

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Genetik von Herzkerkrankungen (IfGH)
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr
im Department für Kardiologie und Angiologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

EKG-Veränderungen bei Patienten mit Brugada-Syndrom

INAUGURAL – Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Eva Maria Pech

aus Münster

2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

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

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Cornelius Faber

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Genetik von Herzkerkrankungen (IfGH)
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr
im Department für Kardiologie und Angiologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Referent: Univ.- Prof. Dr. med. Eric-Schulze-Bahr
Koreferent: Univ.- Prof. Dr. rer. nat. Cornelius Faber

ZUSAMMENFASSUNG

EKG-Veränderungen bei Patienten mit Brugada-Syndrom

Pech
Eva Maria

Das Brugada-Syndrom ist eine angeborene, arrhythmogene Ionenkanal-Erkrankung, die durch spezifische EKG-Veränderungen (ST-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen) charakterisiert ist und mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit wurden 12-Kanal-EKGs von insgesamt 78 Patienten mit Brugada-Syndrom computer-gestützt vermessen. Pro Patient wurden 52 EKG-Parameter erhoben, weitere 39 Parameter sind berechnet worden. Schwerpunkte in der Analyse der EKG-Veränderungen lagen in der Ermittlung von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen sowie in der Verwendbarkeit nicht-invasiver (EKG-) Parameter zur Risikostratifizierung. Insbesondere stand auch die QT-Zeit im Mittelpunkt des Interesses, da Fälle mit einem phänotypischen Overlap von Brugada- und Short-QT-Syndrom beschrieben wurden. Epidemiologisch wurden die Geschlechterverteilungen sowie der genetische Untersuchungsbefund näher betrachtet.

Von 78 Patienten hatten fünf Patienten eine verkürzte QT_c -Zeit. Die Herzfrequenz lag mit $43-53 \text{ min}^{-1}$ im bradykarden Bereich, so dass bei diesen Patienten ein phänotypischer Overlap mit dem Short-QT-Syndrom diskutiert werden kann. Als nicht-invasive Risikomarker wurden statistisch signifikante Ergebnisse für das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und den $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotienten ermittelt, nicht jedoch für die QRS-Dauer, QT-Dispersion und die $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion. Patienten mit einer Anamnese für lebensbedrohliche Arrhythmien wiesen ein signifikant längeres $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall ($p = 0,017$) und einen signifikant längeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotienten ($p = 0,018$) in Ableitung V_1 auf. Der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient betrug bei Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien 24% im Gegensatz zu 19% bei asymptomatischen Patienten und Patienten mit Synkopen. Als hilfreicher Risikomarker für das Short-QT-Syndrom wurde das JT_{peak} -Intervall bestätigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2012

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

EKG-Veränderungen bei Patienten mit Brugada-Syndrom

im Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH) im Department für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Münster unter Anleitung von Univ.- Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit 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.

Hamburg, den 29.02.2012

Meinen Eltern Gabriele und Paul-Peter Pech gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Symptomatik.....	3
1.3 Diagnostik.....	6
1.4 Genetik und Pathophysiologie.....	10
1.5 Differentialdiagnosen.....	15
1.6 Risikostratifikation, Prognose und Therapie.....	18
2. Patienten und Methodik	25
2.1 Datenerhebung	25
2.1.1 Patientenauswahl.....	25
2.1.2 EKG-Digitalisierung.....	26
2.1.3 Gemessene EKG-Parameter und Methodik.....	26
2.1.4 Berechnete EKG-Parameter.....	29
2.2 Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	33
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	33
3.1.1 Allgemeine Charakteristik.....	33
3.1.2 EKG - Diagnostik.....	34
3.1.3 Genetische Diagnostik.....	35
3.2 Ergebnisse der statistischen Auswertung	36
3.2.1 Epidemiologische Betrachtungen zur Symptomatik.....	37
3.2.1.1 Geschlechterverteilungen.....	37
3.2.1.2 Genbefund.....	39
3.2.2 Analyse von EKG-Veränderungen – gemessene Parameter.....	39
3.2.2.1 PQ-Zeit.....	39
3.2.2.2 QRS-Dauer in Ableitung V_1	41

3.2.3 Analyse von EKG-Veränderungen – berechnete Parameter	42
3.2.3.1. QT-Intervall.....	42
3.2.3.1.1 QT-Verlängerung	44
3.2.3.1.2 QT-Verkürzung und JT_{peak} -Intervall	45
3.2.3.1.3 QT-Dispersion.....	50
3.2.3.2 $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion.....	51
3.2.3.3 Quotient $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall/QT-Zeit	53
4. Diskussion	56
4.1 Epidemiologische Aspekte.....	56
4.2 Analyse der EKG-Veränderungen – gemessene Parameter	60
4.2.1 PQ-Zeit	60
4.2.2 QRS-Dauer	60
4.3 Analyse der EKG-Veränderungen – berechnete Parameter	63
4.3.1 QT-Intervall	63
4.3.2 $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ /QT-Quotient.....	69
4.4 Zusammenfassung und Ausblick	74
5. Abbildungs-/Tabellenverzeichnis	77
5.1 Abbildungen	77
5.2 Tabellen.....	78
6. Abkürzungsverzeichnis.....	80
7. Literaturverzeichnis.....	81
8. Danksagung.....	95
9. Lebenslauf.....	96
10. Anhang.....	97

1. Einleitung

Das Brugada-Syndrom wurde erstmals 1992 von den Brüdern Pedro und Josep Brugada beschrieben (Brugada, Brugada 1992): bei acht Patienten traten charakteristische EKG-Veränderungen in der Form eines atypischen Rechtsschenkelblockbildes und einer ST-Streckenerhöhung in den rechtspräkordialen Ableitungen (V₁-V₃) auf. Dieses EKG-Muster war assoziiert mit dem Auftreten von Synkopen oder einem überlebten plötzlichen Herztod insbesondere bei jungen und ansonsten gesunden Personen, ohne dass jedoch eine zugrunde liegende strukturelle Herzerkrankung gefunden werden konnte. Auslöser für die Synkopen waren schnelle polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien oder Kammerflimmern.

Seitdem sind weltweit viele derartige Fälle beschrieben worden und diese „neue klinische Entität“ war bald als Hauptursache für den plötzlichen Herztod angesehen. Immer neue Veröffentlichungen befassten sich mit dem Thema und verdeutlichten die klinischen, genetischen, zellulären und molekularen Aspekte dieser Krankheit (Antzelevitch et al. 2002). Der Begriff *Brugada-Syndrom* wurde jedoch erst während einer kardiologischen Konferenz zum Thema des plötzlichen Herztodes im Juli 1995 in Aalst, Belgien, geprägt (Gussak, Bjerregaard 2005a).

2002 wurde ein erster Consensus Report veröffentlicht, der sich mit den diagnostischen Kriterien des Syndroms befasste. Eine zweite Consensus Konferenz wurde im September 2003 durchgeführt, welche die diagnostischen Kriterien weiter ausarbeitete und Schemata zur Risikostratifizierung sowie therapeutische Richtlinien vorschlug.

1.1 Epidemiologie

Das Brugada-Syndrom manifestiert sich meist im Erwachsenenalter. Mittleres Alter des plötzlichen Herztodes ist 41±15 Jahre, das Manifestationsalter schwankt jedoch zwischen 2 und 84 Jahren. Ungefähr 80% der betroffenen Personen sind männlich (Probst et al. 2005). Männer zeigen nach Brugada et al. auch häufiger Symptome als Frauen (noch unveröffentlichte Studie, vorgestellt in (Brugada et al. 2009)). Kinder werden häufig während Fieberepisoden symptomatisch (s.u.) (Probst et al. 2007).

Es wird angenommen, dass mindestens 4% aller plötzlichen Todesfälle und 20% der plötzlichen Todesfälle bei Patienten ohne strukturelle Herzveränderungen auf das Brugada-Syndrom zurückzuführen sind (Antzelevitch et al. 2005a).

Da EKG-Veränderungen im Rahmen des Brugada-Syndroms auch nur intermittierend auftreten können (Wilde 2005) (vgl. auch 1.1.2), lässt sich die Prävalenz nur schwer abschätzen.

In den 80er Jahren fiel in den USA eine besonders hohe Inzidenz des plötzlichen Herztodes unter jungen, vornehmend männlichen, südostasiatischen Einwanderern auf (Centers for Disease Control (CDC) 1981). Bei allen trat der plötzliche Herztod nachts während des Schlafens auf. Dieses Syndrom, das nun als „Sudden unexplained (nocturnal) death syndrome“ (SU(N)DS) bekannt wurde, ist in Asien bereits seit Jahren unter der einheimischen Bevölkerung verbreitet. Es wurde das erste Mal 1917 in medizinischer Literatur aus den Philippinen beschrieben (Sugai 1959). Hier war SUNDS unter *bangungut* (erwachen und seufzen im Schlaf) bekannt. *Pokkuri* (plötzliches unerwartetes Todesphänomen) lautete der Name in Japan, wo SUNDS zuerst 1959 erwähnt wurde, und *Lai Tai* (Tod im Schlaf) im Nordosten Thailands. 1997 zeigte Nademanee, dass die Erkrankung *Lai Tai* ähnliche EKG-Veränderungen wie das Brugada-Syndrom verursacht (Nademanee et al. 1997). 2002 zeigten Vatta et al., dass SUNDS und das Brugada-Syndrom phänotypisch, genetisch und funktionell dieselbe Erkrankung darstellen (Vatta et al. 2002).

Dementsprechend ist die Prävalenz in asiatischen Ländern, in denen das Syndrom endemisch vorkommt, mit 12-58/10.000 Einwohnern (Miyasaka et al. 2001) wesentlich höher als in den USA und europäischen Ländern (Greer, Glancy 2003, Hermida et al. 2000), wo insgesamt eine Prävalenz von 5/10.000 Einwohnern angenommen wird (Antzelevitch et al. 2005a). Insbesondere in endemischen Gebieten ist das Brugada-Syndrom bei jungen, herzgesunden Männern nach Autounfällen eine relevante Todesursache (Nademanee et al. 1997).

Zusätzlich erschwerend bei der Abschätzung der Prävalenz ist die Tatsache, dass es sich bei dem Brugada-Syndrom noch um ein relativ „junges“ Syndrom handelt. Mit zunehmender diagnostischer Sicherheit müssten sich genauere und eventuell höhere Werte erheben lassen, da immer mehr Krankheitsfälle erkannt werden, die zuvor nicht erkannt worden sind.

1.2 Symptomatik

Patienten mit Brugada-Syndrom fallen durch Synkopen mit Neigung zu ventrikulären Tachyarrhythmien auf und sind ansonsten strukturell herzgesund. Im Oberflächen-EKG zeigen sich ST-Hebungen in den rechtspräkordialen Ableitungen (V_1 - V_3) in Kombination mit einem atypischen Rechtsschenkelblock. Diese EKG-Veränderungen sind jedoch inkonstant und treten variabel auf – das heißt, sie können sich sowohl in ihrem zeitlichen Auftreten als auch in ihrer Ausprägung verändern (Wilde 2005). Das Erscheinen der ST-Hebung ist provozierbar (Brugada et al. 2000) (vgl.1.3). Es werden drei verschiedene EKG-Muster unterschieden (Wilde et al. 2002a, Wilde et al. 2002b). Hierauf soll jedoch im folgenden Kapitel zur Diagnostik genauer eingegangen werden.

Bei 80% der Patienten führen selbstterminierende polymorphe ventrikuläre Tachykardien oder selbstterminierende Episoden von Kammerflimmern zu rezidivierenden Synkopen, die häufig einem plötzlichen Herztod vorausgehen (Wilde 2005, Priori et al. 2000, Bjerregaard et al. 1994). Bei der Untersuchung von gespeicherten EKGs in ICDs konnte bei zwei Dritteln der dokumentierten Episoden von Kammerflimmern vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen identifiziert werden, die immer in gleicher Art und Weise auftraten und in ihrer Morphologie den vorzeitigen ventrikulären Extrasystolen beim Auftreten von Kammerflimmern ähneln (Kakishita et al. 2000).

Ebenso variabel wie die EKG-Veränderungen scheint die symptomatische Ausprägung zu sein, die von asymptomatischen Patienten über rezidivierende Synkopen bis zum (überlebten) plötzlichen Herztod reicht. Dies lässt vermuten, dass verschiedene modulierende Faktoren die Symptomatik beeinflussen.

Der plötzliche Herztod und Arrhythmien treten meist nachts während des Schlafens oder in den frühen Morgenstunden auf (Antzelevitch et al. 2005a, Matsuo et al. 1999) (vgl. Abb.1).

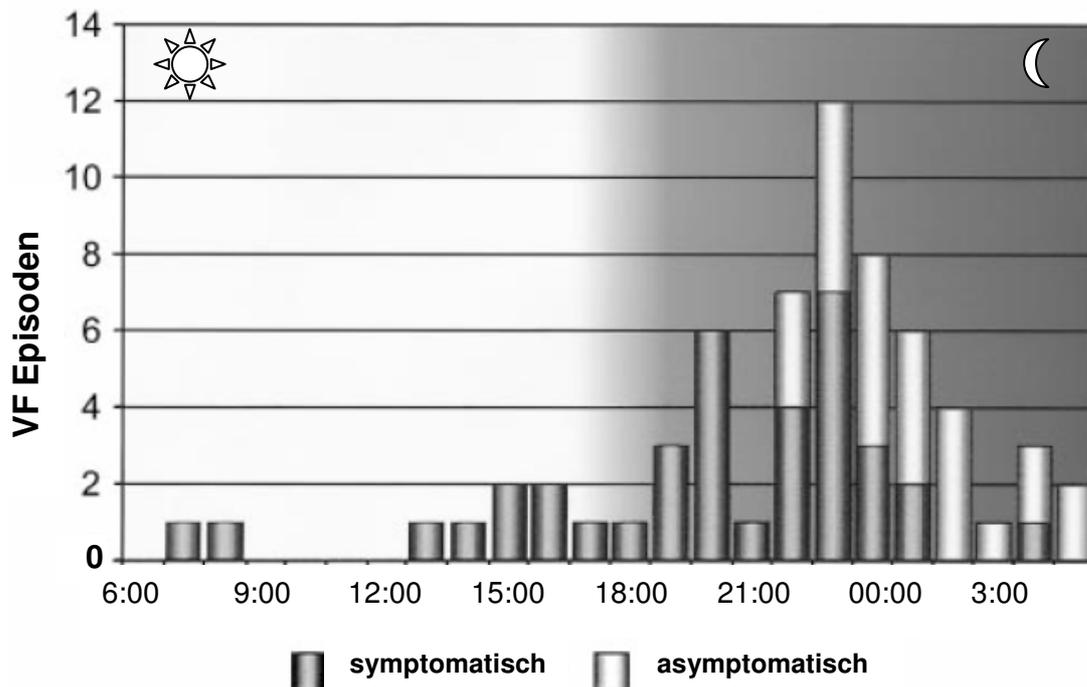


Abb. 1: Zirkadianes Muster der Kammerflimmer-Episoden bei Patienten mit Brugada-Syndrom. Bei 19 thailändischen SU(N)DS-Patienten mit Brugada-Syndrom konnte durch eine ICD-Abfrage eine nächtliche Zunahme der VF-Episoden festgestellt werden (zitiert nach Antzelevitch et al. 2005a).

Dies lässt auf eine zirkadiane Abhängigkeit schließen und ist höchstwahrscheinlich mit dem zu diesem Zeitpunkt erhöhten Vagotonus zu erklären (Mizumaki et al. 2004). In elektrophysiologischen Untersuchungen ist festgestellt worden, dass durch einen erhöhten Vagotonus, ebenso wie durch akute β -Blockade, die Entstehung von Kammerflimmern begünstigt wird (Kasanuki et al. 1997). Somit scheint in der nächtlichen Arrhythmogenese des Brugada-Syndroms dem Sympatho-vagalen-Gleichgewicht eine bedeutende Rolle zuzukommen, wie zum Beispiel auch die Arbeit von Litovsky und Antzelevitch belegt (Litovsky, Antzelevitch 1990). Außerdem zeigten Ikeda et al., dass bei Brugada-Syndrom-Patienten nach Aufnahme von ausreichend großen Mahlzeiten – die bekannterweise die Vagusaktivität steigern - oft spontane ST-Strecken-Veränderungen beobachtet werden (Ikeda et al. 2005). Diese Art der Erhöhung des Vagotonus kann somit ebenso als Auslöser für schwere arrhythmogene Ereignisse fungieren. Nach Ikeda et al. wäre dieses Phänomen ebenfalls diagnostisch verwertbar (Ikeda et al. 2006). Hiermit übereinstimmend ist die Beobachtung des thailändischen Ministeriums für Gesundheit (Report of the Thai Ministry of Public Health 1990), dass vermehrt Personen nach der Aufnahme einer großen Portion von

klebrigem Reis (Kohlenhydraten) in der Nacht an SU(N)DS verstarben (Nimmannit et al. 1991).

Neben einem erhöhten Vagotonus können auch hypokaliämische Zustände und eine erhöhte Körpertemperatur arrhythmogene Ereignisse auslösen. So kommt zum Beispiel in einigen Gegenden von Thailand Kaliummangel endemisch vor, was eine höhere Prävalenz von SU(N)DS zufolge hat (Ikeda et al. 2006, Araki et al. 2003). Verschiedene Fallberichte zeigen, dass Brugada-ähnliche EKG-Veränderungen und Symptome wie Synkopen oder Episoden ventrikulärer Tachykardien unter erhöhten Körpertemperaturen auftraten und mit Normalisierung der Temperatur wieder verschwanden (Porres et al. 2002, Gonzalez Rebollo et al. 2000, Saura et al. 2002, Kum, Fung & Sanderson 2002). Dies ist mit einem bei höheren Temperaturen reduzierten Ionenstrom über den kardialen Natriumkanal (I_{Na}) zu erklären (vgl. 1.4 Pathophysiologie) (Antzelevitch, Brugada 2002).

Offensichtlich geht mit dem Syndrom eine erhöhte Prävalenz an supraventrikulären Arrhythmien einher: So wurde beschrieben, dass ungefähr 20% der Patienten mit Brugada-Syndrom supraventrikuläre Arrhythmien entwickeln (Morita et al. 2002). Festgestellt wurden Vorhofflimmern, AV-Reentry-Tachykardien und Wolff-Parkinson-White-Syndrom (Eckardt et al. 2001), sowie wurde über verlängerte Sinusknoten-Erholungszeiten, verlängerte sinoatriale Überleitungszeiten und atrialen Stillstand in Verbindung mit dem Brugada-Syndrom berichtet (Morita et al. 2004, Takehara et al. 2004). Zu Bedenken ist, dass bei Patienten mit einer ICD-Indikation zu Primär- oder Sekundärprophylaxe (vgl. 1.6 Therapie), die jedoch klinisch relevante atriale Arrhythmien aufweisen, dies möglicherweise zu unangemessenen ICD-Interventionen führen kann und sich somit stark auf die Compliance und Lebensqualität desjenigen auswirkt (Borggreffe et al. 2005).

Die Präsenz von Symptomen ist sehr wichtig in Bezug auf die Prognoseeinschätzung (vgl. 1.6) (Priori et al. 2002, Brugada et al. 2002).

Die Familienanamnese ist ein weiterer Punkt, der sorgfältig untersucht werden sollte. In Bezug auf den plötzlichen Herztod, insbesondere von jungen, männlichen Verwandten, lässt sich bei Brugada-Syndrom-Patienten häufig eine positive Familienanamnese eruieren (Wilde 2005).

1.3 Diagnostik

Es werden drei verschiedene Repolarisationsmuster im 12-Kanal-EKG unterschieden, wobei sich alle EKG-Veränderungen in den rechtspräkordialen Ableitungen zeigen (Wilde et al. 2002a, Wilde et al. 2002b).

	<i>Typ I</i>	<i>Typ II</i>	<i>Typ III</i>
J-Punkt-Höhe	≥2 mm	≥2 mm	≥2 mm
T-Welle	negativ	positiv oder biphasisch	positiv
ST-T-Konfiguration	schulterförmig	sattelförmig	sattelförmig
ST-Segment (terminales Ende)	allmählich abfallend	gehoben ≥1 mm	gehoben <1 mm

1 mm = 0,1 mV

Tabelle 1: Übersichtstabelle zur Einteilung der Repolarisationsmuster beim Brugada-Syndrom (zitiert nach Wilde et al. 2002b).

Typ I ist diagnostisch beweisend und zeichnet sich durch eine abfallende, schulterförmige ST-Strecken-Hebung von mehr als 2 mm (0,2 mV) gefolgt von einer negativen T-Welle aus (Vgl. Abb.2). Für eine sichere Diagnose des Brugada-Syndroms sollte dieses Typ-I-Repolarisationsmuster in mehr als einer der Brustwandableitungen V₁-V₃ vorliegen. Das Typ-I-EKG kann entweder in Ruhe oder nach medikamentöser Provokation mit Natriumkanalblockern auftreten (s.u.) (Antzelevitch et al. 2005a).

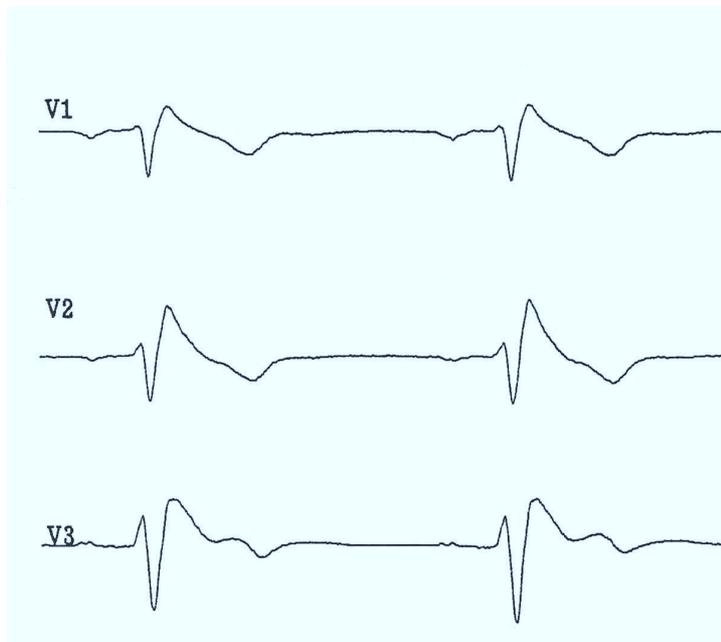


Abb.2: Beispiel-EKG für ein Brugada-Syndrom Typ I (eigenes Patientenkollektiv).

Die Arbeitsgruppe um Richter et al. stellt die Forderung nach dem Nachweis der Veränderungen in mehr als einer der rechtspräkordialen Brustwandableitungen in Frage. In dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv wiesen Patienten mit Veränderungen in nur einer Brustwandableitung keinen Unterschied bezüglich Symptomatik und Outcome im Vergleich zu Patienten mit Veränderungen in mehr als einer Ableitung auf (Richter et al. 2010).

Allerdings ist die Diagnose eines Brugada-Syndroms, gemäß der Definition des Begriffs „Syndrom“ als Gesamtheit aller Merkmale bzw. Symptome einer Erkrankung, erst zu stellen, wenn diese EKG-Veränderungen in Verbindung mit einem der folgenden Symptome auftritt (Antzelevitch et al. 2005a):

→ dokumentierte ventrikuläre Arrhythmien

VF, polymorphe VT, induzierbare VT in der Elektrophysiologischen Untersuchung (s.u.).

→ eine positive Familienanamnese

für den plötzlichen Herztod bei Verwandten unter 45 Jahren, sowie schulterförmige EKG-Veränderungen bei Angehörigen.

→ Arrhythmie-bedingte Symptome

Synkopen, nächtliche agonale Atmung

Weiterhin gilt der Nachweis einer mit dem Syndrom kompatiblen Mutation als zusätzliches Kriterium für eine definitive Diagnose (vgl. Kapitel 1.1.4 Genetik und Pathophysiologie).

Treten die oben beschriebenen EKG-Veränderungen ohne klinische Symptome auf, ist dies zunächst nur als *Brugada-EKG* zu bezeichnen.

Ein Typ-II-EKG liegt vor, wenn die ST-Hebung eine sattelförmige Konfiguration hat: der Abgangspunkt der ST-Strecke ist mit $> 2 \text{ mm}$ ($> 0,2 \text{ mV}$) eindeutig erhöht, die ST-Strecke fällt jedoch im Verlauf kontinuierlich ab – immer mindestens 1 mm über der Nulllinie bleibend – und mündet dann in einer positiven oder biphasischen T-Welle. Typ III weist entweder eine schulter- oder eine sattelförmige ST-Streckenkonfiguration auf, insgesamt beträgt die ST-Elevation jedoch nicht mehr als 1 mm ($0,1 \text{ mV}$) (vgl. Abb. 3 und Abb.4).

Beim Typ-II- und Typ-III-EKG wird von einem „hinweisenden“ EKG gesprochen. Sie sind somit nicht diagnostisch beweisend. Dies wäre erst nach der Konversion in ein Typ-I-EKG unter Provokation mit Natriumkanalblockern der Fall (Antzelevitch et al. 2005a, Wilde et al. 2002b).

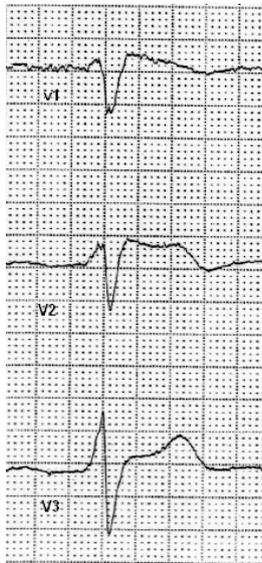


Abb. 3: Typ-II-EKG

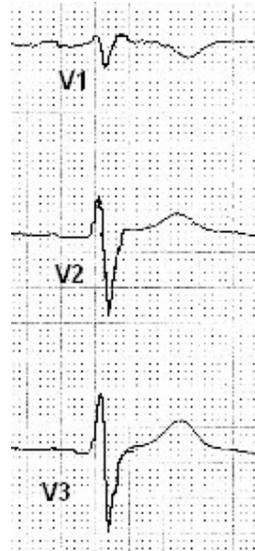


Abb.4: Typ-III-EKG

Die intravenöse Gabe von Natriumkanalblockern kann das Repolarisationsmuster verändern: die ST-Elevation tritt stärker hervor. Insbesondere Ajmalin (1mg/kg KG fraktioniert in 10 mg-Schritten im Abstand von 2 Min), Flecainid (2mg/kg KG über 10 Min) und Procainamid (10mg/kg KG über 10 Min) konnten hierbei erfolgreich eingesetzt werden (Brugada et al. 2000). Der Test findet unter EKG-Monitoring und CPR-Bereitschaft statt und sollte beendet werden, wenn sich ein Typ-I-EKG ausbildet, sich die ST-Hebung um mehr als 2 mm erhöht, vorzeitige ventrikuläre Extrasystolen oder Arrhythmien beobachtet werden oder sich der QRS-Komplex stark verbreitert (>130%) (Antzelevitch et al. 2005a, Wilde 2005). Dies spielt eine Rolle bei beobachteten Typ-II- und Typ-III-EKGs, als auch bei Patienten mit bisher unauffälligen EKGs, bei denen jedoch eine hinweisende Symptomatik oder Familienanamnese vorliegt, da die EKG-Veränderungen dynamisch auftreten und häufig verborgen sind. In diesen Fällen werden wiederholte EKG-Registrierungen und wiederholte medikamentöse Provokationen empfohlen, um ein Typ-I-EKG zu detektieren. Bei Patienten mit bereits vorhandenem Typ-I-EKG ergibt sich durch den Test keine zusätzliche diagnostische Aussage (Wilde 2005, Wilde et al. 2002a). Die Sensitivität

des Tests liegt laut Priori et al. bei 71% - im Vergleich mit der Genanalyse als Goldstandard (Priori et al. 2002).

Das Vorliegen eines Rechtsschenkelblockbildes wurde initial als Teil des Syndroms angesehen (Brugada, Brugada 1992). Mittlerweile ist bekannt, dass das Rechtsschenkelblockbild häufig durch den erhöhten Anfangspunkt der ST-Strecke imitiert wird und somit genau überprüft werden sollte, ob wirklich ein Block vorliegt: die Diagnose eines RSB setzt breite terminale S-Zacken in I, aVL, V₅/V₆ voraus (Wilde 2005).

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist das Platzieren der rechtspräkordialen EKG-Elektroden V₁ und V₂ in einem höheren Intercostalraum (2./3. ICR). Bei einigen Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Brugada-Syndrom besteht, erhöht dies die Sensitivität des EKGs den Brugada-Phänotyp zu demaskieren oder in Form eines Typ-I-EKGs zu bestätigen (Shimizu et al. 2000, Sangwatanaroj et al. 2001, Nakazawa et al. 2004). Dies ist durch die unmittelbare Nähe zum rechtsventrikulären Ausflusstrakt zu erklären, dem in der elektrophysiologischen Entstehung der EKG-Veränderungen besondere Bedeutung zukommt (vgl. 1.4 Pathophysiologie). Miyamoto et al. stellten fest, dass Typ-I-EKGs, die mit höher geklebten Elektroden aufgezeichnet wurden, eine ähnliche Prognose in Bezug auf folgende kardiale Ereignisse hatten wie Typ-I-EKGs aufgezeichnet im gewöhnlichen Intercostalraum (Miyamoto et al. 2007).

Die Elektrophysiologische Untersuchung (EPU/EPS = Electrophysiological Study) ist hilfreich für die Prognoseeinschätzung, kann aber auch diagnostisch eingesetzt werden. Wilde et al. schlagen im Consensus Report zu Diagnosekriterien beim Brugada-Syndrom folgendes Stimulationsprotokoll vor: zwei Stimulationsorte (an der rechtsventrikulären Herzspitze und am rechtsventrikulären Ausflusstrakt) mit mindestens drei Zykluslängen (600, 430 und 330 ms) und 1, 2, und 3 Extrastimuli mit einem kleinstmöglichen gekoppelten Intervall von 200 ms (Wilde et al. 2002b). In 50-70% der Patienten können dauerhafte ventrikuläre Arrhythmien induziert werden (Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardien) (Priori et al. 2002, Brugada et al. 2003, Morita et al. 2003, Eckardt et al. 2002).

Es wird diskutiert in wie weit die Induzierbarkeit zur Prognosevorhersage von Nutzen ist. Empfohlen wird eine komplette EPU bei allen symptomatischen Patienten. Umstritten ist die Anwendung bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod (Wilde

et al. 2002b). Nach Brugada et al. sollte eine EPU auch bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden, da die Induzierbarkeit von Kammerflimmern Patienten mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende kardiale Ereignisse anzeigt (Brugada et al. 2003). Priori et al. und Eckardt et al. haben jedoch bei ihren Untersuchungen herausgefunden, dass die EPU nicht hilfreich ist, Patienten mit einem erhöhten Risiko für arrhythmogene Ereignisse zu identifizieren (Priori et al. 2002, Eckardt et al. 2005). Aus diesem Grund empfiehlt die Arbeitsgruppe des Consensus Reports asymptotische Patienten mit einer positiven Familienanamnese bezüglich des plötzlichen Herztodes ebenfalls per EPU zu überprüfen. Fraglich sei jedoch der Nutzen für asymptotische Patienten mit negativer Familienanamnese (Wilde et al. 2002b). Unterstützend bei der Diagnosestellung kann außerdem eine molekulargenetische Analyse sein – dazu mehr im folgenden Kapitel.

1.4 Genetik und Pathophysiologie

Das Brugada-Syndrom ist genetisch determiniert und wird zum einen autosomal-dominant vererbt, aber weitaus häufiger ist die sporadische Vererbung (60-70%) (Schulze-Bahr et al. 2003).

Das erste Gen, das ursächlich identifiziert werden konnte, ist SCN5A, welches für die α -Untereinheit des kardialen Natriumkanals kodiert (Chen et al. 1998). Mittlerweile sind über 100 verschiedene Mutationen in diesem Gen gefunden worden (einsehbar unter: <http://www.fsm.it/cardmoc>). Meist handelt es sich um *Loss-of-function* Mutationen, die letztendlich zu einem reduzierten Natriumstrom [I_{Na}] an der Herzmuskelzelle führen:

- (1) durch einen Expressionsfehler des Natriumkanals, so dass dieser in geringer Anzahl vorliegt, oder
- (2) durch eine kinetische Fehlfunktion des Ionenkanals (Antzelevitch et al. 2005a) (Veränderung der zeit- und spannungsabhängigen Aktivierung, Inaktivierung oder Reaktivierung von I_{Na} ; vorübergehender Inaktivierungszustand des Kanals mit verlängerter Erholungsphase; beschleunigte Inaktivierung des Kanals).

Mutationen in SCN5A werden jedoch nur in 18-30% der Fälle nachgewiesen (Antzelevitch et al. 2005a).

Häufig sind die Mutationen im SCN5A-Gen mit weiteren Arrhythmien assoziiert: z.B. LQT3, cardiac conduction disease und atrialem Stillstand (Wang et al. 1995, Schott et al. 1999, Tan et al. 2001, Groenewegen et al. 2003). So führt beim LQT3 eine *Gain-of-function* Mutation in SCN5A zu dem entsprechenden Phänotyp. Interessanterweise können z.T. exakt dieselben Mutationen im SCN5A-Gen in unterschiedlichen Individuen entweder zu einem *Loss-of-function* Brugada-Phänotyp oder einem *Gain-of-function* LQT3-Phänotyp führen. Remme et al. konnten in einzelnen großen Familien einen SCN5A-bedingten überlappenden Phänotyp aus Brugada-Syndrom, LQT3 und Reizleitungsstörung nachweisen (Remme, Wilde 2008).

Eine wichtige Rolle spielen auch Polymorphismen im SCN5A-Gen, von denen bisher ungefähr 20 bekannt sind, jedoch noch genauer untersucht werden müssen (Schulze-Bahr et al. 2005).

Ein zweiter Genlocus ist 2002 auf Chromosom 3 gefunden worden (3p22-p24) (Weiss et al. 2002). 2007 konnte das dazugehörige Gen identifiziert werden (London et al. 2007): Glycerol-3-Phosphat-Dehydrogenase 1-like – GPD1L. GPD1L beeinflusst den intrazellulären Transport des neu-synthetisierten kardialen Natriumkanals zur Zelloberfläche und reduziert so über eine verringerte Kanaldichte den Natriumstrom [I_{Na}] um ~ 50%.

2007 stellten Antzelevitch et al. fest, dass ebenfalls Mutationen in den Genen für den kardialen L-Typ-Calciumkanal zum Phänotyp eines Brugada-Syndroms führen können. Die Gene CACNA1C und CACB2b kodieren für die alpha1- und beta2b-Untereinheit des kardialen L-Typ-Calciumkanals (Antzelevitch et al. 2007). Patienten mit dieser Mutation wiesen aber auch eine verkürzte QT-Zeit auf, so dass Antzelevitch von einer neuen klinischen Entität mit kombiniertem Brugada- und Short-QT-Syndrom ausgeht.

In weiteren, wenn auch seltenen Fällen, konnten Mutationen im SCN1B-Gen, kodierend für die beta1-Untereinheit des kardialen Natriumkanals, und im KCNE3-Gen aufgezeigt werden, das für die beta-Untereinheit des kardialen Kaliumkanals [I_{to}] kodiert (Watanabe et al. 2008, Delpon et al. 2008).

2008 wurden von Hu et al. Mutationen in der beta3-Untereinheit des kardialen Natriumkanals (SCN3B) in Verbindung mit einem Brugada-EKG-Phänotyp gefunden (Hu et al. 2009).

Zuletzt konnten Burashnikov et al. eine weitere Mutation im kardialen L-Typ-Calciumkanal bei Patienten mit Brugada-Syndrom identifizieren: CACNA2D1 kodiert für die alpha2delta-Untereinheit des Calciumkanals (Burashnikov et al. 2010).

Entsprechend der zugrunde liegenden Gene wird somit von folgenden Brugada-Syndrom-Formen gesprochen (Antzelevitch 2007):

Brugada-Syndrom	OMIM	Gen	Chromosom	Protein / Untereinheit	Ionenkanal	Prävalenz
BrS1	601144	SCN5A	3p21-23	Nav1.5	α-Untereinheit I _{Na}	"loss of function" 18-30%
BrS2	611777	GPD1L	3p22.3	G3PD1L	Interaktion mit α-Untereinheit I _{Na}	"loss of function" << 1%*
BrS3	611875	CACNA1C	12p13.3	Ca _v 1.2	α-Untereinheit I _{Ca}	"loss of function" 5-10%
BrS4	611876	CACNB2	10p12	Ca _v β2	β-Untereinheit I _{Ca}	"loss of function" 2-5%
BrS5	612838	SCN1B	19q13.1	Navβ	β-Untereinheit I _{Na}	"loss of function" << 1%*
BrS6	613119	KCNE3	11q13-q14	MIRP2	β-Untereinheit I _{Ks} /I _{to}	"gain of function" << 1%*
BrS7	613120	SCN3B	11q23.3	Navβ3	β-Untereinheit I _{Na}	"loss of function" << 1%*
BrS8		CACNA2D1	7q21-q22	Ca _v α2δ	α2δ-Untereinheit I _{Ca}	"loss of function" << 1%*

* Einzelfallbeschreibungen

Tabelle 2: Übersicht genetische Formen des Brugada-Syndroms (modifiziert nach Antzelevitch 2007).

Im Falle sporadischer Vererbung sind bislang noch keine ursächlichen Mutationen gefunden worden. Jedoch können hier andere genetische Mechanismen zugrunde liegen: Neumutationen, eine geringe Penetranz oder ein rezessiver Erbgang (Schulze-Bahr et al. 2005). Aber auch nicht-genetische Faktoren müssen in Betracht gezogen werden.

Ein genetisches Screening sollte laut Schulze-Bahr et al. nur zur Unterstützung in der Diagnosefindung erfolgen, da immer das Gesamtbild aus Klinik, Anamnese, EKG und EPU betrachtet werden soll (Schulze-Bahr et al. 2005). Das Screening hat nur eine eingeschränkte Bedeutung, da eine Mutation nur bei 18-30% der Patienten vorliegt. Zudem weisen fast 2% gesunder Kaukasier und 5% der Nicht-Kaukasier seltene Missense-Mutationen in SCN5A auf, was zu einer erschwerten Interpretation der Testergebnisse führt (Ackerman et al. 2004).

Darüber hinaus wurde von Schulze-Bahr et al. in einer Studie gezeigt, dass die Inzidenz von SCN5A-Mutationen zwischen sporadischen Fällen und Patienten mit einer positiven Familienanamnese stark variiert. So lag bei 38% der Patienten mit einer positiven Familienanamnese eine Mutation vor, jedoch keine bei den sporadischen Fällen (Schulze-Bahr et al. 2003). Ein negatives Test-Ergebnis schließt allerdings eine Mutation nicht aus, da routinemäßig Mutationen, die zur Veränderung der Promotor-Region, des Alternativen Spleißens oder zu groben Umlagerungen führen, nicht untersucht werden. In Grenzfällen kann der molekulargenetische Test jedoch eine Hilfestellung geben, z.B. bei Vorliegen eines atypischen Rechtsschenkelblocks, oder bei Patienten mit einem überlappenden Phänotyp (LQT3). Ebenso werden in Hochrisikofamilien gefährdete Personen erkannt, die bisher nur moderate oder gar keine klinischen Zeichen des Brugada-Syndroms aufweisen. Andere Studien präsentieren jedoch, dass eine Genotypisierung keine Hinweise für die Einschätzung des Risikos nachfolgender kardialer Ereignisse liefert (Priori et al. 2002).

Um die dem Syndrom zugrunde liegende Pathophysiologie genauer zu verstehen, ist es wichtig, sich noch einmal die physiologischen Phasen der Erregung der Arbeitsmyokardzelle zu vergegenwärtigen:

- Phase 0: schneller Natrium-Einstrom (I_{Na})
- Phase 1: initiale Spitze, positives Membranpotential, frühe partielle Repolarisation durch I_{to} (=transienter Kalium-Auswärtsstrom) und I_{Cl}
- Phase 2: Plateauphase, langsamer Calcium-Einstrom (I_{Ca-L})
- Phase 3: Repolarisation: Kalium-Auswärtsstrom durch den K^+ -Auswärtsgleichrichter (I_K [$I_{Ks} + I_{Kr}$])
- Phase 4: Ruhepotential: K^+ -Gleichgewichtspotential (I_{K1})

Normalerweise ist die ST-Strecke im menschlichen EKG isoelektrisch, da zu diesem Zeitpunkt (frühe Phase 2) die elektrische Spannung gleichmäßig im gesamten Myokard verteilt ist aufgrund eines I_{Ca} -vermittelten Aktionspotential-Plateaus. Die Aufrechterhaltung des AP-Plateaus wird durch die Ionenströme am Ende der ersten Phase des kardialen Aktionspotentials gewährleistet (hauptsächlich I_{to} und L-Typ-Calciumkanal [I_{Ca-L}]). Die Ströme sind in erster Linie inwärts gerichtet, da die Einwärtsströme, insbesondere durch I_{Ca-L} , den Auswärtsströmen (I_{to}) überwiegen. Unter pathophysiologischen Umständen kann sich dieses Gleichgewicht dahin verschieben, dass netto der Auswärtsstrom überwiegt und sich somit das Aktionspotential verkürzt

(durch ein weniger stark ausgeprägtes AP-Plateau); sei es durch vergrößerte Auswärtsströme (z.B. I_{to} , I_{K-ATP}) oder verringerte Einwärtsströme (I_{Ca-L} , schneller I_{Na}).

Experimentelle Versuche durch Antzelevitch et al. führten zu der Annahme, dass durch einen transienten, aber signifikanten Auswärtsfluss (I_{to} -vermittelt, am Ende der Phase 1), der jedoch stärker als normalerweise ausgeprägt ist, langsam das normale AP-Plateau verringert wird. Dies findet vornehmlich im rechten Ventrikel im Bereich des Ausflusstraktes statt (RVOT = right ventricular outflow tract), allerdings nur in epikardialen und nicht in endokardialen Herzmuskelzellen (vgl. Abb.5) (Antzelevitch 2001a, Yan, Antzelevitch 1996). Dies liegt an der unterschiedlichen Verteilungsdichte der I_{to} -Kanäle; diese ist nämlich rechtsventrikulär wesentlich höher (Di Diego, Sun & Antzelevitch 1996, Wettwer et al. 1994, Nabauer et al. 1996). So entsteht ein transmuraler Spannungsgradient, da in einigen epikardialen Bereichen die Zellen noch erregt sind, während andere Bereiche bereits repolarisiert sind. Der Spannungsgradient äußert sich im EKG in einer ST-Hebung/J-Punkt-Erhözung in den Ableitungen V_1 - V_3 .

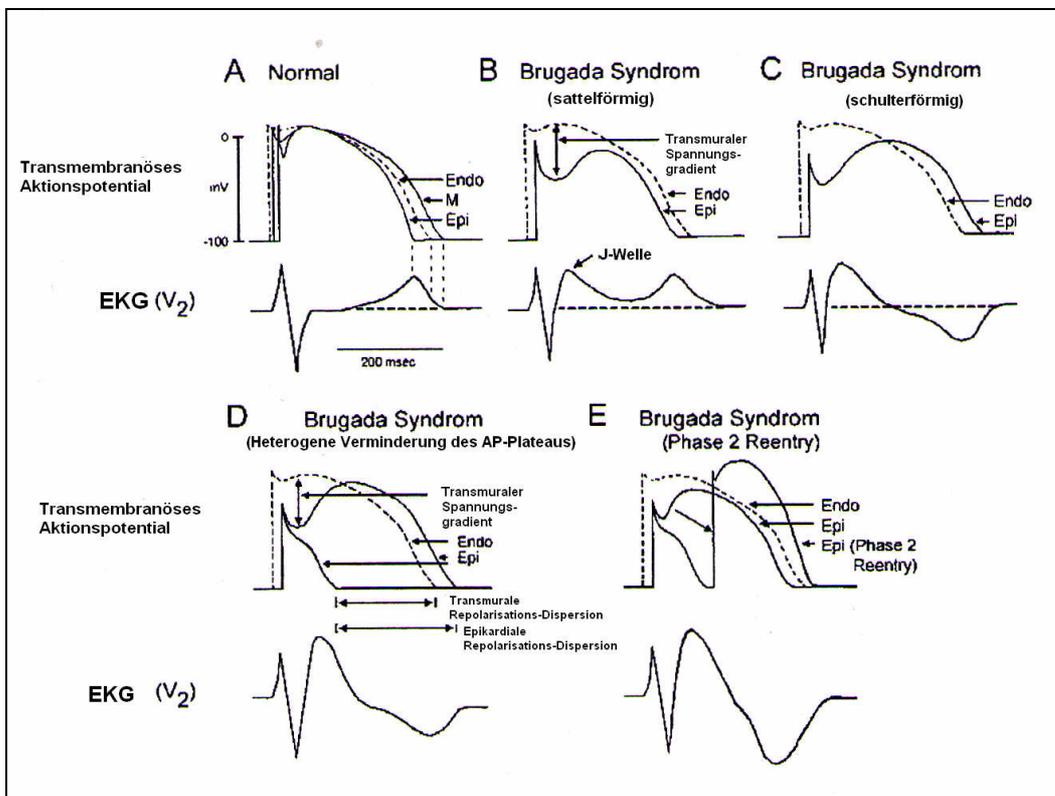


Abb.5: Schematische Darstellung der Veränderungen des Aktionspotentials im rechtsventrikulären Endokard, die den EKG-Veränderungen beim Brugada-Syndrom zugrunde liegen sollen (zitiert nach Antzelevitch et al. 2005b).

Die rein epikardiale Spannungsdispersion, welche durch heterogene Verteilung der verändert erregten epikardialen Zellen entsteht, kann über den Phase-2-Reentry-Mechanismus zur Generation von Extrasystolen führen. Sobald zwei eng gekoppelte Extrasystolen im Bereich der T-Welle der normalen Erregung eintreffen (vulnerable Fenster), kommt es zur Induktion von Kammerflimmern/ventrikulären Tachykardien (Antzelevitch, Fish & Di Diego 2005). Die generierte ventrikuläre Tachykardie ist meist polymorph und ähnelt einer schnellen Form von Torsade-de-Pointes-Tachykardien.

1.5 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch müssen erworbene Formen des Brugada-Syndroms von den tatsächlichen EKG-Veränderungen unterschieden werden. Hierbei ist es wichtig zunächst alle kardialen und extrakardialen Ursachen, z.B. einer Synkope, auszuschließen und provozierende Medikamente abzusetzen. Erst danach sollte eine Provokation mittels Natriumkanalblockade erwogen werden. Im Anhang finden sich zwei Übersichten zur Differentialdiagnose beim Brugada-Syndrom und zum medikamenten-induzierten Brugada-Syndrom (vgl. Anhang Tabelle A und B).

Postema et al. initiierten 2009 den Aufbau einer Website, auf der Consensus-Empfehlungen zum Gebrauch der verschiedenen Medikamente bei Patienten mit Brugada-Syndrom weltweit zugänglich sind: www.brugadadrugs.org (Postema et al. 2009).

Auf eine Differentialdiagnose soll im Folgenden genauer eingegangen werden: Das „Short QT Syndrome“ als Overlap-Form zum Brugada-Syndrom.

Das angeborene kurze QT-Syndrom („Short QT Syndrome“ = SQTs) ist eine relativ neue Arrhythmie; es wurde im Jahr 2000 das erste Mal als neue Krankheitsentität vorgeschlagen (Gussak et al. 2000). Bereits 1991 berichteten Algra et al., dass Patienten mit einem verkürzten QT-Intervall (<400ms) ebenso ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod haben wie Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall (>440ms) (Algra et al. 1991). Das Relative Risiko wurde mit 2,4 für Patienten mit verlängerter OT_c -Zeit und mit 2,3 für Patienten mit verkürzter QT_c -Zeit angegeben.

Die Arrhythmogenität eines verlängerten QT-Intervalls (angeboren oder erworben) ist bereits längere Zeit bekannt (Jervell, Lange-Nielsen 1957, Ward 1972, Ward 1964).

Abgesehen von den sekundären Formen des Short-QT-Syndroms infolge von Elektrolytstörungen oder Digitalisintoxikation sind bislang 2 primäre Formen des Short-QT-Syndroms entdeckt oder definiert worden: eine paradoxe QT-Verkürzung im Rahmen erniedrigter Herzfrequenzen („deceleration-dependent form“) und eine herzfrequenzunabhängige Form („heart rate independent SQTS“), die häufiger beobachtet worden ist (Gussak et al. 2002).

Die idiopathische Form wurde in von Gussak et al. das erste Mal beschrieben. Im Oberflächen-EKG imponiert ein verkürztes QT-Intervall und eine symmetrisch spitzgipflige, schmale und hohe T-Welle in V_1 - V_6 (Gussak et al. 2000).

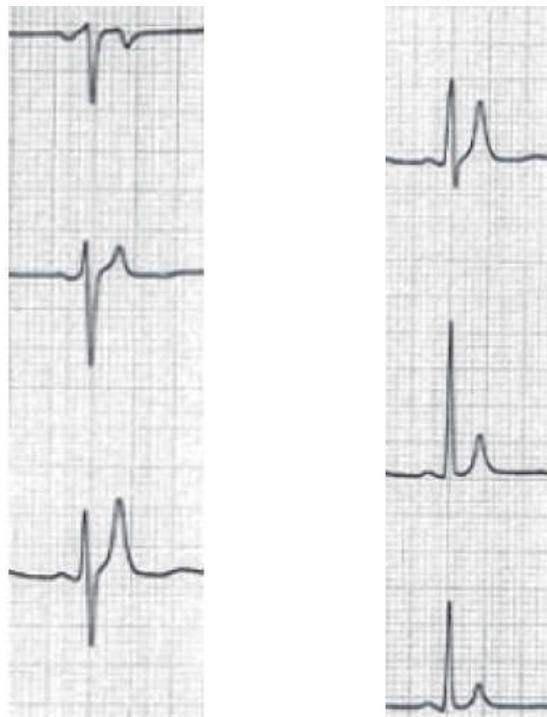


Abb.6: EKG eines Patienten mit SQTS – Kurzes QT-Intervall und spitzgipflige, symmetrische, hohe und schmale T-Wellen in V_1 - V_6 . Zitiert nach (Schulze-Bahr 2006).

Dem SQTS liegt wohl eine Veränderung der Ionenströme an der Herzmuskelzelle zugrunde, die sich insbesondere in einem Überwiegen der repolarisierenden Auswärtsströme äußert. Hierbei handelt es sich in erster Linie um Kaliumströme I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K-ACH} und I_{K-ATP} (Gussak et al. 2002, Antzelevitch 2005). Hierdurch kommt es zu einer verkürzten effektiven Refraktärzeit, die zusammen mit einer erhöhten transmuralen Repolarisationsdispersion die Entstehung von Vorhofflimmern oder Kammerflimmern begünstigt (Extramiana, Antzelevitch 2004). Andere Hypothesen führen die

Arrhythmogenität beim Short-QT-Syndrom allein auf die verkürzte Refraktärzeit zusammen mit einer beeinträchtigten Adaptation an Herzfrequenzveränderungen zurück (Gussak, Bjerregaard 2005b).

Bislang gibt es nur wenige Fallberichte, in denen die Genetik des SQTS aufgeklärt worden ist. Insgesamt sind jedoch 5 Mutationen beschrieben worden:

SQT-Syndrom	OMIM	Gen	Chromosom	Protein / Untereinheit	Ionenkanal	EKG-Veränderungen
SQT1 (Brugada et al. 2004)	152427	KCNH2	7q35	HERG	I _{kr}	} Spitze, hohe T-Wellen in den Brustwandableitungen, die sowohl positiv als auch negativ sein können. Kurzes oder fehlendes ST-Segment
SQT2 (Bellocq et al. 2004)	609621	KCNQ1	11q15	KvLQT1	I _{ks}	
SQT3 (Priori et al. 2005)	607542	KCNJ2	17q23.1-24.2	Kir2.1	I _{ki}	
SQT4 (Antzelevitch et al. 2007)	609622	CACNA1c	12q13.3	Cav1.2	I _{ca}	} "Brugada-typische" ST-Streckenveränderungen
SQT5 (Antzelevitch et al. 2007)	600681	CACNB2b	10q12.33	Cavβ2b	I _{ca}	

Tabelle 3: Short-QT-Syndrom Subtypen.

SQT4 und SQT5 wurden von Antzelevitch et al. 2007 das erste Mal beschrieben. 3 Patienten fielen durch einen Brugada-Syndrom-Phänotyp und eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod auf, hatten aber gleichzeitig eine verkürzte QT_c-Zeit (< 360 ms). Gene, die für die alpha1- und beta2b-Untereinheit des kardialen L-Typ-Calciumkanals kodieren, konnten als ursächlich identifiziert werden (Antzelevitch et al. 2007). Die Mutationen in diesen Genen, CACNA1c und CACNB2b, führen zu einer verringerten Aktivität des kardialen L-Typ-Calciumkanals. Da die Patienten sowohl phänotypische Merkmale eines Brugada-Syndroms als auch eine verkürzte QT-Zeit aufweisen, gehen Antzelevitch et al. von einer neuen klinischen Entität mit kombiniertem Brugada- und Short-QT-Syndrom aus.

Da die Ventrikel nur eine sehr kurze effektive Refraktärzeit haben, ist die ICD-Implantation Therapie der Wahl.

1.6 Risikostratifikation, Prognose und Therapie

Da die Prognose des symptomatischen Brugada-Syndroms mit einer jährlichen Mortalität von rund 10% erheblich reduziert ist, kommt der frühzeitigen und korrekten Diagnose entscheidende Bedeutung zu (Paul et al. 2005). Eine Herausforderung in der diagnostischen Bewertung ist die Tatsache, dass EKG-Veränderungen beim Brugada Syndrom oft nur vorübergehend ausgeprägt sind. Hier ist es von größter Wichtigkeit diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko für tödliche ventrikuläre Tachykardien haben.

Brugada et al. fanden heraus, dass Patienten, die einen plötzlichen Herztod überlebt haben, das höchste Risiko für ein Wiederauftreten arrhythmogener Ereignisse haben (69% bei einem Follow-up von 54 ± 54 Monaten). Im Vergleich hierzu haben Patienten, die klinisch mit einer Synkope aufgefallen sind, jedoch auch ein spontanes Typ-I-EKG aufweisen, nur eine Wiederholungsrate von 19% (Follow-Up 26 ± 36 Monate). Primär asymptomatische Patienten zeigten nur in 8% ein Auftreten von kardialen Ereignissen (Brugada et al. 2002). Als Ergebnis der Arbeit ist festzuhalten, dass bei asymptomatischen Brugada-Syndrom-Patienten Männer mit induzierbaren anhaltenden VT/VF und einem spontanen Typ-I-EKG das höchste Risiko für nachfolgende arrhythmogene Ereignisse haben.

In einer weiteren Studie von Brugada et al. wurden 667 Personen mit Brugada-Syndrom untersucht (Antzelevitch et al. 2005a, Brugada, Brugada & Brugada 2005):

Klinische Merkmale	<i>Plötzlicher Herztod oder Kammerflimmern</i>	<i>Kein plötzlicher Herztod oder Kammerflimmern</i>	<i>p</i>
Anzahl	164	503	
Männlich/Weiblich	141/23	366/127	0.0001
Alter (in Jahren)	42 ± 15	43 ± 15	nicht signifikant
Spontan abnormales EKG	150	349	0.0001
Positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod	70	274	0.03
EPU: Induzierbar/Nicht-induzierbar	95/21	136/241	0.0001

Tabelle 4: Klinische Merkmale der Studienpatienten von Brugada et al. (zitiert nach Brugada, Brugada & Brugada 2005).

75% der Patienten hatten spontan ein abnormales EKG im Sinne eines Typ-I-EKGs. 164 Patienten fielen klinisch durch einen überlebten plötzlichen Herztod oder durch mindestens eine Episode von Kammerflimmern auf. Bei 547 Patienten konnte kein vorangegangener überlebter plötzlicher Herztod eruiert werden.

Da dies bisher die größte Studie zur Einschätzung von Risikofaktoren bei Patienten mit dem Brugada-Syndrom ist, sind die erhobenen Rückschlüsse wegweisend:

1. die Patienten haben ein relatives hohes Risiko für wiederkehrende arrhythmogene Ereignisse: selbst in der Gruppe ohne vorangegangenen plötzlichen Herztod erlitten 8% im Follow-up einen plötzlichen Herztod oder eine Episode an Kammerflimmern. Hierbei hatten Patienten mit einem spontanen Typ-I-EKG ein 7,7-fach höheres Risiko ein arrhythmogenes Ereignis zu erleiden als Patienten die ein Typ-I-EKG erst nach Provokation mit Natriumkanalblockern aufwiesen.
2. Männliches Geschlecht ist ein weiter Risikofaktor für den plötzlichen Herztod: Männer haben ein 5,5-fach höheres Risiko als Frauen.
3. Wenn in der Elektrophysiologische Untersuchung anhaltende ventrikuläre Arrhythmien induziert werden können, haben diese Patienten ein 8-fach höheres Risiko für ein arrhythmogenes Ereignis als Patienten, bei denen keine Arrhythmien erzeugt werden konnten.
4. Familiäre Formen des Syndroms scheinen keine schlechtere Prognose als sporadische Formen zu haben (Auch nachgewiesen von: Brugada et al. 2002, Takenaka et al. 2001).

Nach Brugada et al. ist somit die Induzierbarkeit von anhaltenden ventrikulären Arrhythmien der stärkste Prognosefaktor. Deswegen schlagen sie vor, eine EPU sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patienten durchzuführen. Wie jedoch bereits im Kapitel zur Diagnostik (1.3) erwähnt wird dies kontrovers diskutiert, da andere Studien abweichende Ergebnisse aufweisen, nämlich, dass der Induktion von VT/VF in der EPU keine prognostische Bedeutung zukommt (Priori et al. 2002, Eckardt et al. 2005).

Nach Priori et al. haben Patienten mit einem spontanen Typ-I-EKG und mindestens einer stattgehabten Synkope ein erhöhtes Risiko nachfolgende arrhythmogene Ereignisse zu erleiden (Priori et al. 2002).

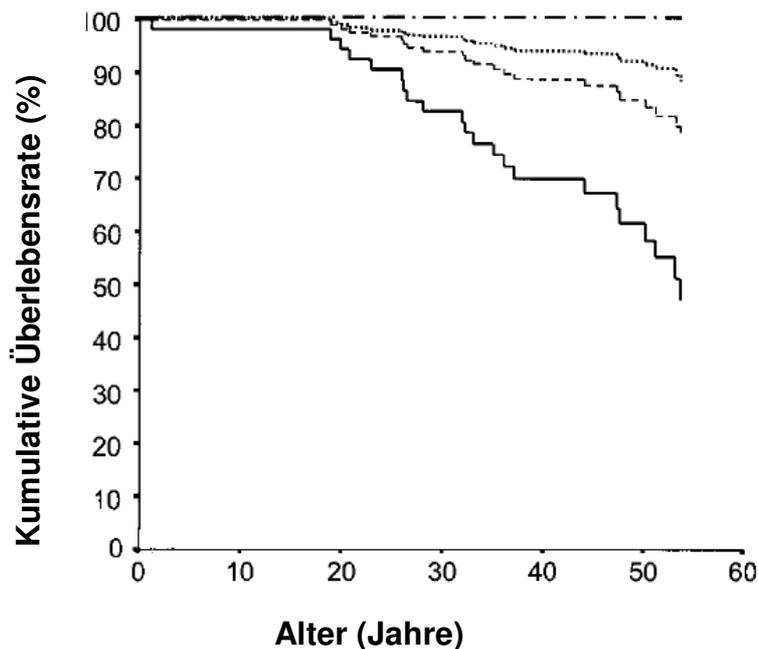


Abb.7: Cox-Regressionsanalyse des kumulativen Überlebens nach plötzlichem Herzstillstand bei Patienten mit einem positivem Ruhe-EKG und stattgehabter Synkope (durchgezogene Linie), nur mit einem positiven Ruhe-EKG (gestrichelte Linie), nur mit stattgehabter Synkope (gepunktete Linie) und mit Synkopen, aber einem negativem Ruhe-EKG (gepunktet-gestrichelte Linie). Zitiert nach Priori et al. 2002.

Die Studie stellte unter anderem dar, dass sowohl eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod, die Morphologie der ST-Strecke (also Typ I oder II) als auch ein nachgewiesener genetischer Defekt im SCN5A-Gen keine sichere Risikoprophezeiung ermöglicht.

In einer großen Studie von Probst et al. konnten nur das Vorhandensein von Symptomen, sowie ein spontanes Typ-I-EKG als unabhängige Risikofaktoren für nachfolgende arrhythmische Ereignisse identifiziert werden (Probst et al. 2010). Als weiteres wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung ist festzuhalten, dass insbesondere für asymptotische Patienten mit einem Brugada-EKG nur ein sehr geringes Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen besteht (0,5 % Ereignisse/Jahr). Dementsprechend ist die Differenzierung zwischen einem tatsächlichen Brugada-Syndrom und einem Brugada-EKG sehr wichtig (vergleiche Kapitel zur Diagnostik 1.3).

Für die Einschätzung des jeweiligen Risikos könnten ebenso nicht-invasive Marker hilfreich sein:

Es wird angenommen, dass die transmurale Repolarisationsdispersion im ventrikulären Myokard der Arrhythmogenese im Brugada, Long-QT- und Short-QT-Syndrom zugrunde liegt (Antzelevitch 2001b). In Experimenten mit isolierten ventrikulären Präparaten wurde beschrieben, dass der Höchstpunkt der T-Welle mit der Phase epikardialen Repolarisation zusammenfällt, sowie das Ende der T-Welle mit der Repolarisation der M-Zellen. Aus dem Intervall vom Höchstpunkt bis zum Ende der T-Welle ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall) ergibt sich somit das Ausmaß der transmuralen Dispersion der Repolarisation (=TDR) (Fish et al. 2004) und kann somit als Risikofaktor für die Entwicklung von lebensbedrohlichen Arrhythmien angesehen werden (vgl. Castro Hevia et al. 2006 für weitere Referenzen). In der Arbeit von Castro et al. kommen die Autoren zu der Erkenntnis, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem verlängerten $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall, erhöhter $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion und dem Auftreten von lebensbedrohlichen arrhythmischen Ereignissen besteht (Castro Hevia et al. 2006). Ebenso zeigte sich ein vermehrtes Wiederauftreten von VT/VF-Episoden, wenn die QT_c -Zeit in der Ableitung V_2 mit $>460\text{ms}$ verlängert war und Patienten bereits vorangegangene arrhythmische Vorfälle hatten.

Ikeda et al. zeigten, dass pathologische Spätpotentiale (niederamplitudige, fraktionierte Potentiale am Ende des QRS-Komplexes) mit einer erhöhten Inzidenz bei Patienten mit Brugada Syndrom auftreten (73% in dieser Studie) und dies prognostisch verwertet werden kann, da sich die Gegenwart von Spätpotentialen als ein unabhängiger Risikofaktor für nachfolgende lebensbedrohliche arrhythmogene Ereignisse präsentierte (Ikeda et al. 2001).

Eine weitere Studie demonstriert, dass insbesondere symptomatische Patienten stärkere Tagesschwankungen in den Werten der Spätpotentiale aufweisen (Tatsumi et al. 2006). In diesem Fall lag der Schwerpunkt jedoch auf der Fragestellung nach täglichen Schwankungen von 12-Kanal-EKG-Parametern und Parametern des SAECG (Signal-Averaged Electrocardiogram). Dies wurde im Vergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten durchgeführt, um ein weiteres Hilfsmittel zur Erkennung von Hochrisikopatienten zur Hand zu haben.

Junttila et al. untersuchten in ihrer Arbeit insbesondere EKG-Marker, um zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten, jeweils mit spontanem Typ-I-EKG, zu unterscheiden (Junttila et al. 2008). Ein signifikantes Resultat ergab sich nur für die Dauer des QRS-Komplexes in den Ableitungen II und V₂. Außerdem fand sich für Patienten mit einer SCN5A-Mutation eine längere QRS-Dauer als für Nicht-Mutationsträger. Bei der Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) zeigt sich auch eine QRS-Verlängerung in den rechtspräkordialen Ableitungen und ist hierbei wichtiger diagnostischer Parameter. Zwischen ARVC und Brugada-Syndrom wird ein phänotypischer Overlap diskutiert (Perez Riera et al. 2005). Für beide rechtsventrikulären Erkrankungen könnte somit die erhöhte QRS-Dispersion als Risikofaktor für rezidivierende ventrikuläre Tachykardien gelten (Paul, Schulze-Bahr 2008).

Eine ursächliche Therapie steht bislang nicht zur Verfügung. Im Moment bietet nur die ICD-Implantation eine sichere Prävention des plötzlichen Herztodes und ist somit Mittel der ersten Wahl (Antzelevitch et al. 2005a). In einer Multicenter-Studie wurden von 690 Patienten mit Brugada Syndrom 258 Patienten mit einem ICD versorgt aufgrund eines hohen angenommenen Risikos für den plötzlichen arrhythmischen Herztod (Brugada et al. 2005).

Variablen		
Alter (Jahren)		42 ± 13
Männer (%)		210 (81,3%)
Symptome	asymptomatisch (%)	98 (38)
	Synkope (%)	81(31,3)
	Überlebter Plötzlicher Herztod (%)	79 (30,7)
Genetik	positive Familienanamnese (%)	133 (51,6)
	Sporadisch (%)	125 (48,4)
EPS	Positiv (%)	198 (76,7)
	Negativ (%)	60 (23,3)
Durchschnittliches Follow-Up (Jahren)		2,5 (Median 2)

Tabelle 5: Untersuchte Variablen von 258 Personen mit Brugada-Syndrom. Zitiert nach Brugada et al. 2005.

Untersucht wurden Effizienz und Effektivität der Defibrillation bei Episoden von Kammerflimmern, indem die gespeicherte EKGs analysiert wurden. Effizienz ist definiert als Fähigkeit des ICDs, eine VF-Episode zu unterbrechen, und die Effektivität gibt die Zahl der Patienten an, die einen Vorteil durch die Defibrillationsentladung hatten. Da im durchschnittlichen Follow-up von 2,5 Jahren keine Todesfälle auftraten und es bei 26,7% immer zu einer angemessenen (VF terminierenden) Entladung gekommen ist, beträgt die Effizienz 100%. Die Effektivität lag höher bei symptomatischen als bei asymptomatischen Patienten: 1.Jahr: 18% vs. 4%, 2. Jahr: 23% vs. 6% und im 5. Jahr: 51% vs. 37%. Daraus lässt sich eine Number-Needed-to-Treat von 7 für das 1. Jahr, 5 für das 2. Jahr und 2 für das 5. Jahr berechnen. Aus dieser Studie lässt sich außerdem ableiten, dass asymptomatische Patienten mit einem normalen Ruhe-EKG keinen Vorteil durch die ICD-Implantation erhalten.

Laut Consensus Report (Antzelevitch et al. 2005a) wird die Implantation empfohlen bei

- 1) symptomatischen Patienten mit Typ-I-EKG (spontan oder nach Provokation mit Natriumkanalblockern), die bereits einen plötzlichen Herztod überlebt haben. Hier ist keine EPU nötig für eine weitere Risikostratifizierung.
- 2) bei symptomatischen Patienten mit Synkopen, Anfällen, nächtlichen agonalen Anfällen sollten zunächst alle nicht-kardialen Ursachen ausgeschlossen werden. Eine EPU wird jeweils nur durchgeführt, um supraventrikuläre Arrhythmien zu beurteilen.
- 3) bei asymptomatischen Patienten mit Typ-I-EKG (spontan oder nach Provokation mit Natriumkanalblockern) sollte eine EPU durchgeführt werden, wenn eine positive Familienanamnese in Bezug auf den plötzlichen Herztod mit V.a. Brugada-Syndrom vorliegt. Bei negativer Familienanamnese ist eine EPU gerechtfertigt, falls das Typ-I-EKG spontan auftritt. Falls in der EPU VT/VF induziert werden kann, sollte ein ICD implantiert werden.

Das Argument der Befürworter der pharmakologischen Therapie ist der kurative Therapieansatz im Gegensatz zur ICD-Implantation. Ziel ist es, das Gleichgewicht der Ionenströme in den frühen Phasen des epikardialen Aktionspotentials wiederherzustellen, so dass sich das AP-Plateau normal ausbilden kann. Insbesondere Chinidin, ein Klasse-IA-Antiarrhythmikum, hat sich als effektiv in der Unterdrückung von VF-Episoden herausgestellt (Litovsky, Antzelevitch 1990, Belhassen et al. 1990). Hier kommt wahrscheinlich eine stärkere I_{to} -blockierende Komponente des Chinidins zum Tragen. Reine I_{to} -Blocker sind bisher noch nicht bekannt.

Weitere Medikamente mit einem gewissen Nutzen in der Verhinderung arrhythmischer Ereignisse sind Isoproterenol (verstärkt den langsamen Calcium-Einwärtsstrom) und Cilostazol, ein Phosphodiesterase-III-Hemmer (Litovsky, Antzelevitch 1990, Antzelevitch 2001a, Tsuchiya et al. 2002).

Nademanee et al. verhinderten bei 9 Patienten mit hochsymptomatischen Brugada-Syndrom (> 4 ICD-Entladungen im Monat) durch gezielte Katheterablation im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes weitere VT/VF-Episoden und erreichten zu 89% eine Normalisierung der Brugada-typischen EKG-Veränderungen (Nademanee et al. 2011). Diese neuen Ergebnisse aus dem Bereich der Elektrophysiologie lassen auf weitere kurative Therapiemöglichkeiten hoffen.

Risikoreduktion bedeutet auch, dass Patienten und behandelnder Arzt vermehrt darauf achten, dass Situationen, die arrhythmogene Ereignisse beim Brugada-Syndrom triggern, vermieden oder frühzeitig erkannt werden.

2. Patienten und Methodik

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Patientenauswahl

In einer retrospektiven Analyse wurden bis zum 29.11.2007 78 (nicht-verwandte) Indexpatienten aus einem Gesamtkollektiv von 189 Patienten erfasst, die in der Brugada-Datenbank des Instituts für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH) im Department für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Münster geführt werden.

Die Patienten wurden in die Auswertungen einbezogen, wenn ein Brugada-Syndrom nach den Kriterien des Consensus Reports zum Brugada-Syndrom der Heart Rhythm Society und European Heart Rhythm Association (Antzelevitch et al. 2005a) sicher vorlag (siehe auch Erläuterungen in Kapitel 1.3).

Dementsprechend mussten also folgende Kriterien im EKG erfüllt sein:

- ein Brugada-Typ-I-EKG in Ruhe oder
- nach Provokation mit einem Na⁺-Kanalblocker (Ajmalin i.v.) oder
- einen Hinweis im Arztbrief auf ein positives Ajmalin-EKG

Zum Ausschluss führten:

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Ein Nicht-Erfüllen der oben genannten Kriterien2. Unvollständige Unterlagen (fehlender Arztbrief)3. EKGs, die unter beeinflussender Medikamenteneinnahme geschrieben wurden4. EKGs, die in schlechter Qualität vorlagen, so dass sich Schwierigkeiten beim Digitalisieren ergeben konnten5. Das Vorliegen oder der Verdacht auf eine strukturelle Herzerkrankung (z.B. ARVC, DCM) oder andere Differentialdiagnosen |
|--|

Tabelle 6: Übersicht Ausschlusskriterien

Anamnestisch wurden aus vorliegenden Arztbriefen neben dem Geburtsdatum und dem Geschlecht folgende Parameter erfasst:

<i>Symptomatik</i>	<i>asymptomatisch</i> <i>Synkope</i> <i>Ventrikuläre Tachykardien</i> <i>Kammerflimmern</i>
<i>Genbefund (SCN5A)</i>	
<i>Familienanamnese</i>	
<i>Brugada-Syndrom-Typ</i>	
<i>Ergebnis des Ajmalin-Tests (falls durchgeführt)</i>	

Tabelle 7: Übersicht erfasster Parameter.

Danach folgte eine Anonymisierung der Patienten, indem jedem Patienten eine Identifikationsnummer zugeteilt wurde (Patienten-ID): Zum einen bestehend aus einer Familiennummer und zum anderen aus einer Fallnummer. Die Familiennummer wurde je nach Zeitpunkt der Aufnahme in die Arrhythmia-Datenbank des Instituts vergeben, beginnend bei 10.000. Die individuelle Fallnummer wurde festgelegt über eine durchgehende Nummerierung der Familienmitglieder nach Zeitpunkt der Ergänzung zum Stammbaum der Familie. So erklärt sich die folgende Patienten-Identifikationsnummer 10609-4: Familien-ID 10609, individuelle Fallnummer innerhalb der Familie 4.

2.1.2 EKG-Digitalisierung

Die Ruhe-EKGs wurden digital erfasst, indem sie in der Auflösung 600x600dpi (dots per inch) eingescannt und als Bilddatei im Tagged Image File Format (TIFF) gespeichert wurden.

2.1.3 Gemessene EKG-Parameter und Methodik

Ausgewertet wurden jeweils die digitalisierten Ruhe-EKGs mit Hilfe der Software *Measure Version 2.0* der *DatInf® GmbH, Tübingen – Datenanalyse und angewandte Informatik*. Dabei wurden im Programmfenster mit dem Messwerkzeug der Streckenmessung (Messschieber/digital caliper) die Ableitungen manuell vermessen. Zuvor wurde durch die grafische Bestimmung des Maßstabs sichergestellt, dass keine Verzerrungen durch Kopie oder Digitalisierung die Ergebnisse beeinflussen (vgl. Abb.8).

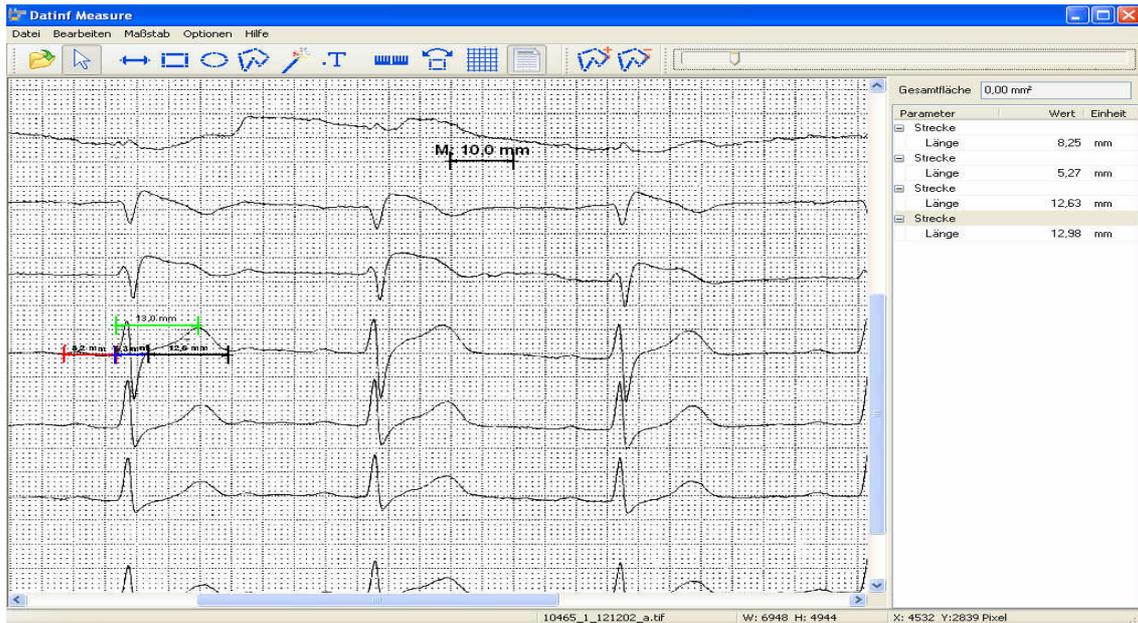


Abb.8: Programmfenster *DatInf Measure*.

Die Messungen wurden jeweils an zwei aufeinander folgenden Komplexen in den Extremitätenableitungen I, II, III und den Brustwandableitungen V_1 , V_2 , V_3 sowie V_5 durchgeführt. Die Brustwandableitungen sind derart ausgewählt worden um die Differentialdiagnose Brugada-Syndrom gegen Short-QT-Syndrom abzugrenzen – aus der Einleitung ergibt sich hiermit die Vermessung der Ableitungen V_1 - V_3 (J-Punkt-Hebung beim Brugada Syndrom) und V_5 (spitzgipflige, schmale T-Welle beim SQTS).

Die Tabelle 8 stellt dar, welche EKG-Parameter in welcher Ableitung erhoben wurden:

EKG-Parameter	EKG-Ableitungen
PQ-Zeit	I, II, III, V_1 , V_2 , V_3 und V_5
QRS-Komplexdauer	I, II, III, V_1 , V_2 , V_3 und V_5
ST-Strecke	I, II, III, V_1 , V_2 , V_3 und V_5
R-R-Abstand	II (standardisiert für die Berechnung der Herzfrequenz)
QT_{peak} Strecke von Beginn der Q-Zacke bis zum höchsten Punkt der T-Welle	V_1 , V_2 , V_3 , V_5 (für die im zweiten Schritt folgende Berechnung von T_{p-e} und JT_{peak})

Tabelle 8: Übersicht EKG-Parameter.

Zur Bestimmung der ST-Strecke wurde das Ende der T-Welle nach der Methode nach Lepschkin ermittelt: Nach Identifikation des T-Wellen-Gipfels wird der Schnittpunkt der Tangente, die in der absteigenden T-Welle die größte Abfallssteilheit aufweist, mit der isoelektrischen Linie als T-Wellen-Ende definiert (Lepschkin, Surawicz 1952).

Für ein valideres Ergebnis wurden die Messungen an zwei aufeinander folgenden Komplexen einer Ableitung vorgenommen und dann der Mittelwert gebildet. Insgesamt wurden so pro Patient 52 Werte erfasst.

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die vorgenommenen Messungen in den Brustwandableitungen V_1 , V_2 und V_5 eines Patienten aus unserem Kollektiv.

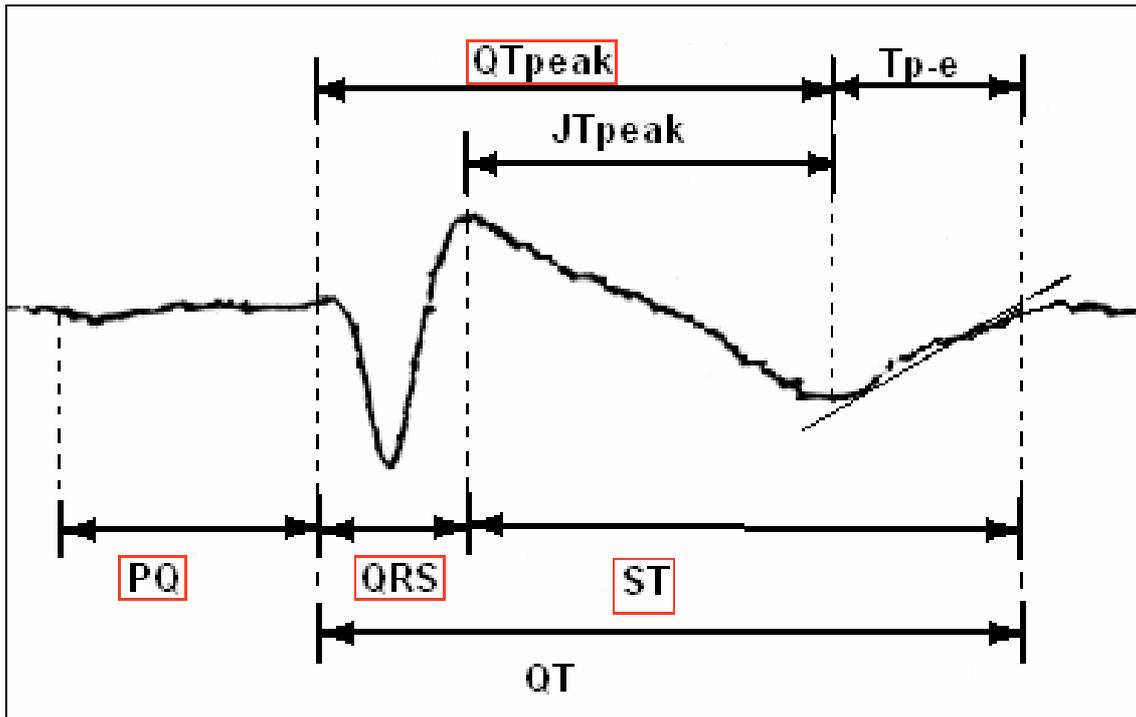


Abb.9: Beispiel der Messmethode in Ableitung V_1 (schulterförmiges EKG – Typ I). Die gemessenen Abschnitte sind rot unterlegt. Die anderen Strecken sind aus diesen berechnet worden (s.u. Kapitel 2.1.4).

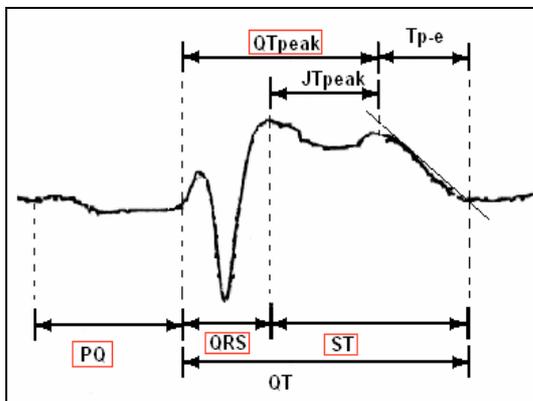


Abb.10: Ableitung V_3 (sattelförmig).

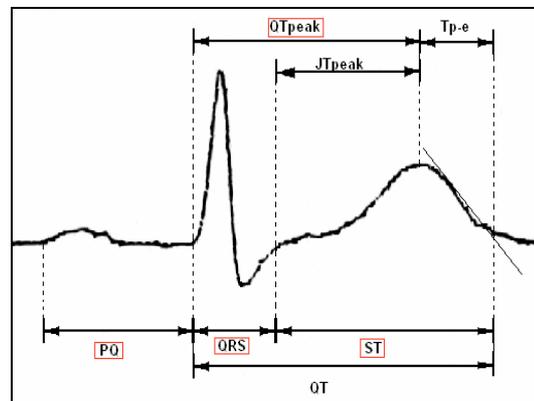


Abb.11: Ableitung V_5 .

2.1.4 Berechnete EKG-Parameter

Zunächst erfolgte die Umrechnung der absoluten Werte von mm in ms ($\times 20$). Aus dem RR-Abstand wurde die Herzfrequenz ermittelt und die QT-Zeit setzt sich aus QRS-Dauer und ST-Streckenlänge zusammen; sie wurde also nicht selbst vermessen. (vgl. Abbildung 9-11).

In einem nächsten Schritt fand die Berechnung weiterer Parameter statt (vgl. Tabelle 9). Alle Berechnungen wurden mit Hilfe von *Microsoft Excel® 2002* durchgeführt. Insgesamt wurden so zusätzlich 39 EKG-Parameter pro Patient erhoben.

EKG-Parameter	Berechnung
QT _p (= predicted QT-value) (Rautaharju et al. 1992)	QT _p [ms] = 656/(1+Herzfrequenz/100)
QT _{p88%} (Gussak et al. 2000)	QT _{p88%} [ms] = 0,88 x QT _p
QT-Dispersion	QT-Dispersion [ms] = QT _{max} - QT _{min} als Abzug des minimalen Wertes aller Ableitungen vom maximalen Wert aller Ableitungen
T _{p-e} -Intervall (Antzelevitch 2001b)	T _{p-e} -Intervall [ms] = QT-Zeit - QT _{peak}
JT _{peak} -Intervall (Anttonen et al. 2009)	JT _{peak} -Intervall [ms] = ST-Strecke - T _{p-e}
TDR = transmurale Dispersion der Repolarisation = T _{p-e} -Dispersion (Antzelevitch 2001b)	TDR = T _{p-e (max)}} - T _{p-e (min)}} als Abzug des minimalen Wertes aller Ableitungen vom maximalen Wert aller Ableitungen
T _{p-e} /QT - Quotient	Quotientenbildung: T _{p-e} /QT
Frequenzkorrekturen, z.B. QT _c -Zeit nach der Formel von Bazett (Bazett 1920)	QT _c [sec] = QT [sec] / $\sqrt{(\text{RR-Abstand [sec]})}$ T _{(p-e)c} = T _{p-e} [sec] / $\sqrt{(\text{RR-Abstand [sec]})}$ (JT _{peak}) _c = JT _{peak} [sec] / $\sqrt{(\text{RR-Abstand [sec]})}$ TDR _c = TDR [sec] / $\sqrt{(\text{RR-Abstand [sec]})}$

Tabelle 9: Berechnete EKG-Parameter.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software *SPSS 16.0 für Windows, Version 16.0.1 (07 Dec 2007)*.

Es ergeben sich folgende Parameter, die in die Analyse miteinbezogen wurden:

Parameterübersicht zur Auswertung	
Identifikationsgrößen	Patienten-ID Geburtsdatum
Nominale Merkmale qualitative Merkmale, zwischen deren Ausprägungen keine natürlich Anordnung besteht	Geschlecht Genbefund Ajmalin-Test-Ergebnis Familienanamnese
Ordinale Merkmale qualitative Merkmale, zwischen deren Ausprägungen eine natürliche Anordnung besteht	Symptomatik asymptomatisch Synkope VT VF Brugada-Syndrom-Typ unauffälliges Ruhe-EKG Typ-III-EKG Typ-II-EKG Typ-I-EKG
Quantitative Merkmale sämtliche EKG-Parameter sind stetige Merkmale	HF, QT _p , QT _{p88%} <u>I</u> : PQ, QRS, ST, QT, QT _c <u>II</u> : PQ, QRS, ST, QT, QT _c <u>III</u> : PQ, QRS, ST, QT, QT _c <u>V₁</u> : PQ, QRS, ST, QT _{peak} , JT _{peak} , (JT _{peak}) _c , QT, QT _c , T _{p-e} , T _{(p-e)c} , T _{p-e} /QT <u>V₂</u> : PQ, QRS, ST, QT _{peak} , JT _{peak} , (JT _{peak}) _c , QT, QT _c , T _{p-e} , T _{(p-e)c} , T _{p-e} /QT <u>V₃</u> : PQ, QRS, ST, QT _{peak} , JT _{peak} , (JT _{peak}) _c , QT, QT _c , T _{p-e} , T _{(p-e)c} , T _{p-e} /QT <u>V₅</u> : PQ, QRS, ST, QT _{peak} , JT _{peak} , (JT _{peak}) _c , QT, QT _c , T _{p-e} , T _{(p-e)c} TDR und TDR _c ΔQT

Tabelle 10: Übersicht der Parameter, die in die Analyse mit einbezogen wurden.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Anzahl der gültigen Werte, Minimum, Maximum, arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung für die quantitativen Merkmale berechnet, sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten der qualitativen Merkmale (Clauß, Finze & Partzsch 1999a, Anonymous2001).

Es wurden die im Folgenden beschriebenen statistischen Tests durchgeführt. Sie untersuchen jeweils eine gewählte Nullhypothese zu der aufgeworfenen Fragestellung auf ihre Bestätigung oder Ablehnung für die Grundgesamtheit. Ergebnis eines jeden Tests ist die Irrtumswahrscheinlichkeit p . Die für einen Test aufgestellte Nullhypothese wird üblicherweise abgelehnt, wenn $p < 0,05$ (= 5%) ist. Das Testergebnis wird dann als statistisch signifikant bezeichnet (Anonymous2001, Clauß, Finze & Partzsch 1999b).

(1) Test für unverbundene Stichproben:

Zwischen den Objekten verschiedener Stichproben existiert keinerlei Informationsverbindung und es kann auch keine gegenseitige Zuordnung hergestellt werden, z.B. der Vergleich des Geschlechts mit dem Genbefund (nominale Merkmale) oder der Vergleich der QRS-Dauer (stetig) mit der Symptomatik (ordinal).

- Chi-Quadrat-Test nach Pearson (für nominale Merkmale) – Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung mit Hilfe von Vierfeldertafeln.
- Mann-Whitney-U-Test (für stetige und ordinale Merkmale) – Unterschiede zwischen stetigen Merkmalen, ermittelt im Rangzahlenvergleich (nichtparametrisch).

(2) Test für verbundene Stichproben

Zwei verbundene oder abhängige Stichproben bestehen dann, wenn an denselben Objekten zwei oder mehr verschiedene Bedingungen untersucht werden. Man spricht von abhängig, weil die erhobenen Daten auf das gleiche Objekt zurückführbar sind. Zum Beispiel der Vergleich der QT_c -Zeit in der Ableitung V_1 mit der QT_c -Zeit in der Ableitung V_5 .

- Wilcoxon-Rang-Test – 2-Stichprobentest für stetige oder ordinale Merkmale, arbeitet ebenfalls mit dem Vergleich von Rangzahlen (nichtparametrisch).

(3) Mehr-Stichproben-Test (k-unabhängige Stichproben)

Ist die Anzahl der Stichproben größer als zwei, wird über den Globalvergleich aller Verteilungen geprüft, ob es insgesamt einen Unterschied zwischen den Verteilungen gibt. Es lässt sich jedoch keine Aussage machen zwischen welchen der einzelnen Verteilungen der Unterschied liegt. Als Beispiel aus der vorliegenden statistischen Auswertung kann der Vergleich des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalls (stetig), bzw. $T_{(p-e)c}$, in den verschiedenen Ableitungen gegenüber den einzelnen Ausprägungen der Symptomatik (ordinal) genannt werden. Zeigt der Test eine statistische Signifikanz für eine der Ableitungen, dann besteht in dieser ein signifikanter Zusammenhang zwischen $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ oder $T_{(p-e)c}$ und mindestens einer der verschiedenen Ausprägungen der Symptomatik. Ob das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$, bzw. $T_{(p-e)c}$, nun mit fehlender Symptomatik oder VF zusammenhängt, muss noch weiter geprüft werden.

- Kruskal-Wallis-Test – Verallgemeinerung und Erweiterung des Mann-Whitney-U-Tests (ebenfalls für ordinale und stetige Merkmale).

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Allgemeine Charakteristik

78 Patienten mit einem Brugada-Syndrom wurden in die Studie eingeschlossen. In allen Fällen handelt es sich um Indexpatienten - die Erkrankung trat jeweils erstmalig in der Familie auf. Unter den Patienten sind 21 Frauen und 57 Männer, dies entspricht einem Prozentanteil von 73,1% Männern und 26,9% Frauen.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose ist 45 ± 14 Jahre. Der jüngste Patient ist 23 Jahre, der älteste Patient 75 Jahre alt. In unserem Kollektiv sind männliche Patienten tendenziell jünger bei Erstdiagnose als Frauen (n.s.):

- Männer im Durchschnitt 43 ± 13 Jahre
- Frauen im Durchschnitt 50 ± 16 Jahre.

Die Patienten boten folgende Symptomatik: 27 waren asymptomatisch (34,6%), 27 Patienten litten unter Synkopen (34,6%), bei 6 Patienten traten ventrikuläre Tachykardien auf (7,7%) und 16 Patienten überlebten einen plötzlichen Herztod mit Kammerflimmern (20,5%). In zwei Fällen ließ sich die Symptomatik leider nicht mehr eruieren. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Verteilung der Symptome:

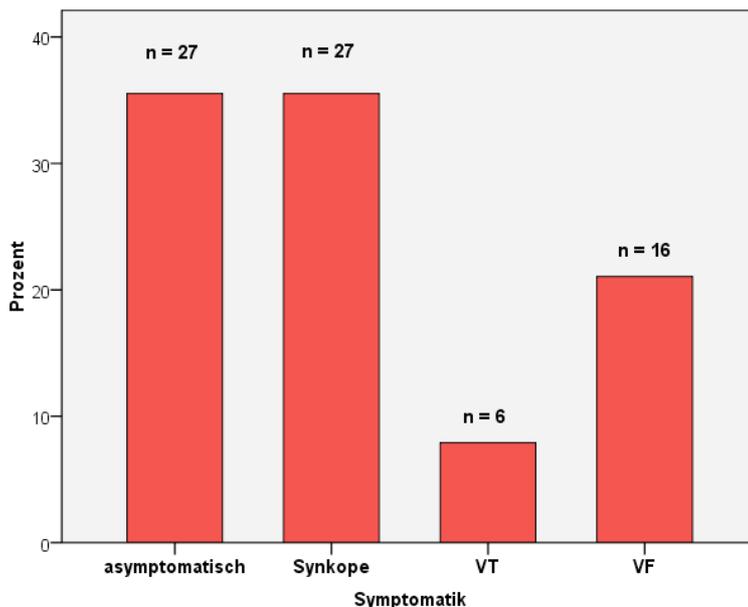


Abb.12: Anzahl und prozentuale Verteilung der Symptomatik im Patientenkollektiv.

Bei 16 Patienten haben wir eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod oder weitere am Brugada-Syndrom erkrankte Familienmitglieder gefunden. Dies entspricht 20,5 % des Gesamtkollektivs.

3.1.2 EKG - Diagnostik

Bei 23 Patienten lag ein Brugada-Syndrom Typ I vor (29,5%), acht Patienten hatten einen Typ II (10,3%) und bei zwölf Patienten fiel ein Typ-III-EKG auf (15,4%). Die restlichen 35 Patienten zeigten unauffällige EKGs ohne Brugada-EKG-typische Veränderungen (44,9%) (vgl. auch Abb.13).

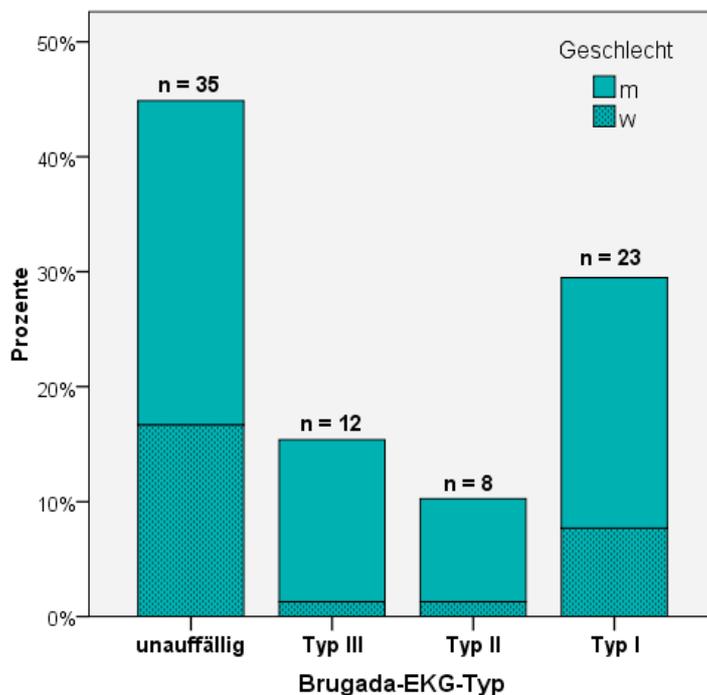


Abb.13: Übersicht zur Anzahl und zur prozentualen Verteilung der EKG-Typen.

Im Ruhe-EKG liegen vermehrt bei Männern pathologische EKG-Veränderungen vor: 61,4 % der Männer (35/57) gegenüber 38,1% der Frauen (8/21) (n.s. $p = 0,175$).

Ein Ajmalin-Test ist bei 53 Patienten durchgeführt worden. Patienten mit einem spontanen Typ-I-EKG brauchen nach den Einschlusskriterien, bzw. den diagnostischen Kriterien des Consensus-Report (siehe oben) keine weitere Abklärung mittels Ajmalin-Test. Unter den durchgeführten Tests liegen zwei negative Ergebnisse vor, diese sind

jedoch von zwei Patienten, die im Verlauf noch ein spontanes Typ-I-EKG geboten haben. Das EKG von einem Patienten mit einem Typ I Brugada-Syndrom ist unter Fieber geschrieben worden. Ebenso sind bei drei Typ-I-Patienten ebenfalls positive Ajmalintestergebnisse in der Krankengeschichte gefunden worden. Für 55 Patienten mit Typ-II/III-EKG oder unauffälligem EKG ist eine positiver Ajmalin-Test Einschlussvoraussetzung: dies ist bei 48 Patienten gegeben. Vier Patienten erfüllten die Kriterien durch ein nachgewiesenes spontanes Typ-I-EKG (das jedoch zur Auswertung nicht vorlag), ein weiterer Patient durch Demaskierung im febrilen Zustand, sowie weitere zwei Patienten durch Platzieren der Elektroden V_1/V_2 im 2. Intercostalraum. Die nachfolgende Übersicht fasst dies zusammen:

Typ-I-EKG spontan		
	23	29,5 %
mit pos. Ajmalin-Test in Vorgeschichte	3	3,8
mit neg. Ajmalin-Test in Vorgeschichte	2	2,6
unter Fieber	1	1,3
Typ-I-EKG induziert		
	55	70,5 %
mit positivem Ajmalintest	48	61,5 %
Späteres spontanes Typ-I-EKG (anamn.)	4	5,1 %
Typ-I-EKG unter Fieber	1	1,3 %
Typ-I-EKG im 2. ICR	2	2,6 %

Tabelle 11: Übersicht – Spontane und induzierte Typ-I-EKGs.

3.1.3 Genetische Diagnostik

Insgesamt wurde bei 71 der 78 Patienten eine genetische Diagnostik durchgeführt, die in 70 Fällen das SCN5A-Gen umfasste. Die Untersuchung des SCN5A-Gens wurde bei allen 70 Patienten abgeschlossen. Bei einem Patienten ist nur das Gen CACNB2b untersucht worden.

Zusätzlich zum SCN5A-Gen sind bei einigen Patienten folgenden Gene auf Mutationen überprüft worden: GPD1L, SCN1b, CACNA1c und CACNB2b. In vier Fällen waren diese Untersuchungen zum Zeitpunkt der Datenbankabfrage noch ausstehend. GPD1L wurde bei 17 Patienten zusätzlich analysiert, SCN1b bei 14 Patienten, CACNA1c und CACNB2b bei je fünf Patienten (Vergleiche Tabelle C im Anhang).

17 Patienten haben einen positiven Genbefund, das entspricht 21,8 %. Die Mutationen betrafen ohne Ausnahme das SCN5A-Gen, welches für die kardialen Natriumkanal codiert. Die genaue Auflistung der betroffenen Nukleinsäure/n kann im Anhang eingesehen werden (Tabelle D). Hauptsächlich handelt es sich um Missense-Mutationen (52,9%), Frameshift-Mutationen machen 29,4 % aus. Zusätzlich wurde je eine Nonsense-Mutation, eine Insertion und eine Mutation in einer Splicing-Region festgestellt.

3.2 Ergebnisse der statistischen Auswertung

Es handelt sich um eine explorative Datenanalyse, in der bewusst neue Hypothesen generiert werden sollen. Das Konzept wurde erstmals 1977 von John W. Tukey eingeführt, dessen Buch „Exploratory Data Analysis“ mit der Feststellung „Exploratory data analysis is detective work.“ beginnt. Die explorative Statistik befasst sich mit dem Auffinden von Strukturen, Fragestellungen und Hypothesen. So werden viele Variablen betrachtet, miteinander verglichen und in Beziehung zueinander gebracht (Paul 2002).

Die erhobenen Daten wurden zum einen auf epidemiologische Gesichtspunkte untersucht, der Schwerpunkt der Betrachtungen lag jedoch auf der Untersuchung von EKG-Veränderungen.

Epidemiologisch wurden die Geschlechterverteilungen im Patientenkollektiv und der genetische Untersuchungsbefund im Zusammenhang mit der Symptomatik ermittelt.

In der Analyse der EKG-Veränderungen wurden folgende Schwerpunkte gesetzt:

- PQ-Zeit
 - QRS-Dauer in V_1
 - QT-Intervall (Verlängerung und Verkürzung)
 - QT-Dispersion
 - JT_{peak} -Intervall
 - T_{p-e} -Dispersion (TDR/frequenzkorrigierte TDR)
 - T_{p-e} / QT - Quotient
- } *gemessene EKG-Parameter*
- } *berechnete EKG-Parameter*

3.2.1 Epidemiologische Betrachtungen zur Symptomatik

In unserem Patientenkollektiv stellte sich die Symptomatik wie folgt dar:

27 Patienten waren asymptomatisch (34,6%) und 49 Patienten symptomatisch (62,8%) (vgl. Kapitel 3.1.1). Diese beiden Gruppen, bzw. deren Untergruppen, haben wir auf den Zusammenhang mit der Geschlechtszugehörigkeit, dem Genbefund, der QRS-Dauer in V_1 und dem $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall/der TDR untersucht.

3.2.1.1 Geschlechterverteilungen

Zunächst untersuchten wir, ob es einen Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilungen gab, d.h. ob mehr Männer symptomatisch waren, da männliches Geschlecht u.a. ein Risikofaktor für den plötzlichen Herztod darstellt (vgl. Kapitel 1.6).

- 69,4% der symptomatischen Patienten waren männlich.
- 61,8% der Männer waren symptomatisch, aber ebenso 71,4% der Frauen (n = 34/15) (Zum Vergleich siehe auch Tabelle E im Anhang).

Die Überprüfung auf einen signifikanten Unterschied zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von Symptomen (egal welcher Art) ergab einen p-Wert von 0,593 im Chi-Quadrat-Test.

Zur Geschlechterverteilung der unterschiedlichen Ausprägungen der Symptomatik konnten wir deskriptiv folgendes feststellen:

- 31,0% der Männer litten unter VT/VF, 23,8% der Frauen (n = 17:5).
- 30,9% der Männer litten unter Synkopen, 47,6% der Frauen (n = 17:10).
- 38,2% der Männer waren asymptomatisch, 28,6% der Frauen (n = 21:6).

Allerdings waren 77,3% der Patienten mit VT/VF Männer, sowie 63,0% der Patienten mit Synkopen und 77,8% der asymptomatischen Patienten (n = 21:6) (zum Vergleich Tabelle F im Anhang).

In der folgenden Abbildung werden die Symptomatik und die Geschlechterverteilungen deskriptiv zueinander in Bezug gesetzt:

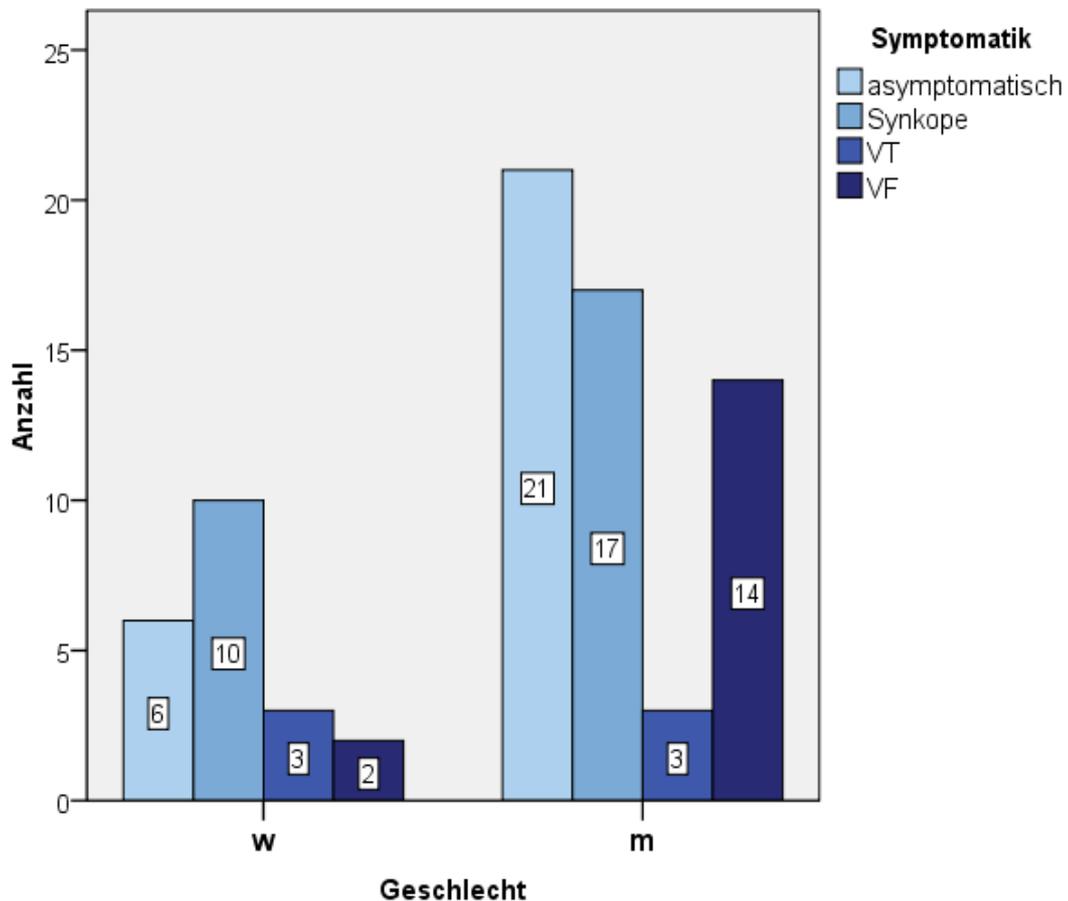


Abb.14: Gruppierendes Balkendiagramm zur Symptomatik.

Als nächstes wird analysiert, ob der Schweregrad der Erkrankung bei Männern höher ist - d.h. ob das männliche Patientenkollektiv eine höhere Rate an schwerwiegender Symptomatik (VT/VF) bietet. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zeigt sich, dass im Vergleich der „harten“ (VT/VF) mit der „weichen“ Klinik (fehlende Symptomatik/Synkopen) zwischen den beiden Geschlechtergruppen kein signifikanter Unterschied besteht ($p = 0,778$).

Auch das Ausklammern der Patienten mit Synkopen bewirkt keinen Signifikanznachweis: der Vergleich asymptotischer Patienten mit Patienten, die VT/VF hatten, ergibt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 1,0$).

3.2.1.2 Genbefund

In einem nächsten Schritt, soll überprüft werden, ob Patienten mit einer Mutation im SCN5A-Gen häufiger symptomatisch sind als Patienten mit einem negativen Testergebnis.

In unserem Patientenkollektiv weisen 17 Patienten (21,8%) einen positiven Genbefund auf, davon sind sieben Patienten asymptomatisch und zehn symptomatisch.

Der Chi-Quadrat-Test als Test auf statistische Signifikanz fällt negativ aus mit einem p-Wert von 0,580.

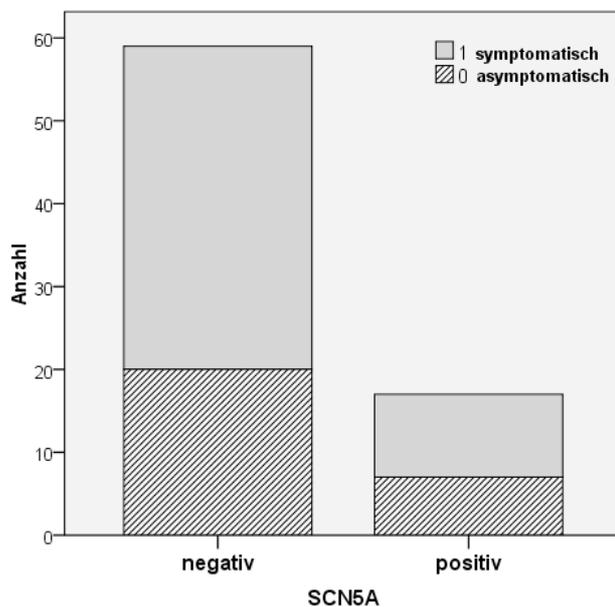


Abb.15: Anteil der symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit positivem Genbefund.

3.2.2 Analyse von EKG-Veränderungen – gemessene Parameter

3.2.2.1 PQ-Zeit

Kumulativ über alle Ableitungen beträgt die PQ-Zeit in unserem Patientenkollektiv 171 ± 29 ms.

	<i>PQ I</i> [ms]	<i>PQ II</i> [ms]	<i>PQ III</i> [ms]	<i>PQ V1</i> [ms]	<i>PQ V2</i> [ms]	<i>PQ V3</i> [ms]	<i>PQ V5</i> [ms]
Mittelwert \pmSD	169 \pm 30	177 \pm 31	178 \pm 32	166 \pm 33	166 \pm 32	171 \pm 30	171 \pm 33

Tabelle 12: Mittelwerte der PQ-Zeiten für die jeweiligen Ableitungen.

1) Geschlechterspezifische Abweichungen

Frauen haben eine mittlere PQ-Zeit von 178 ± 35 ms; bei Männern liegt die PQ-Zeit mit 168 ± 26 ms ein wenig darunter. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,351$).

2) Unterschiede in der Symptomatik

Symptomatische Patienten weisen eine PQ-Zeit von 170 ± 28 ms auf, die sich nur minimal von der PQ-Zeit asymptomatischer Patienten unterscheidet: 172 ± 29 ms ($p = 0,746$). Eine nach Symptomatik-Untergruppen geteilte Analyse zeigt ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede: Die PQ-Zeit der Patientengruppe mit VT/VF unterscheidet sich kaum von der PQ-Zeit der Patientengruppe mit Synkopen und asymptomatischen Patienten (164 ± 25 ms vs. 175 ± 30 ms vs. 172 ± 30 ms; $p = 0,354$).

3) Auswirkungen des genetischen Befundes

In einem nächsten Schritt werden die PQ-Zeiten von Patienten mit einem positiven Genbefund mit denen ohne SCN5A-Mutation verglichen und mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz überprüft:

Es ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PQ-Zeit und dem Genotyp und zwar ist die PQ-Zeit in allen Ableitungen, mit Ausnahme von V_5 , signifikant länger bei Patienten mit einer Mutation im SCN5A-Gen ($p = 0,26$, $p = 0,26$, $p = 0,019$, $p = 0,001$, $p = 0,008$, $p = 0,005$ und $p = 0,108$).

SCN5A	PQ I [ms]	PQ II [ms]	PQ III [ms]	PQ V₁ [ms]	PQ V₂ [ms]	PQ V₃ [ms]	PQ V₅ [ms]
negativ	165 ± 25	173 ± 27	173 ± 28	159 ± 26	160 ± 26	165 ± 26	168 ± 29
positiv	186 ± 41	193 ± 39	197 ± 39	191 ± 42	187 ± 42	191 ± 37	183 ± 40

Tabelle 13: Mittelwerte der PQ-Zeiten für die jeweiligen Ableitungen – unterteilt nach genetischem Untersuchungsbefund.

Diesen Zusammenhang demonstriert auch die nachfolgende Grafik:

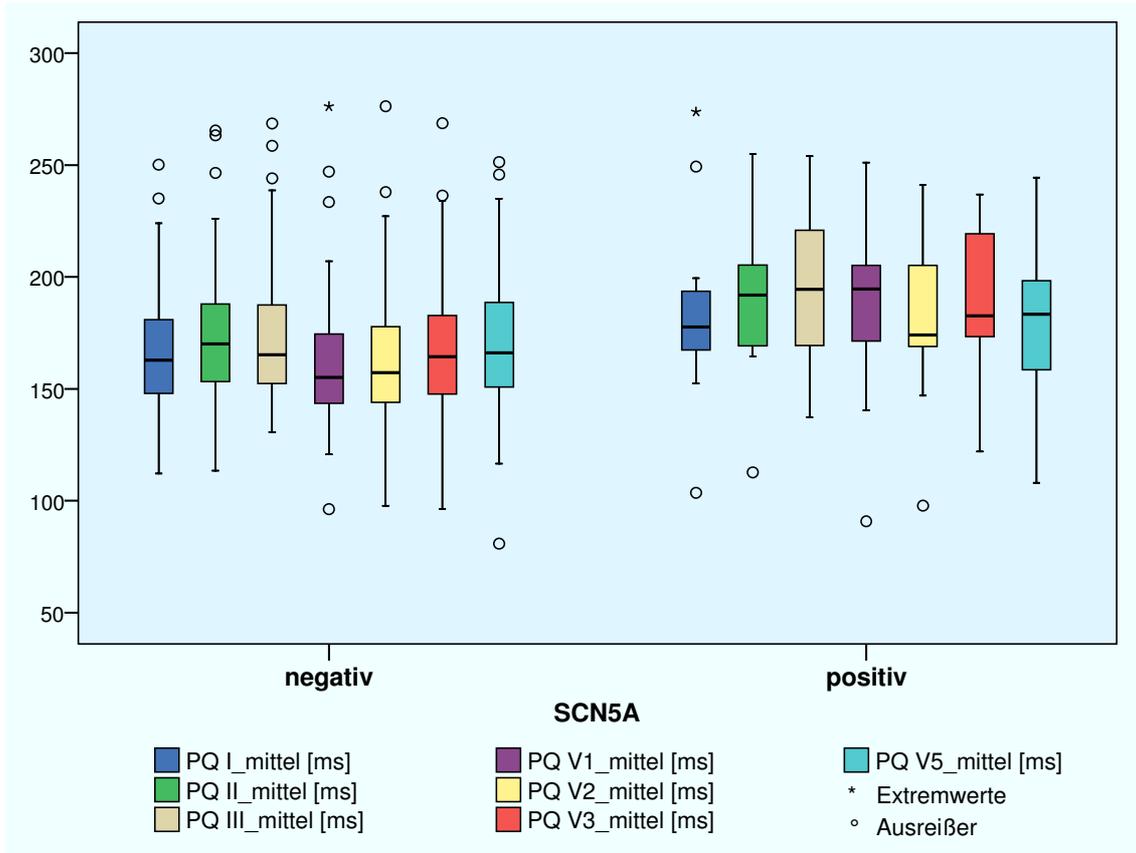


Abb.16: Gruppieretes Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der verlängerten PQ-Zeit bei Patienten mit einem positiven Genbefund.

PQ-Zeit-Verlängerung > 200ms

Die absoluten Häufigkeiten für eine verlängerte PQ-Zeit > 200 ms, also im Sinne eines AV-Block I°, liegen kumulativ bei sechs Patienten über alle Ableitungen (7,7%).

Ableitung	Anzahl	Mittelwert [ms]	Minimum [ms]	Maximum [ms]
Kumulativ (aus Ableitungen I, II, III, V1-V5)	6	243 ± 14	224	263

Tabelle 14: Häufigkeiten verlängerte PQ-Zeiten > 200 ms.

3.2.2.2 QRS-Dauer in Ableitung V₁

Im Mittel beträgt die QRS-Dauer in der Ableitung V₁ 99 ± 17 ms. 53,8% der Patienten haben eine normale QRS-Dauer (< 100ms). 32,1% weisen einen leicht verbreiterten QRS-Komplex auf. Und bei 14,1% liegt die QRS-Dauer > 120 ms (entspricht elf Pat.).

1) Geschlechterspezifische Abweichungen

Eine deutliche Diskrepanz zwischen der QRS-Dauer in V₁ bei männlichen Patienten und der QRS-Dauer bei weiblichen Patienten liegt nicht vor (94 ± 19 ms vs. 101 ± 16 ms; p = 0,108). Ebenso liegen keine signifikanten Unterschiede in den übrigen Ableitungen vor (p = 0,562; p = 0,382; p = 0,977; p = 0,093; p = 0,138; p = 0,135).

2) Unterschiede in der Symptomatik

Es soll die Frage geklärt werden, ob die QRS-Dauer in V₁ bei symptomatischen Patienten verlängert ist. Dies lässt sich im Mann-Whitney-U-Test nicht bestätigen (p = 0,518). Im Gegenteil zeigt sich sogar in anderen Ableitungen, dass die QRS-Dauer signifikant kürzer bei symptomatischen Patienten ist: 93 ms vs. 101 ms in Ableitung II und III (p = 0,039 und p = 0,032). Von den elf Patienten mit einer QRS-Dauer > 120 ms sind fünf Patienten symptomatisch (n.s. mit p = 0,506 im Chi-Quadrat-Test)

3) Auswirkungen des genetischen Befundes

Eine weitere Hypothese ist, dass eine Abhängigkeit der QRS-Dauer vom Genbefund besteht. Unter den elf Patienten mit einem verbreiterten QRS-Komplex haben drei Patienten eine Mutation im SCN5A-Gen (p = 0,697 im Chi-Quadrat-Test).

Die Untersuchung, ob Patienten mit einem positiven Genbefund eine längere QRS-Dauer aufweisen als Patienten ohne SCN5A-Mutation, ergibt im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten p-Werte (p = 0,7; p = 0,855; p = 0,965; p = 0,556; p = 0,533; p = 0,301; p = 0,105).

3.2.3 Analyse von EKG-Veränderungen – berechnete Parameter

3.2.3.1. QT-Intervall

Das QT-Intervall beträgt im Mittel 364 ± 32 ms.

	<i>QT I</i>	<i>QT II</i>	<i>QT III</i>	<i>QT V1</i>	<i>QT V2</i>	<i>QT V3</i>	<i>QT V5]</i>
Mittelwert ±SD	353 ± 34	364 ± 35	362 ± 37	364 ± 41	370 ± 42	369 ± 35	363 ± 32

Tabelle 15: Mittelwerte der QT-Zeit mit Standardabweichungen in ms für die jeweiligen Ableitungen.

Die Frequenzkorrektur der QT-Zeit wurde in dieser Arbeit mit der Formel nach Bazett durchgeführt. Der Mittelwert für die frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett (QT_c-Zeit) beträgt 399 ± 31 ms.

Außerdem wird zur Ermittlung einer verkürzten QT-Zeit der *predicted QT-value* (QT_p-Zeit) zur Hilfe genommen. Die QT_p-Zeit errechnet sich nach einer Formel von Rautaharju et al., die in ihrer Arbeit das QT-Intervall bei 14379 gesunden Personen untersuchten und eine Formel ermittelten, mit deren Hilfe die QT-Intervall-Länge nur unter zusätzlicher Angabe der Herzfrequenz vorhergesagt werden kann – QT_p-Wert [ms] = 656/(1+Herzfrequenz/100) (Rautaharju et al. 1992). Die Prävalenz eines QT-Intervalls < 88% vom QT_p betrug 2,5% und entspricht somit einer Abweichung von 2 Standardabweichungen vom Mittelwert, was dann nach Gussak et al. das untere, normale Limit des QT-Intervalls definiert (Gussak et al. 2000).

Der Mittelwert für die QT_p-Zeit liegt bei 380 ± 33 ms.

1) Geschlechterspezifische Abweichungen

Männer und Frauen weisen keine deutlichen Unterschiede in der Länge des QT-Intervalls auf. Dieser Befund wird in der nachfolgenden Tabelle verdeutlicht:

	QT-Zeit [ms]	QT _c -Zeit [ms]	QT _p -Zeit [ms]
weiblich	375 ± 44	404 ± 35	384 ± 36
männlich	360 ± 27	397 ± 27	379 ± 32
p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)	0,186	0,457	0,679

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der QT-, QT_c- und QT_p-Zeit, sowie p-Werte der statistischen Tests.

2) Unterschiede in der Symptomatik

Differenzen zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten sind ebenfalls minimal und statistisch nicht signifikant (siehe unten stehenden Tabelle).

	QT-Zeit [ms]	QT _c -Zeit [ms]	QT _p -Zeit [ms]
asymptomatisch	365 ± 33	392 ± 29	386 ± 38
symptomatisch	360 ± 27	403 ± 32	377 ± 30
p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)	0,342	0,240	0,364

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der QT-, QT_c- und QT_p-Zeit, sowie p-Werte der statistischen Tests.

Auch eine Analyse unterteilt nach den Symptomatik-Untergruppen weist keine Diskrepanzen zwischen den einzelnen Gruppen auf ($p = 0,534$; $p = 0,280$; $p = 0,506$ im Kruskal-Wallis-Test).

3) Auswirkungen des genetischen Befundes

Interessanterweise zeigt sich bei der Analyse der Abhängigkeit der QT-Zeit vom genetischen Untersuchungsbefund ein signifikanter Zusammenhang einer längeren QT-Zeit mit einem positiven Genbefund: Patienten mit einem positiven Genbefund haben mit 387 ± 42 ms eine längere QT-Zeit als Patienten ohne den Nachweis einer Genmutation (358 ± 26 ms; $p = 0,003$). Ebenso stellt sich dieser signifikante Zusammenhang bei der QT_p-Zeit dar: Patienten mit einem positiven Genbefund weisen mit 397 ± 24 ms eine längere QT_p-Zeit auf als Patienten ohne Mutationsnachweis (376 ± 32 ms; $p = 0,033$).

Bei Betrachtung der QT_c-Zeit ist allerdings keine Differenz zwischen den Patienten mit und ohne Mutationsnachweis erkennbar (398 ± 28 ms vs. 401 ± 40 ms; $p = 0,865$).

3.2.3.1.1 QT-Verlängerung

In einem nächsten Schritt soll überprüft werden, wie viele Patienten eine verlängerte QT_c-Zeit aufweisen (QT_c-Zeit > 460ms). Kumulativ über alle Ableitungen ist dies nur bei einem Patienten der Fall. Interessanterweise präsentieren jedoch mehr Patienten eine isolierte rechtspräkordiale Verlängerung der QT_c-Zeit:

	QT _c I	QT _c II	QT _c III	QT _c V ₁	QT _c V ₂	QT _c V ₃	QT _c V ₅
Anzahl Pat.	1	2	1	5	10	8	3
Mittelwert ± SD [ms]	492	503 ± 40	519	493 ± 24	493 ± 26	487 ± 12	477 ± 13

Tabelle 18: Übersicht QT_c-Verlängerung in ms in den jeweiligen Ableitungen.

Die QT_c-Zeit ist rechtspräkordial im Mittel auf 479 ± 26 ms verlängert.

Nacheinander werden die Ableitungen miteinander verglichen:

- 1) unter der Bedingung $QT_c V_1 > 460$ ms
- 2) unter der Bedingung $QT_c V_2 > 460$ ms und
- 3) unter der Bedingung $QT_c V_3 > 460$ ms.

Bedingung	QT_c I	QT_c II	QT_c III	QT_c V ₁	QT_c V ₂	QT_c V ₃	QT_c V ₅
1) $QT_c V_1 > 460$ms							
Mittelwert [ms] n = 5	428 ± 48	445 ± 65	442 ± 58	493 ± 26	511 ± 24	457 ± 51	435 ± 41
2) $QT_c V_2 > 460$ms							
Mittelwert [ms] n = 10	430 ± 30	437 ± 42	436 ± 38	467 ± 34	493 ± 26	467 ± 41	436 ± 30
3) $QT_c V_3 > 460$ms							
Mittelwert [ms] n = 8	432 ± 32	438 ± 44	435 ± 40	461 ± 43	489 ± 36	487 ± 12	445 ± 23

Tabelle 19: Übersicht Vergleich QT_c -Zeiten.

Zu 1) Deskriptiv lässt sich aussagen, dass die QT_c -Zeit in der Ableitung V₁ verlängert ist im Vergleich zu den Ableitungen I, II, III, V₃ und V₅, wobei die kürzere QT_c -Zeit insbesondere in den Ableitungen I, II, III und V₅ zur Geltung kommt.

Gleiches gilt für 2) und 3).

Eine signifikante rechtspräkordiale Verlängerung der QT_c -Zeit lässt sich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für die Ableitungen V₂ und V₃ gegenüber Ableitung V₅ nachweisen ($p = 0,002$ und $p = 0,016$). In absoluten Werten entspricht dies einem Mittelwert der QT_c -Zeit in V₂ von 493 ms gegenüber 435 ms in V₅ und in V₃ von 486 ms gegenüber 445 ms in V₅.

Für die Ableitung V₁ ergibt sich im Wilcoxon-Test ein p-Wert von 0,063 und somit kein signifikanter Zusammenhang. Dennoch ist festzuhalten, dass sich in der deskriptiven Statistik ebenfalls ein Trend zur verlängerten QT_c -Zeit in V₁ gegenüber V₅ zeigt (493 ms in V₁ und 435 ms in V₅ → bei einer Gesamtzahl von fünf Patienten).

3.2.3.1.2 QT-Verkürzung und JT_{peak} -Intervall

QT-Verkürzung

Eine verkürzte QT-Zeit wird in dieser Arbeit nach Gussak et al. wie folgt definiert: $QT_{p88\%}$ entspricht einer Abweichung von 2 Standardabweichungen vom Mittelwert und

ist somit unter Berücksichtigung normalen der Herzfrequenz das untere Limit der QT-Zeit, errechnet nach der Formel von Rautaharju et al. (vgl. Beginn Kapitel 3.2.3.1).

Wir überprüfen in unserem Patientenkollektiv, wie häufig eine verkürzte QT_c-Zeit mit QT_c < QT_{p88%} vorliegt: Kumulativ ist dies bei vier Patienten der Fall, von denen zwei einen positiven Genbefund vorweisen. Berücksichtigt man nur die Ableitungen II und V₅ als pathognomonische Ableitungen für das SQTs weisen fünf Patienten eine verkürzte QT_c-Zeit mit QT_c < QT_{p88%} auf. Die Tabelle 20 stellt die Charakteristika dieser fünf Patienten zusammen:

	Geschlecht	Klinik	SCN5A	Familiär	BrS-Typ	Ajmalin-Test
1	männlich	asymptomatisch	positiv	nein	I	nein
2	weiblich	asymptomatisch	positiv	nein	unauffällig	positiv
3	männlich	asymptomatisch	negativ	nein	unauffällig	positiv
4	männlich	asymptomatisch	negativ	nein	unauffällig	Typ I unter Fieber
5	männlich	asymptomatisch	negativ	nein	I	nein

Tabelle 20: Charakteristika der Patienten mit einer verkürzten QT-Zeit in Ableitung II und V₅.

Die Patienten sind zu 80% männlichen Geschlechts, alle asymptomatisch, zwei von fünf Patienten weisen eine Mutation im SCN5A-Gen auf und bei keinem der Patienten ließ sich eine positiven Familienanamnese eruieren.

Nachfolgend sind die absoluten Werte der QT- und QT_c-Zeit in den Ableitungen II und V₅ wiedergegeben.

	HF [min⁻¹]	QT II [ms]	QT_c II [ms]	QT V₅ [ms]	QT_c V₅ [ms]	QT_p [ms]	QT_{p88%} [ms]
1	44	383	328	391	355	456	401
2	43	416	353	414	351	458	403
3	53	382	360	378	356	428	377
4	52	382	355	386	359	432	380
5	53	367	346	372	350	429	377

Tabelle 21: Messwerte für QT_p, QT_{p88%} und QT/QT_c in II und V₅.

Es fällt auf, dass bei allen fünf Patienten die Herzfrequenz im bradykarden Bereich liegt.

Die Verteilung innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs zeigt folgende Abbildung:

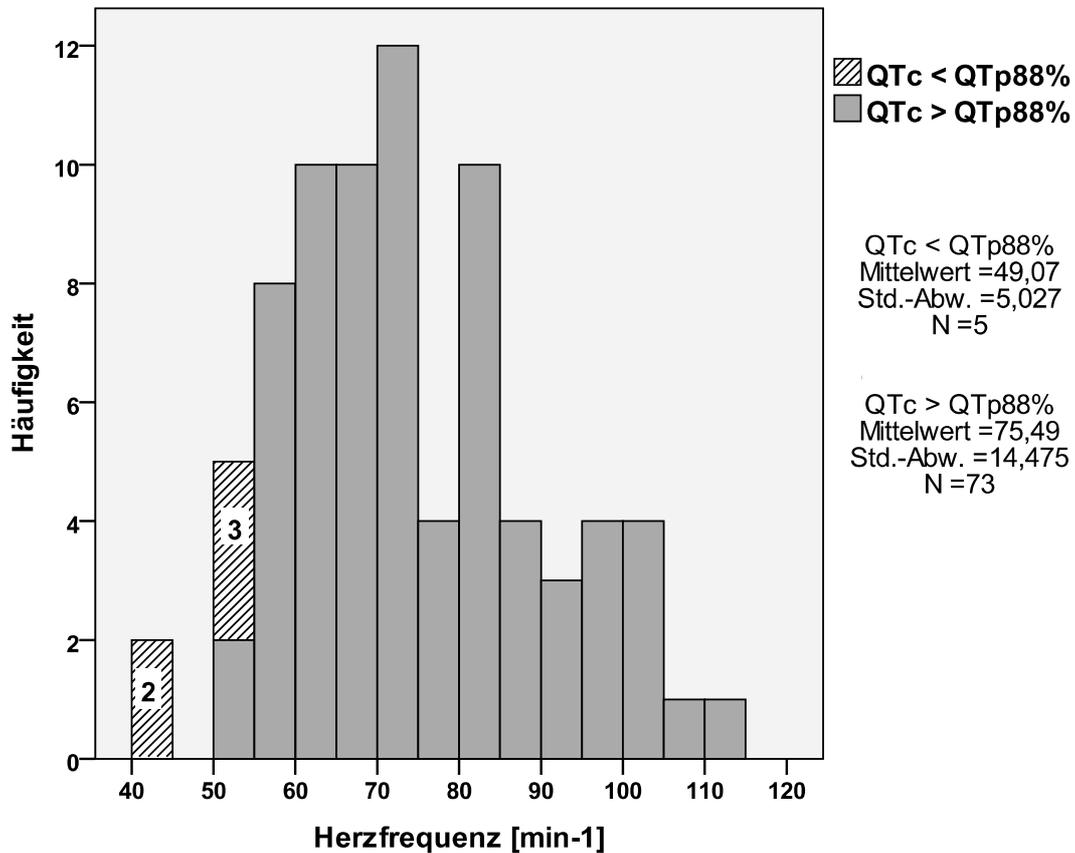


Abb.17: Herzfrequenzvariabilität im Patientenkollektiv.

Im Herzfrequenzbereich $\leq 55 \text{ min}^{-1}$ befinden sich signifikant mehr Patienten mit einer verkürzten QT_c-Zeit ($p = 0,001$). Im Bereich $< 45 \text{ min}^{-1}$ zu 100% (2/2), im Bereich 45-55 min^{-1} 60% (3/5) – insgesamt beläuft sich die relative Häufigkeit bei einer Herzfrequenz $< 55 \text{ min}^{-1}$ auf 71,4% (5/7).

Nach der Arbeit von Antzelevitch et al. liegt der untere Normwert der QT_c-Zeit für Männer bei 370ms und für Frauen bei 360ms. In unserer Untersuchung liegen kumulativ 2 Patienten in allen vermessenen Ableitungen unter dem vorgegeben QT_c-Wert: Ein Mann und eine Frau. Ein weiterer Patient liegt in zwei Ableitungen nur knapp über dem unteren Normwert (371ms und 384ms).

JT_{peak}-Intervall

Nach Anttonen et al. bietet das JT_{peak}-Intervall ein Mittel zur Risikostratifizierung, bzw. Diagnostik bei Patienten mit einem Short-QT-Syndrom (Anttonen et al. 2009).

Aus diesem Grund wurde das JT_{peak}-Intervall, sowie das frequenzkorrigierte JT_{peak}-Intervall in den folgenden Patientenuntergruppen untersucht:

- Patienten mit verkürzter QT_c-Zeit (QT_c < QT_{p88%}; alle asymptomatisch; vgl. Tabelle 20)
- asymptomatische Patienten mit normaler/verlängerter QT_c-Zeit (QT_c > QT_{p88%})
- symptomatische Patienten mit normaler/verlängerter QT_c-Zeit (QT_c > QT_{p88%})

In der Gegenüberstellung von Patienten mit verkürzter QT_c-Zeit und Patienten mit normaler/verlängerter QT_c-Zeit unabhängig von der Symptomatik stellen sich signifikante Unterschiede im frequenzkorrigierten JT_{peak}-Intervall in der Brustwandableitung V₁ für die beiden Gruppierungen dar (vgl. Tabelle 22). Im nachgeschalteten Mann-Whitney-U-Test wird belegt, dass Patienten mit einem verkürzten QT-Intervall ein kürzeres (JT_{peak})_c-Intervall in V₁ haben als die Vergleichsgruppe (p = 0,013).

	(JT _{peak}) _c V ₁ [ms]	(JT _{peak}) _c V ₂ [ms]	(JT _{peak}) _c V ₃ [ms]	(JT _{peak}) _c V ₅ [ms]
QT_c > QT_{p88%} N = 73 (Mittelwerte)	209 ± 37	199 ± 44	193 ± 35	202 ± 36
QT_c < QT_{p88%} N = 5 (Mittelwerte)	182 ± 15	185 ± 16	178 ± 18	180 ± 20
p-Werte Kruskal-Wallis-Test	0,016	0,284	0,188	0,096

Tabelle 22: Frequenzkorrigiertes JT_{peak}-Intervall im Vergleich QT_c < QT_{p88%} und QT_c > QT_{p88%} in den Brustwandableitungen (**signifikant**).

Das nicht-frequenzkorrigierte JT_{peak}-Intervall stellt sich deskriptiv kürzer dar bei den Patienten mit normaler/verlängerter QT_c-Zeit. Im Kruskal-Wallis-Test ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (p = 0,114; p = 0,420; p = 0,114; p = 0,233; für die absoluten Werte vgl. Anhang Tabelle G).

Bezieht man nun die Symptomatik in die Auswertung mit ein, so können folgende Zusammenhänge festgestellt werden (vgl. Tabelle 23):

Patienten mit einer verkürzten QT_c -Zeit haben ein signifikant kleineres $(JT_{peak})_c$ - Intervall in Ableitung V_1 als symptomatische und asymptotische Patienten mit normalem QT_c -Intervall ($p = 0,023$ und $p = 0,015$ im Mann-Whitney-U-Test). Für die Ableitung V_5 ist das frequenzkorrigierte JT_{peak} -Intervall signifikant kleiner bei Patienten mit verkürzter QT_c -Zeit nur im Vergleich mit symptomatischen Patienten mit normaler QT_c -Zeit ($p = 0,045$).

	HF [min ⁻¹]	$(JT_{peak})_c V_1$ [ms]	$(JT_{peak})_c V_2$ [ms]	$(JT_{peak})_c V_3$ [ms]	$(JT_{peak})_c V_5$ [ms]
$QT_c > QT_p 88\%$ asymptomatisch N = 22 (Mittelwerte)	76	208 ± 30	194 ± 50	182 ± 27	192 ± 29
$QT_c > QT_p 88\%$ symptomatisch N = 51 (Mittelwerte)	75	209 ± 40	201 ± 41	197 ± 38	206 ± 37
$QT_c < QT_p 88\%$ asymptomatisch N = 5 (Mittelwerte)	49	182 ± 15	185 ± 16	178 ± 18	180 ± 20

Tabelle 23: Frequenzkorrigiertes JT_{peak} -Intervall im Vergleich $QT_c < QT_{p88\%}$ und $QT_c > QT_{p88\%}$ in den Brustwandableitungen abhängig von der Symptomatik (signifikant; p-Werte siehe Text).

Für das nicht-frequenzkorrigierte JT_{peak} -Intervall stellen sich in den Untergruppen die Werte deskriptiv ebenfalls kürzer in den Gruppen der Patienten mit normaler QT_c -Zeit dar. Signifikante Unterschiede sind hier jedoch nicht nachweisbar (absolute Werte und p-Werte vgl. Anhang Tabelle H).

3.2.3.1.3 QT-Dispersion

Bereits aus dem vorangegangenen Kapitel hat sich gezeigt, dass eine deutliche QT-Dispersion vorliegt. Die QT-Dispersion ist definiert als Differenz aus dem maximalen Wert des QT-Intervalls über alle Ableitungen und dem minimalen Wert des QT-Intervalls über alle Ableitungen. In diesem Patientenkollektiv beträgt sie im Mittel 45 ± 25 ms. Die frequenzkorrigierte QT-Dispersion liegt bei 50 ± 28 ms.

1) Geschlechterspezifische Abweichungen

Die QT-Dispersion weist keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten auf (48 ± 25 ms vs. 39 ± 23 ms; $p = 0,081$). Ebenso verhält es sich mit der frequenzkorrigierten QT-Dispersion (53 ± 27 ms vs. 43 ± 28 ms; $p = 0,063$).

2) Unterschiede in der Symptomatik

In die Analyse mit eingeschlossen wurde die Überprüfung der Hypothese, ob es einen Zusammenhang zwischen der Symptomatik und der QT-Dispersion gibt: asymptotische Patienten wiesen im Mittel eine ΔQT von 49 ± 27 ms gegenüber $\Delta QT = 42 \pm 23$ ms bei symptomatischen Patienten auf. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,258$). Ebenso ergaben sich keine signifikanten Testergebnisse im Vergleich der Patientengruppen mit VT/VF und mit fehlender Symptomatik/Synkopen ($p = 0,637$), sowie in der Untersuchung auf Differenzen in der QT_c -Dispersion ($p = 0,315$ und $p = 0,686$).

3) Auswirkungen des genetischen Befundes

Patienten mit einem negativen genetischen Untersuchungsbefund haben im Mittel eine ΔQT von 44 ± 24 ms und eine ΔQT_c von 50 ± 27 ms. Ein positiver genetischer Befund hat nur minimale Auswirkungen auf die QT-/ QT_c -Dispersion: im Mittel liegen die Werte hier bei 48 ± 27 ms und 51 ± 30 ms. Diese geringe Differenz schlägt sich auch statistisch nicht nieder ($p = 0,728$ und $p = 0,952$).

3.2.3.2 $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion

3.2.3.2.1 $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall

Aus dem Intervall vom Höchstpunkt bis zum Ende der T-Welle ($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$) ergibt sich das Ausmaß der transmuralen Dispersion der Repolarisation (=TDR) (Fish et al. 2004). Wie schon unter 1.1.6 beschrieben, wird angenommen, dass die transmurale Repolarisationsdispersion im ventrikulären Myokard der Arrhythmogenese im Brugada-, Long-QT- und Short-QT-Syndrom zugrunde liegt (Antzelevitch 2001b). Nach Castro Hevia et al. stellen das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und die TDR somit einen Risikofaktor für die Entwicklung von lebensbedrohlichen Arrhythmien dar (vgl. Castro Hevia et al. 2006 für weitere Referenzen).

In dieser Untersuchung wurde in den Brustwandableitungen das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall bestimmt (V_1, V_2, V_3, V_5). Das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall betrug im Mittel 84 ± 23 ms; das frequenzkorrigierte $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall 92 ± 27 ms.

1) Geschlechterspezifische Abweichungen

Ein deutlicher Unterschied im $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall findet sich nicht zwischen Männern und Frauen. Frauen haben im Durchschnitt eine etwas kürzere $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall mit 80 ± 17 ms als die männlichen Patienten (85 ± 25 ms). Diese Diskrepanz ist statistisch nicht signifikant mit $p = 0,420$. Ähnliches stellt sich in der Analyse des frequenzkorrigierten $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalls dar: 87 ± 21 ms vs. 94 ± 27 ms; $p = 0,389$.

2) Unterschiede in der Symptomatik

Eine Beurteilung hinsichtlich des Auftretens von lebensbedrohlichen Arrhythmien ist über die Klärung einer Abhängigkeit des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalls und dem Auftreten lebensbedrohlicher Symptomatik (VT/VF) in dieser Probandengruppe möglich. Hierfür eignet sich orientierend der Kruskal-Wallis-Test, der für die Ableitung V_1 signifikant ausfällt ($p = 0,021$).

Im Mann-Whitney-U-Test bestätigt sich, dass das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall in der Brustwandableitung V_1 signifikant verlängert ist bei Patienten mit VT/VF gegenüber Patienten ohne VT/VF (asymptomatisch/Synkopen): 87 ± 30 ms gegenüber 71 ± 27 ms ($p = 0,017$).

Für das frequenzbereinigte $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall (nach Bazett) zeigt sich ebenfalls ein verlängertes Intervall in der Patientengruppe mit VT/VF: $p = 0,005$ mit 98 ± 37 ms gegenüber 77 ± 23 ms.

3) Auswirkungen des genetischen Befundes

Bei Patienten mit einem positiven Genbefund fällt ein etwas längeres $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und frequenzkorrigiertes $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall auf im Vergleich zu den Patienten ohne Mutationsnachweis (89 ± 25 ms/ 94 ± 30 ms vs. 82 ± 22 ms/ 92 ± 26 ms). Dieser Unterschied ist jedoch jeweils nicht signifikant ($p = 0,238$ und $p = 0,981$).

3.2.3.2.2 $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion

Die $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion beträgt im Mittel 34 ± 27 ms, die frequenzkorrigierte $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion 37 ± 29 ms.

Eindeutige geschlechterspezifische Abweichungen bestehen sowohl bei der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion als auch der frequenzkorrigierten $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion nicht: 30 ± 20 ms/ 33 ± 23 ms (Frauen) und 35 ± 30 ms/ 38 ± 31 ms ($p = 0,853$ und $p = 0,640$).

Zusätzlich wurde die Abhängigkeit der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion vom Schweregrad der Symptomatik betrachtet. Im statistischen Test ergab sich keine signifikanten Unterschiede der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion und der frequenzkorrigierten $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion bei Vergleich von Patienten mit VT/VF mit asymptomatischen Patienten, bzw. Patienten mit Synkopen ($p = 0,142/p = 0,214$ bzw. $p = 0,737/p = 0,670$). Deskriptiv zeigt sich sogar ein umgekehrtes Verhältnis: asymptomatische Patienten und Patienten mit Synkopen weisen eine längere $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion auf als Patienten mit VT/VF (29 ± 18 ms/ 32 ± 19 ms vs. 36 ± 31 ms/ 39 ± 33 ms).

Klare Auswirkungen des genetischen Befundes können nicht beobachtet werden. Die $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion und frequenzkorrigierte $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion fällt bei Patienten mit Mutationsnachweis ein wenig länger aus: 40 ± 41 ms/ 41 ± 42 ms vs. 32 ± 23 ms/ 36 ± 25 ms, dieses ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,895/p = 0,829$).

3.2.3.3 Quotient $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall/QT-Zeit

Als weiteres Hilfsmittel zur Risikostratifikation kann der Quotient aus $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und QT-Zeit dienen: $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$. Je größer der Quotient, desto höher ist die Vulnerabilität für lebensbedrohliche Arrhythmien. Über alle Ableitungen gemittelt beträgt der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient $0,23 \pm 0,06$.

1) Geschlechterspezifische Abweichungen

Eine starke Diskrepanz des Quotienten in Abhängigkeit von Geschlecht lässt sich nicht beobachten: $0,23 \pm 0,06$ bei Männern und $0,21 \pm 0,04$ bei Frauen ($p = 0,335$).

2) Unterschiede in der Symptomatik

In dieser Studienpopulation zeigt sich im orientierenden Kruskal-Wallis-Test, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Klinik und dem Quotienten gibt, allerdings nur in Ableitung V_1 ($p = 0,017$). Im angeschlossenen Mann-Whitney-U-Test ist der Quotient signifikant länger bei Patienten mit VT/VF im Vergleich zu asymptotischen Patienten und Patienten mit Synkopen ($p = 0,018$). Bei Patienten, die unter Episoden von VT/VF litten lag der Quotient bei $0,24$ im Mittel im Vergleich zu $0,19$ bei der Gruppe aus asymptotischen Patienten und Patienten mit Synkopen (vgl. Tabelle 24). Die Abbildung veranschaulicht den größeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotienten in Ableitung V_1 in der Patientengruppe mit VT und VF:

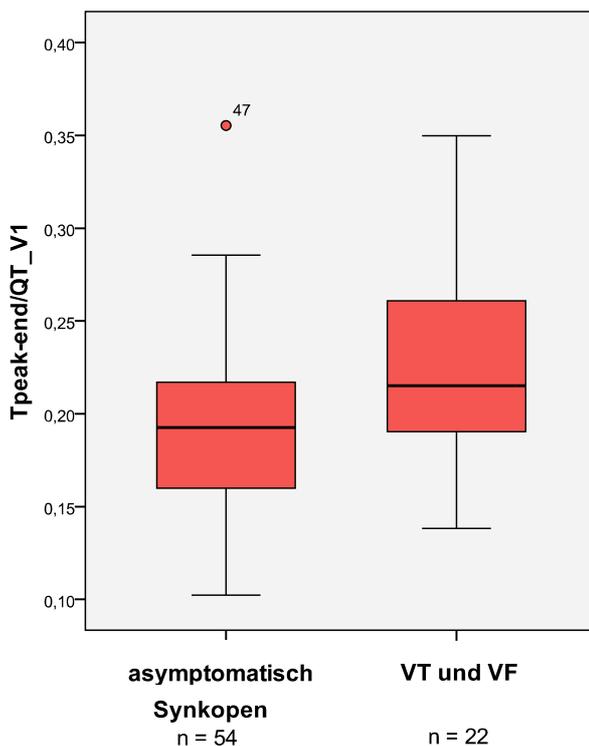


Abb.18: Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der Verlängerung des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotienten in Ableitung V_1 . (° Ausreißer)

3. Ergebnisse

Symptomatik	Anzahl	Mittelwert		Mittelwert	
		$T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}_{V_1}$		$T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}_{V_5}$	
asympt./Synkope	54	0,1942 ± 0,049	→ 19,4 %	0,2212 ± 0,042	→ 22,1 %
VT/VF	22	0,2357 ± 0,094	→ 23,6 %	0,2360 ± 0,094	→ 23,6 %
Insgesamt	76	0,2062 ± 0,067	→ 20,6 %	0,2255 ± 0,062	→ 22,6 %

Tabelle 24: $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ in Ableitung V_1 und V_5 im Vergleich der beiden Untergruppen.

Im Vergleich mit den anderen Brustwandableitungen stellt sich der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotient in der Patientengruppe mit schwerwiegender Symptomatik nur in der Ableitung V_1 verlängert dar (vgl. Abb. 19). In den Ableitungen V_2 , V_3 und V_5 wurde keine Verlängerung nachgewiesen:

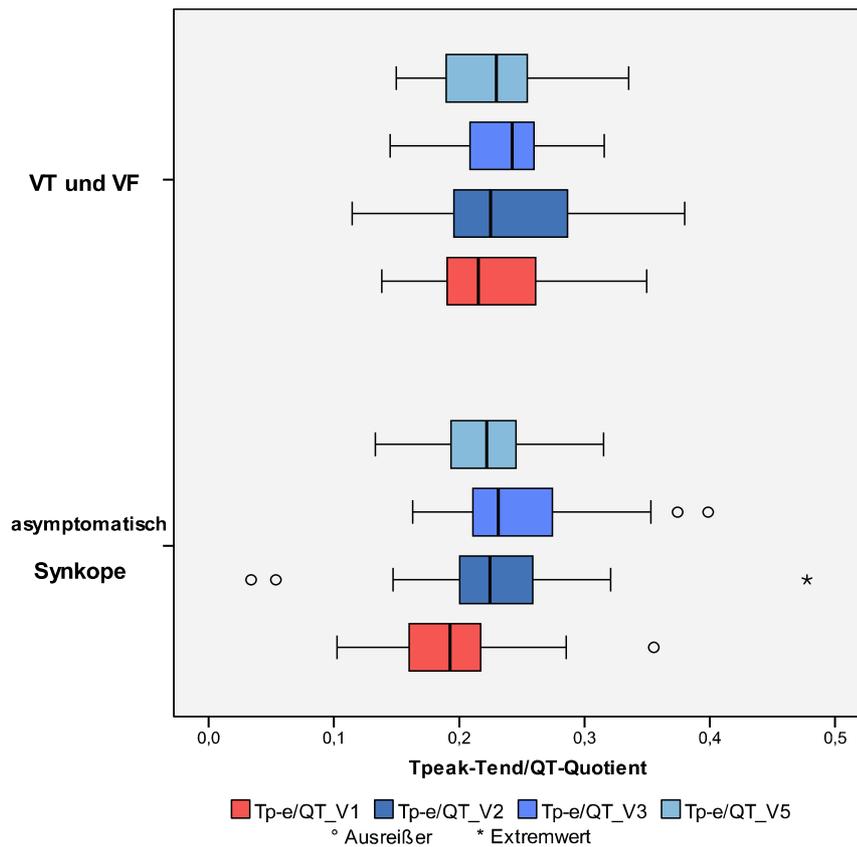


Abb.19: Box-Plot-Diagramm zum $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotienten in den Brustwandableitungen im Vergleich der Patientengruppen mit schwerwiegender Symptomatik (VT/VF) sowie asymptomatischen und Patienten mit Synkopen.

Vergleicht man nun den Quotienten zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten fällt auf, dass hier kaum ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht ($p = 0,243$; $p = 0,790$; $p = 0,525$, $p = 0,130$ im Mann-Whitney-U-Test):

Symptomatik	n	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
		$T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_1}$	$T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_2}$	$T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_3}$	$T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_5}$
asymptomatisch	27	0,20 ± 0,05	0,25 ± 0,09	0,26 ± 0,06	0,23 ± 0,04
Synkope, VT, VF	49	0,21 ± 0,07	0,23 ± 0,09	0,24 ± 0,07	0,22 ± 0,07
Insgesamt	76	0,21 ± 0,07	0,24 ± 0,09	0,25 ± 0,07	0,23 ± 0,06

Tabelle 25: $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient in den Ableitungen V_1 - V_3 und V_5 bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten.

3) Auswirkungen des genetischen Befundes

Einen Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Mutationsnachweis ist nicht ersichtlich. Der Quotient liegt jeweils bei $0,23 \pm 0,06$ ($p = 0,908$).

Anttonen et al. beschreiben außerdem einen größeren $T_{(p-e)c}/QT_c$ -Quotienten bei Patienten mit SQTS im Vergleich mit Patienten mit verkürzter QT_c -Zeit und normaler QT_c -Zeit. Im Kruskal-Wallis-Test wurden in unserem Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ - oder $T_{(p-e)c}/QT_c$ -Quotienten zwischen den verschiedenen Patientengruppen nachgewiesen.

	Mittelwert $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_1}$	Mittelwert $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_2}$	Mittelwert $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_3}$	Mittelwert $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT_{V_5}$
$QT_c > QT_{p88\%}$ Kein SQTS n = 73	0,20 ± 0,07	0,24 ± 0,09	0,24 ± 0,07	0,23 ± 0,06
$QT_c < QT_{p88\%}$ SQTS n = 5	0,21 ± 0,05	0,24 ± 0,03	0,26 ± 0,09	0,21 ± 0,03
p-Werte Mann-Whitney-U-Test	0,469	0,482	0,911	0,507

Tabelle 26: $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient bei Patienten mit $QT_c > / < QT_{p88\%}$.

4. Diskussion

4.1 Epidemiologische Aspekte

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv zeigt eine erhöhte Prävalenz des Brugada-Syndroms bei Männern: Unter den 78 eingeschlossenen Patienten sind 57 Männer, dies entspricht 73,1 %. Die erhobenen Werte sind vergleichbar mit den bisher veröffentlichten Daten:

- Priori et al. 76 % männlich; insgesamt 200 Patienten (Priori et al. 2002)
- Smits et al. 76 % männlich; insgesamt 77 Patienten (Smits et al. 2002)
- Brugada et al. 76 % männlich; insgesamt 334 Patienten (Brugada et al. 2002)
- Brugada et al. 76 % männlich; insgesamt 667 Patienten (Brugada, Brugada & Brugada 2005)
- Eckardt et al. 72 % männlich; insgesamt 212 Patienten (Eckardt et al. 2005)
- Probst et al. 72 % männlich; insgesamt 1029 Patienten (Probst et al. 2010)

Selbst bei den ersten Fallberichten von Brugada et al. spiegelt sich die männliche Dominanz unter den Patienten wider: sechs der acht vorgestellten Patienten sind männlich (Brugada, Brugada 1992). Das Verhältnis der erkrankten Männer im Vergleich zu den erkrankten Frauen beträgt 8:1 (Probst et al. 2005). Für das SUNDS in Südostasien zeigen sich ähnliche Verhältnisse, so dass sich Männer abends mit Frauenkleidern ins Bett legten, um die bösen Geister zu täuschen, die es anscheinend insbesondere auf Männer abgesehen hatten.

Obwohl das Brugada-Syndrom autosomal-dominant vererbt wird, kommt es sowohl bei Patienten mit als auch ohne Mutation im SCN5A-Gen zu diesem Übergewicht an betroffenen Männern, so dass Probst et al. vermuten, dass es starke, geschlechtsgebundene Einflussfaktoren geben muss, die unabhängig vom genetischen Defekt auftreten (Probst et al. 2005). Auf zellulärer Basis konnte der Grund für die deutliche Geschlechtsabhängigkeit aufgeklärt werden (Antzelevitch 2001a, Di Diego et al. 2002): Im Epikard des rechtsventrikulären Ausflusstrakts konnte im experimentellen Modell bei männlichen Kaninchenherzen eine weitaus höhere Dichte an I_{to} -Kanälen festgestellt werden, so dass ein stärkerer K^+ -Auswärtsstrom zur Phase 1 des kardialen Aktionspotentials entsteht. Dieses hat eine erhöhte transmurale Spannungsdispersion

zur Folge und prädisponiert somit zur Entstehung von Phase-2-Reentry-Mechanismen (zur Rolle des I_{to} -Kanals vergleiche Kapitel 1.4).

Shimizu et al. (2007) untersuchten die Bedeutung von Testosteron für die Dominanz des männlichen Geschlechts beim Brugada-Syndrom, nachdem Matsuo et al. zwei Fälle beschrieben hatten, bei denen die charakteristische ST-Hebung nach Orchiektomie verschwand, bzw. rückläufig war (Matsuo et al. 2003, Shimizu et al. 2007). Die Arbeitsgruppe verglich 48 männliche Patienten mit 96 Kontrollprobanden und stellte signifikant höhere Testosteron-Level und einen signifikant geringeren BMI bei den betroffenen Patienten fest, auch nach Bereinigung von Einflussgrößen wie Trainingszustand, Alter, Stress, Nikotinkonsum und Medikamenteneinnahme (Hypertonus, Diabetes, Hyperlipidämie). Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen dem Testosteron-Level und dem klinischen Befund der Patienten, dem Grad der ST-Hebung, dem Vorhandensein einer SCN5A-Mutation oder dem Auftreten nachfolgender arrhythmischer Ereignisse gefunden werden. Somit spielen höhere Testosteron-Level und weniger viszerales Fett bestimmt eine Rolle beim Brugada-Syndrom, jedoch macht die Bestimmung von Testosteron zur Risikostratifizierung in Betracht der vorliegenden Ergebnisse (zunächst) noch keinen Sinn (Eckardt 2007).

In einer Meta-Analyse von Gehi et al., in der 1545 Patienten eingeschlossen wurden, stellte männliches Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten kardialer Ereignisse – definiert als SCD, Synkope oder ICD-Schockabgabe – mit einem relativen Risiko (RR) von 3,47 dar (Gehi et al. 2006). Brugada et al. berechnen in ihrer Studie sogar ein 5,5-fach höheres Risiko für männliche Patienten einen plötzlichen Herztod zu erleiden (Brugada, Brugada & Brugada 2005).

In der hier durchgeführten Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und dem Vorhandensein schwerwiegender Symptomatik ermittelt werden. Insgesamt zeigt sich die charakteristische Dominanz des männlichen Geschlechts in allen Symptomatikategorien. Im Vergleich mit dem Anteil der Frauen an z.B. der Patientengruppe mit VT/VF ist dieser aber nur minimal und statistisch nicht signifikant: Zwar bieten 17 Männer und nur 5 Frauen VT/VF, betrachtet an der Gesamtzahl der betroffenen Patienten ergeben sich aber relative Werte von 31% (m) vs. 24% (w). Männer haben somit nicht signifikant häufiger eine schwerwieendere Symptomatik als Frauen ($p = 0,778$). Es muss jedoch beachtet werden, dass es sich

bei der Untersuchung um eine retrospektive Studie handelt und somit das Auftreten nachfolgender Ereignisse nicht untersucht wurde. Für die oben beschriebene Meta-Analyse war die Durchführung einer prospektiven Studie Einschlusskriterium, da nur so Parameter zur Risikostratifizierung adäquat ermittelt werden können.

Interessanterweise kommt die Multicenterstudie von Probst et al. ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich das Geschlecht nicht als Risikomarker für das zukünftige Auftreten von Arrhythmien eignet. Alleine das Vorhandensein von Symptomen und ein spontanes Typ-I-EKG stellten sich als unabhängige Risikofaktoren dar (Probst et al. 2010).

Einen hohen Aussagewert zur Charakterisierung der Brugada-Syndrom-Population hat insbesondere die bereits erwähnte Multicenter-Studie von Probst et al., bei der insgesamt 1029 Patienten mit Brugada-Syndrom eingeschlossen werden konnten (Probst et al. 2010).

Im Ganzen zeigt sich im Vergleich mit der Studie von Probst et al., dass die hier untersuchte Patientengruppe ein gutes Abbild der Brugada-Syndrom-Population darstellt (vgl. Tabelle 27).

	<i>Untersuchtes Kollektiv</i>		<i>Probst et al.</i>	
Anzahl gesamt	78		1029	
Männlich	57	73%	745	72%
Weiblich	21	26%	284	28%
Alter bei Erstdiagnose	45		45	
Männer	43	n.s.	44	p = 0,03
Frauen	50		49	
Indexpatienten	78	100%	808	78%
asymptomatisch	27	35%	654	64%
Synkopen	27	35%	313	30%
VT	6	8%		
VF/überlebter SCD	16	21%	62	6%
spontanes Typ-I-EKG	23	30%	468	45%
SCN5A positiv	17	22%	115/516 untersuchte Indexpatienten	22%

Tabelle 27: Vergleich untersuchtes Patientenkollektiv – Studie von Probst et al. (Probst et al. 2010)

Es fällt auf, dass das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv einen hohen Prozentsatz von Patienten mit schwerwiegender Symptomatik im Sinne eines überlebten plötzlichen Herztodes aufweist. Allerdings weisen die anderen oben beschriebenen Studien ebenfalls eine größere Menge von Patienten mit VT/VF auf (vgl. Tabelle 28):

Studie	Anzahl Patienten mit VT/VF oder (überlebtem) SCD	
	Anzahl / Gesamtzahl	Prozent
Untersuchtes Kollektiv	22 / 78	28,2 %
Probst et al. 2010	62 / 1029	6,0 %
Priori et al. 2002	22 / 200	11,0 %
Smits et al. 2002	21 / 77	27,3 %
Brugada et al. 2002	71 / 334	21,3 %
Brugada et al. 2005	164 / 667	24,6 %
Eckardt et al. 2005	24 / 212	11,3 %

Tabelle 28: Vergleich der Studien bezüglich der Anzahl der Patienten mit schwerwiegender Symptomatik (VT/VF/SCD).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde bei 21,8% der Patienten eine Mutation im SCN5A-Gen nachgewiesen. Dies entspricht der Studienlage, die eine Häufigkeit von 18-30% angibt (Antzelevitch et al. 2005a). Die Testergebnisse legen dar, dass anhand des Genbefundes nicht auf das Vorhandensein von Symptomen oder den Schweregrad der Symptomatik zurück geschlossen werden kann. Die Hypothese, dass Patienten mit einer SCN5A-Mutation demnach häufiger unter Symptomen wie Synkopen, VT oder VF leiden, ist nicht haltbar. Dies ist auch in der in der Studie von Probst et al. nachvollziehbar (Probst et al. 2010). Die Patienten werden anhand der Symptomatik in drei Gruppen unterteilt: Patienten mit einem überlebten plötzlichen Herztod, Patienten mit Synkope und asymptomatische Patienten. Zwischen diesen Untergruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit von SCN5A-positiven Befunden ($p = 0,92$; 24% vs. 26% vs. 30%).

4.2 Analyse der EKG-Veränderungen – gemessene Parameter

4.2.1 PQ-Zeit

Wilde et al. beschreibt, dass in 50% der Brugada-Syndrom-Patienten eine abnorme PQ-Zeit/HV-Intervall vorliegt (Wilde et al. 2002b). Ebenso unterstützt Smits et al. diese These; er beobachtete vor allem bei Patienten mit einem positiven Genbefund eine verlängerte PQ-Zeit im Ruhe-EKG sowie eine verlängerte HV-Überleitungszeit. Demnach ließe sich mit einer PQ-Zeit > 210ms und einer HV-Intervall > 60ms eine SCN5A-Mutation identifizieren (Smits et al. 2002).

In unserem Patientenkollektiv konnten wir nachweisen, dass die PQ-Zeit signifikant verlängert ist bei Patienten mit einem positiven SCN5A-Befund im Vergleich mit Patienten ohne Mutation. Allerdings konnte die Korrelation nicht über eine Verlängerung größer 200 ms, d.h. im Sinne eines AV-Blocks I°, nachgewiesen werden, was Smits et al. voraussetzen zur Identifizierung einer Genmutation.

Eine PQ-Zeit im oberen Normbereich kann somit Hinweise auf eine eventuell zugrunde liegende Genmutation liefern.

Pathophysiologisch korreliert der Befund einer verlängerten Überleitung mit dem Funktionsverlust der kardialen Natriumkanäle durch die Mutation in SCN5A. So wiesen Meregalli et al. 2009 in einer Studie nach, dass Patienten mit Mutationen in SCN5A, die mit einem drastisch erniedrigten Ionenfluss I_{Na} einhergehen (>90%), eine signifikant längere PQ-Zeit hatten als solche, die den I_{Na} weniger stark reduzieren (< 90%) (Meregalli et al. 2009).

4.2.2 QRS-Dauer

Auf der Suche nach nicht-invasiven Risikomarkern für das Auftreten von lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien verglichen Junttila et al. EKG-Parameter von 66 symptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom mit 134 asymptomatischen Patienten. Als statistisch signifikant stellte sich die QRS-Dauer in den Ableitungen II und V_2 heraus: zum Beispiel lag für symptomatische Patienten der Durchschnitt in

Ableitung V_2 bei 115 ± 26 ms, für asymptotische bei 104 ± 19 ms. Mit einem optimierten Cut-Off-Wert von $QRS \geq 120$ ms wurde eine Odds Ratio von 2,6 (95% CI: 1,4 - 4,6; $p = 0,003$) für das Auftreten/Vorhandensein von Symptomen berechnet (Junttila et al. 2008).

Bei der Risikostratifizierung von Brugada-Syndrom-Patienten liegt das größte Problem immer noch in der Beurteilung der asymptotischen Patienten. Die klinische Risikobeurteilung stützt sich größtenteils auf das Vorhandensein von Symptomen und die Induzierbarkeit von VT in der EPU – auch wenn dieses noch kontrovers diskutiert wird (vgl. Kapitel 1.6). Nach Junttila et al. ist die verlängerte QRS-Dauer signifikant mit dem Auftreten von Symptomen assoziiert und könnte somit als Hinweis für die Entwicklung von lebensbedrohlichen Arrhythmien dienen. Inwieweit dieses auch auf die Entwicklung von zukünftigen Arrhythmien bei asymptotischen Patienten übertragen werden kann, ist allerdings noch in weiteren Studien zu eruieren.

Die Ergebnisse von Junttila et al. können mit den Daten aus unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Es zeigten sich sogar umgekehrte Verhältnisse: die QRS-Dauer ist bei asymptotischen Patienten kürzer als bei symptomatischen Patienten – 93 ms vs. 101 ms in Ableitung II ($p = 0,039$). Somit ist in Frage zu stellen, ob eine Identifizierung von Patienten mit einer Neigung zu lebensbedrohlichen Arrhythmien über die Messung der QRS-Dauer möglich ist.

Die durchschnittliche QRS-Dauer in V_1 in unserem Patientenkollektiv liegt bei 99 ± 17 ms. Insgesamt weisen 53,8% der Patienten eine normale QRS-Dauer auf. 14,1% weisen einen verbreiterten QRS-Komplex > 120 ms in Ableitung V_1 auf. Von diesen konnte bei 6 Patienten ein Rechtsschenkelblock diagnostiziert werden, bei einem Patienten lag ein Linksschenkelblock vor. Das Auftreten eines Rechtschenkelblockbildes bei Patienten mit Brugada-Syndrom war zunächst als Teil des Syndroms beschrieben worden (Brugada, Brugada 1992). Mittlerweile wird angenommen, dass ein inkompletter oder ein kompletter Rechtsschenkelblock zwar vorkommt, jedoch häufig nur vorgetäuscht wird durch den hohen Abgang der ST-Strecke. So begutachteten Gussak et al. 80 bereits publizierte EKGs von Patienten mit Brugada-Syndrom und stellten fest, dass in ca. einem Drittel der EKGs ein Rechtsschenkelblock diagnostiziert wurde, obwohl nach genauen EKG-Kriterien dieser

nicht vorlag (Gussak et al. 1999): neben einer vergrößerten QRS-Dauer muss eine weite S-Zacke linkslateral vorliegen (I, aVL, V₅, V₆).

Atarashi et al. stellten in ihrer Arbeitsgruppe fest, dass insbesondere Patienten mit einem so genannten *S terminal delay* rechtspräkordial (insbesondere in Ableitung V₁) – der letzte Teil der S-Zacke, bevor sie in den abfallenden Teil der negativen T-Welle übergeht – mit einer Breite von ≥ 80 ms und einer ST-Hebung $\geq 0,18$ mV in V₂ als Hochrisikopatienten einzuordnen sind (Atarashi, Ogawa & Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators 2003).

Smits et al. konnten in ihrer Untersuchung von 2002 außerdem einen Trend zu einer verlängerten QRS-Dauer bei Patienten mit SCN5A-Mutation aufzeigen. Als statistisch signifikant wurde jedoch nur nachgewiesen, dass sich die QRS-Dauer sowie auch die PQ-Zeit unter medikamentöser Natriumkanalblockade stärker verlängerten als bei Patienten ohne nachgewiesene Mutation: 142 ± 31 ms vs. 118 ± 21 ms mit $p < 0,05$ (Smits et al. 2002).

Diesen Trend konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen. Die Verlängerung im Vergleich zum Ajmalin-Test-EKG ist hier nicht untersucht worden.

Ein weiterer nicht-invasiver Test zur Risikostratifizierung wurde 2009 von Morita et al vorgestellt: Depolarisationsstörungen können über den fragmentierten QRS-Komplex – f-QRS – identifiziert werden (Morita et al. 2008). f-QRS entspricht dem Auftreten von multiplen Spikes im Standard-12-Kanal-EKG. Bislang wurde von diesem Marker im Zusammenhang mit Myokardinfarkten berichtet, als Hinweis auf infarzierte Areale und das Auftreten von Arrhythmien (Das, Zipes 2009). Die Arbeitsgruppe um Morita et al. konnte nun feststellen, dass unter Patienten mit Brugada-Syndrom häufiger symptomatische Patienten mit stattgehabten ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern einen f-QRS aufwiesen als Patienten mit Synkopen oder asymptotische Patienten. Im Follow-Up zeigte sich, dass Patienten mit einem vorhandenen f-QRS häufiger erneute Synkopen erlitten als Patienten ohne f-QRS.

4.3 Analyse der EKG-Veränderungen – berechnete Parameter

4.3.1 QT-Intervall

Das QT-Intervall bei Brugada-Syndrom Patienten liegt meist im Normalbereich (solange keine antiarrhythmische Therapie durchgeführt wird), manchmal ist jedoch eine QT-Verlängerung auffällig (Wilde et al. 2002b). In den ersten Fällen, die 1992 von Brugada beschrieben wurden, wiesen drei von sechs Männern eine QT_c -Zeit ≥ 440 ms auf (Brugada, Brugada 1992). Nademanee et al. stellten u.a. fest, dass bei männlichen thailändischen Patienten mit Rechtsschenkelblock und ST-Hebung die durchschnittliche QT_c -Zeit verlängert war (Nademanee et al. 1997). Ebenso wurden Familien mit (medikamenten-induzierter) ST-Hebung und QT-Verlängerung beschrieben (Bezzina et al. 1999, Priori et al. 2000).

Pitzalis et al. bekräftigten, dass insbesondere die isolierte QT-Verlängerung in den rechtspräkordialen Ableitungen eine EKG-Eigenheit beim Brugada-Syndrom ist (Pitzalis et al. 2003). Auch Castro Hevia et al. berichten von Patienten mit einer verlängerten QT_c -Zeit, die ebenfalls am deutlichsten rechtspräkordial hervortritt (Castro Hevia et al. 2006). Die Arbeitsgruppe konnte belegen, dass eine QT_c -Verlängerung in Ableitung $V_2 \geq 460$ ms einen Risikofaktor für das Wiederauftreten von arrhythmischen Ereignissen darstellt ($p = 0,03$). Die rein rechtspräkordiale QT-Verlängerung muss von den Fällen unterschieden werden, in denen ein Overlap von Long-QT Syndrom und Brugada-Syndrom beschrieben wurde (Bezzina et al. 1999, Grant et al. 2002): Castro Hevia et al. weisen darauf hin, dass die QT_c -Zeit bei den von Ihnen beschriebenen Patienten nicht allgemein verlängert gewesen ist. So lag keine Verlängerung in der pathognomonischen Ableitung II und auch nicht in anderen Ableitungen bis auf V_1 bis V_3 vor.

Die ausschließlich rechtspräkordiale Verlängerung wird auf die stärkere Repolarisation im Epikard des rechten Ventrikels in der Phase 1 des AP der Herzmuskelzelle als im Epikard des linken Ventrikels zurückgeführt. Das nun mehr negative Potential reduziert die Verfügbarkeit von Calcium und verzögert somit die Ausbildung des AP-Plateaus (Phase 2) sowie den nachfolgenden Beginn der Phase 3 der Myokardzellerregung.

Dies führt insgesamt also zu einer Verlängerung des AP im rechtsventrikulären Epikard, der T-Wellen-Inversion und QT_c-Verlängerung rechtspräkordial.

In unserem Patientenkollektiv zeigen sich ebenfalls rechtspräkordial verlängerte QT_c-Zeiten: so weisen fünf Patienten in Ableitung V₁, zehn Patienten in V₂ und acht Patienten in V₃ eine QT_c-Zeit > 460 ms auf. Die QT_c-Zeit in V₂ und V₃ (rechtspräkordial) stellte sich als signifikant länger dar als in Ableitung V₅ (p = 0,002 und p = 0,016). Für die Ableitung V₁ ließ sich nur der Trend zu einer Verlängerung gegenüber V₅ nachweisen (p = 0,063). Der überwiegende Teil der Patienten mit einer verlängerten QT_c-Zeit präsentierte sich mit Symptomen: in Ableitung V₁ 80%, in V₂ 70% und in V₃ 62,5 % der Patienten. Auffällig ist außerdem, dass acht der zehn Patienten mit einer QT_c-Verlängerung in V₂ ein Typ-I-EKG darbieten. Dieses unterstützt ebenfalls die Ergebnisse von Pitzalis et al., der die rechtspräkordial verlängerten QT_c-Zeiten fast ausschließlich bei Patienten mit schulterförmigen EKG-Veränderungen beobachtete (spontane oder induzierte Typ-I-EKGs), während unauffällige EKGs eine normale QT_c-Zeit hatten (Pitzalis et al. 2003).

Im *Rotterdam QT Projekt* konnten Algra et al. nachweisen, dass eine verlängerte QT_c-Zeit ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes ist (Algra et al. 1991). Eine QT_c-Verlängerung > 440 ms bei Patienten ohne intraventrikulärer Reizleitungsstörung und ohne Herzerkrankung bedeutet, ein 2,3-fach höheres Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden als Patienten mit einer QT_c-Zeit < 440 ms. In fortgesetzten Untersuchungen fand sich interessanterweise aber auch bei Patienten mit einer verkürzten QT_c-Zeit (QT_c < 400 ms) eine 2,4-fach höheres Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden im Vergleich zu Patienten mit normaler QT_c-Zeit (400 – 440 ms) (Algra et al. 1993).

2007 wurden von Antzelevitch et al. das erste Mal drei Patienten beschrieben, die durch einen Brugada-Syndrom-Phänotyp und eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod auffielen, aber gleichzeitig eine verkürzte QT_c-Zeit (< 360 ms) hatten. Gene, die für die alpha1- und beta2b-Untereinheit des kardialen L-Typ-Calciumkanals kodieren, konnten als ursächlich identifiziert werden (Antzelevitch et al. 2007). Die Mutationen in diesen Genen, CACNA1c und CACNB2b, führen zu einer verringerten Aktivität des kardialen L-Typ-Calciumkanals. Da die Patienten sowohl phänotypische Merkmale eines Brugada-Syndroms als auch eine verkürzte QT-Zeit

aufweisen, gingen Antzelevitch et al. von einer neuen klinischen Entität mit kombiniertem Brugada- und Short-QT-Syndrom aus.

In dieser Arbeit wurde eine verkürzte QT-Zeit nach Gussak et al. wie folgt definiert: $QT_{p88\%}$ entspricht einer Abweichung von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert und ist somit das untere Limit einer normalen QT-Zeit, errechnet nach der Formel von Rautaharju et al. (Gussak et al. 2000, Rautaharju et al. 1992).

Insgesamt weisen fünf Patienten unseres Patientenkollektivs eine verkürzte QT_c -Zeit mit $QT_c < QT_{p88\%}$ in Ableitung II und V_5 auf. Bei zwei Patienten liegt eine Mutation im SCN5A-Gen vor. Alle fünf Patienten wurden einer genetischen Untersuchung im SCN5A-Gen unterzogen, die vollständig abgeschlossen wurde. Ein Patient wurde ebenfalls auf GPD1L getestet.

Untersucht man nun die Herzfrequenzvariabilität im Patientenkollektiv und setzt sie zu den Herzfrequenzen der Patienten mit einer verkürzten QT_c -Zeit in Verbindung, ist auffällig, dass eine verkürzte QT_c -Zeit insbesondere im bradykarden Bereich auftritt (vgl. Abbildung 17, Kapitel 3.2.3.1.2). Die Herzfrequenz dieser fünf Patienten liegt in einem Bereich von $43\text{-}53\text{ min}^{-1}$.

Da die fünf Patienten nicht auf Mutationen in den Genen CACNA1c und CACNA2b untersucht wurden, wäre dies nun ein nächster Schritt, um zu klären, ob die Resultate von Antzelevitch et al. im Sinne eines Overlaps von Brugada- und Short-QT-Syndrom unterstützt werden können (Antzelevitch et al. 2007).

Beim Short-QT-Syndrom werden zwei Formen unterschieden: eine paradoxe QT-Verkürzung im Rahmen erniedrigter Herzfrequenzen („deceleration-dependent form“) und eine herzfrequenzunabhängige Form („heart rate independent SQTS“), die häufiger beobachtet worden ist (Gussak et al. 2002) (vgl. auch Kapitel 1.5).

In den oben beschriebenen fünf Fällen vermutet man die paradoxe QT-Verkürzung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz, da sich die QT_c -Zeit bei langsamen Herzfrequenzen zu stark verkürzt. Allerdings kann dies nicht belegt werden, da nur ein EKG zur Auswertung vorlag und somit nicht abgeschätzt werden kann, ob Bradykardie und QT-Verkürzung immer miteinander einhergehen oder ob die Verkürzung im normalen Herzfrequenzbereich ebenfalls vorliegt. So sollten zur genaueren Analyse, weitere EKGs zur Auswertung gelangen, da nur so überprüft werden kann, ob die Patienten nur zum Aufnahmezeitpunkt eine Bradykardie aufwiesen, oder ob diese

immer besteht. Zudem sollte eine Medikamentenanamnese bezüglich dem Erhalt von β -Blockern erfolgen, da es sich somit bei den Untersuchungsergebnissen um eine iatrogene Bradykardie handelt und nicht im Hinblick auf einen phänotypischen Overlap von Brugada- und Short-QT-Syndrom interpretiert werden dürfen.

Mizumaki et al. beschreiben eine Blockierung der (physiologischen) bradykardie-abhängigen QT-Verlängerung bei symptomatischen Patienten und geben somit eine Erklärung für die Häufung nächtlicher Arrhythmien beim Brugada-Syndrom (Mizumaki et al. 2006). Normalerweise ist das QT-Intervall bei höherem RR-Intervall, also Erniedrigung der Herzfrequenz, länger. Mizumaki et al. beobachteten nun, dass sich das QT-Intervall bei symptomatischen Patienten unter niedrigen Herzfrequenzen nicht so stark verlängerte wie bei der Vergleichsgruppe aus asymptomatischen Patienten (Verlängerung um 35 ± 15 ms vs. 54 ± 15 ms bei einem RR-Intervall von 1100ms in Ableitung V_5 , $p < 0,05$ und 25 ± 9 ms vs. 46 ± 18 ms in Ableitung V_2). Eine weitere Studie unterstützt diese Ergebnisse: Fujiki et al. fanden bei Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern (IVF), von denen bei sechs Patienten eine Brugada-EKG vorlag, ebenfalls eine beeinträchtigte QT-Verlängerung unter langsamen Herzfrequenzen im Vergleich mit gesunden Probanden (Fujiki et al. 2004). Längere Zykluslängen (RR-Intervall \uparrow) und die nächtlich erhöhte vagale Aktivität verstärken I_{to} und verringern I_{Ca} (Litovsky, Antzelevitch 1990). Mizumaki et al. vermuten, dass gerade dieser Defekt, bei niedrigen Herzfrequenzen die QT-Zeit nicht adäquat zu verlängern, eine wichtige Rolle in der Entstehung von nächtlichen Kammerflimmer-Episoden beim Brugada-Syndrom spielt. Auch hält die Arbeitsgruppe es für möglich, dass die vorliegende Repolarisationsstörung auch der zugrunde liegende Mechanismus der tödlichen Arrhythmien bei Patienten mit Short-QT-Syndrom sein könnte (Mizumaki et al. 2006).

Ob nun bei diesen fünf Patienten des Kollektivs eine verkürzte QT-Zeit im Sinne der paradoxen Form des Short-QT-Syndroms vorliegt oder die von Mizumaki beschriebene ausbleibende QT-Verlängerung unter langsamen Frequenzen, müsste in einer Elektrophysiologischen Studie im Sinne der von Mizumaki et al. durchgeführten Untersuchung eruiert werden. Die Arbeitsgruppe untersuchte EKG-Veränderungen während der Elektrophysiologischen Untersuchung mit vorgegebenen RR-Intervallen (400, 600, 750, 1000 und 1100 ms) und kam dann zu den oben beschriebenen Ergebnissen. Als einschränkend auf die Interpretation der Ergebnisse wirkend führen

Mizumaki et al. u.a. an, dass Veränderungen in der Aktivität des autonomen Nervensystems während der EPU nicht ermittelt wurden und von vornherein keine pharmakologische Blockade durchgeführt wurde. Somit konnte ein etwaiger Einfluss des autonomen Nervensystems während der Untersuchung nicht überprüft werden.

Insgesamt sollte ebenfalls über das generelle Verhältnis von QT-Zeit zur Herzfrequenz nachgedacht werden. Die QT-Zeit ist stark von der Herzfrequenz abhängig. Unter physiologischen Bedingungen verkürzt sich die QT-Zeit bei steigender Herzfrequenz aufgrund der Frequenzabhängigkeit der myokardialen Erregungsrückbildung. Daher sind die Absolutwerte der QT-Zeit nicht vergleichbar. Um diese Inkonstanz zu korrigieren und eine allgemein vergleichbare QT-Zeit zu ermitteln, wurden verschiedene Korrekturformeln ermittelt, von denen sich im klinischen Alltag die Formel nach Bazett durchsetzte (Bazett 1920). Die Bazett-Formel weist jedoch insofern Schwächen auf, als dass sie nur in einem relativ schmalen Frequenzbereich, nämlich bei Herzfrequenzen von 60-100 min^{-1} valide korrigierte Werte liefert. Bei Bradykardie ($< 60 \text{ min}^{-1}$) resultiert eine Überkorrektur (falsch kurze Werte), bei Frequenzen oberhalb von 100 min^{-1} wird unterkorrigiert (falsch lange Werte). Demnach fallen frequenzkorrigierte Werte bei hohen Frequenzen eher zu lang aus, so dass eine tatsächlich verkürzte QT-Zeit nicht diagnostiziert wird (Extramiana et al. 2008).

Die Herzfrequenz ist nicht der einzige Faktor, der die QT-Zeit beeinflusst. Ebenso spielen Tageszeit, autonomes Nervensystem, Alter, Geschlecht, Medikamente und Toxine, sowie Elektrolytstörungen eine Rolle.

Nach Anttonen et al. bietet das JT_{peak} -Intervall ein Mittel zur Risikostratifizierung/Diagnostik bei Patienten mit einem Short-QT-Syndrom (Anttonen et al. 2009). In zwei Bevölkerungsstudien wurde nachgewiesen, dass eine verkürzte QT-Zeit nicht zwangsläufig mit schwerwiegenden Arrhythmien einhergehen muss, sondern Extremwerte einer Gaußschen Verteilung darstellen (Anttonen et al. 2007, Gallagher et al. 2006).

Das JT_{peak} -Intervall beschreibt das Intervall vom J-Punkt bis zum höchsten Punkt der T-Welle. Anttonen et al. konnten nachweisen, dass dieses Intervall signifikant kürzer bei Patienten mit einem Short-QT-Syndrom im Vergleich zu asymptomatischen Patienten mit einer verkürzten QT-Zeit ausfiel. Das längste JT_{peak} -Intervall hatten Patienten mit normaler QT-Zeit. Somit sollte die Diagnose SQTs bei fehlender Symptomatik und negativer Familienanamnese hinsichtlich des plötzlichen Herztodes oder schwerer

Arrhythmien nicht gestellt werden, wenn kein verkürztes JT_{peak} -Intervall vorliegt (Anttonen et al. 2009).

In unserem Patientenkollektiv erfolgte eine Gegenüberstellung der JT_{peak} -Intervalle von Patienten mit verkürzter QT-Zeit und denen mit normaler, bzw. verlängerter QT-Zeit. Das frequenzkorrigierte JT_{peak} -Intervall stellte sich als signifikant kürzer dar bei den bereits oben beschriebenen fünf Patienten mit $QT_c < QT_{p88\%}$ ($p = 0,013$). Diese Ergebnisse sind zunächst konkordant mit den Ergebnissen von Anttonen et al. Allerdings unterscheidet die Arbeitsgruppe streng zwischen Patienten mit Short-QT-Syndrom – also symptomatischen Patienten mit einer verkürzten QT-Zeit – und asymptomatischen Patienten mit verkürzter QT-Zeit. Die Diagnose Brugada-Syndrom wurde bei den fünf in dieser Studie identifizierten Patienten durch den Nachweis der einschlägigen EKG-Veränderungen gestellt (spontanes oder induziertes Typ-I-EKG), nicht über das Auftreten von Symptomen wie ventrikulären Arrhythmien. Demnach (nach Anttonen et al.) müsste man diese fünf Patienten in die Gruppe der asymptomatischen Patienten mit QT-Verkürzung einordnen. Diese Gruppe wies in der Untersuchung von Anttonen et al. aber immer noch ein kürzeres JT_{peak} -Intervall im Vergleich mit Probanden mit normaler QT_c -Zeit auf. Dies lässt sich auch in unseren Untersuchungsergebnissen reproduzieren: Die fünf Patienten haben eine signifikant kürzeres frequenzkorrigiertes JT_{peak} -Intervall als symptomatische und asymptomatische Patienten mit normaler QT_c -Zeit ($p = 0,023$ und $p = 0,015$ in Ableitung V_1).

Würde man nun streng der Empfehlung der Arbeitsgruppen von Anttonen folgen, dürfte man bei den fünf identifizierten Patienten die Diagnose Short-QT-Syndrom trotz fehlender Symptomatik und negativer Familienanamnese stellen, da die Untersuchungsergebnisse ein verkürztes frequenzkorrigiertes JT_{peak} -Intervall belegen.

Die QT-Dispersion ist ein kontrovers diskutierter EKG-Parameter. Als Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall im Oberflächen-EKG quantifiziert dieser Parameter das Ausmaß der räumlichen Inhomogenität der Ventrikelrepolarisation (Day, McComb & Campbell 1990). In Bezug auf die Verwendung der QT-Dispersion als Risikomarker für den plötzlichen Herztod kommt die wissenschaftliche Literatur zu widersprüchlichen Ergebnissen. Als Grundlage dieser Diskussion gilt die Annahme, dass es bei zunehmender Zeitdifferenz der Repolarisation in unterschiedlichen Myokardarealen zum Auftreten von Reentry-Phänomenen und somit von ventrikulären Tachykardien kommt. In Studien bei

Patienten nach Myokardinfarkt und Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie zeigten sich regelmäßig höhere Werte der QT-Dispersion (Higham, Furniss & Campbell 1995, Mirvis 1985). Ebenso wurden signifikant höhere Werte bei Patienten mit Long-QT-Syndrom, mit hypertropher und dilatativer Kardiomyopathie, bei denen bereits ventrikuläre Tachyarrhythmien aufgetreten waren, festgestellt (Day, McComb & Campbell 1990, Priori et al. 1994, Dritsas et al. 1992, Miorelli et al. 1994). Die von Priori et al. vorgeschlagene klinische Nutzbarkeit der QT-Dispersion bei Patienten mit Long-QT-Syndrom im Hinblick auf den Erfolg der β -Blocker-Therapie konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden (Linker et al. 1992). Linker et al. konnte außerdem keinerlei Bezug der QT-Dispersion zum Schweregrad der Symptomatik herstellen.

Problematisch ist, dass kein international akzeptierter Standard zur Bestimmung der QT-Dispersion vorliegt. So spielen eine hohe Untersucherabhängigkeit, eine geringe Reproduzierbarkeit im EKG und messtechnische Schwierigkeiten, wie z.B. Papiergeschwindigkeit und Signalverstärkung, eine Rolle.

Die Testergebnisse in unserem Patientenkollektiv demonstrieren die Unabhängigkeit der QT-/QT_c-Dispersion von der Symptomatik. Somit ist die QT-/QT_c-Dispersion kein geeigneter Marker, um Rückschlüsse auf die Symptomatik von Brugada-Syndrom-Patienten zu ziehen.

4.3.2 T_{peak}-T_{end}-Intervall und T_{peak}-T_{end}/QT-Quotient

Wie bereits im Kapitel 1.6 beschrieben, wird angenommen, dass die transmurale Repolarisationsdispersion im ventrikulären Myokard der Arrhythmogenese im Brugada, Long-QT- und Short-QT-Syndrom zugrunde liegt (Antzelevitch 2001b). Als Maß für die transmurale Dispersion der Repolarisation (= TDR) konnte das T_{peak}-T_{end}-Intervall im 12-Kanal-EKG präsentiert werden – das Intervall vom Höhepunkt bis zum Ende der T-Welle (Fish et al. 2004).

Diskutiert wird zurzeit u.a. die Nutzung des T_{peak}-T_{end}-Intervalls im 12-Kanal-EKG als Index-Marker für die Arrhythmogenese. In experimentellen Modellen konnte nachgewiesen werden, dass der Höhepunkt der T-Welle (T_{peak}) zusammenfällt mit der Repolarisation des Epikards, während das Ende der T-Welle die Repolarisation der M-Zellen anzeigt, so dass das T_{peak}-T_{end}-Intervall eine Möglichkeit darstellt, die TDR zu messen (Antzelevitch 2001b, Antzelevitch et al. 1999). Andere Studien kommen jedoch

zu dem Ergebnis, dass das $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall nur ein Maß für die globale Repolarisation abbildet (Ophhof et al. 2007, Kors, Ritsema van Eck & van Herpen 2008). Den Nachweis für einen Zusammenhang zwischen dem $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall und der die Entwicklung von lebensbedrohlichen Arrhythmien konnten mehrere Studien bei Patienten mit erworbenem und kongenitalem Long-QT-Syndrom und z.B. auch mit Hypertropher Kardiomyopathie erbringen (vgl. Castro Hevia et al. 2006 für weitere Referenzen). Castro Hevia et al. konnten 2006 zuerst einen Zusammenhang bei Patienten mit Brugada-Syndrom demonstrieren: Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem verlängerten $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall, erhöhter $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Dispersion und dem Auftreten von lebensbedrohlichen arrhythmischen Ereignissen (Castro Hevia et al. 2006). Ebenso zeigte sich eine vermehrtes Wiederauftreten von VT/VF-Episoden, wenn die QT_c -Zeit in der Ableitung V_2 mit > 460 ms verlängert war und Patienten bereits vorangegangene arrhythmische Vorfälle hatten.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv von Brugada-Syndrom-Patienten konnten signifikante Veränderungen der Länge des $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervalls nachgewiesen werden: Patienten, die eine positive Anamnese für das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien hatten (dokumentierte VT oder überlebter plötzlicher Herztod = VF), zeigten ein signifikant längeres $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall in Ableitung V_1 ($p = 0,017$) als Patienten mit Synkopen oder asymptomatische Patienten. Für das frequenzkorrigierte $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall in Ableitung V_1 ließ sich ebenfalls eine signifikante Verlängerung in dieser Patientengruppe darstellen. Ein längeres $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall wurde nicht im Vergleich der Patienten mit jeglicher Symptomatik (also Synkopen, VT, VF) zu den asymptomatischen Patienten gefunden. Dies legt nahe, dass z.B. nicht jede Synkope rhythmogenen Ursprungs ist oder dass nur eine schwere Symptomatik (VT, VF) mit einem verlängerten $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall assoziiert ist.

Für die $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Dispersion konnten die Resultate der Arbeitsgruppe um Castro Hevia nicht bestätigt werden. Zwischen der Gruppe aller symptomatischen Patienten und den asymptomatischen Patienten stellten sich keine signifikanten Zusammenhänge dar. Limitierend auf die Interpretation der Ergebnisse wirkt, dass es sich bei der durchgeführten Studie um eine retrospektive Studie handelt und somit keine Follow-Up Informationen in die Auswertung miteinbezogen wurden.

Die Studie von Castro Hevia et al. wurde als prospektive Fall-Kontroll-Studie angelegt und hat somit in Bezug auf das erneute Auftreten von Arrhythmien einen höheren Aussagewert. So konnten in Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative ereignisfreie Überleben sogar genaue Cut-off-Werte für das $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall und die $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Dispersion festgesetzt werden: im Follow-Up-Zeitraum von 60 Monaten erlitten alle Brugada-Patienten mit einem $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall ≥ 100 ms oder einer $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Dispersion > 20 ms erneute Arrhythmien, wohingegen ein $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall < 100 ms ($T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Dispersion < 20 ms) nur in 30 % ein Wiederauftreten anzeigte.

Die Werte aus der vorliegenden Untersuchung bewegen sich um absolute Werte für das $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall von 87 ms bei symptomatischen Patienten gegenüber 70 ms bei asymptomatischen Patienten und frequenzkorrigiert 98 ms gegenüber 77 ms.

2008 wurde von Gupta et al. eine Untersuchung zum $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotienten veröffentlicht (Gupta et al. 2008): Das $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall und der $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotient wurden in 12-Kanal-EKGs von 60 gesunden Probanden erhoben, um einen Normalwert zu finden und die Abhängigkeit des Quotienten von der Herzfrequenzvariabilität zu überprüfen. Für das $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall zeigte sich ein abnehmendes Intervall mit steigender Herzfrequenz. Für die $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}/\text{QT}$ Ratio stellte sich jedoch heraus, dass der Wert über die verschiedenen Herzfrequenzen relativ konstant blieb: im Durchschnitt $0,21 \pm 0,003$ bei einer Spannweite der Werte von 0,15 - 0,25. Die Rolle des $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotienten als Marker für Arrhythmogenität bei hereditären Syndromen mit idiopathischem Kammerflimmern erläutert Gupta ebenfalls: Patienten mit Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, Short-QT-Syndrom und auch Patienten mit akutem Myokardinfarkt weisen eine wesentlich längeren $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotienten auf. Die nachfolgende Abbildung stellt die Verhältnisse von $T_{\text{peak}}\text{-}T_{\text{end}}$ -Intervall zur QT-Zeit und den daraus resultierenden Quotienten für die verschiedenen Syndrome dar (vgl. Abb. 20, Teil B). Teil A der Abbildung gibt die zellulären Mechanismen wieder, die zur Ausbildung des entsprechenden EKG-Phänotyps führen.

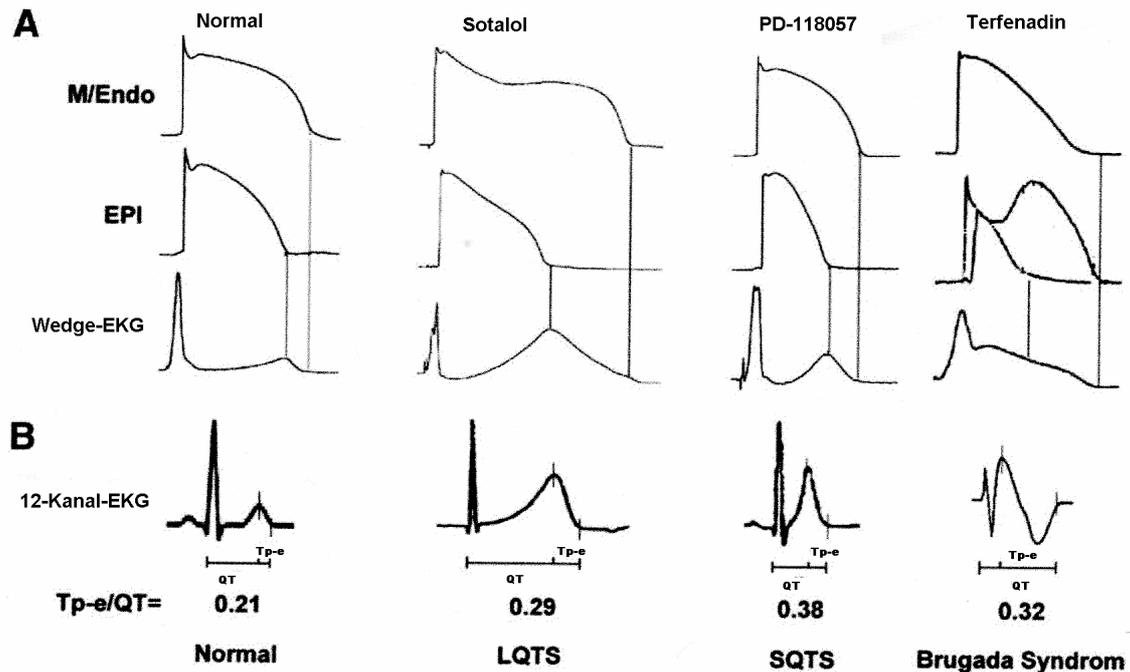


Abb.20: Teil A: Experimente mit linksventrikulären Kaninchen-Wedge-EKGs zur Darstellung der zellulären Basis der unterschiedlichen EKG-Phänotypen von LQTS, SQTS und Brugada-Syndrom. Beim LQTS führt hauptsächlich die Verlängerung des Aktionspotentials der M-Zelle zur Verlängerung des $T_{peak}-T_{end}$ -Intervalls. Beim SQTS ist es die Verkürzung des Aktionspotentials im Epikard. Beim Brugada-Syndrom führt die Alles-oder-Nichts-Repolarisation im Epikard am Ende von Phase 1 des kardialen Aktionspotentials zur Verlängerung des $T_{peak}-T_{end}$ -Intervalls.

Im Teil B sind Ausschnitte aus 12-Kanal-EKGs von Patienten mit den entsprechenden Erkrankungen abgebildet.

In dieser Abbildung stimmen die Zeitachsen nicht überein, da es sich um eine aus mehreren Studien zusammengestellte Abbildung handelt.

Zitiert nach (Gupta et al. 2008). **Anmerkung:** Die Messung des $T_{peak}-T_{end}$ -Intervalls beim Brugada-Syndrom ist im Teil B der Abbildung nicht korrekt eingezeichnet worden.

Beim Brugada-Syndrom ist das QT-Intervall meist im Normbereich, während sich das $T_{peak}-T_{end}$ -Intervall mit Ausbildung der schulterförmigen ST-Hebung signifikant verlängert. Somit kommt es auch zu einer Verlängerung des $T_{peak}-T_{end}/QT$ -Quotienten in den rechtspräkordialen Ableitungen. Gupta et al. untersuchten in diesem Zusammenhang EKGs von sieben Patienten mit Brugada-Syndrom und konnten einen signifikant längeren $T_{peak}-T_{end}/QT$ -Quotient rechtspräkordial im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen ($0,32 \pm 0,04$ mit $p < 0,01$) (Gupta et al. 2008).

Letsas et al. analysierten 2009 EKGs von 23 Patienten mit spontanem oder medikamenten-induziertem Brugada-Syndrom. Diese 23 Patienten wurden außerdem einer Elektrophysiologische Untersuchung (EPU) unterzogen. Patienten, bei denen in der EPU ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern induziert werden konnte, wiesen im EKG deutlich längere $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalle und eine größeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotienten im Vergleich zu nicht-induzierbaren Patienten auf (0,21 vs. 0,18 mit $p = 0,009$).

Extramiana et al. konnten unter experimentellen Bedingungen nachweisen, dass die transmurale Repolarisationsdispersion auch beim Short-QT-Syndrom eine Rolle spielt. Mit kürzer werdendem QT-Intervall verlängert sich das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall, das im Experiment der TDR (transmuralen Repolarisationsdispersion) gleichgesetzt wurde (Extramiana, Antzelevitch 2004). Mit der erhöhten TDR stieg auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von polymorphen ventrikulären Tachykardien.

Gupta et al. analysierten aufgrund der wenigen bislang beschriebenen Fälle 6 veröffentlichte EKGs von Patienten mit Short-QT-Syndrom und stellten fest, dass sich zwar das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall nicht wesentlich in der Länge von der Kontroll-Gruppe unterschied, jedoch der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient sich deutlich größer darstellte: $0,38 \pm 0,05$ mit $p < 0,01$.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Anttonen et al. überein, wo sich der frequenzkorrigierte $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient als signifikant länger bei Patienten mit Short-QT-Syndrom gegenüber Probanden nur mit verkürzter QT-Zeit ($p = 0,004$) oder auch normaler QT-Zeit ($p = 0,001$) darstellte (0,30 gegenüber 0,24) (Anttonen et al. 2009).

2003 wurde von Yamaguchi et al. ähnliches für das erworbene Long-QT-Syndrom beobachtet, wo ein $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient von 0,28 zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten differenzierte (Yamaguchi et al. 2003).

In der vorliegenden Studienpopulation von Brugada-Syndrom-Patienten konnte ein signifikant längerer $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient bei Patienten mit schwerwiegender Symptomatik (ventrikulären Tachykardien, Kammerflimmern) im Vergleich zu asymptomatischen Patienten und Patienten mit Synkopen nachgewiesen werden (0,24 gegenüber 0,19 mit $p = 0,018$). Im Durchschnitt lag der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotient bei 0,21. Somit haben Patienten mit einem über der Norm verlängerten $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotienten

ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien (VT oder VF). Der Wert 0,21 stellt somit den Cut-off-Wert dar. Diese Untersuchungsbefunde sind konkordant mit den oben beschriebenen Ergebnissen der Arbeitsgruppen um Anttonen, Gupta und Letsas. Der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotient im 12-Kanal-Oberflächen-EKG eignet sich als nicht-invasiver Marker für die Arrhythmogenese bei Patienten mit Brugada-Syndrom.

Insgesamt wird von Gupta et al. die Schlussfolgerung gezogen, dass nicht der absolute Wert des $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervalls, sondern der relative Wert mit dem $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotienten als entscheidend zur Beurteilung herangezogen werden sollte (Gupta et al. 2008). Der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotienten stelle den sensitiveren Marker dar, da die Einflussgrößen Herzfrequenzvariabilität und inter-individuelle Variabilität der QT-Zeit ausgeschlossen werden.

In der Literatur finden sich genügend Nachweise für die wichtige Rolle des Quotienten sowohl bei Patienten mit verkürzter, als auch mit normaler oder verlängerter QT-Zeit bei angeborenen oder erworbenen Ionenkanaldefekten (Anttonen et al. 2009, Gupta et al. 2008, Yamaguchi et al. 2003, Anttonen et al. 2008, Shimizu et al. 2002). Die Studien sind sich darüber einig, dass – ungeachtet der Unterschiede in Genotyp, Phänotyp und Arrhythmietrigger der beschriebenen Syndrome - eine verlängerte TDR Ursache für die Entstehung der Arrhythmien ist.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden 12-Kanal-EKGs von 78 Patienten mit Brugada-Syndrom aus der Arrhythmia-Datenbank des Instituts für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH) digital vermessen. Pro Patient wurden insgesamt 91 EKG-Parameter erhoben und ausgewertet, davon stellten 52-EKG-Parameter gemessene Werte und 39-EKG-Parameter berechnete Werte dar. Schwerpunkte in der Analyse der EKG-Veränderungen lagen in der Ermittlung von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen sowie in der Verwendbarkeit nicht-invasiver (EKG-) Parameter zur Risikostratifizierung anhand von retrospektiven Daten. Insbesondere stand auch die QT-Zeit im Mittelpunkt des Interesses, da Fälle mit einem phänotypischen Overlap von Brugada- und Short-QT-Syndrom beschrieben wurden. Epidemiologisch wurden die Geschlechterverteilungen sowie der genetische Untersuchungsbefund näher betrachtet.

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass fünf Patienten mit einer verkürzten QT_c -Zeit eruiert werden konnten, deren Herzfrequenz mit $43-53 \text{ min}^{-1}$ ausnahmslos im bradykarden Bereich lag und bei denen ein phänotypischer Overlap im Sinne der paradoxen Form des Short-QT-Syndroms diskutiert werden kann. Da die fünf Patienten nicht auf Mutationen in den Genen *CACNA1c* und *CACNA2b* untersucht wurden, ist die genetische Untersuchung ein nächster wichtiger Schritt. Außerdem sollten zur genaueren Analyse, ob die Patienten nur zum Aufnahmezeitpunkt eine Bradykardie aufwiesen oder ob diese immer besteht, weitere EKGs zur Auswertung herangezogen werden.

Die Brugada-Syndrom-Patienten unseres Patientenkollektivs fielen aber z.T. auch mit rechtspräkordial verlängerten QT_c -Zeiten auf: so weisen fünf Patienten in Ableitung V_1 , zehn Patienten in V_2 und acht Patienten in V_3 eine QT_c -Zeit $> 460 \text{ ms}$ auf. Die QT_c -Zeit in V_2 und V_3 (rechtspräkordial) stellte sich als signifikant länger dar als in Ableitung V_5 ($p = 0,002$ und $p = 0,016$). Der überwiegende Teil der Patienten mit einer verlängerten QT_c -Zeit war symptomatisch. Auffällig ist außerdem, dass acht der zehn Patienten mit einer QT_c -Verlängerung in V_2 ein Typ-I-EKG darbieten. Dieses unterstützt ebenfalls die Ergebnisse von Pitzalis et al., der die rechtspräkordial verlängerten QT_c -Zeiten fast ausschließlich bei Patienten mit schulterförmigen EKG-Veränderungen beobachtete (spontane oder induzierte Typ-I-EKGs), während unauffällige EKGs eine normale QT_c -Zeit hatten (Pitzalis et al. 2003).

Außerdem ist festzuhalten, dass sowohl eine verkürzte auch als eine verlängerte QT_c -Zeit ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes ist. Algra et al. wiesen in ihren Untersuchungen ein 2,3-fach- und 2,4-fach erhöhtes Risiko nach, einen plötzlichen Herztod zu erleiden im Vergleich zu Patienten mit normaler QT_c -Zeit (400 – 440 ms) (Algra et al. 1991, Algra et al. 1993).

Als nicht-invasive Risikomarker für lebensbedrohliche Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom wurden statistisch signifikante Ergebnisse für das $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall und den $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -Quotienten in Ableitung V_1 ermittelt, nicht jedoch für die QRS-Dauer, QT-Dispersion und die $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Dispersion.

Patienten mit einer Anamnese für lebensbedrohliche Arrhythmien wiesen ein signifikant längeres $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ -Intervall ($p = 0,017$) und einen signifikant längeren $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$ -

Quotienten ($p = 0,018$) in Ableitung V_1 auf. Der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotient betrug bei Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien 24% im Gegensatz zu 19% bei asymptomatischen Patienten und Patienten mit Synkopen. Im Durchschnitt lag der $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotient bei 21%. Somit haben Patienten mit einem über der Norm verlängerten $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/\text{QT}$ -Quotienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien (VT oder VF). Der Wert 21% stellt somit den Cut-off-Wert dar.

Als hilfreicher Risikomarker für das Short-QT-Syndrom konnte das JT_{peak} -Intervall bestätigt werden. Anttonen et al. konnten nachweisen, dass dieses Intervall signifikant kürzer bei Patienten mit einem Short-QT-Syndrom im Vergleich zu asymptomatischen Patienten mit einer verkürzten QT-Zeit ausfiel. Das längste JT_{peak} -Intervall hatten Patienten mit normaler QT-Zeit. Somit sollte die Diagnose SQTs bei fehlender Symptomatik und negativer Familienanamnese hinsichtlich des plötzlichen Herztodes oder schwerer Arrhythmien nicht gestellt werden, wenn kein verkürztes JT_{peak} -Intervall vorliegt (Anttonen et al. 2009). Dies lässt sich auch in unseren Untersuchungsergebnissen reproduzieren: Die beschriebenen fünf Patienten mit $QT_c < QT_{p88\%}$ (also verkürzter QT_c -Zeit) haben ein signifikant kürzeres frequenzkorrigiertes JT_{peak} -Intervall als symptomatische und asymptomatische Patienten mit normaler QT_c -Zeit ($p = 0,023$ und $p = 0,015$ in Ableitung V_1).

Limitierend im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse wirkt die Anlage der Studie als retrospektive Untersuchung, so dass keine Follow-Up-Parameter miteinbezogen wurden. In Bezug auf das erneute Auftreten von Arrhythmien haben prospektive angelegte Studien einen höheren Aussagewert und können den Erfolg nicht-invasiver Risikoparameter besser beurteilen.

5. Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

5.1 Abbildungen

Abbildung 1:	Zirkadianes Muster der Kammerflimmer-Episoden bei Patienten mit Brugada-Syndrom (Quelle: Antzelevitch et al. 2005a)	Seite 4
Abbildung 2:	Beispiel-EKG für ein Brugada-Syndrom Typ I Quelle: eigenes Patientenkollektiv	Seite 6
Abbildung 3:	Typ-II-EKG (Quelle: eigenes Patientenkollektiv)	Seite 8
Abbildung 4:	Typ-III-EKG (Quelle: eigenes Patientenkollektiv)	Seite 8
Abbildung 5:	Schematische Darstellung der Veränderungen des Aktionspotentials im rechtsventrikulären Endokard (Quelle: Antzelevitch et al. 2005b)	Seite 14
Abbildung 6	EKG eines Patienten mit SQTS (Quelle: Schulze-Bahr 2006)	Seite 16
Abbildung 7:	Cox-Regressionsanalyse des kumulativen Überlebens nach plötzlichem Herzstillstand (Quelle: Priori et al. 2002)	Seite 20
Abbildung 8:	Programmfenster <i>DatInf Measure</i>	Seite 27
Abbildung 9:	Beispiel der Messmethode in Ableitung V_1 (schulterförmiges EKG – Typ I)	Seite 28
Abbildung 10:	Ableitung V_3 (sattelförmig)	Seite 28
Abbildung 11:	Ableitung V_5	Seite 28
Abbildung 12:	Anzahl und prozentuale Verteilung der Symptomatik im Patientenkollektiv	Seite 33
Abbildung 13:	Übersicht zur Anzahl und zur prozentualen Verteilung der EKG-Typen	Seite 34
Abbildung 14:	Gruppiertes Balkendiagramm zur Symptomatik	Seite 38
Abbildung 15:	Anteil der symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit positivem Genbefund	Seite 39
Abbildung 16:	Gruppiertes Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der verlängerten PQ-Zeit bei Patienten mit einem positiven Genbefund	Seite 41
Abbildung 17:	Herzfrequenzvariabilität im Patientenkollektiv	Seite 47

Abbildung 18:	Box-Plot-Diagramm zur Darstellung der Verlängerung des T_{p-e}/QT -Quotienten in Ableitung V_1	Seite 53
Abbildung 19:	Box-Plot-Diagramm zum T_{p-e}/QT -Quotienten in den Brustwandableitungen im Vergleich der Patientengruppen mit schwerwiegender Symptomatik (VT/VF) sowie asymptomatischen und Patienten mit Synkopen	Seite 54
Abbildung 20:	Experimente mit linksventrikulären Kaninchen-Wedge-EKGs zur Darstellung der zellulären Basis der unterschiedlichen EKG-Phänotypen von LQTS, SQTs und Brugada-Syndrom (Quelle: Gupta et al. 2008)	Seite 72

5.2 Tabellen

Tabelle 1:	Übersichtstabelle zur Einteilung der Repolarisationsmuster beim Brugada-Syndrom. (Quelle: Wilde et al. 2002b)	Seite 6
Tabelle 2:	Übersicht genetische Formen des Brugada-Syndromes. (Quelle modifiziert: Antzelevitch 2007)	Seite 12
Tabelle 3:	Short QT-Syndrom Subtypen	Seite 17
Tabelle 4:	Klinische Merkmale der Studienpatienten von Brugada et al. (Brugada, Brugada & Brugada 2005)	Seite 18
Tabelle 5:	Untersuchte Variablen von 258 Personen mit Brugada-Syndrom (Quelle: Brugada et al. 2005)	Seite 22
Tabelle 6:	Übersicht Ausschlusskriterien	Seite 25
Tabelle 7:	Übersicht erfasster Parameter	Seite 26
Tabelle 8:	Übersicht EKG-Parameter	Seite 27
Tabelle 9:	Berechnung der EKG-Parameter	Seite 29
Tabelle 10:	Übersicht der Parameter, die in die Analyse miteinbezogen wurden	Seite 30
Tabelle 11:	Spontane und induzierte Typ-I-EKGs	Seite 35

Tabelle 12:	Mittelwerte der PQ-Zeiten für die jeweiligen Ableitungen	Seite 39
Tabelle 13:	Mittelwerte der PQ-Zeiten für die jeweiligen Ableitungen – unterteilt nach genetischem Untersuchungsbefund	Seite 40
Tabelle 14:	Häufigkeiten verlängerte PQ-Zeiten > 200 ms	Seite 41
Tabelle 15:	Mittelwerte der QT-Zeit	Seite 42
Tabelle 16:	Mittelwerte der QT-, QT _c -, QT _p -Zeit unterteilt nach Geschlecht	Seite 43
Tabelle 17:	Mittelwerte der QT-, QT _c -, QT _p -Zeit unterteilt nach Symptomatik	Seite 43
Tabelle 18:	Übersicht QT _c -Verlängerung	Seite 44
Tabelle 19:	Übersicht Vergleich QT _c -Zeiten	Seite 45
Tabelle 20:	Charakteristika der Patienten mit einer verkürzten QT-Zeit in Ableitung II und V ₅	Seite 46
Tabelle 21:	Messwerte für QT _p , QT _{p88%} und QT/QT _c in II und V ₅	Seite 46
Tabelle 22:	Frequenzkorrigiertes J _{point} -T _{peak} -Intervall im Vergleich QT _c < QT _{p88%} und QT _c > QT _{p88%} in den Brustwandableitungen	Seite 48
Tabelle 23:	Frequenzkorrigiertes J _{point} -T _{peak} -Intervall im Vergleich QT _c < QT _{p88%} und QT _c > QT _{p88%} in den Brustwandableitungen abhängig von der Symptomatik	Seite 49
Tabelle 24:	T _{p-e} /QT-Quotient in Ableitung V ₁ im Vergleich der beiden Patientenuntergruppen	Seite 54
Tabelle 25:	T _{p-e} /QT-Quotient in den Ableitungen V ₁ -V ₃ und V ₅ bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten	Seite 55
Tabelle 26:	T _{p-e} /QT-Quotient bei Patienten mit QT _c </> QT _{p88%}	Seite 55
Tabelle 27:	Vergleich untersuchtes Patientenkollektiv – Studie von Probst et al. (2010)	Seite 58
Tabelle 28:	Vergleich der Studien bezüglich der Anzahl der Patienten mit schwerwiegender Symptomatik (VT/VF/SCD)	Seite 59

6. Abkürzungsverzeichnis

AP	Aktionspotential
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BrS	Brugada-Syndrom
CPR	Cardio-pulmonale Reanimation
EKG	Elektrokardiogramm
EPU/EPS	Elektrophysiologische Untersuchung/Electrophysiological Study
ICD	Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
JTpeak	$J_{\text{point}} - T_{\text{peak}}$ -Intervall
LQTS	Long-QT-Syndrom
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SAECG	Signal-Averaged Electrocardiogram
SQTS	Short-QT-Syndrom
SUNDS	Sudden unexplained nocturnal death syndrome
TDR	transmural dispersion of repolarization = transmurale Dispersion der Repolarisierung
Tp-e	$T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ -Intervall
VF	Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

7. Literaturverzeichnis

Vorlesungsscript des Instituts für Medizinische Informatik und Biomathematik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster 2001, 31.10.2001-last update [Homepage of Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster], [Online]. Available: <http://campus.uni-muenster.de/1157.html> [2010, Januar/10.01.2010].

Ackerman, M.J., Splawski, I., Makielski, J.C., Tester, D.J., Will, M.L., Timothy, K.W., Keating, M.T., Jones, G., Chadha, M., Burrow, C.R., Stephens, J.C., Xu, C., Judson, R. & Curran, M.E. 2004, "Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals: implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 1, no. 5, pp. 600-607.

Algra, A., Tijssen, J.G., Roelandt, J.R., Pool, J. & Lubsen, J. 1993, "QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death", *British heart journal*, vol. 70, no. 1, pp. 43-48.

Algra, A., Tijssen, J.G., Roelandt, J.R., Pool, J. & Lubsen, J. 1991, "QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest", *Circulation*, vol. 83, no. 6, pp. 1888-1894.

Anttonen, O., Junttila, M.J., Maury, P., Schimpf, R., Wolpert, C., Borggrefe, M., Giustetto, C., Gaita, F., Sacher, F., Haissaguerre, M., Sbragia, P., Brugada, R. & Huikuri, H.V. 2009, "Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 6, no. 2, pp. 267-271.

Anttonen, O., Junttila, M.J., Rissanen, H., Reunanen, A., Viitasalo, M. & Huikuri, H.V. 2007, "Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population", *Circulation*, vol. 116, no. 7, pp. 714-720.

Anttonen, O., Vaananen, H., Junttila, J., Huikuri, H.V. & Viitasalo, M. 2008, "Electrocardiographic transmural dispersion of repolarization in patients with inherited short QT syndrome", *Annals of Noninvasive Electrocardiology : The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, vol. 13, no. 3, pp. 295-300.

Antzelevitch, C. 2007, "Genetic basis of Brugada syndrome", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 4, no. 6, pp. 756-757.

Antzelevitch, C. 2005, "Cardiac repolarization. The long and short of it", *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 7 Suppl 2, pp. 3-9.

Antzelevitch, C. 2001a, "The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 12, no. 2, pp. 268-272.

- Antzelevitch, C.** 2001b, "T peak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization", *European journal of clinical investigation*, vol. 31, no. 7, pp. 555-557.
- Antzelevitch, C.**, Brugada, P., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Corrado, D., Gussak, I., LeMarec, H., Nademanee, K., Perez Riera, A.R., Shimizu, W., Schulze-Bahr, E., Tan, H. & Wilde, A. 2005a, "Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association", *Circulation*, vol. 111, no. 5, pp. 659-670.
- Antzelevitch, C.**, Brugada, P., Brugada, J. & Brugada, R. 2005b, "Brugada syndrome: from cell to bedside", *Current problems in cardiology*, vol. 30, no. 1, pp. 9-54.
- Antzelevitch, C.**, Brugada, P., Brugada, J., Brugada, R., Shimizu, W., Gussak, I. & Perez Riera, A.R. 2002, "Brugada syndrome: a decade of progress", *Circulation research*, vol. 91, no. 12, pp. 1114-1118.
- Antzelevitch, C.** & Brugada, R. 2002, "Fever and Brugada syndrome", *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 25, no. 11, pp. 1537-1539.
- Antzelevitch, C.**, Fish, J. & Di Diego, J.M. 2005, "Cellular mechanisms underlying the Brugada syndrome" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 52-77.
- Antzelevitch, C.**, Pollevick, G.D., Cordeiro, J.M., Casis, O., Sanguinetti, M.C., Aizawa, Y., Guerchicoff, A., Pfeiffer, R., Oliva, A., Wollnik, B., Gelber, P., Bonaros, E.P., Jr, Burashnikov, E., Wu, Y., Sargent, J.D., Schickel, S., Oberheiden, R., Bhatia, A., Hsu, L.F., Haissaguerre, M., Schimpf, R., Borggrefe, M. & Wolpert, C. 2007, "Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death", *Circulation*, vol. 115, no. 4, pp. 442-449.
- Antzelevitch, C.**, Shimizu, W., Yan, G.X., Sicouri, S., Weissenburger, J., Nesterenko, V.V., Burashnikov, A., Di Diego, J., Saffitz, J. & Thomas, G.P. 1999, "The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 10, no. 8, pp. 1124-1152.
- Araki, T.**, Konno, T., Itoh, H., Ino, H. & Shimizu, M. 2003, "Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia", *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 67, no. 1, pp. 93-95.
- Atarashi, H.**, Ogawa, S. & Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators 2003, "New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome", *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 67, no. 1, pp. 8-10.
- Bazett, H.C.** 1920, "An analysis of the time-relations of electrocardiograms", *Heart Journal*, no. 7, pp. 353-370.
- Belhassen, B.**, Shapira, I., Sheps, D. & Laniado, S. 1990, "Programmed ventricular stimulation using up to two extrastimuli and repetition of double extrastimulation for induction of ventricular tachycardia: a new highly sensitive and specific protocol", *The American Journal of Cardiology*, vol. 65, no. 9, pp. 615-622.

- Bellocq, C.**, van Ginneken, A.C., Bezzina, C.R., Alders, M., Escande, D., Mannens, M.M., Baro, I. & Wilde, A.A. 2004, "Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome", *Circulation*, vol. 109, no. 20, pp. 2394-2397.
- Bezzina, C.**, Veldkamp, M.W., van Den Berg, M.P., Postma, A.V., Rook, M.B., Viersma, J.W., van Langen, I.M., Tan-Sindhunata, G., Bink-Boelkens, M.T., van Der Hout, A.H., Mannens, M.M. & Wilde, A.A. 1999, "A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes", *Circulation research*, vol. 85, no. 12, pp. 1206-1213.
- Bjerregaard, P.**, Gussak, I., Kotar, S.L., Gessler, J.E. & Janosik, D. 1994, "Recurrent syncope in a patient with prominent J wave", *American Heart Journal*, vol. 127, no. 5, pp. 1426-1430.
- Borggreffe, M.**, Schimpf, R., Gaita, F., Eckardt, L. & Wolpert, C. 2005, "Atrial tachyarrhythmias in Brugada syndrome" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 178-183.
- Brugada, J.**, Brugada, R., Antzelevitch, C., Towbin, J., Nademanee, K. & Brugada, P. 2002, "Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3", *Circulation*, vol. 105, no. 1, pp. 73-78.
- Brugada, J.**, Brugada, R. & Brugada, P. 2005, "Prognosis in individuals with Brugada syndrome" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 184-193.
- Brugada, P.**, Bartholomay, E., Mont, L., Brugada, R. & Brugada, J. 2005, "Treatment of Brugada syndrome with an implantable cardioverter defibrillator" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 194-201.
- Brugada, P.**, Benito, B., Brugada, R. & Brugada, J. 2009, "Brugada syndrome: update 2009", *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*, vol. 50, no. 5, pp. 352-372.
- Brugada, P.** & Brugada, J. 1992, "Right bundle-branch block, persisting ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter Report.", *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 20:1391-1396.
- Brugada, P.**, Brugada, R., Mont, L., Rivero, M., Geelen, P. & Brugada, J. 2003, "Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 14, no. 5, pp. 455-457.
- Brugada, R.**, Brugada, J., Antzelevitch, C., Kirsch, G.E., Potenza, D., Towbin, J.A. & Brugada, P. 2000, "Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts", *Circulation*, vol. 101, no. 5, pp. 510-515.
- Brugada, R.**, Hong, K., Dumaine, R., Cordeiro, J., Gaita, F., Borggreffe, M., Menendez, T.M., Brugada, J., Pollevick, G.D., Wolpert, C., Burashnikov, E., Matsuo, K., Wu,

- Y.S., Guerchicoff, A., Bianchi, F., Giustetto, C., Schimpf, R., Brugada, P. & Antzelevitch, C. 2004, "Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG", *Circulation*, vol. 109, no. 1, pp. 30-35.
- Burashnikov, E.**, Pfeiffer, R., Barajas-Martinez, H., Delpon, E., Hu, D., Desai, M., Borggrefe, M., Haissaguerre, M., Kanter, R., Pollevick, G.D., Guerchicoff, A., Laino, R., Marieb, M., Nademanee, K., Nam, G.B., Robles, R., Schimpf, R., Stapleton, D.D., Viskin, S., Winters, S., Wolpert, C., Zimmern, S., Veltmann, C. & Antzelevitch, C. 2010, "Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 7, no. 12, pp. 1872-1882.
- Castro Hevia, J.**, Antzelevitch, C., Tornes Barzaga, F., Dorantes Sanchez, M., Dorticós Balea, F., Zayas Molina, R., Quinones Perez, M.A. & Fayad Rodriguez, Y. 2006, "Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 9, pp. 1828-1834.
- Centers for Disease Control (CDC)** 1981, "Sudden, unexpected, nocturnal deaths among Southeast Asian refugees", *MMWR.Morbidity and mortality weekly report*, vol. 30, no. 47, pp. 581-4, 589.
- Chen, Q.**, Kirsch, G.E., Zhang, D., Brugada, R., Brugada, J., Brugada, P., Potenza, D., Moya, A., Borggrefe, M., Breithardt, G., Ortiz-Lopez, R., Wang, Z., Antzelevitch, C., O'Brien, R.E., Schulze-Bahr, E., Keating, M.T., Towbin, J.A. & Wang, Q. 1998, "Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation", *Nature*, vol. 392, no. 6673, pp. 293-296.
- Clauß, G.**, Finze, F.-. & Partzsch, L. 1999a, "2. Deskriptive Statistik" in *Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner - Grundlagen*, eds. G. Clauß, F.-. Finze & L. Partzsch, 3.th edn, Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt am Main, pp. 6-83.
- Clauß, G.**, Finze, F.-. & Partzsch, L. 1999b, "4. Statistische Testtheorie" in *Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner - Grundlagen*, eds. G. Clauß, F.-. Finze & L. Partzsch, 3.th edn, Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt am Main, pp. 175-272.
- Das, M.K.** & Zipes, D.P. 2009, "Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 6, no. 3 Suppl, pp. S8-14.
- Day, C.P.**, McComb, J.M. & Campbell, R.W. 1990, "QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals", *British heart journal*, vol. 63, no. 6, pp. 342-344.
- Delpon, E.**, Cordeiro, J.M., Nunez, L., Thomsen, P.E., Guerchicoff, A., Pollevick, G.D., Wu, Y., Kanter, J.K., Larsen, C.T., Hofman-Bang, J., Burashnikov, E., Christiansen, M. & Antzelevitch, C. 2008, "Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome", *Circulation.Arrhythmia and electrophysiology*, vol. 1, no. 3, pp. 209-218.

- Di Diego, J.M.**, Cordeiro, J.M., Goodrow, R.J., Fish, J.M., Zygmunt, A.C., Perez, G.J., Scornik, F.S. & Antzelevitch, C. 2002, "Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males", *Circulation*, vol. 106, no. 15, pp. 2004-2011.
- Di Diego, J.M.**, Sun, Z.Q. & Antzelevitch, C. 1996, "I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium", *The American Journal of Physiology*, vol. 271, no. 2 Pt 2, pp. H548-61.
- Dritsas, A.**, Sbarouni, E., Gilligan, D., Nihoyannopoulos, P. & Oakley, C.M. 1992, "QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy", *Clinical cardiology*, vol. 15, no. 10, pp. 739-742.
- Eckardt, L.** 2007, "Gender differences in Brugada syndrome", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 18, no. 4, pp. 422-424.
- Eckardt, L.**, Kirchhof, P., Johna, R., Haverkamp, W., Breithardt, G. & Borggrefe, M. 2001, "Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome", *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 24, no. 9 Pt 1, pp. 1423-1424.
- Eckardt, L.**, Kirchhof, P., Schulze-Bahr, E., Rolf, S., Ribbing, M., Loh, P., Bruns, H.J., Witte, A., Milberg, P., Borggrefe, M., Breithardt, G., Wichter, T. & Haverkamp, W. 2002, "Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats", *European heart journal*, vol. 23, no. 17, pp. 1394-1401.
- Eckardt, L.**, Probst, V., Smits, J.P., Bahr, E.S., Wolpert, C., Schimpf, R., Wichter, T., Boisseau, P., Heinecke, A., Breithardt, G., Borggrefe, M., LeMarec, H., Bocker, D. & Wilde, A.A. 2005, "Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome", *Circulation*, vol. 111, no. 3, pp. 257-263.
- Extramiana, F.** & Antzelevitch, C. 2004, "Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome", *Circulation*, vol. 110, no. 24, pp. 3661-3666.
- Extramiana, F.**, Maury, P., Maison-Blanche, P., Duparc, A., Delay, M. & Leenhardt, A. 2008, "Electrocardiographic biomarkers of ventricular repolarisation in a single family of short QT syndrome and the role of the Bazett correction formula", *The American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 6, pp. 855-860.
- Fish, J.M.**, Di Diego, J.M., Nesterenko, V. & Antzelevitch, C. 2004, "Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing", *Circulation*, vol. 109, no. 17, pp. 2136-2142.
- Fujiki, A.**, Sugao, M., Nishida, K., Sakabe, M., Tsuneda, T., Mizumaki, K. & Inoue, H. 2004, "Repolarization abnormality in idiopathic ventricular fibrillation: assessment using 24-hour QT-RR and QaT-RR relationships", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 15, no. 1, pp. 59-63.
- Gallagher, M.M.**, Magliano, G., Yap, Y.G., Padula, M., Morgia, V., Postorino, C., Di Liberato, F., Leo, R., Borzi, M. & Romeo, F. 2006, "Distribution and prognostic

- significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons", *The American Journal of Cardiology*, vol. 98, no. 7, pp. 933-935.
- Gehi, A.K.**, Duong, T.D., Metz, L.D., Gomes, J.A. & Mehta, D. 2006, "Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, no. 6, pp. 577-583.
- Gonzalez Rebollo, J.M.**, Hernandez Madrid, A., Garcia, A., Garcia de Castro, A., Mejias, A. & Moro, C. 2000, "Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome", *Revista espanola de cardiologia*, vol. 53, no. 5, pp. 755-757.
- Grant, A.O.**, Carboni, M.P., Neplioueva, V., Starmer, C.F., Memmi, M., Napolitano, C. & Priori, S. 2002, "Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation", *The Journal of clinical investigation*, vol. 110, no. 8, pp. 1201-1209.
- Greer, R.W.** & Glancy, D.L. 2003, "Prevalence of the Brugada electrocardiographic pattern at the Medical Center of Louisiana in New Orleans", *The Journal of the Louisiana State Medical Society : official organ of the Louisiana State Medical Society*, vol. 155, no. 5, pp. 242-246.
- Groenewegen, W.A.**, Firouzi, M., Bezzina, C.R., Vliex, S., van Langen, I.M., Sandkuijl, L., Smits, J.P., Hulsbeek, M., Rook, M.B., Jongasma, H.J. & Wilde, A.A. 2003, "A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill", *Circulation research*, vol. 92, no. 1, pp. 14-22.
- Gupta, P.**, Patel, C., Patel, H., Narayanaswamy, S., Malhotra, B., Green, J.T. & Yan, G.X. 2008, "T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis", *Journal of electrocardiology*, vol. 41, no. 6, pp. 567-574.
- Gussak, I.**, Antzelevitch, C., Bjerregaard, P., Towbin, J.A. & Chaitman, B.R. 1999, "The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 33, no. 1, pp. 5-15.
- Gussak, I.** & Bjerregaard, P. 2005a, "History of the Brugada syndrome" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 23-25.
- Gussak, I.** & Bjerregaard, P. 2005b, "Short QT syndrome--5 years of progress", *Journal of electrocardiology*, vol. 38, no. 4, pp. 375-377.
- Gussak, I.**, Brugada, P., Brugada, J., Antzelevitch, C., Osbakken, M. & Bjerregaard, P. 2002, "ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT intervals", *Cardiac electrophysiology review*, vol. 6, no. 1-2, pp. 49-53.
- Gussak, I.**, Brugada, P., Brugada, J., Wright, R.S., Kopecky, S.L., Chaitman, B.R. & Bjerregaard, P. 2000, "Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?", *Cardiology*, vol. 94, no. 2, pp. 99-102.
- Hermida, J.S.**, Lemoine, J.L., Aoun, F.B., Jarry, G., Rey, J.L. & Quiret, J.C. 2000, "Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population", *The American Journal of Cardiology*, vol. 86, no. 1, pp. 91-94.

- Higham, P.D.**, Furniss, S.S. & Campbell, R.W. 1995, "QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction", *British heart journal*, vol. 73, no. 1, pp. 32-36.
- Hu, D.**, Barajas-Martinez, H., Burashnikov, E., Springer, M., Wu, Y., Varro, A., Pfeiffer, R., Koopmann, T.T., Cordeiro, J.M., Guerchicoff, A., Pollevick, G.D. & Antzelevitch, C. 2009, "A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype", *Circulation. Cardiovascular genetics*, vol. 2, no. 3, pp. 270-278.
- Ikeda, T.**, Abe, A., Yusu, S., Nakamura, K., Ishiguro, H., Mera, H., Yotsukura, M. & Yoshino, H. 2006, "The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, no. 6, pp. 602-607.
- Ikeda, T.**, Sakurada, H., Sakabe, K., Sakata, T., Takami, M., Tezuka, N., Nakae, T., Noro, M., Enjoji, Y., Tejima, T., Sugi, K. & Yamaguchi, T. 2001, "Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 37, no. 6, pp. 1628-1634.
- Ikeda, T.**, Takami, M., Sugi, K., Mizusawa, Y., Sakurada, H. & Yoshino, H. 2005, "Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest", *Annals of Noninvasive Electrocardiology : The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, vol. 10, no. 4, pp. 396-403.
- Jervell, A. & Lange-Nielsen, F.** 1957, "Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death", *American Heart Journal*, vol. 54, no. 1, pp. 59-68.
- Junttila, M.J.**, Brugada, P., Hong, K., Lizotte, E., DE Zutter, M., Sarkozy, A., Brugada, J., Benito, B., Perkiomaki, J.S., Makikallio, T.H., Huikuri, H.V. & Brugada, R. 2008, "Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 4, pp. 380-383.
- Kakishita, M.**, Kurita, T., Matsuo, K., Taguchi, A., Suyama, K., Shimizu, W., Aihara, N., Kamakura, S., Yamamoto, F., Kobayashi, J., Kosakai, Y. & Ohe, T. 2000, "Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 36, no. 5, pp. 1646-1653.
- Kasanuki, H.**, Ohnishi, S., Ohtuka, M., Matsuda, N., Nirei, T., Isogai, R., Shoda, M., Toyoshima, Y. & Hosoda, S. 1997, "Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease", *Circulation*, vol. 95, no. 9, pp. 2277-2285.
- Kors, J.A.**, Ritsema van Eck, H.J. & van Herpen, G. 2008, "The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value", *Journal of electrocardiology*, vol. 41, no. 6, pp. 575-580.

- Kum, L.C.**, Fung, J.W. & Sanderson, J.E. 2002, "Brugada syndrome unmasked by febrile illness", *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 25, no. 11, pp. 1660-1661.
- Lepeschkin, E.** & Surawicz, B. 1952, "The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram", *Circulation*, vol. 6, no. 3, pp. 378-388.
- Linker, N.J.**, Colonna, P., Kekwick, C.A., Till, J., Camm, A.J. & Ward, D.E. 1992, "Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes", *The American Journal of Cardiology*, vol. 69, no. 6, pp. 634-638.
- Litovsky, S.H.** & Antzelevitch, C. 1990, "Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium", *Circulation research*, vol. 67, no. 3, pp. 615-627.
- London, B.**, Michalec, M., Mehdi, H., Zhu, X., Kerchner, L., Sanyal, S., Viswanathan, P.C., Pfahnl, A.E., Shang, L.L., Madhusudanan, M., Baty, C.J., Lagana, S., Aleong, R., Gutmann, R., Ackerman, M.J., McNamara, D.M., Weiss, R. & Dudley, S.C., Jr 2007, "Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias", *Circulation*, vol. 116, no. 20, pp. 2260-2268.
- Matsuo, K.**, Akahoshi, M., Seto, S. & Yano, K. 2003, "Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance", *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 26, no. 7 Pt 1, pp. 1551-1553.
- Matsuo, K.**, Kurita, T., Inagaki, M., Kakishita, M., Aihara, N., Shimizu, W., Taguchi, A., Suyama, K., Kamakura, S. & Shimomura, K. 1999, "The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome", *European heart journal*, vol. 20, no. 6, pp. 465-470.
- Meregalli, P.G.**, Tan, H.L., Probst, V., Koopmann, T.T., Tanck, M.W., Bhuiyan, Z.A., Sacher, F., Kyndt, F., Schott, J.J., Albuissou, J., Mabo, P., Bezzina, C.R., Le Marec, H. & Wilde, A.A. 2009, "Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 6, no. 3, pp. 341-348.
- Miorelli, M.**, Buja, G., Melacini, P., Fasoli, G. & Nava, A. 1994, "QT-interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest", *International journal of cardiology*, vol. 45, no. 2, pp. 121-127.
- Mirvis, D.M.** 1985, "Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 5, no. 3, pp. 625-631.
- Miyamoto, K.**, Yokokawa, M., Tanaka, K., Nagai, T., Okamura, H., Noda, T., Satomi, K., Suyama, K., Kurita, T., Aihara, N., Kamakura, S. & Shimizu, W. 2007, "Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome", *The American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 1, pp. 53-57.

- Miyasaka, Y.**, Tsuji, H., Yamada, K., Tokunaga, S., Saito, D., Imuro, Y., Matsumoto, N. & Iwasaka, T. 2001, "Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 38, no. 3, pp. 771-774.
- Mizumaki, K.**, Fujiki, A., Nishida, K., Sakabe, M., Tsuneda, T., Sugao, M., Iwamoto, J., Nagasawa, H. & Inoue, H. 2006, "Bradycardia-dependent ECG changes in Brugada syndrome", *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 70, no. 7, pp. 896-901.
- Mizumaki, K.**, Fujiki, A., Tsuneda, T., Sakabe, M., Nishida, K., Sugao, M. & Inoue, H. 2004, "Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 15, no. 6, pp. 667-673.
- Morita, H.**, Fukushima-Kusano, K., Nagase, S., Miyaji, K., Hiramatsu, S., Banba, K., Nishii, N., Watanabe, A., Kakishita, M., Takenaka-Morita, S., Nakamura, K., Saito, H., Emori, T. & Ohe, T. 2004, "Sinus node function in patients with Brugada-type ECG", *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 68, no. 5, pp. 473-476.
- Morita, H.**, Fukushima-Kusano, K., Nagase, S., Takenaka-Morita, S., Nishii, N., Kakishita, M., Nakamura, K., Emori, T., Matsubara, H. & Ohe, T. 2003, "Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 14, no. 4, pp. 373-379.
- Morita, H.**, Kusano, K.F., Miura, D., Nagase, S., Nakamura, K., Morita, S.T., Ohe, T., Zipes, D.P. & Wu, J. 2008, "Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome", *Circulation*, vol. 118, no. 17, pp. 1697-1704.
- Morita, H.**, Kusano-Fukushima, K., Nagase, S., Fujimoto, Y., Hisamatsu, K., Fujio, H., Haraoka, K., Kobayashi, M., Morita, S.T., Nakamura, K., Emori, T., Matsubara, H., Hina, K., Kita, T., Fukatani, M. & Ohe, T. 2002, "Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, no. 8, pp. 1437-1444.
- Nabauer, M.**, Beuckelmann, D.J., Uberfuhr, P. & Steinbeck, G. 1996, "Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle", *Circulation*, vol. 93, no. 1, pp. 168-177.
- Nademanee, K.**, Veerakul, G., Chandanamattha, P., Chaothawee, L., Ariyachaipanich, A., Jirasirojanakorn, K., Likittanasombat, K., Bhuripanyo, K. & Ngarmukos, T. 2011, "Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium", *Circulation*, vol. 123, no. 12, pp. 1270-1279.
- Nademanee, K.**, Veerakul, G., Nimmannit, S., Chaowakul, V., Bhuripanyo, K., Likittanasombat, K., Tunsanga, K., Kuasirikul, S., Malasit, P., Tansupasawadikul, S. & Tatsanavivat, P. 1997, "Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men", *Circulation*, vol. 96, no. 8, pp. 2595-2600.

- Nakazawa, K.**, Sakurai, T., Takagi, A., Kishi, R., Osada, K., Miyazu, O., Watanabe, Y. & Miyake, F. 2004, "Clinical significance of electrocardiography recordings from a higher intercostal space for detection of the brugada sign", *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, vol. 68, no. 11, pp. 1018-1022.
- Nimmannit, S.**, Malasit, P., Chaovakul, V., Susaengrat, W., Vasuvattakul, S. & Nilwarangkur, S. 1991, "Pathogenesis of sudden unexplained nocturnal death (lai tai) and endemic distal renal tubular acidosis", *Lancet*, vol. 338, no. 8772, pp. 930-932.
- Opthof, T.**, Coronel, R., Wilms-Schopman, F.J., Plotnikov, A.N., Shlapakova, I.N., Danilo, P., Jr, Rosen, M.R. & Janse, M.J. 2007, "Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 4, no. 3, pp. 341-348.
- Paul, M.** & Schulze-Bahr, E. 2008, "Risk assessment in Brugada-syndrome: the way back to the surface ECG", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 19, no. 4, pp. 384-385.
- Paul, M.**, Schulze-Bahr, E., Eckardt, L., Breithardt, G. & Wichter, T. 2005, "Right ventricular tachyarrhythmias--diagnostics and therapy", *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, vol. 16, no. 4, pp. 260-269.
- Paul, M.** 2002, *Beschreibende Statistik und explorative Datenanalyse. Abschnitt 0. Was ist "explorative Datenanalyse"?*, ACDCA - Austrian Center for Didactics of Computer Algebra an der Pädagogischen Hochschule Niederösterreich.
- Perez Riera, A.R.**, Antzelevitch, C., Schapacknik, E., Dubner, S. & Ferreira, C. 2005, "Is there an overlap between Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia?", *Journal of electrocardiology*, vol. 38, no. 3, pp. 260-263.
- Pitzalis, M.V.**, Anaclerio, M., Iacoviello, M., Forleo, C., Guida, P., Troccoli, R., Massari, F., Mastropasqua, F., Sorrentino, S., Manghisi, A. & Rizzon, P. 2003, "QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 42, no. 9, pp. 1632-1637.
- Porres, J.M.**, Brugada, J., Urbistondo, V., Garcia, F., Reviejo, K. & Marco, P. 2002, "Fever unmasking the Brugada syndrome", *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 25, no. 11, pp. 1646-1648.
- Postema, P.G.**, Wolpert, C., Amin, A.S., Probst, V., Borggrefe, M., Roden, D.M., Priori, S.G., Tan, H.L., Hiraoka, M., Brugada, J. & Wilde, A.A. 2009, "Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org)", *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 6, no. 9, pp. 1335-1341.
- Priori, S.G.**, Napolitano, C., Diehl, L. & Schwartz, P.J. 1994, "Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome", *Circulation*, vol. 89, no. 4, pp. 1681-1689.

- Priori, S.G.**, Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., Della Bella, P., Brignole, M., Giordano, U., Giovannini, T., Menozzi, C., Bloise, R., Crotti, L., Terreni, L. & Schwartz, P.J. 2000, "Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families", *Circulation*, vol. 102, no. 20, pp. 2509-2515.
- Priori, S.G.**, Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., Della Bella, P., Giordano, U., Bloise, R., Giustetto, C., De Nardis, R., Grillo, M., Ronchetti, E., Faggiano, G. & Nastoli, J. 2002, "Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management", *Circulation*, vol. 105, no. 11, pp. 1342-1347.
- Priori, S.G.**, Napolitano, C., Schwartz, P.J., Bloise, R., Crotti, L. & Ronchetti, E. 2000, "The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge", *Circulation*, vol. 102, no. 9, pp. 945-947.
- Priori, S.G.**, Pandit, S.V., Rivolta, I., Berenfeld, O., Ronchetti, E., Dhamoon, A., Napolitano, C., Anumonwo, J., di Barletta, M.R., Gudapakkam, S., Bosi, G., Stramba-Badiale, M. & Jalife, J. 2005, "A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene", *Circulation research*, vol. 96, no. 7, pp. 800-807.
- Probst, V.**, Denjoy, I., Meregalli, P.G., Amirault, J.C., Sacher, F., Mansourati, J., Babuty, D., Villain, E., Victor, J., Schott, J.J., Lupoglazoff, J.M., Mabo, P., Veltmann, C., Jesel, L., Chevalier, P., Clur, S.A., Haissaguerre, M., Wolpert, C., Le Marec, H. & Wilde, A.A. 2007, "Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children", *Circulation*, vol. 115, no. 15, pp. 2042-2048.
- Probst, V.**, Pattier, S., Schott, J.-. & LeMarec, H. 2005, "Gender differences in Brugada syndrome" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 149-156.
- Probst, V.**, Veltmann, C., Eckardt, L., Meregalli, P.G., Gaita, F., Tan, H.L., Babuty, D., Sacher, F., Giustetto, C., Schulze-Bahr, E., Borggreffe, M., Haissaguerre, M., Mabo, P., Le Marec, H., Wolpert, C. & Wilde, A.A. 2010, "Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry", *Circulation*, vol. 121, no. 5, pp. 635-643.
- Rautaharju, P.M.**, Zhou, S.H., Wong, S., Calhoun, H.P., Berenson, G.S., Prineas, R. & Davignon, A. 1992, "Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age", *The Canadian journal of cardiology*, vol. 8, no. 7, pp. 690-695.
- Remme, C.A.** & Wilde, A.A. 2008, "SCN5A overlap syndromes: no end to disease complexity?", *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 10, no. 11, pp. 1253-1255.
- Richter, S.**, Sarkozy, A., Paparella, G., Henkens, S., Boussy, T., Chierchia, G.B., Brugada, R., Brugada, J. & Brugada, P. 2010, "Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised", *European heart journal*, vol. 31, no. 11, pp. 1357-1364.

- Sangwatanaroj, S.**, Prechawat, S., Sunsaneewitayakul, B., Sitthisook, S., Tosukhowong, P. & Tungsanga, K. 2001, "New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives", *European heart journal*, vol. 22, no. 24, pp. 2290-2296.
- Saura, D.**, Garcia-Alberola, A., Carrillo, P., Pascual, D., Martinez-Sanchez, J. & Valdes, M. 2002, "Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever", *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 25, no. 5, pp. 856-859.
- Schott, J.J.**, Alshinawi, C., Kyndt, F., Probst, V., Hoorntje, T.M., Hulsbeek, M., Wilde, A.A., Escande, D., Mannens, M.M. & Le Marec, H. 1999, "Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A", *Nature genetics*, vol. 23, no. 1, pp. 20-21.
- Schulze-Bahr, E.** 2006, "Short QT Syndromes", *Herz*, vol. 31, no. 2, pp. 118-22; quiz 142-3.
- Schulze-Bahr, E.**, Eckardt, L., Breithardt, G., Seidl, K., Wichter, T., Wolpert, C., Borggreffe, M. & Haverkamp, W. 2003, "Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease", *Human mutation*, vol. 21, no. 6, pp. 651-652.
- Schulze-Bahr, E.**, Eckardt, L., Paul, M., Wichter, T. & Breithardt, G. 2005, "Molecular genetics of the Brugada syndrome" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 42-51.
- Shimizu, M.**, Ino, H., Okeie, K., Yamaguchi, M., Nagata, M., Hayashi, K., Itoh, H., Iwaki, T., Oe, K., Konno, T. & Mabuchi, H. 2002, "T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion", *Clinical cardiology*, vol. 25, no. 7, pp. 335-339.
- Shimizu, W.**, Matsuo, K., Kokubo, Y., Satomi, K., Kurita, T., Noda, T., Nagaya, N., Suyama, K., Aihara, N., Kamakura, S., Inamoto, N., Akahoshi, M. & Tomoike, H. 2007, "Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 18, no. 4, pp. 415-421.
- Shimizu, W.**, Matsuo, K., Takagi, M., Tanabe, Y., Aiba, T., Taguchi, A., Suyama, K., Kurita, T., Aihara, N. & Kamakura, S. 2000, "Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 11, no. 4, pp. 396-404.
- Smits, J.P.**, Eckardt, L., Probst, V., Bezzina, C.R., Schott, J.J., Remme, C.A., Haverkamp, W., Breithardt, G., Escande, D., Schulze-Bahr, E., LeMarec, H. & Wilde, A.A. 2002, "Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-

SCN5A-related patients", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, no. 2, pp. 350-356.

Sugai, M. 1959, "A pathological study on sudden and unexpected death, especially on the cardiac death autopsied by medical examiners in Tokyo", *Acta Pathologica Japonica*, vol. 9(Suppl), no. Suppl, pp. 723-752.

Takehara, N., Makita, N., Kawabe, J., Sato, N., Kawamura, Y., Kitabatake, A. & Kikuchi, K. 2004, "A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill", *Journal of internal medicine*, vol. 255, no. 1, pp. 137-142.

Takenaka, S., Kusano, K.F., Hisamatsu, K., Nagase, S., Nakamura, K., Morita, H., Matsubara, H., Emori, T. & Ohe, T. 2001, "Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 12, no. 1, pp. 2-6.

Tan, H.L., Bink-Boelkens, M.T., Bezzina, C.R., Viswanathan, P.C., Beaufort-Krol, G.C., van Tintelen, P.J., van den Berg, M.P., Wilde, A.A. & Balsler, J.R. 2001, "A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease", *Nature*, vol. 409, no. 6823, pp. 1043-1047.

Tatsumi, H., Takagi, M., Nakagawa, E., Yamashita, H. & Yoshiyama, M. 2006, "Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG)", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, no. 7, pp. 705-711.

Tsuchiya, T., Ashikaga, K., Honda, T. & Arita, M. 2002, "Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 13, no. 7, pp. 698-701.

Vatta, M., Dumaine, R., Varghese, G., Richard, T.A., Shimizu, W., Aihara, N., Nademanee, K., Brugada, R., Brugada, J., Veerakul, G., Li, H., Bowles, N.E., Brugada, P., Antzelevitch, C. & Towbin, J.A. 2002, "Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome", *Human molecular genetics*, vol. 11, no. 3, pp. 337-345.

Wang, Q., Shen, J., Splawski, I., Atkinson, D., Li, Z., Robinson, J.L., Moss, A.J., Towbin, J.A. & Keating, M.T. 1995, "SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome", *Cell*, vol. 80, no. 5, pp. 805-811.

Ward, O.C. 1972, "Heritable QT prolongation without deafness", *British heart journal*, vol. 34, no. 9, pp. 962.

Ward, O.C. 1964, "A New Familial Cardiac Syndrome in Children", *Journal of the Irish Medical Association*, vol. 54, pp. 103-106.

Watanabe, H., Koopmann, T.T., Le Scouarnec, S., Yang, T., Ingram, C.R., Schott, J.J., Demolombe, S., Probst, V., Anselme, F., Escande, D., Wiesfeld, A.C., Pfeufer, A., Kaab, S., Wichmann, H.E., Hasdemir, C., Aizawa, Y., Wilde, A.A., Roden, D.M. & Bezzina, C.R. 2008, "Sodium channel beta1 subunit mutations associated with

Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans", *The Journal of clinical investigation*, vol. 118, no. 6, pp. 2260-2268.

- Weiss, R.**, Barmada, M.M., Nguyen, T., Seibel, J.S., Cavlovich, D., Kornblit, C.A., Angelilli, A., Villanueva, F., McNamara, D.M. & London, B. 2002, "Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3", *Circulation*, vol. 105, no. 6, pp. 707-713.
- Wettwer, E.**, Amos, G.J., Posival, H. & Ravens, U. 1994, "Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin", *Circulation research*, vol. 75, no. 3, pp. 473-482.
- Wilde, A.** 2005, "Brugada syndrome: diagnostic criteria" in *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, eds. C. Antzelevitch & P. Brugada, Blackwell Futura, Malden MA, USA, pp. 78-86.
- Wilde, A.A.**, Antzelevitch, C., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P., Corrado, D., Hauer, R.N., Kass, R.S., Nademanee, K., Priori, S.G., Towbin, J.A. & Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology 2002a, "Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome", *European heart journal*, vol. 23, no. 21, pp. 1648-1654.
- Wilde, A.A.**, Antzelevitch, C., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P., Corrado, D., Hauer, R.N., Kass, R.S., Nademanee, K., Priori, S.G., Towbin, J.A. & Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology 2002b, "Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report", *Circulation*, vol. 106, no. 19, pp. 2514-2519.
- Yamaguchi, M.**, Shimizu, M., Ino, H., Terai, H., Uchiyama, K., Oe, K., Mabuchi, T., Konno, T., Kaneda, T. & Mabuchi, H. 2003, "T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity", *Clinical science (London, England : 1979)*, vol. 105, no. 6, pp. 671-676.
- Yan, G.X.** & Antzelevitch, C. 1996, "Cellular basis for the electrocardiographic J wave", *Circulation*, vol. 93, no. 2, pp. 372-379.

8. Danksagung

9. Lebenslauf

10. Anhang

Anhangsverzeichnis

- Tabelle A: Differentialdiagnosen „Brugada-ähnliches EKG“
- Tabelle B: Medikamenten-induziertes Brugada-Syndrom-Muster
- Tabelle C: Übersicht genetische Untersuchungen
- Tabelle D: Mutationen SCN5A-Gen
- Tabelle E: Deskriptive Statistik: Symptomatik – Geschlecht
- Tabelle F: Deskriptive Statistik: Symptomatik (Untergruppen) – Geschlecht
- Tabelle G: JT_{peak} -Intervall im Vergleich $QT_c < QT_{p88\%}$ und $QT_c > QT_{p88\%}$ in den Brustwandableitungen
- Tabelle H: JT_{peak} -Intervall im Vergleich $QT_c < QT_{p88\%}$ und $QT_c > QT_{p88\%}$ in den Brustwandableitungen abhängig von der Symptomatik

Tabelle A: Differentialdiagnosen “Brugada-ähnliches EKG”

Atypischer Rechtsschenkelblock
Linksventrikuläre Hypertrophie
Early Repolarization Syndrom, Short-QT-Syndrom
Akute Perikarditis/Myokarditis
Akute myokardiale Ischämie oder Infarkt
Lungenembolie
Prinzmetal-Angina
Aortendissektion
Verschiedene Abnormalitäten des Zentralen oder Peripheren Nervensystems
Muskeldystrophie Typ Duchenne
Friedreich-Ataxie
Thiamin-Mangel
Hyperkaliämie
Hypercalcämie
Hypothermie
Hämoperikard
Kokainintoxikation
Trizyklische Antidepressiva Überdosierung
Mechanische Kompression des RVOT, z.B. durch einen mediastinalen Tumor
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie/Kardiomyopathie
Overlap-Form mit Long-QT-Syndrom (LQT 3)
Normvarianten - insbesondere bei Männern (Sportlerherz)

(zitiert nach (Antzelevitch et al. 2005))

Tabelle B: Medikamenten-induziertes Brugada-Syndrom-Muster

<i>I Antiarrhythmika</i>	
Klasse I A	Ajmalin, Procainamid, Disopyramid, Cibenzolin
Klasse I C	Flecainid, Pilsicainid, Propafenon
Klasse II	Propranolol u.a.
Klasse IV	Verapamil
<i>II Antianginöse Medikamente</i>	
Calcium-Kanal-Blocker	Nifedipin, Diltiazem
Nitrate	Isosorbid-dinitrat, Nitroglycerin
Kalium-Kanal-Agonisten	Nicorandil
<i>III Psychopharmaka</i>	
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin, Clomipramin
Tetrazyklische Antidepressiva	Maprotilin
Phenothiazin	Perphenazin, Cyamemazin
Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren	Fluoxetin
Lithium	
<i>IV Anästhetika</i>	
Bupivacain	
Propofol	
<i>V Andere</i>	
Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten	Dimenhydrinat
Kokainintoxikation	
Alkoholintoxikation	

(modifiziert nach Antzelevitch et al. 2005 mit Hilfe von Postema et al. 2009).

Tabelle C: Übersicht genetische Untersuchungen

Erläuterungen:

Wildtyp (W) Genuntersuchung abgeschlossen, keine Mutation

Mutation (+) Genuntersuchung abgeschlossen, Mutation gefunden

(-) Gen nicht untersucht

ID	SCN5A	GPD1L	SCN1b	CACNA1c	CACNB2b
10014-3	W	W	-	-	-
10015-3	+	-	-	-	-
10027-1	+	-	-	-	-
10030-4	-	-	-	-	-
10059-1	+	-	-	-	-
10108-1	W	-	-	-	-
10145-1	W	W	W	-	-
10152-1	W	W	-	-	-
10152-1	W	W	-	-	-
10164-1	W	W	W	-	-
10165-1	W	W	-	-	-
10173-1	W	W	W	-	-
10182-1	-	-	-	-	-
10183-1	W	W	W	-	-
10205-1	W	-	W	-	-
10208-6	+	W	-	-	-
10212-1	W	W	-	-	-
10219-1	-	-	-	-	-
10228-1	W	-	-	-	-
10241-1	W	-	-	-	-
10242-2	+	-	-	-	-
10274-1	W	-	W	-	-
10300-1	W	W	W	-	-
10329-1	-	-	-	-	-
10355-1	-	-	-	-	-
10367-1	W	W	W	W	W
10399-1	-	-	-	-	W
10407-1	-	-	-	-	-
10408-1	W	-	-	-	-
10429-1	W	-	-	-	-
10437-1	W	-	-	-	-
10446-1	W	W	W	-	-
10465-1	W	-	-	-	-
10466-1	+	-	-	-	-
10468-1	W	-	-	-	-
10480-1	W	-	-	-	-
10482-1	+	-	-	-	-
10511-1	W	-	-	-	-
10516-1	W	-	-	-	-

10. Anhang

<i>ID</i>	<i>SCN5A</i>	<i>GPD1L</i>	<i>SCN1b</i>	<i>CACNA1c</i>	<i>CACNB2b</i>
10523-1	W	-	-	-	-
10532-1	W	-	-	-	-
10544-1	+	-	-	-	-
10550-3	W	W	W	-	-
10557-1	W	-	-	-	-
10568-1	+	-	-	-	-
10572-1	W	-	W	-	-
10573-1	W	W	W	-	-
10576-3	W	-	-	-	-
10597-3	W	W	W	-	-
10607-3	W	W	W	-	-
10609-3	+	-	-	-	-
10614-1	W	W	-	-	-
10624-3	W	-	-	-	-
10636-3	+	-	-	-	-
10655-4	+	-	-	-	-
10657-1	W	W	-	-	-
10658-3	+	-	-	-	-
10667-1	W	-	-	-	-
10668-1	+	-	-	-	-
10673-3	W	-	-	-	-
10681-3	+	-	-	-	-
10688-1	W	-	-	-	-
10706-3	W	-	-	-	-
10712-3	W	-	-	-	-
10717-2	W	-	-	-	-
10721-3	W	-	-	-	-
10725-3	W	-	-	-	-
10727-3	W	-	-	-	-
10737-1	W	W	-	W	W
10743-1	W	-	-	-	-
10748-3	W	-	-	-	-
10759-4	W	-	-	-	-
10764-3	W	-	-	W	W
10777-3	W	W	-	W	W
10778-3	+	-	-	-	-
10789-3	+	-	-	-	-
10799-3	-	-	-	-	-
10802-3	W	W	-	W	-

Tabelle D: Mutationen SCN5A-Gen

<i>ID</i>	<i>Gen</i>	<i>Nukleinsäure c.</i>	<i>Protein p.</i>	<i>Mutationsart</i>
10015-3	SCN5A	1141 -3 C>A	T381T	splicing
10027-1	SCN5A	1943 C>T	P648L	missense
10059-1	SCN5A	2581-2582 delTT	F861WfsX90	frameshift
10208-6	SCN5A	4720 G>A	E1574K	missense
10242-2	SCN5A	3673 G>A	E1225K	missense
10466-1	SCN5A	2581-2582 delTT	F861WfsX90	frameshift
10482-1	SCN5A	5290 G>T	V1764F	missense
10544-1	SCN5A	3171-3172 delTGinsA	D1057EfsX1062	frameshift
10568-1	SCN5A	4720 G>A	E1574K	missense
10609-3	SCN5A	3005-3012 delCCAGCTGC	P1002HfsX25	frameshift
10636-3	SCN5A	3932 T>C	L1311P	missense
10655-4	SCN5A	5421 insA	F1808VfsX3	frameshift
10658-3	SCN5A	328 insT	L128SfsX44	frameshift
10668-1	SCN5A	4213 G>A	V1405M	missense
10681-3	SCN5A	1255 C>T	Q419X	nonsense
10778-3	SCN5A	4222 G>A	G1408R	missense
10789-3	SCN5A	5134 G>A	G1712S	missense

Tabelle E: Deskriptive Statistik: Symptomatik – Geschlecht

<i>Symptomatik</i>		<i>Geschlecht</i>		
		w	m	Gesamt
asymptomatisch	Anzahl	6	21	27
	% von Symptomatik	22,2%	77,8%	100,0%
	% von Geschlecht	28,6%	38,2%	35,5%
symptomatisch	Anzahl	15	34	49
	% von Symptomatik	30,6%	69,4%	100,0%
	% von Geschlecht	71,4%	61,8%	64,5%
Gesamt	Anzahl (%)	21 (27,6%)	55 (72,4%)	76

Tabelle F: Deskriptive Statistik Symptomatik(Untergruppen) – Geschlecht

Geschlecht		Symptomatik-Untergruppen				Gesamt
		asymptomat.	Synkope	VT	VF	
w	Anzahl (%)	6 (7,9%)	10 (13,2%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	21 (27,6%)
	% von Geschlecht	28,6%	47,6%	14,3%	9,5%	100,0%
	% von Symptomatik-Untergruppe	22,2%	37,0%	50,0%	12,5%	27,6%
m	Anzahl (%)	21 (27,6%)	17 (22,4%)	3 (3,9%)	14 (18,4%)	55 (72,4%)
	% von Geschlecht	38,2%	30,9%	5,5%	25,5%	100,0%
	% von Symptomatik-Untergruppe	77,8%	63,0%	50,0%	87,5%	72,4%
Gesamt	Anzahl (%)	27 (35,5%)	27 (35,5%)	6 (7,9%)	16(21,1%)	76

Tabelle G: JT_{peak}-Intervall im Vergleich QT_c < QT_{p88%} und QT_c > QT_{p88%} in den Brustwandableitungen

	JT _{peak_V1} [ms]	JT _{peak_V2} [ms]	JT _{peak_V3} [ms]	JT _{peak_V5} [ms]
QT_c > QT_{p88%} N = 73 (Mittelwerte)	189 ± 41	180 ± 43	175 ± 38	183 ± 39
QT_c < QT_{p88%} N = 5 (Mittelwerte)	203 ± 26	206 ± 22	198 ± 27	200 ± 25
p-Werte Kruskal-Wallis-Test	0,114	0,420	0,114	0,233

Tabelle H: JT_{peak}-Intervall im Vergleich QT_c < QT_{p88%} und QT_c > QT_{p88%} in den Brustwandableitungen abhängig von der Symptomatik

	JT _{peak_V1} [ms]	JT _{peak_V2} [ms]	JT _{peak_V3} [ms]	JT _{peak_V5} [ms]
QT_c > QT_{p88%} asymptomatisch N = 22 (Mittelwerte)	187 ± 33	174 ± 48	164 ± 32	172 ± 33
QT_c > QT_{p88%} symptomatisch N = 51 (Mittelwerte)	190 ± 44	182 ± 42	179 ± 39	187 ± 41
QT_c < QT_{p88%} asymptomatisch N = 5 (Mittelwerte)	203 ± 26	206 ± 22	198 ± 27	200 ± 25
p-Werte Kruskal-Wallis-Test	0,447	0,278	0,063	0,080