche Mutation D188N, die in der Region Pore-S6 lokalisiert ist, und 5 der symptomatischen sowie 2 der asymptomatischen Mutationsträger waren zum Zeitpunkt der EKG-Erhebung unter Betarezeptorenblocker-Therapie.

Das $T_{\text{peak}}T_{\text{end}}$ -Intervall ist im untersuchten Kollektiv bei symptomatischen zwar im Mittel etwas länger als bei asymptomatischen Mutationsträgern, jedoch nimmt dies nur in der Ableitung V2 statistische Signifikanz an (MW \pm SD: 91,6 \pm 21,7 ms symptomatisch vs. 76,6 \pm 25,2 ms asymptomatisch, $p=0,003$). Da die präkordialen Ableitungen die transmurale Dispersion der Repolarisation am besten widerzuspiegeln scheinen, wurde postuliert, dass die Messung des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalls in den präkordialen Ableitungen am aussagekräftigsten sei [105,151]. Unklar ist dann jedoch, warum im untersuchten Kollektiv nur bei V2 und nicht bei V5 relevante Unterschiede zu beobachten sind.

Während sich in einer Multivariatanalyse von Kanters et al. [163], bei der das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall in V5 berücksichtigt wurde, kein Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen LQT1-Mutationsträgern zeigte, beschrieben Samol et al. [164] bei Analyse derselben Vergleichsgruppen in der Ableitung V1 signifikant längere $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalle bei symptomatischen Patienten (MW \pm SD: symptomatisch 98 \pm 23 ms vs. asymptomatisch 78 \pm 26 ms, $p=0,04$). Eine Analyse auf Basis von 24-Stunden-EKGs sprach dem $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall wiederum keine Bedeutung als Prädiktor für Symptome bei LQT1-Patienten zu [165].

Es scheint also einerseits schwierig zu sein, eine optimale Ableitung für die Messung des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalls zu determinieren und die aktuelle Datenlage suggeriert, dass das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall bei LQT1 nicht zuverlässig als kardialer Risikomarker dienen kann.

In ähnlicher Weise stellen sich die Ergebnisse des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotienten dar, dessen theoretische Grundlage die Überlegung bildet, dass eine größere Dispersion der Repolarisation, die sich in einem im Verhältnis zum QT-Intervall disproportional gesteigertem $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall äußert und dadurch zu einem größeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotienten führt, zu Arrhythmien veranlagt [107,166,167].

Im untersuchten Kollektiv ist erneut nur in Ableitung V2 im Ruhe-EKG ohne Therapie ein statistisch signifikant größerer $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotient bei symptomatischen gegenüber asymptomatischen Patienten (symptomatisch $0,20\pm 0,04$ vs. asymptomatisch $0,17\pm 0,05$, $p=0,011$) ersichtlich, während die anderen Ableitungen keine klare Tendenz erkennen lassen. Auch bei den beiden oben genannten Studien [163,164] zeigten sich bei dem Vergleich der symptomatischen und asymptomatischen LQT1-Mutationsträgern keine statistisch signifikanten Unterschiede des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotienten. Für die Risikostratifikation scheint sich also auch dieser Parameter bei LQT1 nicht zuverlässig anzubieten.

4.3.4 EKG-Zeiten, Genetik und Symptomatik

Im Rahmen der Risikostratifikation von LQT1-Betroffenen haben sich viele Arbeitsgruppen mit der Bedeutung der Mutationsart und -lokalisierung für das klinische Risiko für kardiale Ereignisse beschäftigt. Hierbei fließen jedoch nicht immer auch die EKG-Parameter in die Betrachtung ein. Insgesamt stellt sich in der betreffenden Literatur ein heterogenes Bild an möglichen Zusammenhängen der vorliegenden Mutation mit dem klinischen Erscheinungsbild dar.

Im Kollektiv der Indexpatienten, welches für die Genotyp-Phänotyp-Analysen untersucht wurde, zeigt sich, ähnlich wie bei Tester et al. [117], kein Zusammenhang der Mutationsart mit der Symptomatik oder Symptomschwere. Jedoch schränkt die starke zahlenmäßige Dominanz von Missense-Mutationen und die im Vergleich kleinen Fallzahlen anderer Mutationsarten die Aussagekraft dieser Beobachtung ein.

Dahingegen zeigen sich beim Vergleich der Lokalisation der Mutation in Bezug auf die Symptomatik, wenn auch zum Teil nur niedrige Fallzahlen vorliegen, interessante Aspekte. Bei Mutationen im Bereich der Pore, Transmembrandomäne oder im Bereich des N-Terms ist der Anteil symptomatischer Patienten um den Faktor 2 bis 3 höher, während bei

Mutationen im Bereich des C-Terminus und der C-Loops der Anteil asymptomatischer Patienten überwiegt. Diese Unterschiede sind zwar nicht statistisch signifikant, würden jedoch den Beobachtungen anderer Forschungsgruppen widersprechen, die Missense-Mutationen im Bereich der C-Loops mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse in Verbindung bringen, aber auch ein deutlicheres Ansprechen gegenüber der Betablocker-Therapie bei Vorliegen von Mutationen in diesem Bereich suggerieren [168]. Auf elektrophysiologischer Ebene erklären die Autoren dies auf Grundlage von zellulären Expressionsstudien [120], die eine reduzierte Kaliumkanal-Aktivierung nach sympathischer Stimulation bei Mutationen im C-Loop- oder Transmembranbereich zeigen. Demgegenüber steht jedoch eine klinische Studie von Zachary et al [169], bei der es bei 123 LQT1-Patienten mit C-Loop-Mutation im Vergleich zu anderen Mutationen unter Belastung nicht zu statistisch signifikanten Unterschieden in den QT_c-Zeiten beim Belastungshöhepunkt sowie in der Nachbelastungsphase (1-Minute-Recovery) kam, was nicht für einen belastungsinduzierten Effekt auf die QT_c-Zeit bzw. das erhöhte kardiale Risiko bei C-Loop-Mutationen sprechen würde. Es existieren außerdem Berichte über spezifische Mutationen, die nicht im C-Loop-Bereich liegen, aber mit einem schweren Phänotyp einhergehen, zum Beispiel die Founder-Mutation A341V (Loss-of-function-Mutation im Porenbereich) in Südafrika [162], oder die Mutation T587M, die im C-Terminus liegt [126].

Andere Forschungsgruppen sprechen dagegen Mutationen im Transmembran-Bereich ein erhöhtes kardiales Risiko zu.

In einem japanischen Multicenter-Kollektiv von LQT1-Mutationsträgern waren Mutationen im Transmembran-Bereich im Vergleich zu Mutationen im Bereich des C-Terminus mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten kardialer Ereignisse assoziiert (alle kardialen Ereignisse 55% vs. 21%, $p = 0.002$; Synkope: 55% vs. 21%, $p = 0.002$; überlebter Herzstillstand oder plötzlicher Herztod 15% vs. 0%, $p = 0.03$) und waren tendenziell früher symptomatisch (Hazard Ratio von 3.4, $p = 0.006$) [118]. Des Weiteren wiesen Patienten mit Mutationen im Transmembranbereich gegenüber Mutationen im C-Terminus im Mittel verlängerte Baseline-EKG-Parameter (Q-T_{end}, QT_{peak} und T_{peak}-T_{end}-Intervalle) auf ($p < 0,005$) und erfüllten hierdurch auch häufiger die EKG-Kriterien für ein LQTS (82% vs. 24%, $p < 0.0001$) [118]. Außerdem zeigte sich bei Mutationen im

Transmembranbereich eine höhere Sensitivität gegenüber sympathischer Stimulation, gezeigt durch eine stärkere Verlängerung des QT_c und der T_{peak} - T_{end} -Zeit unter Belastung [118].

In Konsistenz mit diesen Beobachtungen zeigten Moss et al. [46] unter Einbezug von Daten eines internationalen, eines niederländischen sowie eines japanischen LQT1-Kollektivs (n=600, 77 verschiedene KCNQ1-Mutationen) ein von traditionellen klinischen Risikofaktoren unabhängig erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse bei Patienten mit Mutationen im Transmembran-Bereich im Vergleich zum C-Terminus (Hazard Ratio 2.06; $p < 0,001$), wiesen aber gleichzeitig auch auf die Bedeutung des Mutationseffekts, d.h. das Ausmaß der Ionenkanal-Dysfunktion hin (dominant-negativ vs. Haploinsuffizienz, Hazard ratio 2.26; $p < 0,001$). Hinsichtlich der EKG-Zeiten ist hervorzuheben, dass die QT_c -Zeiten bei Mutationen im Transmembranbereich statistisch signifikant länger waren als bei Mutationen im C-Terminus (485 ± 53 ms vs. 460 ± 61 ms, $p < 0,001$) [46], jedoch wurden in dieser Multicenter-Analyse auch Mutationen im Porenbereich dem Transmembranbereich zugeordnet. Innerhalb der Mutationen im Transmembranbereich unterschieden sich hier wohl die Ereignisraten der Patienten mit Mutationen im Porenbereich nicht von denjenigen mit Mutationen im Nicht-Porenbereich [46].

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei Betrachtung der EKG-Zeiten hinsichtlich der Genetik interessanterweise eine Tendenz zu durchschnittlich längeren max. QT_c -Zeiten bei Mutationen im Porenbereich, die in dieser Form bei LQT1 bisher meines Wissens nach noch nicht beschrieben ist. Zwar sind Genotyp-Phänotyp-Zusammenhänge hinsichtlich der Mutationslokalisierung untersucht worden [46,170], jedoch sind hier die EKG-Zeiten nur selten analysiert worden. Außerdem wurden die Zuordnungen zu den jeweiligen Lokalisationen nicht einheitlich definiert, sodass die direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

Unter der Annahme, dass längere QT_c -Zeiten einen Risikofaktor für kardiale Ereignisse darstellen (siehe Abschnitt 3.3.1.1.1, Seite 37 ff.), wäre die Tendenz zu längeren QT_c -Zeiten bei Mutationen im Porenbereich vereinbar mit den Beobachtungen von Shimizu et al. [170], die 2019 in einem japanischen LQT1-Kollektiv ein erhöhtes kardiales Risiko, insbesondere für tödliche Ereignisse, bei Mutationen im Porenbereich gegenüber Mutationen im N- oder C-Terminus beschreiben, welches jedoch nur beim weiblichen

Geschlecht statistisch signifikant war (Hazard Ratio 1,88, 95%CI 1,02-2,93, $p=0,006$). Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit umfasste die Definition des Porenbereichs hier jedoch neben der Poren-Loop auch die transmembranären Segmente S5 und S6, was 40,2% des Kollektivs betraf. In der Analyse von Shimizu et al. [170] waren außerdem Mutationen in den Transmembrandomänen, die Porenregion miteingenommen, gegenüber Mutationen im N- oder C-Terminus mit einem höheren Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert (HR 1,60, 95%CI 1,19-2,17, $p=0,002$). Zwar wurden hier Mutationen im Bereich der cytoplasmatischen Loops (C-Loops) zum Bereich der Transmembrandomänen gezählt, sodass auch diese Beobachtungen nicht unmittelbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind, doch in Subanalysen waren, im Gegensatz zu den Beobachtungen von Barsheshet et al. [168], sowohl Mutationen im Bereich der C-Loops als auch im Bereich der restlichen Transmembrandomänen ein in ähnlicher Weise erhöhtes kardiales Risiko [170]. Bezüglich der EKG-Zeiten wurde bei Patienten mit Mutationen im gesamten Transmembranbereich gegenüber dem C-Terminus ein Trend zu längeren QT_c-Zeiten beobachtet [170].

Auch bei LQT2, das auf Mutationen im KCNH2-Gen (auch als hERG bekannt) beruht, die letztendlich in einer Veränderung des schnellen Anteils des Kaliumstroms I_{Kr} resultieren, wurden Mutationen im Porenbereich mit verlängerten QT_c-Zeiten und mit einem höheren Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert/in Verbindung gebracht [123]. Dies ist auf elektrophysiologischer Ebene durch einen stärkeren negativen Effekt auf I_{Kr} bei Mutationen im Porenbereich im Vergleich zu anderen Mutationen zu erklären [171,172].

Es wäre also durchaus denkbar, dass auch bei LQT1, bei dem der langsame Anteil des Kaliumstroms I_{Ks} beeinträchtigt ist, Mutationen im Porenbereich in ähnlicher Weise die Repolarisation in besonders starker Ausprägung beeinträchtigen. Meines Wissens nach gibt es aber aktuell keine Publikationen zu der Auswirkung von Mutationen im Porenbereich auf zellulärer Ebene bei LQT1 und auch klinisch wäre eine Analyse eines größeren Kollektivs unter Berücksichtigung der EKG-Zeiten wünschenswert.

Wie die oben stehenden Ausführungen zeigen, erbringen Studien, die die Mutationen alleine anhand ihrer Lokalisation klassifizieren, keine einheitlichen Aussagen.

Yagi et al. [173] postulieren daher, gestützt auf einer Untersuchung von 6 häufigen Genen bei 80 LQT1-Patienten, bei der sich starke klinische Unterschiede zwischen Mutationsträgern von unterschiedlichen Mutationen im selben Genbereich zeigten, dass das Risiko für kardiale Ereignisse mutationsspezifisch sei (jede einzelne Mutation ist je nach Auswirkung auf den Ionenstrom mit spezifischem Risiko behaftet) und nicht die Lokalisation der Mutation ausschlaggebend sei. Sie vermuten sogar, dass die häufig beschriebenen alters- und geschlechtsspezifischen klinischen Unterschiede bei LQT1 letztendlich nur die Anwesenheit von besonders malignen Mutationen, also Mutationen, die mit starker Funktionseinschränkung des Kaliumkanals einhergehen, widerspiegeln [173].

Bezüglich der QT_c-Zeiten beschreiben Yagi et al. [173] ebenso mutationsspezifische Unterschiede, die sich auch innerhalb der gleichen Lokalisation der Mutation nicht annähern, während zum Beispiel der Vergleich von zwei Mutationen, die in dem Kollektiv mit schweren klinischen Symptomen einhergingen, nämlich V254M, die im C-Loop lokalisiert ist, und S277L, die in Segment 5 (Transmembrandomäne) lokalisiert ist, keine signifikanten Unterschiede der QT_c-Zeiten erbrachte. Ungeklärt ist, warum sich bei diesen beiden Mutationen trotz ähnlicher Symptomschwere und ähnlicher QT_c-Zeit starke alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der klinischen Manifestation zeigten: die meisten symptomatischen Patienten mit V254M-Mutation waren männlich und vor dem 15. Lebensjahr symptomatisch, während die viele der symptomatischen S277L-Mutationsträger weiblich waren und erst nach der Pubertät symptomatisch wurden. Wenn auch die Aussagekraft dieser Studie angesichts der Betrachtung einer kleinen Anzahl von Mutationen begrenzt ist, zeigt dies doch, dass bisherige Hypothesen zur Risikostratifikation nicht uneingeschränkt gültig zu sein scheinen und weiterer Forschungsbedarf besteht. Außerdem könnte dies erklären, warum sich in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede der EKG-Zeiten in Bezug auf die Lokalisation der Mutation zeigten – in einer Folgearbeit wäre daher interessant, die EKG-Zeiten und auch die klinische Ausprägung der Patienten hinsichtlich der vorliegenden Mutationen und unabhängig von der Lokalisation der Mutation zu analysieren. Alternativ könnte die Abwesenheit relevanter Unterschiede in den EKG-Zeiten aber auch den teilweise niedrigen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen geschuldet sein.

4.3.5 EKG-Zeiten und Betarezeptorenblocker-Therapie

Die vermuteten elektrophysiologischen Mechanismen, die bei LQT1 auf der veränderten Funktionsweise des Kaliumkanals K_vLQT1 beruhen und das erhöhte Arrhythmie-Risiko insbesondere unter körperlicher Belastung bedingen, sind eine verlängerte Kammerrepolarisation, eine Zunahme der transmuralen Dispersion der Repolarisation und das Auftreten von frühen Nachdepolarisation (siehe auch Einleitung, Seite 7-8) [15]. Als jeweiliges Äquivalent im EKG gelten die $QT_{(c)}$ -Zeit, das T_{peak} - T_{end} -Intervall [174] sowie Auftreten und Morphologie von zweigipfligen T-Wellen (Verhältnis der T-Wellen-Amplituden) [175].

Beruhend auf dem Prinzip der Sympathikus-Antagonisierung hat sich der Einsatz von Betarezeptorenblockern als effektive Therapie durchgesetzt [94,95,176]. Es bleibt jedoch fraglich, in welcher Weise sich im Oberflächen-EKG Effekte einer Betarezeptorenblocker-Therapie widerspiegeln.

Im untersuchten Kollektiv kommt es unter Betarezeptorenblocker-Therapie zu einer deutlichen und statistisch signifikanten Verkürzung der QT_c -Zeiten (MW \pm SD: 479,5 \pm 45,4 ms ohne Therapie vs. 453,8 \pm 33,0 ms mit Therapie, $p < 0,001$, $n=19$) im Ruhe-EKG. Dies ist insofern interessant, als dass andere Forschungsgruppen [177,178] bei LQT1-Kollektiven bei Untersuchung von 24-Stunden-EKGs einen QT_c -verkürzenden Effekt der Betarezeptorenblocker-Therapie nur im Belastungs-EKG, und dementsprechend nur bei schnelleren Herzfrequenzen von $>85/\text{min}$ [178] bzw. $>90/\text{min}$ [177] beschreiben, während im Ruhe-EKG teils sogar eine tendenzielle Verlängerung der QT_c -Zeit unter Betarezeptorenblocker-Therapie beobachtet wurde [177]. Insbesondere wiesen Viitasalo et al. [178] auf ihre Beobachtung hin, dass sich bei der Auswertung von Baseline-Daten im Vergleich eines Ruhe-EKGs vor und nach Beginn der Betarezeptorenblocker-Therapie zwar unter Anwendung der Bazett-Formel statistisch signifikante Unterschiede im Sinne einer verkürzten QT_c -Zeit mit Betarezeptorenblocker-Therapie zeigten, diese aber bei Auswertung derselben Daten unter Verwendung der Fridericia-Formel nicht bestanden, sodass die Autoren diesen Effekt im Rahmen der Unterkorrektur in Anwesenheit der durch die Betarezeptorenblocker-Therapie verlangsamten Herzfrequenzen (d.h. fälschlicherweise zu kurz geschätzte QT_c -Zeiten) der Bazett-Formel sehen [178]. Dieser berechtigte

Einwand sollte auch bei der Bewertung anderer Studienergebnisse Berücksichtigung finden, da die Bazett-Formel weiterhin sehr weite Anwendung findet, möglicherweise aber zu falschen Schlüssen verleiten kann. Sollte die QT_c-Zeit das Ausmaß der Wirkung der Betarezeptorenblocker-Therapie widerspiegeln, so würden die Ergebnisse von Viitasalo et al. [178] darauf hinweisen, dass eine antiarrhythmische Wirkung erst bei höheren Herzfrequenzen, z.B. im Rahmen von körperlicher Belastung, zu erwarten ist, während die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vermuten lassen, dass bereits im Ruhe-Zustand eine protektive Wirkung der Betarezeptorenblocker-Therapie besteht. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass sich die Wirkung der Betarezeptorenblocker-Therapie nicht direkt im Oberflächen-EKG beurteilen lässt, oder aber nicht in der Länge der QT-Zeit, sondern beispielsweise in anderen Repolarisationsmarkern, wie zum Beispiel der QT_c-Dispersion oder dem T_{peak}-T_{end}-Intervall, äußert.

Während Priori et al. [114] die QT_c-Dispersion als Parameter für das Therapieansprechen einer Betarezeptorenblocker-Therapie gewertet haben [114], erbrachte im Gegensatz dazu die Betrachtung der QT_c-Dispersion im untersuchten Kollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Therapiestatus. Angesichts der Limitationen der Analyse von Priori et al. [114], deren Ergebnisse auf einer eher geringen Fallzahl von 28 LQTS-Patienten fußen, die außerdem keinem Genotyp zugeordnet waren, scheint die QT_c-Dispersion unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse kein vielversprechender Marker für die Anwesenheit einer Betarezeptorenblocker-Therapie zu sein. Jedoch sind in der vorliegenden Arbeit keine speziellen Analysen von EKGs mit Therapieversagern erfolgt, sodass bezüglich des Therapieansprechens keine Aussage getroffen werden kann.

Das T_{peak}-T_{end}-Intervall, das als elektrophysiologisches Äquivalent der transmuralen Dispersion der Repolarisation gilt [167], scheint im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei LQTS-Patienten verlängert zu sein [112] und gilt als Marker für ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse [84,110,111] Es stellt sich daher im Umkehrschluss die Frage, ob das T_{peak}-T_{end}-Intervall von einer Betarezeptorenblocker-Therapie beeinflusst wird. Im untersuchten Kollektiv verkürzt sich das T_{peak}-T_{end}-Intervall unter Betarezeptorenblocker-Therapie im Mittel statistisch signifikant (mittlere Verkürzung unter Betarezeptorenblocker-Therapie: -10,1 ms, 95% CI -17,2;-2,9, p=0,008). Wenn auch hier zu bedenken ist, dass durch Anwendung der Bazett-Formel ein gewisser Effekt der

Unterkorrektur möglich ist, bietet die Betrachtung des $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervalls sich möglicherweise zur Abschätzung des Therapie-Ansprechens an. Hierfür müsste jedoch eine Studie ausreichende EKGs von Patienten, die trotz zuverlässiger Einnahme von Betarezeptorenblockern noch kardiale Ereignisse geboten haben, einschließen.

Die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen sind diesbezüglich nicht konsistent. Bennet et al. [177] beschreiben zwar unter Betarezeptorenblocker-Therapie eine geringgradige Verkürzung des $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervalls im Ruhe- und Belastungs-EKG [177], dies jedoch ohne statistische Signifikanz. Viitasolo et al. [178] berichten erneut nur im Belastungs-EKG, d.h. bei Herzfrequenzen $>85/\text{min}$, eine statistisch signifikante Verkürzung des $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervalls [178].

Gupta et al. [151] schlagen als zusätzlichen und, ihrer Einschätzung nach sensitiveren, da herzfrequenzunabhängigen, Risiko-Marker für das Auftreten von Arrhythmien den $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotienten vor [151].

Ihrer Analyse von 60 gesunden Kontrollpersonen zufolge bleibt dieser Marker über Herzfrequenzen von 60 bis 100/min weitgehend konstant und nimmt in der präkordialen Ableitung V6 Werte von etwa 0,21 an [151]. Im Vergleich hierzu fanden sie bei 11 Patienten mit LQTS, deren Genotyp sie jedoch leider nicht spezifizieren, statistisch signifikant erhöhte Werte ($0,21 \pm 0,003$ bei gesunden Probanden vs. $0,29 \pm 0,03$ bei LQTS, $p=0,01$) [151]. Auf Basis ihrer Analysen schlussfolgern sie außerdem, dass sich das $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall und das QT-Intervall bei Herzfrequenzänderungen normalerweise gleichsinnig und proportional zueinander verändern: eine disproportionale Zunahme des $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervalls [107,166,167], welches sich entsprechend in einem erhöhten $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotienten widerspiegelt, scheint entscheidend für das erhöhte Arrhythmie-Risiko, insbesondere Reentry-Tachykardien, zu sein [151].

Yamaguchi et al. [166] bescheinigen dem $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotienten, zwar bei der Analyse von Patienten mit erworbenem LQTS, sogar einen besseren Vorhersagewert für TdP als das QT_c -Intervall und die QT-Dispersion und identifizierten einen Cut-off von 0,28 (Werte über diesem Cut-off sprächen für ein stark erhöhtes Risiko für TdP) [166]. Im untersuchten Kollektiv lagen die mittleren Werte der $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}\text{-QT}$ -Quotienten sowohl ohne als auch mit Therapie mit $0,19 \pm 0,04$ bzw. $0,19 \pm 0,03$ weit unterhalb von diesem Cut-Off-Wert und wiesen keine relevanten Unterschiede auf, auch nicht beim Vergleich der

symptomatischen mit asymptomatischen Patienten. Möglicherweise beruhen diese unterschiedlichen Ergebnisse darauf, dass Gupta et al. [151] eine viele kleinere Fallzahl untersuchen und außerdem möglicherweise andere Genotypen des LQTS einbezogen haben und Yamaguchi et al. lediglich Patienten mit erworbenem LQTS analysiert haben. Andererseits spielen aber große inter-individuelle Schwankungen [151] bei LQTS-Patienten, d.h. ständig wechselnde $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalle und QT-Zeiten, die bei Herzfrequenzänderungen erst recht nicht vorhersagbar sind, eine Rolle als Confounder. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, wenn auch der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -QT-Quotient im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei LQTS-Patienten verlängert sein mag, er sich in dem untersuchten Kollektiv nicht als Therapiemarker zu eignen scheint.

Man sollte außerdem vor Augen haben, dass die alleinige Betrachtung von einzelnen Ruhe-EKGs ohne und mit Betarezeptorenblocker-Therapie, wie in dieser Arbeit geschehen, immer nur eine Momentaufnahme darstellt. Des Weiteren birgt jede manuelle Messung der EKG-Zeiten das Risiko von Messfehlern, und es ist bekannt, dass das Messen der QT-Zeit inter- und intrapersonell mit einer geringen Reproduzierbarkeit einhergeht [179].

4.4 Symptomatik & Therapie

Die Therapie mit Betarezeptorenblockern hat sich als medikamentöse Prophylaxe kardialer Ereignisse bei LQT1 etabliert [31,98,132].

Die mit einer Betarezeptorenblocker-Therapie einhergehenden Risikoreduktion für kardiale Ereignisse betrug beispielsweise in einer Multivariat-Analyse von Goldenberg et al [31] 55% (Hazard Ratio=0,45; 95% CI: 0,26-0,8; $p < 0,001$).

Weitere Studienergebnisse [101,116,180] weisen außerdem darauf hin, dass bei Hochrisiko-Patienten im Vergleich zu Niedrigrisiko-Patienten eine Betarezeptorenblocker-Therapie zu einer stärkeren Risikoreduktion kardialer Ereignisse führt. Beispielsweise betrug der Effekt einer Betarezeptorenblocker-Therapie bei Goldenberg et al. [31] bei Hochrisikopatienten, zu denen die Arbeitsgruppe männliche Patienten von 0-14 Jahren, Patienten mit Synkope oder dokumentierten TdP in der Vorgeschichte sowie alle Patienten mit verlängerter QT_c -Zeit zählten, bis zu 67% (Subgruppe von männlichen Patienten von

0-14 Jahren), während in dieser Analyse Niedrigrisiko-Patienten von einer Betarezeptorenblocker-Therapie nicht eindeutig profitierten.

Eine tiefgehende Analyse der Therapiewirksamkeit ist im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht erfolgt, jedoch ist bei 6 Patienten (4,5% der Patienten mit Betarezeptorenblocker-Therapie) aus der klinischen Dokumentation eindeutig hervorgegangen, dass es zu einer Synkope unter Betarezeptorenblocker-Therapie gekommen ist. In dem Kollektiv waren verschiedene Betarezeptorenblocker-Sorten im Einsatz, die einen Einfluss auf das Auftreten von kardialen Ereignissen gehabt haben könnten, da unterschiedliche Wirksamkeiten in Abhängigkeit der Betarezeptorenblocker-Sorte beschrieben sind. Eine Meta-Analyse von Ahn et al. [176] suggeriert bei LQT1 eine ähnlich gute Wirksamkeit von Nadolol (HR 0,47, 95% CI [0,26, 0,83]), Atenolol (HR 0,36, 95%CI [0,20, 0,63]) und Propranolol (HR 0,46, 95% CI [0,27, 0,78]), während Metoprolol (HR 0,59, 95% CI [0,32, 1,09]) zwar keine signifikante Reduktion des kardialen Risikos erreichen konnte, aber trotzdem eine Tendenz zur Risikoreduktion erkennbar war. Im untersuchten Kollektiv hatten zwar 20,1% der Patienten mit Betarezeptorenblocker-Therapie eine Therapie mit Metoprolol, jedoch war hierunter keiner der 6 Patienten, die eine Synkope unter Betarezeptorenblocker-Therapie hatten; hier hatten 2 Patienten eine Therapie mit Bisoprolol, weitere 2 Patienten eine Therapie mit Propranolol, und bei 2 Patienten war die Sorte des Betarezeptorenblockers unbekannt.

Denkbar ist einerseits, dass bestimmte LQT1-Mutationsträger trotz der Betarezeptorenblocker-Therapie noch vulnerabel gegenüber Herzrhythmusstörungen bleiben und dies, wie von Goldenberg et al. postuliert, als Zeichen für ein außerordentlich hohes kardiales Risiko zu werten ist, das auch therapeutische Konsequenzen haben sollte [31]. Da Patienten, die unter Therapie eine Synkope erlitten hatten, in der genannten Analyse ein erhöhtes Folgerisiko für das Auftreten von ACA/SCD hatten, empfehlen diese Autoren zur Therapieintensivierung bei Versagen einer medikamentösen Therapie die ICD-Implantation. Auch eine prospektive Studie von Zareba et al. zeigte in ähnlicher Weise bei LQT-Patienten, dass Patienten, die in der Vergangenheit unter Betarezeptorenblocker-Therapie symptomatisch waren, häufiger adäquate ICD-Schock-Abgaben erfuhren [161].

Da genauere Informationen zu den Umständen, unter denen Synkopen unter Betarezeptorenblocker-Therapie auftraten, fehlen, ist andererseits aber auch nicht auszuschließen, dass Fehleinnahmen, Komedikationen sowie akute oder chronische Komorbiditäten hierzu beigetragen haben. Insbesondere eine fehlende Therapie-Adhärenz sowie die Einnahme von QT-verlängernden Medikamenten werden in einer Analyse von Vincent et al. für den Großteil von „Therapieversagern“ bei LQT1 verantwortlich gemacht [98].

4.5 Stärken, Limitationen und Ausblick

Die vorliegende Promotionsarbeit untersucht retrospektiv ein großes Kollektiv von Indexpatienten und deren Familienmitgliedern mit nachgewiesener LQT1-Mutation. Die Analyse der EKG-Parameter sowie der jeweils vorliegenden Mutation kann unter Einbezug der Symptomatik und Symptomschwere wertvolle Hinweise zur Risikostratifikation bezüglich kardialer Ereignisse liefern. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch gewisse Limitationen zu berücksichtigen:

Es handelt sich um eine explorative Beobachtungsstudie, auf deren Grundlage keine kausalen Zusammenhänge postuliert oder widerlegt werden können. Eine weitere Limitation der retrospektiven Auswertung besteht in dem Fehlen von Daten, insbesondere fehlender Angaben zur Symptomatik oder EKGs, die die Repräsentativität der Auswertung gefährden.

Des Weiteren beruht die Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs auf einem nicht-randomisierten Verfahren, sondern es wurden alle LQT1-Mutationsträger, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Datenbank des IfGH Münster befanden, eingeschlossen (insofern keine Ausschlusskriterien vorlagen). Dies birgt die Gefahr einer Selektionsbias/Ascertainment-Bias, d.h. möglicherweise sind beobachtete Besonderheiten zu variablen Anteilen durch die Zusammensetzung des Kollektivs bedingt und können nicht auf andere LQT1-Kollektive übertragen werden. Beispielsweise ist denkbar, dass in Familien mit einem klinisch besonders schwer betroffenen Indexpatienten mehr Familienmitgliedern der Empfehlung einer klinischen und genetischen Abklärung folgen,

sodass möglicherweise mehr Daten für diese Familienmitglieder vorliegen. Die Analyse wurde nicht für die Anzahl der einbezogenen Familienmitglieder korrigiert.

Andere mögliche Einflussfaktoren auf die klinische Ausprägung des LQT1, die in der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt bleiben, umfassen: die Ethnie (z.B. wurden unterschiedliche QT_c-Zeiten bei LQT1-Patienten in Kollektiven aus den USA vs. Japan vs. Niederlande beschrieben, trotz ähnlicher klinischer Ausprägungsgrade [46]); nicht-diagnostizierte Komorbiditäten (z.B. ist bekannt, dass bei diabetischer autonomer Neuropathie die Repolarisation beeinflusst sein kann [181]); epigenetische Einflüsse oder andere an die Lebensweise geknüpfte Charakteristika, wie zum Beispiel die Ernährung, das Klima, Elektrolytveränderungen, u.a., bei denen ein Einfluss auf die Symptomausprägung plausibel scheint.

Auch wenn in dieser Arbeit das Vorliegen von mehreren krankheitsverursachenden Mutationen zum Ausschluss aus der Datenanalyse geführt hat, ist nicht ausgeschlossen, dass in Einzelfällen eine zweite ursächliche Mutation nicht entdeckt wurde, die einen schwerwiegenden Phänotyp verursachen könnte.

Für zukünftige Analysen wäre ein prospektives Setting wünschenswert – außerdem ist denkbar, dass die Digitalisierung in der medizinischen Versorgung Potential für eine flächendeckendere Verknüpfung und Auswertung klinischer, genetischer und elektrokardiographischer Merkmale von LQT1-Mutationsträgern bietet.

5 Literaturverzeichnis

1. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J.* Juli 1957;54(1):59–68.
2. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* Januar 2008;3:18.
3. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89(3):378–90.
4. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med.* Januar 2006;259(1):39–47.
5. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. *Clin Pediatr (Bologna).* September 1963;45:656–83.
6. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc.* April 1964;54:103–6.
7. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the harvey ras-1 gene. *Science (80-)*. 1991;252(1):704–9.
8. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Toubin J a, Moss a J, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet.* 1996;12(1):17–23.
9. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. KvLQT1 and Isk (minK) proteins associate to form the IKs cardiac potassium current. *Nature.* 1996;384:78–80.
10. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT. Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac IKs potassium channel. *Nature.* 1996;384(6604):80–3.
11. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995;80(5):795–803.

12. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995;80(5):805–11.
13. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ, Andrews ML, Napolitano C, Timothy K, Zhang L, Medina A, MacCluer JW. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 1998;339(14):960–5.
14. Zumhagen S, Stallmeyer B, Friedrich C, Eckardt L, Seebohm G, Schulze-Bahr E. Inherited long QT syndrome: clinical manifestation, genetic diagnostics, and therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. September 2012;23(3):211–9.
15. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AAM, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome. *Circulation*. 2. Januar 2001;103(1):89–95.
16. Russell MW, Dick M, Collins FS, Brody LC. KVLQT1 mutations in three families with familial or sporadic long QT syndrome. *Hum Mol Genet*. 1996;5(9):1319–24.
17. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm a J, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin J a, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. August 2011;13(8):1077–109.
18. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Goulene K, Insolia R, Mannarino S. Prevalence of the congenital long QT syndrome. *NIH Public Access, Author Manuscr*. 2010;120(18):1761–7.
19. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):764–8.

20. Vincent GM, W TK, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:846–52.
21. Priori SG., Napolitano C., Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome. *Circulation.* 1999;99:529–33.
22. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1866–74.
23. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson A. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991;84(3):1136–44.
24. Hashiba K. Sex differences in phenotypic manifestation and gene transmission in the Romano-Ward syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1992;644(0077-8923 (Print)):142–56.
25. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation.* 1985;71(0009-7322 (Print)):17–21.
26. Locati EH, Zareba W, Moss a J, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin J a, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation.* 1998;97(22):2237–44.
27. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J.* 1997;18(6):1000–6.
28. Imboden M, Swan H, Denjoy I, Van Langen IM, Latinen-Forsblom PJ, Napolitano C, Fressart V, Breithardt G, Berthet M, Priori S. Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2744–51.
29. Viskin S, Alla SR, Barron H V., Heller K, Saxon L, Kitzis I, Van Hare GF, Wong MJ, Lesh MD, Scheinman MM. Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1262–8.
30. Zareba W, Moss a J, le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, Andrews ML.

- Risk of cardiac events in family members of patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1685–91.
31. Goldenberg I, Bradley J, Moss A, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Andrews M, Zareba W. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):893–901.
 32. Zareba W, Moss AJ, Sheu G, Kaufman ES, Priori S, Vincent GM, Towbin JA, Benhorin J, Schwartz PJ, Napolitano C, Hall WJ, Keating MT, Qi M, Robinson JL, Andrews ML. Location of mutation in the KCNQ1 and phenotypic presentation of long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(11):1149–53.
 33. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Priori SG, Benhorin J, Towbin JA, Robinson JL, Andrews ML, Napolitano C, Timothy K, Zhang L, Medina A. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(1):103–9.
 34. Schwartz PJ, Zaza A, Locati E, Moss AJ. Stress and sudden death. The case of the long QT syndrome. *Circulation.* April 1991;83(4 Suppl):II71-80.
 35. Chen S, Zhang L, Bryant RM, Vincent GM, Flippin M, Lee JC, Brown E, Zimmerman F, Rozich R, Szafranski P, Oberti C, Sterba R, Marangi D, Tchou PJ, Chung MK, Wang Q. KCNQ1 mutations in patients with a family history of lethal cardiac arrhythmias and sudden death. *Clin Genet.* 2003;63(4):273–82.
 36. Lupoglazoff J-M, Denjoy I, Villain E, Fressart V, Simon F, Bozio A, Berthet M, Benammar N, Hainque B, Guicheney P. Long QT syndrome in neonates. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):826–30.
 37. Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Sallee D, Moon-grady A, Weng H, Ackerman MJ, Benson W. Arrhythmia phenotype during fetal life suggests LQTS genotype: Risk stratification of perinatal long QT syndrome. 2013;6(5):946–51.
 38. Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Weng H-Y, Benson DW. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. *Circulation.* 2012;126(23):2688–95.
 39. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* Januar 2014;10(1):29–33.
 40. 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. 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.* 1999;84(8):876–9.
41. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation.* 2004;110(15):2119–24.
 42. Goldenberg I, Thottathil P, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, O-Uchi J, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Kaufman ES, Towbin J a, Vincent M, Barsheshet A. Trigger-specific ion-channel mechanisms, risk factors, and response to therapy in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm.* Januar 2012;9(1):49–56.
 43. Postema P, Wilde A. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev.* 31. Mai 2014;10(3):287–94.
 44. Bartos DC, Duchatelet S, Burgess DE, Klug D, Denjoy I, Peat R, Lupoglazoff J-M, Fressart V, Berthet M, Ackerman MJ, January CT, Guicheney P, Delisle BP. R231C mutation in KCNQ1 causes long QT syndrome type 1 and familial atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2011;8(1):48–55.
 45. Eckardt L, Kirchhof P, Assmann G. Klinik und Molekulargenetik des Jervell- und Lange-Nielsen-Syndroms. *Z Kardiologie.* 2002;388:380–8.
 46. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AAM, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation.* 2007;115(19):2481–9.
 47. Priori SG, Bloise R, Crotti L. Molecular and genetic basis of electrophysiological disease. The long QT syndrome. *Europace.* 2001;3:16–27.
 48. Priori S, Napolitano C, Schwartz P, Mark R, McDonalds D. Variable phenotype of long QT syndrome patients with the same genetic defect. 1998;349A.
 49. Tanaka T, Nagai R, Tomoike H, Takata S, Yano K, Yabuta K, Haneda N, Nakano O, Shibata A, Sawayama T, Kasai H, Yazaki Y, Nakamura Y. Four novel KVLQT1 and four novel HERG mutations in familial long-QT syndrome. *Circulation.* 4. Februar 1997;95(3):565–7.

50. Bianchi L, Priori SG, Napolitano C, Surewicz K a, Dennis a T, Memmi M, Schwartz PJ, Brown a M. Mechanisms of I(Ks) suppression in LQT1 mutants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(6):H3003-11.
51. Bellocq C. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*. 2004;109(20):2394–7.
52. Sakmann B, Trube G. Voltage-dependent inactivation of inward-rectifying single-channel currents in the guinea-pig heart cell membrane. *J Physiol*. 1984;347:659–83.
53. Heidbüchel H, Vereecke J, Carmeliet E. Three different potassium channels human atrium. Contribution to the basal potassium conductance. *Circ Res*. 1990;66:1277–86.
54. Matsuda H, Saigusa A, Irisawa H. Ohmic conductance through the inwardly rectifying K channel and blocking by internal Mg²⁺. *Nat Lond*. 1987;325:156–9.
55. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie*. 5. Aufl. Urban&Fischer E, Herausgeber. München. Jena.; 2008. 390–391 S.
56. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol*. 1990;96(1):195–215.
57. Li G-R, Feng J, Yue L, Carrier M, Nattel S. Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes. *Circ Res*. 1. April 1996;78(4):689–96.
58. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome: Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation*. 15. Oktober 1996;94(8):1996–2012.
59. Antzelevitch C, Sun Z-Q, Zhang Z-Q, Yan G-X. Cellular and ionic mechanisms underlying erthromycin-induced long QT intervals and Torsade de Pointes. *Jacc*. 1996;28(7):1836–48.
60. Schwartz PJ, Vanoli E, Crotti L, Spazzolini C, Ferrandi C, Goosen A, Hedley P, Heradien M, Bacchini S, Turco A, La Rovere MT, Bartoli A, George AL, Brink PA. Neural control of heart rate is an arrhythmia risk modifier in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):920–9.
61. Schwartz PPJP, Crotti L. Long QT and Short QT Syndromes. In: *Cardiac*

- Electrophysiology: From Cell to Bedside: Sixth Edition. Elsevier Inc.; 2013. S. 935–46.
62. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome from genetics to management. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(4):868–77.
 63. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J.* 1985;109(2):399–411.
 64. M Merri, J Benhorin, M Alberti EL and AJM, *Circulation.* Electrocardiographic quantitation of heterogeneity of ventricular repolarization. *Circulation.* 1989;80:1301–8.
 65. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88:782–4.
 66. Hofman N, Wilde A a M, Kääb S, van Langen IM, Tanck MWT, Mannens MM a M, Hinterseer M, Beckmann B-M, Tan HL. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J.* März 2007;28(5):575–80.
 67. Shimizu W. The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):347–56.
 68. Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G, Schwartz PJ. Are gender differences in QTc present at birth? *Am J Cardiol.* 1995;75(17):1277–8.
 69. Alimurung MM, Joseph LG, Craige E, Massell BF. The Q-T interval in normal infants and children. *Circulation.* 1950;1:1329–37.
 70. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors J a, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias C. *J Am Coll Cardiol.* 17. März 2009;53(11):982–91.
 71. Couderc J-PJ-P, Xia X, Denjoy I, Extramiana F, Maison-Blanche P, Moss AJ, Zareba W, Lopes CM. Genotype- and sex-specific QT-RR relationship in the type-1 long-QT syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2012/04/24. April 2012;1(2):e000570.
 72. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT

- prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):535–40.
73. Rautaharju PM1, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R DA. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol.* 1992;8:690–5.
 74. Salem J-E, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther.* November 2016;167:38–47.
 75. Rautaharju P, Rautaharju F. Investigative electrocardiography in epidemiological studies and clinical trials. 2007. 1–289 S.
 76. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70(7):797–801.
 77. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, Van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. *Eur Heart J.* 1999;20(4):278–84.
 78. Moss AJ, Robinson JL. The long-QT syndrome. Genetic considerations. 1992;2(3):81–3.
 79. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is „normal“. *J Cardiovasc Electrophysiol.* März 2006;17(3):333–6.
 80. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right. *Hear Rhythm.* 2009;6(5):711–5.
 81. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. Repolarization abnormalities in the newborn. *J Cardiovasc Pharmacol.* Juni 2010;55(6):539–43.
 82. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, Leong-Sit P, Gula LJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada Syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4(6):958–64.
 83. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2006;113(11):1385–92.
 84. Takenaka K. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2003;107(6):838–44.

85. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Hear Rhythm*. 2004;1(3):276–83.
86. Ackerman MJ1, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK PC. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(5):413–21.
87. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, Rosso R, Kalman JM, Vohra JK, Guevara-Valdivia ME, Marquez MF, Kogan E, Belhassen B. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1955–61.
88. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–70.
89. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J*. 1. April 2001;22(8):702–11.
90. Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Arvanitis P, Koutsogiannis N, Zagli F, Alexopoulos D. Heart rate-dependence of QTc intervals assessed by different correction methods in patients with normal or prolonged repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol*. Mai 2010;33(5):553–60.
91. Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):287–94.
92. Anderson HN, Bos JM, Rohatgi RK, Ackerman MJ. The effect of left cardiac sympathetic denervation on exercise in patients with long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(9):1084–90.
93. Schwartz PJ. Management of long QT syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. Juli 2005;2(7):346–51.
94. 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 beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;101(6):616–23.
95. Priori G, Schwartz PJ, Grillo M, Bottelli G. Association of long QT syndrome loci

- and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004;292(11):1341–4.
96. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter C-BJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. November 1999;74(11):1088–94.
 97. Gemma LW, Ward GM, Dettmer MM, Ball JL, Leo PJ, Doria DN, Kaufman ES. Beta-blockers protect against dispersion of repolarization during exercise in congenital long-QT syndrome type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(10):1141–6.
 98. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, Crotti L, Piippo K, Lupoglazoff JM, Villain E, Priori SG, Napolitano C, Zhang L. High efficacy of β -blockers in long-QT syndrome type 1: Contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of β -blocker treatment „failures“. *Circulation*. 2009;119(2):215–21.
 99. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, Bertran G, Arini P, Biagetti MO, Quinteiro R a. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: Possible role of testosterone. *Am Heart J*. 2000;140(3):430–6.
 100. Mönning G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, Wasmer K, Kirchhof P, Assmann G, Breithardt G, Schulze-Bahr E. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006;27(17):2074–80.
 101. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Goldenberg I, Hobbs JB, Ackerman MJ, Benhorin J, Hall WJ, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):329–37.
 102. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, Qi M, Robinson JL. Risk of ratal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):783–8.
 103. Moss a J. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol*. 1993;72(6):23B-25B.
 104. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired

- sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):H2024-38.
105. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(7):555–7.
 106. Yan GX, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinchak RA, Kowey PR. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation*. 2001;103(23):2851–6.
 107. Yan GX, Martin J. Electrocardiographic T wave: A symbol of transmural dispersion of repolarization in the ventricles. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(6):639–40.
 108. Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJG, Plotnikov AN, Shlapakova IN, Danilo P, Rosen MR, Janse MJ. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):341–8.
 109. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Holm M, Olsson B, Yuan S. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: Evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;14(2):79–87.
 110. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M, Mikami Y, Adachi T, Ryu S, Miyata A, Katagiri T. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol*. 2004;37(3):191–200.
 111. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):911–9.
 112. Lubinski A, Lewicka-Nowak E, Kempa M, Baczynska AM, Romanowska I, Swiatecka G. New insight into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome: the increased transmural dispersion of repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(1):172–5.
 113. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*. Jun 1990;63(6):342–4.

114. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1994;89(4):1681–9.
115. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AAM, Zhang L. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 4. Januar 2011;57(1):51–9.
116. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, Mcnitt S, Zareba W, Goldenberg I, Qi M, Robinson JL, Sauer AJ, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L, Page P. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA*. 13. September 2006;296(10):1249–54.
117. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2005;2(5):507–17.
118. Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, Washizuka T, Aizawa Y, Nakamura K, Ohe T, Aiba T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: Multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):117–25.
119. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT-intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):51–9.
120. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type-1 long QT syndrome. 2012;125(16):1988–96.
121. Matavel A, Medei E, Lopes CMB. PKA and PKC partially rescue long QT type 1 phenotype by restoring channel-PIP2 interactions. *Channels (Austin)*. 2010;4(1):3–11.

122. Franqueza L, Lin M, Splawski I, Keating MT, Sanguinetti MC. Long QT syndrome-associated mutations in the S4-S5 linker of KvLQT1 potassium channels modify gating and interaction with minK subunits. *J Biol Chem.* 1999;274(30):21063–70.
123. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gattman E, Peterson DR, Benhorin J, Towbin JA, Keating MT, Priori SG, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Andrews ML, Feng C, Hall WJ, Medina A, Zhang L, Wang Z. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation.* 2002;105(7):794–9.
124. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, Fauré S, Gary F, Coumel P, Petit C, Schwartz K, Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet.* 1997;15:186–9.
125. Donger C, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Cruaud C, Bennaceur M, Chivoret G, Schwartz K, Coumel P, Guicheney P. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation.* 4. November 1997;96(9):2778–81.
126. Yamashita F, Horie M, Kubota T, Yoshida H, Yumoto Y, Kobori A, Ninomiya T, Kono Y, Haruna T, Tsuji K, Washizuka T, Takano M, Otani H, Sasayama S, Aizawa Y. Characterization and subcellular localization of KCNQ1 with a heterozygous mutation in the C terminus. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(2):197–207.
127. Einthoven W. Über die Form des menschlichen Electrocardiogramms. *Arch für die gesamte Physiol des Menschen und der Tiere.* 1895;60(3–4):101–23.
128. Hurst JW. Naming of the waves in the ECG, with a brief account of their genesis. *Circulation.* 1998;98(18):1937–42.
129. Lepeschkin BE, Surawicz B. The Measurement of the Q-T Interval of the Electrocardiogram. *Circulation.* 1952;6:378–88.
130. Postema PG, De Jong JSSG, Van der Bilt IAC, Wilde AAM. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Hear Rhythm.* 2008;5(7):1015–8.
131. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez Chavez L, Iturralde Torres P, Cruz F FES, Centurión OA, Fujiki A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D. Inaccurate

- electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Hear Rhythm*. 2005;2(6):569–74.
132. Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, Polonsky B, Lowenstein C, Cutter K, Lopes C, Zareba W, Moss AJ. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(3):e12537.
 133. Vink AS, Clur S-AB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CCA, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AAM, Blom NA. Effect of age and sex on the QTc interval in children and adolescents with type 1 and 2 long-QT syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 1. April 2017;10(4):e004645.
 134. Vink AS, Clur S-AB, Wilde AAM, Blom NA. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):64–75.
 135. Semizel E, Öztürk B, Bostan OM, Cil E, Ediz B. The effect of age and gender on the electrocardiogram in children. *Cardiol Young*. 2008;18(1):26–40.
 136. Griffet V, Finet G, Di Filippo S, Lantelme P, Caignault J-R, Guérard S. Le cœur d'athlète de l'adolescent : aspects électrocardiographiques et échocardiographiques. À propos de 107 sportifs français. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2013;62(2):116–21.
 137. Kumar N, Saini D, Froelicher V. A gender-based analysis of high school athletes using computerized electrocardiogram measurements. *PLoS One*. 2. Januar 2013;8(1):e53365.
 138. Bessem B, de Bruijn MC, Nieuwland W. Gender differences in the electrocardiogram screening of athletes. *J Sci Med Sport*. 2017;20(2):213–7.
 139. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*. 2007;40(3):228-234.e8.
 140. Rabkin SW, Cheng X-BJ, Thompson DJ. Detailed analysis of the impact of age on the QT interval. *J Geriatr Cardiol*. September 2016;13(9):740–8.
 141. Vicente J, Johannesen L, Galeotti L, Strauss DG. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans. *Am Heart J*. 2014;168(5):749-756.e3.
 142. Charbit B, Christin-Maître S, Démolis J-L, Soustre E, Young J, Funck-Brentano C,

- Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, al. et. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *Am J Cardiol.* 15. März 2009;103(6):887–90.
143. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Merz CNB. Sex hormones and the QT interval: a review. *J Womens Health (Larchmt).* September 2012;21(9):933–41.
144. Abehsira G, Bachelot A, Badilini F, Koehl L, Lebot M, Favet C, Touraine P, Funck-Brentano C, Salem J-E. Complex influence of gonadotropins and sex steroid hormones on QT interval duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Juli 2016;101(7):2776–84.
145. Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AAM, Goldenberg I. Combined assessment of sex- and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome. *Hear Rhythm.* 2012;9(6):892–8.
146. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, Taggart R, Thomas P, Towbin JA, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1. Januar 1997;29(1):93 LP – 99.
147. Swan H, Saarinen K, Kontula K, Toivonen L, Viitasalo M. Evaluation of QT interval duration and dispersion and proposed clinical criteria in diagnosis of long QT syndrome in patients with a genetically uniform type of LQT1. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(2):486–91.
148. Moennig G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Borggreffe M, Funke H, Toelle M, Kirchhof P, Eckardt L, Assmann G, Breithardt G, Haverkamp W. Clinical value of electrocardiographic parameters in genotyped individuals with familial long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(4 Pt 1):406–15.
149. Chauhan VS, Krahn AD, Walker BD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Sex differences in QTc interval and QT dispersion: Dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *Am Heart J.* 2002;144(5):858–64.
150. Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, Christ M. Effects of progestin–estrogen replacement therapy on QT-dispersion in postmenopausal women. *Int J Cardiol.*

- September 2000;75(2–3):161–5.
151. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan GX. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567–74.
 152. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Abrignani V, Francavilla G. Age- and sex-based reference ranges for non-invasive ventricular repolarisation parameters. *Int J Clin Pract.* 2017;71(5):e12949.
 153. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, Xue J, Rowlandson GI, Hansen PR, Kanters JK. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol.* 2010;43(1):31–9.
 154. Kligfield P, Lax KG, Okin PM. QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: Definition by linear regression analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1547–55.
 155. Mayuga KA, Parker M, Sukthanker ND, Perlowski A, Schwartz JB, Kadish AH. Effects of age and gender on the QT response to exercise. *Am J Cardiol.* 2001;87(2):163–7.
 156. Krahn AD, Klein GJ, Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise. *Circulation.* 1997;96(5):1551–6.
 157. Vincent GM, Jaiswal D, Timothy KW. Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QRS2 in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 1991;68(5):498–503.
 158. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Shimomura K. Differential response of QTU interval to exercise, isoproterenol, and atrial pacing in patients with congenital long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14(11):1966–70.
 159. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):535–40.
 160. Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, Nishi J, Kono Y, Nomura Y, Miyata K, Imamura M, Shibata T, Nagashima M, Niimura I. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol.* 2002;89(4):395–8.
 161. Biton Y, Rosero S, Moss AJ, Goldenberg I, Kutiyifa V, McNitt S, Polonsky B, Baman JR, Zareba W. Primary prevention with the implantable cardioverter-

- defibrillator in high-risk long-QT syndrome patients. *EP Eur.* 26. Juni 2018;21(2):339–46.
162. Brink PA, Crotti L, Corfield V, Goosen A, Durrheim G, Hedley P, Heradien M, Geldenhuys G, Vanoli E, Bacchini S, Spazzolini C, Lundquist AL, Roden DM, George AL, Schwartz PJ. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. *Circulation.* 2005;112(17).
 163. Kanters JK, Haarmark C, Vedel-Larsen E, Andersen MP, Graff C, Struijk JJ, Thomsen PEB, Christiansen M, Jensen HK, Toft E. TpeakTend interval in long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):603–8.
 164. Samol A, Gönes M, Zumhagen S, Bruns H-J, Paul M, Vahlhaus C, Waltenberger J, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Mönnig G. Improved clinical risk stratification in patients with long QT syndrome? Novel insights from multi-channel ECGs. *PLoS One.* 5. Juli 2016;11(7):e0158085.
 165. Extramiana F, Denjoy I, Badilini F, Chabani I, Neyroud N, Berthet M, Fressard V, Guicheney P, Beaufils P, Leenhardt A, Coumel P, Maison-Blanche P. Heart rate influences on repolarization duration and morphology in symptomatic versus asymptomatic KCNQ1 mutation carriers. *Am J Cardiol.* 2005;95(3):406–9.
 166. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Mabuchi H. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci.* 2003;105(6):671–6.
 167. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1998;98(18):1928–36.
 168. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Jons C, Shimizu W, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. *Circulation.* 2012;125(16):1988–96.
 169. Laksman ZWM, Hamilton RM, Chockalingam P, Ballantyne E, Stephenson EA, Gross GILJ, Gula LJ, Klein GJ, Wilde AAM, KRAHN AD. Mutation location effect on severity of phenotype during exercise testing in type 1 long-QT syndrome:

- Impact of transmembrane and C-loop location. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(9):1015–20.
170. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of genetic and clinical aspects of congenital long QT syndrome with life-threatening arrhythmias in Japanese patients. *JAMA Cardiol.* 1. März 2019;4(3):246–54.
 171. Roden DM, Balser JR. A plethora of mechanisms in the HERG-related long QT syndrome: Genetics meets electrophysiology. *Cardiovasc Res.* 1. November 1999;44(2):242–6.
 172. January CT, Gong Q, Zhou Z. Long QT Syndrome: *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(12):1413–8.
 173. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, Ohno S. A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1. *J Cardiol.* 2018;72(1):56–65.
 174. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome. 1998;98:2314–23.
 175. Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, Glatter KA, Väänänen H, Fodstad H, Chiamvimonvat N, Kontula K, Toivonen L, Scheinman MM. Ratio of late to early T-wave peak amplitude in 24-h electrocardiographic recordings as indicator of symptom history in patients with long-QT syndrome types 1 and 2. *J Am Coll Cardiol.* 3. Januar 2006;47(1):112 LP – 120.
 176. Ahn J, Kim HJ, Choi J-I, Lee KN, Shim J, Ahn HS, Kim Y-H. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):1–13.
 177. Bennett MT, Gula LJ, Klein GJ, Skanes AC, Yee R, Leong-Sit P, Chattha I, Sy R, Jones DL, Krahn AD. Effect of beta-blockers on QT dynamics in the long QT syndrome: measuring the benefit. *Europace.* 2014;16(12):1847–51.
 178. Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, Väänänen H, Järvenpää J, Hietanen H,

- Karjalainen J, Toivonen L. Effects of beta-blocker therapy on ventricular repolarization documented by 24-h electrocardiography in patients with type 1 long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):747–53.
179. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short-and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1. Mai 1994;17(5):928–37.
180. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008/04/21. 29. April 2008;117(17):2184–91.
181. Chambers JB, Sampson MJ, Sprigings DC, Jackson G. QT prolongation on the electrocardiogram in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1. Februar 1990;7(2):105–10.
182. Jespersen T, Grunnet M, Olesen S-P. The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20(63):408–16.
183. Woosley R, Heise C, Romero K. <https://www.crediblemeds.org/index.php/druglist>, QTdrugs List, AZCERT; Inc. 1822 Innovation Park Dr.; Oro Valley; AZ 85755 [Internet]. QTdrugs List. 2020 [zitiert 25. März 2020]. Verfügbar unter: www.Crediblemeds.org

6 Abkürzungsverzeichnis

bpm	beats per minute (Einheit der Herzfrequenz/min.)
C-Loops	cytoplasmatische Loops (Linker: S2-S3, S4-S5)
EKG	Elektrokardiogramm
EZ	extrazellulär
HR	Hazard Ratio
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
I_{Kr}	schneller Anteil des repolarisierenden Kaliumstroms
I_{Ks}	langsamer Anteil des repolarisierenden Kaliumstroms
JLNS	Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom
K_v	spannungsabhängiger Kaliumkanal
LQTS	Long-QT-Syndrom
LQT1	Long-QT-Syndrom Typ 1
MW	Mittelwert
Na_v	spannungsabhängiger Natriumkanal
QT_c	nach Bazett-Formel korrigierte QT-Zeit
SCA	survived cardiac arrest (überlebter Herzstillstand)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
TdP	Torsade-de-pointes-Tachykardie
TIFF	Tagged Image File Format
TM	Transmembrandomäne
$TpTe_c$	frequenzkorrigierte T_{peak} - T_{end} -Zeit
Tx	Therapie
UniProt	Online-Datenbank <i>The Universal Protein Resource</i>
VF	Ventrikuläre Fibrillation/Kammerflimmern
VT	monomorphe ventrikuläre Tachykardie
ZM	zytoplasmatisch

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Sekundäre Struktur und Topologie von KCNQ1.....	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Topologie des KCNQ1-Gens	20
Abbildung 3: „Tangentenmethode“ nach Lepeschkin et al	22
Abbildung 4: Beispielmessung.....	23
Abbildung 5: Übersicht über das Gesamtkollektiv.....	26
Abbildung 6: Übersicht über die Anzahl der analysierten LQTI-Mutationsträger.....	27
Abbildung 7: Verteilung der Symptomatik im Kollektiv der Patienten mit Angaben zur Symptomatik.....	28
Abbildung 8: Übersicht über die ausgewerteten EKGs.....	36
Abbildung 9: QT _c -Zeiten ≥ 500 ms und der Anteil asymptomatischer und symptomatischer Patienten	41
Abbildung 10: max. QT _c -Zeiten in Ruhe, unter Belastung und in der Nachbelastungsphase ohne Therapie.	44
Abbildung 11: Max. QT _c -Zeiten [ms] unabhängig vom Therapiestatus	45
Abbildung 12: Steigerung der Penetranz im Belastungs-EKG bei männlichen Mutationsträgern.	49
Abbildung 13: Veränderung max. QT _c -Zeiten unter Ergometrie bei weiblichen Merkmalsträgern.	49
Abbildung 14: Einfluss des Therapiestatus auf QT _c -Zeiten im Ruhe-EKG nach Geschlecht.....	51
Abbildung 15: Einfluss des Therapiestatus auf QT _c -Zeiten im Ruhe-EKG bei verbundenen Stichproben.....	52
Abbildung 16: max. QT _c -Zeiten im Belastungs-EKG ohne Therapie.....	54
Abbildung 17: max. QT _c [ms] in Ruhe unabhängig vom Therapiestatus.....	56
Abbildung 18: Verkürzung der QT _c -Zeit in Ruhe unter Betarezeptorenblocker-Therapie.....	57
Abbildung 19: TpT _c [ms] in Abhängigkeit der Symptomatik.....	59
Abbildung 20: Verkürzung des TpT _c unter Betarezeptorenblocker-Therapie	61
Abbildung 21: T _{peak} -T _{end} -QT-Quotienten in Ableitung V5 in Ruhe ohne und mit Therapie.....	64
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur ereignisfreien Zeit in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation	67

Tabelle 1: Nach Bazett-Formel frequenzkorrigierte QT _c -Normwerte	11
Tabelle 2: Übersicht über die erfassten Parameter und deren Ausprägungen.....	19
Tabelle 3: Zusammenfassung von Bereichen des KCNQ1-Gens	20
Tabelle 4: Gemessene EKG-Parameter	22
Tabelle 5: Übersicht über die berechneten Variablen	25
Tabelle 6: Symptomatik und Geschlecht im Kollektiv mit bekannter klinischer Ausprägung	28
Tabelle 7: Verteilung der Symptome im Kollektiv mit Angaben zur Symptomatik.....	29
Tabelle 8: Manifestationszeitpunkt in Abhängigkeit des Geschlechts	31
Tabelle 9: Übersicht über die medikamentöse Therapie.....	31
Tabelle 10: Übersicht über die Betablocker-Sorte	32
Tabelle 11: Mutationen der Indexpatienten.....	34
Tabelle 12: Übersicht über die analysierten EKG-Parameter;.....	38
Tabelle 13: max. QT _c -Zeiten [ms] bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten.....	39
Tabelle 14: max. QT _c -Zeiten in Abhängigkeit der Symptomatschwere	40
Tabelle 15: Auftreten von extrem langen QT _c -Zeiten im Ruhe-EKG ohne Therapie	41
Tabelle 16: Penetranz im Ruhe-EKG ohne Therapie.....	42
Tabelle 17: Penetranz in Abhängigkeit der Symptomatik.....	42
Tabelle 18: Einfluss der Ergometrie auf die max. QT _c -Zeiten [ms] <u>ohne</u> Therapie.....	43
Tabelle 19: Einfluss der Ergometrie auf die max. QT _c -Zeiten [ms] <u>unter</u> Therapie.....	44
Tabelle 20: Veränderung der max. QT _c -Zeiten unter Ergometrie	45
Tabelle 21: QT _c -Dynamizität unter Ergometrie bei asymptomatischen Patienten;.....	46
Tabelle 22: QT _c -Dynamizität unter Ergometrie bei symptomatischen Patienten;	46
Tabelle 23: QT _c -Dynamizität unter Ergometrie bei männlichen Patienten;	47
Tabelle 24: QT _c -Dynamizität unter Ergometrie bei weiblichen Patienten;	47
Tabelle 25: Penetranz im Ruhe-, Belastungs- und Nachbelastungs-EKG ohne Therapie.....	48
Tabelle 26: Übersicht über Veränderung der max. QT _c -Zeiten bei männlichen Mutationsträgern.....	48
Tabelle 27: Übersicht über die Veränderung der max. QT _c -Zeiten unter Belastung.....	48
Tabelle 28: Geschlechtsspezifische Unterschiede von max. QT _c -Zeiten.....	50

<i>Tabelle 29: Geschlechtsspezifische Unterschiede von max. QTc-Zeiten.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 30: max. QTc-Zeiten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 31: max. QTc-Zeiten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation nach Therapiestatus</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 32: max. QTc-Zeiten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 33: Einfluss der Betarezeptorenblocker-Therapie auf die QTc-Zeiten.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 34: Übersicht über die deskriptive Statistik im Ruhe-EKG ohne Therapie nach Symptomatik.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 35: Unterschiede von TpTec [ms] im Ruhe-EKG in Abhängigkeit von der Symptomatik.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 36: TpTec [ms] im Ruhe-EKG in Abhängigkeit vom Geschlecht</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 37: TpTec [ms] in Abhängigkeit des Therapiestatus.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 38: Tpeak-Tend-QT-Quotienten in Abhängigkeit der Symptomatik.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 39: Tpeak-Tend-QT-Quotienten im Ruhe-EKG in Abhängigkeit des Geschlechts.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 40: Tpeak-Tend-QT-Quotient in Abhängigkeit der Therapie.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 41: Lokalisation der Mutation in Abhängigkeit der Symptomatik</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 42: Anteil asymptomatischer und symptomatischer Patienten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation</i>	<i>66</i>

8 Anhang

Anhangsverzeichnis

<i>Abbildung A: Liste von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung verursachen können; Quelle: Woosley et al. (172), 2020, S.1</i>	II
<i>Abbildung B: Liste von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung verursachen können; Quelle: Woosley et al. (172), 2020, S.2</i>	III
<i>Abbildung C: Liste von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung verursachen können; Quelle: Woosley et al. (172), 2020, S.3</i>	IV
<i>Tabelle A: Tabelle zu genetischen Befunden, Gesamtkollektiv</i>	VI
<i>Tabelle B: Übersicht über die deskriptive Statistik in den einzelnen Ableitungen</i>	VII
<i>Tabelle C: geschlechtsspezifische Unterschiede der QTc-Zeiten in den einzelnen Ableitungen <u>ohne</u> Therapie</i>	VIII
<i>Tabelle D: geschlechtsspezifische Unterschiede der QTc-Zeiten in den einzelnen Ableitungen <u>unter</u> Therapie</i>	IX
<i>Tabelle E: QTc-Dispersion in Abhängigkeit der Symptomatik</i>	IX
<i>Tabelle F: QTc-Dispersion in Abhängigkeit des Geschlechts</i>	IX
<i>Tabelle G: QTc-Dispersion in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation</i>	X
<i>Tabelle H: Veränderung der QTc-Dispersion unter Therapie</i>	X
<i>Tabelle I: TpTec im Ruhe-EKG bei symptomatischen Patienten</i>	X
<i>Tabelle J: T_{peak}-T_{end}-QT-Quotienten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation</i>	XI
<i>Tabelle K: Angaben zur Kaplan-Meier-Kurve, Teil 1</i>	XI
<i>Tabelle L: Angaben zur Kaplan-Meier-Kurve, Teil 2</i>	XIII

COMBINED LIST OF DRUGS THAT PROLONG QT AND/OR CAUSE TORSADES DE POINTES (TDP)



CredibleMeds® has reviewed available evidence for the drugs on the following list and place them in one of three designated categories: Known Risk of TdP (KR), Possible Risk of TdP (PR) or have a Conditional Risk of TdP (CR). The full description of these categories can be found on the CredibleMeds.org website.

Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Abarelix (PR)	Plenaxis	Azithromycin (KR)	Zithromax and others	Citalopram (KR)	Celexa and others
Abiraterone (CR)	Zytiga and others	Bedaquiline (PR)	Sirturo	Clarithromycin (KR)	Biaxin and others
Aclarubicin (KR)	Aclacin and others	Bendamustine (PR)	Treanda and others	Clofazimine (PR)	Lamprane
Alfuzosin (PR)	Uroxatral	Bendroflumethiazide (Benzofluazide) (CR)	Aprinox and others	Clomipramine (CR)	Anafranil
Alimemazine (Trimeprazine) (PR)	Nedeltan and others	Benperidol (PR)	Anquil and others	Clotiapine (PR)	Enturmine
Amantadine (CR)	Symmetrel and others	Bepiridil (KR)	Vascor	Clozapine (PR)	Clozaril and others
Amiodarone (KR)	Cordarone and others	Betrixaban (PR)	Beyvxxa	Cobimetinib (PR)	Cotellic
Amisulpride (CR)	Barhemsys and others	Bortezomib (PR)	Velcade and others	Cocaine (KR)	Cocaine
Amitriptyline (CR)	Elavil (Discontinued 6/13) and others	Bosutinib (PR)	Bosulf	Crizotinib (PR)	Xalkori
Amphotericin B (CR)	Fungilin and others	Buprenorphine (PR)	Butrans and others	Cyanemazine (Cyamepromazine) (PR)	Tercian
Amsacrine (Acridinyl anisiclide) (CR)	Amsidine	Cabozantinib (PR)	Cometriq	Dabrafenib (PR)	Tafinlar
Anagrelide (KR)	Agrilyn and others	Capecitabine (PR)	Xeloda	Dasatinib (PR)	Sprycel
Apalutamide (PR)	Erelda	Certinib (PR)	Zykadia	Degarelix (PR)	Firmagon and others
Apomorphine (PR)	Apokyn and others	Cesium Chloride (KR)	Energy Catalyst	Delamanid (PR)	Deltyba
Aripiprazole (PR)	Ablify and others	Chloral hydrate (CR)	Aquachloral and others	Desipramine (PR)	Pertofrane and others
Arsenic trioxide (KR)	Trisenox	Chloroquine (KR)	Aralen	Deutetabenazine (PR)	Austedo
Artfemether/Lumefantrine (PR)	Coartem	Chlorpromazine (KR)	Thorazine and others	Dexmedetomidine (PR)	Precedex and others
Artemolol/piperazine (PR)	Euratesim	Chlorprothixene (KR)	Truxal	Dextromethorphan/Quinidine (PR)	Nuedexta
Asenapine (PR)	Saphris and others	Cilostazol (KR)	Pletal	Diphenhydramine (CR)	Benadryl and others
Astemizole (KR)	Hismanal	Cimetidine (CR)	Tagamet	Disopyramide (KR)	Norpace
Atazanavir (CR)	Reyataz and others	Ciprofloxacin (KR)	Cipro and others	Dofetilide (KR)	Tikosyn
Atomoxetine (PR)	Strattera	Cisapride (KR)	Propulsid	Dolasetron (PR)	Anzemet

If list is printed, check website at www.crediblemeds.org • Please see Disclaimer below • List continued over

Abbildung A: Liste von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung und/oder Torsade-de-Pointes verursachen können; Quelle: Woosley et al. (172), 2020, S.1

Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name	Generic Name	Brand Name
Domeperidone (KR)	Motilium and others	Gatifloxacin (KR)	Tequin	Lefamulin (PR)	Xenleta
Donepezil (KR)	Aricept	Gemifloxacin (PR)	Factive	Lenvatinib (PR)	Lenvima
Doxepin (CR)	Sinequan and others	Gilteritinib (PR)	Xospata	Leuproloide (Leuprorelin) (PR)	Lupron and others
Dronedarone (KR)	Multaq	Glasdegib (PR)	Dauvismo	Levofloxacin (KR)	Levaquin and others
Droperidol (KR)	Inapsine and others	Gramisetron (PR)	Kytril and others	Levomepromazine (Methotrimeprazine) (KR)	Nosinan and others
Efavirenz (PR)	Sustiva	Grepatifloxacin (KR)	Raxar	Levomethadone (levamethadone) (PR)	
Eliquisat (PR)	Cerdelga	Halofantidine (KR)	Halfan	Levomethadyl acetate (KR)	Olaam
Encorafenib (PR)	Braftovi	Haloperidol (KR)	Halidol and others	Levosulpiride (KR)	Lesuride and others
Entrectinib (PR)	Rozlytrek	Hydrochlorothiazide (CR)	Apo-Hydro and others	Lithium (PR)	Eskalith and others
Eplerenone (CR)	Myonal and others	Hydrocodone - ER (PR)	Hysingla, ER and others	Lofexidine (PR)	Lucemyra
Eprubicin (PR)	Ellence and others	Hydroquinidine (Dihydroquinidine) (KR)	Serecor	Loperamide (CR)	Imodium
Eribulin mesylate (PR)	Halaven	Hydroxychloroquine (KR)	Plaquenil and others	Lopinavir/Ritonavir (PR)	Kaletra and others
Erythromycin (KR)	E.E.S. and others	Hydroxyzine (CR)	Aтарax and others	Lumateperone (PR)	Caplyta
Escitalopram (KR)	Cipraxel and others	Ibogaine (KR)		Lurasidone (PR)	Latuda
Esomeprazole (CR)	Nexium and others	Ibutilide (KR)	Concert	Maprotiline (PR)	Ludomil
Ezogabine (Retigabine) (PR)	Potiga and others	Iloperidone (PR)	Fanapt and others	Melperone (PR)	Bunil and others
Famotidine (CR)	Peppid and others	Imipramine (Melpipramine) (PR)	Tofranil	Mementine (PR)	Namenda XR
Felbamate (PR)	Felbatol	Indapamide (CR)	Lozol and others	Mesoridazine (KR)	Serenil
Fingolimod (PR)	Gilenya	Inotuzumab ozogamicin (PR)	Besponsa	Methadone (KR)	Dolophine and others
Flecainide (KR)	Tambocor and others	Irsaparine (PR)	Dynacirc	Mecopropamide (CR)	Reglan and others
Fluconazole (KR)	Diffucan and others	Itraconazole (CR)	Sporanox and others	Melolazone (CR)	Zyanix and others
Fluorouracil (5-FU) (PR)	Adrucil and others	Ixabradine (CR)	Procoralan and others	Metronidazole (CR)	Flagyl
Fluoxetine (CR)	Prozac and others	Ivosidenib (PR)	Tibsovo	Mianserin (PR)	Tolvon
Flupentixol (PR)	Depixol and others	Ketanserin (PR)	Sufrexal	Mifepristone (PR)	Rydapt
Fluvoxamine (CR)	Faverin and others	Ketoconazole (CR)	Nizoral and others	Mirabegron (PR)	Korlym and others
Furosemide (furosemide) (CR)	Lasix and others	Lacidipine (PR)	Lacipil and others	Mirzapine (PR)	Myrbetriq
Galantamine (CR)	Remmil and others	Lansoprazole (CF)	Prevacid and others	Moexipril/Hydrochlorothiazide (PR)	Uniretic and others
Garenoxacin (CR)	Geminax	Lapatinib (PR)	Tykerb and others		

Abbildung B: Liste von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung und/oder Torsade-de-Pointes verursachen können; Quelle: Woosley et al. (172), 2020, S.2

If list is printed, check website at www.crediblemeds.org • Please see Disclaimer below • List continued over 

Generic Name	Brand Name
Moxifloxacin (KR)	Avelox and others
Necitumumab (PR)	Portrazza
Nelivavir (CR)	Viracept
Nicardipine (PR)	Cardene
Nifedicalant (KR)	Shinbit
Nitiditib (PR)	Tasigna
Norfloxacin (PR)	Noroxin and others
Notropiline (PR)	Pamelor and others
Nusinersen (PR)	Spinraza
Ofloxacin (PR)	Floxin
Olanzapine (CR)	Zyprexa and others
Omeprazole (CR)	Losec and others
Ondansetron (KR)	Zofran and others
Osimertinib (PR)	Tagrisso
Oxaliplatin (KR)	Eloxatin
Oxytocin (PR)	Pitocin and others
Paliperidone (PR)	Invega and others
Palonosetron (PR)	Aloxi
Panobiosin (PR)	Farydak
Pantoprazole (CR)	Protonix and others
Paravovine HCl (Intra-coronary) (KR)	
Paroxetine (CR)	Paxil and others
Pasireotide (PR)	Signifor
Pazopanib (PR)	Votrient
Pentamidine (KR)	Pentam
Perflutren lipid microspheres (PR)	Definity and others
Perphenazine (PR)	Trilaton and others
Piliscainide (PR)	Sunmythm
Pimavanserin (PR)	Nuplazid
Pimozide (KR)	Orap
Pipamperone (PR)	Dipiperon and others
Pipracillin/Tazobactam (CR)	Tazobactam and others

Generic Name	Brand Name
Pitolisant (Tropileasant) (PR)	Wakix
Posaconazole (CR)	Noxafil and others
Prelamand (PR)	
Primaquine phosphate (PR)	
Probuco (KR)	Lorelco
Procarinamide (KR)	Promesyl and others
Promethazine (PR)	Phenergan
Propafenone (CR)	Rythmol SR and others
Propofol (KR)	Propofol and others
Prothipendyl (PR)	Dominal and others
Quetiapine (CR)	Seroquel
Quinine (KR)	Quinaquine and others
Quinine sulfate (CR)	Qualaquin and others
Ranolazine (CR)	Ranexa and others
Ribociclib (PR)	Kisqali
Rilpivirine (PR)	Eduart and others
Risperidone (CR)	Risperdal
Romidepsin (PR)	Isidax
Roxithromycin (KR)	Rulide and others
Saquinavir (PR)	Invirase (combo)
Sertindole (PR)	Serdectol and others
Serrraline (CR)	Zoleft and others
Sevoflurane (KR)	Ultane and others
Sponimod (PR)	Mayzent
Solifenacin (CR)	Vesicare
Sorafenib (PR)	Nexavar
Sotatol (KR)	Betapace and others
Sparfloxacin (KR)	Zagam
Sulpiride (KR)	Dogmatil and others
Sutopride (KR)	Bernell and others
Sunitinib (PR)	Sutent

Generic Name	Brand Name
Tacrolimus (PR)	Prograf and others
Tamoxifen (PR)	Nolvadex and others
Tazemetostat (PR)	Tazverik
Telopavir (CR)	Incivo and others
Telavancin (PR)	Vibativ
Tellthromycin (PR)	Ketek
Terenadine (KR)	Seldane
Teripressin (KR)	Teripress and others
Terodiline (KR)	Micturin and others
Tetrabenazine (PR)	Nitomax and others
Thioridazine (KR)	Mellinil and others
Tiaproide (PR)	Tiaproide and others
Tipiracil/Trifluridine (PR)	Lonsurf
Tizanidine (PR)	Zanaflex and others
Tolerodine (PR)	Detrol and others
Toremilene (PR)	Fareston
Torsemide (Torasemide) (CR)	Demadex and others
Tramadol (PR)	Crisph and others
Trazodone (CR)	Desyre and others
Trimipramine (PR)	Surmontil and others
Tropisetron (PR)	Navobon and others
Valbenazine (PR)	Ingrezza
Vandetanib (KR)	Caprelsa
Vardenafil (PR)	Levitra
Vemurafenib (PR)	Zelboraf
Venlafaxine (PR)	Effexor and others
Voriconazole (CR)	Vfend
Vorinostat (PR)	Zolinza
Ziprasidone (CR)	Geodon and others
Zolepine (PR)	Lozopilon and others
Zuclopenthixol (Zuclopenthixol) (PR)	Cisordinol and others

Note: This list is based on ongoing basis to assure that the available evidence supports their continued placement on this list. Because the list changes regularly, we recommend always checking the website at [crediblemeds.org](https://www.crediblemeds.org) for the most up-to-date information. Most drugs have multiple brand names and it is not practical to list them on this form. The CredibleMeds.org website provides a partial list of the more common brands.

Disclaimer and Waiver: The information presented here is intended solely for the purpose of providing general information about health-related matters. It is not intended for any other purpose, including but not limited to medical advice and/or treatment, nor is it intended to substitute for the users' relationships with their own health care providers. To that extent, by use of this list and the information it contains, the user affirms the understanding of the purpose and releases AZCERT, Inc. from any claims arising out of his/her use of this list. The Terms of Use Agreement for this list and the CredibleMeds website is available at <https://www.crediblemeds.org/terms>. The absence of drugs from these lists should not be considered an indication that they are free of risk of QT prolongation or torsades de pointes. Few medicines have been tested for this risk in patients, especially those with congenital long QT syndrome. This list and the CredibleMeds website are intended for personal and professional use only and are protected by U.S. Copyright (title 17, U.S. Code). Unauthorized commercial use is prohibited.

Abbildung C: Liste von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung und/oder Torsade-de-Pointes verursachen können; Quelle: Woosley et al. (172), 2020, S.3

n	Mutation	Aminosäure	Mutationsart	Lokalisation auf Proteinebene
2	220_221del	Pro74Serfs*210	Deletion	N-Terminus
3	298del	Val100Cysfs*137	Deletion	N-Terminus
3	332A>G	Tyr111Cys	Missense	N-Terminus
2	337_339dup	Phe113dup	Duplikation	N-Terminus
2	344A>C	Glu115Ala	Missense	N-Terminus
4	355G>C	Gly119Arg	Missense	N-Terminus
1	376C>G	His126Asp	Missense	Segment 1
2	472_473del	Trp158Aspfs*126	Deletion	Segment 2
3	477+1G>A	?	Splice-Site	Segment 2
2	477+5G>A	?	Splice-Site	Segment 2
1	502G>A	Gly168Arg	Missense	Segment 2
3	520C>T	Arg174Cys	Missense	S2-S3 (Linker)
7	532G>A	Ala178Thr	Missense	S2-S3 (Linker)
2	555_560del	Gly186_Leu187del	Deletion	S2-S3 (Linker)
1	562T>A	Trp188Arg	Missense	S2-S3 (Linker)
2	566G>A	Gly189Glu	Missense	S2-S3 (Linker)
2	568C>T	Arg190Trp	Missense	S2-S3 (Linker)
6	569G>T	Arg190Leu	Missense	S2-S3 (Linker)
13	569G>A	Arg190Gln	Missense	S2-S3 (Linker)
4	604G>A	Asp202Asn	Missense	Segment 3
2	613G>A	Val205Met	Missense	Segment 3
21	674C>T	Ser225Leu	Missense	Segment 4
2	683+1G>C	?	Splice-Site	Segment 4
8	691C>T	Arg231Cys	Missense	Segment 4
2	699G>A	Val241Ile	Missense	Segment 4
1	707T>A	Leu236Gln	Missense	Segment 4
6	727C>T	Arg243Cys	Missense	Segment 4
3	728G>A	Arg243His	Missense	Segment 4
3	752T>C	Leu251Pro	Missense	S4-S5 (Linker)
3	760G>T	Val254Leu	Missense	S4-S5 (Linker)
1	760G>A	Val254Met	Missense	S4-S5 (Linker)
1	785T>C	Leu262Pro	Missense	Segment 5
1	797T>C	Leu266Pro	Missense	Segment 5
1	826_828del	Ser277del	Deletion	Segment 5
2	830C>G	Ser277Trp	Missense	Segment 5
1	832T>G	Tyr278Asp	Missense	Segment 5
2	839T>C	Val280Ala	Missense	Segment 5
3	868G>A	Glu290Lys	Missense	S5-Pore (Linker)
5	908T>C	Leu303Pro	Missense	Pore
7	935C>T	Thr312Ile	Missense	Pore
15	940G>A	Gly314Ser	Missense	Pore
8	944A>G	Tyr315Cys	Missense	Pore
6	949G>A	Asp317Asn	Missense	Pore
3	959C>A	Pro320His	Missense	Pore
3	965C>T	Thr322Met	Missense	Pore-S6 (Linker)
11	973G>A	Gly325Arg	Missense	Pore-S6 (Linker)
9	1022C>T	Ala341Val	Missense	Segment 6
1	1028C>T	Pro343Leu	Missense	Segment 6
5	1032+5G>C	?	Splice-Site	Segment 6
1	1032G>C	Ala344Ala	Splice-Site	Segment 6
2	1032G>T	Ala344Ala	Splice-Site	Segment 6
4	1049G>T	Gly350Val	Missense	C-Terminus
11	1066C>T	Gln356Xaa	Nonsense	C-Terminus
11	1096C>T	Arg366Trp	Missense	C-Terminus
11	1097G>A	Arg366Gln	Missense	C-Terminus
3	1124_1127del	Ile375Argfs*43	Deletion	C-Terminus
2	1128+2T>A	?	Splice-Site	C-Terminus

n	Mutation	Aminosäure	Mutationsart	Lokalisation auf Proteinebene
2	1172C>T	Thr391Ile	Missense	C-Terminus
1	1189C>T	Arg397Trp	Missense	C-Terminus
1	1260A>T	Lys420Asn	Missense	C-Terminus
5	1343C>G	Pro448Arg	Missense	C-Terminus
3	1513-1514delCA_1513-1517insTGTGC	Gln505delinsCysAla	Deletion/ Insertion	C-Terminus
1	1522G>T	Glu508Xaa	Nonsense	C-Terminus
8	1559T>G	Met520Arg	Missense	C-Terminus
2	1571T>G	Val524Gly	Missense	C-Terminus
5	1615C>T	Arg539Trp	Missense	C-Terminus
3	1663C>T	Arg555Cys	Missense	C-Terminus
1	1664 G>A	Arg555His	Missense	C-Terminus
5	1676 T>C	Leu559Pro	Missense	C-Terminus
5	1690 G>C	Asp564His	Missense	C-Terminus
8	1760C>T	Thr587Met	Missense	C-Terminus
1	1766G>A	Gly589Asp	Missense	C-Terminus
1	1768G>A	Ala590Thr	Missense	C-Terminus
11	1772G>A	Arg591His	Missense	C-Terminus
1	1781G>A	Arg594Gln	Missense	C-Terminus
6	1808del	Asp603Alafs*63	Deletion	C-Terminus
4	1892_1911 del	Pro631Hisfs*14	Deletion	C-Terminus
6	760G>A;1249G>A	Val254Met;Val417Met	Missense	C-Terminus

326

Tabelle A: Tabelle zu genetischen Befunden (erhoben im IfGH Münster, LQT1-Datenbank), Gesamtkollektiv Angezeigt wird die je nach Mutation betroffene Aminosäure. Splice-Site-Mutationen mit nicht vorhersagbaren Aminosäuren werden mit einem „?“ versehen.

				asymptomatisch	symptomatisch	mittlere Differenz	Teststatistik
in Ruhe	ohne Tx	II	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=80	459,1 ±34,1 [387,0;538,0] 75 ±21 n=80	478,6 ±56,02 [358,3;656,5] 71 ±17 n=38	19,5 [2,9;36,0]	p=0,021
		V2	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=76	446,8 ±40,0 [374,5;563,2] 76 ±21 n=76	465,0 ±56,7 [353,1;647,0] 69 ±17 n=35	18,2 [-0,3;36,8]	p=0,054
		V5	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=73	458,5 ±36,5 [392,3;573,7] 75 ±21 n=73	472,3 ±59,7 [370,6;670,6] 69 ±17 n=34	13,8 [-4,7;32,4]	p=0,143
	mit Tx	II	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=40	451,9 ±31,7 [389,3;510,1] 64 ±16 n=40	473,6 ±49,3 [390,3;648,7] 60 ±12 n=38	21,7 [3,1;40,3]	p=0,023
		V2	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=35	450,3 ±42,4 [362,1;519,3] 64 ±18 n=35	455,5 ±40,0 [399,3;593,0] 60 ±13 n=38	5,2 [-14,0;24,4]	p=0,591
		V5	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=35	452,0 ±36,0 [382,9;522,8] 64 ±18 n=35	464,2 ±39,0 [395,8;551,9] 60 ±13 n=36	12,2 [-5,6;30,0]	P=0,177

			asymptotisch	symptomatisch	mittlere Differenz	Teststatistik		
Belastung	ohne Tx	II	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=18	472,0 ±31,3 [424,0;534,9] 112 ±15	483,5 ±52,4 [366,4;551,3] 104 ±11 n=9	11,5 [-21,6;44,5]	p=0,481	
		V2	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=25	460,1 ±41,5 [365,9;582,5] 110 ±15	485,0 ±38,6 [443,4;559,1] 112 ±19 n=9	24,9 [-7,4;57,3]	p=0,126	
		V5	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=19	460,4 ±35,6 [406,5;539,1] 109 ±12	471,1 ±40,0 [391,9;510,6] 117 ±22 n=8	10,8 [-21,3;42,8]	p=0,496	
	mit Tx	II	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=13	459,7 ±48,4 [321,1;507,3] 98 ±4	481,0 ±34,5 [391,9;536,7] 98 ±16 n=12	21,3 [-13,7;56,4]	p=0,221	
		V2	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=16	455,7 ±39,7 [389,0;537,6] 96 ±7	486,9 ±35,9 [429,7;539,6] 97 ±15 n=12	31,2 [1,3;61,2]	p=0,042	
		V5	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=13	468,4 ±24,3 [429,1;529,2] 96 ±3	467,4 ±37,3 [407,6;530,8] 98 ±7 n=9	-1,0 [-28,3;26,4]	p=0,943	
	Nachbelastung	ohne Tx	II	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=20	489,3 ±34,1 [434,2;553,6] 102 ±12	531,0 ±32,3 [486,2;562,2] 105 ±20 n=6	41,7 [9,3;74,1]	p=0,014
			V2	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=21	465,2 ±40,4 [399,1;505,6] 103 ±12	505,6 ±44,0 [438,0;585,4] 108 ±21 n=7	40,3 [3,3;77,4]	p=0,034
			V5	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=18	475,7 ±41,4 [406,8;542,9] 102 ±12	519,2 ±32,9 [476,6;555,0] 107 ±20 n=7	43,5 [7,2;79,8]	p=0,021
mit Tx		II	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=15	500,1 ±41,4 [440,0;594,3] 83 ±10	504,3 ±58,0 [414,5;612,2] 80 ±16 n=13	4,1 [-34,6;42,9]	p=0,828	
		V2	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=16	482,3 ±36,3 [402,0;539,3] 83 ±11	487,9 ±59,0 [407,5;577,6] 79 ±17 n=15	5,6 [-30,1;41,3]	p=0,751	
		V5	QT _c [ms] Min;Max HF [bpm] n=13	494,8 ±40,4 [426,5;596,6] 81 ±11	510,2 ±58,8 [431,7;594,4] 80 ±18 n=12	15,4 [-26,0;56,9]	p=0,449	

Tabelle B: Übersicht über die deskriptive Statistik in den einzelnen Ableitungen

			weiblich	männlich	mittlere Differenz ΔQT_c [95% CI]	Test- statistik
Ruhe ohne Therapie	II	QT _c [ms]	472,1 ±41,3	456,2 ±43,9	-15,9	p=0,046
		Min;Max	[358,3;656,5]	[381,5;602,8]	[31,5;-0,3]	
		HF [bpm]	75 ±20 n=69	74 ±22 n=50		
	V2	QT _c [ms]	461,5 ±44,1	441,5 ±47,1	-20,1	p=0,022
		Min;Max	[374,5;647,0]	[353,1;563,2]	[-37,2;-2,9]	
		HF [bpm]	76 ±21 n=68	72 ±21 n=46		
V5	QT _c [ms]	466,7 ±42,9	455,5 ±48,3	-11,2	p=0,203	
	Min;Max	[370,6;670,6]	[381,6;575,0]	[-28,6;6,1]		
	HF [bpm]	76 ±22 n=65	71 ±20 n=45			
Belastung ohne Therapie	II	QT _c [ms]	472,0 ±44,6	481,4 ±30,1	9,4	p=0,547
		Min;Max	[366,4;551,3]	[433,9;534,9]	[-22,4;41,2]	
		HF [bpm]	111 ±15 n=16	108 ±13 n=11		
	V2	QT _c [ms]	464,4 ±42,7	470,8 ±41,3	6,4	p=0,675
		Min;Max	[365,9;559,1]	[427,7;582,5]	[-24,5;37,3]	
		HF [bpm]	112 ±17 n=22	108 ±13 n=12		
V5	QT _c [ms]	458,4 ±37,3	473,9 ±34,7	15,5	p=0,307	
	Min;Max	[391,9;510,6]	[425,8;539,1]	[-15,1;46,2]		
	HF [bpm]	113 ±16 n=18	108 ±15 n=9			
Nachbelastung ohne Therapie	II	QT _c [ms]	503,8 ±36,1	491,1 ±40,6	-12,7	p=0,412
		Min;Max	[438,0;562,2]	[434,2;555,2]	[-44,2;18,7]	
		HF [bpm]	100 ±11 n=16	108 ±17 n=10		
	V2	QT _c [ms]	478,2 ±46,0	470,2 ±42,7	-7,9	p=0,659
		Min;Max	[411,2;585,4]	[399,1;531,4]	[-44,3;28,5]	
		HF [bpm]	102 ±12 n=18	108 ±18 n=10		
V5	QT _c [ms]	491,8 ±46,4	482,0 ±40,1	-9,8	p=0,590	
	Min;Max	[414,7;555,0]	[406,8;527,9]	[-47,0;27,4]		
	HF [bpm]	101 ±12 n=15	108 ±17 n=10			

Tabelle C: geschlechtsspezifische Unterschiede der QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) in den einzelnen Ableitungen ohne Therapie; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

			weiblich	männlich	Mittlere Differenz ΔQT_c [95% CI]	Test- statistik
Ruhe mit Therapie	II	QT _c [ms]	475,7 ±43,8	446,0 ±33,6	-29,7	p=0,001
		Min;Max	[402,9;648,7]	[389,3;515,7]	[-47,6;-11,8]	
		HF [bpm]	64 ±15 n=44	60 ±14 n=35		
	V2	QT _c [ms]	461,8 ±40,4	442,0 ±39,3	-19,8	p=0,038
		Min;Max	[386,1;593,0]	[362,1;519,3]	[-38,6;-1,1]	
		HF [bpm]	63 ±14 n=43	60 ±17 n=31		
V5	QT _c [ms]	466,1 ±34,9	448,6 ±39,5	-17,5	p=0,050	
	Min;Max	[395,8;551,9]	[382,9;522,8]	[-35,1;-0,02]		
	HF [bpm]	63 ±14 n=41	60 ±17 n=31			

			weiblich	männlich	Mittlere Differenz ΔQT_c [95% CI]	Teststatistik
Belastung mit Therapie	II	QT _c [ms]	488,6 ±23,7	441,9 ±50,7	-46,6	p=0,005
		Min;Max	[435,9;536,7]	[321,1;491,5]	[-77,6;-15,6]	
		HF [bpm]	97 ±14 n=15	100 ±4 n=10		
	V2	QT _c [ms]	483,6 ±35,8	452,3 ±40,5	-31,3	p=0,039
		Min;Max	[413,3;539,6]	[389,0;537,6]	[-61,0;-1,7]	
		HF [bpm]	96 ±13 n=15	97 ±8 n=13		
V5	QT _c [ms]	478,4 ±29,4	455,4 ±25,5	-23,0	p=0,067	
	Min;Max	[429,1;530,8]	[407,6;503,7]	[-47,8;1,7]		
	HF [bpm]	97 ±5 n=12	98 ±5 n=10			
Nachbelastung mit Therapie	II	QT _c [ms]	524,4 ±48,1	479,7 ±39,6	-44,7	p=0,013
		Min;Max	[452,1;612,2]	[414,5;553,1]	[-78,9;-10,5]	
		HF [bpm]	77 ±13 n=14	86 ±12 n=14		
	V2	QT _c [ms]	483,1 ±52,0	487,0 ±44,9	4,0	p=0,821
		Min;Max	[402,0;562,8]	[415,7;577,6]	[-31,8;39,8]	
		HF [bpm]	77 ±15 n=16	85 ±12 n=15		
V5	QT _c [ms]	512,4 ±46,8	491,1 ±52,2	-21,3	p=0,293	
	Min;Max	[438,2;596,6]	[426,5;590,3]	[-62,3;19,6]		
	HF [bpm]	76 ±15 n=13	85 ±13 n=12			

Tabelle D: geschlechtsspezifische Unterschiede der QT_c-Zeiten (Mittelwert ±SD) in den einzelnen Ableitungen unter Therapie; Min=Minimum; Max=Maximum; HF=Herzfrequenz; bpm=beats per minute; n=Anzahl

QT _c -Dispersion im Ruhe-EKG	asymptomatisch	symptomatisch	Teststatistik
ohne Therapie	28,4 ±17,3 [2,2;78,5] n=76	31,6 ±19,3 [3,2;80,0] n=35	p=n.s.
mit Therapie	27,6 ±18,4 [2,5;76,4] n=35	31,7 ±24,6 [1,6;98,3] n=38	p=n.s.
unklarer Therapiestatus	27,6 ±17,0 [5,4;72,9] n=45	28,5 ±23,2 [6,3;91,4] n=17	p=n.s.

Tabelle E: QT_c-Dispersion in Abhängigkeit der Symptomatik; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, [Minimum;Maximum], Anzahl

QT _c -Dispersion im Ruhe-EKG	weiblich	männlich	Teststatistik
ohne Therapie	28,3 ±18,3 [2,2;106,8] n=68	32,6 ±20,1 [2,5;80,0] n=46	p=n.s.
mit Therapie	29,0 ±22,8 [1,6;98,3] n=43	30,4 ±20,2 [2,5;76,4] n=31	p=n.s.
unklarer Therapiestatus	26,1 ±18,0 [1,5;91,4] n=66	31,9 ±21,0 [7,9;82,5] n=35	p=n.s.

Tabelle F: QT_c-Dispersion in Abhängigkeit des Geschlechts; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, [Minimum;Maximum], Anzahl

QT _c -Dispersion im Ruhe-EKG	TM	EZ	ZM	Pore	Teststatistik
ohne Therapie	30,4 ±18,7 [2,2;62,7] n=26	32,5 ±17,2 [12,3;63,8] n=6	28,1 ±18,5 [2,5;80,0] n=67	37,1 ±23,2 [15,9;106,8] n=15	p=n.s.
mit Therapie	31,7 ±26,1 [2,5;98,3] n=20	20,9 ±10,7 [8,7;34,5] n=4	30,4 ±20,5 [1,6;77,8] n=29	28,1 ±20,8 [7,1;96,8] n=21	p=n.s.
unklarer Therapiestatus	27,6 ±19,0 [5,4;82,5] n=32	14,3 ±1,5 [13,1;16,0] n=3	28,5 ±18,3 [1,5;81,4] n=60	33,6 ±32,0 [6,3;91,4] n=6	p=n.s.

Tabelle G: QT_c-Dispersion in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation. TM=transmembranär, EZ=extrazellulär, ZM=zytoplasmatisch; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, [Minimum;Maximum], Anzahl

	ohne Therapie	mit Therapie	Teststatistik
QT _c -Dispersion im Ruhe-EKG	34,4 ±17,1 [5,6;65,3] n=16	26,6 ±12,9 [8,4;59,7] n=16	p=0,163

Tabelle H: Veränderung der QT_c-Dispersion unter Therapie, nur verbundene Stichproben; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, [Minimum;Maximum], Anzahl

EKG-Bedingungen	Synkope	schwerwiegende Symptome	mittlere Differenz (95%CI)	Teststatistik
max. Ruhe alle	92,7 ±18,4 n=53	99,7 ±38,7 n=33	7,0 [-5,3;19,3]	p=0,262
ohne Therapie	II 76,1 ±15,2 n=29	93,7 ±59,3 n=9	17,6 [-6,4;41,6]	p=0,146
	V2 88,7 ±19,2 n=26	100,1 ±27,4 n=9	11,4 [-5,5;28,3]	p=0,180
	V5 74,0 ±14,7 n=25	85,5 ±42,4 n=9	11,5 [-8,1;31,1]	p=0,240
mit Therapie	II 75,9 ±18,4 n=21	79,6 ±21,5 n=16	3,7 [-9,6;17,1]	p=0,573
	V2 84,5 ±16,3 n=21	81,1 ±12,4 n=17	-3,4 [-13,1;6,3]	p=0,482
	V5 67,6 ±13,9 n=20	76,2 ±17,9 n=15	8,6 [-2,3;19,5]	p=0,117
unklarer Therapiestatus	II 75,3 ±5,7 n=9	89,5 ±18,4 n=7	14,3 [0,4;28,1]	p=0,045
	V2 89,9 ±26,2 n=10	96,9 ±55,7 n=7	7,0 [-35,7;49,7]	p=0,731
	V5 76,7 ±19,1 n=10	102,0 ±39,5 n=6	25,4 [-5,8;56,6]	p=0,102

Tabelle I: TpT_{ec} [ms] im Ruhe-EKG bei symptomatischen Patienten; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

EKG-Ableitung im Ruhe-EKG		TM	EZ	ZP	Pore	Teststatistik
ohne Therapie	II	0,17 ±0,03 n=26	0,18 ±0,03 n=6	0,17 ±0,04 n=73	0,16 ±0,03 n=13	p=0,900
	V2	0,18 ±0,04 n=26	0,18 ±0,05 n=6	0,18 ±0,05 n=67	0,16 ±0,06 n=15	p=0,633
	V5	0,16 ±0,03 n=25	0,17 ±0,02 n=6	0,17 ±0,03 n=65	0,17 ±0,04 n=16	p=0,581
mit Therapie	II	0,16 ±0,03 n=22	0,16 ±0,03 n=4	0,17 ±0,03 n=30	0,15 ±0,03 n=21	p=0,334
	V2	0,17 ±0,04 n=21	0,17 ±0,03 n=4	0,18 ±0,04 n=29	0,18 ±0,04 n=21	p=0,979
	V5	0,16 ±0,03 n=18	0,18 ±0,02 n=4	0,15 ±0,03 n=29	0,14 ±0,02 n=21	p=0,074
unklarer Therapiestatus	II	0,17 ±0,03 n=32	0,15 ±0,02 n=2	0,17 ±0,04 n=57	0,16 ±0,04 n=6	p=0,691
	V2	0,19 ±0,04 n=29	0,14 ±0,05 n=3	0,19 ±0,05 n=57	0,20 ±0,06 n=6	p=0,319
	V5	0,17 ±0,03 n=30	0,14 ±0,04 n=3	0,17 ±0,04 n=58	0,17 ±0,04 n=6	p=0,547

Tabelle J: $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}-QT$ -Quotienten in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation; insofern nicht anders angegeben: Mittelwert ±SD, Anzahl

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Mutation im Bereich der Pore oder C-Loops vs. Rest	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Pore & C-Loops	30	18	12	40,0%
Rest	79	41	38	48,1%
Gesamt	109	59	50	45,9%

Tabelle K: Angaben zur Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Zeit in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation; bei n=1 fehlen jegliche Datumsangaben, was zum Ausschluss aus der Kaplan-Meier-Analyse geführt hat; Teil 1

Mutation im Bereich der Pore oder C-Loops vs. Rest	Zeit	Status	Überlebenstabelle		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt				
			Schätzer	Standardfehler			
Pore & C-Loops	1	,000	asymptomatisch	.	.	0	29
	2	,000	asymptomatisch	.	.	0	28
	3	2,000	symptomatisch	,964	,035	1	27
	4	3,000	symptomatisch	.	.	2	26
	5	3,000	symptomatisch	,893	,058	3	25
	6	4,000	symptomatisch	,857	,066	4	24
	7	4,000	asymptomatisch	.	.	4	23
	8	5,000	symptomatisch	.	.	5	22
	9	5,000	symptomatisch	,783	,079	6	21
	10	6,000	symptomatisch	,745	,083	7	20
	11	7,000	asymptomatisch	.	.	7	19
	12	7,000	asymptomatisch	.	.	7	18
	13	8,000	symptomatisch	,704	,088	8	17
	14	9,000	symptomatisch	,663	,092	9	16
	15	11,000	symptomatisch	.	.	10	15
	16	11,000	symptomatisch	,580	,098	11	14
	17	11,000	asymptomatisch	.	.	11	13
	18	12,000	symptomatisch	,535	,100	12	12
	19	14,000	asymptomatisch	.	.	12	11
	20	15,000	symptomatisch	,486	,102	13	10
	21	20,000	asymptomatisch	.	.	13	9
	22	22,000	asymptomatisch	.	.	13	8
	23	30,000	symptomatisch	,426	,106	14	7
	24	35,000	symptomatisch	,365	,107	15	6
	25	35,000	asymptomatisch	.	.	15	5
	26	42,000	symptomatisch	,292	,107	16	4
	27	44,000	asymptomatisch	.	.	16	3
	28	48,000	symptomatisch	,195	,107	17	2
	29	54,000	asymptomatisch	.	.	17	1
	30	55,000	symptomatisch	,000	,000	18	0
Rest	1	,000	asymptomatisch	.	.	0	78
	2	,000	asymptomatisch	.	.	0	77
	3	1,000	asymptomatisch	.	.	0	76
	4	4,000	symptomatisch	,987	,013	1	75
	5	4,000	asymptomatisch	.	.	1	74
	6	5,000	symptomatisch	.	.	2	73
	7	5,000	symptomatisch	,960	,023	3	72
	8	5,000	asymptomatisch	.	.	3	71
	9	5,000	asymptomatisch	.	.	3	70
	10	6,000	symptomatisch	.	.	4	69
	11	6,000	symptomatisch	,933	,029	5	68
	12	6,000	asymptomatisch	.	.	5	67
	13	6,000	asymptomatisch	.	.	5	66
	14	7,000	asymptomatisch	.	.	5	65
	15	8,000	symptomatisch	,918	,032	6	64
	16	8,000	asymptomatisch	.	.	6	63
	17	8,000	asymptomatisch	.	.	6	62
	18	9,000	symptomatisch	.	.	7	61
	19	9,000	symptomatisch	.	.	8	60
	20	9,000	symptomatisch	.	.	9	59
	21	9,000	symptomatisch	,859	,041	10	58
	22	10,000	symptomatisch	.	.	11	57
	23	10,000	symptomatisch	,830	,045	12	56
	24	10,000	asymptomatisch	.	.	12	55
	25	10,000	asymptomatisch	.	.	12	54
	26	11,000	symptomatisch	,814	,047	13	53
	27	11,000	asymptomatisch	.	.	13	52
	28	12,000	symptomatisch	,798	,048	14	51
	29	14,000	symptomatisch	,783	,050	15	50
	30	14,000	asymptomatisch	.	.	15	49
	31	14,000	asymptomatisch	.	.	15	48
	32	14,000	asymptomatisch	.	.	15	47
	33	14,000	asymptomatisch	.	.	15	46
	34	14,000	asymptomatisch	.	.	15	45
	35	15,000	asymptomatisch	.	.	15	44
	36	15,000	asymptomatisch	.	.	15	43
	37	16,000	symptomatisch	,765	,052	16	42
	38	17,000	asymptomatisch	.	.	16	41

Mutation im Bereich der Pore oder C-Loops vs. Rest	Zeit	Status	Überlebenstabelle		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt			
			Schätzer	Standardfehler		
39	18,000	symptomatisch	.	.	17	40
40	18,000	symptomatisch	.	.	18	39
41	18,000	symptomatisch	,709	,057	19	38
42	20,000	symptomatisch	,690	,059	20	37
43	22,000	symptomatisch	.	.	21	36
44	22,000	symptomatisch	,653	,061	22	35
45	24,000	asymptomatisch	.	.	22	34
46	24,000	asymptomatisch	.	.	22	33
47	25,000	asymptomatisch	.	.	22	32
48	29,000	symptomatisch	,632	,063	23	31
49	32,000	asymptomatisch	.	.	23	30
50	34,000	asymptomatisch	.	.	23	29
51	37,000	symptomatisch	,611	,064	24	28
52	37,000	asymptomatisch	.	.	24	27
53	38,000	symptomatisch	.	.	25	26
54	38,000	symptomatisch	.	.	26	25
55	38,000	symptomatisch	.	.	27	24
56	38,000	symptomatisch	,520	,069	28	23
57	38,000	asymptomatisch	.	.	28	22
58	38,000	asymptomatisch	.	.	28	21
59	39,000	asymptomatisch	.	.	28	20
60	39,000	asymptomatisch	.	.	28	19
61	40,000	symptomatisch	.	.	29	18
62	40,000	symptomatisch	,465	,072	30	17
63	42,000	symptomatisch	,438	,072	31	16
64	42,000	asymptomatisch	.	.	31	15
65	44,000	asymptomatisch	.	.	31	14
66	48,000	symptomatisch	.	.	32	13
67	48,000	symptomatisch	,375	,074	33	12
68	49,000	asymptomatisch	.	.	33	11
69	50,000	asymptomatisch	.	.	33	10
70	56,000	symptomatisch	.	.	34	9
71	56,000	symptomatisch	,300	,076	35	8
72	59,000	symptomatisch	,263	,075	36	7
73	60,000	symptomatisch	,225	,073	37	6
74	61,000	symptomatisch	,188	,070	38	5
75	62,000	symptomatisch	,150	,065	39	4
76	64,000	symptomatisch	,113	,059	40	3
77	66,000	asymptomatisch	.	.	40	2
78	67,000	asymptomatisch	.	.	40	1
79	69,000	symptomatisch	,000	,000	41	0

Tabelle L: Angaben zur Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Zeit in Abhängigkeit der Lokalisation der Mutation; bei n=1 fehlen jegliche Datumsangaben, was zum Ausschluss aus der Kaplan-Meier-Analyse geführt hat; Teil 2

