

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik C
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Breithardt-

Klinische Charakterisierung des „Sick Sinus Syndrome“

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

vorgelegt von

Yeganeh, Borsu Raphael

aus Bielefeld

2009

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Schulze-Bahr
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Nofer

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2009

ZUSAMMENFASSUNG

Klinische Charakterisierung des „Sick Sinus Syndrome“

Borsu Raphael Yeganeh

Die Manifestationen des „SSS“ bestehen aus der symptomatischen Sinusbradykardie, dem Sinusknotenblock und/oder Sinusarrest, dem Sinusknotenfunktionsausfall mit Ineffektivität von distalen Schrittmacherzentren, dem Ersatz des Sinusrhythmus durch ektope Rhythmen und dem Auftreten von intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern. Es besteht eine erhöhte Inzidenz von atrioventrikulären Überleitungsstörungen und generalisierter Reizleitungsstörung des Herzens. Symptome können Synkopen, Präsynkopen, Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit sein. Vormals von Interesse als Erkrankung des älteren Patienten, tritt das idiopathische Sinusknotensyndrom mit familiärer oder genetischer Ätiologie zunehmend bei Kindern und Jugendlichen auf.

Klinische Erhebungen zum „SSS“ wurden bereits in der Vergangenheit getätigt, eine Fokussierung auf Geschlechts- und Altersunterschiede in einzelnen Altersklassen bei verschiedenen elektrokardiographischen Entitäten in Korrelation mit der Symptomatik des Syndroms wurde bislang nicht durchgeführt, auch keine Erhebung klinischer und symptomatischer Parameter bei höchstwahrscheinlich genetisch erkrankten Patienten innerhalb familiärer Strukturen.

In der vorliegenden Studie wurden 77 Patienten mit idiopathischer Sinusknotendysfunktion bei strukturell gesundem Herzen mit Fokus auf das auftretende Alter und geschlechtsspezifischer Unterschiede untersucht. Zudem wurde bei höchstwahrscheinlich angeborener Sinusknotenerkrankung ein besonderes Augenmerk auf die unterschiedliche phänotypische Ausprägung gerichtet.

Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich im Gesamtkollektiv bei auftretendem Sinusknotenblock in der 4. Dekade (*p-Wert* = 0,033), im 5. Dezennium bei der Komorbidität von Bradykardie und AV-Block (*p-Wert* = 0,043), bei auftretendem Schenkelblock (*p-Wert* = 0,018) und bei der Komorbidität von Sinusknotenblock und Sinusarrest im Alter zwischen 30 und 39 Jahren (*p-Wert* = 0,033). Im Bereich der Symptomatik ergaben sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei auftretenden Synkopen (*p-Wert* = 0,004).

In einer parallel durchgeführten Veranschaulichung der 29 Indexpatienten des Kollektivs zeigten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei auftretender Bradykardie bei zu Grunde liegendem Sinusknotenblock (*p-Wert* = 0,027). Auch bei den Indexprobanden boten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei synkopalen Probanden allgemein (*p-Wert* = 0,005), bei auftretenden Synkopen bei Bradykardie (*p-Wert* = 0,025) sowie bei synkopalen Ereignissen beim Sinusknotenblock (*p-Wert* 0,011).

Die erhobenen Daten der unterschiedlichen geschlechts- und altersspezifischen Inzidenz von elektrokardiographischen Erscheinungen und Symptomen sowie die familiäre Vererbung beim „SSS“ können in Zukunft bei der Einordnung und Diagnostik des Syndroms hilfreich sein.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Das Syndrom des kranken Sinusknotens	
1.1. Geschichte	1
1.2. Klinische Manifestationen und EKG – Abnormalitäten	3
1.3. Diagnose	11
1.4. Geschlechtsverteilung und Alter	20
1.5. Ätiologie und Genetik	22
1.6. Prognose und Therapie	27
1.7. Ziele der Arbeit	30
2. Material und Methodik	
2.1. Probanden und Einschlusskriterien	32
2.2. Phänotypfragebogen	32
2.3. Elektrokardiographische Erhebung	34
2.3.1. 12-Kanal-Elektrokardiogramm	34
2.3.2. Langzeit-Elektrokardiogramm	37
2.3.3. Belastungs-Elektrokardiogramm	38
2.4. Statistische Auswertung und Testverfahren	40
3. Ergebnisse	
3.1. Anamnese der Indexpatienten und Familien	41
3.2. Elektrokardiographische Auswertung der Indexpatienten	49
3.2.1. Elektrokardiographische Erhebung	49
3.2.2. Elektrokardiographische Differenzierung der Bradykardie	52
3.2.3. Elektrokardiographische Differenzierung bei AV-Block	54
3.2.4. Elektrokardiographische Differenzierung bei Sinusknotenblock	55
3.2.5. Elektrokardiographische Differenzierung bei chronotroper Inkompetenz	56
3.2.6. Elektrokardiographische Differenzierung bei Symptomen	57
3.2.7. Elektrokardiographische Differenzierung bei Synkopen	58

3.3.	Elektrokardiographische Auswertung des Gesamtkollektivs	59
3.3.1.	Geschlechts- und Altersaufschlüsselung	59
3.3.2.	Lagetypen	60
3.3.3.	AV-Block, Sinusknotenblock und „binodal disease“	62
3.3.4.	Chronotrope Inkompetenz	63
3.3.5.	Bradykardie	67
3.3.6.	Schenkelblock	70
3.3.7.	Sinusalrest mit Pausen	71
3.3.8.	Vorhofflimmern	75
3.3.9.	Synkopen	76
4.	Diskussion	
4.1.	Geschlechts- und Altersverteilung beim „Sick Sinus Syndrome“	83
4.2.	Diskussion der elektrokardiographischen Auswertung	89
4.2.1.	AV-Block, Sinusknotenblock und „binodal disease“	89
4.2.2.	Chronotrope Inkompetenz	91
4.2.3.	Bradykardie	94
4.2.4.	Schenkelblock	98
4.2.5.	Sinusalrest mit Pausen	99
4.2.6.	Vorhofflattern und Vorhofflimmern	104
4.3.	Diskussion der Symptomatik beim Sick Sinus Syndrome	108
4.3.1.	Synkopen	108
4.4.	Diskussion der familiären Prädisposition und Genetik Beim Sick Sinus Syndrome	115
5.	Zusammenfassung	122
6.	Literaturverzeichnis	124
7.	Lebenslauf	135
8.	Danksagung	137

Abkürzungsverzeichnis

AA	Absolute Arrhythmie
AFlu/AFib	„atrial flutter“ (Vorhofflattern), „atrial fibrillation“ (Vorhofflimmern)
AVB	Atrioventrikularknotenblockierung
Bel-EKG	Belastungselektrokardiogramm
CI	Chronotrope Inkompetenz
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
EA	Eigenanamnese
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HRST	Herzrhythmusstörungen
ICD	Implantierter Cardioverter-Defibrillator
k.A.	keine Angabe
LZ-EKG	24-h-Langzeit-Elektrokardiogramm
LJ	Lebensjahr
Mi	Myokardinfarkt
Pc	Personalcomputer
SA	Sinusalzstillstand
SAB	Sinusknotenblockierung
SAB+AVB	Komorbidität Sinusknoten- und Atrioventrikularknotenblock („binodal disease“)
SM	Herzschrittmacher
SNRT	„Sinus node recovery time“
SR	Sinusrhythmus
SSS	„Sick Sinus Syndrome“
SSW	Schwangerschaftswoche
S/min	Schläge pro Minute
TAA	Tachyarrhythmia absoluta

1. Einleitung: Das Syndrom des kranken Sinusknotens

1.1. Geschichte

Erstmals wurde der Begriff „Sick Sinus Syndrome“ von Lown 1965 in der „Thomas Lewis Lecture“ verwendet. Er beschreibt eine Gruppe von Patienten, bei denen nach elektrischer Kardioversion chaotische Vorhofaktivitäten, Bradykardien, ektope Schläge und sowohl atriale als auch nodale Tachykardien auftraten [93].

Zwischen 1900 und 1910 entdeckten Keith und Flack [81] anatomisch den Sinuatrialen-Knoten. Flack kühlte Säugetierherzen ab und fand heraus, dass sich die Herzfrequenz nur verlangsamt, wenn sich die Kühlung auf die Region des Sinusknotens konzentrierte [58]. Er schloss daraus, dass es sich bei dieser Region um den physiologischen Herzschrittmacher handeln musste. Zwischen 1910 und 1920 studierten Eyster & Meek [48, 49, 50], Lewis [89, 90] und Wybauw [170] die Reihenfolge der Herzerregung, indem sie eine direkte Ableitung der Herzaktivität von dessen Oberfläche durchführten. Im Zuge dieser Studien wurde entdeckt, dass sich die initiale elektrische Aktivität des Herzens („the area of primary negativity“) im Umkreis des Sinusknotens befindet. Eine Entdeckung, die die Vermutung zuließ, dass der Herzschlag seinen Ursprung im Sinusknoten erfährt. Weitere Erkenntnisse über die Existenz und die Funktion des Sinusknotens wurden 1952 erlangt, als Trautwein & Zink erstmals den transmembranen Spannungszeitverlauf von Schrittmacher (P-) Zellen im Sinus venosus von Fröschen aufzeichneten [159]. Wenig später machte West 1955 intrazelluläre Ableitungen der P-Zellen aus dem Sinusknoten des Kaninchens [165]. In Anlehnung an vorangegangene Hypothesen, zeigten diese Ergebnisse in direkter Weise die Aktivität der Schrittmacherzellen des Sinusknotens auf [20].

Das Syndrom des kranken Sinusknotens und Störungen in der sinuatrialen Überleitung tauchten in der Literatur bereits früh auf. Laslett [86] gelang es 1909, eine erste schriftliche Aufzeichnung eines Adam-Stokes-Anfalls mit der Hilfe eines von Mackenzie entwickelten Polygraphen anzufertigen. Eyster und Evans [47] beschrieben 1915 erstmalig einen SA-Block. 1916 dokumentierte Levine [88] elektrokardiographisch die Kombination eines SA-Blocks in Verbindung mit

paroxysmalem Vorhofflimmern. Greenwood und Finkelstein [66] gelang es 1964 224 Fälle von SA-Block aus der bis dahin veröffentlichten Literatur zusammenzustellen. Ein weiteres Krankheitsbild, welches im Zusammenhang mit dem „Sick Sinus Syndrom“ auftritt, ist das „Bradykardie–Tachykardie–Syndrom“. [3, 12, 21, 38, 39, 71, 92, 107, 132]. Erstmals wurde dieses Phänomen 1954 als Auftreten von Synkopen bei abwechselnd bradykarden-tachykarden Arrhythmien als Folge einer gestörten sinuatrialen Funktion von Short beschrieben [145].

Es dauerte allerdings bis zum Jahr 1968 bis Ferrer in seiner Abhandlung unter dem Terminus „Sick Sinus Syndrome“ jegliche Störungen der sinuatrialen Funktion und ihre unterschiedliche Erscheinungsform als ein einheitliches Krankheitsbild zusammenfasste [53].

Abb. 1: „Sick Sinus Syndrome“: Kriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Persistierende schwere und nicht anderweitig zu erklärende Sinusbradykardie 2. Sinusstillstand (Sinusarrest) oder SA-Block mit oder ohne Ersatzrhythmus 3. Bradykardie–Tachykardie–Syndrom 4. Sinusstillstand nach Elektroreduktion von Vorhofflimmern bzw. –flattern 5. Häufig zusätzliche AV–Überleitungsstörung („binodal disease“) 6. Chronisches Vorhofflimmern mit Bradykardie (nicht medikamenteninduziert)
Modifiziert nach [24]

Weitere Synonyme des „Sick Sinus Syndrome“ tauchen in der Literatur unter dem Namen „Lazy–Sinus–Syndrome“ [64, 142], „Inadequate Sinus Mechanism“ [27], „Sinuatrial Syncope“ [43] und „Sluggish Sinus Node Syndrome“ [128], in der französischen Literatur unter dem Begriff „Maladie du Sinus“ [26] und in der deutschen Literatur als „Sinusknoten–Syndrom“ [24] und „Syndrom des kranken Sinusknotens“ [23] auf.

Im Zuge weiterer Forschung wurde die Entdeckung gemacht, dass es sich beim „Sick Sinus Syndrome“ nicht ausschließlich um eine isolierte Erkrankung des Sinusknotens

handelt, sondern dass häufig auch eine AV-Überleitungsstörung vorliegt [40, 125, 135, 164]. Bereits 1968 sprach Ferrer von der so genannten „binodal disease“ [53]. Nach weiterer Untersuchung dieses Phänomens fand Ferrer 1980 heraus, dass 30% seiner Patienten ebenfalls an einer AV-Knoten-Dysfunktion litten [55].

1.2. Klinische Manifestationen und EKG - Abnormalitäten

Das „Sick Sinus Syndrome“ manifestiert sich durch eine Vielzahl verschiedenster Arrhythmien, wobei die auftretenden Symptome hauptsächlich der Minderperfusion wichtiger Blutkreisläufe zugeschrieben werden müssen [70, 125]. Die Blutunterversorgung der „critical circulations“ steht in direktem Zusammenhang mit dem herabgesetzten Herzminutenvolumen, ausgelöst durch die auftretenden Tachy- und Bradyarrhythmien [164]. Wodurch die klinischen Manifestationen ausgelöst werden, ist Gegenstand vorangegangener Studien gewesen; Veränderungen der Sinusknotenautomatie und oder sinuatrialen Leitungseigenschaft werden dabei als Gründe angeführt [169]. Die klinischen Manifestationen treten nicht bei jedem Patienten in gleicher Weise in Erscheinung, sondern sie sind mehr oder weniger individuell und hängen in direkter Weise mit dem Alter, der Funktion des Nervensystems und des restlichen Erregungsleitungssystems sowie dem zu Grunde liegenden hämodynamischen Status des jeweiligen Patienten zusammen [80]. Erschwerend ist zusätzlich die Tatsache, dass Symptome beim „SSS“ nicht permanent sondern intermittierend auftreten können, stark variierend sind und gelegentlich nur inzidentell mit EKG-Veränderungen assoziiert werden können [54, 107, 130]. Die hauptsächlich auftretenden Symptome reichen von Palpitationen, Schwindel, Müdigkeit und kognitiven Defiziten [125] über Kopfschmerzen, starke Leistungsminderung, Präsynkopen bis hin zur plötzlich und ohne Vorwarnung auftretenden Synkope [24, 28, 52, 164]. Aus den auftretenden Synkopen, im Zuge der Symptome des kranken Sinusknotens, ergibt sich eine nicht unerhebliche Komplikation, da es zu schweren Verletzungen bei Stürzen kommen kann. Somit sollte bei unklarer Sturzgenese immer auch der Verdacht auf eine schwere Bradykardie und somit eine kardiale Ursache als Auslöser in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere bei älteren Patienten. Insgesamt sind jedoch 80 % aller rhythmogenen Synkopen tachykard bedingt [40].

Ebenfalls kann es gerade bei älteren Patienten, aufgrund des unregelmäßigen Herzrhythmus und der damit verbundenen unphysiologischen Durchblutung, zu Verwirrtheit und Demenz kommen, was eine zusätzliche Behinderung im Alltag darstellt [67]. Bower geht darauf ein, dass diese Symptome in vielen Fällen schon Monate und auch Jahre bestehen können. Er führt weitere Symptome wie Stauungsherzinsuffizienz, Angina pectoris-Anfälle und cerebrovaskuläre Ereignisse an, welche auf eine Verschlechterung eines bereits verminderten Allgemeinzustandes zurückzuführen sein können [27]. Eine weitere schwerwiegende Komplikation, welche in Kombination mit dem Bradykardie–Tachykardie–Syndrom von Wahls angeführt wird, ist das Auftreten von peripheren Thrombembolien und zentralnervösen Schlaganfällen, was am ehesten als arrhythmie-bedingte Embolie zu verstehen ist [164]. Synkopen, welche sich beim „Sick Sinus Syndrome“ als Adam-Stokes-Anfälle manifestieren, treten häufiger bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom auf als bei Patienten mit isolierter Sinusbradykardie. Ausgelöst werden diese Anfälle im Anschluss an eine tachyarrhythmische Phase durch die überlange präautomatische Pause bis zum Einsatz der insuffizienten Sinustätigkeit oder eines Ersatzautomatiezentrums [24]. Die im Zuge des Syndroms auftretenden Tachykardien können zu klinischen Erscheinungen wie Gesichtsfusch, Palpitationen und retrosternalem Druck führen [79]. Colquhoun erweitert das Spektrum der Symptome. Er führt Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisverlust, beeinträchtigtes Urteilsvermögen und Lethargie an. Dies kann im weiteren Verlauf unter Anstrengung zu Dyspnoe und Muskelschwäche führen [40]. Erwähnenswert ist, dass die auftretenden Symptome nicht spezifisch sind, vielmehr treten sie im Zuge vieler anderer Erkrankungen ebenfalls in Erscheinung. Brignole vervollständigt die klinischen Äußerungen der Sinusknotenerkrankung um Mattigkeit, Konzentrationsschwächen, Interessenverlust, allgemeine Erschöpfungszustände des gesamten Körpers, leichte Verdauungsstörungen, Muskelschmerzen und Herzinsuffizienz aufgrund von verminderter zerebraler und peripherer Perfusion [28].

Hinzu kommen aber auch ungewöhnliche Erscheinungsformen des Syndroms. Marmor und Black beschreiben einen mittelalten, männlichen Patienten mit Sinusknotendysfunktion, in dessen Fall es auf der einen Seite zu Lethargie während Inaktivität und auf der anderen Seite zu ausgesprochener Wachsamkeit während energischer Anstrengung kam [100]. Häufig lässt das klinische Bild von Bewusstlosigkeit, Synkopen oder Krampfanfällen, gerade bei Auftreten der Krankheit

im Kindesalter, die Fehldiagnose von zentralnervösen Ursachen zu [45]. Auf der anderen Seite muss es nicht immer zu einer ausgeprägten Symptomatik kommen. Viele Patienten, bei denen das Syndrom in einem frühen Stadium auftritt, können völlig asymptomatisch sein [67], insbesondere bei normaler LV-Funktion.

Tabelle 1: „Sick Sinus Syndrome“: Symptomenkomplex		
Zentralnervensystem	Kardiovaskularsystem	Andere
Demenz	Angina pectoris	Verdauungsbeschwerden
Reizbarkeit	arterielle Thrombembolie	Verwirrung
Lethargie	Zerebrovaskuläres Ereignis	beeinträchtigt Urteilsvermögen
Schwindel	Stauungsherzinsuffizienz	Gesichtsflush
Gedächtnisstörungen	Palpitationen	Müdigkeit
Schlafstörungen		Oligurie
Synkopen, Präsynkopen		
Modifiziert nach [2]		

Das Syndrom des kranken Sinusknotens führt in der Regel eher zu verschiedenen EKG-Pathologien als zu isolierten Erscheinungsformen. Sehr anschaulich beschreiben Bigger und Reiffel in ihren Beobachtungen, dass das Syndrom keine Erkrankung mit einer einzigen Ätiologie und Pathogenese darstellt. Es ist vielmehr eine passagere Ansammlung von Ereignissen, in denen die EKG-Manifestationen auf eine Sinusknotenkrankheit hinweisen können. Gründe hierfür sind unterschiedliche Definitionen des „Sick Sinus Syndrome“, unterschiedliche Patientengruppen und nicht einheitliche Untersuchungsmethoden [20]. Die Hauptmanifestation im Elektrokardiogramm bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung ist die Sinusbradykardie. Andere Phänotypen, welche in Erscheinung treten können, sind Sinusarrest, sinuatrialer Block, Knotenersatzrhythmen und langsame Kammerfrequenzen als Reaktion auf Vorhofflimmern [27]. Die intrinsische Sinusbradykardie muss beim Syndrom des kranken Sinusknotens jedoch anderweitig nicht erklärbar sein [12, 53, 68, 107, 127]. Sie kann so schwere Ausmaße annehmen, dass es zu minimalen Herzfrequenzen zwischen 15 und 40/min kommen kann [20]. Um ein „Sick Sinus Syndrome“ adäquat zu diagnostizieren, müssen mehrere Umstände, welche zu ähnlichen

elektrokardiographischen Manifestationen führen können, ausgeschlossen werden. Beim frischen Herzinfarkt kommt es, speziell beim Hinterwandinfarkt, nicht selten zu einer Sinusbradykardie. Hierbei handelt es sich keinesfalls um eine Erscheinungsform der Sinusknotenerkrankung, sondern um eine kurze, funktionelle Beeinträchtigung der Sinusknotenaktivität aufgrund einer vagotonen Reaktion oder Ischämie. Ebenso werden vagal bedingte (z.B. beim Leistungssportler) oder medikamentös verursachte (z.B. unter Digitalis-Medikation) Zustände als Manifestationsformen des Sinusknotensyndroms ausgeschlossen [75, 126, 127]. Im Laufe der Erkrankung treten Vorhofbrady-Arrhythmien, Vorhoftachy-Arrhythmien und ein Wechsel zwischen Brady- und Tachy-Arrhythmien auf [59]. Wahls stellte die EKG-Manifestationen bei seinen Beobachtungen zusammen und teilte diese drei generellen Kategorien zu (Tabelle 2):

1. Vorhofbrady-Arrhythmien mit plötzlichem Verlust der Automatie des Sinusknotens, Sinusknotenblock, eventuell auftretenden Asystolien aufgrund von Fehlfunktionen tiefer gelegener sekundärer Schrittmacherzentren („binodal disease“);
2. Vorhoftachy-Arrhythmien mit supraventrikulären Tachykardien, Vorhofflattern und -flimmern
3. Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, meistens im Zuge des fortgeschrittenen „Sick Sinus Syndrome“ bei älteren Patienten [164] (Abbildung 2).

Diese paroxysmalen supraventrikulären Tachyarrhythmien, welche als Bradykardie-Tachykardie-Syndrom in Erscheinung treten, haben die Eigenschaft, lange Pausen oder schwere Sinusbradykardien nach sich zu ziehen. Einige Autoren weisen darauf hin, dass dieses Syndrom ein spätes Stadium der Sinusknotendysfunktion darstellt. In schweren Fällen schreitet das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom zum chronischen Vorhofflimmern fort, was wiederum das Endstadium des „Sick Sinus Syndrome“ darstellen kann [10, 53]. Bigger und Reiffel gehen sehr genau auf das Phänomen des Brady-Tachy-Syndroms ein. Sie führen an, dass es sich bei dieser Komplikation um eine typische und häufige Erscheinungsform des „SSS“ handelt. Es ist somit möglich, dass verschiedenste Formen von supraventrikulären Tachyarrhythmien wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern und Vorhoftachykardie in ein und demselben Patienten innerhalb einer sehr kurzen Zeitspanne nebeneinander auftreten. Der Wechsel zwischen einer schweren Sinusbradykardie auf der einen, Vorhoftachykardie auf der anderen Seite kann daher innerhalb weniger Stunden mehrfach auftreten und somit eine Belastung sein.

Tabelle 2: „Sick Sinus Syndrome“ – EKG-Manifestationen	
<u>Vorhofbrady-Arrhythmien:</u>	Sinusbradykardie
	Sinusalrest (mit oder ohne Knotenersatzrhythmus)
	Sinuatraler Block:
	• Mobitz Typ I (Wenkebach Periodik)
	• Mobitz Typ II
	Ektope Vorhofbradykardie
	Vorhofflimmern mit langsamer Kammerfrequenz
	> 3 Sekunden Pause nach Karotissinus-Massage
	Lange Pausen nach Kardioversion von atrialen Tachyarrhythmien
<u>Vorhoftachy-Arrhythmien:</u>	Vorhofflimmern
	Vorhofflattern
	Vorhoftachykardie
	Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
<u>Ventrikuläre (Ersatz-) Tachyarrhythmien</u>	
<u>Abwechselnde Bradykardien und Tachykardien:</u>	Bradykardie-Tachykardie-Syndrom
Modifiziert nach [164]	

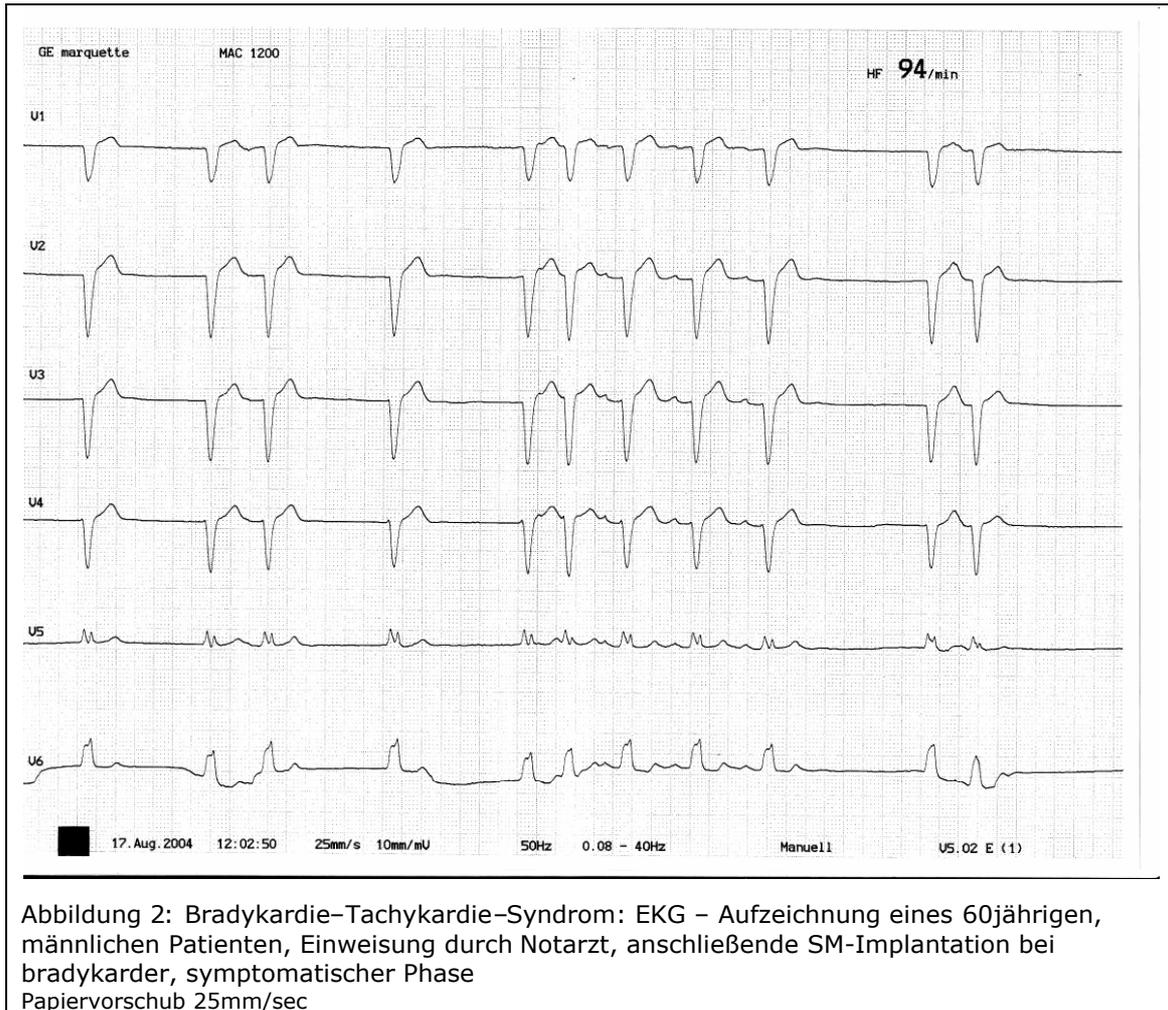
Die im Anschluss an eine tachykarde Phase auftretende Pause kann ein längeres Intervall ausmachen und ist somit in direktem Zusammenhang verantwortlich für das Auftreten der prominenten Symptome beim Bradykardie–Tachykardie–Syndrom. Andererseits können Patienten mit einer milderer Form dieser Erkrankung auch völlig asymptomatisch sein [20]. Sinusalrest, Sinuspausen und völliger Vorhofstillstand weisen auf ein reversibles oder permanentes Nachlassen der Sinusknotenimpulsbildung hin. Langsamere ektope Vorhof- oder Knotenrhythmen kommen hierbei eine besondere Bedeutung zu, da diese im Falle eines versagenden Sinusknotens in der Lage sind, so genannte „rescue rhythms“ zu generieren. Diese Ersatzrhythmen sind somit ein indirekter Indikator für eine Sinusknotendysfunktion [28].

Da es sich jedoch auch um eine „binodal disease“ handeln kann, kann es auch zum Versagen der sekundären und tertiären physiologischen Herzschrittmacherzentren

kommen. In diesem Fall führt der Sinusarrest in direkter Weise zu einer Asystolie des betroffenen Patienten [164].

Rodriguez und Schocken zeigen detailliert die elektrokardiographischen Erscheinungsformen des Syndroms auf. Es wird deutlich, dass die Sinusknotenblockierung auf eine fehlerhafte Sinusknotenimpulsübertragung auf den Vorhof zurückzuführen ist, entweder direkt im Knoten auftretend oder an der Crista terminalis des Sinusknotens mit dem Vorhofmyokard. Sie vermuten, dass diese Veränderung mit einer abnormen Aktionspotentialbildung einhergeht. Die Sinusknotenblockierung (SAB) I° ist charakterisiert durch eine verzögerte Überleitung von Impulsen aus dem Sinusknoten auf das umgebende Vorhofmyokard. Diese Pathologie ist nicht im Körperoberflächen-EKG erkennbar. Um die Erscheinungsform zu verifizieren, muss eine gezielte invasive Messung der Sinusknotenüberleitungszeit durchgeführt werden.

Die Sinusknotenblockierung II° wird analog zum AV-Block II° in zwei verschiedene Typen unterteilt: Der SAB II° Typ I tritt durch eine Wenckebach-Periodik in Erscheinung und somit zu einer zunehmenden Verzögerung der sinuatrialen Überleitung. Die Überleitungszeit verlängert sich von Impuls zu Impuls, bis letztendlich ein Sinusknotenimpuls nicht mehr übergeleitet wird. Nach diesem fehlenden Ereignis beginnt die Wenckebach-Periodik erneut. Elektrokardiographisch imponiert eine zunehmende Verkürzung der PP-Intervalle. Es folgt eine Pause, welche sich kürzer darstellt, als die beiden vorangegangenen PP-Intervalle zusammen. Beim SAB II° Typ II kommt es entsprechend wie beim AV-Block II° Typ Mobitz, gelegentlich zu einem intermittierendem Ausfall der Impulsüberleitung vom Sinusknoten auf den Vorhof. Im EKG äußert sich dieses Krankheitsbild durch gelegentliches Auftreten eines PP-Intervalls entsprechend dem Doppelten oder einem Vielfachen der PP-Intervalle des Grundrhythmus.



Der SAB III° tritt durch eine völlige Unterbrechung der Erregungsüberleitung vom Sinusknoten auf das umgebende Vorhofmyokard auf. Im oberflächlich abgeleiteten Elektrokardiogramm ist diese Manifestation nicht direkt ersichtliche. Es sind keine regulären Vorhoferregungen erkennbar, der SA-Block charakterisiert sich also durch ein völliges Fehlen von P-Wellen im EKG. Stellt der Sinusknoten seine Tätigkeit als physiologischer Impulsgeber des Herzens vollkommen ein, entwickelt sich ein Sinusarrest. Dieser ist vom SA-Block III° und vom „atrial stand still“ im Körperoberflächenelektrokardiogramm nicht zu unterscheiden [125, 137].

Atlee kommt in einem Bericht zu der Überzeugung, dass das auftretende Vorhofflimmern im Zuge des „Sick Sinus Syndrome“ die häufigste Tachy-Arrhythmie bei Patienten ist [13]. Eine weitere Erscheinungsform stellt sich in Form eines Sinusknoten-Reentry-Rhythmus dar [125]. Bower erörtert, dass es in seltenen Fällen

auch zu einer ventrikulären Ersatz-Tachyarrhythmie als uncharakteristische Manifestationsform dieser Erkrankung kommen kann [27].

Wahls geht auf die Ursache der Tachy-Arrhythmien ein und erklärt detailliert ihre Entstehung durch pathophysiologische Veränderungen. Somit sind Reentry-Kreisläufe normalerweise für das Auftreten der Tachy-Arrhythmien verantwortlich. Auf der anderen Seite kann die Begründung aber ebenfalls in einer gesteigerten Automatie gesucht werden. Damit es zu einem Reentry-Mechanismus kommen kann, müssen einige Voraussetzungen gegeben sein. Die Bedingung des unidirektionalen Blocks in Zusammenhang mit einem Gebiet der langsamen Überleitung welches zu einer frühzeitigen Wiedererlangung der Erregungsbereitschaft im vorausgegangen blockierten Strang des Kreislaufes führt, ist beim „Sick Sinus Syndrome“ gegeben. Die Krankheit charakterisiert sich dadurch, dass gesundes und funktionsgestörtes Erregungsleitungsgewebe mit einer unterschiedlichen Refraktärzeit im Bereich des Sinusknotens und Vorhofmyokard direkt angrenzen. Es kommt während der Refraktärphase zu einer vorzeitigen Depolarisation im Bereich des normalen Erregungsleitungsbereiches und einer anschließenden Übertragung in den langsamer leitenden Zweig. Um den Kreislauf zu schließen, wird der Impuls retrograd durch das normale Erregungsleitungsgewebe übertragen [164].

Im Zusammenhang mit einer schweren Sinusknotenkrankheit kann das Vorhofflimmern als vorherrschender Rhythmus in Erscheinung treten, insbesondere wenn das „Sick Sinus Syndrome“ von Vorhofdilatation und -fibrose begleitet wird. Hierbei muss gerade in diesem Fall der Unterscheidung der Ätiologie des Vorhofflimmerns eine große Bedeutung zukommen, da es als Folge einer medikamentösen Therapie oder einer elektrischen Kardioversion in Zusammenhang mit einem funktionsgestörten Sinusknoten zu schweren Konsequenzen für den Patienten kommen kann. Ein Hinweis für ein sehr schweres Stadium der Sinusknotenerkrankung bei vorliegendem Vorhofflimmern kann eine langsame Kammerfrequenz sein, ohne dass Medikamente wie Digitalis oder Propanolol eingenommen worden sind. Der Grund hierfür liegt in der Äußerung als „binodal disease“: Die AV-Knoten-Funktion war bei über der Hälfte der Patienten mit schwerem Syndrom des kranken Sinusknotens gestört. Somit ist stets Aufmerksamkeit bei einer Konvertierung eines Vorhofflimmerns mit langsamer

Kammerfrequenz in einen Sinusknoten geboten, sei es durch medikamentöse Therapie oder elektrischer Kardioversion [20].

1.3. Diagnose

Die Diagnostik der Sinusknotenerkrankung stützt sich im Wesentlichen auf nicht-invasive und invasive Methoden. Das Spektrum erstreckt sich vom 12-Kanal-Oberflächen-, 24-Stunden-Langzeit- und Belastungs-EKG sowie elektrophysiologisch über Provokationstests, welche den Atropin-Test, die Vorhofstimulation zur Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit und die Vorhofstimulation zur Erfassung atrioventrikulärer Reizleitungsstörungen und die Karotissinus-Stimulation beinhalten [20, 24, 28, 125, 164].

Das 12-Kanal-Oberflächen-EKG ist sicherlich die einfachste Methode in der Diagnostik der Sinusknotenerkrankung. Diese Methode bringt allerdings gerade dann Nachteile mit sich, wenn die Symptome nur intermittierend auftreten, was häufig der Fall ist. Häufig ist eine längere Registrierung erforderlich [125]. Erschwerend ist die Tatsache, dass der Krankheitsverlauf wechselnd sein kann. Somit bleibt nicht selten die Sinusknotenerkrankung gerade im Anfangsstadium, aufgrund der initial isoliert auftretenden Sinusbradykardie, unentdeckt [55]. Das Ziel jeglicher Diagnostik ist das Einfangen der für das „SSS“ charakteristischen Arrhythmien und deren Dokumentation mittels Elektrokardiogramm. Dies kann im oberflächlich abgeleiteten 12-Kanal-EKG im Falle der typischerweise auftretenden Sinuspausen und des paroxysmal auftretenden Vorhofflimmerns gelingen.

Die weitaus größere Chance einer Detektion bietet das 24-h-Langzeit-EKG oder das „ambulatory monitoring“ [40], welches die häufigste Methode darstellt [2]. Infolge der unspezifischen Manifestation der Symptome indiziert nicht notwendigerweise die alleinige Dokumentation einer Sinusknotendysfunktion bei Patienten mit den angesprochenen typischen Symptomen die Diagnose eines „Sick Sinus Syndrome“. Es ist nur möglich eine Sinusknotenerkrankung zu diagnostizieren, wenn eine eindeutige Korrelation zu elektrokardiographischen Anzeichen und Symptomen besteht [28]. Es wird dem Patienten daher empfohlen, ein genaues Tagebuch über Symptomaufreten,

Aktivität und genauer Angabe der Uhrzeit anzufertigen [164]. Da schwere Sinusbradykardien und Sinusarrest wesentlich häufiger im Schlaf auftreten, ist es nötig, ein komplettes 24-h-EKG anzufertigen, um einen vollständigen Schlaf-Wach-Rhythmus untersuchen zu können [55]. Bigger und Reiffel gehen davon aus, dass es bei den meisten Patienten mit auftretenden Symptomen wie Synkopen, Präsynkopen oder Palpitationen durchaus möglich ist, die sichere Diagnose „Sick Sinus Syndrome“ im Zuge von einem oder zwei durchgeführten Langzeit-EKG-Messungen zu stellen [20]. Spielberg et al. haben die Erfahrung gemacht, dass mehrere oder längere Bandspeicheruntersuchungen nötig sein können, um die gesuchten Rhythmusstörungen zu erfassen [151]. Somit kann es aufgrund des intermittierenden Auftretens der Symptome durchaus dazu kommen, dass mehrere Langzeit-EKG-Messungen keine gewünschten Ergebnisse liefern. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, dem Patienten einen „event recorder“ zu implantieren, der es ermöglicht, die Arrhythmien während potentiell auftretender Symptome aufzuzeichnen. Damit diese Methode jedoch erfolgreich ist, müssen die Symptome für eine Zeitspanne von mindestens einer Minute anhalten [2]. Eine Implantation eines kardialen „event recorders“ erlaubt längere Zeitintervalle bis zu 2 Jahren zur elektrokardiographischen Überwachung des Patienten [40]. Blömer et al. erörtern die Diagnostik mit Hilfe des Langzeit-EKGs. Sie führen an, dass es auch, wie bei anderen Automatiezentren, beim Sinusknoten zum Phänomen der „overdrive-suppression“ kommen kann, also einer Herabsetzung der Automatie durch rasche Stimulation. Im Falle einer vorliegenden Sinusknotenerkrankung kann es hierunter zu langen Perioden von Sinusstillstand kommen, was sich wiederum im Auftreten von Adam-Stokes-Anfällen äußert. Der Vorteil eines Bandspeichers liegt dabei in der Aufzeichnung der bei Sistieren der Tachykardie zu beobachtenden „Sinusknoten-Erholungszeit“, welche den tatsächlichen, für den Patienten spontan zutreffenden Verhältnissen entspricht und somit eine weitaus größere Aussagekraft genießt, als die Sinusknotenerholungszeit bei der Vorhofstimulation (s.u.). Der Vorteil der Langzeit-Elektrokardiographie liegt somit im Widerspiegeln der natürlichen Ereignisse. Dies erklärt, dass dieser Methode in der Diagnostik der Sinusknotenerkrankung heute ein Stellenwert nicht nur als aufschlussreichste diagnostische Maßnahme, sondern auch als wichtigster Parameter der Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und der Evaluation des therapeutischen Vorgehens zukommt [24].

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik liegt in der Durchführung eines Belastungs-EKGs. Vagal bedingte Sinusbradykardien, z.B. bei Leistungssportlern, erfahren physiologischerweise unter Belastung eine adäquate Zunahme der Herzfrequenz entsprechend des Belastungsmaßes [42, 46]. Bei der Bestimmung der Sinusknotenreaktion auf physiologische Leistungsansprüche kann somit der Belastungstest hilfreich sein. Zum Vergleich mit den ermittelten Werten werden normierte Herzfrequenz-Antwortschemata in Bezug auf Alter und Geschlecht herangezogen. Bei manchen Patienten mit einer Sinusknotenerkrankung kommt es zu einer verminderten Herzfrequenzantwort als Reaktion auf Belastungen im Vergleich zu gesunden Personen auf einem äquivalenten Level des Sauerstoffverbrauchs. Nachteile dieser Methode liegen eindeutig in einer beschränkten Anwendbarkeit im Zusammenhang mit älteren Patienten, welche unter anderen extrakardialen Krankheiten leiden können [125]. Außerdem ist anzuführen, dass manche Autoren zu dem Schluss gelangt sind, dass die Sensitivität der Belastungs-EKG-Untersuchung bei Patienten mit einem SSS leider nicht besonders hoch ist [77]. Brignole geht darauf ein, dass eine kennzeichnende chronotrope Inkompetenz mit einer größeren Wahrscheinlichkeit bei einer Minderheit der Patienten mit schwerer Sinusknotendysfunktion in Ruhe auftreten wird. Hinzu kommt, dass ein nicht angemessener Herzfrequenzanstieg unter Belastungstestung auch auf eine große Anzahl anderer Ursachen zurückgeführt werden kann (z.B. höheres Lebensalter, limitierende medizinische oder physiologische Umstände, Einsatz von kardiodepressiven Medikamenten) [28]. Aus diesen Gründen spielt das Belastungs-EKG eine untergeordnete Rolle in der Diagnostik des Syndroms [1, 32, 72].

Das Spektrum der Diagnostikuntersuchungen erweitert sich um die invasiven Untersuchungen. Der Diagnose mittels invasiver Maßnahmen sollte zurückhaltend begegnet werden. Zum Einsatz sollten die unten folgenden Methoden nur bei Patienten mit schweren Symptomkomplexen kommen, bei denen es unmöglich war, die Erkrankung mit Hilfe nicht invasiver Maßnahmen zu detektieren [125].

Das autonome Nervensystem beeinflusst den Sinusknoten erheblich in seiner Tätigkeit. Es wurden aus diesem Grund pharmakologische Tests entwickelt, um den Einfluss des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten und damit auf die Herzfrequenz zu untersuchen. Einer dieser Tests ist der Atropin-Test [28]. Hintergrund ist der inadäquate Frequenzanstieg unter Atropingabe beim „SSS“ [24]. Laut Literaturangaben muss es unter einer intravenösen Gabe von 0,5 mg bis 2 mg Atropin zu einem durchschnittlichen

Frequenzanstieg von 64% im Vergleich zum Ausgangswert kommen [44, 109], wobei eine Steigerung der Herzfrequenz auf über 100/min erreicht werden sollte [85, 139]. Als Ausdruck eines erkrankten Sinusknotens kommt es zu einem reduzierten Frequenzanstieg (<25% des Ausgangswertes) [42, 43, 46, 68, 129]. Um den vagalen Einfluss auf den Sinusknoten zu evaluieren, sollte eine Atropin-Dosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht einen Herzfrequenzsteigerung auf über 90/min auslösen. Steigt der Puls unter dieser Dosis nicht an oder entwickelt sich ein beschleunigter junctionaler Rhythmus, liegt eine intrinsische Sinusknotendysfunktion vor. Der Prozentsatz an falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen beim Atropintest ist jedoch hoch, wodurch die Methode der intrinsischen Herzfrequenzbestimmung anstatt der des Atropin-Tests bevorzugt angewendet werden sollte [34]. Der Atropin-Test wird somit von verschiedenen Autoren als unterschiedlich nützlich beurteilt. Während er bei Rosen et al. als ein zuverlässiges Kriterium einer gestörten Funktion des Sinusknotens angesehen wird [129], ist die Mehrzahl der Autoren der Ansicht, dass dieser Test lediglich einen Hinweis auf das Vorliegen einer Sinusknotenerkrankung erbringen kann, ein pathologisches Ergebnis aber nicht pathognomonisch ist [24]. Hinzu kommt, dass der Einsatz von Atropin gerade bei älteren Patienten anticholinerge Nebenwirkungen auslösen kann (Auslösung eines Glaukomanfalls, verminderte renale Elimination) [125].

Eine weitere Möglichkeit der Diagnosesicherung ermöglicht die Durchführung einer kompletten Blockade des autonomen Nervensystems mittels Medikamenten. Um dies zu erreichen, wenden Yee und Strauss sowie Jose und Collison ein Medikamentenschema an, nachdem initial Propranolol in einer Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht intravenös mit einer Geschwindigkeit von 1mg/min verabreicht wird. Nach 10 Minuten schließt sich eine Gabe von 0,04 mg/kg Körpergewicht Atropinsulfat an, ebenfalls intravenöse Applikation, insgesamt über zwei Minuten. Die resultierende maximale Sinusknotenfrequenz spiegelt die intrinsische Herzfrequenz wieder [78, 173]. Die Normalwerte der intrinsischen Herzfrequenz können mittels einer Gleichung errechnet werden, welche die vermutet intrinsische Herzfrequenz auf das individuelle Patientenalter bezieht. $IHRp$ (predicted Intrinsic Heart Rate) = $118,10 - (0,57 \times \text{age})$. Hierbei bewegt sich das 95 % Konfidenzintervall des $IHRp$ bei jüngeren Patienten (unter 45 Jahre) zwischen $\pm 14\%$. Bei älteren Individuen (über 45 Jahre) erhöht sich das Konfidenzintervalls auf $\pm 18\%$ (Tabelle 3). Wird bei dieser Untersuchung eine

intrinsische Herzfrequenz manifest, welche sich außerhalb des 95 % Konfidenzintervalls befindet, so lässt diese sich in direkter Weise mit einer veränderten intrinsischen Sinusknotenfunktion vereinbaren. Hintergrund dieser Methode ist die Evaluation der rein intrinsischen Herzfrequenz des Sinusknotens. Dieser Test ermöglicht es, theoretisch nur die intrinsischen intrazellulären elektrophysiologischen Mechanismen zu der Sinusknotenautomatie zu untersuchen, ohne dass der physiologisch erste Schrittmacher des Herzens in dieser Zeit unter dem Einfluss des autonomen Nervensystems steht und in solcher Weise manipuliert wird. Eine verminderte Herzfrequenz nach einer vollständigen Blockade des autonomen Nervensystems kann den Rückschluss zulassen, dass (1) es zu einer Veränderung der intrinsischen Eigenschaften des Sinusknotens gekommen ist, welche (2) normalerweise mit elektrokardiographischen Ereignissen einer strengen Sinusknotendysfunktion assoziiert werden kann und (3) möglicherweise die Vorhersage eines schlechten „outcome“ bedeutet oder aber die Möglichkeit der Einleitung einer geeigneten Therapie zulässt [59]. Kontrollierte Follow-up Studien, um die Ergebnisse weiter zu verfolgen, sind nicht veröffentlicht [173].

Auf der anderen Seite lässt eine Herzfrequenz innerhalb normaler Parameter nach einer vollständigen Blockade die Vermutung zu, dass es zu einer gestörten Innervation durch das autonome Nervensystem gekommen ist und daraus die Sinusbradykardie resultiert [28].

<u>Tabelle 3: Normal range of intrinsic heart rate (95% Confidence Limits) at different ages</u>			
Normal Range (bpm)			
Age (years)	Lower limit (IHRp - 18%)	IHRp	Upper limit (IHRp +18%)
50	74	90	106
55	71	87	103
60	69	84	99
65	66	81	96
70	64	78	92
75	62	75	88
80	59	72	85
85	57	70	83
90	55	67	79

Yee und Strauss weisen darauf hin, dass die Spezifität der Bestimmung der intrinsischen Herzfrequenz im Zusammenhang mit der Diagnostik der Sinusknotenkrankheit gering ist. Grundlage dieser Aussage ist die Tatsache, dass viele Bradykardie-Patienten trotz eines normalen Ergebnisses bei der Bestimmung der intrinsischen Herzfrequenz im Zuge elektrophysiologischer Studien eine Abnormität der intrinsischen Eigenschaften des Sinusknotens zeigten [173].

Die elektrophysiologischen Untersuchungen erweitern das Spektrum der invasiv-diagnostischen Möglichkeiten. Eine Option stellt hierbei die Messung der Sinusknotenerholungszeit dar. Laut vielen Autoren ist die Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit im Anschluss an eine schnelle Vorhofstimulation zur Prüfung der Sinusknotenfunktion eine der am häufigsten eingesetzten Untersuchungsmethoden. Voraussetzung ist hierbei eine komplette Blockade des autonomen Nervensystems [6, 7, 16, 20, 24, 110, 140, 169]. Wie bereits erwähnt, weist der Sinusknoten, wie andere Automatiezentren des Herzens auch, das Phänomen der „overdrive suppression“ auf. Bei einer potentiell vorliegenden Erkrankung des Sinusknotens kann es hierbei zu längeren Perioden des Sinusstillstandes kommen [24]. Die Reaktion der Schrittmacherzellen des Sinusknotens auf eine „overdrive stimulation“ äußert sich in einer vorübergehenden Verminderung der Automatie [161]. Man geht davon aus, dass es bei einem gesunden Sinusknoten zu einem vorübergehenden Anstieg des Kalium-Membranpotentials der P-Zellen kommt, entweder aufgrund eines lokalen Anstiegs der extrazellulären Kalium-Konzentration oder aber einer erhöhten Ausschüttung von Acetylcholin. Ausgehend von der Annahme, dass die Sinusknotenerholungszeit nach einer Schrittmacherstimulation bei einem kranken Sinusknoten bedeutend verlängert ist, wurde begonnen, elektrophysiologisch die Sinusknotenerholungszeit zur Diagnose des „Sick Sinus Syndrome“ auf diese Weise zu bestimmen [20].

Um die Sinusknotenerholungszeit zu untersuchen, wird mit einer schnellen Stimulationsfrequenz im rechten Vorhof über eine längere Zeit stimuliert (bei jedem Zyklus mindestens eine Minute). Begonnen wird knapp oberhalb der aktuellen Sinusrate, um im weiteren Verlauf einen maximalen Puls von 200/min zu indizieren. Nach Beendigung der Stimulation entsteht ein Intervall zwischen der letzten stimulierten und der ersten spontan auftretenden P-Welle. Dieses ist normalerweise, aufgrund einer Periode der schnellen Vorhofstimulation und von „overdrive suppression“ des Sinusknotens, verlängert. Die Sinusknotenerholungszeit charakterisiert

sich durch die Dauer der am längsten auftretenden Pause, nachdem die Stimulation durch den Herzschrittmacher beendet wurde. Diese geht meist nicht über 1,5 Sekunden hinaus [28]. Blömer et al. gehen von ähnlichen Werten aus. Sie führen die „overdrive suppression“ des Sinusknotens durch eine Elektrostimulation des rechten Vorhofs mit einer Frequenz zwischen 90 und 130, maximal bis 150/min durch, wobei sie eine Stimulationsdauer von mindestens 30 Sekunden angeben [24].

Anderen Literaturangaben zufolge beträgt die maximale Sinusknotenerholungszeit nicht mehr als 1050 Millisekunden. Ein Wert von über 1,4 Sekunden weist bereits auf eine pathologische Veränderung des Sinusknotens hin [96, 107, 129].

Als zuverlässigerer Parameter für die Sinusknoten-Erholungszeit gilt allerdings die Bestimmung der korrigierten Sinusknotenerholungszeit („corrected sinus recovery time“ = CSRT). Es bestehen patientenindividuelle Unterschiede in der physiologischen Ruhefrequenz. Das Ausmaß der Automatieunterdrückung im Sinusknoten hängt im Wesentlichen von der Sinusrate vor Beginn der Schrittmacherstimulation ab. Somit wird häufig die Sinusknotenerholungszeit „korrigiert“, indem einfach die Sinusknoten-Zykluslänge vor Beginn der Stimulation von der nach Stimulationsende auftretenden Pause subtrahiert wird. Hierbei gilt eine verlängerte, korrigierte Sinusknoten-Erholungszeit als eine abnorme Veränderung in der Sinusknotenautomatie. Bei der Auswertung der Ergebnisse dieses Untersuchungstests müssen nachfolgend verschiedene Faktoren berücksichtigt werden [20]. Den Berichten verschiedener Autoren ist zu entnehmen, dass ein „steady-state“ der Sinusknotenunterdrückung durch die Vorhofstimulation nur dann erreicht werden kann, wenn eine Stimulationsdauer von mindestens 30 Sekunden eingehalten wird [37, 96, 122]. Weiterhin weist Bonke darauf hin, dass die korrigierte Sinusknoten-Erholungszeit auch durch die Art und Weise der Stimulation beeinflusst werden kann. Diese ist abhängig von der Nähe und der Zugänglichkeit des Stimulationsortes zum Sinusknoten [25]. Von Bigger und Reiffel wurde publiziert, dass die gemessene „CSRT“ bei dieser Methode zwar der Depolarisation des Vorhofes entspricht, da die Werte hier empfangen wurden, aber nicht den Werten direkt im Sinusknoten. Der Wert der Sinusknoten-Erholungszeit setzt sich somit aus der reinen Sinusknoten-Erholungszeit und zwei weiteren Zeiten zusammen: (1) Der Überleitungszeit von der letzten stimulierten Vorhofaktion auf den Sinusknoten und (2) der Überleitungszeit der Ersatzdepolarisation des Sinusknotens

(nach Beenden der Stimulation). Folglich kann die korrigierte Sinusknotenerholungszeit nicht nur aufgrund der exzessiven Suppression der Automatie verlängert sein, sondern ebenfalls durch intraatriale und perinodale Überleitungsverzögerungen [20]. Mandel weist auf die Beeinflussung der „CSRT“ durch die Stimulationsfrequenz hin. Bei gesunden Menschen kommt es im Zuge der Stimulation zu einer konstanten Zunahme der Erholungszeit bei gesteigerter Stimulationsfrequenz. Wird jedoch mit einer Frequenz von 130/min der Vorhof stimuliert, kommt es zu einer Plateaubildung der Erholungszeit, d.h. Stimulationen mit Frequenzen jenseits von 130/min zeigen häufig einen Rückgang der korrigierten Sinusknoten-Erholungszeit [96]. Reiffel et al. fanden heraus, dass die Stimulationsfrequenz, um die maximale Länge der „CSRT“ zu erhalten, bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung nicht vorhersagbar war. Im Allgemeinen lag diese jedoch deutlich unterhalb der bei gesunden Patienten benötigten Stimulationsfrequenz, innerhalb eines Intervalls zwischen 70 bis 90/min. Um die maximale korrigierte Sinusknotenerholungszeit zu bestimmen, muss somit eine Stimulation mit multiplen Raten, angefangen von 60 bis 150/min, durchgeführt werden [123, 151].

Brignole erörtert die Grenzwerte der korrigierten Sinusknoten-Erholungszeit; 450 bis 525 Millisekunden stellen somit den oberen Grenzwert einer physiologischen Erholungszeit (ohne jegliche Medikation) dar. Wird eine komplette Blockade des autonomen Nervensystems durchgeführt, ändern sich die Werte auf 245 bis 385 Millisekunden. Allerdings steigen die intrinsischen korrigierten Erholungszeiten dazu mit zunehmendem Alter [28].

Die Aussagekraft dieses Tests zur Diagnostik der Sinusknotendysfunktion wird unterschiedlich bewertet. Mandel et al. fanden in ihrem Patientengut bei insgesamt 93 % eine verlängerte Sinusknoten-Erholungszeit [96, 97], Blömer et al. bei 72 % der Patienten [24], 57 % waren es bei Narula et al. [110] und bei Rosen et al. noch 40 % [129]. Lediglich 35 % der Patienten aus der Untersuchungsreihe von Gupta et al. wiesen eine verlängerte Sinusknotenerholungszeit auf [68]. Manche Autoren konnten im Zuge ihrer Untersuchungen ein Phänomen beobachten, bei dem es zu verlängerten PP-Intervallen erst beim zweiten Zyklus nach Beendigung der Stimulation gekommen ist [22, 24, 107].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine abnorme intrinsische Sinusknoten-Erholungszeit auf Veränderungen der endogenen Zustände des Sinusknotens hinweist. Eine „CSRT“ von mehr als drei Sekunden erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die

zugrunde liegende Sinusknotendysfunktion als Ursache für potentielle neurologische Symptome anzusehen ist [28]. Allerdings muss ebenfalls angeführt werden, dass es zwar bei einer Mehrzahl der Patienten zu einer Verlängerung der korrigierten Sinusknotenerholungszeit kommt, aber dieses nicht pathognomonisch ist. Ursachen hierfür können ein Sinusknoten-„Exitblock“ während der Stimulation sein, eine intermittierende Dysfunktion des Knotens oder aber auftretende Sinusknotenechos [20]. Die Diagnose der Sinusknotenerkrankung sollte sich nicht auf die alleinige Feststellung einer pathologischen „CSRT“ stützen. Klinisch ist diese Methode der Anamnese und der Langzeit-EKG-Analyse unterlegen [151].

Eine andere Diagnostikmöglichkeit besteht darin, die sinuatriale Überleitungszeit zu bestimmen. Diese lässt sich über einen indirekten Test („atrial extrastimulus technique“) [153] oder mittels einer Variante („slow atrial pacing technique“) ermitteln [111]. Eine andere Möglichkeit der Bestimmung der sinuatrialen Überleitungszeit in direkter Weise ergibt sich durch die Aufzeichnung des Sinusknoten-Elektrokardiogramms mittels eines intrakardialen Mapping-Katheters. Hintergrund dieses Tests ist die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen einer Veränderung der Sinusknotenautomatie und eines Sinusblocks [169, 173]. Eine abnorme Veränderung ergibt sich aus den ermittelten Werten: kommt es bei der indirekten Methode zu einer sinuatrialen Überleitungszeit oberhalb von 125 Millisekunden oder aber von 112 Millisekunden im Rahmen der direkten Bestimmung, wird dies als abnorm angesehen. Die Vermutung liegt dann nahe, dass es sich hierbei um einen Sinuatrialen-Block I° handelt. Die Aufzeichnung eines Sinuatrialen-Blocks II° oder III° in der direkten Testmethode wird immer als pathologische Veränderung angesehen. Anzumerken ist, dass diese Methode wenig oder gar keine Bedeutung in der klinischen Diagnostik der Sinusknotenerkrankung gefunden hat [28].

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der Sinusknotenerkrankung mitunter um eine „binodal disease“. Es lässt sich auf eine zusätzliche Störung distal gelegener Automatiezentren schließen, wenn das Herz im Falle einer deutlichen Sinusbradykardie nicht in der Lage ist, einen schnelleren Ersatzrhythmus zu etablieren [57]. Auch Rosen et al. berichten über eine ubiquitäre Herabsetzung der Herzautomatie im Zusammenhang mit der Sinusknotenerkrankung [129]. Um die Kombination von „Sick Sinus Syndrome“ mit atrioventrikulären Reizleitungsstörungen zu erfassen, wird in der

Literatur die Erfassung der atrioventrikulären Überleitungszeit mittels Vorhofstimulation postuliert. Im normalen Ruhe-EKG können bereits 10 bis 50 % der Fälle mit auftretender AV-Überleitungsstörung (verlängertes PQ-Intervall) identifiziert werden. Eine genauere Analyse ergibt sich jedoch mittels einer Vorhofstimulation. Liegen keine pathologischen Veränderungen vor, sollte es bei einem gesunden Patienten zu einer direkten Überleitung (1:1) jeder Vorhoferregung bis zu einer Stimulationsfrequenz von 130/min kommen. Hebt man die Herzfrequenz weiter an, so resultiert auch bei einem gesunden Menschen hieraus ein AV-Block II° mit der Form einer sog. Wenckebach-Periodik. Aus diesem Grund sind nur unterhalb dieser Stimulationsfrequenz auftretende Überleitungsstörungen als pathologisch anzusehen. Ein Vorteil dieser Methode soll in der Erfassung latenter Reizleitungsstörungen gesehen werden. [24].

Zusammenfassend zeigen invasive elektrophysiologische Untersuchungen bei Patienten mit „Sick Sinus Syndrome“ nur eine limitierte Bedeutung in der klinischen Diagnostik. Der tragende Hauptpfeiler in der Detektion der typischen Rhythmusstörungen ist immer noch das Körperoberflächen-Elektrokardiogramm und die zeitgerechte Assoziation zu klinischen Symptomen [28].

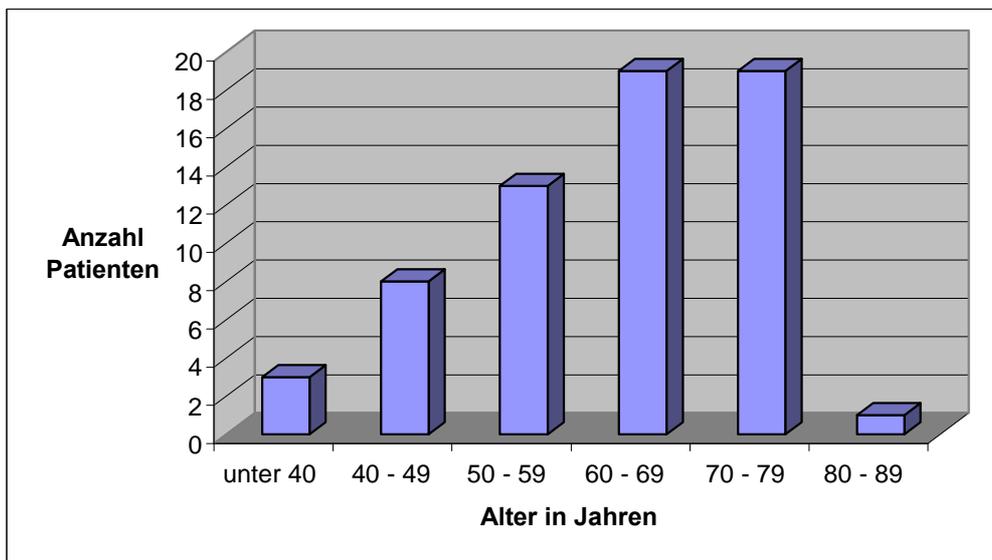
1.4. Geschlechtsverteilung und Alter

Typischerweise handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Viele Autoren gaben das durchschnittliche Manifestationsalter mit 65 Jahren an (siehe auch Diagramm 1) [68, 107, 127, 130], wobei die hauptsächliche Ursache in der Ischämie zu finden war. In Bezug auf die Geschlechtsverteilung geben viele Autoren ein ausgeglichenes Verhältnis an, wobei sich in einigen Untersuchungen eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts abzeichnete [68, 121, 127, 146].

Im Nachfolgenden hat sich das Interesse gerade in Bezug auf das Auftreten dieser Erkrankung speziell im Kindesalter fokussiert. Erste Berichte gingen noch davon aus, dass das „Sick Sinus Syndrome“ eine häufige Folge von kongenitalen Herzdefekten entweder ohne oder nach chirurgischer Intervention gewesen ist [65, 114]. In neueren Studien wurde dann erstmals das Auftreten der Erkrankung bei Kindern ohne

strukturellen Herzdefekt (idiopathische Genese) beobachtet. So publizierten Oberhoffer et al. ein auftretendes Sinusknotensyndrom bei Kindern (0 bis 11,5 Jahre) ohne weitere strukturelle Herzanomalien oder extrakardiale Erkrankungen [115].

Diagramm 1: Sinusknotensyndrom - Altersverteilung



Modifiziert nach [24]

Allerdings werden Sinusknotenerkrankungen ohne Herzfehler im Kindesalter selten symptomatisch und damit entdeckt [70, 171]. Ector und Van der Hauwaert untersuchten ebenfalls sehr junge Patienten in einem Altersspektrum von Geburt bis sieben Jahren. Bei einer neugeborenen Patientin fiel bereits in den letzten Tagen der Schwangerschaft eine ausgesprochene Sinusbradykardie im Kardiotokogramm auf. Dies war bis zu diesem Zeitpunkt der jüngste in der Literatur berichtete Fall eines Sinusknotensyndroms [45]. Mackintosh interessierte sich ebenfalls für das Auftreten des Syndroms bei Jugendlichen und beschrieb neun Patienten unter dem 25. Lebensjahr ohne Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung. Alle Patienten in seinem Krankengut waren männlichen Geschlechts [95]. Die Erkrankung in jugendlichem Alter betrifft vorwiegend männliche Patienten. Yabek und Jarmakani untersuchten 30 Patienten unterhalb von 26 Jahren, vorwiegend mit kongenitalen Herzdefekten und daraus resultierendem Sinusknotensyndrom. 19 Patienten waren männlichen Geschlechts (Männlich/Weiblich 1,7:1) [172]. In einer ähnlichen Studie von Jugendlichen bis 19 Jahre gehörten von 19 Patienten 13 dem männlichen Geschlecht an (Männlich/Weiblich

1,9:1) [119]. Oberhoffer et al. sprechen von einer „Knabenwendigkeit“, welche ebenfalls in ihrem Patientengut auftrat [115].

Allgemein ist anzumerken, dass die Sinusknotenerkrankung in jedem Alter auftreten kann. Die Genese variiert jedoch. Es kommt allerdings zu einem Inzidenzgipfel in der 7. Lebensdekade. Beide Geschlechter werden hier in annähernd gleicher Proportionalität betroffen [28].

1.5. Ätiologie und Genetik

Jeder Prozess, der zu einer verminderten Bildung von Aktionspotentialen im Sinusknoten führt oder deren Überleitung auf das Vorhofmyokard behindert, resultiert in einem Sinusknotensyndrom. Wahls erörtert zwei potentielle Ursachen der Arrhythmieentstehung. Er schreibt die Entstehung der Rhythmusstörungen entweder der Dysfunktion der P-Zellen (Schrittmacher- oder Impulszelle) im Sinusknoten zu, oder aber einem Defekt in der Überleitung von Aktionspotentialen in das Vorhofmyokard beziehungsweise einem Defekt in der Weiterleitung von Aktionspotentialen durch nachgeschaltete Strukturen des Erregungsleitungsgewebes. Der Effekt von zerstörten oder fehlerhaften P-Zellen ist in einer sporadischen Depolarisation des Sinusknotens zu suchen. Es können sich Verzögerungen oder Pausen anschließen. Dieses ist im abgeleiteten Oberflächen-EKG ebenfalls darstellbar: Die Wiederaufnahme der Sinusaktivität nach einer solchen Pause ist mit einer P-Welle assoziiert, welche asynchron im Vergleich zur vorangegangenen P-Welle auftritt [164].

Veränderungen der Sinusknotenautomatie sind auf Zerstörung oder Fehlfunktion der P-Zellen innerhalb des Knotens zurückzuführen [20]. Die Morphologie dieser Zellen des Sinusknotens und ein Beweis, dass eine Anhäufung innerhalb des Knotens die wichtige Aufgabe des physiologischen Schrittmachers des Säugetierherzens zuteil wird, wird in von James et al. dargestellt. P-Zellen treten demnach in Ansammlungen auf, umgeben vom kollagenen Bindegewebe des Sinusknotens. Auffällig ist, dass P-Zellen immer nur untereinander oder mit T-Zellen verbunden sind, niemals aber mit Muskelzellen des Vorhofmyokards oder des spezialisierten, internodalen Leitungstrakts. Die wenigen

intrazellulären Kontakte, z.B. Desmosomen, korrelieren mit der langsamen Überleitung im Sinusknoten [76].

Es werden diverse histopathologische Ursachen für die Entstehung des Sinusknotensyndroms diskutiert. Wahls geht davon aus, dass die Ursache in den häufigsten Fällen idiopathischer Natur ist, wobei die auslösenden Gründe hierbei multifaktoriell sein können [164].

Tabelle 4: Ätiologie des „Sick Sinus Syndrome“			
<u>Intrinsische Ursachen</u>	<u>Extrinsische Ursachen</u>	<u>Kinderspezifische Ursachen</u>	
Amyloidose	Cholinesterase-Mangel	kongenitale Herzdefekte	
Arthritis	Hyperkalämie	Sinusknotenarterien- fehlbildung	
Kardiomyopathien	Hypoxie		
Chagas-Krankheit	Mediakamente:		
Sarkoidose	Digitalisglykoside		
Diphtherie	Calciumantagonisten		
Muskeldystrophie	Beta-Blocker		
Fettinfiltrationen	Sympatholytika		
Friedrichsataxie	Antiarrhythmika		
Hämochromatose	Toxine		
chirurgische Verletzungen			
Ischämie/Infarkt			
Leukämie			
Metastatische Erkrankungen			
Familiäre SA-Knoten-Veränderungen			
Myokarditis			
Perikarditis			
Rheumatisches Fieber			
Kollagene Gefäßerkrankungen			
Idiopathische degenerative fibrotische Infiltrationen			
Modifiziert nach [2]			

Andere Autoren führen eine degenerative Fibrose des Knotengewebes und Umgebung als häufigsten Grund für eine intrinsische Veränderung des Sinusknotens an [40]. Mehrere Umstände können zu diesen fibrotischen Veränderungen führen [2].

Speziell bei Kindern gibt es eine Anzahl verschiedener extrakardialer Erkrankungen, welche in ihrem Verlauf zu einem extrinsisch bedingten Sinusknotensyndrom führen (Tabelle 4) [164]. Eine wesentliche, organisch bedingte Ursache ist sklerodegenerativ. In einem großen Umfang sind weitere Erregungsleitungsstrukturen wie der Vorhof, der AV-Knoten und die His-Purkinje-Fasern von demselben pathologischen Prozess betroffen. Eine ischämische Herzerkrankung führt gleichermaßen zur intermittierenden oder permanenten Manifestation des Syndroms. Es kommt zu einer temporären Dysfunktion, sobald sich Episoden der kardialen Minderperfusion ereignen [28].

Eine besondere Rolle spielen Patienten mit einem vorangegangenen inferioren Myokardinfarkt. Hier kann es zum Auftreten der Erkrankung aufgrund einer kritischen Stenose der versorgenden Arterie des Sinusknotens aufgrund des Infarktereignisses kommen [6]. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass das „Sick Sinus Syndrome“ sich häufig auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung entwickelt. Gerade während eines akuten Hinterwandinfarkts kommt es zum häufigen Auftreten von Sinusbradykardie und -arrest. Es wird eine multifaktorielle Genese durch ein Zusammenspiel von Sinusknotenischämie, lokalen autonom-neuralen Effekten und der Ausbreitung einer Entzündungsreaktion vermutet. Normalerweise ist das Syndrom des kranken Sinusknotens im Zusammenhang mit einem akuten Herzinfarkt reversibel [125]. Sogar Monate bis Jahre nach Auftreten des Infarktgeschehens kann es zu Symptomen kommen, da aufgrund der chronischen Ischämie die Möglichkeit einer Manifestation in Form fibrotischer Umbauvorgänge besteht [144]. Bharati et al. gelang es, das anatomische Substrat als auslösenden Mechanismus des Syndroms näher zu beleuchten, indem post mortem die Herzen von zwei jungen, männlichen Patienten, bei denen die Erkrankung bereits in der Kindheit gesichert worden war, untersucht wurden. Im ersten Fall fanden sich Fibrosierungen in den Fasern des Sinusknotens, im Bereich der Erregungsleitung des Vorhofmyokards und den zuführenden Strukturen des AV-Knotens. Bei dem zweiten Patienten wurde die Sinusknotendysfunktion ein Jahr vor dem Todeszeitpunkt detektiert. Die Obduktion ergab „fatty infiltrations“ im Bereich der umgebenden Strukturen des Sinusknotens, der Erregungsleitung des Vorhofmyokards und den zuführenden Fasern des AV-Knotens. Die Ursache dieser Infiltrationen, welche sich auch in subepikardiale Bereiche ausgebreitet hatten, wurde nicht vollständig

aufgedeckt. Fettinfiltrationen bilden sich zum Beispiel bevorzugt im Bereich von degeneriertem Gewebe. Da es sich bei dem Patienten zum Zeitpunkt der Obduktion um ein 15-jähriges Kind gehandelt hat, sind solche Infiltrationen als abnorm anzusehen. Die Autoren schlussfolgern, dass es sich nicht um eine pathologische Veränderung der intrinsischen Zustände der Knoten handelt, sondern um eine Degeneration der zuführenden Gewebeanteile zum Sinus- und AV-Knoten sowie der primären Erregungsleitungswege des Vorhofmyokards. Es handelt sich somit um eine Erkrankung auf Vorhofebene [19]. Weitere Auslöser wie das Schlafapnoe-Syndrom und die Hypothyreose werden angeführt [67]. Medikamente als extrinsische Auslöser sind zu beachten. Hierzu sind Digitalis, Calciumantagonisten, Beta-Blocker und Antiarrhythmika zu rechnen. Beim SSS müssen alle Medikamente mit Vorsicht oder dürfen gar nicht eingesetzt werden [125].

Generell lässt sich sagen, dass das Sinusknotensyndrom im Zuge vieler Herzerkrankungen auftreten kann [10]. Eine Übersicht der verschiedenen auslösenden Faktoren gibt Tabelle vier wieder.

Untersuchungen über die genetischen Grundlagen des „Sick Sinus Syndrome“ wurden zunehmend angestellt, als einige Autoren Fallbeispiele vorstellten, bei denen die Erkrankung mit erhöhter Häufigkeit in Familien auftrat. Lehmann und Klein publizierten eine solche Familienuntersuchung in der Literatur. Sie untersuchten das Auftreten einer chronischen Sinusknotenerkrankung innerhalb einer großen Familie über drei Generationen. Es schien sich hierbei um eine autosomal-dominante Vererbung zu handeln, was bereits in der Kindheit zu einer Manifestation der Erkrankung bei einem Teil der Familienmitglieder führte. Es traten Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, plötzlicher Herztod, Vorhofflimmern, AV-Block und Sinusknotenblock unterschiedlichen Grades auf. Zusätzlich wird eine geistige Retardierung der Patienten beschrieben [87]. Eine ähnliche Studie wurde von Mehta et al. veröffentlicht. Die Autoren untersuchten eine Familie, in der zwei Familienmitglieder unter den typischen Symptomen der Sinusknotenkrankheit litten. Ein weiteres Mitglied wies die charakteristischen EKG-Veränderungen auf, war jedoch asymptomatisch. Auch hier wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit unterschiedlicher Expressivität und Penetranz beschrieben sowie eine leichte mentale Retardierung, welche jedoch nicht mit der Sinusknotenerkrankung assoziierbar gewesen ist [103].

Zu Beginn der Erfassung der familiären Genese der Erkrankung bestand die Tatsache, dass es für das Vorliegen des Syndroms bei einigen Patienten, insbesondere bei Kindern oder Jugendlichen, keine erklärbaren Gründe wie z.B. kongenitale Herzdefekte oder kardiochirurgische Eingriffe gab [171]. Obwohl in einigen frühen Studien eine klare genetische Ursache nicht eindeutig geäußert wurde, ließ sich anhand der Stammbäume der Patientenfamilien eine familiäre Ursache vermuten. Einige Familienmitglieder litten unter persistierendem Vorhofstillstand, Sinusbradykardie, Vorhofflimmern, AV-Knoten-Rhythmus und kompletten Herzblock [14, 61, 62, 113]. Im Zuge der letzten Jahre wuchs das Interesse, die familiäre und genetische Genese des Syndroms weiter aufzudecken. Isobe et al. untersuchten eine Mutter und ihre beiden Kinder, von denen alle drei unter einer Sinusknotenerkrankung litten. Eine Genese des „Sick Sinus Syndrome“ auf dem Boden einer Myokarderkrankung oder anderer struktureller Herzdefekte wurde ausgeschlossen. Aus diesem Grund gingen die Autoren ebenfalls davon aus, dass es sich auch in ihrem Patientengut um eine hereditäre Erkrankung handeln muss, welche autosomal-dominant vererbt wird [74]. Mögliche Mutationen im genetischen Erbgut wurden gesucht. Benson et al. lokalisierten in ihren Studien das Auftreten einer Mutation im Gen des Natriumkanals (SCN5A) des Herzens. Sie untersuchten die Alpha-Untereinheit des kardialen Natriumkanals bei 10 pädiatrischen Patienten aus sieben verschiedenen Familien, bei denen ein „atrial stand still“ (Nicht-Erregbarkeit der Vorhöfe) bereits in der ersten Lebensdekade diagnostiziert wurde. Kombinierte heterozygote SCN5A-Mutationen wurden bei fünf Patienten aus drei Familien gesichert. Die Autoren wiesen nach, dass diese rezessiven Veränderungen des kardialen Natriumkanals die Bradykardien erklärten, welche sich progredient zu einer Vorhofunerregbarkeit innerhalb der ersten Lebensdekade weiterentwickelten [17]. Weitere Autoren bestätigten die Entstehung von Herzrhythmusstörungen auf dem Boden von Mutationen im SCN5A-Gen [124]. Schulze-Bahr et al. sichern erstmals die genetische Grundlage dieses Syndroms. Der Genotyp einer 66-jährigen Patientin, welche seit 20 Jahren unter Sinusbradykardien, Vorhofflimmern, chronotroper Inkompetenz und Synkopen gelitten hatte, wurde analysiert. Zuvor wurden potentiell auslösende strukturelle Herzerkrankungen ausgeschlossen und die Diagnose einer idiopathischen Sinusknotenerkrankung gestellt. Die genetische Untersuchung dieser Patientin ergab eine Mutation im I_f Kanal („hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated“, HCN4), welche zu sporadischen Phasen der Sinusknotendysfunktion führte.

Physiologische Analysen ließen auf einen dominanten negativen Effekt des mutierten HCN4-Kanals auf die Wildtyp-Kanäle schließen. Es wurden I_f -ähnliche Ströme mit veränderten physiologischen Eigenschaften identifiziert. Diese genetischen Veränderungen und molekularen Mechanismen führten zur Manifestation des Sinusknotensyndroms bei der untersuchten Patientin [136].

1.6. Prognose und Therapie

Das Syndrom des kranken Sinusknotens scheint die Lebenserwartung der Patienten nicht wesentlich zu mindern [28, 143], was an „Schrittmacher-Backup-Mechanismen“ (z.B. Ersatz-Automatiezentren) liegt. Aus diesem Grund sollte das Hauptkriterium der Therapie in der Limitierung der Symptome und der Kontrolle der Morbidität bestehen. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit eines therapeutischen Ansatzes durch Pharmazeutika auf der einen Seite und die Implantation eines Herzschrittmachersystems bei symptomatischen Bradykardien auf der anderen Seite [2, 20, 24, 27, 28, 40, 67, 125, 164].

Der erste einfache und gerne übersehene Schritt im Zuge einer Therapie sollte die Identifizierung potentiell Sinusknoten hemmender Medikamente sein. Diese sollten nach Möglichkeit abgesetzt werden [125]. In der pharmakologischen Therapie des Syndroms spielt die antiarrhythmische Therapie, entweder alleine oder in Kombination mit der Schrittmacherimplantation, bei einigen Erkrankten eine wichtige Rolle, um atriale Tachykardien bei Bradykardie-Tachykardie-Syndrom-Patienten zu kontrollieren. Ergänzend benötigen ein Teil der Betroffenen aufgrund eines erhöhten Risikos einer systemischen Embolie eine antikoagulatorische Therapie [40, 155]. Sympatholytische Medikamente, wie zum Beispiel Beta-Blocker, Clonidin oder Methyldopa aber auch Lidocain und Phenytoin, sollten nur unter gewissenhafter Beobachtung der Patienten verabreicht werden, da sie in der Lage sind, die Funktion des Sinusknotens in Bezug auf Automatismus und Überleitung zu verringern. Die Auswirkungen von Quinidin und Procainamid sind nicht vorhersagbar aufgrund von autonomen (vagotonen) Effekten in Kombination mit einer Veränderung der Sinusknotenfunktion [164]. Es kann im Zuge der Behandlung von tachyarrhythmischen Störungen mit Digitalis oder anderen antiarrhythmischen Medikamenten zu einer Verstärkung der bradykarden

Herzfrequenzen kommen. Umgekehrt kommt es unter Gabe von Atropin oder Sympathikomimetika zum Auftreten von tachykarden Arrhythmien [24]. In einer frühen Abhandlung stellten die Verfasser sogar fest, dass das Weglassen der medikamentösen Therapie erfolgreicher war, als deren Anwendung [66].

Zusammenfassend ist die in der Vergangenheit angewandte medikamentöse Therapie zur Erhöhung der Herzfrequenz bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom mit Belladonna-Alkaloiden und Sympathomimetika eher unbefriedigend [16] und für eine orale dauerhafte Therapie ungeeignet.

In einer jüngeren kontrolliert-prospektiven Studie wurde beschrieben, dass ein Zuwachs der Herzfrequenz um bis zu 33 % unter der Therapie mit oral eingenommenem Theophyllin mit einer Dosis von 550 mg/d zu verzeichnen war. Zusätzlich war diese neue medikamentöse Therapieform präventiv in Bezug auf das Auftreten des Herzversagens, sie brachte jedoch keine Besserung bei wiederkehrenden synkopalen Ereignissen [8].

Der erste erfolgreiche Therapieversuch des Sinusknotensyndroms mit Hilfe eines implantierten permanenten Herzschrittmachersystems geht auf Cohen et al. zurück [38]. Heute ist dieses Therapieverfahren zur Behandlung der Erkrankung das Mittel der Wahl, wenn die Ursache irreversibel ist [2, 3, 20, 24, 26, 27, 40, 43, 46, 53, 54, 67, 121, 125, 164]. Mittlerweile ist die Sinusknotenerkrankung die häufigste Indikation für die Implantation eines permanenten Herzschrittmachersystems in den Vereinigten Staaten und Europa [5]. Das Hauptziel dieser Therapieform ist die Reduzierung von synkopalen Attacken und die Linderung der Symptome. Um den Effekt der Schrittmacherstimulation gegenüber der natürlichen Entwicklung bei nicht-therapierten Patienten zu untersuchen, wurde eine kleine kontrolliert-prospektive und randomisierte Studie durchgeführt. Hierbei wurden 35 Patienten mit einer zugewiesenen Zweikammer-Stimulation mit 35 Kontrollpatienten ohne jegliche Therapie verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zweikammer-Herzschrittmacherstimulation mit signifikant weniger synkopalen Episoden (6% gegenüber 23%) und Herzversagen (3% gegenüber 17%) einhergeht [8]. Andere Literaturquellen empfehlen jedoch die Vorhofstimulation, da sie dem physiologischen, elektrischen Ausbreitungsmuster entspricht und die Vorhoftransportfunktion erhält. Ferner kann das Auftreten von Vorhofftachyarrhythmien durch Vorhof-Overdrive-Suppression auch in Fällen ohne retrograde AV-Überleitung vermindert werden [26, 27, 38, 39, 107, 127].

Verschiedene kontrolliert randomisierte Studien wurden durchgeführt, um das Outcome von unterschiedlichen Pacing-Methoden in Bezug auf Mortalität und Morbidität zu untersuchen [84, 156]. Es fiel auf, dass es im Vergleich zur ventrikulären Stimulation bei der atrialen zu einer geringeren Inzidenz von thrombembolischen Komplikationen, Vorhofflimmern, Herzversagen und kardiovaskulären Ereignissen kommt. Zusätzlich ist die totale Morbidität herabgesetzt [11, 98]. Zudem fanden Anderson et al. während einer 8-jährigen Follow-up-Studie heraus, dass der positive Effekt der atrialen Stimulation auch über einen längeren Zeitraum anhielt und sich darüber hinaus im Laufe der Zeit noch zunahm [11]. Eine 12-jährige retrospektive Studie führten Alboni et al. in Bezug auf die Therapie mit einem Herzschrittmachersystem durch. Nach acht Jahren ergab sich eine Mortalität von 59 % bei Patienten mit ventrikulärer Stimulation und eine weitaus geringere (29 %) bei atrialer Herzschrittmacherstimulation [8].

Das Risiko einer systemischen Embolisation vermindert sich unter einer atrialen Stimulation bei der Therapie der Sinusknotenerkrankung. Angesichts eines höheren Ausmaßes an Komplikationen sollte die VVI/R-Herzschrittmacherstimulation als ungeeigneter bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung angesehen werden [33]. Alagona empfiehlt bei intaktem AV-Knoten die AAI bzw. AAI-R Stimulation, bei einer „binodal disease“ die Zweikammer-Stimulation um die physiologische, atrioventrikuläre Synchronisation aufrecht zu erhalten [5]. Bei Patienten, die im Zuge der Sinusknotenerkrankung zusätzlich unter einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom leiden, kann in einigen Fällen eine effektive Schrittmacherstimulation im Zusammenhang mit einer Katheterablation des AV-Knotens stattfinden. Diese Technik schützt den Patienten vor einem kompletten AV-Block und schnellen Kammertachyarrhythmien während Episoden von atrialen Tachyarrhythmien. Hier sollte bei der Programmierung des Schrittmachers ein DDD-R-Modus mit automatischer Umschaltung in einen DDI-R-Modus bei Auftreten von Vorhoftachyarrhythmien gewählt werden [29]. Viele in der Literatur publizierte Fall-Kontrollstudien und große kontrolliert- randomisierte Studien belegen den Vorteil der physiologischen, atrialen oder Zweikammer-Herzschrittmacherstimulation gegenüber der ventrikulären VVI- oder VVI-R-Stimulation, wobei mehrere Vorteile auftreten. Das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, ist niedriger [11, 41]. Die atriale Stimulation führt weiterhin zu einer verbesserten Herzleistung und einer geringeren Inzidenz der Herzinsuffizienz [112, 152]. Zusätzlich wird, bedingt durch eine Reduktion von synkopalen Ereignissen, durch diese Form der Stimulation die Lebensqualität

folgendermaßen gesteigert: Die Verminderung von krankheitsspezifischen Symptomen, welche den Patienten dauerhaft an seine Krankheit erinnern wie zum Beispiel Palpitationen, Schläfrigkeit, Schwindel und Kurzatmigkeit sowie eine Verbesserung der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-Indices [104, 152]. Letztendlich publizierten einige Autoren eine Verminderung des Risikos von Schlaganfällen und systemischer Embolisation [11, 155]. Brignole publiziert die DDI-R- beziehungsweise DVI-R-Stimulationsmethode mit einem langen atrioventrikulären Delay als das geeignetste Therapiemittel bei den meisten Patienten mit einer Sinusknotenerkrankung. Die AAI-R-Herzschrittmacherstimulation schützt nicht gegen das Risiko eines paroxysmalen oder chronischen AV-Blocks, verursacht durch atrioventrikuläre Leitungsveränderungen oder durch eine veränderte AV-Knoten-Antwortreaktion auf eine vasovagale Attacke. Als adäquatere Lösung erscheint die Zweikammer-Schrittmacherstimulation mit den Modi DDD, DDI oder DVI. Diese verursacht auf der anderen Seite jedoch hämodynamische Veränderungen aufgrund von asynchronen ventrikulären Septumkontraktionen ausgelöst durch Stimulation am Apex cordis des rechten Ventrikels. Um eine rechtsventrikuläre Stimulation zu umgehen und die physiologische Sequenz der ventrikulären Kontraktion zu erhalten, kann es hilfreich sein, ein verlängertes atrioventrikuläres Intervall (länger als das spontane PR-Intervall) zu programmieren. Bei Patienten mit chronotroper Inkompetenz ist es zudem ratsam, einen Herzschrittmacher mit einem künstlichen „rate-response“ Sensor zu implantieren, um die Herzfrequenz während einer Belastungssituation möglichst physiologisch zu steigern [28].

1.7. Ziele der Arbeit

Primäres Ziel der Arbeit war es, die klinische Symptomatik des Syndrom des kranken Sinusknotens idiopathischer Genese näher zu erörtern. Es sollten über die Herzschrittmacherambulanz des Universitätsklinikums Münster sowohl bereits erkrankte Probanden, bei denen die Diagnose bereits in der Vergangenheit gestellt worden ist und eventuell schon eine Therapie eingeleitet wurde, retrospektiv untersucht werden, als auch Patienten prospektiv akquiriert werden, bei denen eine Erstdiagnose im Rahmen der vorliegenden Studie gestellt wurde. Hierzu wurde zunächst ein Phänotypfragebogen erarbeitet, anhand dessen verschiedene, typische klinische aber

auch apparativ-fassbare Manifestationen der Erkrankung erfasst wurden, anhand dessen aber auch Patienten aussortiert werden mussten, die durch potentielle Begleiterkrankungen (Myokardinfarkt, kardiodepressive Medikation) ein Sinusknotensyndrom erlitten haben welches nicht idiopathischer Natur gewesen ist. In einem weiteren Schritt wurden die 12-Kanal-Ruhe-, Langzeit- und Belastungs-EKGs sowie weitere, potentiell erhobene, apparative Untersuchungsergebnisse der Patienten analysiert und die dargebotenen Pathologien ausgewertet. Ein wichtiger Schritt der Arbeit war die Untersuchung, ob die apparativ fassbaren Pathologien, klinischen Sensationen und Manifestationen mit anderen nicht zu beeinflussenden Risikofaktoren des Patientenkollektivs (Alter, Geschlecht, familiäre Belastung) zu korrelieren sind oder aber nicht. Besondere Beachtung sollte in der vorliegenden Studie die Bedeutung des familiären Krankheitshintergrundes und somit der genetischen Grundlage des Sinusknotensyndroms zukommen. Hierzu wurden Familien mit erkrankten Probanden detailliert aufgeschlüsselt. Die erhobenen Befunde wurden mit den Manifestationen bei Einzelprobanden sowie die Ergebnisse mit bereits publizierten Fällen verglichen. Weiterhin galt dem Krankheitsverlauf sowie der Schwere des Syndroms in Bezug auf das unterschiedliche Geschlecht und dem Alter bei Erkrankung eine besondere Aufmerksamkeit. Eine statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde zur Überprüfung der Signifikanzen herangezogen.

Die erhobenen Daten und Befunde sollen genutzt werden, um die Diagnose und Therapieindikationen des Syndroms einerseits durch Kenntnis der typischen klinischen und apparativ-fassbaren Manifestationen in bestimmten Altersgruppen und unterschiedlicher Ausprägung bei beiden Geschlechtern sowie dem unterschiedlichen Krankheitsverlauf zu erleichtern, andererseits sollen aber auch die genetischen Grundlagen bei familiärer Häufung der Erkrankung durch die detaillierte Aufschlüsselung zu einem besseren Verständnis beitragen.

2. Material und Methodik

2.1. Probanden und Einschlusskriterien

Zwischen Juni 2004 und Juli 2005 wurden in der kardiologischen Klinik und Poliklinik - Innere Medizin C – des Universitätsklinikums Münster 10 Patienten im Rahmen der Routineuntersuchung in der Herzschrittmacher-Ambulanz ausgewählt und im Anschluss an die Routinediagnostik klinisch untersucht. Die jeweiligen Patientenakten wurden einige Tage vor Einbestellung in die Herzschrittmacher-Ambulanz studiert. Anhand der Einschlusskriterien wurde entschieden, ob am folgenden Tag eine Anamnese erhoben werden sollte. Zusätzlich wurden 67 bereits im Vorfeld untersuchte Patienten anhand ihrer Krankenakte retrospektiv in die Studie eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien stellten sich wie folgt dar:

- Patientenalter nach Möglichkeit unter 65 Jahren
- Kein Hinweis auf kardiovaskuläre oder anderweitige, ursächliche Erkrankungen
- Idiopathischer atrioventrikulärer Block
- Idiopathischer Sinusknotenblock, Sinusknotenarrest, Sinusbradykardie, Sinusarrhythmie
- Idiopathisches Vorhofflimmern
- Bereits anamnestisch sowie laborchemisch gesicherte genetisch bedingte Herzrhythmusstörung

2.2. Phänotyp-Fragebogen

Bei den anhand der Einschlusskriterien ausgewählten Patienten wurde nach erstelltem Phänotyp-Fragebogen eine Anamnese erhoben. Dabei wurden die klinischen Manifestationsformen der Krankheitsentitäten wie Synkopen, Präsynkopen und subjektive Arrhythmien erhoben. Zusätzlich wurde eine Familienanamnese erstellt, andere Erkrankungen und die momentane Medikation sowie die potentielle Therapie mittels Herzschrittmachersystem festgehalten. Eine zusätzliche Blutentnahme sollte eine eventuell vorhandene genetische Kausalität der Erkrankung offen legen.

Patientendaten

PHÄNOTYP	
Synkopen	
Anzahl	
Erstmalig	
Zuletzt	
Präsynkopen	
Anzahl	
Erstmalig	
Zuletzt	
Subjektive Arrhythmien	
„Bradykardie“ Erstmalig	
„Tachykardie“ Erstmalig	
EKG	
Sinusbradykardie	
Sinusarrest	
SA-Block	
Vorhofflimmern	
AV-Block	
Chronotrope Kompetenz	
SM-Implantation + Typ	
Familie	
Andere Erkrankungen	
Medikamente	

Abbildung 3: Phänotyp-Fragebogen

Zusätzliche Daten wurden anhand vorhandener Patientenepisoden, bereits im Vorfeld der Patientengeschichte angefertigte Befunde wie zum Beispiel Langzeit- und Belastungs-Elektrokardiogramme, Herzultraschalluntersuchungen und Koronarangiographien sowie elektrophysiologische Untersuchungen gesammelt.

Bei der Alterserhebung wurde das Alter gewählt, in dem der Patient erstmals eine kardiologische Untersuchung, mindestens im Sinne eines Elektrokardiogramms aufgrund von Symptomen, oder im Zuge einer Routinediagnostik erhalten hatte, in dem die Beschwerden objektivierbar waren, oder bei asymptomatischen Patienten elektrokardiographische Veränderungen auftraten. Somit sind auch Fremdbefunde aus peripheren Kliniken zur Datenerhebung verwendet worden, soweit der Patient dort diagnostiziert worden ist und eventuell eine potentielle Therapie in Form einer Herzschrittmacherimplantation bereits durchgeführt wurde.

2.3. Elektrokardiographische Erhebung

2.3.1. 12-Kanal-Elektrokardiogramm

Jeder Kontraktion des Herzmuskels geht eine elektrische Erregung voraus. Diese wird im Sinusknoten, lokalisiert im rechten Herzvorhof, gebildet und anschließend auf das Vorhofmyokard übertragen, um durch die folgenden Erregungsleitungsstrukturen des AV-Knotens, des His-Bündels und des Purkinje-Fasernetzes jede Muskelzelle zu erreichen. Die elektrischen Potentialänderungen, die dabei am Herzen entstehen, sind an der Körperoberfläche abgreifbar und werden in der Zeitachse dokumentiert.

Da es sich bei dieser Form der Erfassung der elektrischen Herzaktionen um ein nicht invasives, jederzeit wiederholbares und einfach durchzuführendes Verfahren handelt, steht es am Anfang der diagnostischen Erhebungen.

Es können die physiologischen, elektrischen Aktivitäten der Herzvorhöfe und Herzkammern sowie Herzrhythmusstörungen wie Extrasystolen und Erregungsleitungs- und ausbreitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Block, Sinusknotenblock) dokumentiert werden. Störungen der Erregungsrückbildung (Repolarisation) können unter anderem zu Kammerendteilveränderungen führen, die sich im

Elektrokardiogramm als Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle manifestieren. Ein potentiell vorhandener Herzschrittmacher erzeugt einen kurzen Spike.

Alter :	Bradykardie unterhalb HF (S/min) von:
Erwachsene	50
über 15 Jahre	60
10 bis 15 Jahre	60
5 bis 10 Jahre	65
1 bis 5 Jahre	70
6 Monate bis 1 Jahr	100
1 bis 6 Monate	110
1 Woche bis 1 Monat	100
0 bis 7 Tage	90

HF: Herzfrequenz, S/min: Schläge pro Minute

Modifiziert nach Sitzmann, C: Pädiatrie, Duale Reihe, Georg Thieme Verlag, 2003

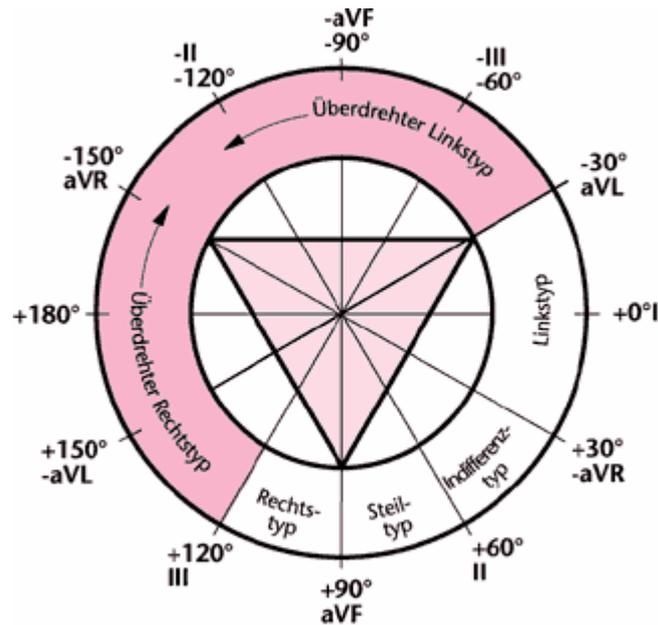
Tabelle 5: Altersentsprechende Grenzwerte für die Diagnose einer Bradykardie

Zur Datenerhebung wurden nur 12-Kanal-Elektrokardiogramme herangezogen, die zusätzlich bei Herzschrittmacherträgern bei deaktiviertem Stimulator aufgezeichnet worden sind, um Verfälschungen der Ergebnisse durch die Stimulation zu vermeiden.

Pathologische Veränderungen stellten potentiell auftretende Sinusarrhythmien, Tachy- und Bradykardien, Tachykardie-Bradykardie-Syndrom, Vorhofflattern und -flimmern, AV-Ersatzrhythmen und idioventrikuläre Rhythmen dar. Die Diagnose einer potentiellen Bradykardie wurde anhand definierter altersabhängiger Grenzwerte erhoben (Tabelle 5).

Die Bestimmung der elektrischen Herzachse (Lagetyp) wurde anhand des Cabrera-Kreises durchgeführt, wobei sich folgende potentielle Konstellationen ergeben konnten:

- überdrehter Linkstyp ($<-30^\circ$)
- Linkstyp (-30° bis $+30^\circ$)
- Indifferenztyp/Normtyp ($+30^\circ$ bis $+60^\circ$)
- Steiltyp ($+60^\circ$ bis $+90^\circ$)
- Rechtstyp ($+90^\circ$ bis $+120^\circ$)
- überdrehter Rechtstyp ($>+120^\circ$)



Nach Gesenhues/Ziesché: Praxisleitfaden Allgemeinmedizin, 3. Aufl. Urban & Fischer, 2001

Abbildung 4: Lagetypbestimmung anhand des Cabrera-Kreises

Zur Detektion potentieller atrioventrikulärer Überleitungsstörungen wurde im Ruhe-EKG das PQ-Intervall vermessen, wobei sich die Diagnose eines Atrioventrikularknotenblocks ab einer PQ-Zeit von über 0,2 Sekunden ergab. Nach Möglichkeit wurde die Messung der Länge des PQ-Intervalls immer in der Extremitätenableitung II durchgeführt. Zusätzlich wurde auf eine pathologische Morphologie der P-Welle geachtet, welche im Zusammenhang mit dem „Sick Sinus Syndrome“ eine Erregungsbildungs- und -leitungsstörung oder abnorme Belastungssituation der Vorhöfe anzeigen kann. Der Befund eines P-dextroatriale ergab sich bei einer Überhöhung der P-Welle über 0,25 mV bei normalem Zeitintervall von unter 0,1 Sekunde. Die Diagnose des P-sinistroatriale setzte eine normal hohe P-Welle bis 0,20 mV bei einer Verbreiterung auf über 0,1 Sekunde voraus, zudem eine potentiell biphasische Morphologie.

Die QRS-Weiten wurden in den Thoraxwandableitungen V1 bis V6 bestimmt um die Diagnose eines Schenkelblocks zu erheben, welcher sich bei einer abnormen Verbreiterung des QRS-Komplexes auf über 0,12 Sekunden ergab. Zusätzlich tritt im Falle eines Schenkelblocks eine typische M-förmige Deformierung auf. Zum kompletten Bild dieser EKG-Veränderung gehört zudem eine Repolarisationsstörung in Form einer deszendierenden ST-Strecke und einer negativen oder abgeflachten T-Welle. Bei einem Linkschenkelblock treten diese Pathologien vorwiegend in den Ableitungen

V5 und V6 auf, bei einem Rechtsschenkelblock in V1 und V2. Tritt eine typische M-förmige Morphologie der QRS-Komplexe bei einer grenzwertigen Zeitdauer von 0,1 bis 0,11 Sekunden auf, handelt es sich hierbei um eine inkomplette Blockierung der Tawara-Schenkel.

Um die gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer zu dokumentieren, wurde die absolute QT-Zeit vom frühesten Punkt des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle vermessen, wobei ein Wert bis maximal 0,450 Sekunden Dauer als normal angesehen wurde. Die QT-Zeit wurde nach Möglichkeit analog der PQ-Zeit in der Extremitätenableitung II dokumentiert.

Die Vermessung der R- und S-Zackenhöhe diente der Detektion einer potentiellen links- oder rechtsventrikulären Hypertrophie. Dabei ergab sich ein positiver Sokolow-Lyon-Index bei einer Summation der S-Zacke in V1 oder V2 und der R-Zacke in V5 und V6 auf über 3,5 mV und somit die Verdachtsdiagnose einer linksventrikulären Hypertrophie. Der Verdachtsbefund einer rechtsventrikulären Hypertrophie ergab eine Summation der R-Zacke in V1 oder V2 und der S-Zacke in V5 oder V6 auf über 1,05 mV (ebenfalls positiver Sokolow-Lyon-Index).

2.3.2. Langzeit-Elektrokardiogramm

Dem Langzeit-EKG kommt bei der Diagnose des Syndroms eine besondere Bedeutung zu, da die pathologischen Korrelate der Erkrankung intermittierend, gehäuft zudem nachts, auftreten.

Das Langzeit-Elektrokardiogramm zeichnet in mindestens zwei Brustwandableitungen über einen Mindestzeitraum von 18 Stunden, besser 24 Stunden, alle Herzaktionen eines Patienten auf. Um eine lückenlose Erfassung zu garantieren, legt der Proband das Gerät zu keinem Zeitpunkt während der Dokumentation ab. Es sollte während der Aufzeichnungsphase zu keinerlei Einschränkungen des gewohnten Alltags kommen, gewünscht ist die Erfassung von Ruhe- und Belastungsphasen. Um eine Korrelation von potentiellen elektrokardiographischen Ereignissen und einer möglichen Symptomatik des Patienten herstellen zu können, erfolgt die Anfertigung eines genauen Tagebuches mit Angabe der Tätigkeit und subjektiv empfundener Symptomatik. Die anschließende Auswertung des Datenspeichers mittels Software an einem PC erlaubt die Darstellung, neben dem kontinuierlich aufgezeichneten EKG, der durchschnittlichen, minimalen und maximalen Herzfrequenz sowie der Anzahl der Extrasystolen und komplexen

Rhythmusstörungen auf atrialer und ventrikulärer Ebene. Zusätzlich erfolgt die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität.

Der Nutzen des Langzeit-Elektrokardiogramms liegt weiterhin in der Diagnose von Synkopen, was im Zusammenhang mit dem „Sick Sinus Syndrome“ von herausragender Bedeutung ist. Zusätzlich wird es zur Therapiekontrolle bei Herzrhythmusstörungen und nach der Implantation eines Herzschrittmachersystems verwendet.

Anhand von durchgeführten Langzeit-EKGs wurde die minimale, maximale und durchschnittliche Herzfrequenz über den detektierten Zeitraum ermittelt. Zudem konnten einfache und komplexe Herzrhythmusstörungen wie Bradykardien und Tachykardien, das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, Sinusarreste mit Pausen und Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen objektiviert werden. Potentiell auftretende Pausen wurden in Sekunden angegeben. Eine Korrelation potentieller Symptome mit EKG-Sensationen wurde über die Anfertigung eines genauen Tagebuches erreicht.

2.3.3. Belastungs-Elektrokardiogramm

Das Belastungs-EKG wird analog zu einem normalen Ruhe-Elektrokardiogramm erhoben, allerdings liegt hier der Patient nicht sondern wird körperlich gefordert. Hierzu wird ein stationäres Fahrrad oder Laufband verwendet. Die Arbeitsleistung wird in Watt gemessen. 25 bis 50 Watt entsprechen hierbei normalem Gehen, 75 bis 100 Watt zügigem Gehen, Treppensteigen oder langsamem Radfahren und Schwimmen, 150 Watt schnellem Radfahren und Joggen. Ergometrisch werden im Zuge der Untersuchung Arbeitsleistung und dabei auftretende Veränderungen der Herz- und Kreislauffunktion dokumentiert. Die Belastungsintensität wird jede zweite Minute um 25 bis 50 Watt gesteigert, begonnen meist bei einer Basisbelastung von 25 Watt, bei jüngeren Probanden auch 50 Watt. Mindestens am Ende jeder Belastungsstufe wird der Blutdruck registriert und das abgeleitete Elektrokardiogramm auf pathologische Veränderungen hin überprüft. In der anschließenden Erholungsphase sechs bis 10 Minuten nach Belastungsende werden jede zweite Minute Blutdruck und Elektrokardiogramm kontrolliert. Tritt eine der folgenden Situationen unter der Belastungssituation auf, wird die Untersuchung vorzeitig beendet:

- Erreichen der maximalen Herzfrequenz (entspricht bei gesunden Probanden 220/min minus Lebensalter)
- Muskuläre Erschöpfung
- Dyspnoe, Blässe, Schwindelattacken
- Blutdruckabfall
- Fehlender Blutdruckanstieg unter der Belastungssituation
- Starker Hypertonus von mehr als 240 mmHg systolisch oder 120 mmHg diastolisch
- Neu auftretende pathologische EKG-Veränderungen
- Angina pectoris-Anfälle

Das Ziel der Untersuchung sollte es sein, die maximale Herzfrequenz des Probanden zu erreichen. Nur in diesem Fall ist das Ergebnis aussagekräftig.

Im Zusammenhang mit der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen unter körperlicher Aktivität kommt dem Belastungs-Elektrokardiogramm somit bei der Sinusknotendysfunktion eine wichtige Bedeutung zu, da im Zuge des Krankheitsbildes in manchen Fällen der Zustand der chronotropen Inkompetenz erhoben wird, einem inadäquaten Herzfrequenzanstieg unter Belastungssituationen durch Insuffizienz des Sinusknotens als primärem Herzschrittmacher. Als Definition der chronotropen Inkompetenz in unserem Patientengut wurde die Unfähigkeit der Überschreitung einer Herzfrequenz von 100/min während einer Belastungsphase bzw. das Unterschreiten dieser Grenze angesehen. Zusätzlich wird diese Form der Untersuchung bei der Erhebung der koronaren Herzkrankheit, Belastungshypertonie, Beurteilung von medikamentöser Therapie bei koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie sowie der Beurteilung der Belastbarkeit nach einem Myokardinfarkt und nach kardiovaskulären Eingriffen herangezogen.

Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen, müssen potentiell kardiodepressive Medikamente vor der Untersuchung abgesetzt werden (z.B. β -Rezeptorenblocker).

Kommt es unter der Belastungssituation zu keinem adäquaten Herzfrequenzanstieg, handelt es sich hierbei um eine chronotrope Inkompetenz. Die mangelnde Frequenzanpassung ist nicht allgemeingültig definiert. Für maximale körperliche Belastungen sind feste Mindestfrequenzen zwischen 100 und 110/min und

altersabhängige Zielwerte angegeben worden, die zwischen 60 und 84 % der „maximum predicted heart rate“ ($MPHR = 220 \text{ minus Lebensalter in S/min}$) betragen sollen. Da diese Definitionen auf die maximale Belastung ausgerichtet sind, besteht die Gefahr, dass sie in manchen Fällen die Lebensumstände wenig trainierter Menschen verfehlen können.

2.4. Statistische Auswertung und Testverfahren

Die Datenerhebung und die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte auf einem handelsüblichen Personalcomputer mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2003 der Firma Microsoft Cooperation. Außerdem wurde für einige Testverfahren das Programm SPSS für Windows, Release 12, der Firma SPSS GmbH verwendet.

Zur statistischen Auswertung wurden die verschiedenen Krankheitsentitäten, wie zum Beispiel der Atrioventrikularknotenblock, in Bezug auf das Auftreten verschiedener Variablen, wie zum Beispiel das Alter bei der Befunderhebung oder das Geschlecht, untersucht. Hierzu wurde unter SPSS der Chi-Quadrat-Test für eine Vierfelder-Tafel gewählt unter der Modifikation der Variante „Exakt“. Zur Beurteilung der Signifikanz der abhängigen Variabel wurde im Anschluss das Ergebnis des exakten zweiseitigen Tests nach Fisher herangezogen. Signifikante p-Werte sind in den Tabellen und Diagrammen dargestellt. Die ermittelten Werte wurden mit anderen Studien verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Anamnese der Indexpatienten und Familien

Die Anamnese wurde in verschiedenen Stadien der Erkrankungsgeschichte erhoben, da die Patienten entweder aufgrund der Symptomatik erstuntersucht wurden oder zufällig erhobene Befunde zur Diagnose führten. Ein anderer Teil der Probanden war bereits in anderen Kliniken oder dem Universitätsklinikum Münster diagnostiziert und therapiert worden, so dass hier eine längere Epikrise erhoben werden konnte.

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 77 Patienten. Hierunter befanden sich 29 Indexpatienten (37,6 %). Eine Veranschaulichung erfolgt als Tabelle der jeweiligen Familien (n=8) sowie als eine zusammenfassende Darstellung der Indexpatienten (n=29). Begonnen wird mit der Beschreibung der 29 Indexpatienten.

Tabelle 6: Übersicht Indexpatienten (n=29)								
Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	min. HF	Symptome	Familie	Therapie
1	7	10178	♂	0	60	kA	Schwester fetale Bradykardie, Vater erkrankt	keine
2	1	10524	♂	59	39	Dyspnoe, Schwindel	Tod des Bruders im 4. LJ (zyanotischer Herzfehler)	DDDR
3	1	10560	♀	54	25	erste Synkope mit 21, schläfrig, abgeschlagen, wenig belastbar	Großvater "herzkrank"	SM-Impl. 1977, 1996 DDD
4	10	10025	♂	22	45	kA	Fünf Geschwister erkrankt	keine
5	1	10234	♀	25	48	Synkopen, Schwindel, Kopfschmerzen	Bruder Kreislaufinstabilität	DDDR
6	1	10666	♂	63	28	Präsynkopen, Schwindel, subjektive Tachykardie		2003 DDD-R
7	1	10383	♀	34	60	mehrfach Synkopen	beide Kinder erkrankt an HRST	1987 DDD
8	1	10214	♂	53	26	kA	Tod des Vaters mit 69 am MI	kA
9	1	10548	♂	48	61	Präsynkopen	o.B.	1996 DDD
10	1	10551	♀	61	69	Synkopen, Präsynkopen, subjektive Tachykardie	Vater SM-Träger, Schwester "Herzrasen", Kind verstorben an Herzfehler	2003 VVI
11	1	10460	♀	44	38	rezidivierende Synkopen, diffuser Schwindel, Palpitationen	kA	keine
12	1	10322	♀	40	42	Erschöpfung, Dyspnoe	kA	DDD Impl. 2001
13	1	10570	♀	21	88	Synkopen seit 12. LJ, SA im tilt table, subjektive Tachykardie	o.B.	2004 DDD
14	1	10217	♂	34	40	Synkopen	kA	keine
15	1	10562	♀	62	33	Synkopen + Präsynkopen seit 7. LJ, subj. Bradykardie und Tachykardie	o.B.	erster SM 1985, letzter 2003 DDD-R
16	1	10220	♂	42	27	subjektive Tachykardie	ungeklärte Herzinsuffizienz	Marcumar
17	1	10559	♂	38	30	Schwindel, Müdigkeit, abnehmende Belastbarkeit	Vater HRST, Großvater MI	2000 DDD-R
18	1	10385	♀	52	49	Palpitationen	kA	2001 DDD
19	2	10031	♀	37	57	kA	2 von 3 Kindern erkrankt = Zwillinge	keine

							(SM Impl.)	
20	5	10552	♂	18	45	heute keine	kA	1990 VVIR, 1997 DDDR
21	1	10561	♀	34	86	Synkope, zeitweise Präsynkopen	o.B.	2003 VVI
22	2	10199	♂	62	35	Synkopen, im Traum Schwindelgefühl	1 Bruder, 2 Schwestern erkrankt	DDD-R
23			♂	30	39	kA	20 Familienmitglieder erkrankt	kA
24			♂	0	40	geistige Retardierung	Schwester erkrankt, geistig retardiert	SM-Impl. mit 1 Monat
25	19	10565	♂	18	37	kA	ein Zwilling Bruder und ein Bruder krank	SM-Träger
26	11	10149	♂	35	30	kA	Vater SM, Großvater Bradykardie, Sohn erkrankt	keine
27	20	10018	♂	2	30	kA	15 Familienmitglieder erkrankt	kA
28	4	10216	♂	16	52	Präsynkopen, Palpitationen, Schwindel	Vater und Bruder SM-Träger	keine
29	6	10195	♂	35	88	rezidivierende Syncopen	3 erkrankte Kinder	DDD 35. LJ

Min. HF: minimale Herzfrequenz; LJ: Lebensjahr; MI: Myokardinfarkt; HRST: Herzrhythmusstörungen; subj. Tachy: subjektive Tachykardie; Sinusbradyk.: Sinusbradykardie; kA: keine Angabe; o.B.: ohne pathologischen Befund

Tabelle 7: Elektrokardiographische Manifestationen der Indexpatienten (n=29)

Patient	Patient-ID	Family-ID	EKG
1	7	10178	permanente fetale Bradykardie ab 22. SSW, Ende Schwangerschaft min. HF 60, ektopter Vorhofrhythmus (P-Welle biphasisch I,II, V5-V6)
2	1	10524	Sinusarrest, Pausen bis 4,4 s, CI (HF-Anstieg von 39 auf 109/min)
3	1	10560	AVB III°, AV-junkt. ER (sekundäres Automatiezentrum)
4	10	10025	SAB II° Typ II Mobitz, Sinusarrest, intermittierender P-Ausfall, wandernder Schrittmacher im Vorhof
5	1	10234	Sinusbradykardie, Sinusarrest (Pausen bis 2,4 s), intermittierender ektopter atrialer Ersatzrhythmus
6	1	10666	SAB II° Typ I + II mit 2:1 und 3:1 Überleitung, intermittierender SAB III°, AV-junkt. ER, AV-Block (PQ=0,32 s), AFib, CI (HF-

			Anstieg von 78 auf 128/min), Sinusarrest (Pausen bis 2 s), Linksschenkelblock (QRS V3-V6 0,12 s)
7	1	10383	intermittierender AV-Block II° Typ Wenckebach (PQ= 0,21s), Sinusarrhythmie, SAB
8	1	10214	AA bei AFib, Sinusarrest (Pausen bis 3,8 s), intermittierender SAB mit AV junktionalem ER. mit retrogr. + antegr. Leitung
9	1	10548	SAB III°, AV-junktionaler Ersatzrhythmus ohne retrograde Leitung, AVB II°
10	1	10551	SR, intermittierender Sinusarrest im Holter-Monitoring (Pausen bis 7 s)
11	1	10460	Sinusbradykardie, AVB II° mit 2:1 Block
12	1	10322	AVB III° seit 6. LJ, CI (HF-Anstieg von 54 auf 111/min, Vorhoffrequenz von 100 auf 200/min unter Belastung)
13	1	10570	SR, positiver Sokolov-Lyon-Index: SV2+RV5=4,1 mV
14	1	10217	Sinusbradykardie, idioventrikulärer Rhythmus, AV-junkt.-ER mit schneller retrograder Leitung in II und V4, Sinusarrest (Pausen bis 2,3 s), LSB-Extrasystolie, CI
15	1	10562	Sinusbradykardie, AVB II° Typ Mobitz (PQ= 0,25 s), intermittierend AVB III°
16	1	10220	TAA bei AFib, Sinusbradykardie mit intermittierenden Bi- und Trigemini, Sinusarrest (Pausen bis 2,2 s)
17	1	10559	Sinusbradykardie, intermittierender SAB II° mit AV-junktionalem ER ohne retrograde Leitung, CI (HF-Anstieg von 67 auf 125/min), Sinusarrest (Pausen bis 2,1 s)
18	1	10385	Sinusbradykardie, AVB III°
19	2	10031	SR
20	5	10552	Bradykardie, kongenitaler AVB III° mit AV-junkt. Ersatzrhythmus, SAB, biphasische P-Welle in V1-V2
21	1	10561	SR, intermittierender SAB III° (Pausen bis 4,5 s), P-Welle in I negativ und biphasisch
22	2	10199	AVB, idioventrikulärer Rhythmus, Sinusarrest (Pausen bis 2,7 s), EPU: pathologische SNRT (HF 180/min -> Vorhof 3,7 s Pause, niedriger Wenckebachpunkt)
23			Sinusbradykardie, AVB I° (PQ=0,24 s)
24			intrauterin: Sinusarrest (Pausen bis 4,8 s), intermittierender langsamer Vorhofersatzrhythmus
25	19	10565	SAB, idioventrikulärer Rhythmus, langsamer AV-junktionaler Ersatzrhythmus mit Blockbildung, RSB
26	11	10149	Sinusbradykardie
27	20	10018	Sinusbradyarrhythmie, intermittierender SAB (Pausen bis 2,8 s), AVB II° (PQ=0,26 s)
28	4	10216	Sinusarrhythmie, intermittierender AVB I+II°, SAB II°, Atropin-Test: HF-Anstieg von 85 auf 115/min
29	6	10195	SR, intermittierender Sinusarrest (Pausen bis 14 s), SAB

EKG: Elektrokardiogramm; EPU: elektrophysiologische Untersuchung; SNRT: „Sinus node recovery time“; SSW: Schwangerschaftswoche; min. HF: minimale Herzfrequenz; AVB: AV-Block; AV-junkt.: AV-junktional; ER: Ersatzrhythmus; SA: Sinusarrest; SAB: Sinusknotenblock; s: Sekunden; LJ: Lebensjahr; int. SAB: intermittierender Sinusknotenblock; kong. AVB: kongenitaler AV-Block; Sinusbradyk.: Sinusbradykardie

Tabelle 8: Übersicht über Familie 1

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Symptome	Therapie
1	2	10199	♂	62	AVB, idiov. Rhythm., im LZ-EKG Pausen, EPU mit path. SNRT	35	Synkopen seit Kindheit; im Traum Schwindelgefühl, nach Aufwachen Synkopen	DDD-R
2	21	10199	♂	27	CI	55	asymptomatisch	kA
3	6	10199	♂	62	SR	57	kA	kA
4	9	10199	♂	59	SR, monomorphe Bigemini	76	kA	kA
5	1	10199	♂	39	SR	81	Synkopen	kA
6	10	10199	♀	57	SR	63	Synkopen	kA
7	12	10199	♀	51	SR	69	Synkopen	kA

AVB: Atrioventrikularknotenblock; LZ-EKG: Langzeit-EKG; EPU: Elektrophysiologische Untersuchung; path. SNRT: pathologische „Sinus node recovery time“; CI: chronotrope Inkompetenz; kA: keine Angabe; min. HF: minimale Herzfrequenz

Tabelle 9: Übersicht über Familie 2

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Symptome	Therapie
1	529	10023	♂	30	Sinusbradykardie, AVB I°	39	kA	kA
2	509	10023	♂	41	Sinusbradykardie	44	kA	kA
3	507	10023	♂	53	Sinusbradykardie	45	kA	kA
4	514	10023	♀	20	Sinusbradykardie	45	kA	kA
5	537	10023	♀	13	SR	54	kA	kA
6	502	10023	♀	49	SR	54	kA	kA
7	513	10023	♀	47	SR	56	kA	kA
8	531	10023	♀	23	SR	56	kA	kA
9	327	10023	♀	79	SR, negatives T in III	51	kA	kA
10	415	10023	♂	50	AVB I°	53	kA	kA
11	419	10023	♀	59	SR, horizontale ST Senkung in V4-V6	53	kA	kA
12	414	10023	♂	61	Sinusbradykardie	45	kA	kA
13	416	10023	♂	56	Sinusbradykardie, pos. Sokolov SV2+RV5 = 4,7 mV	45	kA	kA
14	423	10023	♂	49	Sinusbradykardie	49	kA	kA
15	305	10023	♀	78	SR	53	kA	kA
16	427	10023	♂	43	SR	59	kA	kA
17	411	10023	♀	51	Sinusbradykardie	50	kA	kA

18	534	10023	♀	11	Sinusbradykardie	65	kA	kA
19	533	10023	♂	22	SR, pos. Sokolov SV2 RV5 = 4,0 mV	58	kA	kA
20	532	10023	♂	26	SR, pos. Sokolov SV2 RV5 = 3,6 mV	57	kA	kA

kA: keine Angabe; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SR: Sinusrhythmus, pos. Sokolov: positiver Sokolov-Lyon-Index; min. HF: minimale Herzfrequenz

Tabelle 10: Übersicht über Familie 3

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Symptome	Familie	Therapie
1	4	10016	♂	0	intrauterin Sinusarrest, interm. langs. Vorhofersatzrhythmus, Pausen bis 4,8 s	40	geistige Retardierung	Sohn von Pat. 3	SM-Impl. mit 1 Monat
2	1	10016	♀	0	Brady-Tachy- Syndrom, Bradyarrhythmie, Pausen bis 5,6 s	35	geistige Retardierung	Tochter von Pat. 3	SM-Impl.
3	2	10016	♂	39	SR	62	kA	Vater	keine

interm. langs. Vorhofersatzrhythmus: intermittierender langsamer Vorhofersatzrhythmus; Brady-Tachy-Syndrom: Bradykardie-Tachykardie-Syndrom; SR: Sinusrhythmus, kA: keine Angabe, SM-Impl.: Herzschrittmacherimplantation; min. HF: minimale Herzfrequenz

Tabelle 11: Übersicht über Familie 4

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Familie	Therapie
1	10	10565	♂	18	SAB, idioventr. Rhythmus, langs. AV-junkt. Ersatzr. mit Block	37	Zwillingsbruder von Pat. 2	SM- Träger
2	20	10565	♂	18	Sinusbradykardie, interm. Sinusarrhythmie	48	Zwillingsbruder von Pat. 1	keine
3	23	10565	♂	21	Vorhofflattern, 4:1- Überleitung, P-Mitrale 0,16 s, intraatriale Leitungsstörung, intraventr. Leitungsstörung	71	Bruder von Pat. 1 und 2	keine

SAB: Sinusknotenblock; idioventr. Rhythmus: idioventrikulärer Rhythmus; langs. AV-junkt. ER: langsamer AV-junktionaler Ersatzrhythmus; interm. Sinusarrhythmie: intermittierende Sinusarrhythmie; intraventr. Leitungsstörung: intraventrikuläre Leitungsstörung; SM-Träger: Herzschrittmacherträger; min. HF: minimale Herzfrequenz

Tabelle 12: Übersicht über Familie 5

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Symptome	Familie	Therapie
1	11	10149	♂	35	Sinusbradykardie	30	kA	Vater SM, Großvater Bradykardie, Sohn erkrankt	kA
2	8	10149	♀	76	AA bei AFib, ventrikuläre HF bis 83/min	83	kA	Vater Bradykardie, Bruder SM seit 1987	kA

kA: keine Angabe; AA bei AFib: Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern; HF: Herzfrequenz; SM-Träger: Herzschrittmacherträger; SM: Herzschrittmacher; min. HF: minimale Herzfrequenz

Tabelle 13: Übersicht über Familie 6

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Symptome	Therapie
1	20	10018	♂	2	Sinusbradyarrhythmie, interm. SAB mit Pausen bis 2,8 s, AVB II°	30	kA	kA
2	24	10018	♂	17	SR	64	kA	kA
3	22	10018	♂	17	Sinusbradykardie, AVB III°, AV junctionaler Ersatzrhythmus	33	HRST seit der Kindheit	keine
4	13	10018	♀	47	Sinusbradykardie, AVB III°, AV junctionaler Ersatzrhythmus, paroxysmales Vorhofflattern	33	kA	kA
5	35	10018	♂	19	Bradyarrhythmie (supraventrikulär)	47	kA	kA
6	36	10018	♀	14	SR	74	kA	kA
7	15	10018	♀	56	SR, nachts Bradykardie, interm. TAA bei AFib	38	Schwindel, subjektive Tachykardie	kA
8	37	10018	♂	14	Sinusbradykardie	47	kA	kA
9	40	10018	♂	20	SR, pos. Sokolov RV5 + SV2 = 5,5 mV	64	kA	kA
10	34	10018	♂	47	SR, neg. T in III, P > 110 ms	75	kA	kA
11	39	10018	♀	20	SR	65	kA	kA
12	21	10018	♂	7	Sinusbradykardie, AVB I°	47	kA	kA
13	11	10018	♀	43	Sinusbradykardie	50	kA	kA
14	19	10018	♀	8	SR, interm. Bradykardie,	30	ka	kA

					interm. SAB, AVB II° Wenckebach und Mobitz, V.a. AVB III°			
15	8	10018	♀	35	Bradyarrhythmie, AVB III°, SAB	48	kA	kA

kA: keine Angabe; SR: Sinusrhythmus; AVB: AV-Knoten-Block; SAB: Sinusknotenblock; TAA bei „AFib“: Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern; pos. Sokolov-Index: positiver Sokolov-Lyon-Index; neg. T in III: negative T-Welle in Ableitung III; interm. Bradykardie: intermittierende Bradykardie; HRST: Herzrhythmusstörungen; min. HF: minimale Herzfrequenz

Tabelle 14: Übersicht über Familie 7

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Symptome	Familie	Therapie
1	4	10216	♂	16	Sinusarrhythmie, int. AVB I+II°, SAB II°	52	Präsynkopen, Palpitationen, Schwindel	Vater und Bruder SM	keine
2	3	10216	♂	17	Sinusbradykardie, interm. AVB II°, interm. AVB III°, Pausen bis 1,9 s	48	Synkopen, Kopfschmerz	Vater SM, Bruder erkrankt	1998 DDD

AVB: AV-Knoten-Block; SAB: Sinusknotenblock; interm. AVB: intermittierender AV-Knoten-Block; SM: Herzschrittmacher; min. HF: minimale Herzfrequenz

Tabelle 15: Übersicht über Familie 8

Patient	Patient-ID	Family-ID	Sex	Alter	EKG	min. HF	Symptome	Therapie
1	6	10195	♂	35	SR, interm. Sinusarrest, bis 14 s Pause	88	rez. Synkopen als Jugendlicher und Erwachsener	DDD 35. LJ
2	9	10195	♀	10	Sinusbradykardie	75	Synkope	keine
3	10	10195	♂	8	Sinusbradykardie	70	asymptomatisch	keine
4	8	10195	♂	12	Sinusbradykardie	65	asymptomatisch	keine

SR: Sinusrhythmus, interm. Sinusarrest: intermittierender Sinusarrest; rez. Synkopen: rezidivierende Synkopen; min. HF: minimale Herzfrequenz

Die elektrokardiographische Auswertung der verschiedenen Entitäten beim „SSS“ wurde in zwei Gruppen unterteilt. Zuerst wird im Nachfolgenden eine Auswertung aller Indexpatienten (n=29) vorgenommen und veranschaulicht. Im Anschluss daran erfolgt eine separate Analyse der Probanden des Gesamtkollektivs (n=77).

3.2. Elektrokardiographische Auswertung der 29 Indexpatienten

3.2.1. Elektrokardiographische Erhebung

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung der 29 Patienten lag bei $35,8 \pm 19,4$ Jahren. Eine genaue Aufschlüsselung des Patientenalters zeigt Diagramm 4.

Insgesamt waren 18 (62,1 %) männlich und 11 (37,9 %) weiblich (Ratio männlich/weiblich 1,6:1).

Eine Bradykardie trat bei insgesamt 22 Probanden (75,9 %) auf (Ratio Bradykardie/keine Bradykardie 3,1:1), 16 waren davon Männer, sechs Frauen (Ratio männlich/weiblich 2,6:1). Hier zeigte sich ein tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,071$) (Diagramm 2).

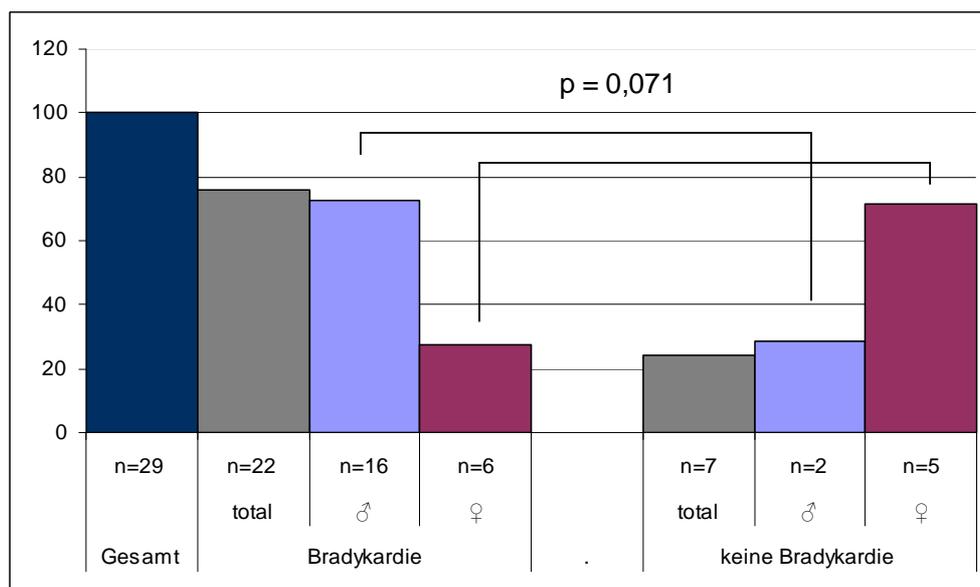


Diagramm 2: Tendenzuell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,071$) Bradykardie/keine Bradykardie der Indexpatienten (n=29)

13 von 29 Patienten (44,8 %) wiesen einen AV-Knoten-Block auf, von denen sieben Männer und sechs Frauen (Ratio männlich/weiblich 1,2:1) waren. 14 von 29 Patienten (48,3 %) litten unter einem Sinusknotenblock, davon 11 Männer und drei Frauen (Ratio männlich/weiblich 3,6:1). Bei sechs Personen (20,7 %) trat eine „binodal disease“ auf, darunter waren fünf Männer und eine Frau (Ratio männlich/weiblich 5:1). Fünf von 29 (17,2 %) zeigten eine chronotrope Inkompetenz, vier Männer, eine Frau (Ratio CI männlich/weiblich 4:1). Drei männliche Patienten (10,3 %) boten Vorhofflimmern, Frauen waren nicht dabei. (Ratio VHF männlich/weiblich 3:0). 20 Probanden (69 %) zeigten in irgendeiner Form Symptome, jeweils 10 Männer und Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:1). Hier ergab sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,096$). Synkopen traten bei 11 Probanden (37,9 %) auf, bei drei Männern und acht Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:2,6). Hoch signifikant war die statistische geschlechtsspezifische Auswertung der Synkopen ($p = 0,005$) (Diagramm 3). Eine positive Familienanamnese trat bei 14 Männern und fünf Frauen auf (Ratio männlich/weiblich 2,8:1), insgesamt bei 19 Probanden von 29 (65,6 %).

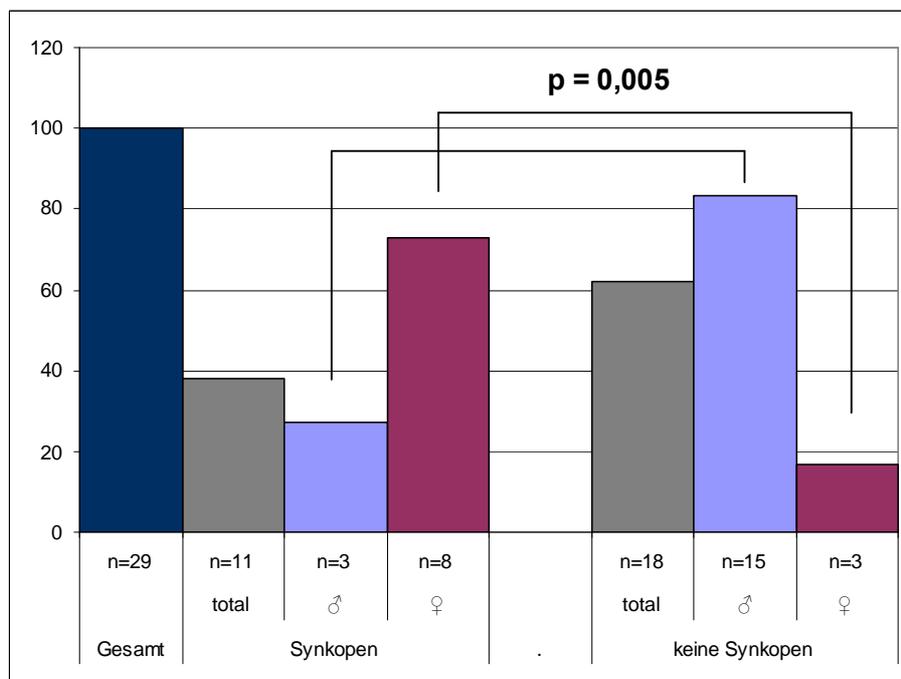


Diagramm 3: Signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,005$) Synkopen/keine Synkopen der Indexpatienten ($n=29$)

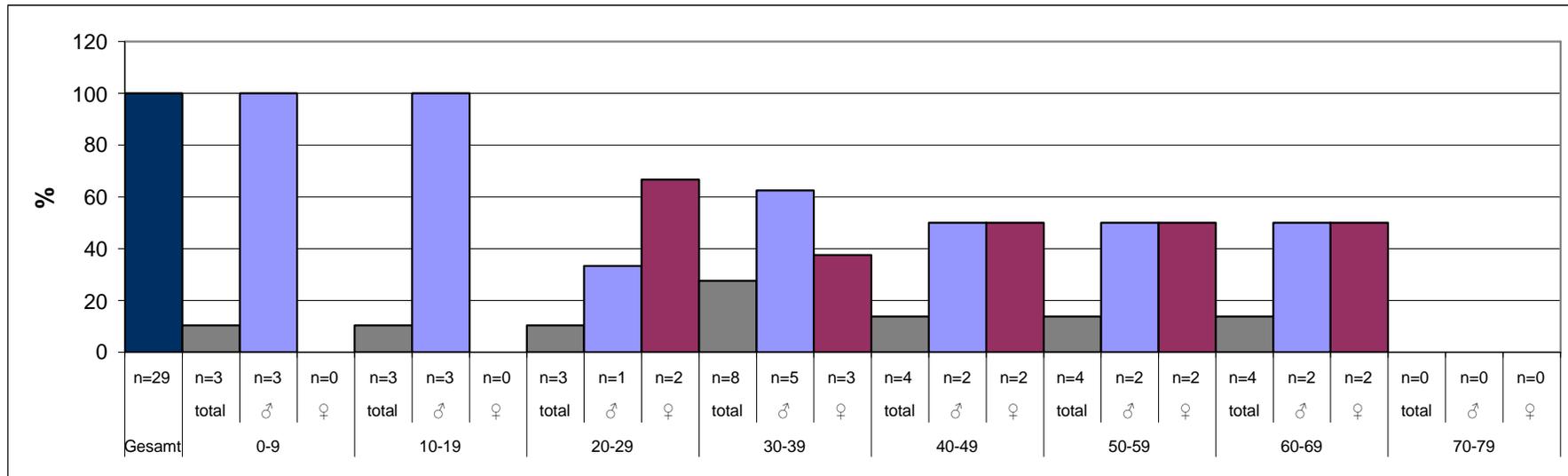


Diagramm 4: Altersspektrum der Indexpatienten (n=29)

18 Patienten (62,1 %) erfuhren eine Therapie in Form einer Schrittmacherstimulation, neun Männer und neun Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:1).

Die elektrokardiographischen, klinischen, familienanamnestischen und therapeutischen Fakten der 29 Indexpatienten fasst Tabelle 16 zusammen.

Geschlechtsspezifische EKG-Manifestationen und klinische Tabelle 16: Symptomatik der 29 Indexpatienten							
„SSS“- Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
Bradykardie	22	75,9	16	72,7	6	27,3	2,6:1
AVB	13	44,8	7	53,8	6	46,2	1,2:1
SAB	14	48,3	11	78,6	3	21,4	3,6:1
„Binodal“- Block	6	20,7	5	83,3	1	16,7	5:1
CI	5	17,2	4	80	1	20	4:1
„AFib“	3	10,3	3	100	0	0	3:0
Symptome	20	69,0	10	50	10	50	1:1
Synkopen	11	37,9	3	27,3	8	72,7	1:2,6
SM-Therapie	18	62,1	9	50	9	50	1:1
„SSS“: „Sick Sinus Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung; CI: Chronotrope Inkompetenz, „AFib“: Vorhofflimmern; SM-Therapie: Herzschrittmachertherapie							

3.2.2. Elektrokardiographische Differenzierung der Bradykardie

Ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,046$) zeigte sich bei einem auftretenden Sinusknotenblock bei zu Grunde liegender Bradykardie. Bei neun von 22 Bradykardie-Patienten (40,9 %) trat dieser auf, alles männliche Probanden. Eine Veranschaulichung zeigt Diagramm 5.

Symptomatisch bei zu Grunde liegender Bradykardie waren 14 von 22 (63,6 %) Probanden, männlich acht und weiblich sechs (Ratio männlich/weiblich 1,3:1). Hieraus ergab sich ein statistisch signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,05$).

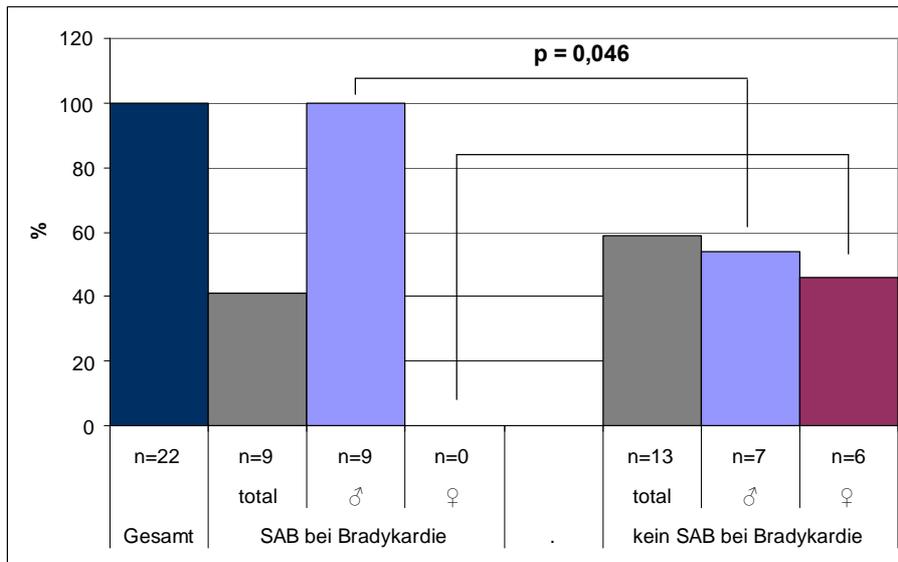


Diagramm 5: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,046$) Sinusknotenblock/kein Sinusknotenblock (SAB) bei zu Grunde liegender Bradykardie ($n=22$)

Bei zu Grunde liegender Bradykardie traten Synkopen als Maximalform der Symptomatik bei sechs von 22 (27,3 %) Patienten auf, zwei männlichen und vier weiblichen (Ratio männlich/weiblich 1:2). Statistisch ergab sich hier in Bezug auf das Geschlecht ein signifikanter Unterschied ($p = 0,025$) (Diagramm 6).

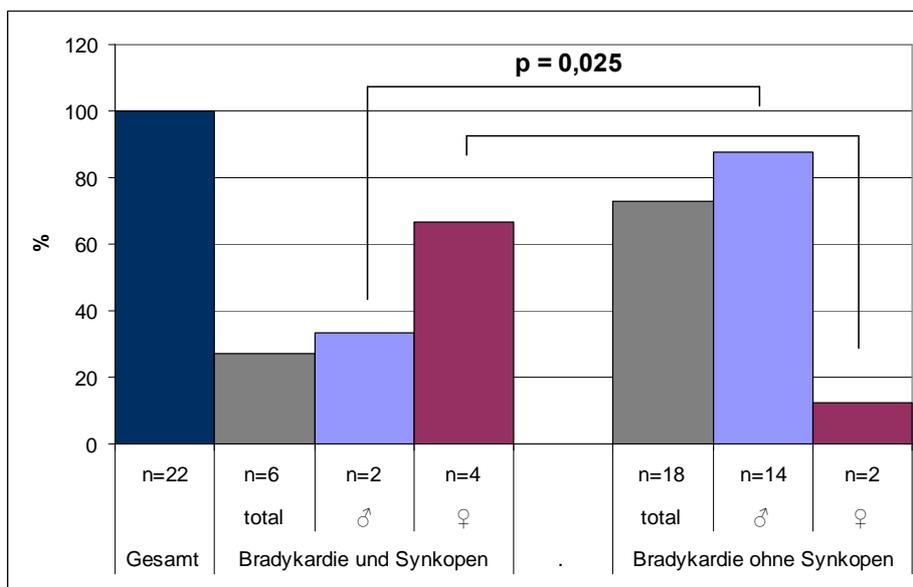


Diagramm 6: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied Synkopen/keine Synkopen bei Bradykardie ($n=22$)

Geschlechtsspezifische Unterscheide bei Bradykardie (n=22)							
„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB	11	50	6	54,5	5	45,5	1,2:1
SAB	9	40,9	9	100	0	0	9:0
„Binodal“-Block	4	18,2	4	100	0	0	4:0
CI	5	22,7	4	80	1	20	4:1
„AFib“	3	13,6	3	100	0	0	3:0
Symptome	14	63,6	8	57,1	6	42,9	1,3:1
Synkopen	6	27,3	2	33,3	4	66,7	1:2
SM-Therapie	12	54,5	7	58,3	5	41,7	1,4:1
„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung; CI: Chronotrope Inkompetenz, „AFib“: Vorhofflimmern; SM-Therapie: Herzschrittmachertherapie							

Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 17.

3.2.3. Elektrokardiographische Differenzierung bei Atrioventrikularknotenblock (AVB)

13 von 29 Indexpatienten (44,8 %) wiesen einen AV-Knoten-Block auf, von denen sieben Männer und sechs Frauen (Ratio männlich/weiblich 1,2:1) waren. Hierunter konnte bei drei von 13 Patienten (23,1 %) ein AV-Block Grad I, bei sechs von 13 Patienten (46,2 %) ein AV-Block Grad II und bei vier von 13 Patienten (30,7 %) ein AV-Block Grad III festgestellt werden. Sechs von 13 Patienten (46,2 %) zeigten bei zu Grunde liegendem AV-Knoten-Block zusätzlich einen Sinusknotenblock („binodal disease“). Davon waren fünf männlichen und eine weiblichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 5:1). Eine Zusammenfassung der Erscheinungen bei Bradykardie zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei AVB (n=13)

„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
Bradykardie	11	84,6	6	54,5	5	45,5	1,2:1
„Binodal“-Block	6	46,2	5	83,3	1	16,7	5:1
CI	2	15,4	1	50	1	50	1:1
„AFib“	1	7,7	1	100	0	0	1:0
Symptome	10	76,9	4	40	6	60	1:1,5
Synkopen	5	38,5	1	20	4	80	1:4
SM-Therapie	9	69,2	4	44,4	5	55,6	1:1,25

„SSS“: „Sick-Sinus-Synndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung; CI: Chronotrope Inkompetenz; „AFib“: Vorhofflimmern; SM-Therapie: Herzschrittmachertherapie

3.2.4. Elektrokardiographische Differenzierung bei Sinusknotenblock (SAB)

Synkopen beim Sinusknotenblock zeigten sich bei vier von 14 (28,6 %) Probanden, davon waren einer männlich und drei weiblich (Ratio männlich/weiblich 1:3). Hier ergab sich eine Signifikanz ($p = 0,011$) (Diagramm 7). Bei zu Grunde liegendem Sinusknotenblock zeigten von 14 Probanden neun eine Bradykardie (64,3 %), alle neun Probanden waren männlichen Geschlechts. Die statistische Auswertung zeigte einen signifikant geschlechtsspezifischen Unterschied ($p = 0,027$) (Diagramm 8).

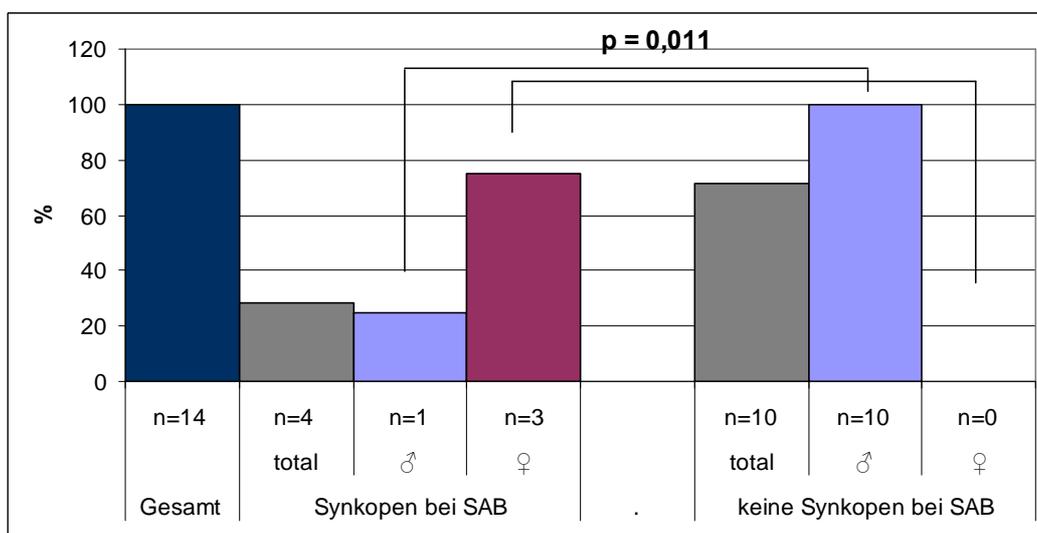


Diagramm 7: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,011$) Synkopen/keine Synkopen bei Sinusknotenblock (SAB) (n=14)

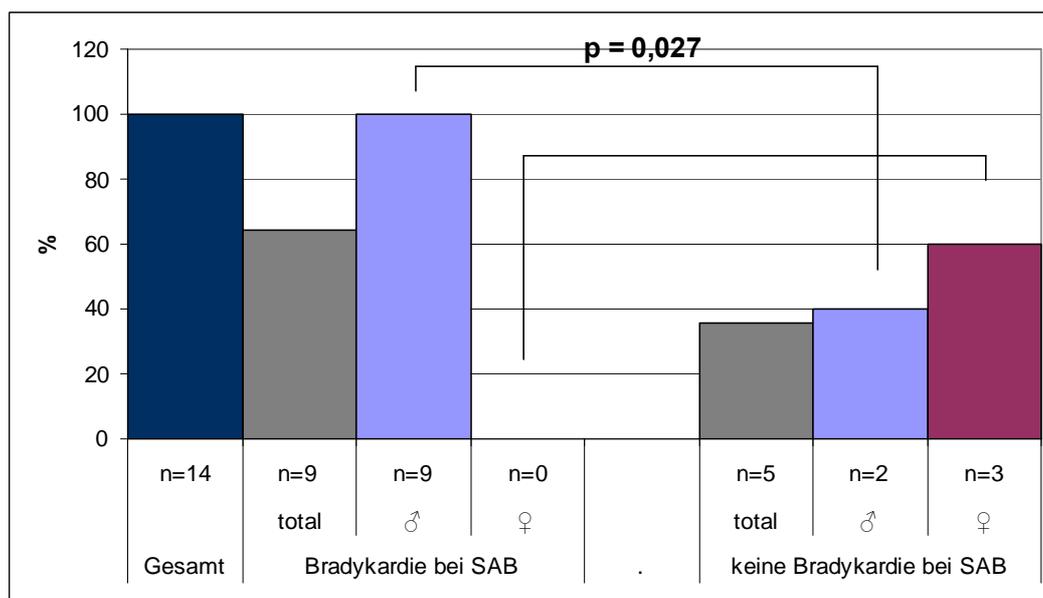


Diagramm 8: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,027$) Bradykardie/keine Bradykardie bei Sinusknotenblock (SAB) ($n=14$)

Eine Zusammenfassung der Erscheinungen bei Bradykardie zeigt Tabelle 19.

„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
Bradykardie	9	64,3	9	100	0	0	9:0
AVB	6	42,9	5	83,3	1	16,7	5:1
CI	3	21,4	3	100	0	0	3:0
„AFib“	2	14,3	2	100	0	0	2:0
Symptome	9	64,3	6	66,7	3	33,3	2:1
Synkopen	4	28,6	1	25	3	75	1:3
SM-Therapie	10	71,4	7	70	3	30	2,3:1

„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; CI: Chronotrope Inkompetenz, „AFib“: Vorhofflimmern; SM-Therapie: Herzschrittmachertherapie

3.2.5. Elektrokardiographische Differenzierung bei chronotroper Inkompetenz

Als Definition der chronotropen Inkompetenz in unserem Patientengut wurde die Unfähigkeit der Überschreitung einer Herzfrequenz von 110/min während einer Belastungsphase bzw. das Unterschreiten dieser Grenze angesehen.

Signifikante oder tendenzielle geschlechts- oder altersspezifische Unterscheide in Bezug auf auftretende und nicht auftretende Entitäten bei zu Grunde liegender chronotroper Inkompetenz zeigten sich nicht. Eine Übersicht ist in Tabelle 20 veranschaulicht.

„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
Bradykardie	5	100	4	80	1	20	4:1
AVB	2	40	1	50	1	50	1:1
SAB	3	60	3	100	0	0	3:0
„Binodal“-Block	1	20	1	100	0	0	1:0
„AFib“	1	20	1	100	0	0	1:0
Symptome	5	100	4	80	1	20	4:1
Synkopen	1	20	1	100	0	0	1:0
SM-Therapie	4	80	3	75	1	25	3:1

„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung; CI: Chronotrope Inkompetenz, „AFib“: Vorhofflimmern; SM-Therapie: Herzschrittmachertherapie

3.2.6. Elektrokardiographische Differenzierung bei Symptomen

Als einziger geschlechtsspezifisch tendenzieller Unterschied ($p = 0,07$) bei zu Grunde liegenden Symptomen im Allgemeinen zeigte sich das Auftreten beziehungsweise Fehlen von Synkopen. 11 von 20 Probanden (55 %) waren synkopal unter allen Patienten die symptomatisch gewesen sind, drei waren männlich und acht weiblich (Ratio männlich/weiblich 1:2,6) (Diagramm 9). Eine Gesamtübersicht zeigt Tabelle 21.

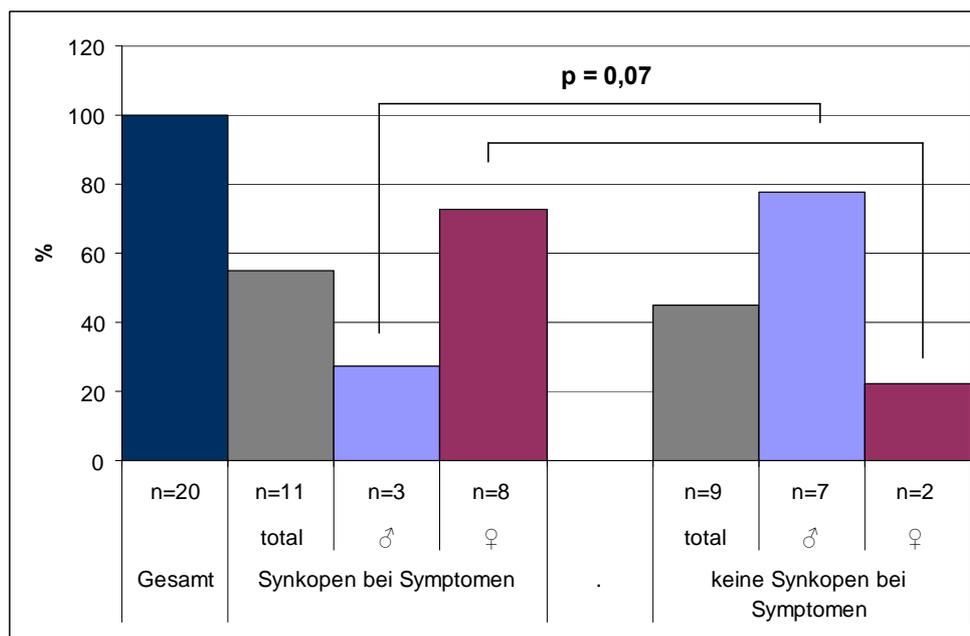


Diagramm 9: Tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,07$) Synkopen/keine Synkopen bei Symptomen ($n=20$)

Tabelle 21: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Symptomen ($n=20$)

„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
Bradykardie	14	70	8	57,1	6	42,9	1,3:1
AVB	10	50	4	40	6	60	1:1,5
SAB	9	45	6	66,7	3	33,3	2:1
„Binodal“-Block	4	20	3	75	1	25	3:1
CI	5	25	4	80	1	20	4:1
„AFib“	2	10	2	100	0	0	2:0
Synkopen	11	55	3	27,3	8	72,7	1:2,6
SM-Therapie	16	80	7	43,8	9	56,3	1:1,3

„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung; CI: Chronotrope Inkompetenz, „AFib“: Vorhofflimmern; SM-Therapie: Herzschrittmachertherapie

3.2.7. Elektrokardiographische Differenzierung bei Synkopen

Bei zu Grunde liegenden Synkopen ergaben sich keinerlei signifikante oder tendenzielle geschlechtsspezifische Unterschiede im Kollektiv der 29 Indexpatienten. Eine Übersicht über das Auftreten der einzelnen Entitäten des „SSS“ bei Synkopen zeigt Tabelle 22.

Tabelle 22: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Synkopen (n=11)

„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
Bradykardie	6	54,5	2	33,3	4	66,7	1:2
AVB	5	45,5	1	20	4	80	1:4
SAB	4	36,4	1	25	3	75	1:3
„Binodal“-Block	1	9,1	0	0	1	100	0:1
CI	1	9,1	1	100	0	0	1:0
„AFib“	0	0	0	0	0	0	
SM-Therapie	9	81,8	2	22,2	7	77,8	1:3,5

„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung; CI: Chronotrope Inkompetenz, „AFib“: Vorhofflimmern; SM-Therapie: Herzschrittmachertherapie

3.3. Auswertung des Gesamtkollektivs

3.3.1. Geschlechts- und Altersaufschlüsselung

Insgesamt wurden 77 Patienten mit „SSS“, darunter 44 männliche (57,1%) und 33 weibliche (42,9 %) Patienten eingeschlossen (Diagramm 10).

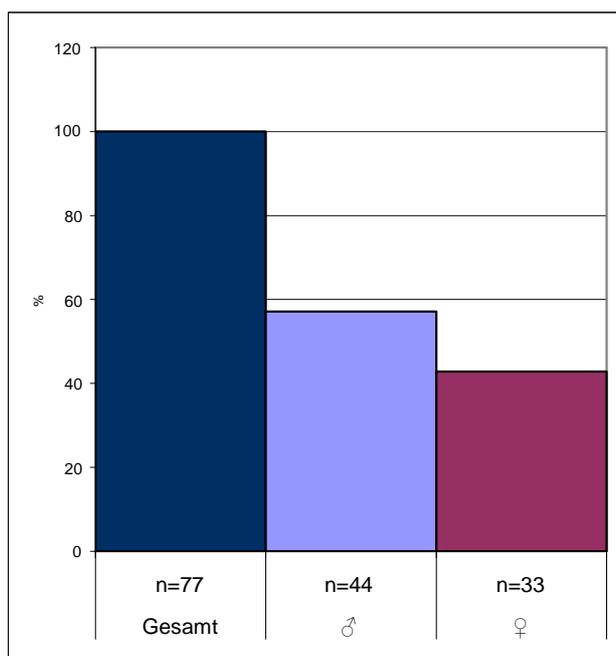


Diagramm 10: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n=77)

Beim festgehaltenen Alter handelte es sich um das Erst-EKG. Es erfolgte eine Altersaufschlüsselung und zusätzlich eine geschlechtsspezifische Aufschlüsselung (Diagramm 11).

Tabelle 23 zeigt einen Gesamtüberblick über die geschlechtsspezifische Altersverteilung des Gesamtkollektivs.

3.3.2. Elektrokardiographische Auswertung – Lagetypen

Insgesamt wurden sieben verschiedene Lagetypen bestimmt. Tabelle 24 zeigt einen Überblick über die Lagetypenverteilung.

Geschlechtsspezifische Lagetypenverteilung beim Gesamtkollektiv (n=77)							
<u>Lagetyp</u>	<u>Total</u>	<u>%</u>	<u>Total</u> ♂	<u>%</u> ♂	<u>Total</u> ♀	<u>%</u> ♀	<u>Ratio</u> ♂/♀
Steiltyp	32	41,6	16	50	16	50	1:1
Linkstyp	19	24,7	13	68,4	6	31,6	2,2:1
Rechtstyp	5	6,5	2	40	3	60	1:1,5
Indifferenztyp	14	18,2	8	57,1	6	42,9	1,3:1
überdrehter Linkstyp	5	6,5	4	80	1	20	4:1
überdrehter Rechtstyp	1	1,3	1	100	0	0	1:0
S I,II,III - Typ	1	1,3	0	0	1	100	0:1

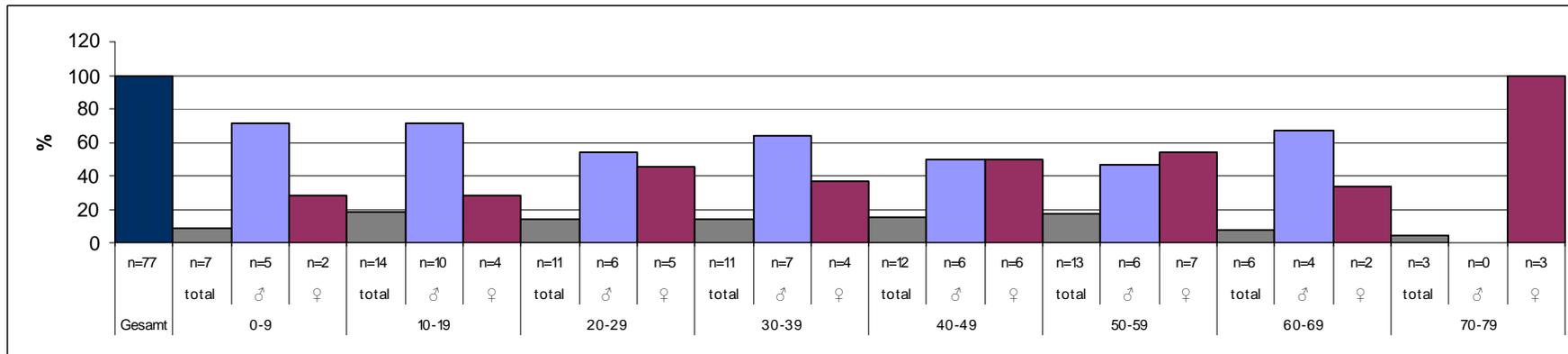


Diagramm 11: Geschlechtsspezifische Altersverteilung des Gesamtkollektivs (n=77)

Geschlechtsspezifische Altersverteilung des Gesamtkollektiv (n=77)

Tabelle 23:

Alter in Jahren	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
0 bis 9	7	9,1	5	71,4	2	28,6	2,5:1
10 bis 19	14	18,2	10	71,4	4	28,6	2,5:1
20 bis 29	11	14,3	6	54,5	5	45,5	1,2:1
30 bis 39	11	14,3	7	63,6	4	36,4	1,75:1
40 bis 49	12	15,6	6	50	6	50	1:1
50 bis 59	13	16,9	6	46,2	7	53,8	1:1,2
60 bis 69	6	7,8	4	66,7	2	33,3	2:1
70 bis 79	3	3,9	0	0	3	100	0:3

3.3.3. Elektrokardiographische Auswertung Atrioventrikular-knotenblock, Sinusknotenblock und kombinierter Atrioventrikularknotenblock mit Sinusknotenblock („binodal disease“)

Bei 21 von 77 Patienten (27,3 %) konnte ein AV-Block diagnostiziert werden. 13 waren männlichen, acht weiblichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 1,6:1). 15 von 77 Probanden (19,5 %) konnte ein Sinusknotenblock nachgewiesen werden. Männlich waren 11 der Patienten, weiblich vier (Ratio männlich/weiblich 2,75:1). Ein kombinierter Sinusknotenblock mit AV-Block wurde bei 10 von 77 Patienten (13 %) erhoben. sieben waren männlichen, drei weiblichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 2,3:1) (Diagramm 12).

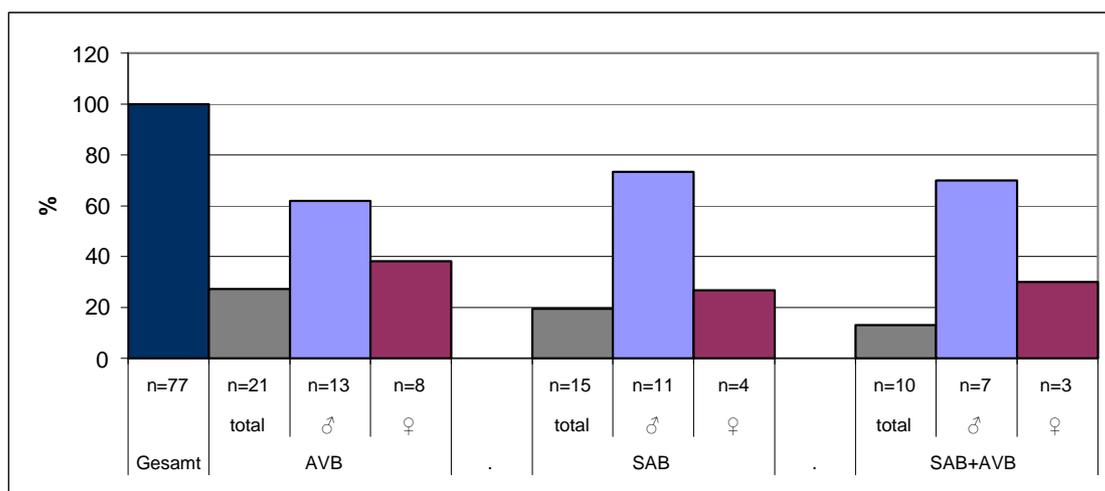


Diagramm 12: Geschlechtsspezifische Darstellung Atrioventrikularknotenblock (AVB), Sinusknotenblock (SAB) und kombinierter Atrioventrikularknotenblock mit Sinusknotenblock (SAB+AVB)

Ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,033$) zeigte sich hierbei bei aufgetretenem Sinusknotenblock im Vergleich der Alterskategorien der 30 bis 39-jährigen Patienten und den Probanden der übrigen Altersgruppen (siehe Diagramm 13). Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 25.

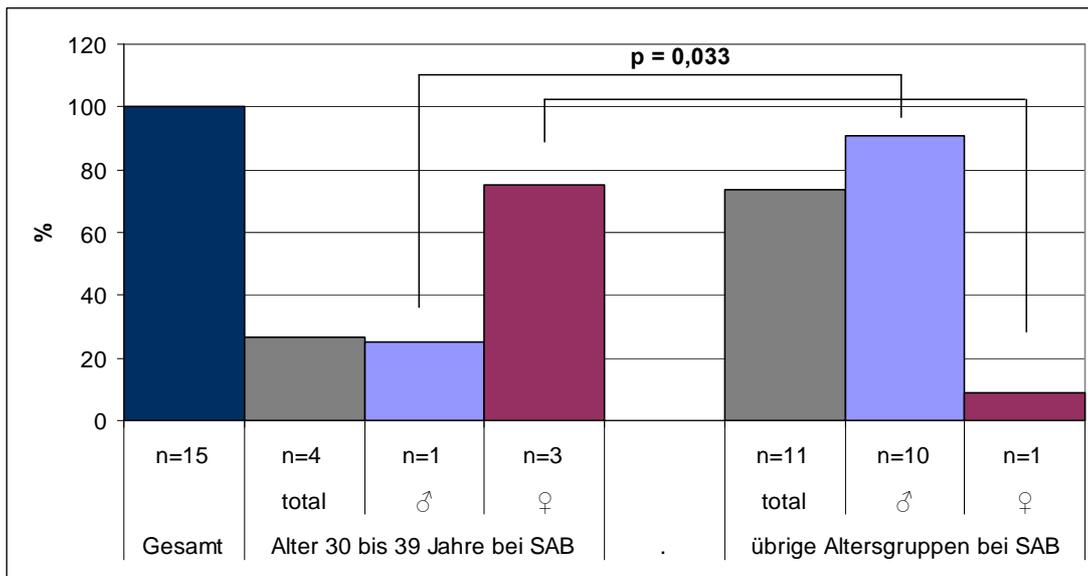


Diagramm 13: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,033$) Altersgruppe 30 bis 39 Jahre im Vergleich zu übrigen Altersgruppen bei Sinusknotenblock (SAB) ($n=15$)

Tabelle 25: Geschlechtsspezifischer Unterschied AVB, SAB und „Binodal“-Block ($n=77$)

SSS-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB	21	27,3	13	61,9	8	38,1	1,6:1
SAB	15	19,5	11	73,3	4	26,7	2,75:1
„Binodal“-Block	10	13	7	70	3	30	2,3:1

„SSS“: „Sick-Sinus-Synndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung

3.3.4. Elektrokardiographische Auswertung – Chronotrope Inkompetenz

Als Definition der chronotropen Inkompetenz in unserem Patientengut wurde die Unfähigkeit der Überschreitung einer Herzfrequenz von 110/min während einer Belastungsphase bzw. das Unterschreiten dieser Grenze angesehen.

Bei 23 Probanden aus dem Gesamtkollektiv lagen Daten zu einer potentiellen chronotropen Inkompetenz vor. 12 von 23 Patienten (52,3 %) litten unter dieser

Erkrankung, sieben Männer und fünf Frauen (Ratio männlich/weiblich 1,4:1) (Diagramm 14).

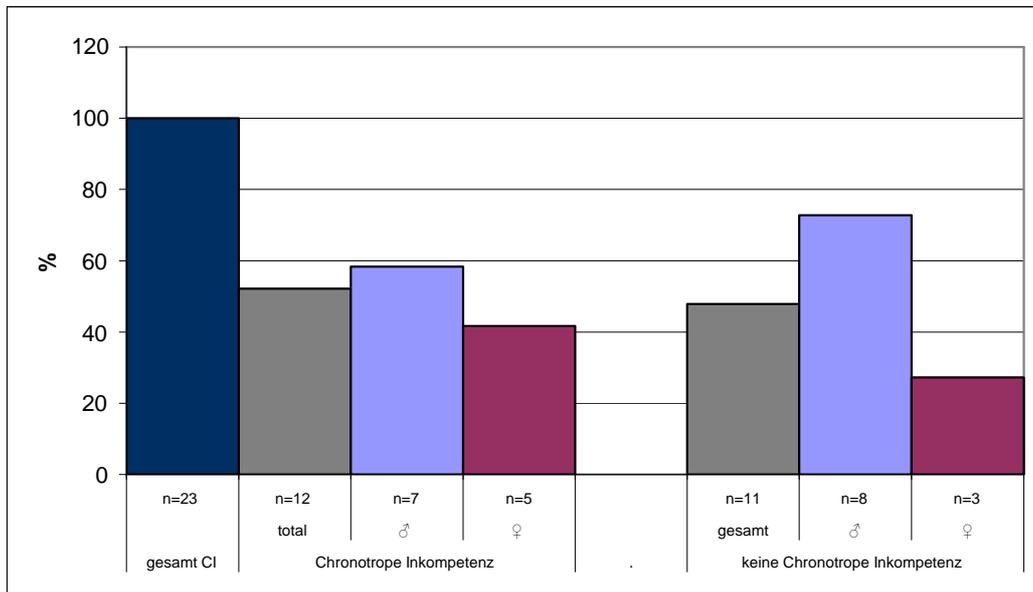


Diagramm 14: Geschlechtsspezifische Darstellung chronotrope Inkompetenz/keine chronotrope Inkompetenz (CI) (n=23)

Bei sieben von 21 Patienten (33,3 %) mit einem AV-Block konnte eine chronotrope Inkompetenz erhoben werden. Drei waren männlich, vier weiblich (Ratio männlich/weiblich 1:1,3). Bei den 15 Patienten mit Sinusknotenblock trat zusätzlich bei fünf von ihnen (33,3 %) eine chronotrope Inkompetenz auf, vier männliche Patienten und eine weibliche Probandin (Ratio männlich/weiblich 4:1).

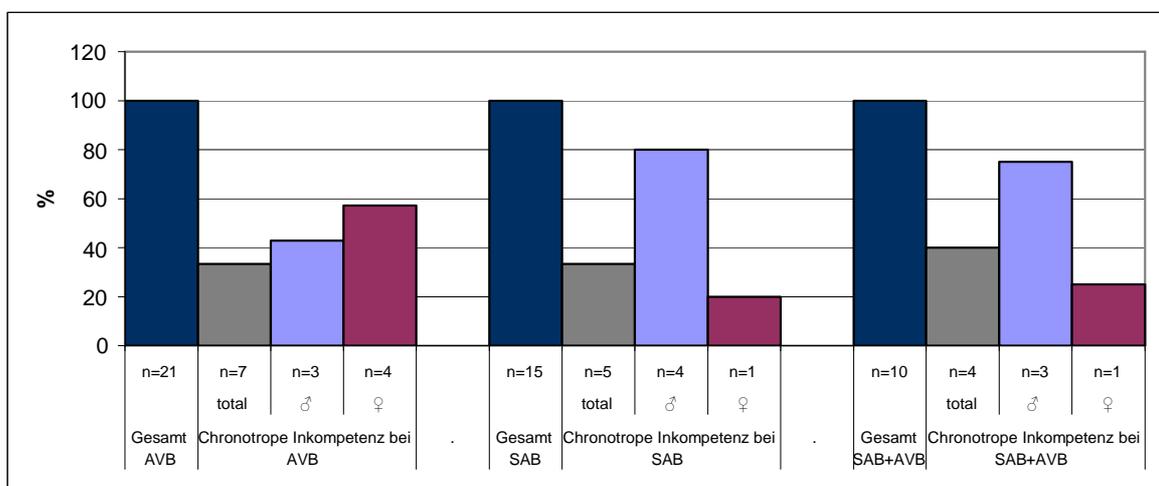


Diagramm 15: Geschlechtsspezifische Darstellung chronotrope Inkompetenz (CI) bei nachgewiesenem Atrioventrikularknotenblock (AVB), Sinusknotenblock (SAB) und „binodal disease“ (SAB+AVB)

Bei der „binodal disease“ litten 40 % (vier von 10 Patienten) ebenfalls an einer chronotropen Inkompetenz. Hier waren es drei männliche Probanden und eine weibliche Patientin (Ratio männlich/weiblich 3:1) (Diagramm 15).

Ein Sinusarrest mit Pausen trat insgesamt bei 24 von 77 Patienten (31,2 %) auf. Acht Probanden (33,3 %) litten unter einer Kombination mit chronotroper Inkompetenz, sechs waren männlichen, zwei weiblichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 3:1) (Diagramm 16).

Eine detailliertere Darstellung wurde erreicht, in dem die Patienten zusätzlich zum Geschlecht bivariat nach ihrem Alter aufgeschlüsselt wurden (siehe Diagramm 17).

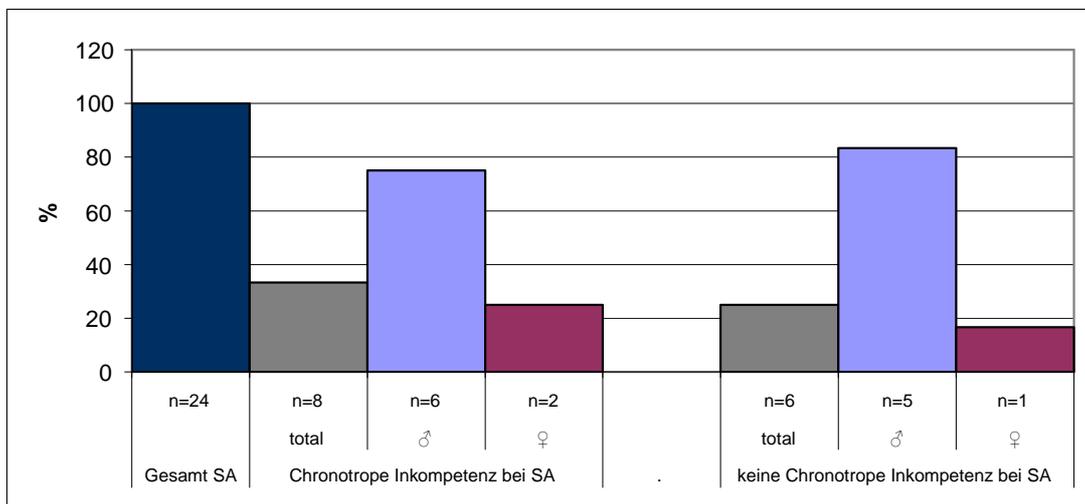


Diagramm 16: Geschlechtsspezifische Darstellung chronotrope Inkompetenz (CI) bei Sinusarrest mit Pausen (SA)

Tabelle 26: Geschlechtsspezifische Unterschiede AVB, SAB und „Binodal“-Block bei Chronotroper Inkompetenz

„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB (n=21)	7	33,3	3	42,9	4	57,1	1:1,3
SAB (n=15)	5	33,3	4	80	1	20	4:1
„Binodal“-Block (n=10)	4	40	3	75	1	25	3:1
Sinusarrest (n=24)	8	33,3	6	75	2	25	3:1

„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; CI: Chronotrope Inkompetenz; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung

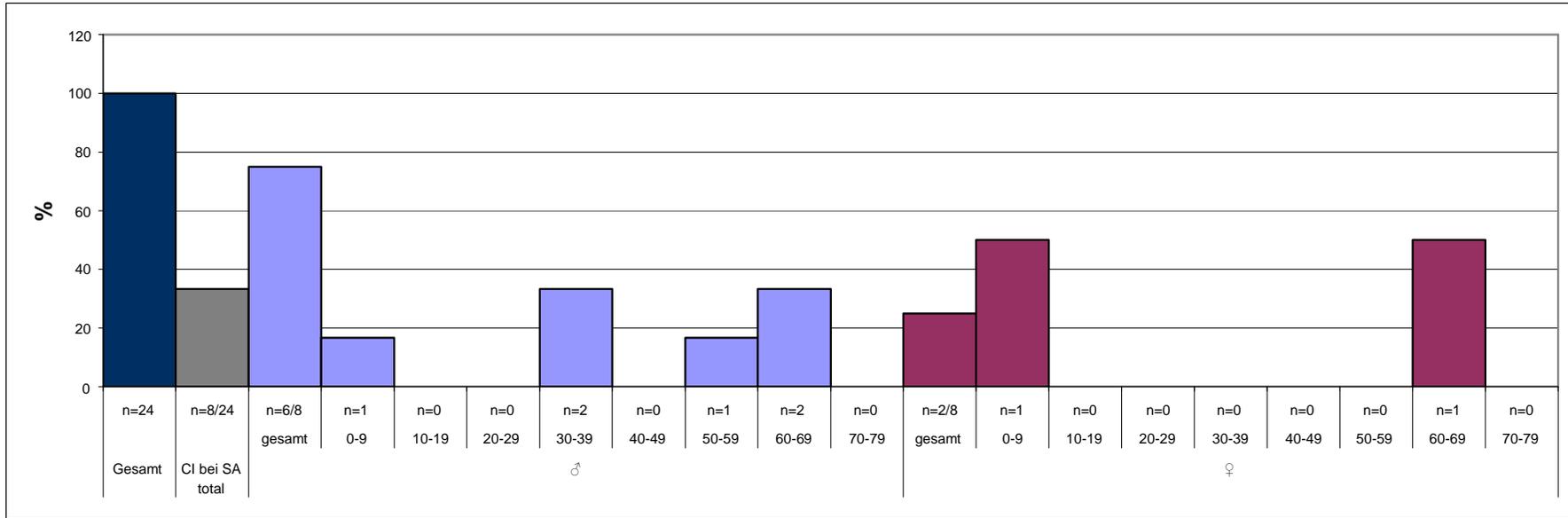


Diagramm 17: Chronotrope Inkompetenz (CI) bei Sinusarrest (SA) in den verschiedenen Altersgruppen

3.3.5. Elektrokardiographische Auswertung – Bradykardie

45 von 77 Probanden (58,4 %) zeigten eine Bradykardie, 30 davon waren männlichen und 15 weiblichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 2:1). Dabei konnte ein tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,062$) erhoben werden (Diagramm 18).

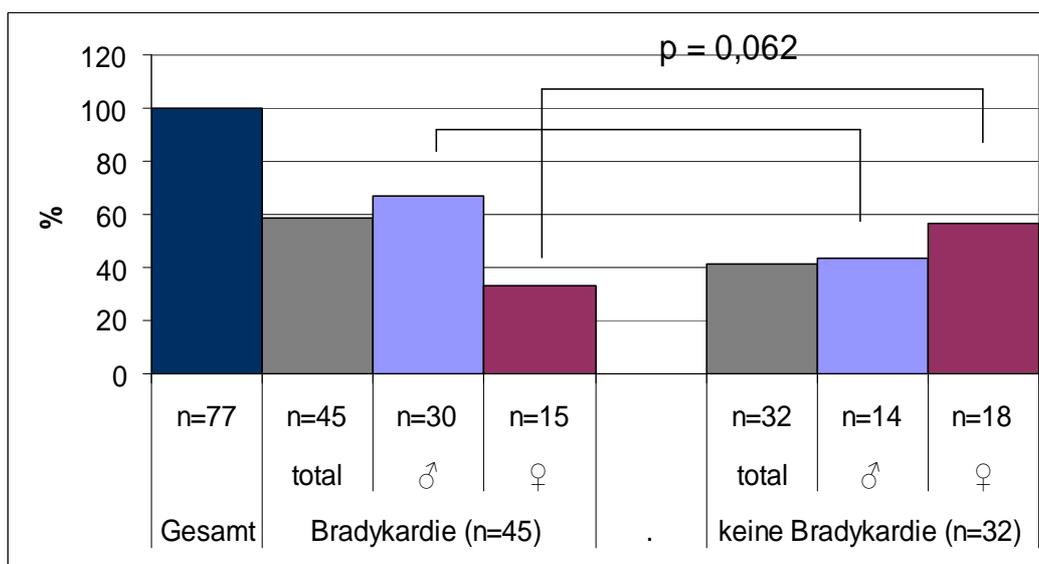


Diagramm 18: Tendenzuell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,062$) Bradykardie/keine Bradykardie beim Gesamtkollektiv ($n=77$)

Eine bivariate Aufschlüsselung der Patienten mit Bradykardie, nach Alter und Geschlecht, ergibt eine genauere Darstellung (siehe Diagramm 19).

Bei 18 von 21 Patienten (85,7 %) mit AV-Block konnte ebenfalls eine Bradykardie diagnostiziert werden wovon 11 Patienten männlichen und sieben weiblichen Geschlechts waren (Ratio männlich/weiblich 1,6:1). 12 von 15 Patienten (80 %) mit Sinusknotenblock boten ebenfalls eine Bradykardie, davon waren 10 männlich und zwei weiblich (Ratio männlich/weiblich 5:1). Von den 10 Probanden, welche unter einer „binodal disease“ litten, zeigten acht (80 %) eine Bradykardie. Sechs Patienten waren dabei männlichen, zwei weiblichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 3:1) (Diagramm 20).

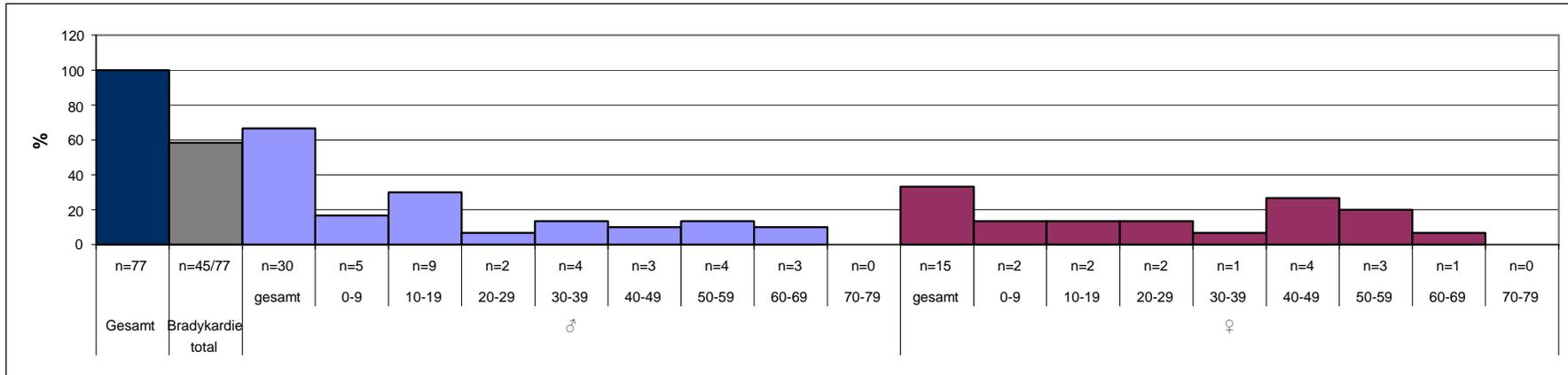


Diagramm 19: Bradykardie im Gesamtkollektiv in verschiedene Altersgruppen aufgeschlüsselt

88

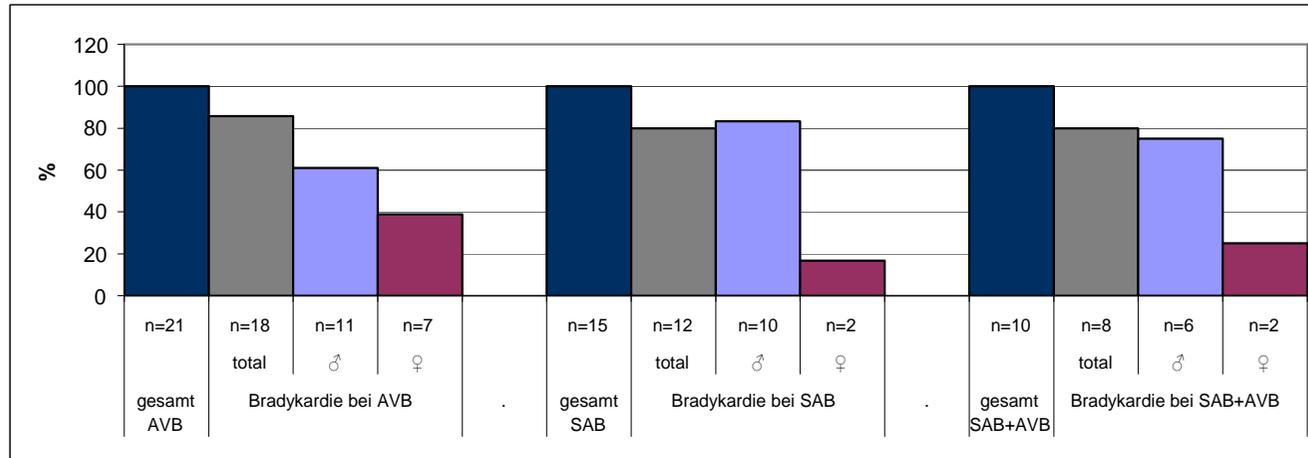


Diagramm 20: Geschlechtsspezifische Darstellung Bradykardie bei AV-Block (AVB), Sinusknotenblock (SAB) und „binodal disease“ (SAB+AVB)

Bei der genaueren geschlechtsspezifischen und altersgruppierten Auswertung ergab sich bei den Probanden mit der Komorbidität eines AV-Blocks und einer Bradykardie ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,043$) in der Altersgruppe der 40 bis 49-jährigen Patienten im Vergleich zu den übrigen Alterskategorien. In drei von 18 Fällen (16,7 %) zeigte sich diese Komorbidität in der Altersgruppe der 40 bis 49-jährigen, davon waren alle drei Patienten Frauen (siehe Diagramm 21).

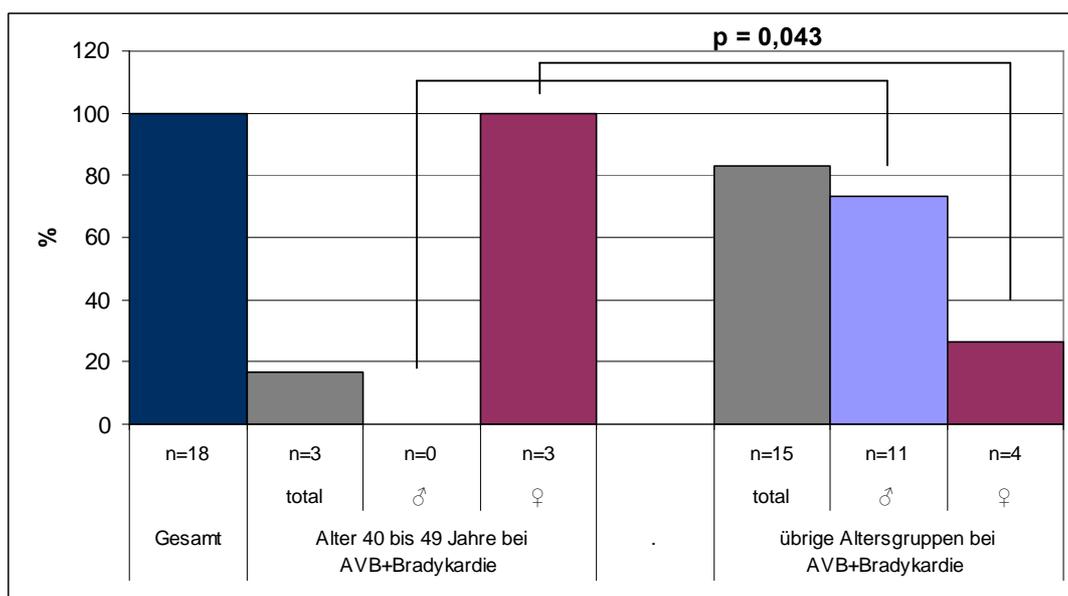


Diagramm 21: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,043$) Patienten Altersgruppe 40 bis 49 Jahre im Vergleich zu anderen Altersgruppen bei Komorbidität AV-Block (AVB) und Bradykardie

Tabelle 27 fasst die dargestellten Befunde zusammen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede Bradykardie bei AVB, SAB und „Binodal“-Block							
„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB (n=21)	18	85,7	11	61,1	7	38,9	1,6:1
SAB (n=15)	12	80	10	83,3	2	16,7	5:1
„Binodal“-Block (n=10)	8	80	6	75	2	25	3:1

„SSS“: „Sick-Sinus-Synndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung

3.3.6. Elektrokardiographische Auswertung – Schenkelblock

Sieben von 77 Patienten (9,1 %) konnte ein Schenkelblock nachgewiesen werden, alle Probanden waren dabei männlichen Geschlechts. Es zeigte sich bei der statistischen Auswertung ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,018$) (Diagramm 22).

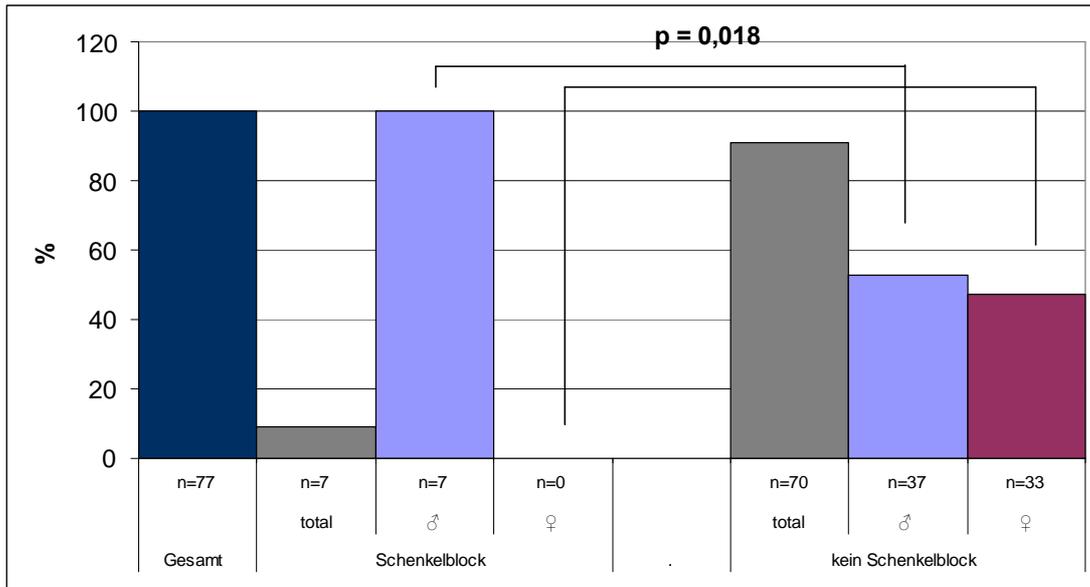


Diagramm 22: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,018$) Schenkelblock/kein Schenkelblock im Gesamtkollektiv ($n=77$)

Fünf von 21 Patienten (23,8 %) mit einem nachgewiesenen AV-Block boten ebenfalls einen Schenkelblock, hierbei hat es sich ausschließlich um männliche Probanden gehandelt.

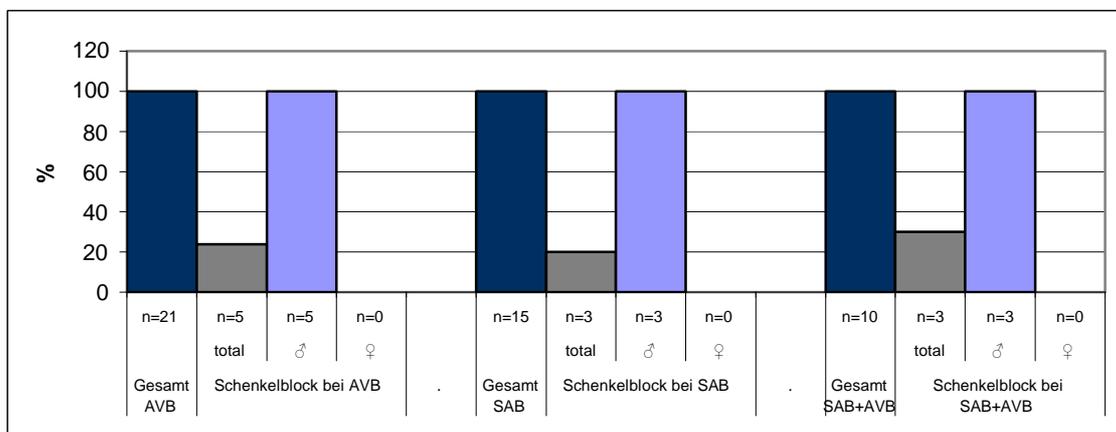


Diagramm 23: Schenkelblock mit AV-Block (AVB), Sinusknotenblock (SAB) und „binodal disease“ (SAB+AVB)

Drei von 15 Patienten (20 %) mit einem Sinusknotenblock boten zusätzlich einen Schenkelblock, auch hier waren es nur Männer. Bei einer „binodal disease“ konnte in drei von 10 Fällen (30 %) ebenfalls ein Schenkelblock diagnostiziert werden, davon waren alle Probanden erneut männlichen Geschlechts (Diagramm 23). Eine Übersicht des Auftretens eines Schenkelblocks mit AV-Block, Sinusknotenblock und der „binodal disease“ zeigt Tabelle 28.

Geschlechtsverteilung von Schenkelblockbildern bei Patienten mit SSS							
„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB (n=21)	5	23,8	5	100	0	0	5:0
SAB (n=15)	3	20	3	100	0	0	3:0
„Binodal“-Block (n=10)	3	30	3	100	0	0	3:0

„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung

3.3.7. Elektrokardiographische Auswertung – Sinusarrest mit Pausen

Bei 24 von 77 Probanden (31,2 %) konnte ein Sinusarrest erhoben werden, 16 waren männlichen, acht weiblichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 2:1) (Diagramm 24).

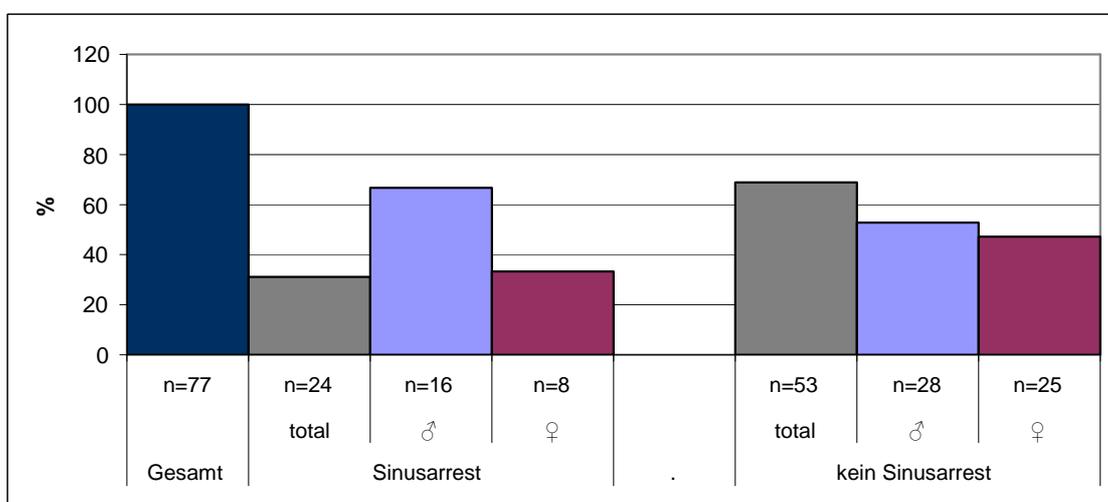


Diagramm 24: Geschlechtsspezifische Darstellung Sinusarrest/kein Sinusarrest beim Gesamtkollektiv (n=77), nicht signifikant

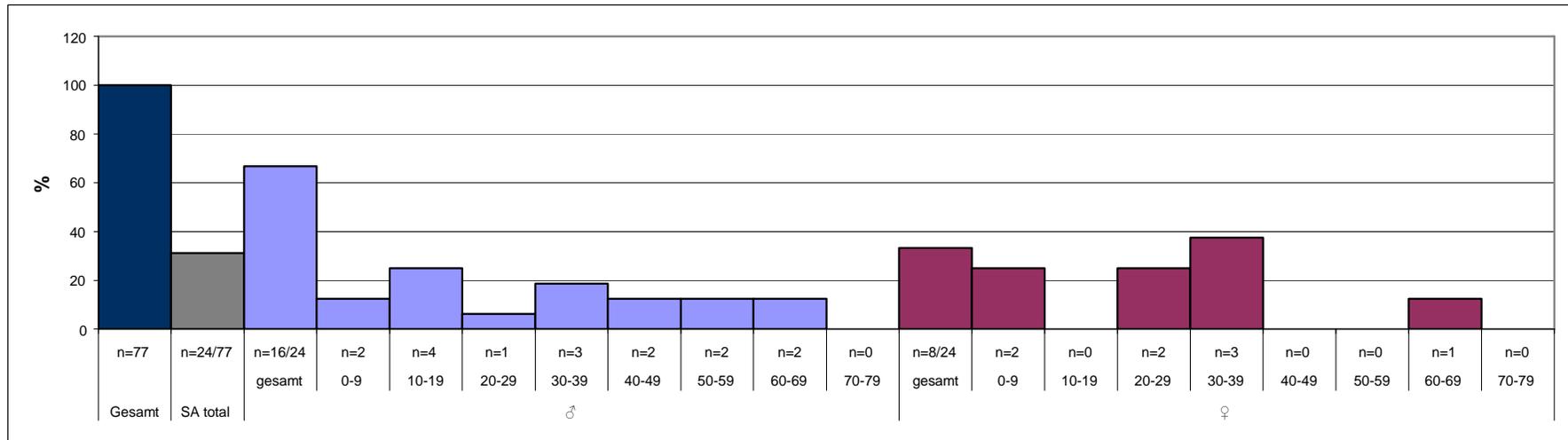


Diagramm 25: Sinusarrest (SA) im Gesamtkollektiv

Eine genauere Darstellung bietet die Aufschlüsselung der Probanden nach Geschlecht und Alter, wobei wiederum in die bekannten acht Altersgruppen getrennt worden ist (Diagramm 25).

Bei zu Grunde liegendem AV-Block konnte bei 11 von 21 Patienten (52,4 %) zusätzlich die Diagnose eines Sinusarrestes erhoben werden, davon waren acht Männer und drei Frauen (Ratio männlich/weiblich 2,6:1).

Patienten, bei denen bereits ein Sinusknotenblock diagnostiziert worden war, litten in jedem Fall (15 von 15 Probanden) ebenfalls unter einem Sinusarrest, davon waren 11 männlich und vier weiblich (Ratio männlich/weiblich 2,75:1).

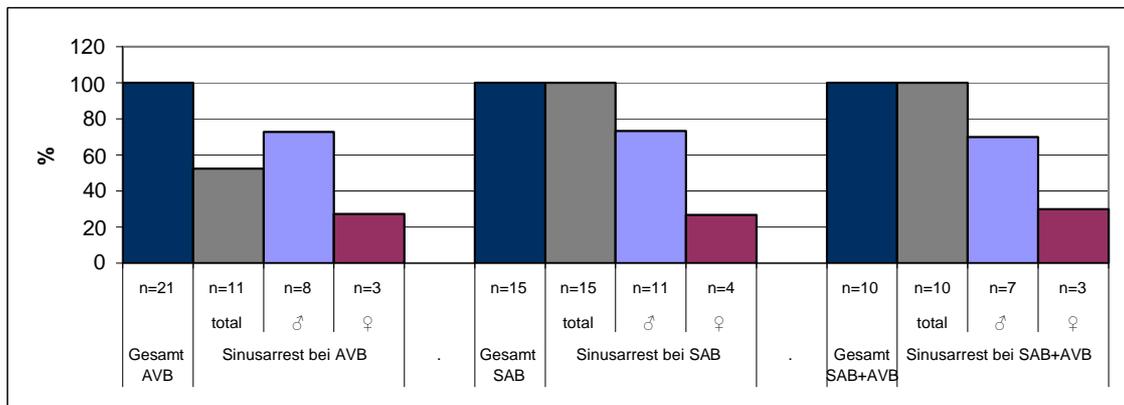


Diagramm 26: Geschlechtsspezifische Darstellung Sinusarrest bei AV-Block (AVB), Sinusknotenblock (SAB) und „binodal disease“ (SAB+AVB)

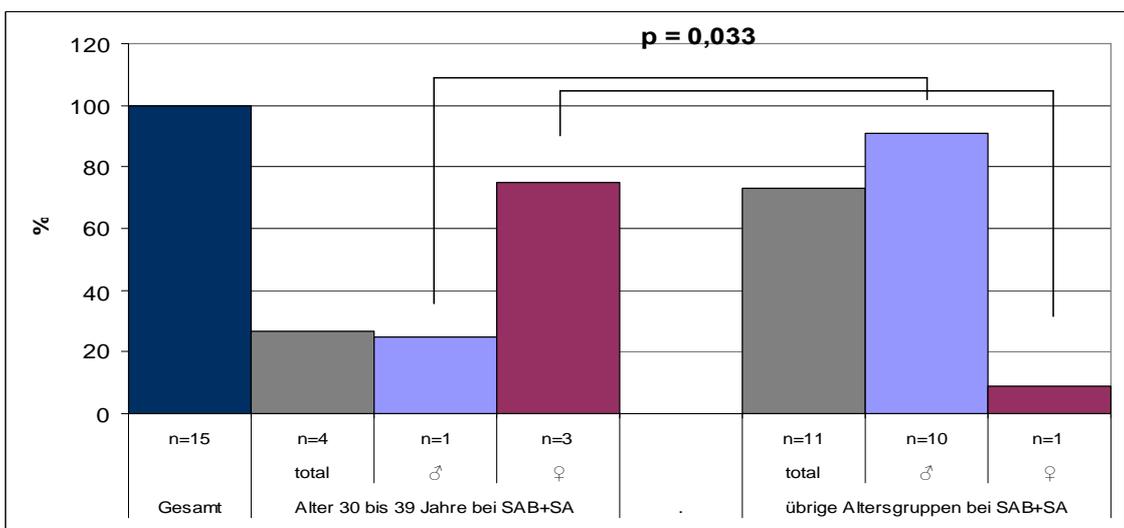


Diagramm 27: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,033$) Sinusarrest bei Sinusknotenblock Altersgruppe 30 bis 39 Jahre im Vergleich mit den übrigen Altersgruppen

Bei der „binodal disease“ zeigten alle 10 Probanden auch einen Sinusarrest. Hier handelte es sich um sieben Männer und drei Frauen (Ratio männlich/weiblich 2,3:1) (Diagramm 26).

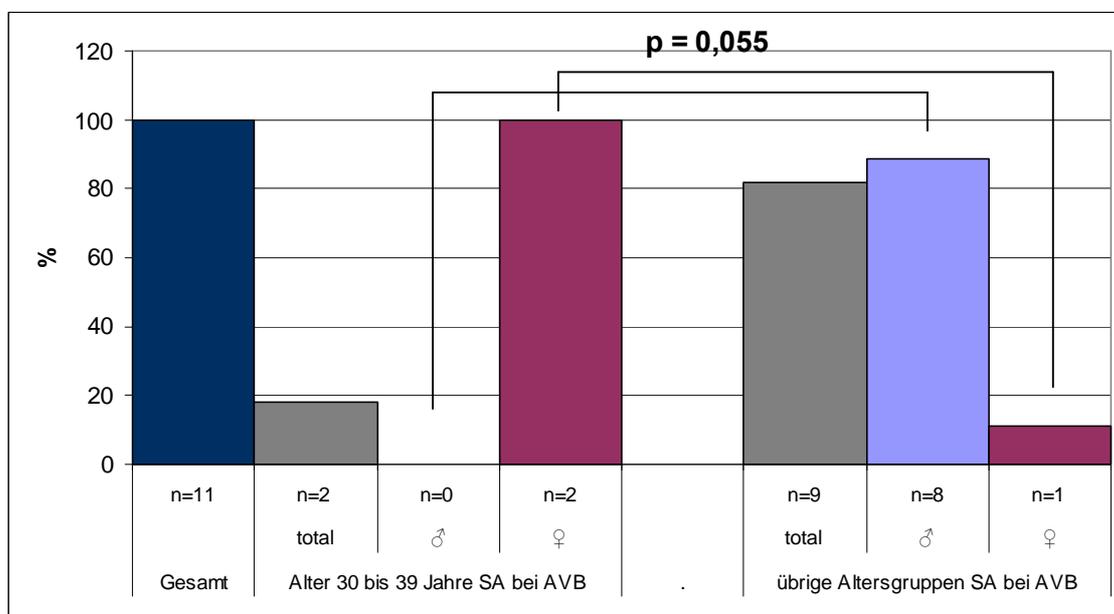


Diagramm 28: Tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,055$) Sinusarrest (SA) bei AV-Block (AVB) Altersgruppe 30 bis 39 Jahre im Vergleich mit den übrigen Altersgruppen

Bei der genaueren geschlechtsspezifischen und altersgruppierten Auswertung ergab sich bei Patienten mit Sinusknotenblock und Sinusarrest ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,033$) in der Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen Patienten im Vergleich zu den übrigen Alterskategorien. In vier von 15 Fällen (26,7 %) trat dies ein, davon waren ein Proband männlich und drei weiblich (Ratio männlich/weiblich 3:1) (Diagramm 27). Bei zu Grunde liegendem AV-Block bot sich ein tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,055$) in der Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen im Vergleich zu den übrigen Altersgruppen beim Auftreten eines Sinusarrests. In diesem Altersbereich erkrankten zwei von 11 Probanden (18,2 %), beides waren Frauen (Diagramm 28).

Eine Zusammenfassung der Daten zeigt Tabelle 29.

Tabelle 29: Geschlechtsverteilung eines Sinusarrests bei AVB, SAB und „Binodal“-Block

„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB (n=21)	11	52,4	8	72,7	3	27,3	2,6:1
SAB (n=15)	15	100	11	73,3	4	26,7	2,75:1
„Binodal“-Block (n=10)	10	100	7	70	3	30	2,3:1

„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung

3.3.8. Elektrokardiographische Auswertung – Vorhofflimmern

Von den 77 Patienten des Gesamtkollektivs waren sieben (9,1 %) von Vorhofflimmern betroffen, davon vier Männer und drei Frauen (Ratio männlich/weiblich 1,3:1).

Drei von 21 Patienten (14,3 %) zeigten bei zu Grunde liegendem AV-Block Vorhofflimmern, davon waren zwei männlich und eine weiblich (Ratio männlich/weiblich 2:1). In zwei von 15 Fällen (13,3 %) trat Vorhofflimmern beim Sinusknotenblock auf, beide Patienten waren männlichen Geschlechts.

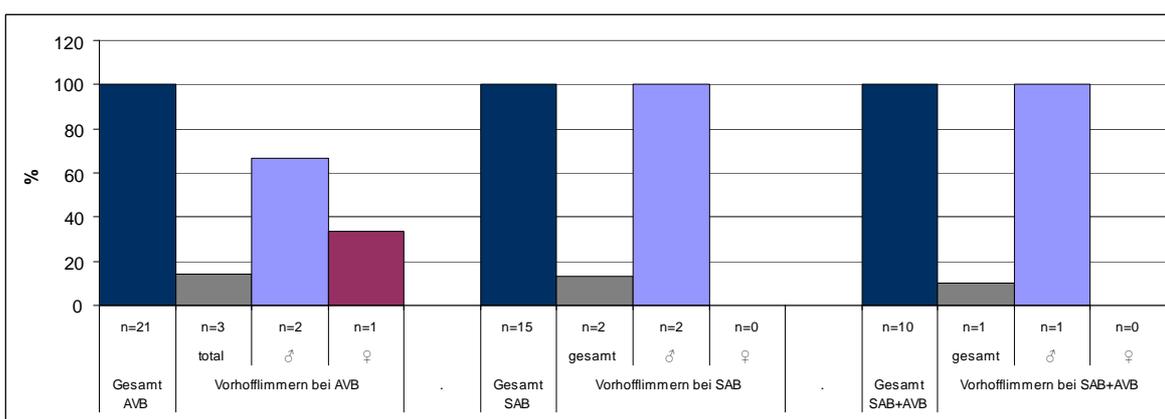


Diagramm 29: Geschlechtsspezifische Darstellung Vorhofflimmern bei AV-Block (AVB), Sinusknotenblock (SAB) und „binodal disease“ (SAB+AVB)

Lag eine Kombination der beiden Syndrome AV-Knoten- und Sinusknotenblock vor, so ließ sich bei einem männlichen Probanden (10 %) ebenfalls Vorhofflimmern

nachweisen (Diagramm 29). Eine Übersicht über die Erscheinung Vorhofflimmern bei AV-Block, Sinusknotenblock und „binodal disease“ zeigt Tabelle 30.

Geschlechtsverteilung Vorhofflimmern bei AVB, SAB und „Binodal“-Block							
<u>Tabelle 30:</u>							
„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB (n=21)	3	14,3	2	66,7	1	33,3	2:1
SAB (n=15)	2	13	2	100	0	0	2:0
„Binodal“-Block (n=10)	1	10	1	100	0	0	1:0
„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung;							

3.3.9. Anamnestische Auswertung – Synkopen

Im Zusatz zur elektrokardiographischen Auswertung wurde untersucht, inwieweit beim gesamten Patientenkollektiv (n=77) bei zu Grunde liegender Erkrankung eine Symptomatik zu erheben war. Hierzu wurde entweder in direkter Weise eine Erhebung anhand des Phänotypfragebogens (Kapitel Material und Methodik) durchgeführt oder die Information aus bereits vorliegenden Epikrisen und Krankengeschichten gewonnen. Von besonderem Interesse bestand hierbei das Auftreten von Synkopen.

Von den insgesamt 77 Probanden des Gesamtkollektivs lagen uns in 30 Fällen Angaben über Synkopen vor. Bei 16 von 30 Probanden (53,3 %) traten im Laufe der Erkrankung Synkopen auf. Davon waren fünf männlich und 11 weiblich (Ratio männlich/weiblich 1:2,2). Statistisch bot sich ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,004$) in Bezug auf auftretende und nicht auftretende Synkopen (Diagramm 30).

Eine detailreichere Darstellung bietet Diagramm 31, welches zusätzlich zur geschlechtsspezifischen Aufschlüsselung der Probanden ebenfalls die Einteilung in die acht Altersgruppen widerspiegelt.

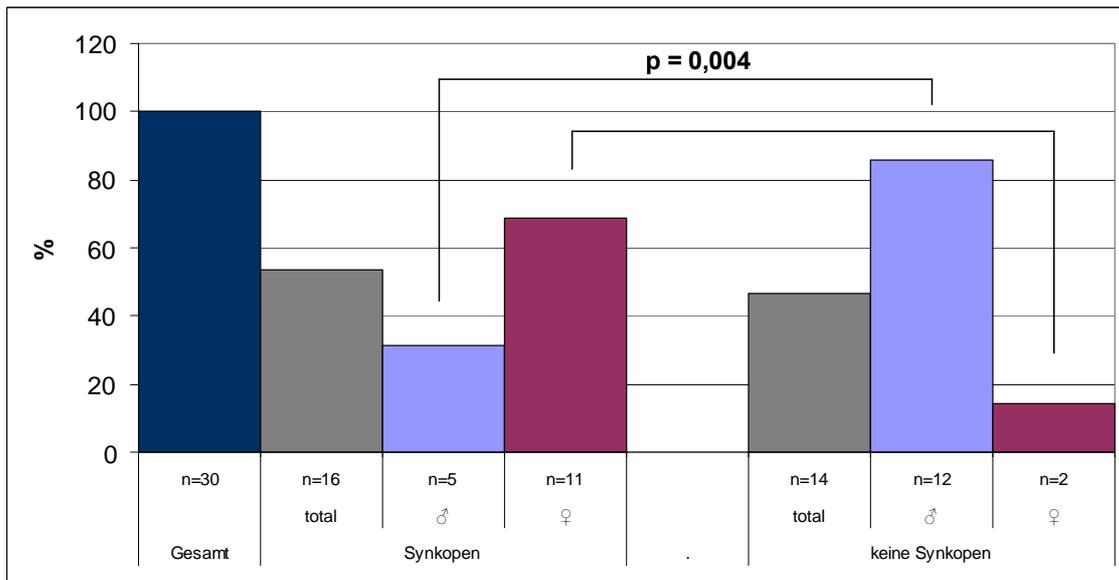


Diagramm 30: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,004$) Synkopen/keine Synkopen ($n=30$)

Sechs von 21 Patienten (28,6 %) waren bei diagnostiziertem AV-Block symptomatisch und litten unter mindestens einer Synkope im Verlauf der Erkrankung. Das waren zwei Männer und vier Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:2).

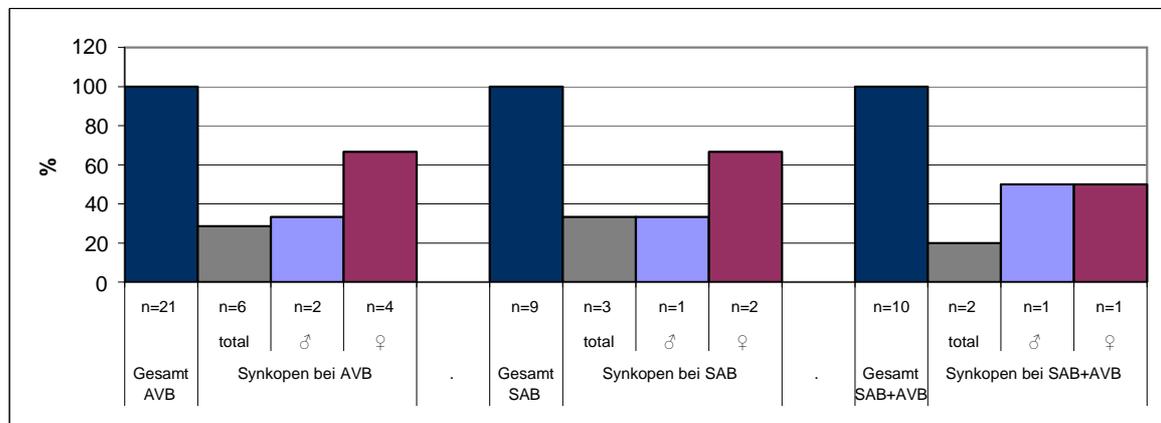


Diagramm 32: Geschlechtsspezifische Darstellung Synkopen bei AV-Block (AVB), Sinusknotenblock (SAB) und „binodal disease“ (SAB + AVB)

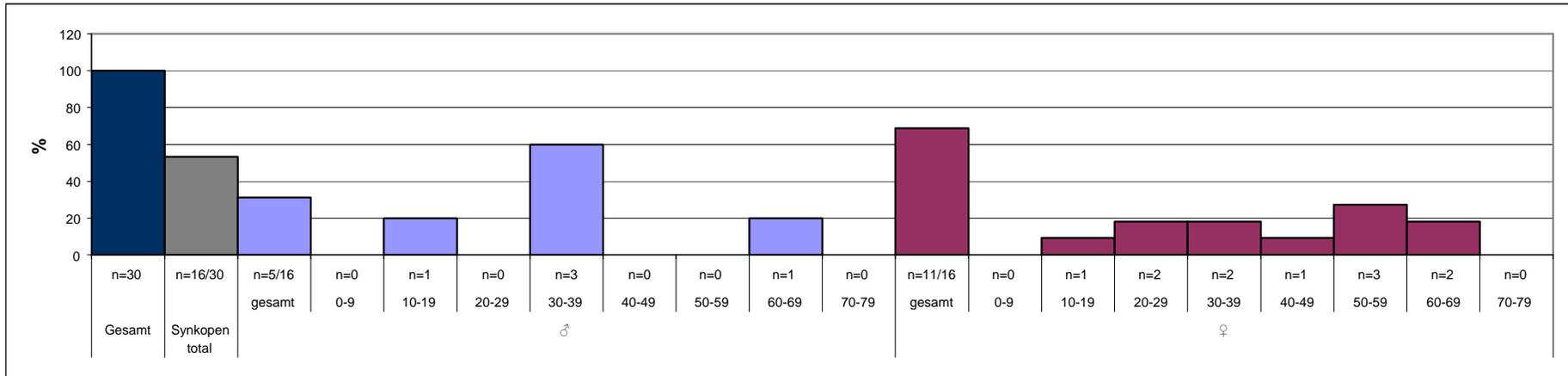


Diagramm 31: Altersverteilung von Patienten mit Synkopen im Gesamtkollektiv

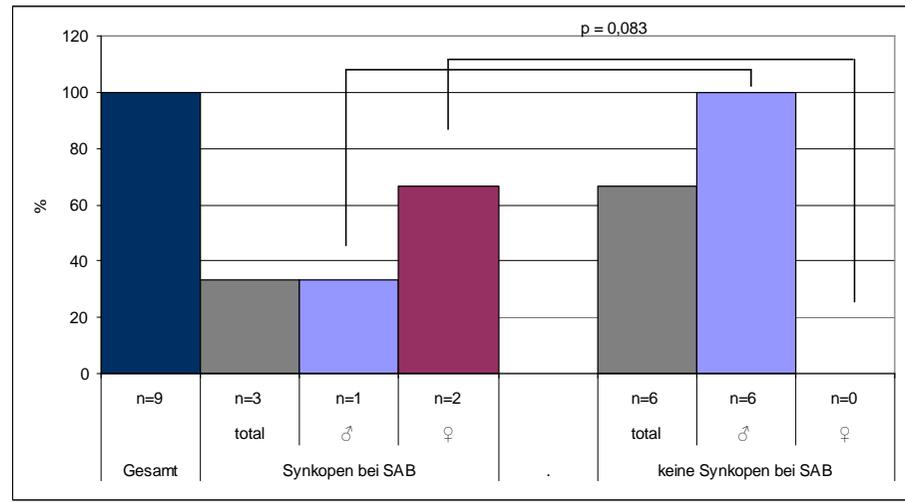


Diagramm 33: Tendenzuell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,083$) Synkopen/keine Synkopen bei Sinusknotenblock (SAB)

Aus der Gruppe der 15 Patienten mit einem Sinusknotenblock lagen uns in neun Fällen Angaben über Synkopen vor. Statistisch bot sich ein tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied. Drei von neun Patienten (33,3 %) zeigten Synkopen beim Sinusknotenblock, davon ein Mann und zwei Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:2) (Diagramm 33). Zwei von 10 Probanden (20 %) mit einer „binodal disease“ boten Synkopen, je ein männlicher und weiblicher Patient (Diagramm 32).

Nachfolgend wird die Konstellation Synkopen bei Bradykardie gezeigt. Im gesamten Patientenkollektiv war eine Bradykardie bei 45 von 77 Patienten (58,4 %) nachzuweisen. Bei 20 Patienten lagen uns Informationen über potentiell aufgetretene Synkopen vor. Acht von 20 Probanden (40 %) waren dabei synkopal, davon drei Männer und fünf Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:1,6). Statistisch konnte hier ein tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,062$) herausgestellt werden (Diagramm 34).

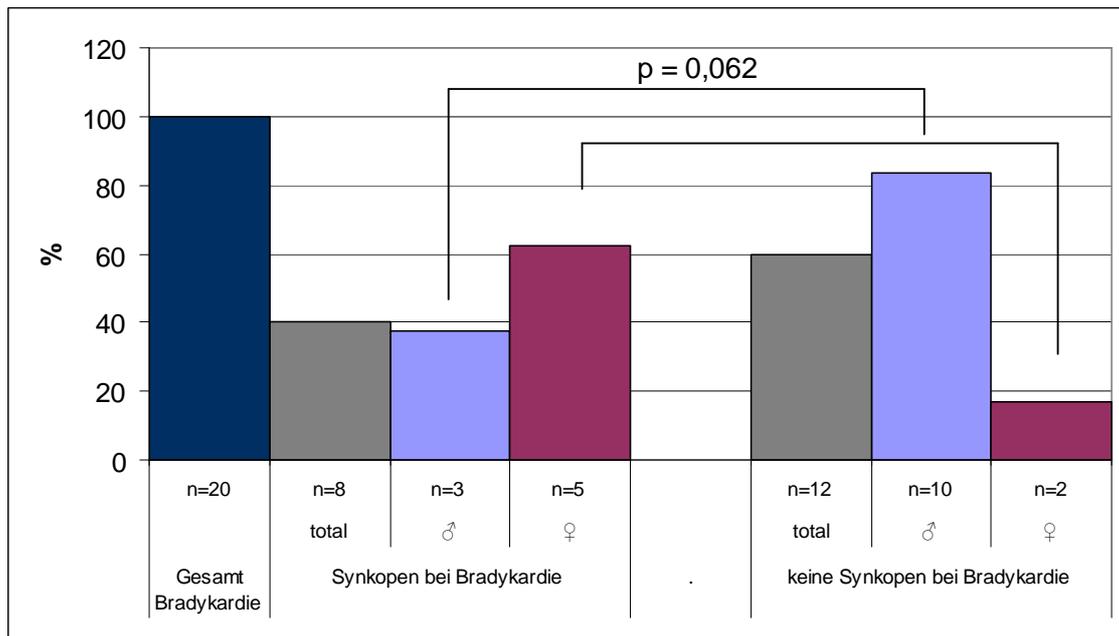


Diagramm 34: Tendenzuell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,062$) Synkopen/keine Synkopen bei Bradykardie

Im Folgenden wird die Manifestation von Synkopen beim Sinusarrest veranschaulicht. Bei 17 von insgesamt 24 Patienten lagen uns Daten zu aufgetretenen Synkopen vor. Hier konnte ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,029$) erhoben werden. Neun von 17 Probanden (52,9 %) litten bei zu Grunde liegendem Sinusarrest

ebenfalls an Synkopen, dies waren vier Männer und fünf Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:1,25) (Diagramm 35).

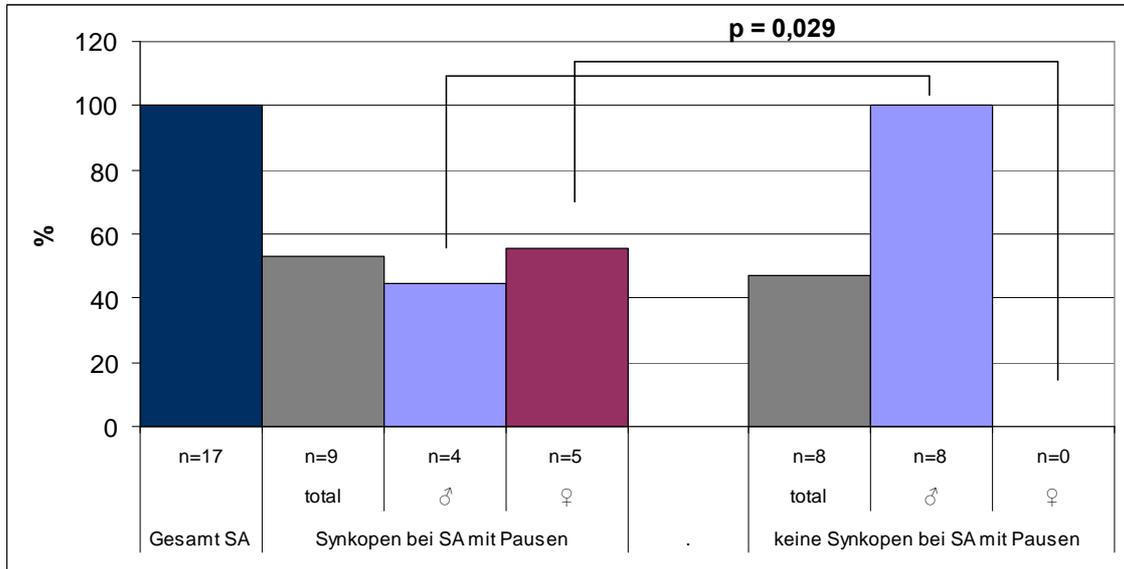


Diagramm 35: Signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied ($p=0,029$) Synkopen bei Sinusarrest mit Pausen (SA)

Abschließend wird gezeigt, inwieweit Synkopen bei chronotroper Inkompetenz zu erheben waren.

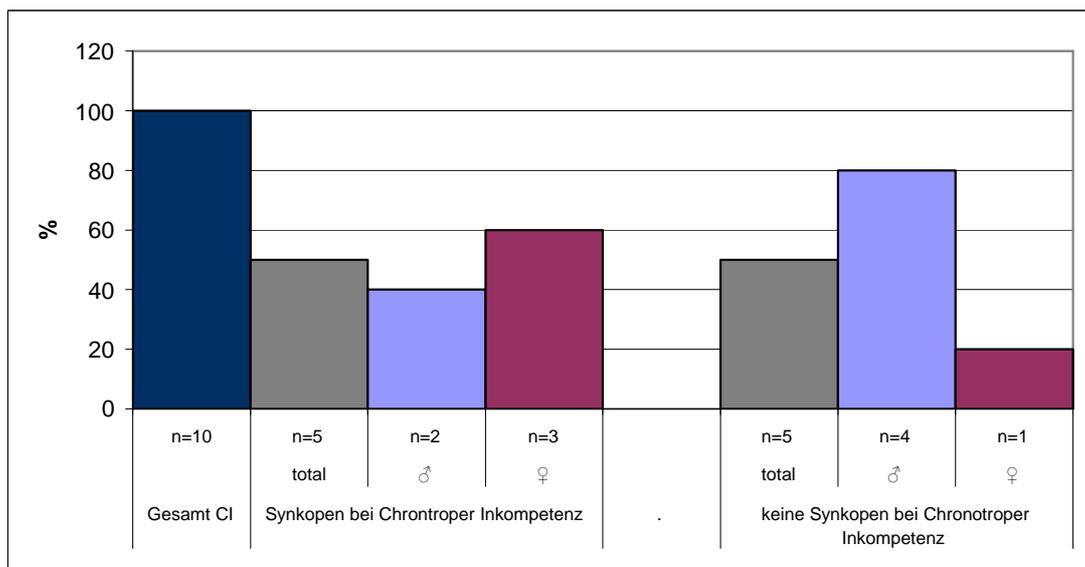


Diagramm 36: Geschlechtsspezifische Darstellung Synkopen/keine Synkopen bei chronotroper Inkompetenz (CI), nicht signifikant

Insgesamt litten 12 Probanden unter einer chronotropen Inkompetenz. Bei 10 von 12 Patienten lagen uns Informationen über potentiell aufgetretene Synkopen vor. Fünf von 10 Probanden (50 %) mit chronotroper Inkompetenz waren synkopal, davon zwei Männer und drei Frauen (Ratio männlich/weiblich 1:1,5) (Diagramm 36).

Tabelle 31 veranschaulicht auftretende Synkopen bei verschiedenen „SSS“-Entitäten.

Geschlechtsspezifische Unterschiede von Synkopen bei „SSS“-Entitäten im Gesamtkollektiv							
„SSS“-Entität	Total	%	Total ♂	% ♂	Total ♀	% ♀	Ratio ♂/♀
AVB (n=21)	6	28,6	2	33,3	4	66,7	1:2
SAB (n=9)	3	33,3	1	33,3	2	66,7	1:2
„Binodal“-Block (n=10)	2	20	1	50	1	50	1:1
Bradykardie (n=20)	8	40	3	37,5	5	62,5	1:1,6
Sinusrarrest (n=17)	9	52,9	4	44,4	5	55,6	1:1,25
CI (n=10)	5	50	2	40	3	60	1:1,5
„SSS“: „Sick-Sinus-Syndrome“; AVB: Atrioventrikularknotenblock; SAB: Sinusknotenblock; CI: Chronotrope Inkompetenz; „Binodal“-Block: Zweiknotenerkrankung							

4. Diskussion

Die Daten der vorgelegten Studie zeigten geschlechtsspezifische Prädestinationen des Syndroms zu bestimmten Altersklassen. Männer erkrankten insgesamt und bei einzelnen elektrokardiographischen Erscheinungen häufiger und im Schnitt 20 Jahre früher als Frauen. Elektrokardiographische Manifestationen waren bei männlichen Probanden im Durchschnitt doppelt so häufig wie bei weiblichen. Im Gegensatz dazu wurden Frauen trotz des späteren Auftretens des Syndroms und der geringeren elektrokardiographischen Manifestationen doppelt so oft und mehr symptomatisch. Die größte Anzahl an Patienten befand sich in der vorliegenden Studie innerhalb eines Alters von 10 bis 19 Jahren.

Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich im Gesamtkollektiv im Bereich der EKG-Erscheinungen bei auftretendem Sinusknotenblock in der 4. Dekade (*p-Wert = 0,033*), im 5. Dezennium bei der Komorbidität von Bradykardie und AV-Block (*p-Wert = 0,043*), bei auftretendem Schenkelblock (*p-Wert = 0,018*) und bei der Komorbidität von Sinusknotenblock und Sinusarrest im Alter zwischen 30 und 39 Jahren (*p-Wert = 0,033*). Im Bereich der Symptomatik ergaben sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei auftretenden Synkopen (*p-Wert = 0,004*).

In einer parallel durchgeführten Veranschaulichung der 29 Indexpatienten des Kollektivs zeigten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei auftretendem Sinusknotenblock bei Bradykardie (*p-Wert = 0,046*) sowie bei auftretender Bradykardie bei zu Grunde liegendem Sinusknotenblock (*p-Wert = 0,027*). Auch bei den Indexprobanden boten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei synkopalen Probanden allgemein (*p-Wert = 0,005*), bei auftretenden Synkopen bei Bradykardie (*p-Wert = 0,025*) sowie bei synkopalen Ereignissen beim Sinusknotenblock (*p-Wert 0,011*).

72,7 % der Probanden des gesamten Patientenkollektivs wurden innerhalb familiärer Strukturen untersucht. 6 besonders interessante Familien wurden fokussiert herausgestellt, bei jeder konnte eine autosomal dominante Vererbung mit variabler Penetranz und Expressivität objektiviert werden.

4.1. Geschlechts- und Altersverteilung beim „Sick Sinus Syndrome“

Es ist ein leichter Trend zum männlichen Geschlecht innerhalb dieser Studie erkennbar, sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Indexpatienten. Insgesamt besteht aber kein signifikanter Unterschied. Wir konnten eine Ratio männlich/weiblich bei den Indexpatienten von 1,6:1 und beim Gesamtkollektiv von 1,3:1 zeigen. Das Geschlecht scheint somit eine untergeordnete Rolle zu spielen. Abweichungen ergeben sich jedoch gerade innerhalb der ersten 20 Lebensjahre (siehe unten).

Simonsen et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 128 Patienten (74 Männer, 54 Frauen) mit Sinusknotendysfunktion, darunter zeigten jedoch 56 % der Patienten eine strukturelle oder ischämische Herzerkrankung (männlich/weiblich Ratio 1,4:1) [148]. In einer großen Studie von Lamas et al. mit 1000 untersuchten Patienten wurde das Durchschnittsalter des Sinusknotensyndrom-Patienten mit 68 Jahren angegeben, wobei beide Geschlechter gleichmäßig häufig betroffen waren [84]. In älteren Studien wird bei den meisten Autoren das mittlere Erkrankungsalter um das 65. Lebensjahr angesiedelt [68, 107, 127, 130, 146], wofür primär arteriosklerotische Veränderungen ursächlich sind. Rodriguez et al. zeigten, dass das Syndrom jeden 600. kardial erkrankten Patienten oberhalb des 65. Lebensjahres betreffen würde [125]. Brignole weist darauf hin, dass es beide Geschlechter zu nahezu equivalenten Anteilen befällt [28]. In älteren Studien wurde gezeigt, dass beide Geschlechter nahezu gleich oft erkranken, allerdings konnte in einigen Untersuchungen eine leichte Prädestination des weiblichen Geschlechts herausgestellt werden [68, 121, 127, 130, 146].

Bei der Erörterung, inwiefern das Alter eine Rolle in Bezug auf das Auftreten des Sinusknotensyndroms spielt, wurden die Probanden in acht Alterskategorien von einer Spannweite von jeweils 10 Jahren eingeteilt (Diagramm 4 und Diagramm 11). Innerhalb der Studie sollte geklärt werden, ob es einen potentiell prädestinierenden Altersbereich gibt, in dem das Syndrom mit einer erhöhten Inzidenz auftritt.

Insgesamt zeigen sich bei der Verteilung der Patienten, nur bei Betrachtung des Alters, keine signifikanten Unterschiede, jedoch sind einige Trends zu nennen. Prädestinierend für die Erkrankung an einem idiopathischen „SSS“ scheinen somit ein Alter von 10 bis 19 Jahren im Gesamtkollektiv und ein Alter von 30 bis 39 Jahren unter den Indexpatienten zu sein. Der Unterschied könnte durch die unterschiedliche

Anamnesesituation zu Stande gekommen sein. Die meisten Indexpatienten werden im jungen Erwachsenenalter untersucht sobald Symptome auftreten und diese eine Beeinträchtigung in der Alltagssituation darstellen. Demgegenüber stehen die vielen Familienanalysen im Gesamtkollektiv, da hier natürlich sehr viel mehr Kinder und Jugendliche in die Erhebung einfließen. Unter den Indexprobanden waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv weniger junge Probanden. Die hohe Anzahl an erkrankten Probanden unter den 10- bis 19-jährigen im Gesamtkollektiv geht somit meist auf eine familiäre und/oder genetische Belastung zurück. In dieser Altersgruppe kann es erstmals zu Symptomen der Erkrankung kommen, die durch die jungen Probanden bemerkt und verbalisiert werden können, sofern keine apparative Untersuchung vorher einen Zufallsbefund erbracht hat. Betrachtet man sich zudem das Geschlecht innerhalb der Altersgruppe der 10 bis 19-jährigen, so sind dies zu über 70 % männliche Patienten (männlich/weiblich Ratio 2,5:1). Auf die erste Altersgruppe (0 bis 9 Jahre) entfallen sieben Probanden (9,1 %), von denen ebenfalls über 70 % männlichen Geschlechts sind (männlich/weiblich Ratio 2,5:1). Die erhobenen Daten der vorliegenden Studie lassen die Schlussfolgerung diskutieren, dass es sich beim „SSS“ einerseits um eine Erkrankung des Alters handelt, die am Ende des menschlichen Lebens, z.B. durch degenerative Prozesse, auftritt, andererseits, durch die hohe Inzidenz der Patienten innerhalb der ersten 20 Lebensjahre, durch eine familiäre und genetische Ursache. Derzeit sind jedoch nur wenige genetische Ursachen bekannt. Diskutiert werden könnte eine Bradykardie durch exzessives sportliches Training und somit eine erhöhte Vagotonie, was besonders im 2. Dezennium häufig ist. Scott et al. [138] diagnostizierten das Syndrom bevorzugt bei athletischen großen Knaben. In dieser Studie wird diese Ursache als Auslöser des Syndroms versucht zu reduzieren, indem bei jedem Probanden eine möglichst exakte Anamnese in Bezug auf sportliche Aktivitäten durchgeführt wird. Zudem kommt ein sportliches Ausdauertraining gerade bei den 0 bis 9-jährigen Patienten als Ursache nicht in Betracht.

Eine Frage, die bislang noch nicht befriedigend gelöst werden konnte, ist, warum bei einer potentiellen genetischen oder familiären Ursache des Sinusknotensyndroms eine klinische Manifestation scheinbar erst im 2. Dezennium auftritt, obwohl die Erkrankung bei einer potentiellen genetischen Ursache bereits manifest sein müsste. Mögliche Ursache hierfür könnte eine Verkennung der Symptomatik im jungen Lebensalter sein, zum Beispiel durch mangelndes Mitteilungsvermögen besonders junger Patienten oder aber auch durch die Unspezifität der Symptome für einen kranken Sinusknoten

besonders bei Kindern. Eine weitere mögliche Erklärung könnte die Kompensation einer relativen Bradykardie durch eine höhere Herzfrequenz sein. Bei den Patienten in dieser Alterskategorie sind innerhalb dieser Studie häufig Zufallsbefunde getätigt worden, entweder durch eine intensivierete Vorsorgeuntersuchung, weil bereits ein oder mehrere Familienmitglieder unter einer Reizleitungsstörung litten, oder eine intensivierete apparative Untersuchung bei Auftreten unspezifischer Symptome, die dem Ausschluss anderer Erkrankungen galt. In seltenen Fällen kam es bereits zu einer Diagnose pränatal durch eine intrauterin manifeste Reizleitungsstörung. Differentialdiagnostisch muss hier auch das „Long QT-Syndrom“ mit 2:1 Überleitung in Betracht gezogen werden. Bei Kindern verläuft das Syndrom in so frühem Lebensalter zudem häufig asymptomatisch.

Viele Literaturquellen bezeichnen zunächst das „SSS“ als eine Erkrankung des älteren Patienten [20, 27, 40, 67, 125, 164]. Brignole betont, dass das Sinusknotensyndrom in jedem Alter auftreten kann, jedoch eine maximale Inzidenz in der 7. Dekade beobachtet wird [28]. Dennoch werden mittlerweile Studien veröffentlicht, die sich speziell mit dem Auftreten von Sinusknotendysfunktion im Kindesalter beschäftigten. So wurde zunächst die Ursache der operativen Korrektur von kongenitalen strukturellen Herzdefekten zugeschrieben [69, 83, 133, 171, 172]. Weitere Fallveröffentlichungen schlossen sich an und zeigten, dass eine Sinusknotenerkrankung auch bei Kindern ohne strukturelle Herzerkrankungen auftreten kann [101]. Yabek et al. beschreiben drei symptomatische, junge männliche Patienten im Alter zwischen vier und 16 Jahren mit einer normalen Herzanatomie. Die Sinusknotenerkrankung wurde durch eine elektrophysiologische Untersuchung gesichert. Die Autoren weisen darauf hin, dass Kinder mit der Kombination eines strukturell gesunden Herzens und einem „Sick Sinus Syndrome“ in den meisten Fällen asymptomatisch sind und damit die Diagnose inzidentell gestellt wird. Kinder mit einem symptomatischen Sinusknotensyndrom werden hingegen meist erst nach einer oder mehreren Synkopen, Konzentrationsstörungen oder bei fehlender Belastbarkeit diagnostiziert [101]. Um solche Kinder einer früheren Diagnose zugänglich zu machen, sollte auf Symptome wie Schwindel, Krampfanfälle, Paresen, sekundäre Palpitationen durch Tachyarrhythmien und potentiell durch körperliche Anstrengung ausgelöster Brustschmerz geachtet werden. Diese Symptome sollten eine intensivierete apparative Untersuchung (Belastungs-EKG, Transösophageales Echokardiogramm, Langzeit-EKG) nach sich ziehen [171].

Auch Scott et al. gehen auf das Auftreten von Sinusknotenerkrankungen bei strukturell-anatomisch gesunden Kindern ein. Es werden sechs Jungen beschrieben, bei denen Palpitationen, Thoraxschmerzen während körperlicher Belastung und Synkopen auffielen. Elektrokardiographisch wurde eine Bradykardie, intermittierender Sinusarrest und Sinusknotenblock herausgestellt [133]. Oberhoffer et al. untersuchten vier Kinder, zwei davon waren asymptomatisch bei denen ein Zufallsbefund die weitere Abklärung veranlasste bzw. pränatal bereits eine Arrhythmie diagnostiziert wurde. Es handelte sich dabei um drei Jungen und ein Mädchen im Alter zwischen neugeboren und 11 Jahren mit strukturell gesundem Herzen. Bei dem asymptomatischen neugeborenen Knaben ließen sich außer postnatal aufgetretener Bradykardien mit einer Herzfrequenz von 37/min keine pathologischen Befunde erheben. Die Autoren betonen in ihrem Patientengut eine Knabenwendigkeit des Syndroms [115]. Nordenberg et al. berichten über zwei Schwestern im Alter von 14,5 und 23 Jahren mit Synkopen, bei denen, bei strukturell gesundem Herzen, die Diagnose eines symptomatischen „Sick Sinus Syndrome“ gestellt werden konnte. Anschaulich weisen die Autoren auf die altersabhängige Progression des Syndroms hin. Das gesamte klinische Spektrum der Erkrankung wird bei den beiden Geschwistern deutlich. Die ausgeprägte Sinusbradykardie war auch in diesen Fällen das klinisch dominante Erscheinungsbild [113]. Celiker et al. berichten ebenfalls über junge Geschwister, ein drei-jähriges Mädchen und ihr 11-jähriger Bruder, bei denen, ohne Grundlage einer strukturellen Herzerkrankung, das Syndrom diagnostiziert wurde. Die Autoren gehen von einem genetischen Hintergrund der Erkrankung aus (siehe unten) [36].

Die in dieser Studie herausgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede, insbesondere in den ersten 20 Lebensjahren zugunsten von männlichen Probanden, zeigen, dass nicht nur Männer möglicherweise mehr prädestiniert sind, ein „Sick Sinus Syndrome“ zu erleiden (siehe oben), sondern insbesondere auch früher erkranken. Besonders in den ersten 20 Lebensjahren trat in dieser Studie das Syndrom bei männlichen Probanden mehr als doppelt so häufig auf wie bei weiblichen Patienten, im Falle der Indexpatienten erkrankten sogar nur Männer innerhalb der ersten zwei Dekaden. Im Laufe der Untersuchung wurden männliche Probanden weitaus früher diagnostiziert. Diese Beobachtung machten Simonsen et al. Ebenfalls, in ihrer Studie wurden Frauen durchschnittlich 10 Jahre später diagnostiziert [148]. Eine weitere Ursache für das frühere Auftreten bei Männern könnte zudem die physiologischerweise niedrigere Herzfrequenz von Männern gegenüber Frauen sein, gerade bei einer

möglichen sportlichen Betätigung im jugendlichen Alter. Somit hätten Frauen durch den höheren Puls eine gewisse Toleranzzone bis eine Bradykardie auftritt, die zu den alarmierenden Symptomen führt wodurch sich eine Untersuchung anschließt und das Syndrom diagnostiziert wird. Eine frühe Diagnostik bei männlichen Probanden steht innerhalb dieser Studie dem Gegensatz einer weitaus geringeren klinischen Symptomatik gegenüber. Signifikante Unterschiede zeigten sich zum Beispiel innerhalb dieser Studie bei auftretenden Synkopen sowohl beim Gesamtkollektiv als auch bei den Indexpatienten, bei denen Frauen wesentlich häufiger betroffen waren als Männer und somit einer Diagnostik weitaus leichter zugeführt werden konnten (siehe unten) (Diagramm 3 und Diagramm 30).

Mackintosh et al. diagnostizierten neun männliche Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung zwischen 15 und 25 Jahren mit einer Sinusknotenerkrankung. Es handelte sich vorwiegend um große, athletische Patienten. Sieben befanden sich oberhalb der 90ten Größenperzentile in Bezug auf ihr Alter. Vier von insgesamt fünf Patienten, die in dieser Studie mit einem Herzschrittmachersystem therapiert werden mussten, befanden sich sogar über der 97ten Größenperzentile. Zusammenfassend kamen die Autoren zu der Erkenntnis, dass eine Sinusknotenerkrankung, besonders in jungen Jahren, doppelt so häufig bei männlichen als bei weiblichen Jugendlichen und Kindern auftrat [95]. Ector et al. studierten fünf Kinder mit strukturell gesundem Herzen und „SSS“ mit schwerer Sinusbradykardie in einem Altersbereich zwischen einem Tag und sieben Jahren. Drei waren männlich, zwei weiblichen Geschlechts. Bei einer Patientin wurde die Bradykardie intrauterin pränatal diagnostiziert. Am Tag der Geburt wurde eine fetale Bradykardie mit einer Herzfrequenz von 60/min diagnostiziert. In den folgenden Tagen stieg die Herzfrequenz auf 90/min, eine chronotrope Inkompetenz, die sich durch einen mangelnden Frequenzanstieg beim Schreien äußerte, manifestierte sich. Einige Monate später trat zudem Vorhofflimmern bei einer absoluten Arrhythmie auf. Nachts fiel die ventrikuläre Herzfrequenz auf 15 bis 45/min ab, Pausen bis 4,8 Sekunden Länge wurden aufgezeichnet. Trotz dieser massiven Befunde, war das Kind aktiv und vollkommen asymptomatisch. Die Autoren betonen zudem die Schwierigkeit der Diagnostik bei jungen Patienten, da die Sinusbradykardie meist intermittierend auftritt und sich somit einer elektrokardiographischen Untersuchung entziehen kann, besonders wenn nur ein Routine-EKG abgeleitet wird. Zudem erschwert die Unspezifität, Spannweite und Variabilität der Symptome eine Diagnose des Syndroms. Vier der fünf Patienten präsentierten sich bei Ector et al. mit neurologischen

Symptomen. Ein Junge starb sogar während der Studie plötzlich. Er wurde im Vorfeld falsch diagnostiziert und mit Antiepileptika wegen klinisch konvulsiver Synkope therapiert [45]. Auf der anderen Seite konnten Nordenberg et al. mit der Studie an zwei Zwillingsschwestern zeigen, dass das Syndrom auch bei weiblichen Kindern auftreten kann [113], hier sicherlich mit einem genetischen Hintergrund. Ebenso zeigten Isobe et al. zwei Schwestern, bei denen das „SSS“ im Alter von acht und 20 Jahren zu erstmaligen Symptomen gekommen ist. Zusätzlich konnten die Autoren hier eine familiäre Belastung herausstellen, da die Mutter der beiden Probandinnen ebenfalls erkrankt war [74]. Bower schreibt sogar, entgegengesetzt zu unseren Ergebnissen, dass das Syndrom häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt [27].

Dass es interessante Unterschiede beim Auftreten von kardialen Erkrankungen in Bezug auf das Geschlecht gibt, stellten auch Peters et al. heraus. Sie untersuchten, warum Frauen und Männer bei Herzerkrankungen nicht gleichermaßen betroffen sind. Es sind auch bei gesunden Herzen Unterschiede zu verzeichnen, was wiederum erklärt, warum Differenzen in der Schwere von kardialen Arrhythmien auftreten können. Abhängig von der klinischen Situation kann das Geschlecht entweder fördernde oder hemmende phänotypische Einflüsse haben. Diverse intrakardiale Unterschiede können für die Geschlechtsdiversitäten als Ursache in Frage kommen. So gibt es einen qualitativen und quantitativen Unterschied in der Anzahl und Struktur der kardialen Ionen-Kanäle bei Männern und Frauen. Auch die Art und Weise wie diese auf unterschiedliche Hormone, Elektrolyte und Medikamente ansprechen ist anders. Zudem hat eine Schwangerschaft Auswirkungen auf die Kanäle. Zusätzlich sind makroskopische und molekulare Unterschiede in Bezug auf die Herzgröße und Struktur zu finden. Nicht zuletzt spielt die unterschiedliche Innervation eine Rolle, die durch Hormone in unterschiedlicher Weise noch zusätzlich beeinflusst werden kann. Insbesondere beim Sinusknoten scheinen sich geschlechtsspezifische Unterschiede zu ergeben in Bezug auf die intrinsische Sinusknotenfunktion. Die verschiedenen Phasen des weiblichen Menstruationszyklus haben ebenfalls eine Auswirkung auf die Funktion des Sinusknotens. So haben Frauen interessanterweise schnellere Herzfrequenzen während der Lutealphase. Die Autoren betonen, dass Frauen, insgesamt betrachtet, eine niedrigere Inzidenz haben, kardial zu erkranken, wenn sie sich in gebärfähigem Alter befinden. Insbesondere gilt das für maligne ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod. Die Zahlen scheinen sich jedoch nach der Menopause und der Regulation der hormonellen Situation den Inzidenzen der Männer anzugleichen [118].

Sicherlich sind die Fallzahlen in den angegeben unterschiedlichen Studien nicht groß genug, um einen signifikanten Beweis aufzuzeigen, dass es sich beim „Sick Sinus Syndrome“ um eine Erkrankung handelt, die bevorzugt bei männlichen Patienten, besonders in frühem Lebensalter, auftritt. Zusammengenommen und kombiniert mit dieser Studie wird jedoch die Prädestination des Sinusknotensyndroms bei männlichen Probanden innerhalb der ersten 20 Lebensjahre verdeutlicht. Zudem scheinen weitere Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel Vorhofflimmern [118, 120, 158,], Vorhofflattern [52, 105] und AV-Block in der Kindheit und Jugend [174], Teile der Sinusknotenerkrankung zu sein und ebenfalls bevorzugt das männliche Geschlecht zu betreffen.

4.2. Diskussion der elektrokardiographischen Auswertung

4.2.1. AV-Block, Sinusknotenblock und „binodal disease“

In dieser Studie wurde gezeigt, dass knapp ein Drittel aller Patienten des Gesamtkollektivs und sogar 44 % der Probanden der Indexpatienten neben der Diagnose eines SSS eine Beeinträchtigung des Atrioventrikularknotens aufwiesen. Die geschlechtsspezifische Analyse zeigt eine deutlichere Prädestination des männlichen Geschlechts (Ratio männlich/weiblich 1,6:1) beim Gesamtkollektiv als bei den Indexpatienten (Ratio männlich/weiblich 1,2:1).

Bei knapp 20 % der Probanden des Gesamtkollektivs wurde ein Sinusknotenblock diagnostiziert. Mehr als doppelt so viele (48,3 %) waren es bei den Indexpatienten. Auch hier wird deutlich, dass Männer deutlich öfter unter der Reizleitungsstörung litten. Der Geschlechtsunterschied ist noch deutlich ausgeprägter als beim Atrioventrikularknotenblock.

13 % der Probanden des Gesamtkollektivs wiesen eine „binodal disease“ auf, 20,7 % waren es unter den Indexpatienten. Männer waren hier erneut mehr als doppelt so oft betroffen. Bei den Indexpatienten erkrankten Männer sogar fünf Mal häufiger als Frauen. Tabelle 16 veranschaulicht die Fakten für die Indexpatienten, Tabelle 25 sowie das Diagramm 12 die Fakten für das Gesamtkollektiv.

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse wird deutlich, dass nicht ausschließlich der Sinusknotenblock (SA-Block) das einzige elektrokardiographische Korrelat zur Diagnostik eines Sinusknotensyndroms sein muss. Bei fast einem Drittel der Probanden (27,3 %) des Gesamtkollektivs und sogar bei 44,8 % der Indexpatienten trat zusätzlich ein Atrioventrikulärknotenblock auf.

Schon 1968 sprach Ferrer von der Mitbeteiligung des AV-Knotens beim „SSS“. Erstmals wird hier der Begriff der „binodal disease“ gebraucht [53]. In einer weiteren Studie zeigte Ferrer, dass die atrioventrikulären Überleitungsstörungen mit ein Grund für die prolongierten Pausen nach dem Ausfall der Funktion des Sinusknotens sind, da ein pathologischer AV-Knoten als physiologischer sekundärer Schrittmacher des menschlichen Herzens nicht in der Lage ist, einen hämodynamisch ausreichenden Ersatzrhythmus zu generieren. Langsame ektope Vorhofrhythmen oder Rhythmen aus dem AV-Knoten oder tiefer liegendem Erregungsleitungsgewebe sind somit ein indirekter Marker für Sinusknotendysfunktion [56]. In einer Studie von 1980 berichtete Ferrer ähnlich wie hier, dass über 30 % der Patienten mit einem „Sick Sinus Syndrom“ ebenfalls unter einer AV-Knoten-Dysfunktion litten [55]. Kurze Zeit später wird neben dem Sinusknoten und AV-Knoten zusätzlich das HIS-Bündel mit Leitungsverzögerung als Manifestationsorgan des „SSS“ beschrieben [57]. Im Patientenkollektiv von Simonsen et al. konnte gezeigt werden, dass 12 % der Probanden zusätzlich unter einem AV-Block ersten Grades litten, 21 % hatten zudem einen Linksanterioren Hemiblock [148]. Blömer et al. konnten im eigenen Patientengut einen AV-Block I° bei 16 % der Probanden nachweisen [24].

Im Zuge des „SSS“ ist die Entwicklung eines AV-Blocks, von chronischem Vorhofflimmern oder einer systemischen Embolisation eine der hauptsächlich pathologischen Erscheinungen. Dabei kann ein auftretender AV-Block beim Sinusknotensyndrom, bei einer Analyse von Studien der Literatur, bei 8,4 % der Patienten innerhalb einer durchschnittlichen follow-up Zeit von 34,2 Monaten erwartet werden [155]. Brignole schreibt, dass atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, definiert als ein verlängertes PR-Intervall, kompletter Schenkelblock, Wenckebachrate des AV-Knotens von weniger als 120/min, verlängertes HV-Intervall und AV-Block II° und III° beim SSS nicht selten vorkommen. In eine Metaanalyse von 37 Studien konnten 300 von insgesamt 1808 Probanden (17 %) auf die oben genannten Pathologien positiv getestet werden [28]. In weiteren Literaturquellen schwanken die Zahlen von bereits im Ruhe-EKG nachweisbaren AV-Überleitungsstörungen beim „Sick Sinus Syndrome“

zwischen 10 und 50 % [22, 46, 68, 107, 127, 130]. Die eigenen Ergebnisse sind demnach hierzu konkordant.

Zudem erbrachte die statistische Analyse einen signifikant geschlechtsspezifischen Unterschied bei Probanden mit einem Sinusknotenblock im Altersbereich von 30 bis 39 Jahren im Vergleich mit den übrigen Altersgruppierungen beim Gesamtkollektiv (*p-Wert 0,033*; siehe Diagramm 13). Dies belegt eindeutig, dass Männer, wie bereits oben erwähnt, im Schnitt 20 Jahre früher diagnostiziert werden, da sie früher als Frauen die typischen elektrokardiographischen Sensationen bieten. Frauen wurden in dieser Studie deutlich später auffällig als Männer und somit auch später einer Diagnose zugeführt.

Was in dieser Studie nicht erörtert wurde und in Zukunft sicherlich von bedeutendem Interesse sein sollte, ist zu erfahren, warum eine Latenzzeit von 20 Jahren zwischen der Erstmanifestation des „SSS“ bei Männern und Frauen liegt. Eine These wurde von uns bereits weiter oben aufgestellt, wonach die grundsätzlich niedrigere Herzfrequenz der Männer zu einer geringeren „Pufferzone“ bis zum Auftreten von symptomatischer Bradykardie führt, wohingegen Frauen eine größere Herzfrequenz-Reserve haben durch eine durchschnittlich höhere Pulsfrequenz gegenüber dem männlichen Geschlecht.

4.2.2. Chronotrope Inkompetenz

Eine weitere Manifestation des „SSS“ ist die chronotrope Inkompetenz, definiert durch einen inadäquaten Herzfrequenzanstieg bei Belastungssituationen. Beim Sinusknotensyndrom kommt es zur Manifestation einer chronotropen Inkompetenz durch die Beeinträchtigung des Sinusknotens oder dem Ersatzschrittmacher bei Ausfall der Sinusknotenfunktion durch Block oder Arrest. Zudem kann sie auch auftreten, wenn der AV-Knoten nicht in der Lage ist, bei auftretendem Vorhofflimmern und pathologischem supraventrikulärem Schrittmacherzentrum eine Regulation der Herzfrequenz zu erreichen [63].

In unserem Patientengut lagen bei 23 Patienten des Gesamtkollektivs Daten zur chronotropen Inkompetenz vor, bei 52,3 % der Probanden wurde diese nachgewiesen. In der Gruppe der 29 Indexpatienten zeigte sich nur in 17,2 % eine chronotrope Inkompetenz. Auch hier ist ein Trend zum männlichen Geschlecht deutlich. Im Gesamtkollektiv erkrankten Männer rund 1,7 Mal häufiger, unter den Indexpatienten

sogar vier Mal häufiger als Frauen (Tabelle 16 und Diagramm 14). Der deutliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen des Gesamtkollektivs und der Indexpatienten zeigt, dass eine chronotrope Inkompetenz eher nicht zu der Entität zu rechnen ist, die zu einer Diagnose des „SSS“ maßgeblich beiträgt. Sie tritt eher neben den anderen Entitäten des „SSS“ addierend auf, führt aber nicht durch eine deutliche Symptomatik zu einer Diagnose des Syndroms. Bei der genaueren Betrachtung des Alters zeigte sich ebenfalls eine annähernd homogene Situation unter den Probanden des Gesamtkollektivs. Es scheint kein besonderes Alter zu geben, in dem Patienten mit einer Sinusknotenerkrankung besonders von einer chronotropen Inkompetenz betroffen sind. Insbesondere bei Männern scheint sie sowohl im Gesamtkollektiv als auch unter den Indexpatienten in jeder Alterslage vorkommen zu können. Bei Frauen ist ein leichter Trend zum mittleren bis höheren Alter (40 bis 69 Jahre) erkennbar. Hierbei muss jedoch diskutiert werden, ob dies nicht ebenfalls durch das spätere Erkrankungsalter bei weiblichen Probanden bedingt ist.

Zudem haben wir innerhalb der Studie besonders auf das Auftreten einer chronotropen Inkompetenz beim AV-Block, Sinusknotenblock und der „binodal disease“ geachtet. Für das Gesamtkollektiv veranschaulicht Diagramm 15 die Zahlen, bei den Indexpatienten die Tabellen 18 und 19 auf. Im Gesamtkollektiv entfiel die höchste Inzidenz einer chronotropen Inkompetenz auf die Gruppe der Probanden mit der „binodal disease“. Jedoch ist mit jeweils einem Drittel erkrankter Patienten bei einem AV-Block und Sinusknotenblock der Unterschied nicht signifikant. Als Ursache der höheren Inzidenz einer chronotropen Inkompetenz bei Probanden mit einer „binodal disease“ könnte eine Progredienz des „SSS“ diskutiert werden. Scheinbar steigt die Anzahl der Fälle mit einem inadäquaten Herzfrequenzanstieg mit der Summe der beeinträchtigten Reizleitungsgewebe. Dies würde eventuell auch das spätere Auftreten der chronotropen Inkompetenz bei Frauen erklären.

Die Geschlechtsverteilung bei einer Komorbidität von chronotroper Inkompetenz und einem AV-Block auf der einen Seite und einem Sinusknotenblock und einer „binodal disease“ auf der anderen Seite beim Gesamtkollektiv, ist invers (Diagramm 15). Es erkranken scheinbar mehr Frauen als Männer an einer chronotropen Inkompetenz bei zu Grunde liegendem AV-Block (Ratio männlich/weiblich = 0,75:1). Beim Sinusknotenblock und der Kombination beider Reizleitungsstörungen ist die Geschlechtsverteilung wieder eindeutig. Hier beträgt die Ratio männlich/weiblich für den SA-Block 4:1 beziehungsweise 3:1 für die „binodal disease“.

Bei den Indexpatienten erkranken homogen je 50 % Frauen und Männer an einer chronotropen Inkompetenz bei zu Grunde liegendem AV-Block. Deutlich anders ist die Verteilung bei Komorbidität von Sinusknotenblock und chronotroper Inkompetenz, da hier vier Mal mehr Männer erkranken (Tabelle 18).

Ein Belastungs-EKG ist sicherlich nicht das alleinige Untersuchungsinstrument um einen inadäquaten Frequenzanstieg zu diagnostizieren. Es dient aber dazu, die physiologische, vagal bedingte Sinusbradykardie, zum Beispiel bei Ausdauersportlern, von einer chronotropen Inkompetenz beim „SSS“ abzugrenzen. Beim Sportler kommt es zu einer adäquaten Zunahme der Herzfrequenz analog zur Belastungsstufe [42, 46]. Dieser Anstieg bleibt bei einem Teil der Probanden mit einem kranken Sinusknoten aus, bedingt durch die gestörte Sinusknotenfunktion. In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass dieses Phänomen als eine Manifestationsform bei über der Hälfte der Probanden des Gesamtkollektivs zu beobachten gewesen ist und somit ein charakteristisches Diagnosekriterium des „Sick Sinus Syndrome“ darstellen kann, aber nicht muss (siehe Indexpatienten). Zudem scheint in unserem Patientengut die Inzidenz einer chronotropen Inkompetenz mit Progredienz der Erkrankung eines Sinusknotensyndroms zu zunehmen. Einige Literaturquellen äußern sich kritisch zur Diagnose der chronotropen Inkompetenz im Zusammenhang mit einem „SSS“. Keinesfalls dürfe allein durch die Manifestation einer chronotropen Inkompetenz die Diagnose eines kranken Sinusknotens gefällt werden. Agruss et al. beschreiben Fälle von älteren Patienten, welche unter einer asymptomatischen Sinusbradykardie litten. Andere strukturelle Herzerkrankungen und weitere Beeinträchtigungen des Sinusknotens wurden ausgeschlossen. Unter Belastungssituationen kam es im Vergleich zu einer normofrequenten, gleichaltrigen Kontrollgruppe zu einem signifikant geringeren Herzfrequenzanstieg. In beiden Gruppen gab es keinen Unterschied im Herzminutenvolumen. In der Bradykardie-Gruppe wurde das HMV insbesondere durch das erhöhte Schlagvolumen gesteigert, in der gesunden Kontroll-Gruppe durch die Steigerung der Herzfrequenz [4]. Blömer et al. untersuchten sieben Patienten mit „SSS“ auf das Auftreten von chronotroper Inkompetenz. Diese trat nur bei einem Probanden auf (14 %) [24]. Lukl et al. studierten in einer prospektiven Studie die Inzidenz von chronotroper Inkompetenz bei 211 Probanden durch Belastungstest, bei denen in primärer oder sekundärer Indikation ein Herzschrittmachersystem implantiert worden ist. In diesem Patientengut hatten 112 (53 %) einen AV-Block 2° oder 3°, 63 (30 %) ein „Sick Sinus Syndrome“ und 36 (17 %) hatten chronisches Vorhofflimmern.

Insgesamt 42 % der Probanden dieses Patientenkollektivs wiesen einen inadäquaten Herzfrequenzanstieg auf. Eine signifikant höhere Inzidenz konnte bei Probanden mit chronischem Vorhofflimmern (67 %, p-Wert < 0,0005) und bei Patienten mit „SSS“ (49 %, p-Wert < 0,012) im Vergleich zu Probanden mit AV-Block (30 %) erhoben werden. Die Autoren betonen, dass eine chronotrope Inkompetenz eine häufige Diagnose unter Patienten mit einem implantierten Herzschrittmachersystem ist [94].

Innerhalb dieser Studie untersuchten wir ebenfalls das Auftreten von chronotroper Inkompetenz bei Patienten mit einem Sinusarrest mit Pausen. Acht von 24 Probanden mit Sinusarrest im Gesamtkollektiv (33,3 %) wiesen ebenfalls eine chronotrope Inkompetenz auf. Auch hier zeigte sich die typische Geschlechtskonstellation, 75 % der Probanden waren dabei männlich (Diagramm 16, Tabelle 26). Insgesamt scheint sich, in Bezug auf die Geschlechtsverteilung, der Trend zum männlichen Geschlecht auch bei der chronotropen Inkompetenz bei zu Grunde liegendem „SSS“ zu bestätigen.

4.2.3. Bradykardie

Das Sinusknotensyndrom entsteht durch eine Störung in der Impulsbildung oder Impulsüberleitung vom Sinusknoten auf das Vorhofmyokard. Häufig ist es assoziiert mit einer AV-Überleitungsstörung. Die wesentliche elektrokardiographische Manifestation des „Sick Sinus Syndrome“ ist die intermittierende oder dauerhafte Bradykardie [135]. Von allen anderen elektrokardiographischen Manifestationen ist die schwere, persistierende und anderweitig nicht zu erklärende Sinusbradykardie das häufigste Erscheinungsbild des Sinusknotensyndroms [12, 42, 46, 54, 68, 107, 127, 130, 146]. Ferrer betonte bereits 1968, dass die frühe Manifestation eines Sinusknotensyndroms eine schwere, persistierende und unerwartete Sinusbradykardie ist. Dies zeigt ein frühes Stadium der Erkrankung an [53]. Bigger und Reiffel schreiben, dass die Sinusbradykardie beim kranken Sinusknoten meist intrinsischer Natur ist. Dabei kann die Schwere der Bradykardie so ausgeprägt sein, dass minimale Herzfrequenzen zwischen 15 und 40/min diagnostizierbar sein können, wenn Ersatzrhythmen nicht suffizient sind [20]. Eine moderate Bradykardie für sich genommen, bei einer Herzfrequenz zwischen 50 und 60/min, manchmal auch noch geringer, kann auch bei gesunden Menschen in Ruhephasen und während des Schlafes auftreten und damit ein „SSS“ nicht beweisen oder eine herabgesetzte

Sinusknotenfunktion bedeuten [4]. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie bei erwachsenen Probanden der Grenzwert einer Bradykardie auf 50/min gesetzt (WHO Definition).

Bei mehr als der Hälfte der Probanden des Gesamtkollektivs dieser Studie konnte eine manifeste Sinusbradykardie detektiert werden. Männer sind doppelt so häufig betroffen gewesen wie Frauen. Unter den 29 Probanden der Indexpatienten boten sogar 22 (75,9 %) eine Bradykardie, Männer waren 2,6 Mal häufiger betroffen als Frauen. In der Gruppe der Indexpatienten konnten wir einen tendenziell geschlechtsspezifischen Unterschied ($p = 0,071$) herausstellen (Diagramm 2, Tabelle 16). Kein anderer elektrokardiographischer Parameter dieser Studie trat häufiger in der Indexpatientengruppe auf.

Der maximale Peak der Erkrankungshäufigkeit, bezogen auf die acht bekannten Altersgruppen, zeigt sich bei männlichen Probanden im Gesamtkollektiv erneut in der Alterskategorie der 10- bis 19-jährigen mit 30 % der männlichen Probanden (Diagramm 19). Der nächst größere Ausschlag konnte im ersten Dezennium verzeichnet werden (17 % der männlichen Patienten). Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei den weiblichen Probanden ein anderes Verteilungsmuster. Die Bradykardie scheint hier weitaus weniger stark an das Auftreten innerhalb einer bestimmten Altersgruppe gebunden zu sein. Sehr homogen verteilen sich die Fälle im Gesamtkollektiv über die gesamte Altersspannweite. Zudem ist, entgegengesetzt zu den Männern, ein Trend zum mittleren bis höheren Lebensalter festzustellen. Der maximale Peak von 27 % konnte im Alter von 40 bis 49 Jahren, der zweitgrößte mit 20 % im 6. Dezennium detektiert werden. Geschlechtsspezifisch setzt sich hiermit der angezeigte Trend, dass Männer am „SSS“ häufiger erkranken und auch weitaus frühere Manifestationen des Syndroms erfahren, weiter fort. Analog zu den oben gezeigten Ergebnissen zeigt sich wieder eine Konzentration auf das 2. Dezennium. Zudem sollte, wie schon oben erwähnt, eine sportliche Ursache im Bereich der 0 bis 9-jährigen Probanden eher keine Rolle spielen. Bei trainierten Athleten ist die Sinusbradykardie eine physiologische Situation ohne jeglichen Krankheitswert. Nicht selten kann es zu Herzfrequenzen von 40 bis 50/min kommen, im Schlaf sogar noch geringer, bis 30 bis 40/min. Ursache hierfür ist dann keine Sinusknotenerkrankung, sondern der erhöhte vagale Tonus. Auf der anderen Seite ist eine registrierte deutliche Sinusbradykardie mit einer Frequenz von unter 40/min, besonders bei Persistenz und geringer tageszeitlicher Fluktuation, ein deutlicher Hinweis für ein Sinusknotensyndrom [16]. Ebenfalls muss eine medikamentöse Ursache

der Bradykardie, zum Beispiel durch Digitalis und β -Rezeptoren-Blockade, ausgeschlossen werden. Dies wird in der vorliegenden Studie durch eine gezielte Medikamentenanamnese erreicht.

Ein Myokardinfarkt, insbesondere ein Hinterwandinfarkt, sollte ebenfalls ausgeschlossen werden. Hier kann es zu einer Sinusbradykardie kommen, die aber nicht dem Sinusknotensyndrom zugerechnet werden darf. Es handelt sich dabei meist um eine funktionelle vorübergehende Störung der Sinusknotenfunktion [75, 126, 127]. In der vorliegenden Studie wurden aus diesem Grund nur Patienten in das Kollektiv eingeschlossen, bei denen eine koronare Herzkrankheit und ein aufgetretener Myokardinfarkt ausgeschlossen worden sind.

Bei den weiblichen Probanden der vorliegenden Studie setzt sich in Bezug auf die Bradykardie ebenfalls der angezeigte Trend fort, der schon weiter oben bei anderen Manifestationsformen des Syndroms aufgezeigt werden konnte. Wieder erkrankten Frauen, hier in Bezug auf die Bradykardie im Gesamtkollektiv, durchschnittlich 20 bis 30 Jahre später. Vergleicht man die Daten mit dem Auftreten der Reizleitungsstörungen (AV-Block, Sinusknotenblock und deren Kombination) bei Frauen, so liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter an einer Bradykardie sogar noch etwas höher. In der Gruppe der Indexpatienten zeigte sich der gleiche Trend.

Ferrer wies, wie oben erwähnt, darauf hin, dass es sich bei der Bradykardie um eine frühe Erscheinungsform des Syndroms handelt [53]. Im Bereich der männlichen Probanden würde dies durch die Daten der vorliegenden Studie verifiziert werden. Die Bradykardie tritt ebenso früh auf, wie die Reizleitungsstörungen des AV-Blocks, Sinusknotenblocks und deren Kombination. Auf der Seite der weiblichen Probanden muss diskutiert werden, ob die Bradykardie, in Anbetracht der Datenlage dieser Studie, wirklich zu den frühen Manifestationsformen des Syndroms gerechnet werden kann, da AV-Block, Sinusknotenblock und die „binodal disease“ durchschnittlich ein Dezennium früher detektiert werden konnte. Es wird deutlich, dass es einen engen Zusammenhang zwischen den typischen Reizleitungsstörungen des „SSS“ und dem Auftreten der Bradykardie gibt. Am deutlichsten wird die Korrelation hier beim AV-Block. Die Geschlechtsverteilung zeigt analog zu den vorangegangenen Ergebnissen die gleiche Situation. Wesentlich mehr Männer erlitten eine Bradykardie. Hier ist der Unterschied beim Sinusknotenblock (5:1) und bei der „binodal disease“ (4:1) am deutlichsten im Bereich des Gesamtkollektivs, unter den Indexpatienten bot sich mit einem Unterschied von 9:0 ein klares signifikantes Bild bei Bradykardie und Sinusknotenblock.

Von besonderem Interesse war zudem das Manifestationsalter, in dem es bei den vorliegenden Reizleitungsstörungen zur Bradykardie gekommen ist. Bei der Komorbidität von AV-Block und Bradykardie zeigte sich erneut die Situation, wonach im Gesamtkollektiv Männer wesentlich eher erkrankten als Frauen. 45 % der männlichen Probanden konzentrierten sich erneut auf das zweite Dezennium zwischen 10 und 19 Jahren. 18 % entfielen auf den Altersbereich der 0 bis 9-jährigen. Zudem ist zu betonen, dass im mittleren Altersbereich zwischen 40 und 59 Jahren keine Fälle registriert werden konnten. Einen zweiten Erkrankungsgipfel zeigte sich im 7. Dezennium mit erneut 18 % der Probanden. Bei den weiblichen Patienten zeigte sich ein umgekehrtes Bild. Mit Ausnahme von 14 % der Probanden, die auf das erste Dezennium entfielen, wurde im frühen Altersbereich der 10 bis 30-jährigen kein Fall gefunden. Die Fälle konzentrieren sich hier auf das mittlere Lebensalter von 40 bis 49 Jahren mit 43 % der weiblichen Probanden. Innerhalb dieser Altersgruppe kam es geschlechtsspezifisch im Vergleich zu den anderen sieben Alterskategorien zu einem signifikanten Unterschied ($p = 0,043$) (Diagramm 21).

Im Bereich der Komorbidität von Sinusknotenblock und Bradykardie wurde die Tendenz zum männlichen Geschlecht erneut eindrucksvoll verdeutlicht (Ratio männlich/weiblich 5:1 beim Gesamtkollektiv und 9:0 bei den Indexpatienten). In Bezug auf das Alter bei Manifestation war die Situation unter den Männern etwas ausgeglichener als noch bei der Kombination AV-Block und Bradykardie. Prozentual wurden im Gesamtkollektiv erneut die meisten Patienten im 2. Dezennium erfasst (30 %). Über das mittlere Lebensalter wurden weniger Patienten detektiert, einen 2. Erkrankungsgipfel scheint es im höheren Alter zu geben, 20 % der Probanden befanden sich im Alter zwischen 60 und 69 Jahren. Die niedrige Anzahl an weiblichen Probanden lässt es hier nur zu, einen Trend anzugeben. Eine Häufung erfolgte, wie schon beim AV-Block und Bradykardie, im mittleren Lebensalter.

Im Vergleich zur Komorbidität Bradykardie und Sinusknotenblock zeigt sich bei der „binodal disease“ und einer zusätzlichen Bradykardie im Gesamtkollektiv wieder ein eindeutiges Ergebnis auf der männlichen Seite der Patienten, ähnlich wie beim AV-Block und Bradykardie. 50 % der Männer befanden sich innerhalb der Altersgruppe der 10 bis 19-jährigen. Der zweite Erkrankungs-Peak befand sich wieder im 7. Dezennium. Auf der Seite der Frauen zeigte sich das gleiche Bild.

Zusammenfassend zum Bereich der Bradykardie kann anhand der Daten der vorliegenden Studie gesagt werden, dass bevorzugt Männer betroffen sind. Zudem

manifestiert sich die Bradykardie bei Frauen in einem potentiellen Erkrankungsfall deutlich später, im Durchschnitt zwischen 20 und 30 Jahren. Dies ist sicherlich auf den insgesamt späteren Erkrankungszeitpunkt der weiblichen Patienten zurückzuführen. Von besonderem Interesse sollte die Beachtung einer Bradykardie sein, wenn sie bei Indexpatienten mit dem Verdacht auf ein Sinusknotensyndrom erhoben wird. Fast 90 % der Patienten in unserem Patientenkollektiv boten als Indexpatient eine Bradykardie. Männer sind häufiger betroffen und gezielt sollten Routineuntersuchungen im Fokus stehen.

4.2.4. Schenkelblock

Ferrer beschreibt 1982, dass neben dem Sinusknoten und AV-Knoten als erkranktes Reizleitungsgewebe beim Sinusknotensyndrom auch in einigen Fällen das His-Bündel betroffen sein kann [57]. Rosen et al. betonen, dass bei Patienten mit registriertem Sinusknotensyndrom hiermit assoziierte Funktionsstörungen des Erregungsleitungsgewebe auftreten können. Zudem kann es zu einer generalisierten Beeinträchtigung aller involvierten sekundären Herzschrittmacherzentren des Herzens kommen [129].

Der Anteil an Probanden mit „SSS“ und Schenkelblockierung betrug 9,1 % (sieben von 77 Patienten) im Gesamtkollektiv. Alle Probanden waren männlichen Geschlechts. Hier zeigte sich nach statistischen Messungen ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum weiblichen Geschlecht und den nicht an einem Schenkelblock erkrankten Probanden, der *p-Wert betrug 0,018* (Diagramm 22). Ein Blick auf die Verteilung der männlichen Probanden auf die Altersgruppen lässt erneut die Konzentration vorwiegend auf das junge Lebensalter erkennen. 43 % der Probanden befanden sich im Alter zwischen 10 und 19 Jahren. Auch der zweite Erkrankungsgipfel im 7. Dezennium mit 29 % der Patienten fällt hier erneut ins Gewicht.

Beim gleichzeitigen Auftreten von Schenkelblock und AV-Block zeigt sich das gleiche Bild. Ein leichter Trend zum Erkrankungsgipfel im Alter zeigt sich beim Sinusknotenblock und der „binodal disease“ in Kombination mit einem Schenkelblock, da hier eine größere Zahl an Probanden bevorzugt im 7. Dezennium erkrankt ist, jeweils 66 %.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass ein Schenkelblock in Kombination mit einem SSS eher selten ist. Jeder 10. Proband litt unter dieser elektrokardiographischen

Entität innerhalb des Gesamtkollektivs. Es wird deutlich, dass das Sinusknotensyndrom nicht nur auf Funktionseinschränkungen des Sinus- und AV-Knotens beschränkt sein muss, sondern auch in der Lage ist, weiter distal liegendes Erregungsleitungsgewebe zu befallen (z.B. mit HV-Intervallverlängerung). Es sollte somit sensibel auf einen potentiell bestehenden Schenkelblock bei der Diagnose des Syndroms geachtet werden, da eventuell therapeutische Konsequenzen anstehen. Diskutiert werden muss, ob es sich tatsächlich um eine späte Manifestationsform der Sinusknotenerkrankung handelt, oder ob nicht eventuell, insbesondere bei einem genetischen Geschehen, eine nahezu simultane Beeinträchtigung jeglichen Reizleitungsgewebes des Herzens stattfindet. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie unterstützen diese Aussage bei singulär vorliegendem Schenkelblock und bei einem Schenkelblock in Kombination mit einem AV-Block eher nicht. Hier ist eine große Anzahl an erkrankten Probanden innerhalb der frühen Altersgruppen zu verzeichnen gewesen, wobei sich aber ein 2. Erkrankungsgipfel in hohem Alter bereits abzeichnete. Bei den Patienten im 2. Erkrankungsgipfel könnte es sich um die Probanden handeln, bei denen der Schenkelblock nach einer längeren Latenzphase des „SSS“ in Erscheinung tritt. Die Hypothese, dass es sich um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Syndroms handelt, wird durch einen Teil der Daten der vorliegenden Studie jedoch auch gestützt, insbesondere bei der Kombination von Schenkelblock und Sinusknotenblock sowie der „binodal disease“. Hier erkrankten die Probanden vorwiegend in höherem Alter.

Eindeutig gezeigt werden konnte jedoch innerhalb der vorliegenden Studie, dass sich der Schenkelblock bei zu Grunde liegender Sinusknotenerkrankung sehr deutlich auf männliche Probanden konzentriert hat, da keine Frauen darunter zu leiden hatten. Bislang gibt es keinerlei ähnliche Vergleiche in der Literatur in Bezug auf diese Geschlechtsspezifität in Bezug auf einen auftretenden Schenkelblock beim Sinusknotensyndrom.

4.2.5. Sinusarrest mit Pausen

Innerhalb der vorliegenden Studie konnte bei 24 von 77 Probanden des Gesamtkollektivs (31,2 %) der Nachweis eines Sinusarrestes erbracht werden (Diagramm 24). Auch hier wird erneut die Dominanz des männlichen Geschlechts deutlich (Ratio männlich/weiblich 2:1).

Es wird deutlich, dass bei männlichen Probanden im Vergleich zu den oben beschriebenen Entitäten, bei denen eine meist sehr deutliche Häufung auf ein bestimmtes Alter statt gefunden hatte, hier eine relativ homogene Verteilung über das gesamte Altersspektrum erfolgte (Diagramm 25). Zwar konnte der größte Erkrankungsgipfel erneut bei den 10 bis 19-jährigen Probanden verbucht werden (25 %), jedoch zeigte sich der zweitgrößte Peak im 4. Dezennium (19 %). In den übrigen Altersgruppen kam es zu einer gleichmäßigen Verteilung der Patienten. Diese Daten zeigen, dass sich ein Sinusarrest scheinbar in jedem Alter bei einem SSS manifestieren kann. Das Auftreten ist nicht an ein bestimmtes Alter gebunden und offensichtlich auch nicht an ein bestimmtes Stadium der Erkrankung.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den weiblichen Probanden ein ähnliches Bild, wie es bei den oben genannten Entitäten des AV-Blocks, Sinusknotenblocks, der „binodal disease“ oder der Bradykardie auf männlicher Seite auftrat: Die Fälle von Sinusarrest konzentrieren sich auf ein bestimmtes Alter (Diagramm 25). Der größte Peak war mit 38 % der Probanden unter den 30 bis 39-jährigen Frauen zu verzeichnen. Zudem scheint der Sinusarrest bevorzugt bei jüngeren Probandinnen aufzutreten, auf die Altersgruppen der 0- bis 9-jährigen und 20 bis 29-jährigen entfielen jeweils 25 % der Patientinnen.

Die Ergebnisse zeigen ein umgekehrtes Bild zu den vorangegangenen Befunden. Obwohl Männer früher erkranken und früher diagnostiziert werden, kann scheinbar ein Sinusarrest bei Männern ohne eine spezifische Altershäufung auftreten. Der leichte Trend zum 2. Dezennium konnte aber dennoch detektiert werden. Auf der anderen Seite scheint es sich bei den weiblichen Probanden beim Sinusarrest um eine Manifestation zu handeln, die bereits in jüngeren Jahren auftritt, obwohl Frauen mit einem „SSS“ anhand der Daten der vorliegenden Studie im Schnitt 20 Jahre später manifest erkranken. Somit tritt ein Sinusarrest bei Frauen zusammen mit dem Erkrankungsbeginn in Erscheinung, eventuell sogar einige Zeit früher. Dies bedeutet einen besonderen Stellenwert in der Frühdiagnostik des Syndroms beim weiblichen Geschlecht durch die Detektion eines Sinusarrests, zum Beispiel durch konsequente LZ-EKG-Registrierungen. Diskutiert werden kann hier, ob der Sinusarrest somit bei weiblichen Probanden, mit dem Verdacht auf ein Sinusknotensyndrom, eine Frühsymptom darstellt. Bei Männern kann es sich im Gegensatz eher nicht um ein Frühsymptom handeln, vielmehr scheint ein Sinusarrest im Laufe des Syndroms bei männlichen Probanden ohne Konzentration auf ein Krankheitsstadium oder ein bestimmtes Alter

aufzutreten. In der Diagnostik des Syndroms kann man bei Männern somit nicht auf eine erleichterte Detektion durch ein Frühsymptom in Form eines Sinusarrests hoffen.

Bei zwei Patienten des Kollektivs dieser Studie trat ein Sinusarrest mit beeindruckend langen Pausen auf. Bei der ersten Probandin traten im Alter von 47 Jahren erstmal rezidivierende Synkopen unklarer Genese auf. Dies führte zur Implantation eines Event-Rekorders. Bei der Auswertung der Befunde zeigte sich ein Sinusarrest mit Pausen bis zu 7 Sekunden Länge. Die Patientin wurde erst 13 Jahre später mit einem Herzschrittmachersystem versorgt. Bis zu diesem Zeitpunkt litt sie häufig unter Präsynkopen und Synkopen. Außer dem Sinusarrest mit Pausen in deutlicher Länge und einer chronotropen Inkompetenz bei Belastungssituationen konnte bei der Probandin keine weitere Manifestationsform des Sinusknotensyndroms detektiert werden. Auch anhand dieser Patientin wird deutlich, dass bei Probandinnen das Syndrom scheinbar später in Erscheinung tritt. Symptomatisch wurde sie erst mit 47 Jahren. Zudem trat bis zu der Schrittmacherimplantation im Alter von 61 Jahren kein AV- und Sinusknotenblock auf. Dies würde die Hypothese stützen, dass es sich bei einem Sinusarrest bei weiblichen Patienten um ein Frühsymptom handeln kann.

Beim zweiten Probanden handelt es sich um einen 35-jährigen männlichen Patienten, bei dem bereits im Jugendalter rezidivierende Synkopen auftraten. Bei der klinischen Untersuchung imponierte ein Sinusarrest mit 14 Sekunden Dauer. Der Patient litt unter keinen weiteren Manifestationsformen des Sinusknotensyndroms. Innerhalb seiner Familie starb ein Bruder mit 24 Jahren an einer kardialen Ursache, bei einem älteren Bruder traten ebenfalls Synkopen auf. Die Tochter des Probanden leidet unter Synkopen aus kardialer Ursache, weshalb wir von einer genetischen Ursache mit familiärer Häufung ausgehen.

Bei zu Grunde liegendem AV-Block konnte bei 11 von 21 (52,4 %) Patienten zusätzlich die Diagnose eines Sinusarrestes erhoben werden (Ratio männlich/weiblich 2,6:1). Patienten, bei denen bereits ein Sinusknotenblock diagnostiziert worden war, litten in jedem Fall (15 von 15 Probanden) ebenfalls unter einem Sinusarrest mit Pausen (Ratio männlich/weiblich 2,75:1). Ähnlich verhielt es sich bei den Probanden mit einer „binodal disease“. Jeder der 10 Patienten mit dieser Erkrankungskombination litt zusätzlich auch unter einem Sinusarrest mit Pausen (Ratio männlich/weiblich 2,3:1) (Diagramm 26). Von weiterem Interesse war die Altersverteilung der Probanden bei den gerade genannten Entitäten im Zusammenhang mit einem Sinusarrest. Hier zeigte sich das bekannte Bild. 50 % der männlichen Probanden entfielen bei Sinusarrest in

Kombination mit einem AV-Block auf die Alterskategorie der 10 bis 19-jährigen, 66,7 % der Patientinnen auf das mittlere Lebensalter und damit auf das 4. Dezennium. Hier konnten wir einen tendenziell geschlechtsspezifischen Unterschied ($p = 0,055$) in der Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen herausstellen (Diagramm 28). Auf der männlichen Seite war ein Trend zu einem zweiten Erkrankungsgipfel im 7. Dezennium (25 % der Probanden) erkennbar. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei den weiblichen Probanden eine Konzentration auf das mittlere Lebensalter, da hier die meisten Erkrankten auftraten. 75 % der Probandinnen befanden sich im Alter zwischen 30 und 39 Jahren. Vergleicht man die beiden Geschlechter in Bezug auf das Manifestationsalter bei zu Grunde liegendem Sinusknotenblock und auftretendem Sinusarrest statistisch, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Gegensatz zu den übrigen Altersgruppen ($p = 0,033$; Diagramm 27). Bei der Betrachtung der „binodal disease“ in Kombination mit einem Sinusarrest kommt es zu einem ähnlichen Ergebnis wie schon beim AV-Block in Kombination mit dem Sinusarrest (siehe oben). Auf der männlichen Seite zeichnete sich der Trend zu den jüngeren Patienten ab (43 % der Probanden in der Alterskategorie der 10- bis 19-jährigen), auf der Seite der weiblichen Patienten das Auftreten der Manifestation 20 Jahre später (66,7 % der Probandinnen im 4. Dezennium). Ein tendenziell geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,067$) zeigte sich erneut in der Gruppe der 30 bis 39-jährigen Probanden.

Zusammenfassend scheint es, anhand der Datenlage der vorliegenden Studie gesehen, zu einem zweigeteilten Bild bei der Komorbidität der Reizleitungsstörungen und dem Sinusarrest zu kommen. Sowohl beim Sinusarrest allgemein als auch in Kombination mit einem Sinusknotenblock zeigt sich auf der männlichen Seite die weite Altersspannbreite mit nur einer leichten Tendenz zum jüngeren Alter. Bei den weiblichen Probanden kommt es im Gegensatz dazu bei jeder Entität zu einer Konzentration im mittleren Lebensalter (30 bis 39 Jahre). Beim Sinusknotenblock in Kombination mit einem Sinusarrest kommt es im 4. Dezennium sogar zu einem signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied. Hingegen zeigt sich bei der Komorbidität von AV-Block und „binodal disease“ mit einem Sinusarrest das aus vorangegangenen Untersuchungen bei anderen Entitäten gezeigte Bild der Dominanz der männlichen Probanden in Bezug auf die jüngeren Altersklassen. Festzuhalten bleibt also, dass gerade weibliche Probanden mit einem zu Grunde liegenden Sinusarrest in der Krankengeschichte bei gesichertem Sinusknotensyndrom ein erhöhtes Risiko haben, im mittleren Alter zu erkranken.

Studiert man die Literatur, wird jedoch der Sinusarrest mit längeren Pausen keinesfalls als Frühsymptom angesehen. Prolongierte Sinuspausen, insbesondere ohne einen erhöhten vagalen Tonus, Sinusknotenblock oder langsame ektope „Rescue-Rhythmen“, werden normalerweise als pathologisch angesehen, sind zudem Anzeichen dafür, dass sich die Krankheit in einem fortgeschrittenen Stadium befindet und ein Hinweis für ein schlechtes outcome des „Sick Sinus Syndrome“ [10, 91]. Moss et al. stellten fest, dass unter den 74 untersuchten Fällen in ihrem Krankengut bei 19 % ein intermittierender Sinusarrest oder Sinusknotenblock auftrat [103]. Bei Rubenstein et al. wurden 56 Fälle von SSS untersucht. Bei 15 Probanden (27 %) traten neben der Bradykardie bradykarde Rhythmusstörungen in Form von Sinusarrest oder Sinusknotenblock mit oder ohne Ersatzrhythmen auf [130]. Bei Blömer et al. traten die gleichen Manifestationen, wie eben bei Rubenstein et al. beschrieben, in 37 von 63 Fällen (59 %) auf [24]. Nordenberg et al. beschreiben die natürliche Verlaufsform des Syndroms anhand von zwei Geschwistern. Als erste Manifestation trat im Alter von sieben Jahren eine Bradykardie in Erscheinung. Die nächste Phase schloss sich in Form von Perioden aus Sinusarrest und variablen Ersatzrhythmen an. Die Progression von einem frühen Stadium der Erkrankung mit Bradykardien bis zu einem fortgeschrittenen Verlauf mit kurzen Phasen von Sinusarrest dauerte bei dem Mädchen des Patientenkollektivs fünf Jahre [113]. Ferrer deutete an, dass bei der Sinusknotenerkrankung der Sinusknoten über einen längeren Zeitraum von 5 bis 10 Jahren langsam funktionslos wird. Während dieser Zeit treten die unterschiedlichen elektrokardiographischen Manifestationen des Syndroms in Erscheinung [54]. In den frühen Stadien der Erkrankung zeigt sich beim Sinusknoten eine langsame Funktionseinschränkung mit Sinusarrest durch Beeinträchtigung der P-Zellen. Sinusblock entsteht später, sekundär zur Erkrankung der perinodalen Zellen, wodurch eine Übertragung der Impulse aus dem Sinusknoten auf das Vorhofmyokard unmöglich wird. Weitere Progression des Syndroms führt zu einer periodischen Einstellung jeglicher Funktionalität mit dem Verlust der Ersatzrhythmen aus dem Vorhof oder dem AV-Knoten. Langsame Vorhofrhythmen führen meist zu junktionalen Ersatzrhythmen, können aber auch zum Vorhofflimmern führen [57].

In welcher Phase sich der Sinusarrest maßgeblich manifestiert, bleibt weiterhin einer Diskussion würdig. Die vorliegende Studie zeigt aber deutlich, dass der Sinusarrest als ein Frühsymptom insbesondere beim weiblichen Geschlecht bevorzugt auftrat.

4.2.6. Vorhofflattern und Vorhofflimmern

Dass es sich beim Vorhofflimmern um die sekundäre Erscheinung eines kranken Sinusknoten handeln kann, war schon früh bekannt. So wurde in mehreren Fällen nach einer elektrischen Kardioversion von chronischem Vorhofflimmern das Auftreten von Sinusknotendysfunktion beschrieben. Dies lieferte Lown den ersten Hinweis, um von einem „Sick Sinus Syndrome“ zu sprechen und er schloss daraus, dass die zu Grunde liegende Ursache in einer gestörten sinuatrialen Funktion zu suchen sei [93]. Die Sinusknotendysfunktion bei Sinusknotenerkrankungen mit sekundär aufgetretenem Vorhofflimmern war seit der Einführung der Elektrokardioversion von Vorhofflimmern relativ gefürchtet, da es hiernach zu bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen kam, die zunächst nicht gedeutet werden konnten, da man den Zusammenhang zwischen dem kranken Sinusknoten und dem sich daraus resultierenden Vorhofflimmern noch nicht kannte [24]. Neben dem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, welches eine häufige Erscheinung bei Patienten mit einem kranken Sinusknoten ist, bei dem langsame Sinusrhythmen sich mit Tachyarrhythmien auf supraventrikulärer Ebene abwechseln, kommt es insbesondere auch zum Vorhofflimmern, betonen Rodriguez et al. Eine wichtige Erscheinung bei Probanden mit Vorhofflimmern ist demnach die deutliche Sinusknotensuppression und Funktionsbeeinträchtigung der distal gelegenen Schrittmacherzentren, wobei es sich meist um einen selbst limitierenden Prozess handelt, da die Tachyarrhythmia absoluta durch den Sinusknoten selbst terminiert wird [125]. Ferrer beschreibt sehr genau die Pathogenese von Vorhofflimmern beim Sinusknotensyndrom. Im Terminalstadium der Erkrankung stellt der Sinusknoten seine Funktion ein. Der Sinusknoten geht über in vollständige elektrische Stille, intermittierend kommt es zur Bildung eines Ersatzrhythmus durch ein weiter distal gelegenes sekundäres Schrittmacherzentrum, der das Herz vor dem völligen elektrischen Stillstand bewahrt. Dies können langsame Vorhofrhythmen, junctionale Rhythmen und Vorhofflattern oder -flimmern sein. Meist wird diese Phase durch den kranken Sinusknoten selbst wieder unterbrochen, indem er beginnt, intermittierend einen Sinusrhythmus zu regenerieren. Stellt der Sinusknoten seine Funktion nicht nur intermittierend sondern endgültig ein, so übernehmen die Ersatzrhythmen die dauerhafte Impulsbildung. Ferrer vermutete, dass Vorhofflimmern dabei nur auftritt, wenn neben der ausgeprägten Sinusknotendysfunktion zudem ein

massiver pathologischer Prozess im Vorhofmyokard vorliegt. Somit tritt in der Regel Vorhofflimmern als letzte Rettung auf, wenn die üblichen sekundären Schrittmacherzentren im Vorhof oder im weiter distal liegenden Erregungsleitungsgewebe ausgefallen sind und keine Impulse als Ersatzrhythmen generieren [57]. In der natürlichen Progression des Sinusknotensyndroms nimmt auftretendes Vorhofflimmern einen besonderen Stellenwert im Vergleich zu den vorangegangenen Manifestationsformen ein. Paroxysmale supraventrikuläre Tachyarrhythmien, welche in langen Pausen oder schwerer Sinusbradykardie enden (Brady-Tachy-Syndrom) können ein spätes Stadium des Syndroms markieren. Nicht selten kommt es zu einer Progression, wodurch chronisches Vorhofflimmern entsteht. Dieses stellt das Endstadium der Erkrankung dar [10, 53].

Innerhalb des Gesamtkollektivs der vorliegenden Studie wurde bei sieben Patienten (9,1 %) Vorhofflattern- oder flimmern nachgewiesen (Ratio männlich/weiblich 1,3:1). Unter den Indexpatienten waren es von 29 Patienten nur drei (10,3 %), alle waren männlichen Geschlechts.

Peters et al. betonen, dass es einen geschlechtsspezifischen Unterschied beim Vorhofflimmern zu geben scheint. Demnach ist die Inzidenz von Vorhofflimmern und Vorhofflattern bei Männern größer als bei Frauen. Da idiopathisches Vorhofflimmern auch schon in frühem Lebensalter auftreten kann und nicht an die Entwicklung von strukturellen oder degenerativen Herzerkrankungen, zum Beispiel Arteriosklerose, gebunden ist [52], scheinen unterschiedliche intrakardiale Eigenschaften bei den Geschlechtern zu bestehen, die das Auftreten der Tachyarrhythmia absoluta bei Männern begünstigen. Anscheinend ist das Auftreten von Vorhofflimmern an die Herzgröße gebunden. Es wird eine gewisse Menge an Myokardgewebe benötigt, um die multiplen Reentry-Mechanismen zu unterhalten, die meist für das Auftreten von Vorhofflimmern verantwortlich gemacht werden. Es ist schwierig, Vorhofflimmern bei einem kleinen Tier wie einem Nager zu induzieren. Sehr viel leichter gelingt dies bei einer Kuh. Da sich die Herzen in ihrer Größe bei Frauen und Männern ebenfalls unterscheiden, vermuten die Autoren die Ursache des Geschlechtsunterschieds bei auftretendem Vorhofflimmern in der unterschiedlichen Herzgröße [118]. Ob die Ergebnisse von Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern auch auf „SSS“-Patienten mit Vorhofflimmern übertragbar sind, ist nicht bekannt.

Die Latenzzeit bis zur Entwicklung eines Vorhofflimmerns und somit dem Endstadium des Syndroms scheint bei Frauen kürzer zu sein als bei Männern.

Charakteristischerweise wurden bei beiden Geschlechtern keine Fälle innerhalb der ersten beiden Altersdekaden bekannt, obwohl bei einem Anteil der Probanden mit Vorhofflimmern eine genetische Ursache oder eine familiäre Belastung angenommen werden kann. Auch dies macht deutlich, dass das Vorhofflimmern in unserem Patientengut eine Manifestation mit längerer vorausgegangener Erkrankungsgeschichte ist.

Brignole schreibt, dass aufgrund der Tatsache des hohen Prozentsatzes an Schrittmachertherapieindikationen beim „SSS“, der Wissensstand um den natürlichen Verlauf des Syndroms unvollständig ist. Eine chronische Sinusknotenerkrankung nimmt dabei einen unberechenbaren Verlauf. Perioden von normaler Sinusknotentätigkeit wechseln sich mit Perioden pathologischer Funktion ab. Dabei ist das Syndrom in seinem Verlauf über mehr als 10 Jahre langsam progredient. Angefangen bei einer Sinusbradykardie über verschiedene Formen des Sinusarrests und Sinusknotenblocks bis hin zum völligen Erliegen der Sinusknotentätigkeit ohne jegliche Sinusknotenimpulse oder bis hin zum chronischen Vorhofflimmern. Gelegentlich soll es jedoch auch zu einer kompletten Remission gekommen sein, wobei sich der Sinusknoten regeneriert und seine normale Funktion wieder aufgenommen hat. Dies wurde besonders in längeren Verläufen der Erkrankung gesehen [28]. Palma et al. beschrieben einen Fall, bei dem es nach 25 Jahren Vorhofflattern zu einer kompletten Remission kam. Der Sinusknoten regenerierte sich und war in der Lage, einen normalen Sinusrhythmus zu induzieren [117].

Die Hypothese, dass es sich beim Vorhofflimmern insbesondere um einen Zustand des fortgeschrittenen Sinusknotensyndroms handelt, impliziert, dass die meisten Patienten darunter bereits eine große Anzahl anderer Manifestationen des Syndroms erfahren haben müssten. Bei zu Grunde liegendem Vorhofflattern oder -flimmern traten jedoch im Gesamtkollektiv bei 43 % (ein Mann, zwei Frauen) keine typischen Blockbilder in Form von AV-Block, Sinusknotenblock oder deren Kombination auf. Bei den beiden Frauen trat zudem kein Sinusarrest auf, der beim Mann (42 Jahre) noch detektiert werden konnte. Eine der beiden Probandinnen wies nur eine Sinusbradykardie auf, die jedoch unter einer β -Rezeptorenblocker-Medikation aufgezeichnet wurde. Diese Probandin war bei Diagnose 56 Jahre alt und wies somit neben der diagnostizierten Tachyarrhythmia absoluta keine anderen typischen Manifestationen des Syndroms auf, obwohl bei ihr ein genetischer Hintergrund der Erkrankung anzunehmen ist.

Hierbei handelte es sich nur um die Probanden, die keine Blockbilder bei Vorhofflimmern aufzuweisen hatten. Liegt also nicht die volle Manifestation des Sinusknotensyndroms zu Grunde, sondern nur das Vorhofflimmern, scheint es geschlechtsspezifische Unterschiede zu geben. Bei Männern ist das auftretende Vorhofflimmern scheinbar, wie schon oben anhand von Literaturquellen beschrieben, an einen längeren Verlauf des Syndroms gebunden. Männer erkranken daran im Schnitt 20 Jahre nachdem das Sinusknotensyndrom durch frühe Erscheinungsformen, wie z.B. die Bradykardie, manifest geworden ist. Der natürliche zeitliche Verlauf, von ca. 10 Jahren Dauer bis zum Endstadium der Erkrankung (siehe oben), wird auch in der vorliegenden Studie gestützt. Hier zeigte das Syndrom eine Progredienz bei dem männlichen Probanden von ca. acht Jahren vom Auftreten der Bradykardie bis hin zum chronischen Vorhofflimmern, bei zu Grunde liegender potentieller genetischer Belastung. Bei weiblichen Probanden innerhalb des Kollektivs dieser Studie zeigte sich, dass sie zunächst eine kürzere Latenzzeit bis zum Auftreten des Vorhofflimmerns bei Sinusknotendysfunktion haben, da sie in etwa im gleichen Alter Vorhofflimmern entwickelten wie die männlichen Probanden, aber auch im Schnitt 20 Jahre später am Sinusknotensyndrom erkrankten. Weiter zeigten Frauen nicht die typischen anderen vorausgehenden Manifestationen des Sinusknotensyndroms, die in den meisten Fällen hätten erwartet werden können, wenn es sich bei der Entität des Vorhofflimmerns um eine Erscheinung des Endstadiums handelt. Festzuhalten bleibt also, dass es sich bei männlichen Probanden beim Vorhofflattern oder -flimmern ohne Zweifel um einen Zustand handelt, der ein sehr weit fortgeschrittenes Stadium des Syndroms kennzeichnet, wenn nicht eben schon das Endstadium. Auf der Seite der weiblichen Probanden kann diese Aussage laut unseren Daten nur bedingt gemacht werden. Zudem bleibt die Frage offen, warum Patientinnen mit einem Sinusknotensyndrom nicht unbedingt die typischen weiteren Manifestationsformen zeigen, welche frühere Stadien der Krankheit markieren. Eventuell stellt das Vorhofflimmern bei Frauen auch das Endstadium des Syndroms dar. Einen möglichen Erklärungsansatz für den geschlechtsspezifischen Unterschied lieferten Peters et al. (siehe oben) mit der Hypothese der unterschiedlich großen Herzmassen von Männern und Frauen und der unterschiedlichen molekularbiologischen Grundlage [118]. Nordenberg et al. zeigten ebenfalls in ihren beiden Patienten, die zudem Geschwister waren, das umfangreiche Spektrum der Manifestationen des Syndroms auf. Hier konnte eine Latenzzeit von fünf Jahren beim ersten Patienten und 12 Jahren beim zweiten Probanden detektiert werden,

bis sich aus einer harmlosen Bradykardie zu Beginn der Erkrankung ein chronisches Vorhofflimmern gefolgt vom „silent atrium“ mit AV-junktionalen Ersatzrhythmen entwickelte. Die Autoren betonen, dass junktionale und ventrikuläre Ersatzrhythmen beim Sinusknotensyndrom ein häufiges Bild sind [113].

Dass tiefer liegende sekundäre Schrittmacherzentren beim Sinusknotensyndrom durchaus ausfallen können, haben die gezeigten Daten belegt. Die These der Pathogenese veranschaulicht, warum Vorhofflimmern in solch einem späten Stadium eine Rolle spielt. „Es ist der terminale Rettungsversuch eines kranken Herzens, sich elektrisch am Leben zu erhalten, nachdem jegliche andere Schrittmacherregionen ihre Funktion eingestellt haben“.

4.3. Diskussion der Symptomatik beim „Sick Sinus Syndrome“

4.3.1 Synkopen

Nach der Diskussion der elektrokardiographischen Befunde beim „SSS“, war auch die Symptomatik der Probanden innerhalb der vorliegenden Studie von besonderem Interesse, wobei ein Fokus auf das Auftreten von Synkopen gerichtet wurde.

Die meisten Symptome beim Syndrom sind Ausdruck der verminderten zerebralen Perfusion. Die vorübergehende zerebrale Dysfunktion bedingt dann die Präsynkope oder Synkope bei 50 % aller Patienten. Bei Probanden, die zusätzlich unter der Bradykardie-Tachykardie-Variante des Syndroms leiden, kommt es in den meisten Fällen zu den Symptomen in einer Pause nach der vorangegangenen Tachykardie. Der Grund dafür liegt darin, dass sekundäre Schrittmacherzentren des Herzens, wie der AV-Knoten oder das distal liegende Reizleitungsgewebe, eventuell durch eine Mitbeeinträchtigung, nicht einspringen um einen Ersatzrhythmus zu generieren. Somit sind die auftretenden Synkopen ein Ausdruck des Funktionsausfalls der sekundären Schrittmacherzentren, nicht direkt des kranken Sinusknotens, was auf eine generalisierte Dysfunktion des kardialen Erregungsleitungsgewebes hinweisen kann [125]. Weitere Quellen betonen, dass die Symptome beim „SSS“ in direktem Zusammenhang mit der verminderten kardialen Auswurfleistung korrelieren, ausgelöst durch die Tachyarrhythmien und Bradyarrhythmien. Es kommt zu einer Minderperfusion, wodurch sich die bekannten Symptome manifestieren [55, 67, 70].

Statistische Auswertungen im Gesamtkollektiv ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern auf der Seite der symptomatischen und asymptomatischen Probanden ($p = 0,004$) (Diagramm 30). Auch bei den Indexpatienten konnten wir einen statistischen Beweis für einen signifikant geschlechtsspezifischen Unterschied ($p = 0,005$) erbringen (Diagramm 3).

Frauen litten im Schnitt nur halb so oft unter den typischen elektrokardiographischen Erscheinungsformen des Syndroms. Jetzt zeigt sich aber bei der Auswertung der Symptome, hier der Synkopen, dass Frauen das Bild dominieren, da sie bei den symptomatischen Probanden doppelt so häufig auffielen, obwohl sie seltener an dem Syndrom erkrankten und wesentlich weniger Manifestationen zeigten. Zudem objektiviert die Darstellung der asymptomatischen Probanden, dass hier sechs Mal mehr Männer im Gesamtkollektiv zu verzeichnen waren. Die Frage ist nun, warum Frauen häufiger symptomatisch werden. Diskutiert werden kann, ob nicht auch andere Ursachen, auf Seite der Frauen, eine Rolle gespielt haben könnten, da sie von Natur aus eine erhöhte Neigung zu Synkopen haben. Nicht bei jedem Patienten konnte durch die Langzeit-EKG-Analyse eine direkte Korrelation zwischen Symptomatik, also speziell einer Synkope, und einem korrelierenden elektrokardiographisch fassbaren Ereignis erbracht werden. In den meisten Fällen waren wir bei der Angabe von Synkopen auf die Patientenanamnese angewiesen. Hier könnte sich auch ein Fehlerfaktor verbergen, der auf der männlichen Seite, trotz der hohen Anzahl an elektrokardiographisch fassbaren Erscheinungsformen des Syndroms, eine sehr geringe Symptomatik offenbart. Insbesondere ältere männliche Probanden könnten die Symptome bagatellisieren und Synkopen verschweigen. Die Ursache, warum innerhalb dieser Studie mehr Frauen bei zu Grunde liegendem Syndrom symptomatisch wurden, konnte nicht hinreichend erbracht werden. Zusammenfassend kann bis hier hin gesagt werden, dass die dargelegte Untersuchung erbrachte, dass in unserem Patientengut eine Synkope in 53,3 % der Fälle im Gesamtkollektiv und in 37,9 % der Fälle bei den Indexpatienten aufgetreten ist, dabei waren signifikant mehr Frauen symptomatisch als Männer. 46,7 % der Probanden im Gesamtkollektiv waren asymptomatisch, signifikant mehr Männer als Frauen.

Bei Rubenstein et al. traten in 45 % der Fälle Synkopen auf [130]. Genauso viele Probanden erlitten in der Studie von Blömer et al. eine oder mehrere Synkopen im Laufe ihrer Krankengeschichte [24]. Studiert man die Literatur, treten Synkopen bei 30

bis 60 % der Patienten bei zu Grunde liegender Sinusknotendysfunktion auf [26, 30, 31, 42, 56, 68, 80, 107, 130, 169].

Von weiterem Interesse war das Alter der Probanden die unter einer Synkope litten. Synkopen sind demnach eher eine Erscheinung in allen Altersklassen mit leichter Tendenz zum fortgeschrittenen „SSS“ auf der Seite der erkrankten Frauen, und eine Erscheinung des mittleren Lebensalters bei den Männern, wobei sie hier auch in fortgeschrittenem Verlauf auftreten, da Männer früher erkranken als weibliche Patienten (Diagramm 31).

Die Daten der vorgelegten Studie zeigen zudem eindeutig, dass auch bei zu Grunde liegender Reizleitungserkrankung beim „SSS“ Frauen in fast allen Fällen doppelt so häufig oder mehr symptomatisch geworden sind als männliche Patienten (Diagramm 7 und 32).

In Bezug auf das Alter der Patienten mit synkopalen Ereignissen, konnte auf männlicher Seite beim AV-Block, Sinusknotenblock und deren Kombination im Bereich des Gesamtkollektivs jeweils ein klarer Trend zum höheren Lebensalter festgestellt werden (AVB = 50 % der Probanden in der 7. Dekade; bei SAB = 100 %; bei „binodal disease“ = 100 %). Bei weiblichen Probanden zeigte sich ein anderes Bild. Insbesondere beim AV-Block scheinen Synkopen im Gesamtkollektiv sehr homogen innerhalb einer Altersspannweite von 30 bis 70 Jahren aufzutreten. Beim Sinusknotenblock und der „binodal disease“ zeigte sich jedoch eine klare Konzentration der Probandinnen auf die Altersgruppe der 30- bis 39-jährigen.

Synkopen bei zu Grunde liegender Bradykardie konnten wir bei sechs von 22 Patienten (27,3 %) unter den Indexpatienten nachweisen (Ratio männlich/weiblich 1:2) (Tabelle 17). Aus den Werten ließ sich statistisch ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,025$) berechnen (Diagramm 6). Die vorliegende Studie unterstützt an dieser Stelle erneut die bereits oben beschriebene Erscheinung, dass Frauen, obwohl sie seltener an elektrokardiographischen Sensationen litten, wesentlich häufiger symptomatisch wurden. Im Falle der Indexpatienten traten Synkopen beim weiblichen Geschlecht doppelt so häufig auf bei zu Grunde liegender Bradykardie.

Im Gesamtkollektiv traten Synkopen bei Bradykardie in acht von 20 Fällen (40 %) auf (Ratio männlich/weiblich 1:1,6). Auch hier zeigt sich erneut, dass weibliche Probanden um den Faktor 1,6 häufiger symptomatisch wurden als männliche Patienten. Wir konnten dementsprechend statistisch einen tendenziell geschlechtsspezifischen

Unterschied ($p = 0,062$) herausstellen (Diagramm 34). Bei der Altersverteilung zeigte sich sowohl auf männlicher als auch auf weiblicher Seite eine relativ homogene Aufteilung. Es scheint bei zu Grunde liegender Sinusbradykardie kein prädestiniertes Alter für das Auftreten einer Synkope im Gesamtkollektiv zu geben.

Die höhere Anzahl an Synkopen unter den Indexpatienten im Vergleich zur Gruppe des Gesamtkollektivs könnte sich dadurch erklären, dass es eben „Indexpatienten“ sind. Also Probanden, die primär aus einer Familie untersucht wurden. Diese Patienten mussten durch eine bestimmte Erscheinung auffällig werden, damit die Aufmerksamkeit auf sie gelenkt wurde und eine kardiologische Abklärung folgte. Synkopen spielen dabei sicherlich eine herausragende Rolle, da sie einen Link zwischen den nicht sichtbaren, potentiell intermittierenden, elektrokardiographischen Manifestationen des Sinusknotensyndroms und der Umwelt darstellen. Synkopen erzeugen eine deutliche Krankheitslast beim Probanden, wodurch sich der Druck einer medizinischen Abklärung ergibt. Knapp ein Drittel der Indexpatienten litt unter Synkopen und wurde über diese Symptomatik einer Untersuchung zugeführt. Natürlich sind Synkopen nicht der einzige Indikator zur Veranlassung einer weiter abklärenden medizinisch-kardiologischen Diagnostik, sie nehmen jedoch einen wichtigen Stellenwert ein.

Einen Sinusarrest und Synkopen zeigten im Gesamtkollektiv neun von 17 Patienten (52,9 %) (Ratio männlich/weiblich 1:1,25). Wir konnten einen signifikant geschlechtsspezifischen Unterschied herausstellen ($p = 0,029$; Diagramm 35). Auf männlicher Seite scheint einem auftretenden Sinusarrest eine gewisse Latenzzeit vorauszugehen, die Synkope kann somit nicht ein Frühsymptom des Sinusarrests sein, da das Erkrankungsalter auf männlicher Seite einen maximalen Peak in der 2. Dekade aufwies. Anscheinend treten Synkopen, insbesondere beim Sinusarrest, nach einer gewissen Zeit auf, nachdem sich bereits elektrokardiographische Manifestationen des Syndroms gezeigt haben. Auf der anderen Seite sind einige Patienten auf männlicher Seite auch an einem Sinusarrest erkrankt, nachdem das prädestinierende Alter für eine auftretende Synkope (30 bis 39 Jahre) verstrichen war. Es ist also in diesem Fall schwer, sich genau festzulegen, in welchem Zusammenhang Synkopen mit dem natürlichen Verlauf der Pathogenese des Sinusknotensyndroms stehen.

Da Männer sehr viel früher an einem Sinusknotensyndrom erkrankten als Frauen, aber die Symptome, hier Synkopen, erst später entwickelten, scheinen Synkopen einen

fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bei Probanden anzuzeigen. Oberhoffer et al. kamen zu einem ähnlichen Schluss, wonach Synkopen, besonders bei Kindern, nach der Diagnose des Syndroms auftreten können. In ihrem Patientengut erlitt ein Junge, zwei Jahre nach der Erstdiagnose des Syndroms im Alter von 11,5 Jahren, die erste Synkope [115]. Im Gegensatz dazu scheinen Synkopen bei Frauen, aufgrund des Auftretens genau in dem Alter, in dem prädestiniert Frauen an einem „SSS“ erkranken, ein Frühstadium des Syndroms anzuzeigen.

In Bezug auf Synkopen bei chronotroper Inkompetenz im Gesamtkollektiv wurden erneut mehr Frauen symptomatisch als Männer. In Bezug auf das auftretende Alter zeigte sich ein klarer geschlechtsspezifischer Unterschied. Höchstwahrscheinlich sind sowohl die chronotrope Inkompetenz als auch auftretende Synkopen bei chronotroper Inkompetenz innerhalb dieser Studie als eine Manifestation des fortgeschrittenen Sinusknotensyndroms zu werten.

Von den 16 Probanden mit Synkopen im Gesamtkollektiv trat nur die Synkope als isolierte Erscheinung des Syndroms in vier Fällen auf (25 %) (Ratio männlich/weiblich 1:3). Mindestens bei der Hälfte dieser vier Probanden vermuten wir einen genetischen beziehungsweise familiären Hintergrund. Diese Datenlage zeigt, dass Synkopen bei zu Grunde liegendem „SSS“ nicht unbedingt mit typischen elektrokardiographischen Manifestationen korreliert sein müssen. Darauf sollte bei der Erhebung einer Anamnese besonders geachtet werden, insbesondere bei Patientinnen.

In Bezug auf die Symptomatik in den verschiedenen Altersklassen, weisen verschiedene Quellen darauf hin, dass Kinder mit einer Sinusknotendysfunktion und strukturell gesundem Herzen meistens asymptomatisch sind [69, 83, 172]. Diagnostiziert werden Kinder meistens zufällig auf dem Boden von irregulären Herzfrequenzen oder abnormen Rhythmusstörungen oder im Zuge einer Routinediagnostik, wobei meist eine ausgeprägte Bradykardie erhoben werden kann [99, 171]. Kommt es zu Symptomen im Kindesalter, werden sie einer adäquaten Diagnose und Therapie erst nach mehreren Synkopen zugeführt [171]. Symptome im Kindesalter sind hauptsächlich Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit bei Belastungen, Schwindel und Synkopen. Der plötzliche Herztod ist selten [69, 70].

Tatsächlich konnten wir in der vorliegenden Studie nur jeweils einen Probanden auf männlicher und weiblicher Seite innerhalb der Alterskategorie der 10- bis 19-jährigen im Gesamtkollektiv nachweisen, bei dem eine Synkope erhoben werden konnte. In der

ersten Dekade detektierten wir keinen Patienten. Bei den Probanden in den frühen Lebensjahren, bei denen wir die Diagnose einer Sinusknotendysfunktion stellten, kam es meist zu einer zufälligen Entdeckung bei unregelmäßiger oder bradykarder Herzfrequenz. In einem Fall konnte auch schon eine pränatale Diagnose erhoben werden, da wiederholte Auffälligkeiten im Kardiotokogramm zu einer weiteren Abklärung nach der Geburt geführt haben, wonach ein Sinusknotensyndrom verifiziert werden konnte. Da innerhalb dieser Studie Familienuntersuchungen angestellt worden sind, wurden auch einige junge Probanden gezielt auf das Auftreten des Syndroms untersucht, bei denen eine genetische Grundlage des Syndroms vermutet wurde. Dies vereinfachte die Diagnose des Syndroms im frühen Lebensalter. In einer früheren Studie von Yabek et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die meisten Probanden mit einer Synkope oder Präsynkope im Alter zwischen 10 und 20 Jahren gewesen sind (83 %), nur ein 6-jähriges Mädchen wies eine Synkope innerhalb der ersten Lebensdekade auf (17 %). Allerdings handelte es sich hierbei um Probanden, die strukturelle Herzdefekte aufwiesen [172]. Oberhoffer et al. untersuchten vier junge Probanden, bei denen im Alter von 0 bis 11,5 Jahren ein idiopathisches „SSS“ diagnostiziert werden konnte. Die vier Patienten hatten bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine eindeutigen zerebralen Ischämien aufgrund der Herzrhythmusstörungen. Symptome waren lediglich intermittierende Herzsensationen und eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Synkopen traten keine auf. Die Autoren betonen, dass es gerade bei jungen Patienten mit dem Syndrom zu einer Progredienz kommen kann. Bei einem Probanden traten Synkopen zwei Jahre nach Diagnosestellung auf [115]. Auf der anderen Seite präsentierten Ector et al. eine Studie mit fünf Kindern, die ein idiopathisches Sinusknotensyndrom bei strukturell gesundem Herzen entwickelt hatten. Zwei der Kinder hatten bereits in der ersten Lebensdekade eine Synkope (40 %), ein 12-jähriger Proband wies innerhalb der zweiten Lebensdekade eine Synkope auf, die restlichen Patienten waren asymptomatisch [45]. In der Untersuchung von Celiker et al. an zwei Geschwistern mit einem Sinusknotensyndrom, konnte ein 2-jähriges Mädchen der Diagnose zugeführt werden, nachdem sich die Synkopen manifestiert hatten. Hier führte die typische Symptomatik zu einer weiteren Abklärung [36].

Zusammenfassend stützt die vorliegende Studie die These, dass bei Kindern, insbesondere in der ersten Lebensdekade, eine Diagnose des Syndroms auf dem Boden der typischen Symptomatik schwierig sein kann. Allgemein wird das Auftreten von Synkopen beim Sinusknotensyndrom auf der einen Seite als ein Zeichen der schweren

Sinusknotendysfunktion gewertet. Zudem konnte in der Vergangenheit ein klarer und eindeutiger Zusammenhang zwischen elektrokardiographischen Manifestationen des Syndroms und korrelierender Synkope nicht eindeutig erbracht werden. Außerdem konnten Langzeit follow-up Untersuchungen zeigen, dass trotz einer eingeleiteten adäquaten Schrittmachertherapie, bei der Indikation einer symptomatischen Sinusbradykardie, in 20 % der Fälle erneut Synkopen auftraten [141]. Jüngste Untersuchungen zur Pathogenese einer Synkope zeigten, dass höchstwahrscheinlich ein pathologischer Reflex für die Auslösung verantwortlich gemacht werden kann, entweder alleine auftretend oder in Kombination mit einer intrinsischen Sinusknotendysfunktion. In verschiedenen Studien wurde das Auftreten von Synkopen durch und tilt-table-Test bei Patienten mit Sinusbradykardie und Synkopen im Vergleich mit gesunden Probanden untersucht. Es konnte bei den Probanden mit zu Grunde liegender Sinusbradykardie und Synkopen eine direkte Reaktion auf die Karotissinusmassage registriert werden (80 % [30] bzw. 76 % [9] der Patienten), wobei dies unabhängig davon war, ob eine Sinusknotenerkrankung vorlag oder nicht. Im Vergleich konnte bei Patienten mit Synkopen aus neurologischer Ursache eine fast ebenso hohe Reaktionsrate auf die Karotissinusmassage detektiert werden (74 % der Probanden) [9]. Brignole schließt daraus, dass eine erhöhte Sensitivität der erkrankten sinuatrialen Rezeptoren zu einem gesteigerten Ansprechen auf den vagalen Tonus führt. Um eine Synkope auszulösen, bedarf es einer erhöhten neuralen Anfälligkeit hierfür, entweder alleine oder in Kombination mit einer Sinusknotendysfunktion. Dies schließt jedoch nicht aus, dass in einem Teil der Patienten mit einem intrinsischem SSS der kranke Sinusknoten alleine in der Lage ist, eine Synkope zu verursachen, zum Beispiel bei den typischen präautomatischen posttachykarden Pausen bis zum Einsetzen eines neuen Rhythmus [28].

Die vorliegende Studie zeigt erneut am Beispiel der auftretenden Synkopen im Patientengut, wie wichtig eine geschlechtsspezifische Untersuchung bei der Diagnose eines Sinusknotensyndroms ist. Die verschiedenen geschlechterunterschiedlichen Erscheinungshäufigkeiten der einzelnen Entitäten, gerade auch in Korrelation mit bestimmten prädestinierenden Altersgruppen wie wir oben gezeigt haben, sollten Anlass zu einer besonderen Aufmerksamkeit bei der Interpretation der Befunde in der Diagnostik des Syndroms geben.

4.4. Diskussion der familiären Prädisposition und Genetik beim „Sick Sinus Syndrome“

Studiert man die Literaturangaben, so ist ein deutlicher Entwicklungstrend in Bezug auf die Aufklärung der Pathogenese des Sinusknotensyndroms zu sehen. Zu Beginn wurde postuliert, dass es sich beim „SSS“ vorwiegend um eine Krankheit des Alters handelt [20, 27, 28, 40, 51, 67, 125, 164]. Im weiteren Verlauf wurden mehr und mehr Studien veröffentlicht, in denen das Syndrom neuerdings insbesondere bei Kindern aufgetreten war. Zuerst bei solchen nach einer chirurgischen Intervention bei einem kongenitalen Defekt, später auch bei Kindern, die keinen strukturellen Herzfehler aufwiesen, als idiopathische Form [36, 45, 74, 95, 113, 115, 138, 171]. Schon ab den 60er Jahren begannen Untersuchungen mit ersten Publikationen, wonach eine familiäre Häufung von Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen beobachtet worden ist, bei denen nur eine Sinusknotenerkrankung detektiert wurde. Dysfunktionen von anderen Erregungsleitungsgeweben waren nicht zu verzeichnen [14, 82, 163]. Caralis führte 1976 ein familiäres Auftreten von Sinusknotendysfunktion auf den erhöhten vagalen Tonus als eine ätiologische Erklärung der Ursache des Syndroms zurück [35]. Die Erforschung des familiären Auftretens des Syndroms wurde ab den 70er Jahren intensiviert und erbrachte, dass es in häufigeren Fällen als bisher angenommen, bei familiärem Auftreten des Syndroms, neben der typischen Sinusknotenerkrankung auch häufig bei engen Verwandten zu einer Beeinträchtigung des distal gelegenen Erregungsleitungsgewebe kommt [15, 45, 60, 74, 113, 134, 150, 168]. Lehmann und Klein publizierten 1978 eine große Familie mit einer Spannweite über drei Generationen, bei der ebenfalls eine familiäre Genese des Syndroms zu finden war. Die Autoren wiesen erstmals darauf hin, dass es sich anscheinend um einen autosomal dominanten Erbgang handelt. Zudem konnten sie als Komorbidität des Syndroms eine mentale Retardierung herausstellen, die in direkter Korrelation zum Schweregrad der Sinusknotendysfunktion zu stehen schien [87]. Auch Mehta et al. wiesen innerhalb ihrer Familienstudie einen autosomal dominanten Verlauf mit variabler Penetranz und Expressivität des Syndroms nach. Wie bei Lehmann und Klein hatte ein Teil der Probanden in ihrem Patientengut eine mentale Retardierung aufzuweisen [103].

Mackintosh wies bereits 1981 darauf hin, dass in der Ätiologie des Syndroms ein genetischer Faktor von besonderem Interesse sein könnte [95]. Oberhoffer et al. untersuchten in ihrer Studie vier Kinder mit Sinusknotendysfunktion und vermuteten ebenfalls eine angeborene Störung als auslösenden Mechanismus [115]. Auch Celiker et al. sprechen in ihrer Zwillingsstudie von einem autosomal dominanten Verlauf mit variabler Penetranz und Expressivität [36]. Isobe et al. studierten eine kleine Familie, in der die Mutter und beide Töchter unter einer Sinusknotenerkrankung litten. Zudem trat bei beiden Töchtern eine AV-Knoten-Dysfunktion auf. Die Autoren vermuteten, dass es sich aus diesem Grund um eine vererbte Erkrankung handelt und postulierten einen autosomal dominanten Verlauf des Syndroms innerhalb der gezeigten Familie [74].

Insgesamt zeigen unsere Untersuchungen, dass anhand der Daten dieser Studie die These der autosomal-dominanten Vererbung mit variabler Penetranz und Expressivität absolut gestützt wird.

Nachdem, wie zu Anfang des Kapitels erörtert, die Familienuntersuchungen bei zu Grunde liegendem Sinusknotensyndrom intensiviert worden waren um insbesondere die phänotypischen Erscheinungen zu erörtern, wurden zunehmend Studien publiziert, die sich mit der Genotypisierung der Probanden befassten, um die Pathogenese besser nachzuvollziehen. Der Begriff der „cardiac channelopathies“ wurde geformt und beschreibt sehr anschaulich das pathophysiologische Substrat der Erkrankung. Es konnte gezeigt werden, dass die Ursache der Erkrankung in bestimmten Mutationen von Ionenkanälen des Reizleitungs- und Bildungsgewebe des Herzens zu suchen ist. Dabei ist anzumerken, dass diese Mutationen nicht nur die Ätiologie des Sinusknotensyndroms ausmachen, sondern bei zahlreichen Herzrhythmusstörungen des Herzens nachgewiesen werden konnten, zum Beispiel beim „Long-QT-Syndrom“, „Short-QT-Syndrom“, Brugada-Syndrom und idiopathischem Vorhofflimmern. Dabei fallen die Mutationen unter die Kategorie der monozygoten Störungen. Sie folgen klar den mendelschen Gesetzen und sind in den meisten Fällen autosomal dominant, selten autosomal rezessiv oder gonosomal (X-chromosomal) [124, 162, 166, 167]. Eine Mutation, die insbesondere beim idiopathischen Sinusknotensyndrom von besonderer Bedeutung ist, ist die Veränderung im HCN4-Gen. Dieses kodiert für ein Protein, welches einen wichtigen Ionen-Kanal des Herzens darstellt. Der Kanal leitet Ströme, die für die langsame diastolische Depolarisation von bestimmten Schrittmacherzellen wichtig sind. Eine der HCN4-Mutationen führt zu einem veränderten Kanal-Protein, dem die Bindungsstelle für cAMP fehlt. Dadurch geht die Regulierbarkeit des Kanals

durch cAMP verloren, was einerseits die Bradykardie und andererseits die chronotrope Inkompetenz in Belastungssituationen erklärt, die typischerweise bei Probanden mit einem SSS auftreten [136, 162]. Eine zweite Mutation, die beim idiopathischen Sinusknotensyndrom entschlüsselt werden konnte, betrifft den Na⁺-Kanal, der durch das SCN5A-Gen kodiert wird. Es konnte eine komplizierte Veränderung des Gens bei mehreren Patienten von verschiedenen Familien gefunden werden. Phänotypisch litten diese Patienten unter der typischen Bradykardie. Im weiteren Krankheitsverlauf kam es zum „silent atrium“ innerhalb der ersten Lebensdekade. Daneben traten prolongierte QRS-Zeiten und eine Verzögerung in der His-ventrikulären Überleitung auf [17, 124]. Wilde et al. weisen darauf hin, dass die Genotypisierung gerade bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen von besonderem Interesse ist, da verminderte Penetranz und variable Expressivität, wie sie bei den meisten erkrankten Familienmitgliedern in unserer Studie ebenfalls beobachtet wurden, nicht die Ausnahme sondern die Regel sind. Die Identifizierung von erkrankten Probanden kann damit sehr vereinfacht werden, unabhängig von den elektrokardiographischen Manifestationen. Diese können sich stark unterscheiden, da das Syndrom nicht in gleicher Schwere bei allen Erkrankten auftritt [166]. Bereits oben wurde angesprochen, dass die Mutation von Ionenkanälen zu verschiedenen phänotypischen Erscheinungsformen führen kann. Das sind im Einzelnen QT-Intervall-Verlängerung („LQTS“), rechtspräkordiale ST-Strecken-Hebung (Brugada-Syndrom), Überleitungsstörungen in verschiedener Ausprägung über das gesamte Herz verteilt, Sinusknotendysfunktion und sogar dilatative Kardiomyopathie. Insbesondere die SCN5A-Mutation des Natriumkanals scheint dabei von besonderer Bedeutung zu sein, da es hierbei zu so genannten „overlap“ Syndromen kommen kann. Das erste Beispiel eines solchen „overlap Syndroms“ wurde 1999 von Bezzina et al. beschrieben. Hier war die Mutation des Na⁺-Kanals für die phänotypische Erscheinung von generalisierter Reizleitungsstörung, QT-Verlängerung, ST-Streckenhebung in den Ableitungen V1 bis V3 und Bradyarrhythmien durch intrinsische Sinusknotendysfunktion in einer großen Familie verantwortlich [18]. Fazelifar et al. postulierten ebenfalls einen Fall von „overlap Syndrom“. Bei einem 23-jährigen Patienten wurde, bei strukturell gesundem Herzen, eine Vorhofablation bei der Indikation durch Vorhofflattern durchgeführt. Nach der Beendigung der Tachyarrhythmia absoluta zeigte sich bei dem Patienten eine Sinusknotendysfunktion mit einer schweren Sinusbradykardie. Zudem traten Brugada-Syndrom-typische EKG-Veränderungen in Form von ST-Strecken-Hebungen in den Ableitungen V1 bis V3 in

Erscheinung. Die Autoren schlagen vor, bei der Diagnose eines der beiden Syndrome grundsätzlich auszuschließen, dass es sich um ein „overlap Syndrom“ handeln könnte [51]. Ein weiterer Fall von „overlap Syndrom“ beschrieben Smits et al. Die Autoren untersuchten ebenfalls das Auftreten der typischen Phänotypen bei zu Grunde liegender Mutation im kardialen Natrium-Kanal SCN5A, in der Untereinheit E161K, bei zwei nicht verwandten Familien. Diese Mutation führte zu den typischen phänotypischen Erscheinungsformen des Brugada-Syndroms, „Long-QT-Syndroms“ und „Sick Sinus Syndrome“ [149]. Auch Hosokawa et al. beschrieben einen Patienten mit Brugada-Syndrom in Kombination mit einer Sinusknotendysfunktion im Sinne eines „overlap Syndroms“ [73]. Nakazato et al. wiesen ein Brugada-Syndrom bei einer 49-jährigen Patientin nach, nachdem sie bei der Diagnose eines „SSS“ eine Herzschrittmacherimplantation erhalten hatte. 10 Monate danach traten erneut Synkopen auf. Es zeigte sich im EKG eine ST-Strecken-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen V1 bis V3. Zudem konnte Vorhofflimmern objektiviert werden. Nach der Diagnose des Brugada-Syndroms wurde bei der Patientin der Schrittmacher durch ein ICD-System ausgetauscht. Die Autoren betonen, dass gerade bei stimulierten Probanden bei der Diagnose einer Reizleitungsstörung die typischen elektrokardiographischen Befunde eines Brugada-Syndroms schnell übersehen werden können [108]. Morimoto et al. publizierten einen Autopsie-Fall bei einem 30-jährigen Mann, der bei zu Grunde liegendem Brugada-Syndrom an plötzlichem Herztod verstarb. Die postmortale Untersuchung ergab eine signifikante Reduktion der Sinusknotenzellen auf die Hälfte ihrer eigentlichen Anzahl. Es konnten Fettablagerungen und Fibrosierungen objektiviert werden [106]. Sumiyoshi et al. betonen, dass eine Sinusknotendysfunktion keine seltene Begleiterkrankung beim Brugada-Syndrom ist und postulierten ebenfalls eine genetische Korrelation. Sie konnten bei drei von fünf Patienten mit einem Brugada-Syndrom ein SSS nachweisen [154].

Aber nicht nur Mutationen im SCN5A-Gen sind in der Lage, die oben genannten „overlap Syndrome“ zu verursachen. Ueda et al. studierten einen Patienten, der unter rezidivierenden kardialen Synkopen im Zusammenhang mit schwerer Sinusbradykardie und verlängertem QT-Intervall sowie polymorphen ventrikulären Tachykardien litt. Sie konnten in der Genotypisierung die Ursache auf eine Mutation im HCN4-Gen zurückführen, welches, bereits oben angesprochen, eine bekannte Mutation bei der Entstehung von Sinusknotenerkrankung und Erregungsleitungsstörungen ist [160]. Es wurden zudem Fälle publiziert, wonach die SCN5A-Mutation des Natrium-Kanals in

der Lage war, strukturelle Herzdefekte zu verursachen. Olson et al. beschrieben in ihrer Studie das Auftreten von dilatativer Kardiomyopathie und Vorhofflimmern auf dem Boden einer Mutation im SCN5A-Gen. Die Autoren vermuteten, dass ähnliche oder sogar die gleichen Mutationen auch in der Lage sind, Herzversagen und/oder Arrhythmien zu verursachen [116]. Zu einem ähnlichem Ergebnis kamen auch McNair et al. Sie untersuchten eine große Familie, die unter einer autosomal-dominant vererbten kardialen Erregungsleitungsstörung in Assoziation mit SSS, Arrhythmien und rechts- sowie teilweise linksventrikulärer Dilatation und Dysfunktion litten. Auch ihre phänotypischen Befunde konnten genotypisch auf die Mutation des SCN5A-Gens zurückgeführt werden. Die Autoren betonen, das Spektrum der typischen elektrokardiographischen Manifestationen, durch die Mutation des kardialen Natriumkanals SCN5A ausgelöst, um die kardiale Dilatation und Dysfunktion zu erweitern [102]. Auch Saffitz unterstützt die These, dass die SCN5A-Mutation für das Auftreten von strukturellen Herzerkrankungen und die Manifestation des Brugada-Syndroms verantwortlich sein kann. Zusätzlich machte er die Entdeckung, dass Brugada-Syndrom-typische EKG-Veränderungen durch eine Myokarditis maskiert werden können. Dies sollte vor allem bei genotypisch negativen Probanden berücksichtigt werden, bei denen die EKG-Befunde nach einiger Zeit remittieren [131]. Wilde et al. untersuchten über einen langen Zeitraum eine sehr große Familie über mehrere Generationen. Bei den Familienmitgliedern trat in auffällig hohen Zahlen ein plötzlicher Herztod auf. Die Untersuchung eines 16-jährigen Jungen 1958 während eines Routine-EKGs zeigte EKG-Veränderungen in Form von Sinusbradykardie und Repolarisationsstörungen. Seine Mutter, zwei Schwestern und ein Bruder verstarben an kardialer Ursache. Diese Ereignisse führten zu einer weiteren Beobachtung der Familie über die nächsten 40 Jahre. Es zeigten sich auffällige EKG-Veränderungen bei weiteren Familienmitgliedern. 1998 konnte erstmals eine genetische Testung den Nachweis erbringen, dass die Erkrankung auf dem Boden einer SCN5A-Mutation stattfand. 2002 stand fest, dass insgesamt 114 von 232 Familienmitgliedern Träger des mutierten SCN5A-Gens waren. Die Autoren betonen, dass es von hoher Wichtigkeit ist, die Pathophysiologie der seltenen und komplizierten Herzrhythmusstörungen besser zu verstehen, um in Zukunft untersuchen zu können, ob nicht auch bei anderen häufigeren Entitäten, wie z.B. ventrikulären Arrhythmien und Vorhofflimmern im Zuge von Myokardinfarkt oder Herzversagen, ein molekulargenetisches Substrat zu finden ist. Dies ist am Besten durch ein multidisziplinäres Vorgehen erfolgreich, in dem Kardiologen, Molekulargenetiker,

Physiologen und EDV-Spezialisten, zur Auswertung der Daten, zusammen arbeiten [167]. Tester et al. erörtern allgemein die genetische Erhebung bei Probanden mit „cardiac channelopathies“. Mittlerweile ist bereits ein kommerzieller genetischer Test erhältlich, der in der Lage ist, die hauptsächlichen kardialen Kanaldysfunktionen beim „Long-QT-Syndrom“ und die SCN5A-Mutation beim Brugada-Syndrom zu erfassen. Die Autoren postulieren, dass alle Familienmitglieder, bei denen eine zu Grunde liegende genetische Abberation für das Auftreten der Herzrhythmusstörungen wahrscheinlich ist, einer genetischen Untersuchung unterzogen werden sollten. Vorteile einer Testung sind demnach (1) die genaue molekulare Grundlage in Fällen von wahrscheinlich vorliegender „channelopathy“ zu sichern, (2) eine definitive molekulargenetische Ursache zu festigen bei klinischen „borderline“-Typen (z.B. „LQTS“), (3) der Ausschluss oder die Bestätigung der molekulargenetischen Abberation bei asymptomatischen Familienmitgliedern und (4) die Zuschneidung einer personenspezifischen Therapie und Management der patientenspezifischen „channelopathy“ durch die Charakterisierung des einzelnen Genotyps. Zudem wird auf eine vorsichtige Interpretation der Befunde aufmerksam gemacht, da auf Grund der variablen Penetranz und Expressivität die Erkrankung nicht in allen Fällen in gleicher Schwere auftreten muss. Auch hier postulieren die Autoren, dass in einer optimalen Situation ein multidisziplinäres Vorgehen am professionellsten ist [157].

Die Literaturangaben und die momentane Studienlage zeigen, dass der Erörterung von familiären und genetischen Ursachen bei Herzrhythmusstörungen immer intensivere Bedeutung zukommt. Ziel sollte es sein, genotypisch erkrankte, aber phänotypisch gesunde Patienten in belasteten Familien zu identifizieren um das Syndrom des kranken Sinusknotens in einem frühen Stadium zu diagnostizieren. Nur so ist eine adäquate Therapieeinleitung möglich, noch bevor eventuell potentiell gravierende Symptome oder elektrokardiographische Sensationen zu einer lebensgefährlichen Bedrohung des Patienten mit einem „SSS“ führen. Gerade durch die variable Penetranz und Expressivität „versteckt“ sich in manchen Fällen bei scheinbar gesunden Mitgliedern einer belasteten Familie das Syndrom hinter einer „gesunden phänotypischen Fassade“. Jedoch zeigen die Untersuchungen der vorliegenden Studie, dass in den meisten Fällen das Syndrom mit einer individuellen Geschwindigkeit voranschreitet und es nur eine Frage der Zeit ist, bis auch bei einem phänotypisch gesunden Sinusknotensyndrom-Patienten die ersten Symptome oder elektrokardiographischen Manifestationen auftreten, die im Falle von Synkopen oder malignen ventrikulären

Herzrhythmusstörungen auch lebensbedrohlich werden können. Wir schlagen deshalb ebenfalls, wie oben bereits angesprochen, vor, nach der Diagnose des Syndroms beim Indexpatienten einer belasteten Familie besonders sensibel mit den weiteren Familienangehörigen zu verfahren und mindestens elektrokardiographische Kontrollen zu veranlassen. Eine Genotypisierung sollte bei Probanden erfolgen, die im besonderen Verdacht stehen, ebenfalls an dem Syndrom erkrankt zu sein, bei denen aber wiederholte EKG-Testungen keinen eindeutigen Befund lieferten.

Sicherlich werden durch die erhöhte Aufmerksamkeit und die wesentlich verbesserten medizinisch-kardiologischen und molekulargenetischen Möglichkeiten in naher Zukunft weitere Familien entdeckt werden, in denen vielleicht eine noch geringere Penetranz und Expressivität als in den postulierten Studien und in unserem Patientengut nur unspezifische Symptome erzeugte und das Syndrom bislang nicht eindeutig diagnostizierbar machte.

5. Zusammenfassung

Die Manifestationen des „SSS“ bestehen aus der symptomatischen Sinusbradykardie, dem Sinusknotenblock und/oder Sinusarrest, dem Sinusknotenfunktionsausfall mit Ineffektivität von distalen Schrittmacherzentren, dem Ersatz des Sinusrhythmus durch ektope Rhythmen und dem Auftreten von intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern. Es besteht eine erhöhte Inzidenz von atrioventrikulären Überleitungsstörungen und generalisierter Reizleitungsstörung des Herzens. Symptome können Synkopen, Präsynkopen, Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit sein. Vormals von Interesse als Erkrankung des älteren Patienten, tritt das idiopathische Sinusknotensyndrom mit familiärer oder genetischer Ätiologie zunehmend bei Kindern und Jugendlichen auf.

Klinische Erhebungen zum „SSS“ wurden bereits in der Vergangenheit getätigt, eine Fokussierung auf Geschlechts- und Altersunterschiede in einzelnen Altersklassen bei verschiedenen elektrokardiographischen Entitäten in Korrelation mit der Symptomatik des Syndroms wurde bislang nicht durchgeführt, auch keine Erhebung klinischer und symptomatischer Parameter bei höchstwahrscheinlich genetisch erkrankten Patienten innerhalb familiärer Strukturen.

In der vorliegenden Studie wurden 77 Patienten mit idiopathischer Sinusknotendysfunktion bei strukturell gesundem Herzen mit Fokus auf das auftretende Alter und geschlechtsspezifischer Unterschiede untersucht. Zudem wurde bei höchstwahrscheinlich angeborener Sinusknotenerkrankung ein besonderes Augenmerk auf die unterschiedliche phänotypische Ausprägung gerichtet.

Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich im Gesamtkollektiv im bei auftretendem Sinusknotenblock in der 4. Dekade (*p-Wert* = **0,033**), im 5. Dezennium bei der Komorbidität von Bradykardie und AV-Block (*p-Wert* = **0,043**), bei auftretendem Schenkelblock (*p-Wert* = **0,018**) und bei der Komorbidität von Sinusknotenblock und Sinusarrest im Alter zwischen 30 und 39 Jahren (*p-Wert* = **0,033**). Im Bereich der Symptomatik ergaben sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei auftretenden Synkopen (*p-Wert* = **0,004**).

In einer parallel durchgeführten Veranschaulichung der 29 Indexpatienten des Kollektivs zeigten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei auftretender Bradykardie bei zu Grunde liegendem Sinusknotenblock (*p-Wert* = **0,027**).

Auch bei den Indexprobanden boten sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bei synkopalen Probanden allgemein (*p-Wert* = **0,005**), bei auftretenden Synkopen bei Bradykardie (*p-Wert* = **0,025**) sowie bei synkopalen Ereignissen beim Sinusknotenblock (*p-Wert* **0,011**).

Die erhobenen Daten der unterschiedlichen geschlechts- und altersspezifischen Inzidenz von elektrokardiographischen Erscheinungen und Symptomen sowie die familiäre Vererbung beim „SSS“ können in Zukunft bei der Einordnung und Diagnostik des Syndroms hilfreich sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbott, J.A., et al., Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. *Am J Med* 1977; **62**(3): 330-8.
2. Adan, V. and L.A. Crown, Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Physician* 2003; **67**(8): 1725-32.
3. Adelman, A.G. and E.D. Wigle, The bradycardia, tachycardia, asystole syndrome: treatment by a pacemaker. *Can Med Assoc J* 1969; **100**(2): 75-7.
4. Agruss, N.S., et al., Significance of chronic sinus bradycardia in elderly people. *Circulation* 1972; **46**(5): 924-30.
5. Alagona, P., Jr., Advances in pacing for the patient with sick sinus syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1997; **12**(1): 3-11.
6. Alboni, P., et al., Role of sinus node artery disease in sick sinus syndrome in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; **67**(15): 1180-4.
7. Alboni, P., et al., Electrophysiology of normal sinus node with and without autonomic blockade. *Circulation* 1982; **65**(6): 1236-42.
8. Alboni, P., et al., Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997; **96**(1): 260-6.
9. Alboni, P., et al., An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**(4): 1130-4.
10. Alpert, M.A. and G.C. Flaker, Arrhythmias associated with sinus node dysfunction. Pathogenesis, recognition, and management. *Jama* 1983; **250**(16): 2160-6.
11. Andersen, H.R., et al., Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; **350**(9086): 1210-6.
12. Aroesty, J.M., S.I. Cohen, and E. Morkin, Bradycardia-tachycardia syndrome: results in twenty-eight patients treated by combined pharmacologic therapy and pacemaker implantation. *Chest* 1974; **66**(3): 257-63.
13. Atlee, J.L., Perioperative cardiac dysrhythmias: diagnosis and management. *Anesthesiology* 1997; **86**(6): 1397-424.
14. Bacos, J.M., J.T. Eagan, and E.S. Orgain, Congenital familial nodal rhythm. *Circulation* 1960; **22**: 887-95.
15. Barak, M., et al., Familial combined sinus node and atrioventricular conduction dysfunctions. *Int J Cardiol* 1987; **15**(2): 231-9.

16. Belic, N. and J.V. Talano, Current concepts in sick sinus syndrome. II. ECG manifestation and diagnostic and therapeutic approaches. *Arch Intern Med* 1985; **145**(4): 722-6.
17. Benson, D.W., et al., Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest* 2003; **112**(7): 1019-28.
18. Bezzina, C., et al., A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999; **85**(12): 1206-13.
19. Bharati, S., et al., The anatomic substrate for the sick sinus syndrome in adolescence. *Am J Cardiol* 1980; **46**(1): 163-72.
20. Bigger, J.T., Jr. and J.A. Reiffel, Sick sinus syndrome. *Annu Rev Med* 1979; **30**: 91-118.
21. Birchfield, R.I., E.E. Menefee, and G.D. Bryant, Disease of the sinoatrial node associated with bradycardia, asystole, syncope, and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1957; **16**(1): 20-6.
22. Bleifeld, W., [Current clinical therapy of tachycardiac arrhythmias]. *Dtsch Med J* 1971; **20**(10): 309-16.
23. Bleifeld, W., et al., [Syndrome of the sick sinus node ("sick sinus syndrome")]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; **99**(16): 795-802.
24. Blomer, H., et al., [Sinus node syndrome]. *Z Kardiol* 1975; **64**(8): 697-721.
25. Bonke, F.I.M., The sinoatrial node function. See Ref 1976; **55**: 5-12.
26. Bouvrain, Y., R. Slama, and J. Temkine, [Sino-auricular block and "sinus diseases": reflections apropos of 63 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1967; **60**(6): 753-73.
27. Bower, P.J., Sick sinus syndrome. *Arch Intern Med* 1978; **138**(1): 133-7.
28. Brignole, M., Sick sinus syndrome. *Clin Geriatr Med* 2002; **18**(2): 211-27.
29. Brignole, M., et al., Report of a study group on ablate and pace therapy for paroxysmal atrial fibrillation. Barcelona Discussion Group. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Europace* 1999; **1**(1): 8-13.
30. Brignole, M., et al., Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991; **68**(10): 1032-6.
31. Brignole, M., et al., [Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity in subjects with symptomatic sinus dysfunction]. *G Ital Cardiol* 1986; **16**(8): 643-7.
32. Brignole, M., et al., [Limitations of the stress test in the diagnosis of the sick sinus syndrome]. *G Ital Cardiol* 1984; **14**(12): 1045-51.
33. Camm, A.J. and D. Katritsis, Ventricular pacing for sick sinus syndrome--a risky

- business? *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; **13**(6): 695-9.
34. Cappato, R., et al., Bedside evaluation of sinus bradycardia: usefulness of atropine test in discriminating organic from autonomic involvement of sinus automaticity. *Am Heart J* 1987; **114**(6): 1384-8.
 35. Caralis, D.G. and P.J. Varghese, Familial sinoatrial node dysfunction. Increased vagal tone a possible aetiology. *Br Heart J* 1976; **38**(9): 951-6.
 36. Celiker, A., A. Oto, and S. Ozme, Familial sick sinus syndrome in two siblings. *Turk J Pediatr* 1993; **35**(1): 59-64.
 37. Chadda, K.D., et al., Corrected sinus node recovery time. Experimental physiologic and pathologic determinants. *Circulation* 1975; **51**(5): 797-801.
 38. Cohen, H.E., M. Kahn, and E. Donoso, Treatment of supraventricular tachycardias with catheter and permanent pacemakers. *Am J Cardiol* 1967; **20**(5): 735-8.
 39. Cohen, H.E., et al., Treatment of refractory supraventricular arrhythmias with induced permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1971; **28**(4): 472-4.
 40. Colquhoun, M., When should you suspect sick sinus syndrome? *Practitioner* 1999; **243**(1598): 422-5.
 41. Connolly, S.J., et al., Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; **342**(19): 1385-91.
 42. Dighton, D.H., Sinus bradycardia. Autonomic influences and clinical assessment. *Br Heart J* 1974; **36**(8): 791-7.
 43. Easley, R.M., Jr. and S. Goldstein, Sino-atrial syncope. *Am J Med* 1971; **50**(2): 166-77.
 44. Eckberg, D.L., M. Drabinsky, and E. Braunwald, Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; **285**(16): 877-83.
 45. Ector, H. and L.G. Van der Hauwaert, Sick sinus syndrome in childhood. *Br Heart J* 1980; **44**(6): 684-91.
 46. Eraut, D. and D.B. Shaw, Sinus bradycardia. *Br Heart J* 1971; **33**(5): 742-9.
 47. Eyster, J.A.E. and J.S. Evans, Sinuauricular Heart Block: with report of a case in man. *Arch Intern Med* 1915; **10**: 832-45.
 48. Eyster, J.A.E. and W.J. Meek, Experiments on the origin and propagation of the impulse in the heart - the point of primary negativity in the mammalian heart and the spread of negativity to other regions. *Heart* 1914; **5**: 119-36.
 49. Eyster, J.A.E. and W.J. Meek, Experiments on the origin and conduction of the cardiac impulse. VI. Conduction of the excitation from the sinu-auricular node to the right auricle

-
- and auriculo-ventricular node. Arch Intern Med 1916; **18**: 775-99.
50. Eyster , J.A.E. and W.J. Meek, The origin and conduction of the heart beat. Physiol Rev 1921; **1**: 1-43.
 51. Fazelifar, A.F., et al., Brugada-Type ECG Association with Unexpected Sick Sinus Syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2006; **29**(2): 204-6.
 52. Fazelifar, A.F., et al., A patient with sick sinus syndrome, atrial flutter and bidirectional ventricular tachycardia: Coincident or concomitant presentations? Cardiol J 2007; **14**(6): 585-8.
 53. Ferrer, M.I., The sick sinus syndrome in atrial disease. Jama 1968; **206**(3): 645-6.
 54. Ferrer, M.I., The sick sinus syndrome. Circulation 1973; **47**(3): 635-41.
 55. Ferrer, M.I., The sick sinus syndrome. Hosp Pract 1980; **15**(11): 79-89.
 56. Ferrer, M.I., Rescue rhythm in the sick sinus syndrome, with specific reference to slow atrial rhythm. Cardiovasc Rev Rep 1981; **2**: 149.
 57. Ferrer, M.I., The etiology and natural history of sinus node disorders. Arch Intern Med 1982; **142**(2): 371-2.
 58. Flack, M., An investigation of the sinu-auricular node of the mammalian heart. J Physiol 1910; **51**: 64-77.
 59. Fuster, V., R.W. Alexander, and R.A. O'Rourke, Hurts's The Heart. 10th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001.
 60. Gambetta, M., et al., Sick sinus syndrome in a patient with familial PR prolongation. Chest 1973; **64**(4): 520-3.
 61. Gault, J.H., et al., Fatal familial cardiac arrhythmias. Histologic observations on the cardiac conduction system. Am J Cardiol 1972; **29**(4): 548-53.
 62. Gazes, P.C., et al., Congenital Familial Cardiac Conduction Defects. Circulation 1965; **32**: 32-4.
 63. Gentlesk, P.J., T.T. Markwood, and J.E. Atwood, Chronotropic incompetence in a young adult: case report and literature review. Chest 2004; **125**(1): 297-301.
 64. Ginks, W.R., Lazy sinus syndrome. Proc R Soc Med 1970; **63**(12): 1307-8.
 65. Greenwood, R.D., et al., Sick sinus syndrome after surgery for congenital heart disease. Circulation 1975; **52**(2): 208-13.
 66. Greenwood, R.J. and D. Finkelstein, Sinoatrial heart block. Amer. Lecture Series, Springfield, Ill., Charles C. Thomas 1964.

-
67. Gregoratos, G., Cardiology patient pages. Sick sinus syndrome. *Circulation* 2003; **108**(20): e143-4.
 68. Gupta, P.K., et al., Appraisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1974; **34**(3): 265-70.
 69. Hanisch, D., Pediatric arrhythmias. *J Pediatr Nurs* 2001; **16**(5): 351-62.
 70. Hegazy, R.A., et al., Diagnostic dilemma of cardiac syncope in pediatric patients. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2008; **8**(1): 22-31.
 71. Herbinge, W., [Increasingly frequent syncopes caused by sino-auricular block.]. *Cardiologia* 1961; **38**: 267-74.
 72. Holden, W., J.H. McNulty, and S.H. Rahimtoola, Characterisation of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1978; **40**(8): 923-30.
 73. Hosokawa, Y., et al., Brugada syndrome subject to depolarization abnormality of the conduction system. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007; **12**(4): 383-7.
 74. Isobe, M., et al., Familial sick sinus syndrome with atrioventricular conduction disturbance. *Jpn Circ J* 1998; **62**(10): 788-90.
 75. James, T.N., P. Froggatt, and T.K. Marshall, Sudden death in young athletes. *Ann Intern Med* 1967; **67**(5): 1013-21.
 76. James, T.N., et al., Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. *Circulation* 1966; **34**(1): 139-63.
 77. Johnston, F.A., J.F. Robinson, and T. Fyfe, Exercise testing in the diagnosis of sick sinus syndrome in the elderly: implications for treatment. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; **10**(4 Pt 1): 831-8.
 78. Jose, A.D. and D. Collison, The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970; **4**(2): 160-7.
 79. Kaplan, B.M., The tachycardia-bradycardia syndrome. *Med Clin North Am* 1976; **60**(1): 81-99.
 80. Kardelen, F., et al., Sinus node dysfunction in children and adolescents: treatment by implantation of a permanent pacemaker in 26 patients. *Turk J Pediatr* 2002; **44**(4): 312-6.
 81. Keith, A. and M. Flack, The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J Anat Physiol* 1907; **41**: 172-189.
 82. Khorsandian, R.S., A.N. Moghadam, and O.F. Mueller, Familial Congenital a-V Dissociation. *Am J Cardiol* 1964; **14**: 118-24.
 83. Kugler, J.D., et al., Sinoatrial conduction in children: an index of sinoatrial node function.

-
- Circulation 1979; **59**(6): 1266-76.
84. Lamas, G.A., et al., The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J* 2000; **140**(4): 541-51.
85. Langendorf, R., et al., Atrial parasystole with interpolation. Observations on prolonged sinoatrial conduction. *Am Heart J* 1962; **63**: 649-58.
86. Laslett, E.E., Syncopal attacks, associated with prolonged arrest of the whole heart. *Q J Med* 1908-1909; **2**: 347-55.
87. Lehmann, H. and U.E. Klein, Familial sinus node dysfunction with autosomal dominant inheritance. *Br Heart J* 1978; **40**(11): 1314-6.
88. Levine, S.A., Observations on sinu-auricular heart block. *Arch Intern Med* 1916; **17**: 153-75.
89. Lewis, T., Galvanometric curves yielded by acrdiac beats generated in various areas of the auricular musculature: Pacemaker of the heart. *Heart* 1910; **2**: 23-46.
90. Lewis, T., B.S. Oppenheimer, and A. Oppenheimer, The site of origin of the mammalian heart beat: The pacemaker in the dog. *Heart* 1910; **2**: 147-169.
91. Lien, W.P., et al., The sick sinus syndrome: natural history of dysfunction of the sinoatrial node. *Chest* 1977; **72**(5): 628-34.
92. Lloyd-Mostyn, R.H., P.H. Kidner, and S. Oram, Sinu-atrial disorder including the brady-tachycardia syndrome. A review with addition of 11 cases. *Q J Med* 1973; **42**(165): 41-57.
93. Lown, B., Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967; **29**(4): 469-89.
94. Lukl, J., et al., Incidence and significance of chronotropic incompetence in patients with indications for primary pacemaker implantation or pacemaker replacement. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; **22**(9): 1284-91.
95. Mackintosh, A.F., Sinuatrial disease in young people. *Br Heart J* 1981; **45**(1): 62-6.
96. Mandel, W., et al., Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation* 1971; **44**(1): 59-66.
97. Mandel, W.J., et al., Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972; **46**(4): 761-9.
98. Mangrum, J.M. and J.P. DiMarco, The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med* 2000; **342**(10): 703-9.
99. Marcus, B., P.C. Gillette, and A. Garson, Jr., Electrophysiologic evaluation of sinus node dysfunction in postoperative children and young adults utilizing combined autonomic

-
- blockade. Clin Cardiol 1991; **14**(1): 33-40.
100. Marmor, B.M. and M.M. Black, Unusual manifestations of severe sick sinus syndrome. Am Heart J 1980; **100**(1): 95-8.
101. Massin, M.M., S. Malekzadeh-Milani, and A. Benatar, Cardiac syncope in pediatric patients. Clin Cardiol 2007; **30**(2): 81-5.
102. McNair, W.P., et al., SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. Circulation 2004; **110**(15): 2163-7.
103. Mehta, A.V., B. Chidambaram, and A. Garrett, Familial symptomatic sinus bradycardia: autosomal dominant inheritance. Pediatr Cardiol 1995; **16**(5): 231-4.
104. Mitsuoka, T., et al., Benefits of dual chamber pacing in sick sinus syndrome. Br Heart J 1988; **60**(4): 338-47.
105. Moller, J.H., F. Davachi, and R.C. Anderson, Atrial flutter in infancy. J Pediatr 1969; **75**(4): 643-51.
106. Morimoto, S., A. Uemura, and H. Hishida, An autopsy case of Brugada syndrome with significant lesions in the sinus node. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; **16**(3): 345-7.
107. Moss, A.J. and R.J. Davis, Brady-Tachy syndrome. Prog Cardiovasc Dis 1974; **16**(5): 439-54.
108. Nakazato, Y., et al., Manifestation of Brugada syndrome after pacemaker implantation in a patient with sick sinus syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; **15**(11): 1328-30.
109. Nalefski, L.A. and C.F. Brown, Action of atropine on the cardiovascular system in normal persons. AMA Arch Intern Med 1950; **86**(6): 898-907.
110. Narula, O.S., P. Samet, and R.P. Javier, Significance of the sinus-node recovery time. Circulation 1972; **45**(1): 140-58.
111. Narula, O.S., et al., A new method for measurement of sinoatrial conduction time. Circulation 1978; **58**(4): 706-14.
112. Nielsen, J.C., et al., Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. Circulation 1998; **97**(10): 987-95.
113. Nordenberg, A., P.J. Varghese, and E.W. Nugent, Spectrum of sinus node dysfunction in two siblings. Am Heart J 1976; **91**(4): 507-12.
114. Nugent, E.W., et al., "Sluggish" sinus node syndrome as a part of congenital heart disease, abstracted. Am J Cardiol 1974; **33**: 160.
115. Oberhoffer, R., et al., [Sinus node dysfunction in children without heart defect]. Z Kardiol

-
- 1994; **83**(7): 502-6.
116. Olson, T.M., et al., Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *Jama* 2005; **293**(4): 447-54.
117. Palma, E.C., et al., Sinus node recovery after 25 years of atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; **24**(8 Pt 1): 1295-6.
118. Peters, R.W. and M.R. Gold, The influence of gender on arrhythmias. *Cardiol Rev* 2004; **12**(2): 97-105.
119. Radford, D.J. and T. Izukawa, Sick sinus syndrome. Symptomatic cases in children. *Arch Dis Child* 1975; **50**(11): 879-85.
120. Radford, D.J. and T. Izukawa, Atrial fibrillation in children. *Pediatrics* 1977; **59**(2): 250-6.
121. Rasmussen, K., Chronic sinoatrial heart block. *Am Heart J* 1971; **81**(1): 39-47.
122. Reiffel, J.A., et al., Ability of Holter electrocardiographic recording and atrial stimulation to detect sinus nodal dysfunction in symptomatic and asymptomatic patients with sinus bradycardia. *Am J Cardiol* 1977; **40**(2): 189-94.
123. Reiffel, J.A., et al., Paced cycle lengths of maximal corrected recovery times. *Circulation* 1977; **5** (Suppl. III): 198.
124. Remme, C.A., A.A. Wilde, and C.R. Bezzina, Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med* 2008; **18**(3): 78-87.
125. Rodriguez, R.D. and D.D. Schocken, Update on sick sinus syndrome, a cardiac disorder of aging. *Geriatrics* 1990; **45**(1): 26-30, 33-6.
126. Rokseth, R. and L. Hatle, Sinus arrest in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1971; **33**(5): 639-42.
127. Rokseth, R. and L. Hatle, Prospective study on the occurrence and management of chronic sinoatrial disease, with follow-up. *Br Heart J* 1974; **36**(6): 582-7.
128. Rosen, K.M., et al., Site of heart block in acute myocardial infarction. *Circulation* 1970; **42**(5): 925-33.
129. Rosen, K.M., et al., Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus node disease. *Circulation* 1971; **43**(6): 836-44.
130. Rubenstein, J.J., et al., Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972; **46**(1): 5-13.
131. Saffitz, J.E., Structural heart disease, SCN5A gene mutations, and Brugada syndrome: a complex menage a trois. *Circulation* 2005; **112**(24): 3672-4.

-
132. Sandoe, E. and E. Flensted-Jensen, Adams-Stokes seizures in patients with attacks of both tachy- and bradycardia, a therapeutical challenge. *Acta Med Scand* 1969; **186**(1-2): 111-6.
 133. Sanjeev, S. and P.P. Karpawich, Developmental changes in sinus node function in growing children: an updated analysis. *Pediatr Cardiol* 2005; **26**(5): 585-8.
 134. Sarachek, N.S. and J.L. Leonard, Familial heart block and sinus bradycardia. Classification and natural history. *Am J Cardiol* 1972; **29**(4): 451-8.
 135. Schamroth, L., An introduction to electrocardiography. 7th Edition Oxford: Blackwell Scientific Publications Mosby-Verlag, St. Louis, USA 1990: 431-37.
 136. Schulze-Bahr, E., et al., Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003; **111**(10): 1537-45.
 137. Schuster, H.P. and H.J. Trappe, Sinuatriale Überleitungsstörungen (SA – Block) und Syndrom des kranken Sinusknotens. Schuster HP, Trappe HJ (Hrsg.), *EKG – Kurs für Isabel*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2001: 39 – 44.
 138. Scott, O., F.J. Macartney, and P.B. Deverall, Sick sinus syndrome in children. *Arch Dis Child* 1976; **51**(2): 100-5.
 139. Seipel, L., et al., [Measurement of the sino-atrial conduction time by premature atrial stimulation in man (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; **99**(39): 1895-900.
 140. Sethi, K.K., et al., Sinus node function after autonomic blockade in normals and in sick sinus syndrome. *Int J Cardiol* 1984; **5**(6): 707-19.
 141. Sgarbossa, E.B., et al., Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; **15**(11 Pt 2): 2055-60.
 142. Shaw, D.B. and D.C. Eraut, Sinus bradycardia, sino-atrial block, and lazy sinus syndrome. *Br Heart J* 1970; **32**(4): 557.
 143. Shaw, D.B., R.R. Holman, and J.I. Gowers, Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J* 1980; **280**(6208): 139-41.
 144. Shaw, D.B., et al., Chronic sinoatrial disorder (sick sinus syndrome): a possible result of cardiac ischaemia. *Br Heart J* 1987; **58**(6): 598-607.
 145. Short, D.S., The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br Heart J* 1954; **16**(2): 208-14.
 146. Sigurd, B., et al., Adams-Stokes syndrome caused by sinoatrial block. *Br Heart J* 1973; **35**(10): 1002-8.
 147. Silveman, L.F., H.T. Mankin, and D.C. McGoon, Surgical treatment of an inadequate sinus mechanism by implantation of a right atrial pacemaker electrode. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; **55**(2): 264-70.

-
148. Simonsen, E., J.S. Nielsen, and B.L. Nielsen, Sinus node dysfunction in 128 patients. A retrospective study with follow-up. *Acta Med Scand* 1980; **208**(5): 343-8.
 149. Smits, J.P., et al., A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J Mol Cell Cardiol* 2005; **38**(6): 969-81.
 150. Spellberg, R.D., Familial sinus node disease. *Chest* 1971; **60**(3): 246-51.
 151. Spielberg, C., P. Tanczos, and R. Buchwalsky, New experiences in the diagnosis of the sick sinus syndrome (correlation between clinical symptoms, long-term ecg monitoring, atropine- and exercise testing and sinusnode recovery time). *Z Kardiol* 1977; **66**(7): 374-81.
 152. Stone, J.M., R.D. Bhakta, and J. Lutgen, Dual chamber sequential pacing management of sinus node dysfunction: advantages over single-chamber pacing. *Am Heart J* 1982; **104**(6): 1319-27.
 153. Strauss, H.C., et al., Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Presentation of data and critical review of the literature. *Circulation* 1973; **47**(1): 86-93.
 154. Sumiyoshi, M., et al., Sinus node dysfunction concomitant with Brugada syndrome. *Circ J* 2005; **69**(8): 946-50.
 155. Sutton, R. and R.A. Kenny, The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; **9**(6): 1110-4.
 156. Tang, C.Y., C.R. Kerr, and S.J. Connolly, Clinical trials of pacing mode selection. *Cardiol Clin* 2000; **18**(1): 1-23, vii.
 157. Tester, D.J. and M.J. Ackerman, Genetic testing for cardiac channelopathies: ten questions regarding clinical considerations for heart rhythm allied professionals. *Heart Rhythm* 2005; **2**(6): 675-7.
 158. Thierfelder, L., [Genetic aspects of the etiology of arrhythmia]. *Z Kardiol* 2000; **89 Suppl 3**: 1-5.
 159. Trautwein, W. and K. Zink, [Membrane and action potentials of single myocardial fibers of cold and warmblooded animals.]. *Pflugers Arch* 1952; **256**(1): 64-84.
 160. Ueda, K., et al., Functional characterization of a trafficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia. *J Biol Chem* 2004; **279**(26): 27194-8.
 161. Vassalle, M., The relationship among cardiac pacemakers. Overdrive suppression. *Circ Res* 1977; **41**(3): 269-77.
 162. Vitved, T., et al., [Mutations in the heart's pacemaker channels--a new cause of sick sinus node syndrome and long-QT syndrome]. *Ugeskr Laeger* 2008; **170**(11): 929-33.

-
163. Wagner, C.W., Jr. and R.J. Hall, Congenital familial atrioventricular dissociation. Report of three siblings. *Am J Cardiol* 1967; **19**(4): 593-6.
 164. Wahls, S.A., Sick sinus syndrome. *Am Fam Physician* 1985; **31**(3): 117-24.
 165. West, T.C., Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; **115**(3): 283-90.
 166. Wilde, A.A. and C.R. Bezzina, Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart* 2005; **91**(10): 1352-8.
 167. Wilde, A.A. and M.P. van den Berg, Ten years of genes in inherited arrhythmia syndromes: an example of what we have learned from patients, electrocardiograms, and computers. *J Electrocardiol* 2005; **38**(4 Suppl): 145-9.
 168. Williams, D.O., et al., Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Q J Med* 1972; **41**(164): 491-508.
 169. Wu, D.L., et al., Sinus automaticity and sinoatrial conduction in severe symptomatic sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**(2): 355-64.
 170. Wybaw, R., Sur le point d'origine de la systole cardiaque dans l'oreillette droite. *Arch Intern Physiol* 1910; **10**: 78-89.
 171. Yabek, S.M., et al., Symptomatic sinus node dysfunction in children without structural heart disease. *Pediatrics* 1982; **69**(5): 590-3.
 172. Yabek, S.M. and J.M. Jarmakani, Sinus node dysfunction in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 1978; **61**(4): 593-8.
 173. Yee, R. and H.C. Strauss, Electrophysiologic mechanisms: sinus node dysfunction. *Circulation* 1987; **75**(4 Pt 2): III12-8.
 174. Young, D., et al., Wenckebach atrioventricular block (Mobitz type I) in children and adolescents. *Am J Cardiol* 1977; **40**(3): 393-9.

7. Lebenslauf Borsu Raphael Yeganeh

Geburtsdatum 08.04.1981
 Geburtsort Bielefeld, Westfalen

Staatsbürgerschaft deutsch
 Konfession evangelisch
 Familienstand ledig
 Eltern Renate Yeganeh, geb. Grella
 Krankenschwester
 Dr. med. Freidun Yeganeh
 Facharzt für Allgemein- und Unfallchirurgie,
 Rettungsarzt

Schulischer Werdegang

1987 – 1991 Grundschule Vlotho
 1991 – 2000 Weser-Gymnasium Vlotho, Abiturnote 1,8

Zivildienst

2000 – 2001 Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen,
 Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie,
 Schichtdienst in der Krankenpflege

Universität

13.09.2001 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der
 Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
 18.09.2003 Ärztliche Vorprüfung, Note gut (2,33)
 21.12.2007 Ärztliche Prüfung, Note Sehr gut (1,5)
 15.01.2008 Approbation als Arzt

Praktisches Jahr

Innere Medizin 21.08.06 – 10.12.06 Innere Medizin/Kardiologie – Universitätsklinikum Münster
 Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Breithardt

Chirurgie 11.12.06 – 01.04.07 Unterassistentz Allgemein Chirurgie und Traumatologie
 Spitalzentrum Biel AG, Schweiz – Prof. Dr. med. Urban Laffer

Gynäkologie 02.04.07 – 24.06.07 Unterassistentz Gynäkologie und Geburtshilfe –
 Kantonsspital Baden AG, Schweiz –
 Prof. Dr. med. Michael K. Hohl

Famulaturen

10/03 – 11/03 Ergänzendes Stationspraktikum Innere Medizin –
 Lukas-Krankenhaus, Bünde

02/04	Famulatur Allgemeinmedizin – Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin, Bielefeld
02/04 – 03/04	Famulatur Kardiologie – Gemeinschaftspraxis für Kardiologie, Bielefeld
8/04	Famulatur Innere Medizin – Lukas-Krankenhaus, Bünde
01/05	Blockpraktikum Allgemeinmedizin – Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin, Münster Altenberge
01/05 – 02/05	Ergänzendes Stationspraktikum Allgemein- und Unfallchirurgie – Mathilden Hospital, Herford
02/05 – 03/05	Famulatur Allgemein- und Unfallchirurgie – Mathilden Hospital, Herford
07/05	Ergänzendes Stationspraktikum Psychiatrie – von Bodelschwingsche Anstalten Bethel, Gilead IV, Bielefeld
01/06 – 02/06	Blockpraktikum Gynäkologie und Geburtshilfe – Klinikum Herford
07/06	Blockpraktikum Kinderheilkunde – Klinikum Herford

Praxiserfahrungen

2001 – 2006	Regelmäßige studentisch-pflegerische Mitarbeit im Herzzentrum NRW, Bad Oeynhausen – Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie
-------------	--

Beruflicher Werdegang

01.02.2008 – 31.01.2009	Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Chefarzt Prof. Dr. med. Prof. h.c. Christof Sohn
Seit 01.02.2009	Assistenzarzt Kath. Marienkrankenhaus Hamburg gGmbH, Frauenklinik Chefärzte Prof. Dr. med. G. Gebauer, PD Dr. med. H. Maul

Kenntnisse

Sprachen	Englisch, Französisch
EDV	Microsoft Office, EndNote, SPSS, Adobe Photoshop CS3
Medizin	Kurs "Pigfoot Workshop" – Chirurgischer Nahtkurs Kurs der allgemeinen klinischen Untersuchungsfertigkeiten

Borsu Karbael Yeganeh

Hamburg, 24.06.2009

8. Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Eric Schulze-Bahr für die freundliche Überlassung des Themas, für die sehr gute Einarbeitung und die hervorragende Betreuung sowie die Hilfestellung bei Problemen und Fragen während der Anfertigung der Arbeit.

Danken möchte ich zudem besonders meinen Eltern und Großeltern, die mich zu jeder Zeit unterstützt haben und mir das Studium der Medizin ermöglichten.

Außerdem möchte ich meiner Freundin Maike Kim Maass für die Durchsicht und Korrektur des Manuskripts und die Geduldigkeit während der Erstellung der Dissertation danken.