

Ilhan Aslan

Dr. med.

Ventrikuläre Repolarisationsveränderungen bei Patienten mit Long-QT-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung des T-Wellen-Alternans

Geboren am 19.12.1975 in Böblingen

Reifeprüfung am 27.06.1995 in Böblingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 bis SS 2002

Physikum am 10.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 21.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. H.E. Ulmer

Das Long-QT Syndrom (LQTS) mit seinen Subgruppen, dem autosomal-dominant vererbten Romano-Ward-Syndrom und dem autosomal-rezessiven Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom, ist in den letzten Jahren immer detaillierter als eine relativ heterogene Manifestation genetisch determinierter Ionenkanalerkrankungen der myokardialen Zellmembranen aufgeschlüsselt worden. Wenngleich allen so zusammengefassten Ionenkanaldefekten relativ ähnliche klinische Symptome zugeordnet werden können, treten bei der Identifizierung der Patienten zum Teil erhebliche Probleme auf. Darüber hinaus finden sich große Unterschiede bezüglich des potentiellen Risikos, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen mit Synkopen oder plötzlichem Herztod zu erfahren. Neben dem elektrokardiographischen Merkmal einer überwiegend pathologischen Verlängerung der Repolarisation - der verlängerten QT-Zeit - werden verschiedene, inkonstante pathologische Muster der T-Wellenmorphologie im Oberflächensignal vorgefunden. Eine für das LQTS typische Auffälligkeit des EKG ist ein T-Wellen Alternans (TWA). Hierbei werden alternierend – meist in einer 1:1 Periodik – T-Wellen mit zwei verschiedenen Mustern generiert. Diese T-Wellen *Cluster* unterscheiden sich voneinander in Amplitude und Latenz. TWA wird als seltenes Phänomen eingestuft, dessen Nachweis in entsprechendem klinischen Kontext für das Vorliegen eines Ionenkanaldefektes pathognomonisch ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz von TWA in digitalen 12-Kanal Langzeit-EKG analysiert und nach triggernden Mustern des Auftretens in den, den TWA-Episoden vorausgehenden EKG Abschnitten gesucht. Dabei wurde, von Ergebnissen tierexperimenteller Arbeiten stimuliert, die Hypothese geprüft, ob ein schneller Herzfrequenzwechsel mit z. B. inkrementellem Anstieg der Herzfrequenz als Trigger für TWA Episoden vorlag.

Digitale 12-Kanal LZ-EKG von 24 LQTS Patienten (alle zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Propranolol therapiert) und 14 LZ-EKG von gesunden Probanden wurden nach TWA-Episoden systematisch durchsucht. Die Analyse erfolgte interaktiv am Monitor einer Workstation mit einem Programm, welches u. a. ermöglichte, eine prädeterminierte Anzahl von unmittelbar aufeinander folgenden Herzzyklen superpositioniert darzustellen. Zusätzlich

wurde im Programm eine 13. *RMS*-Ableitung aus den aufgezeichneten 12 EKG-Ableitungen errechnet, um eine möglichst komplette Signalrepräsentanz zu gewährleisten. Nach der Identifizierung von TWA-Sequenzen wurden jeweils der Beginn und die Dauer der TWA-Episoden gemessen und nachfolgend graphisch und statistisch untersucht.

Zur Qualifizierung wurde in 3 Kategorien parametrisiert:

- a) Langsam-Schnell-Muster (Typ 1),
- b) Schnell-Langsam-Muster (Typ 2),
- c) Keine-Veränderung-Muster (Typ 3).

Weiterhin wurde ein statistischer Vergleich der Herzfrequenzen innerhalb der TWA Episoden mit den durchschnittlichen Herzfrequenzen vorgenommen.

Insgesamt wurden 553 TWA Episoden bei 15/24 LQTS Patienten dokumentiert. Bei den gesunden Probanden fanden sich keine TWA Episoden. Ein Bruder eines LQT3 Patienten, bei dem die SCN5A Mutation nicht nachgewiesen wurde, hatte TWA-Episoden bei allerdings nicht verlängerter QT-Zeit.

Im Gesamtergebnis dieser Studie zeigt sich, dass das Auftreten von TWA Episoden weniger als bisher postuliert von plötzlichen Herzfrequenzsteigerungen abhängt. Nur etwa 25 % aller registrierten TWA Episoden zeigten ein Herzfrequenzverhalten mit einem Muster vom Typ 1. Der Grossteil der Episoden – insgesamt 65 % – zeigten dagegen keine statistisch signifikanten Veränderungen im Herzfrequenzverhalten vor dem Beginn der TWA: Muster Typ 3.

Im Vergleich zur durchschnittlichen Herzfrequenz waren die Herzfrequenzen während der entsprechenden TWA Episoden – bei 8/15 TWA positiven Patienten im Mittel niedriger. Während bei den anderen 7/15 TWA positiven Patienten, die Herzfrequenzen innerhalb der TWA Episoden höher waren. Korrelationen in Bezug auf die Ergebnisse der Mutationsanalysen konnten wegen der geringen Anzahl positiv genotypisierter Patienten nicht erfolgen.

Im Follow-Up starben 2 der TWA positiven LQTS Patienten an plötzlichem Herztod. Beide Patienten wiesen ausgeprägte TWA-Episoden auf.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit der Überprüfung von LQTS Patienten bezüglich TWA. Es fanden sich im untersuchten Kollektiv weitaus mehr TWA-Episoden als erwartet. Die Bedeutung von TWA als Marker von Ionenkanaldefekten erscheint für die Identifizierung von Patienten mit grenzwertiger QT-Zeiten bislang unterschätzt. Der Schweregrad der TWA-Episoden scheint den Grad der elektrophysiologischen Imbalance abzubilden. Wünschenswert wäre ein zuverlässiges Screeningverfahren von Patienten mit Verdacht auf LQTS. Dies erfordert jedoch automatische Erkennungsalgorithmen in LZ-EKG Systemen, die bislang aufgrund technisch nicht ausreichender Voraussetzungen noch nicht existieren. Bis dahin bleiben aufwendige manuelle Analysen erforderlich, um Patienten mit potentiell höherem Risiko rechtzeitig zu identifizieren und adäquaten Behandlungsverfahren zuführen zu können.