

Die Epilepsie als potenziell tödliches familiäres rhythmogenes Syndrom

Dagmar I. Keller

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,
UniversitätsSpital Zürich

Fallbeschreibung

Ein 55-jähriger Patient wurde uns zur kardiologischen Abklärung aufgrund einer Synkope beim Gehen als Erstereignis zugewiesen. Bis auf eine mit ACE-Antagonisten behandelte arterielle Hypertonie lagen keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vor. Zusätzliche Medikamente wurden nicht eingenommen. Der internistische und neurologische Status waren unauffällig. Echokardiografisch konnte eine strukturelle Herzerkrankung ausgeschlossen werden, die Ergometrie war ebenfalls unauffällig. Das EKG ist abgebildet.

Die vertiefte Anamnese ergab die Diagnose einer Epilepsie in der Kindheit. Der Patient erlitt jeweils morgens beim Aufstehen – nachdem der Wecker geklingelt hatte – einen kurzen epileptischen Anfall, von dem er sich rasch und vollständig erholte. Im Alter von 18 Jahren sistierten die epileptischen Anfälle, es wurde nie eine antiepileptische Therapie durchgeführt. EEG-Daten lagen nicht vor.

Aus der Familienanamnese geht hervor, dass die Tochter – ebenfalls an Epilepsie leidend – im Alter von 14 Jahren an einem plötzlichen Herztod (sudden cardiac death, SCD) verstarb. Auch der 25-jährige Sohn leidet an Epilepsie – mit den gleichen Symptomen wie der Vater – und nimmt Tegretol ein. Die EEG zeigten unspezifische Veränderungen.

Wo liegt der diagnostische Schlüssel?

Dieser liegt im 12-Ableitungs-Ruhe-EKG (Abbildung). Es zeigt einen normokarden Sinusrhythmus, eine Indifferenzachse, eine normale PQ-Zeit und eine verlängerte QTc-Zeit von 525 ms. Auffällig ist die T-Wellen-Morphologie, am besten zu sehen in Ableitung V4: Die T-Welle weist eine niedrige Amplitude auf und zeigt einen isoelektrisch positiven Doppelgipfel (double notch) (Pfeile).

Aufgrund dieses EKG kann die Diagnose eines Long-QT-Syndroms (LQTS) gestellt werden.

Diskussion

Das LQTS ist charakterisiert durch eine Repolarisationsstörung mit verlängertem korrigiertem QT-Intervall (QTc) auf dem 12-Ableitungs-Ruhe-EKG. Als verlängerte korrigierte QTc-Zeit gelten für Frauen > 460–470 ms, für Männer > 450 ms. Klinisch manifestiert sich das LQTS durch polymorphe ventrikuläre Tachykardien (TdP), welche zu Synkopen oder SCD führen können (1).

Die Diagnose eines LQTS wird gestellt durch die QTc-Verlängerung und ein kardiales Ereignis wie eine Synkope, wie sie beim Patienten vorliegt, oder ein (überlebter) SCD.

Das LQTS ist ein hereditäres rhythmogenes Syndrom. Die am häufigsten vorkommende autosomal-dominante Form wird als Romano-Ward-Typ bezeichnet, die seltenere autosomal-rezessive Form als Jervell-Lange-Nielsen-Typ. Aktuell sind 13 autosomal-dominante Formen bekannt sowie zwei autosomal-rezessive. In zirka 95 Prozent aller Fälle liegen die Typen 1, 2 oder 3 vor.

Das Gen *KCNQ1*, verantwortlich für das LQTS Typ 1, kodiert die α -Untereinheit des kardialen Kaliumkanals. Mutationen in *KCNQ1* führen zu einem Funktionsverlust der langsam aktivierenden Komponente des Kanals (IKs). Mutationen im Gen *KCNH2* führen zu LQTS Typ 2 und zu einem Defekt der schnell aktivierenden Komponente des kardialen Kaliumkanals (IKr). Das Gen *SCN5A* kodiert den späten kardialen Natriumkanal I_{Na}, wobei Mutationen zu einer Überfunktion des Kanals und zu LQTS Typ 3 führen.

Aufgrund dieser grossen genetischen Heterogenität des LQTS ist nicht nur die QTc-Zeit auf dem EKG verlängert. Die Unter- oder Überfunktion der einzelnen mutierten Ionenkanäle zeigt sich auch in einer unterschiedlichen T-Wellen-Morphologie. Beim LQTS Typ 1 ist die T-Welle breit; eine T-Wellen-Morphologie mit Doppelgipfel (*double notch*) mit niedriger T-Wellen-Amplitude ist kennzeichnend für das LQTS Typ 2; eine sehr spät auftretende T-Welle mit unterschiedlicher T-Wellen-Morphologie ist charakteristisch beim LQTS Typ 3 (2).

Warum «epileptische Anfälle» nach dem Klingeln des Weckers?

Die Synkope beim Patienten ist wahrscheinlich durch eine kurze selbstlimitierende TdP aufgrund des LQTS Typ 2 bedingt. Bei den LQTS-Typen 1 bis 3 können spezifische Trigger Synkopen und maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen auslösen. Beim LQTS Typ 1 ist es Sport (Schwimmen); beim LQTS Typ 2 sind es auditive

Stimuli, wie das Klingeln eines Weckers oder Telefons; beim LQTS Typ 3 lösen Ruhe (Bradykardie) und emotionaler Stress Rhythmusstörungen aus (3).

Aus der Anamnese geht hervor, dass der Patient jeweils nach dem Klingeln des Weckers «epileptische Anfälle» erlitt. Also liegt bei einem im EKG bestätigten LQTS Typ 2 ein typischer, auditiver Trigger für das Auftreten von malignen Rhythmusstörungen vor. Somit müssen die «epileptischen Anfälle» als hämodynamisch wirk-

same ventrikuläre Rhythmusstörungen gewertet werden. Die retrospektive Analyse vom EKG der Tochter zeigt ebenfalls den Phänotyp eines LQTS Typ 2. Somit muss angenommen werden, dass die Tochter an einer malignen ventrikulären Rhythmusstörung im Rahmen des LQTS verstarb und nicht an einem komplizierten epileptischen Anfall. In der genetischen Analyse konnte eine Mutation im Gen *KCNH2*, verantwortlich für das LQTS Typ 2, identifiziert und genetisch bestätigt werden. Im Familienscreening wies der Sohn, welcher an Epilepsie leidet, ebenfalls ein LQTS Typ 2 im EKG auf. Dem Patienten und dessen Sohn wurde ein Cardioverter Defibrillator (ICD) zur Verhinderung des SCD implantiert.



Abbildung: Der diagnostische Schlüssel liegt im 12-Ableitungs-Ruhe-EKG. Dieses zeigt einen normokarden Sinusrhythmus, eine Indifferenzachse, eine normale PQ-Zeit und eine verlängerte QTc-Zeit von 525 ms. Auffällig ist die T-Wellen-Morphologie, am besten zu sehen in Ableitung V4.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Dagmar I. Keller
 FMH Innere Medizin und Kardiologie
 Leitende Ärztin
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
 Rämistrasse 100
 8091 Zürich
 E-Mail: Dagmar.Keller@usz.ch

Literaturverzeichnis:

1. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. *Circulation* 1993; 88: 782–4.
2. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. *Circulation* 1995; 92: 2929–34.
3. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. *Circulation* 2001; 103: 89–95.