

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

**Arrhythmogene unklassifizierte Kardiomyopathien und
Mitralklappen-assoziierte Arrhythmien**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Ott, Patricia
aus Troisdorf

2020

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

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

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

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. rer. medic. Dr. med. Lars Stegger

Tag der mündlichen Prüfung: 10.08.2020

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH)
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr-
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. rer. medic. Dr. med. Lars Stegger

ZUSAMMENFASSUNG

Arrhythmogene unklassifizierte Kardiomyopathien und Mitralklappen-assoziierte
Arrhythmien

Ott, Patricia

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung von Patienten mit Mitralklappenprolaps, die unter – teils lebensbedrohlichen – kardialen Arrhythmien leiden. Entgegen der generellen Annahme, dass es sich bei einem Mitralklappenprolaps stets um eine benigne Veränderung der Mitralklappe handelt, ist diese in seltenen Fällen für einen plötzlichen Herzstillstand ursächlich. Zur Identifizierung von Merkmalen, die Patienten mit Mitralklappenprolaps von denen ohne unterscheidet und zur Erhebung von Risikofaktoren für einen Herzstillstand, wurden 12 Patienten mit Mitralklappenprolaps und 12 Patienten ohne Mitralklappenprolaps aus einem Pool von Patienten mit arrhythmogener, unklassifizierter Kardiomyopathie untersucht. Es erfolgte eine Untersuchung anhand klinischer und elektrokardiographischer Parameter mit dem Fokus auf einer genauen Betrachtung der führenden ventrikulären Extrasystolen.

Übereinstimmend mit bisherigen Studien wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass überwiegend Frauen von einer arrhythmogenen Form des Mitralklappenprolapses betroffen sind und darüber hinaus Patienten mit Mitralklappenprolaps, im Vergleich zu Patienten mit anderen arrhythmogenen Herzerkrankungen, altersabhängig früher einen Herzstillstand erleiden. Elektrokardiographisch ergab sich ein signifikanter Unterschied in der QRS-Dauer der ventrikulären Extrasystolie bei Patienten mit und ohne Mitralklappenprolaps (141 vs. 130 ms, $p=0,012$). Weitere Parameter wie beispielsweise die VES-Last, Ankopplungsintervalle und die QTc-Zeit ergaben keine signifikanten Unterschiede, ließen jedoch Tendenzen erkennen und wurden ausführlich diskutiert.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.08.2020

ERKLÄRUNG

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

Arrhythmogene unklassifizierte Kardiomyopathien und Mitralklappen-assoziierte Arrhythmien

im

Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH)

Universitätsklinikum Münster (UKM)

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

unter der Anleitung von

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

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

Ort, Datum

Name/Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	2
TABELLENVERZEICHNIS.....	3
1 EINLEITUNG.....	4
2 HINTERGRUNDINFORMATIONEN	5
2.1 DAS ELEKTROKARDIOGRAMM	5
2.2 EXTRASYSTOLEN	6
2.3 PALPITATIONEN UND SYNKOPEN.....	8
2.4 DER PLÖTZLICHE HERZTOD	9
2.5 KARDIOMYOPATHIEN	11
2.5.1 <i>Klassifikation und Herausforderung</i>	11
2.5.2 <i>QT-Zeit und LQTS</i>	12
2.6 MITRALKLAPPENPROLAPS.....	14
2.6.1 <i>Anatomie und Physiologie</i>	14
2.6.2 <i>Definition und Epidemiologie</i>	15
2.6.3 <i>Das Mitralklappenprolaps-Syndrom</i>	16
2.6.4 <i>Pathophysiologie</i>	17
2.6.5 <i>Genetik</i>	21
2.6.6 <i>Mitralklappenprolaps und der plötzliche Herztod</i>	23
3 MATERIAL UND METHODIK.....	25
3.1 VORGEHEN UND ZIELSETZUNG	25
3.2 ERHOBENE EKG-PARAMETER.....	26
3.3 KLINISCHE PARAMETER.....	31
3.4 STATISTISCHE ANALYSE.....	31
4 ERGEBNISSE	32
4.1 ÜBERSICHT PATIENTENKOLLEKTIV	32
4.2 VERGLEICH DER KLINISCHEN PARAMETER VON MVP-GRUPPE UND AUCM-GRUPPE	34
4.2.1 <i>Klinische Untersuchung</i>	34
4.2.2 <i>Symptomatik</i>	35
4.3 VERGLEICH DER ELEKTROKARDIOGRAPHISCHEN PARAMETER VON MVP-GRUPPE UND AUCM-GRUPPE	37
4.3.1 <i>Ruhe- und Belastungs-EKG</i>	37
4.3.2 <i>Repolarisationsveränderungen</i>	38
4.3.3 <i>VES-Morphologie</i>	40
4.3.4 <i>Arrhythmien</i>	41

4.3.5	<i>Ankopplungsintervalle</i>	42
4.4	ANALYSE VON PATIENTEN MIT UND OHNE ÜBERLEBTEN PLÖTZLICHEN HERZSTILLSTAND UNTER EINFLUSS DES MITRALKLAPPENPROLAPSES	45
4.4.1	<i>Vergleich von Patienten mit und ohne überlebten plötzlichen Herzstillstand</i>	45
4.4.2	<i>Regressionsanalysen</i>	50
4.4.3	<i>Einflussfaktoren auf das Auftreten von ventrikulären Tachykardien</i>	54
5	DISKUSSION	56
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	56
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	57
5.3	STUDIENLIMITATIONEN	66
6	LITERATURVERZEICHNIS	68
7	LEBENS LAUF	77

Abkürzungsverzeichnis

AUCM	Arrhythmogene unklassifizierte Kardiomyopathie
AHA	American Heart Association
ARVC/D	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CPVT	Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
LSB	Linksschenkelblock
LPF	Linksposteriorer Faszikel
LV	Linker Ventrikel
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LQTS	Long-QT-Syndrom
MAD	Mitralannulus Disjunction
MVP	Mitralklappenprolaps
nsVT	Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie
RSB	Rechtsschenkelblock
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SCA	Sudden cardiac arrest
SCD	Sudden cardiac death
SUDS	Sudden unexplained death syndrome
sVT	Anhaltende ventrikuläre Tachykardie
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: 12-Kanal-EKG: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT) mit Nord-West-Lagetyp und Rechtschenkelblockbild
- Abbildung 2: Altersvergleich von AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 3: Geschlechterverteilung in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 4: Vergleich der Anzahl von Synkopen in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 5: Vergleich der VES-Dauer in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 6: QTc-Zeit Vergleich von AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 7: 12-Kanal-EKG mit T-Negativierungen in inferioren Ableitungen
- Abbildung 8: VES-Morphologien MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe
- Abbildung 9: Auftreten von ventrikulären Tachykardien in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 10: Vergleich der isolierten VES-Last in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 11: Ankopplungsintervalle der ersten auftretenden führenden VES in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 12: Ankopplungsintervalle der führenden VES bei maximaler Herzfrequenz in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 13: Anstieg der Ankopplungsintervalle zwischen erstmalig auftretender VES und VES bei maximaler Herzfrequenz in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Abbildung 14: QTc-Zeit Vergleich SCA=nein und SCA=ja

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Übersicht Patientenkollektiv
- Tabelle 2: Übersicht über die statistische Auswertung der metrischen Variablen von AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe
- Tabelle 3: Übersicht über die statistische Auswertung der kategorialen Variablen SCA=ja und SCA=nein
- Tabelle 4: Übersicht über die statistische Auswertung der metrischen Variablen SCA=ja und SCA=nein
- Tabelle 5: Binär logistische Einschluss-Regressionsanalyse, abhängige Variable=SCA=ja
- Tabelle 6: Vorwärts Likelihood-Methode, Klassifizierungstabelle
- Tabelle 7: Binär logistische Einschluss-Regressionsanalyse, abhängige Variable=ventrikuläre Tachykardien(ja)

1 Einleitung

Kardiomyopathien sind seltene Erkrankungen der Herzmuskelzellen, die potenziell und insbesondere ohne adäquate Therapie ursächlich für lebensbedrohliche Arrhythmien sein können. Dabei handelt es sich um Krankheitsentitäten, die bei weitem noch nicht vollends erforscht und verstanden sind.

Daraus folgt, dass Erkrankungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Pathologien der Herzmuskelzellen zurückzuführen sind, aber entsprechende Leitlinienkriterien für eine klassifizierte Erkrankung nicht erfüllen, aus dem Raster fallen. Oftmals handelt es sich bei diesen Fällen auch um nicht vollständig ausgeprägte Erkrankungen oder um Anfangsstadien einer Erkrankung. Nicht selten bleiben solche Fälle aber auch langfristig „unklassifiziert“. In der Spezialambulanz für Patienten mit genetisch bedingten Herzerkrankungen des IfGH hat sich dafür der Begriff der „Arrhythmogenen unklassifizierten Kardiomyopathie (AUCM)“ etabliert. AUCM dient als Arbeitsdiagnose und beschreibt eine heterogene Krankheitsgruppe, die keiner Kardiomyopathie (z.B. DCM, ARVC) zugeordnet werden kann, da sie keine Kriterien der Krankheitsklassifikation erfüllt, aber durch überwiegend ventrikuläre Arrhythmien gekennzeichnet ist (1).

Auch Patienten mit einem mehr oder minder ausgeprägten Mitralklappenprolaps, dessen Ursache womöglich auf eine Herzmuskelveränderung im Bereich des Papillarmuskels zurückzuführen ist, wurden zunächst mit der Arbeitsdiagnose AUCM versehen. Der Mitralklappenprolaps stellt die häufigste kardiale Veränderung in der Bevölkerung dar und gilt als weitgehend benigne (2). Dennoch ist er in wenigen Fällen bei Patienten, die einen Herzstillstand erleiden, die einzige kardiale Auffälligkeit in einer Nachuntersuchung oder Autopsie (3).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den als AUCM-eingeordneten Patienten, insbesondere den Patienten mit Mitralklappenprolaps, die ferner überwiegend arrhythmische Auffälligkeiten zeigen. Untersucht und verglichen wurden klinische und elektrokardiographische Merkmale der Patienten, um einerseits Charakteristika des Mitralklappenprolaps und andererseits bestimmte Risikokonstellationen zu identifizieren, die mit einer höheren Chance für einen Herzstillstand einhergingen. Vorerst werden Hintergrundinformationen vermittelt, die den Leser auf die Einordnung der Ergebnisse vorbereiten sollen.

2 Hintergrundinformationen

2.1 Das Elektrokardiogramm

Mittels eines Elektrokardiogramms (EKG) lässt sich die elektrische Erregung, die jeder Kontraktion des Herzmuskels vorausgeht, darstellen. Die Erregung hat ihren physiologischen Ursprung im Sinusknoten, der an der Einmündung der *Vena cava superior* in den rechten Vorhof liegt. Über den AV-Knoten, das His-Bündel und die Purkinje-Fasern wird der elektrische Reiz mit einer Frequenz von ca. 70/min bei körperlicher Ruhe auf die Herzmuskelzellen weitergeleitet. Der Sinusknoten wird daher auch primärer Schrittmacher des Herzens genannt. Diese streng geordnete Erregungsbildung und -weiterleitung gewährleistet eine regelhafte Kontraktion des Herzmuskels und wird als Sinusrhythmus bezeichnet. Die elektrische Aktivität wird anhand eines 12-Kanal-EKG dargestellt. Als nicht-invasives diagnostisches Verfahren fungiert das EKG sowohl als Standard in der Erstdiagnostik als auch für Verlaufskontrollen.

Die elektrische Erregung stellt letztlich Potenzialdifferenzen innerhalb des Herzmuskels dar. Durch die Erregung einer Herzmuskelzelle kommt es zu einer Ladungsumkehr des in Ruhe vorliegenden negativen Membranpotenzials (4), sodass ein Vektor entsteht, der von der negativen Ladung zur positiven Ladung gerichtet ist. Die Summe der einzelnen Vektoren, der Hauptvektor, wird durch Elektroden an der Hautoberfläche abgeleitet und zu Papier gebracht. Zu den Standardableitungen gehören die bipolaren Extremitäten-Ableitungen I, II, III nach Einthoven, die unipolaren Extremitäten-Ableitungen aVL, aVR, aVF und die Brustwand-Ableitungen V1-V6 nach Wilson. Liegt der Hauptvektor entlang einer Ableitung, so zeigt sich dies in einem positiven Ausschlag der EKG-Linie. Ist er der Ableitung entgegengerichtet, wird die EKG-Linie negativ. Steht der Vektor senkrecht zu ihr, ist keine Auslenkung sichtbar.

Die P-Welle ist Ausdruck der Erregung der Vorhöfe und beträgt eine physiologische Länge von 100 Millisekunden. Die anschließende isoelektrische Linie stellt die Überleitungszeit der Erregung auf den AV-Knoten dar und sollte zusammen genommen mit der Dauer der P-Welle, auch als PQ-Zeit bezeichnet, 200 Millisekunden

nicht überschreiten. Der QRS-Komplex dokumentiert die Erregung der Kammern, die von Anfang bis Ende der vollständigen Erregung weniger als 100 Millisekunden dauert. Im Anschluss folgt eine kurze isoelektrische Phase bevor die T-Welle, als Ausdruck der Erregungsrückbildung in den Kammern, erscheint. Die zeitliche Länge von Beginn der Q-Zacke über die Erregungsbildung bis zum Ende der T-Welle, der vollständigen Erregungsrückbildung, wird dokumentiert als QT-Zeit. Ihrer Kontrolle bekommt eine besondere Bedeutung zu, da eine Verlängerung in einem starken Zusammenhang mit lebensbedrohlichen Arrhythmien steht (4,5).

2.2 Extrasystolen

Extrasystolen sind die elektrokardiographische Manifestation einer elektrischen Aktivität, die aus einer oder mehreren Regionen des Herzmuskels hervorgehen (6). Sie sind meist Ausdruck einer verstärkten Eigenaktivität oder einer getriggerten Aktivität und entstammen auffällig vermehrt Arealen, die anatomische Übergangszonen wie beispielsweise die Ausflusstrakte der Ventrikel oder die Papillarmuskeln darstellen (6). Diese Areale werden in diesem Fall dann auch als ektope Erregungszentren bezeichnet. Des Weiteren können Extrasystolen auf die Reizleitungszentren von AV-Knoten, His-Bündel oder Purkinje-Fasern zurückgeführt werden.

Unterschieden wird in Extrasystolen, die aus dem Vorhof oder aus den Ventrikeln entspringen; sie werden supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) bzw. ventrikuläre Extrasystolen (VES) genannt. Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf den Extrasystolen, die der Mitralklappe oder den ansässigen Papillarmuskeln entspringen und somit ventrikulären Ursprungs sind. Infolge einer ventrikulären Extrasystole breitet sich die elektrische Erregung abnormal im Kammermuskel aus. Dies ist im Oberflächen-EKG sichtbar als frühzeitig einfallender, verbreiteter ($>110\text{ms}$), schenkelblockartig deformierter QRS-Komplex, dem keine Vorhoferregung vorangeht, welche sich im EKG als P-Welle darstellen würde. Anhand der VES-Konfiguration kann auf den kardialen Ursprungsort der VES geschlossen werden.

Aus einer im linken Ventrikel entstehenden Extrasystole resultiert ein Rechtsschenkelblockbild (RSB). Der Hauptvektor verläuft in diesem Falle in Richtung

V1 und V2. Eine VES, die aus dem rechten Ventrikel hervorgeht, nimmt im EKG eine Linksschenkelblockkonfiguration (LSB) an. Der Hauptvektor verläuft nach V5 und V6. Die genauere Lokalisation der VES macht die Kombination aus Hauptvektor und Schenkelblockbild möglich. Eine VES mit nach inferior gerichtete Achse mit einer dominanten R-Zacke in den Ableitungen II, III und aVF deuten auf einen Ursprung in einem superioren Teil des Ventrikels hin (7). Richtet sich die Achse der VES nach superior, deutet dies auf ihren Ursprung in einem inferioren Areal des Ventrikels hin (7). Eine ventrikuläre Extrasystole, die aus der Mitralklappenregion stammt, kann allgemein, je nachdem von welchem Teil des Mitralklappenapparates sie ausgeht, unterschiedliche Konfigurationen annehmen. Am häufigsten treten VES aus dem linksposterioren Faszikel (LPF) und den Papillarmuskeln auf (7). Sie zeigen eine charakteristische Konfiguration der VES mit Rechtsschenkelblockbild und einer nach superior gerichteten Achse.

Geht die Extrasystole aus nur einem Areal des Kammermyokards hervor und zeigen die einfallenden VES daher die identische QRS-Konfiguration, spricht man von einer monomorphen Extrasystole. Pleomorphe Extrasystolen stammen aus zwei oder mehr Arealen des Herzens. Sie sind abzugrenzen von polymorphen Extrasystolen, welchen kein eindeutiger Ursprungsort im Kammermyokard zuzuordnen ist, da es sich um zahlreiche, in ihrer QRS-Konfiguration unterschiedliche Extrasystolen handelt.

Ein Schlagrhythmus, bei dem auf jeden regulären Herzschlag eine ventrikuläre Extrasystole folgt, bezeichnet man als einen Bigeminus. Erscheinen auf jeden regulären Herzschlag zwei Extrasystolen, bezeichnet man dies als Trigeminus.

Extrasystolen führen zu einer vorzeitigen Kontraktion des Herzmuskels und kommen sowohl bei Patienten mit, als auch bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung vor (8). Dabei wird das Auftreten von Extrasystolen subjektiv unterschiedlich vernommen. Trotz einer hohen Frequenz von Extrasystolen zeigen sich Patienten zum Teil asymptomatisch (8), während die Anzahl weniger Extrasystolen beispielsweise in Form von Palpitationen für den einzelnen Patienten mit einem hohen Leidensdruck verbunden sein kann (9).

2.3 Palpitationen und Synkopen

Palpitationen sind ein Symptom, bei welchem der eigene Herzschlag bewusst wahrgenommen wird (9). Physiologisch ist der eigene Herzschlag nach ausgeprägter körperlicher Belastung oder emotionalem Stress wahrnehmbar, während in Ruhe die eigene Herzaktivität generell unbewusst stattfindet (9). Palpitationen sind ein unspezifischer Begriff für den bewussten Herzschlag: Der Herzschlag kann im Rahmen von Palpitationen als sehr schnell oder langsam, sehr stark, als Stolpern mit oder ohne einen Extraschlag, oder als Aussetzen empfunden werden (10). Das abnormale Wahrnehmen des Herzschlags geht einher mit subjektivem Unbehagen, Besorgnis und selten Schmerzen einher (9). So wie die Ursache von Palpitationen mannigfaltig sind, werden Palpitationen unterschiedlich beschrieben. Palpitationen mit einem einmalig pochenden Charakter deuten auf ventrikuläre Extraschläge hin (11). Aus epidemiologischer Sicht sind Palpitationen kein seltenes Phänomen in der Bevölkerung und meist benigne einzuordnen, wenn sie nicht die Folge einer Herzerkrankung, sondern beispielsweise einer Angststörung sind (9). Palpitationen, die mit Benommenheit, Synkopen oder einem prä-synkopen Zustand einhergehen, sind potenziell gefährlicher (11).

Definitionsgemäß ist eine Synkope ein vorübergehender Verlust des Bewusstseins aufgrund einer zerebralen Minderperfusion, welche durch ein plötzliches Eintreten, eine kurzer Dauer und eine spontane Erholung unmittelbar nach dem Ereignis gekennzeichnet ist (12). Das Adjektiv präsynkopal beschreibt die Anzeichen und Symptome, die bei einer Synkope als Vorboten vor dem Eintritt der Bewusstlosigkeit in Erscheinung treten können (12). Es ist von dem Nomen Prä-Synkope abzugrenzen. Der Unterschied besteht darin, dass in diesem Fall bei vergleichbaren Symptomen keine Bewusstlosigkeit eintritt (12). Ein vorübergehender Verlust des Bewusstseins ist gekennzeichnet durch eine kurze Dauer, eine abnormale motorische Kontrolle, den Verlust der Ansprechbarkeit und eine mit der Dauer des Bewusstseinsverlust einhergehende Amnesie (12). Pathophysiologisch wird eine Synkope wie beschrieben durch eine Minderperfusion des Gehirns ausgelöst, welche wiederum durch einen verminderten systemischen Blutdruck bedingt sein kann. Ein Absinken des systemischen Blutdrucks, der sich aus dem generierten Blutdruck des Herzens und dem totalen peripheren Widerstand zusammensetzt, kann durch kardiale Arrhythmien

verursacht werden (12). Darüber hinaus können einer Synkope viele weitere Ursachen zugrunde liegen. Nach aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) unterteilt man diese in nicht-traumatische und traumatische Ursachen (12). Unter den kardialen Auslösern einer Synkope sind Arrhythmien die häufigste Ursache (12). Ein Zusammenspiel von multiplen Faktoren bestimmt letztlich, ob ein Patient eine Synkope erleidet oder nicht. Zu diesen Faktoren gehören die Herzfrequenz, ob es sich um supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien handelt, die Funktionalität des linken Ventrikels, die Körperlage und die Potenz der vaskulären Kompensation (12). Eine Synkope, die bei körperlicher Anstrengung, im Sitzen oder bei aufrechter Körperlage auftritt, ist am ehesten ein Hinweis auf eine kardiale Ursache, während situationsbedingte Ereignisse eher auf eine vasovagal bedingte Synkope oder eine orthostatische Hypotension deuten (12).

Sowohl Palpitationen als auch Synkopen können die ersten Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung sein und sind ein Grund dafür, dass Patienten erstmalig bei einem Arzt vorstellig werden.

2.4 Der plötzliche Herztod

Der Begriff *sudden cardiac death* (SCD) dient der Definition eines Todesereignisses, wenn eine angeborene oder erworbene potenziell tödliche Herzerkrankung zu Lebzeiten bekannt war oder in einer Autopsie eine kardiale oder vaskuläre Anomalie als die wahrscheinliche Todesursache festgestellt wurde oder keine anderen ekstrakardialen Ursachen in einer Obduktion festgestellt werden konnten und somit eine Arrhythmie als Todesursache wahrscheinlich ist (13). Kann ein plötzlicher Herztod, der innerhalb einer Stunde nach erstmaligem Auftreten von akuten Symptomen, durch erfolgreiche Wiederbelebungsmaßnahmen wie beispielsweise durch eine Defibrillation verhindert werden, spricht man von einem *aborted cardiac arrest* (SCA) (13). In dieser Arbeit wird gleichwohl der gleichsinnige Begriff des plötzlichen Herzstillstandes verwendet. Ein weiterer Begriff, der durch die ESC festgelegt wurde, beschreibt das SUDS als Abkürzung für das Syndrom des *sudden unexplained death*. Es definiert den plötzlichen Tod eines Erwachsenen ohne erkennbare Ursache und ohne erfolgte Autopsie (13).

Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes beträgt laut einer Studie von *Eckart et al.*, die ebenfalls als Referenz in der aktuellen Leitlinie der ESC *zum Management von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Prävention des plötzlichen Herztodes* verwendet wird, 6,68 bzw. 1,4 pro 100.000 Personenjahre bei Männern bzw. Frauen (14). Junge Menschen sind seltener von einem plötzlichen Herztod betroffen (14,15). Die mit einem plötzlichen Herztod assoziierten Herzerkrankungen unterscheiden sich jedoch zwischen jungen und älteren Patienten (13). *Eckart et al.* stellten in einer Autopsie-basierten Studie fest, dass SCD-Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheiten (KHK) leiden, den größten Anteil der über 35-jährigen Patienten darstellen (14). Die Mehrheit von ihnen ist männlichen Geschlechts (14,15). Patienten jünger als 35 Jahre erleiden am häufigsten ein SUDS mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund von Arrhythmien (14). *Eckart et al.* inkludierten in ihrer Studie Autopsie-negative Patienten in die Gruppe der SUDS. Entgegen der ESC Definition war also eine Autopsie erfolgt, in der allerdings keine erkennbare Todesursache festgestellt werden konnte (14). 41,3% aller Todesfälle unter den Patienten, die jünger als 35 Jahre waren, wurden dem SUDS zugeordnet, während bei Patienten, die älter als 35 Jahre waren, der Anteil bei 10,6% lag (14).

Daraus ergibt sich einerseits, dass es grundsätzlich schwierig ist, eine eindeutige Ursache für einen plötzlichen Herztod oder Herzstillstand zu determinieren. Andererseits wird deutlich, dass vor allem bei Patienten, die vor ihrem 35. Lebensjahr einen SCD erleiden, gegenüber den Patienten, die bei einem SCD-Ereignis älter als 35 Jahre sind, keine pathologischen Befunde in einer Obduktion zu finden sind. Jüngere Patienten erleiden womöglich häufiger einen SCD aufgrund Pathologien, die auf molekularen Veränderungen beruhen und somit in einer post mortem Autopsie nicht detektiert werden können. Das Long-QT-Syndrom (LQTS) oder die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) sind unter anderem potenziell letale Herzerkrankungen, die mit Mutationen der Kanalproteine assoziiert sind (14). *Tester und Ackermann* stellten fest, dass Patienten mit einem Autopsie-negativen plötzlichen unerklärten Tod in 35% der Fälle von einer Kanalopathie betroffen sind (16). Mit diesem Hintergrund ist es unverzichtbar, Familienmitglieder eines Patienten mit erlittenem SCA auf genetisch vererblichen Erkrankungen zu untersuchen (13).

Meyer et al. identifizierten, dass in der Altersgruppe 3 bis 13 Jahren ein Mitralklappenprolaps in 7% der Fälle ursächlich für einen plötzlichen Herztod ist. In der Altersgruppe der 25- bis 35-jährigen beträgt der Anteil 2%. Der Mitralklappenprolaps als Ursache für lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien im jüngeren Alter ist daher von Bedeutung und Teil dieser Arbeit.

2.5 Kardiomyopathien

2.5.1 Klassifikation und Herausforderung

Bis in das späte 20. Jahrhundert waren über die Ursache und die Systematik von Herzmuskelerkrankungen wenig bekannt. Erstmalig wurde der Begriff der Kardiomyopathien 1957 verwendet (17). Die damals bestehenden Unklarheiten bezüglich Ätiologie und Pathomechanismen wurden in dem 1980 veröffentlichten Report der WHO zur Definition und Klassifikation von Kardiomyopathien deutlich (18). Definiert wurden eine Kardiomyopathie als eine Erkrankung des Herzmuskels unbekannter Ursache (18). Fortschreitende Erkenntnisse führten 2006 zu einer zeitgemäßen Definition der Kardiomyopathien. Ein Experten-Konsens der *American Heart Association* (AHA) beschrieb Kardiomyopathien als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Herzmuskels, die mit einer mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktion aufgrund genetischer Ursachen einhergehen (17). Des Weiteren führen sie nicht selten zu einem Herzversagen (17). Ein Versagen des Herzmuskels wird sowohl mechanisch durch eine systolische oder diastolische Dysfunktion als auch elektrisch durch lebensbedrohliche Arrhythmien ausgelöst (17).

Für die Einteilung und Klassifikation der Kardiomyopathien existieren unterschiedliche Expertenmeinungen. Das Gremium der AHA teilte die Kardiomyopathien in primäre, ausschließlich auf das Herz beschränkte Kardiomyopathien und sekundäre Kardiomyopathien, die Folge einer generalisierten systemischen Erkrankung sind, ein (17). Primäre Kardiomyopathien wurden wiederum hinsichtlich ihrer Ursache in genetisch, nicht-genetisch und erworben unterteilt (17). Dieser Klassifikation widersprechend stellte die ESC eine klinisch-orientierte Klassifikation der Kardiomyopathien nach ihrer ventrikulären Morphologie und Funktion vor (19). Nach ihrem Phänotyp wurde demnach unterteilt in die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM),

die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/-dysplasie (ARVC/D), die restriktive Kardiomyopathie, die dilatative Kardiomyopathie (DCM) und unklassifizierte Kardiomyopathien, zu denen die linksventrikuläre *Non-compactio*-Kardiomyopathie (LVNC) zählt (19). Jeder Phänotyp wird wiederum subklassifiziert in eine familiäre und eine nicht-familiäre Form (19). Entgegen der ESC-Klassifikation inkludiert die AHA-Klassifikation auch sog. Kanalopathien in die Gruppe der Kardiomyopathien (19). Kanalopathien bezeichnen genetisch-determinierte pathologische Veränderungen der Ionenkanalproteine, die sich in der Zellmembran befinden. Sie können ebenso für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen ursächlich sein, führen jedoch zu keinen histologischen sichtbaren bzw. strukturellen Veränderungen des Herzmuskels (17). Zu den Kanalopathien zählen das Long-QT-Syndrom, das Short-QT-Syndrom, das Brugada-Syndrom und die *Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia* (CPVT) (17).

2.5.2 QT-Zeit und LQTS

Das QT-Intervall ist definiert als die Zeitspanne zwischen Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle (4). Die Ausbildung des QRS-Komplexes ist Ausdruck der beginnenden Kammererregung, während der Abfall der T-Welle zurück zur isoelektrischen Linie den Endpunkt der ventrikulären Repolarisation darstellt. Das QT-Intervall variiert abhängig von der Herzfrequenz und des Geschlechts, so dass eine Korrektur des absoluten QT-Intervalls erfolgt (4). Die beliebteste Methode hierfür ist die Frequenzkorrektur durch die Bazett-Formel (4). Das Frequenz-korrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) stellt demnach den Quotienten aus gemessener QT-Zeit in Millisekunden und der Wurzel aus gemessenem RR-Abstand in Millisekunden dar (4). Der obere Grenzwert der QTc-Zeit liegt für Männer bei 450 Millisekunden und für Frauen bei 460 Millisekunden (4).

Die Bestimmung des QT-Intervalls besitzt einen hohen klinischen Stellenwert, da eine Verlängerung des QT-Intervalls mit Synkopen und einem plötzlichen Herztod vergesellschaftet ist (5). Grund hierfür sind ventrikuläre Arrhythmien, sogenannte Torsade-de-pointes Tachykardien (5). Eine Prolongation des QT-Intervalls kann sowohl erworben als auch angeboren sein. Im ersten Fall sind beispielsweise QT-Intervall verlängernde Medikamente ursächlich. Darüber hinaus existiert eine erbliche

Form, das Long-QT-Syndrom (LQTS). Pathogenetisch handelt es sich beim LQTS um eine Erkrankung von Kanalproteinen. Sogenannten Kanalopathien führen zu einer Veränderung der transmembranösen Ionenströme, welche wiederum im EKG als Verlängerung des QT-Intervalls oder als abnormale Deformation der T-Welle sichtbar sind (5).

Die Prävalenz eines Long-QT-Syndroms bei Neugeborenen liegt nahezu bei 1:2000 (20). Im Alter von 14 Jahren werden die meisten Patienten symptomatisch (13), wobei die Ausprägung eines LQTS wiederum variabel ist. Patienten können sowohl lebenslang asymptomatisch bleiben, als auch im Säuglingsalter einen SCD erleiden (21).

Diagnostiziert wird ein Long-QT-Syndrom, wenn die QTc-Zeit im wiederholten 12-Kanal-EKG 480 Millisekunden oder mehr beträgt oder der LQTS Risiko-Score bei über drei Punkten liegt oder eine mit LQTS assoziierte genetische Mutation vorliegt oder das QTc-Intervall mehr als 460 Millisekunden bei stattgehabter Synkope ohne sekundäre Ursachen für eine QT-Verlängerung beträgt (13).

Ausgelöst werden lebensgefährliche Arrhythmien durch adrenerge Stimuli (13) wie beispielsweise emotionalen Stress oder körperliche Belastung. Selbst ein plötzliches Telefonklingeln oder ein Weckruf können kardiale Ereignisse triggern.

Bisher konnten 13 mutierte Gene, die für Untereinheiten bestimmter Ionenkanäle kodieren, mit dem LQTS in Verbindung gebracht werden (13). Die drei häufigsten Genotypen LQTS, LQT2, LQT3 gehen zu 92% mit Mutationen in den Genen *KCNQ1*, *KCNH2* oder *SCN5A* einher (22). In 15-20% der LQTS Fälle ist die genetische Ursache unbekannt (21). Das LQTS wird hauptsächlich autosomal-dominant vererbt und nennt sich auch Romano-Ward-Syndrom (21). Diese Form umfasst die LQT-Untertypen 1-6 und 9-13 (13) und zeichnet sich durch eine isolierte Verlängerung der QTc-Zeit aus (21). Die Auslöser einer Arrhythmie sind beim LQT1-Typ mit körperlichem oder emotionalem Stress, beim LQT2 mit plötzlichen akustischen Phänomenen und beim LQT3 mit Ruhe und Schlaf verbunden (22). Ebenso autosomal-dominant vererbt, aber mit zusätzlich extrakardialen Manifestationen assoziiert sind die Typen LQT7 (Andersen-Tawil-Syndrom) und LQT8 (Timothy-Syndrom) (13). Des Weiteren existiert

die autosomal-rezessive Form des LQTS (Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom), die mit einer extrem verlängerten QTc-Zeit und einer kongenitalen Taubheit einhergeht (13).

Eine effektive Therapie für Patienten, insbesondere mit einem LQTS1 oder LQTS2 Typ, stellt die Gabe von Betarezeptoren-Blockern dar (23). Dabei profitieren insbesondere asymptotische Patienten durch eine signifikante Reduktion von kardialen Ereignissen unter einer Betarezeptoren-Blocker Therapie (23). Patienten, die bereits vor Therapiebeginn symptomatisch waren oder einen plötzlichen Herzstill erlitten hatten, sind durch eine Betarezeptoren-Blocker Therapie nicht ausreichend vor erneuten kardialen Ereignissen geschützt (23). Erhöhte Risikofaktoren stellen neben dem überlebten plötzlichen Herzstillstand stattgehabte Synkopen trotz Betarezeptoren-Blocker Therapie, das Alter bei Erstmanifestation oder deutlich verlängerte QTc-Zeiten dar (24). Diese Patienten können nur durch eine ICD-Implantation ausreichend vor einem plötzlichen Herztod geschützt werden (24).

2.6 Mitralklappenprolaps

2.6.1 Anatomie und Physiologie

Zwischen Vorhof und Kammer des linken Herzens befindet sich die Mitralklappe. Die mit zwei Segeln versehene Form der Klappe wird aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu einer Bischofsmütze Mitralklappe genannt. Sie ermöglicht die Füllung der Kammer mit Blut in der Diastole und verhindert während der Systole, dass Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof zurückfließt. Der Mitralklappenapparat besteht aus verschiedenen Elementen, die zusammen eine funktionelle Einheit bilden. Für den Schluss der Klappe verantwortlich sind die zwei Mitralklappensegel, die durch die Sehnenfäden an den Papillarmuskeln verankert sind. Die Papillarmuskeln koordinieren das Öffnen und Schließen der Segelklappe. Die Klappe ist außerdem an einem Ring, dem Mitralklappenannulus, befestigt.

Es handelt sich um ein feines Zusammenspiel der einzelnen Elemente und ein sensibles System, welches durch geringe anatomische Abweichungen in seiner Funktion als Ganzes eingeschränkt werden kann.

2.6.2 Definition und Epidemiologie

Unter einem Mitralklappenprolaps (*mitral valve prolaps*, MVP) versteht man eine systolische Auslenkung der Mitralklappensegel oder eines Mitralklappensegelanteils über die Ebene des Mitralklappenannulus hinaus in den linken Vorhof (25). Die Mitralklappe besteht aus einem anterioren und einem posterioren Segel, welche simultan betroffen sein können. Beim Mitralklappenprolaps wird zwischen einem primären bzw. nicht-syndromalen MVP und einem sekundären bzw. syndromalen MVP unterschieden (26). Bei einem sekundären Mitralklappenprolaps ist die Ursache beispielsweise ein Gewebedefekt im Rahmen eines Marfan-Syndroms oder eines Loeys-Dietz-Syndroms.

Die Prävalenz eines Mitralklappenprolapses in der Bevölkerung wurde 1999 in einer prospektiven Studie, der *Framingham Heart Study*, anhand 3491 Patienten echokardiographisch ermittelt (2). Unterteilt wurde in einen klassischen und in einen nicht-klassischen Mitralklappenprolaps (2). Die Auslenkung eines Segelanteils von mindestens zwei Millimetern während der Systole mit einer Dicke des Segels von mindestens fünf Millimetern wurde als klassischer MVP definiert (2). Ein nicht-klassischer MVP lag vor, wenn ein Segelanteil während der Systole um mindestens zwei Millimeter ausgelenkt wurde und die Dicke des Segels weniger als fünf Millimeter betrug (2). Die Studie ergab eine Prävalenz von 2,4%, wobei 1,3% einen klassischen und 1,1% einen nicht-klassischen MVP aufwiesen (2). Da Patienten mit einem MVP im Vergleich zu denen ohne MVP keine signifikant höheren Fälle von Herzversagen, Vorhofflimmern oder kardio-embolische Geschehnisse aufwiesen, wurde ein MVP zunächst als primär benigne Veränderung hingenommen (2). Dennoch gab es eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit MVP, bei denen sich im Vergleich zu Patienten ohne einen MVP eine Mitralklappeninsuffizienz nachweisen ließ (2). Eine insuffiziente Mitralklappe lässt Blut während der Systole retrograd in den linken Vorhof fließen. Der Prolaps eines Segels kann zu einer Undichtigkeit der Klappe führen. Ein Rückstau von Blut kann unter anderem Atembeschwerden und Herzmuskelveränderung bewirken. Außerdem können sich Vegetationen an einem prolabierten Segel bilden, die zu einer Endokarditis führen. Mitralklappeninsuffizienz, Papillarmuskelabrisse und Entzündungen sind bekannte Komplikationen, die mit einem Mitralklappenprolaps vergesellschaftet sind (27). Noch unzulänglich erforscht ist, ob das Vorhandensein eines Mitralklappenprolapses ohne weiterführende

hämodynamische Veränderungen mit Arrhythmien verbunden ist (28). Darunter fallen lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die einen plötzlichen Herztod verursachen. 2% der 25-35 jährigen Patienten mit erlittenem SCD weisen als Ursache eines Herzstillstandes einen Mitralklappenprolaps auf (15). Bei Patienten, die jünger als 25 Jahre alt sind, ist ein Mitralklappenprolaps nur in Ausnahmefällen die Ursache für einen plötzlichen Herztod (15).

Hieraus ergibt sich die Frage, ob ein Mitralklappenprolaps eine angeborene oder erworbene Veränderung der Mitralklappe ist. In einer Studie von 1734 Neugeborenen ohne strukturelle Herzerkrankungen konnte ein Mitralklappenprolaps weder auskultatorisch noch echokardiographisch nachgewiesen werden (29). *Hickey et al.* verglichen die Prävalenz eines MVP in der Altersgruppe 0-20 Jahre mit der Altersgruppe 20-39 Jahre und fanden einen signifikanten Anstieg der Prävalenz zwischen diesen Altersgruppen (30). Der klinische Verlauf suggeriert eine sehr langsame Progression über Jahrzehnte hinweg bis zur klinischen Manifestation im Erwachsenenalter oder auch eine schnelle Progression, welche in wenigen Jahren im Erwachsenenalter stattfindet, wobei Zwischenstufen möglich sind (31).

2.6.3 Das Mitralklappenprolaps-Syndrom

In der körperlichen Untersuchung zeigen Patienten mit einem Mitralklappenprolaps oftmals auskultatorisch ein mittel- bis spät-systolisches Klickgeräusch, das häufig mit einem spät-systolischen Herzgeräusch einhergeht (32). 1968 beschrieben *Barlow et al.* die von ihnen vermutete intrakardiale Ursache für diesen körperlichen Untersuchungsbefund (32). Demnach sei eine Mitralklappen-Funktionsstörung, am ehesten ein abnormales Aufblähen der Klappensegel, der Grund für ein spät-systolisches Herzgeräusch (32). Darüber hinaus liegen mittel- bis spät-systolischen Klickgeräuschen funktional ungleiche Sehnenfäden wie beispielsweise ein partieller Abriss der Sehnenfäden zugrunde (32).

Neben einem auffälligen auskultatorischen Befund sind weitere klinische Merkmale und Symptome mit einem Mitralklappenprolaps assoziiert. Diese Konstellation wurde unter dem Terminus Mitralklappenprolaps-Syndrom zusammengefasst. 1986 untersuchten *Devereux et al.* das Spektrum klinischer Auffälligkeiten, die mit einem Mitralklappenprolaps tatsächlich zusammenhängen in einer Fall-Kontroll-Studie (33). Analysiert wurden 88 Patienten mit einem echokardiographisch gesicherten

Mitralklappenprolaps. Als Kontrolle wurden sowohl Verwandte ersten Grades mit und ohne MVP als auch deren Ehepartner in die Studie aufgenommen (33). Signifikant assoziiert mit einem Mitralklappenprolaps waren mittel- bis spät-systolische Klick-Laute als auch spät-systolische Herzgeräusche bei Auskultation des Herzens (33). Des Weiteren waren knöcherne Veränderungen des Brustkorbes signifikant auffällig (33). Dazu gehörten unter anderem eine ausgeprägte Trichterbrust, skoliotische Veränderungen der Wirbelsäule und ein verminderter thorakal anteroposteriorer Durchmesser (33). Zusätzlich signifikant auffällig und damit zu dem Terminus MVP-Syndrom zu zählen waren ein niedriges Körpergewicht, ein erniedrigter Blutdruck und das Auftreten von Palpitationen (33). Das Auftreten von Palpitationen stand in keinem Zusammenhang mit den beschriebenen positiven oder negativen auskultatorischen Befunden (33). Wiederlegt wurden die bis dato vermuteten Zusammenhänge zwischen einem MVP und Schmerzen im Brustbereich, Dyspnoe, Panikattacken und elektrokardiographischen Repolarisationsveränderungen (33).

2.6.4 Pathophysiologie

Seit der erstmaligen Beschreibung des „*click-murmur syndrom*“ (Barlow et al., 1963) wurde der Mitralklappenprolaps unter verschiedenen Namen geführt, darunter „*the floppy mitral-valve*“ (Davies et al. 1978), „*myxomatous mitral valve prolapse*“ (Disse et al. 1999), „*idiopathic mitral-valve prolapse*“ (Düren et al., 1988) oder „*Barlow's disease*“ (*Morbus Barlow*). Die unterschiedliche Beschreibung spiegelt die Unklarheit über Ätiologie und Pathogenese dieser Entität wider.

2.6.4.1 Histologischer Aufbau der Herzklappen

Um die Veränderungen zu verstehen, die mit der Pathogenese eines Mitralklappenprolapses einhergehen, wird zunächst der physiologische Aufbau der Mitralklappe erläutert. Alle vier Herzklappen ähneln sich in ihrem strukturellen Aufbau und setzen sich aus verschiedenen Zellschichten, der *Fibrosa*, *Spongiosa* und *Atrialis* zusammen (34). Entscheidend für die Stabilisierung der Herzklappe ist die aus dichten Kollagenstrukturen bestehende *Fibrosa*-Schicht (35). Die Belastbarkeit und Widerstandsfähigkeit der Mitralklappe gegenüber mechanischem Stress ist auf die kollagenen Eigenschaften zurückzuführen (35). Das Gewebe der *Fibrosa* ist mit dem

Mitralklappenannulus verbunden und reicht bis in die Sehnenfäden (35). Im Vergleich zu der *Fibrosa* sorgt die *Spongiosa*, die hauptsächlich aus lockerem Bindegewebe aufgebaut ist, für eine entsprechende Flexibilität und Federung der Klappenbewegungen (35). Zum mikroskopischen Aufbau gehören ebenso die Elastinreiche *Atrialis* und eine Endothelschicht, die die Klappe nach außen hin umgibt (35). Als funktionelle Komponente dienen wiederum verschiedene Zelltypen, zu denen die *valvular interstitial cells* (VIC) und *valvular endothelial cells* (VEC) gehören. VICs synthetisieren die extrazelluläre Matrix und koordinieren deren Reparatur und Umbau (34).

2.6.4.2 Myxomatöse Degeneration

Dem Mitralklappenprolaps liegt als pathologisches Substrat eine myxomatöse Degeneration zugrunde (34). Sie zeichnet sich durch den Verlust von Kollagenfasern, eine signifikante Verdickung der Klappe und eine gestörte Anordnung von Komponenten der extrazellulären Matrix aus (34,35). *Davies et al.* wiesen bereits 1978 in prolabierte Mitralklappen einen Verlust von Kollagengewebe mit maximaler Ausprägung um den Verankerungsort der Sehnenfäden nach (31), was zu einer Schwächung des Halteapparates der Klappe führt (35). Darüber hinaus kommt es zu einer Verdickung der *Spongiosa* durch Aktivierung von VICs (34).

VICs werden beispielsweise durch mechanischen Stress in der Klappe aktiviert und spielen in der Genese des Mitralklappenprolapses eine entscheidende Rolle, da sie übermäßig aktiv sind (35). *Rabkin et al.* fanden heraus, dass eine Dysregulation von VIC Aktivität in myxomatös-veränderten Herzklappen als Ursache für diese Pathologie vorliegt (34). Der Verlust von Kollagen komme demnach durch eine erhöhte proteolytische Aktivität und nicht durch eine verminderte Syntheseleistung zustande (34). Weiterhin ungewiss ist jedoch, ob die Dysregulation der Matrixsynthese ursächlich für eine Degeneration der Mitralklappe ist oder ob diese eine Reaktion auf mechanischen Stress darstellt (34).

2.6.4.3 Klinisches Korrelat der degenerativen Veränderungen

Durch weiterführende Untersuchungen wurde das histologische Korrelat der Mitralklappenprolaps-Morphologie ebenso klinisch sichtbar gemacht. Dazu

untersuchten *Basso et al.* in der im Jahr 2015 veröffentlichten Studie Patienten mit Mitralklappenprolaps, die sich einer Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) unterzogen (28). Exkludiert von dieser Untersuchung wurden sowohl Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz als auch Patienten, die an einer Kardiomyopathie litten (28). Dies erfolgte aufgrund der Fragestellung nach einer primären arrhythmischen Ursache im prolabierten Mitralklappen-Gewebe (28). Sekundäre Ursachen, die das Auslösen einer Arrhythmie begünstigen, sollten folglich außer Acht bleiben.

Bei einer deutlichen Mehrheit von 93% der Patienten wurde mittels Kardio-MRT fibröse Areale an charakteristischen Stellen im Herzmuskel detektiert (28). Besonders im inferioren-basalen Segment des linken Ventrikels (LV), welches als Verankerungsort des posterioren Papillarmuskels dient, und an der benachbarten basalen freien LV-Wand, stellten sich fibröse Areale dar (28). Sichtbar wurde im Kardio-MRT eine späte Kontrastmittelanreicherung in den beschriebenen Arealen, ein sogenanntes Late-Gadolinium-Enhancement.

Von entscheidender Relevanz ist die Tatsache, dass eine elektrische Instabilität im Herzen durch Veränderungen wie beispielsweise eine Fibrose verursacht werden kann, da sich die elektrische Reizweiterleitung in einem veränderten Gewebe von der in dem hoch-spezialisierten Herzmuskelgewebe unterscheidet.

Basso et al. formulierten im Anschluss an ihre Studiauswertung die Vermutung, dass eine elektrische Instabilität womöglich durch eine Dehnung des Herzmuskels erzeugt würde (28). Die Dehnung entstehe durch den Zug einer oder beider prolabierter Segel an den Papillarmuskeln und somit am Herzmuskel (28). Fraglich sei, ob die erwiesene Heterogenität des Herzmuskels durch die Zugkraft der prolabierenden Klappe bedingt ist (36). Zudem bestehe die Möglichkeit, dass das während der Diastole zurückschlagende, prolabierte Gewebe die Kammermuskulatur des linken Ventrikels streife und damit als ein mechanischer Trigger für eine Extrasystolie wirke (36). Infolgedessen würde sich die Hypothese ableiten, dass ein beidseitiger Prolaps der Mitralklappe durch die doppelte mechanische Beanspruchung das Risiko für eine mechanisch getriggerte Arrhythmie im Vergleich zu einem einseitigen Prolaps erhöht (37). Andererseits ist bei einem beidseitigen Prolaps eine Mitralregurgitation paradoxerweise geringer ausgeprägt als bei einem einseitigen Prolaps, da eine Beteiligung beider Segel einen ausreichenden Schluss der

Klappe ermöglicht (37). Nichtsdestotrotz stellt die oben genannte Heterogenität des Herzmuskels eine Gefahr für die unkontrollierte Ausbreitung von Arrhythmien dar (36).

2.6.4.4 Reizleitungssystem assoziierte Arrhythmien

Nicht weniger kompliziert stellen Veränderungen im elektrischen Reizleitungssystem insbesondere der Purkinje-Zellen eine weitere mögliche Ursache für maligne Arrhythmien bei Patienten mit Mitralklappenprolaps dar.

Syed et al. untersuchten Patienten mit einem bilateralen Mitralklappenprolaps, die sich einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) unterzogen (38). Es stellte sich heraus, dass sowohl Extrasystolen aus den Papillarmuskeln als auch Extrasystolen aus den Purkinje-Zellen Kammertachykardien bzw. Kammerflimmern triggerten (38).

Purkinje-Zellen besitzen im Vergleich zu proximalen Anteilen des Reizleitungssystem eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber sog. frühen Nachdepolarisationen (*early after-depolarisation* Potenziale; EAD) (39). Diese entstehen durch die Reaktivierung von Kalziumkanälen des Purkinje-Systems und führen zu vorzeitigen Erregungen, welche auf die Muskelzellen weitergeleitet werden, da diese ein kürzeres Aktionspotenzial als Purkinje-Zellen aufweisen und somit früher wiedererregbar sind (39). Hieraus ergibt sich ein Potenzial für Reentry-Tachykardien im His-Purkinje System (40). Folgt auf eine ektope Exzitation eine Kontraktion des betroffenen Ventrikels, wird diese über die Kammermuskulatur verzögert auf den anderen Ventrikel übergeleitet. Eine reguläre Erregung aus dem Sinusknoten, die über beide Tawara-Schenkel auf die Ventrikel weitergeleitet wird, stößt daher auf einen noch refraktären zuletzt erregten Ventrikel und wird daher nur über einen Tawara-Schenkel auf den wiedererregbaren Ventrikel weitergeleitet (39). Die Erregung wird wiederum über die Herzmuskelzellen verspätet zu dem nicht kontrahierten Ventrikel weitergeleitet und führt zu einer retrograden Erregung des Tawara-Schenkels, wenn der Ventrikel wieder erregbar ist, woraus sich ein Reentry-Kreislauf manifestiert (39). Voraussetzung für einen Reentry-Mechanismus ist neben dem unidirektionalen Block eine verlängerte Wegstrecke, die die Erregung über das Reizleitungssystem oder den Herzmuskel überwindet (39). Ein heterogen umstrukturierter Ventrikel, wie er von *Basso et al.* beschrieben wird, stellt eine potenzielle Voraussetzung für Reentry-Tachykardien bei Patienten mit Mitralklappenprolaps dar.

2.6.5 Genetik

Bisher konnten für den idiopathischen Mitralklappenprolaps drei Gen-Loci ausgemacht werden. 1999 wurde der erste Gen-Locus auf Chromosom 16p11.2-p12, genannt *MMVP1* (*myxomatous mitral valve prolapse*), identifiziert (41). Dazu wählten *Disse et al.* vier Patienten mit einem operativ-bestätigten myxomatösen Mitralklappenprolaps und deren Familienangehörige, in denen sich eine autosomal-dominante Vererbung des Mitralklappenprolapses zeigte (41). Phänotypisch unterschieden sich die vier untersuchten Verwandtschaften in der Ausprägung der myxomatösen Verdickung eines Mitralklappenanteils und auch genetisch stellte sich der Mitralklappenprolaps heterogen dar (41). Die unterschiedliche myxomatöse Ausprägung stand in keinem Zusammenhang mit der genetischen Heterogenität der vier Familien, so dass diese als unspezifisch beschrieben wurde (41). 2003 konnte ein weiterer Gen-Locus für den autosomal-dominant vererbten Mitralklappenprolaps auf Chromosom 11p15.4 (*MMVP2*) identifiziert werden (42). Die genetische Untersuchung von 28 Individuen über fünf Generationen eines Stammbaumes schloss eine Verknüpfung mit dem *MMVP1*-Gen aus und demonstrierte erneut die genetische Heterogenität des MVP (42). 12 Jahre später wurden vier Individuen aus der zuvor genannten Familie einer erneuten Sequenzierung des Gen-Locus auf Chromosom 11p15.4 unterzogen (43). Dabei wurde sowohl bei den bekannten Individuen als auch in zwei weiteren Familien mit MVP-Fällen eine Punktmutation im Gen *DCHS1* identifiziert (43). Die funktionelle Auswirkung der *DCHS1*-Mutation wurde anhand von Zebrafischen getestet, wobei signifikante morphologische Veränderungen des Herzens beobachtet werden konnten (43). Schlussfolgernd handelt es sich um eine *loss-of-function*-Mutation des *DCHS1*-Gens, die zu einer reduzierten Proteinstabilität in den *DCHS1*-mutierten Zellen führt (43). Zusätzlich untersuchten *Durst et al.* die Auswirkung der *loss-of-function*-Mutation an einem Maus-Modell (43). Ein heterozygoter Knockout des *DCHS1*-Gens (*Dchs1*) resultierte in der Ausprägung eines Mitralklappenprolapses mit histologisch nachweisbarer myxomatöser Verdickung und Ansammlung von Proteoglykanen in beiden Mitralklappensegeln (43). Eine weitere im Jahr 2017 veröffentlichte Studie untersuchte 100 Patienten mit asymptomatischem Mitralklappenprolaps und entdeckte in 24 Patienten eine Variante des *DCHS1*-Gens (44). 2005 erfolgte eine weitere Genom-Untersuchung anhand einer Stammbaumlinie mit 43 Teilnehmern und ein

dritter Gen-Locus wurde mit dem idiopathischen Mitralklappenprolaps in Verbindung gebracht (45). Der Gen-Locus befindet sich auf Chromosom 13q31.3-q32.1 (*MMVP3*). Darüber hinaus beschrieben *Nesta et. al* eine Morphologie der Mitralklappe, die der des vollständig ausgeprägten Mitralklappenprolapses ähnelt, aber nicht alle diagnostischen Kriterien erfüllt und somit als Prodromalstadium des Mitralklappenprolapses bezeichnet wurde (45). Eine Vorstufe des Mitralklappenprolapses lässt sich womöglich anhand des Vereinigungstreffpunkts beim Schluss der beiden Mitralklappensegel erkennen (45). Physiologisch liegt der Schluss der beiden Segel posterior in der linken Ventrikelhöhle, da das posteriore Segel kürzer ist als das anteriore (45). Die Pathologie des Mitralklappenprolapses geht mit einer Verlängerung des posterioren Mitralsegels einher, sodass dies zu einer nach anterior verlagerten Vereinigung der beiden Klappen führt (45). Patienten mit dieser morphologischen Veränderung weisen allerdings keine systolische Auslenkung eines Segelanteils über den Mitralklappenannulus hinaus in den linken Vorhof auf, sodass sie die diagnostischen Kriterien nicht erfüllen (45). Fünf von sechs Patienten, die eine prodromale Morphologie aufwiesen, waren ebenfalls von der Variante des *MMVP3*-Gens betroffen (45). Dies ist von bedeutender klinischer Relevanz, da im Kontext eines familiären MVPs womöglich ein frühes Erscheinungsbild des MVP diagnostiziert und eine weitere Progression potenziell verhindert werden kann (45).

Neben einem autosomal-dominanten Erbgang konnte eine x-chromosomale Form des Mitralklappenprolapses identifiziert werden. Die genetische Ursache einer Klappendystrophie, unter anderem der Mitralklappe, liegt in der Mutation des Filamin A Gens (*FLNA*) auf Chromosom Xq28 (46). In dieser Untersuchung zeigten 12 der 13 männlichen Träger der P637Q Mutation einen Mitralklappenprolaps mit charakteristischer Verdickung der Segel (46). Filamin A nimmt sowohl eine Funktion als strukturelle Komponente im Aufbau des Zytoskeletts, als auch im zellulären Signalweg, ein (46).

Neueste Erkenntnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen einem arrhythmogenen bilateralen Mitralklappenprolaps und einer Veränderung im Filamin C-kodierenden *FLNC*-Gen hin (47). Bisherige Studien wiesen *FLNC*-Mutationen unter anderem bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) nach (48). Die Betroffenen zeigten eine ventrikuläre Dilatation, eine reduzierte Auswurfsleistung,

ventrikuläre Arrhythmien und ein erhöhtes Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden (48).

Bains et. al. fanden bei einem männlichen Patienten mit familiärer Häufung eines bilateralen Mitralklappenprolapses eine Variation (*p.Trp34*-FLNC*) des Filamin C-Gens und formulierten eine „Two-Hit“-Hypothese, da diese Genvariation als direkte Ursache für einen Mitralklappenprolaps für unwahrscheinlich gehalten wird (47). Dies beruht darauf, dass Untersuchte mit FLNC-kodierenden Erkrankungen keine Herzklappenveränderungen inklusive Mitralklappenprolaps aufzeigen (47,48). Eine arrhythmogene Form des Mitralklappenprolapses entsteht womöglich dadurch, dass eine zugrundeliegende genetische Variation (first-Hit) die Herzmuskelzellenstruktur schwächt und dass dies durch mechanischen Stress, der durch einen Mitralklappenprolaps aufgelöst wird (second-Hit), verstärkt wird (47). Dies würde erklären, warum „unauffällige“ Patienten mit Mitralklappenprolaps keine ventrikulären Arrhythmien entwickeln (47).

2.6.6 Mitralklappenprolaps und der plötzliche Herztod

Die vorerst angenommen benigne Entität des Mitralklappenprolapses bei andernfalls strukturell unauffälligem Herzen wurde in den bisher beschriebenen Studien teilweise widerlegt. Die Zahl der Patienten, die einen primären Mitralklappenprolaps ohne weitere kardiale Auffälligkeiten zeigen und einen plötzlichen Herzstillstand oder sogar Herztod erleiden, ist sehr gering, wie Follow-up Studien festgestellt haben (49). Wie bereits erläutert, beträgt die Prävalenz eines Mitralklappenprolapses bei Patienten im Alter von 25 bis 35 Jahren, die einen plötzlichen Herztod erleiden, 2% (15). *Basso et al.* gehen darüber hinaus davon aus, dass ein Mitralklappenprolaps bei 7% der fatalen kardialen Arrhythmien die Ursache darstellt (28). Dementsprechend ist es schwierig die wenigen Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien aufweisen (50). Die Ursache für einen plötzlichen Herztod bei Patienten mit Mitralklappenprolaps wird dem Auftreten von Kammerflimmern zugeschrieben (49). Die Pathogenese für lebensbedrohliche Arrhythmien wurde in vorangehenden Abschnitten eingehend erörtert. Im Folgenden werden bislang identifizierte Risikofaktoren und -konstellationen beleuchtet.

Der überwiegende Anteil von Überlebenden eines plötzlichen Herzstillstands besteht aus jungen Frauen, die ein prolabiertes Gewebe beider Segelklappen aufweisen (28,50). Elektrokardiographisch auffällig ergibt sich in diesem Patientenkollektiv gegenüber Patienten mit ebenfalls überlebtem plötzlichen Herzstillstand jedoch ohne Mitralklappenprolaps eine erhöhte Last ventrikulärer Extrasystolen (50). Zudem weisen sie komplexe ventrikuläre Arrhythmien auf, zu welchen anhaltende und nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Bigemini zählen (50). Die ventrikulären Extrasystolen stammen aus dem ventrikulären Ausflusstrakt, aus den Papillarmuskeln und den Faszikeln (50). Insbesondere das wechselseitige Auftreten von ventrikulären Extrasystolen mit den genannten Ursprüngen fiel in einer Studie von *Siriam et al.* bei Patienten mit bilateralem Mitralklappenprolaps gegenüber Patienten ohne Mitralklappenprolaps auf.

Darüber hinaus fallen biphasische oder negative T-Wellen in den inferioren Ableitungen vermehrt bei Patienten mit Mitralklappenprolaps und überlebtem plötzlichen Herzstillstand auf (28,50).

In Abschnitt 2.6.4.4. wurde bereits eine mögliche Ursache für ventrikuläre Arrhythmien in Form von Veränderungen im Reizleitungssystem bei Patienten mit Mitralklappenprolaps angesprochen. Wie dort bereits erwähnt analysierten *Syed et al.* anhand elektrophysiologischer Untersuchungen die Induzierbarkeit von Kammerflimmern bei Patienten mit bilateralem Mitralklappenprolaps mit und ohne überlebtem plötzlichen Herzstillstand, um Risikofaktoren zu identifizieren (38). Sie ermittelten darüber hinaus die therapeutische Rolle einer Katheterablation in diesem Patientengut (38). Eine erfolgreiche Ablation der ventrikulären Extrasystolen wurden an den Papillarmuskeln und dem Faszikelsystem vorgenommen (38). Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit erlittenem plötzlichem Herzstillstand ein überwiegender Ursprung der ventrikulären Extrasystolen im Purkinje-System gegenüber der Patientengruppe ohne erlittenem plötzlichem Herzstillstand, was eine pathologische Veränderung der Purkinje-Zellen vermuten lässt (38).

Patienten, die einen Ursprung der ventrikulären Extrasystolen im Papillarmuskel verzeichneten, wiesen elektrokardiographisch gegenüber ventrikulären Extrasystolen, die aus dem Purkinje-System stammten, ein vermehrtes Auftreten von Bigemini, ventrikulären Couplets, nsVTs und eine erhöhte VES-Last pro Stunde auf (38).

Ergänzend sollte eine weitere morphologisch Veränderung, die mit einem Mitralklappenprolaps mehr oder minder assoziiert ist nicht vernachlässigt werden. Eine sog. *Mitralanulus Disjunction (MAD)* beschreibt eine Verlagerung des Verankerungspunktes des Mitralsegels vom Kammermyokard in das Vorhofmyokard (51). Physiologisch liegt der Verankerungspunkt der Mitralsegel in dem Teil des Mitralanulus, der sowohl aus Kammer- als auch aus Vorhofmyokard gebildet wird (51). Liegt eine *Mitralanulus Disjunction* vor, lässt sich in 78% der Fälle echokardiographisch ein Mitralklappenprolaps darstellen (52). Unabhängig von einem Mitralklappenprolaps ist eine MAD mit einem vermehrten Auftreten von VES und darüber hinaus lebensbedrohlichen Arrhythmien assoziiert (52).

3 Material und Methodik

3.1 Vorgehen und Zielsetzung

Die Untersuchung basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patientendaten. Zu Beginn wurde aus der internen Datenbank eine Abfrage durchgeführt, die Patienten mit der Diagnose einer „Arrhythmogenen unklassifizierten Kardiomyopathie“ (AUCM) identifizierte. Es ergab sich eine Anzahl von 37 Patienten mit der Diagnose AUCM. Zusätzlich identifizierte eine Abfrage der internen Datenbank 12 weitere Patienten mit der Diagnose eines Mitralklappenprolapses, die dem Patientenkollektiv hinzugefügt wurden. Im Anschluss darauf erfolgte eine erste Auswertung der 49 Patienten, um Patienten zu identifizieren, die eine ventrikuläre Extrasystolie mit Rechtsschenkelblock-Konfiguration und nach superior gerichteter Achse aufwiesen. Für die Erhebung der klinischen Parameter und weiterführende Diagnostik stand ein klinik-internes Dokumentationsprogramm zur Verfügung. In diesem waren alle durchgeführten klinischen und apparativen Untersuchungen hinterlegt und für den Zugriff freigegeben. Für die Analyse der Herzaktivität lagen elektronisch sowohl das Ruhe-EKG als auch die Ergometriebefunde im Softwareprogramm CardioSoft® vor. Es ließen sich 23 Patienten mit der oben genannten VES-Morphologie identifizieren, von denen 12 Patienten einen echokardiographisch diagnostizierten Mitralklappenprolaps aufzeigten. Ein Patient, der der MVP-Gruppe zugeordnet wurde,

wurde trotz einer abweichenden VES-Morphologie, aber aufgrund seines manifesten Mitralklappenprolapses ebenfalls eingeschlossen.

Der klinischen Fragestellung entsprechend wurden folgende Gruppen gebildet und miteinander verglichen: Einerseits wurde für die Untersuchung von Patienten mit und ohne Mitralklappenprolaps zwei Gruppen gebildet: die *MVP-Gruppe* und die *AUCM-Gruppe*. Einschlusskriterium in die Gruppe der Patienten mit Mitralklappenprolaps war der echokardiographisch gesicherte Mitralklappenprolaps. In die AUCM-Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, die ebenso wie die Patienten mit MVP eine VES-Morphologie mit nach superior gerichteter elektrischer Achse und Rechtsschenkelblockbild aber keinen Mitralklappenprolaps aufwiesen. Andererseits wurde zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten von Arrhythmien und einen plötzlichen Herzstillstand zwei Gruppen gebildet: die Gruppe mit *positivem SCA* und die Gruppe mit *negativem SCA* in der Vorgeschichte.

Nach der Erhebung der verschiedenen Parameter und Gruppenbildung schloss sich der statistische Vergleich der Gruppe an.

Ziel war es, die Parameter der MVP-Gruppe und die der AUCM-Gruppe auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu untersuchen, um daraus Schlüsse auf die Besonderheiten bei Vorliegen eines Mitralklappenprolapses ziehen zu können. Weiterhin stand das Herausarbeiten von Risikofaktoren, die für Arrhythmien und einen plötzlichen Herzstillstand prädisponieren, insbesondere Merkmal-bezogen auf das Vorliegen eines Mitralklappenprolapses, im Vordergrund. Dies sollte letztlich in den aktuellen Stand der Forschung und Literatur über den arrhythmogenen Mitralklappenprolaps eingeordnet, diskutiert und bewertet werden.

3.2 Erhobene EKG-Parameter

Ruhe-EKG. Anhand des Ruhe-EKG erfolgte die Bestimmung der elektrischen Herzachse unter Anwendung des Cabrera-Kreises. Eingeteilt wurde somit in die Lagetypen überdrehter Linkstyp ($< -30^\circ$), Linkstyp (-30° bis 30°), Indifferenztyp (30° bis 60°), Steiltyp (60° bis 90°), Rechtstyp (90° bis 120°) und überdrehter Rechtstyp ($> 120^\circ$).

Zur Prüfung, ob ventrikuläre Extrasystolen bei körperlicher Ruhe auftraten, wurde der Rhythmusstreifen des Ruhe-EKG analysiert. Dabei handelt es sich um die Dokumentation der Herzaktivität des liegenden Patienten über einen Zeitraum von 5 Minuten. Traten ventrikuläre Extrasystolen in Ruhe auf, wurden diese festgehalten (ja/nein). Die auftretenden ventrikulären Extrasystolen wurden sowohl im Ruhe-EKG als auch im Belastungs-EKG weiterführend morphologisch charakterisiert. Einerseits wurde die quantitative VES-Morphologie (monomorph/pleomorph/polymorph) bestimmt. Andererseits erfolgte die Klassifizierung der ventrikulären Extrasystolie anhand ihres Schenkelblockbildes und ihres Hauptvektors, wodurch im weiterführenden Schritt auf den Ursprungsort der VES geschlossen werden konnte. Die Konfiguration einer VES mit LSB/Steiltyp weist auf den Ursprung der VES im rechtsventrikulären Ausflusstrakt hin (RVOT). Handelt es sich um einen RSB/Steiltyp, geht die VES aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt hervor (LVOT). Eine VES, die der Mitralklappen-Region oder den ansässigen Papillarmuskeln entstammt, zeigt eine RSB-Konfiguration mit einer nach superior gerichteten Achse (vgl. Kapitel 2.2). Eine nach superior gerichtete Achse schließt mehrere Lagetypen ein. Zum einen gehören dazu VES mit einer überdrehten Linkstyp-Morphologie. Zum anderen zählen dazu VES mit überdrehtem Rechtstyp und VES mit einer Nord-West-Achse (-90° bis $\pm 180^\circ$). Die Nord-West-Lage zeichnet sich durch positive Ausschläge in aVR und aVL aus, während die Extremitätenableitungen I, II und III überwiegend negativ zur Darstellung kommen (vgl. Abbildung 1).

Belastungs-EKG. Das Prinzip einer Belastungsuntersuchung ist es, das Herz-Zeit-Volumen, d.h. das Schlagvolumen und die Herzfrequenz unter kontrollierten Bedingungen zu steigern (42), um die Herzfunktion unter Belastung elektrokardiographisch beurteilen zu können. Die Belastungsuntersuchung wurde in der kardiologischen Ambulanz des IfGH auf einem Fahrradergometer mit dem EKG-Dokumentationsprogramm CardioSoft® durchgeführt. Beginnend mit 25 Watt oder 50 Watt wurde alle zwei Minuten eine Leistungssteigerung von 25 Watt durchgeführt (53). Allgemeines Ziel ist es, eine Ausbelastung in ca. 8-12 Minuten zu erreichen (54). In der Nachbelastungsphase wurde die Herzaktivität für einige Minuten weiterregistriert. Definitionsgemäß beginnt die Nachbelastungsphase mit Abfall der Leistung auf 0 Watt.

Das Belastungs-EKG wurde eingehend auf das Vorkommen von ventrikulären Extrasystolen untersucht. Der Fokus lag dabei auf der Untersuchung der morphologisch führenden Extrasystole. Diese stellt sich als die VES-Morphologie dar, deren Erscheinungsbild am häufigsten auftritt. Es wurde zuerst das erstmalige Auftreten der VES-Morphologie identifiziert und diese VES weiterführend analysiert. Die VES wurde auf ihre Morphologie hin wie oben beschrieben untersucht. Des Weiteren wurde die Dauer des QRS-Komplexes der VES in Millisekunden mit einem Software-Tool des Programmes CardioSoft® ausgemessen. Um die exakte QRS-Dauer möglichst Millisekunden-genau ermitteln zu können, wurde das EKG auf eine Schreibgeschwindigkeit von 100 mm/s vergrößert.

Anschließend wurde das Ankopplungsintervall ausgemessen. Das Ankopplungsintervall beschreibt den zeitlichen Abstand zwischen der einfallenden VES und dem vorangegangenen regulären Herzschlag im Sinusrhythmus. Dazu wurde der Abstand zwischen der R-Zacke des regulären QRS-Komplexes und der Spitze des QRS-Komplexes der VES ebenfalls mithilfe eines Werkzeugs im Programm CardioSoft® in Millisekunden ausgemessen. Das Ankopplungsintervall wurde in Relation zum regulären RR-Abstand zwei vorangegangener regulärer Herzschläge in Prozent berechnet und dokumentiert. Im Anschluss erfolgte die gleiche Beurteilung an der morphologisch führenden VES bei maximaler Herzfrequenz. In vereinzelten Fällen war die Bestimmung des relativen Ankopplungsintervalls nicht möglich, da ein ventrikulärer Bigeminus vorlag, der die zeitliche Ausmessung zwischen zwei regulären QRS-Komplexen nicht ermöglichte. Dies wurde dokumentiert und in der Interpretation der Werte entsprechend berücksichtigt. Unabhängig von der Auswertbarkeit wurden andernorts auftretende ventrikuläre Bigemini ebenfalls festgehalten (ja/nein).

Darüber hinaus wurde das Belastungs-EKG auf eine Zunahme der VES unter Belastungsanstieg und steigender Herzfrequenz analysiert (ja/nein). Wenn eine tendenzielle Suppression der VES bei maximaler Herzfrequenz erfolgte, wurde diese ebenfalls festgehalten (ja/nein). Ebenso unterlag der Herzrhythmus während der Nachbelastungsphase der visuellen Kontrolle und wurde auf VES untersucht (ja/nein).

Außerdem wurden das EKG auf das Auftreten von ventrikulären Tachykardien überprüft. Definiert wird eine ventrikuläre Tachykardie (VT) als eine breitkomplexige Arrhythmie, die drei oder mehr aufeinanderfolgende VES mit einer Frequenz von mehr als 100 Herzschlägen pro Minute aufweist (55). Es existieren zwei Formen der ventrikulären Tachykardie. Eine nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT) umfasst per definitionem drei oder mehr aufeinanderfolgende ventrikuläre Komplexe, deren Dauer 30 Sekunden nicht überschreitet und spontan terminiert (55) (vgl. Abbildung 1). Hält eine VT mehr als 30 Sekunden an oder terminiert diese bei hämodynamischem Kollaps in weniger als 30 Sekunden, bezeichnet man diese als anhaltende ventrikuläre Tachykardie (sVT) (55). Festgehalten wurde lediglich das Auftreten von ventrikulären Tachykardien, welche sowohl nsVTs als auch sVTs inkludieren.

Weiterführend wurde der T-Welle, als Ausdruck der Repolarisation des Kammermyokards, besondere Beachtung geschenkt und auf Auffälligkeiten geachtet, die diese betrafen. Als auffällig galt insbesondere eine Negativierung der T-Welle (T-Negativierung) in den inferioren Ableitungen. Zu den inferioren Ableitungen gehören die Ableitungen II, III und aVF (vgl. Abbildung 7).

Als weiterer Parameter wurde die QTc-Zeit im Belastungs-EKG berechnet. Ausgemessen wurde sie mittels des Software-Tools in dem Programm Cardiosoft® von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle. Das frequenz-korrigierte QT-Intervall (QTc) wurde mithilfe der Bazett-Formel errechnet. Dabei stellt die QTc-Zeit den Quotienten aus gemessener QT-Zeit in Millisekunden und der Wurzel aus dem gemessenen RR-Abstand in Millisekunden dar. Gemäß der Leitlinie der *American Heart Association* wurde das frequenz-korrigierte QT-Intervall als verlängert angegeben, wenn der Wert für Frauen bei >460 Millisekunden und für Männer bei >450 Millisekunden lag (4).

Langzeit-EKG. Neben der Verortung und Dynamik der VES spielte auch die Last der ventrikulären Extrasystolen im Alltag eine entscheidende Rolle. Den Langzeit-EKG-Protokollen wurde die relative isolierte Zahl der VES entnommen, wenn eine Langzeit-EKG-Untersuchung erfolgt war. Die relative isolierte Last der ventrikulären

Extrasystolie stellt den Anteil der VES an der Gesamtzahl der Herzschläge innerhalb eines Untersuchungszeitraumes in Prozent dar. Nicht-isolierte VES inkludierten VES, die als Couplet oder Salve auftraten. Ein Couplet bezeichnet zwei direkt aufeinanderfolgende ventrikuläre Extrasystolen. Als Salve wird ein Lauf von mindestens drei aufeinanderfolgenden ventrikulären Extrasystolen definiert. In dieser Arbeit wurde der Begriff der ventrikulären Tachykardien wie oben beschrieben vorgezogen, der im Grunde genommen Salven miteinschließt.

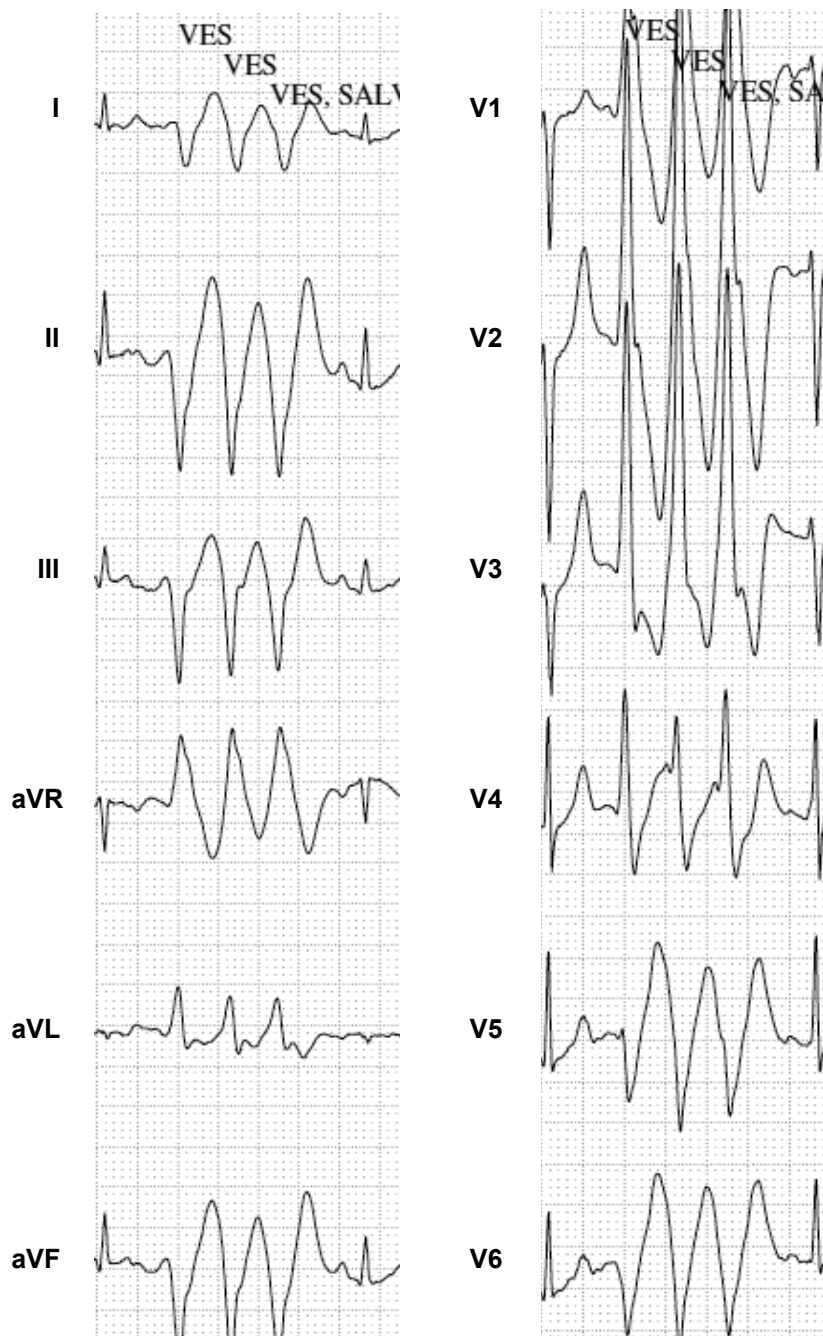


Abbildung 1: 12-Kanal-EKG eines MVP-Patienten: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT) mit Nord-West-Lagetyp und Rechtschenkelblockbild; Herzfrequenz 136/min; 25 mm/s; 10 mm/mV

3.3 Klinische Parameter

Zur retrospektiven Erhebung anamnestischer Angaben und anderweitigen Untersuchungen diente gleichfalls ein internes Krankenhausinformationssystem.

Den hinterlegten Arztbriefen wurden allgemeine Patientendaten wie Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht entnommen. Das Alter bei Erstdiagnose wurde nach der erstmaligen Vorstellung in der Spezialambulanz des IfGH datiert, da aus den Arztbriefen das genaue Alter bei Erstdiagnose durch einen externen behandelnden Arzt und das exakte Alter bei Symptombeginn nicht entnommen werden konnte.

Darüber hinaus wurde die subjektive Symptomatik des Patienten hinsichtlich seiner kardialen Erkrankung dokumentiert. Im Vordergrund stand die anamnestische Angabe von Palpitationen und darüber hinaus von synkopalen Ereignissen mit vermuteter oder bestätigter rhythmogener Genese. Weiterführend wurde erhoben, ob ein Patient durch einen plötzlichen Herzstillstand reanimationspflichtig wurde. Erhielt ein Patient aufgrund eines solchen kardialen Ereignisses oder aufgrund anderer Risikofaktoren einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder einen externen ICD (LifeVest®) wurde dies ebenfalls festgehalten.

Darauffolgend wurde den Arztbriefen die Familienanamnese der Patienten entnommen. Eine Familienanamnese galt als positiv, wenn ein Familienangehöriger an einer Kardiomyopathie oder koronaren Herzkrankheit erkrankt oder an einem plötzlichen Herztod verstorben war.

Im nächsten Schritt konnten den echokardiographischen Untersuchungsbefunden, welche in der Regel gleichermaßen in der kardiologischen Ambulanz erhoben wurden, kardiale Auffälligkeiten entnommen werden. Im Vordergrund standen das Vorhandensein eines Mitralklappenprolapses und einer Mitralklappeninsuffizienz.

3.4 Statistische Analyse

Für die Analyse der erhobenen Patientendaten wurde die Statistik-Software IBM SPSS Statistics verwendet. Darüber hinaus wurden Beratungsgespräche im Institut für Biometrie und klinische Forschung der Universität Münster in Anspruch genommen. Die Gespräche umfassten Beratungen zur Modellauswahl der statistischen Analyse und Hilfestellungen zu deren Interpretation.

Im Anschluss an eine Übersicht des Patientenkollektivs, wurde eine Aufteilung in zwei Gruppen vorgenommen. Patienten wurden nach dem Ausprägungsmerkmal Mitralklappenprolaps in zwei Gruppen eingeteilt und weitergehend einer deskriptiven Analyse unterzogen. Mit dem Ziel Einflüsse ausfindig zu machen, die einen plötzlichen Herzstillstand bei bestimmten Parameterkonstellationen begünstigen, wurde weitergehend auf eine deskriptive Untersuchung zwischen den Patienten mit erlittenem plötzlichem Herzstillstand und Patienten ohne diesen eingegangen. Anhand von Regressionsanalysen wurde analysiert, welchen Einfluss die verschiedenen erhobenen Parameter auf die Chance eines plötzlichen Herzstillstands nahmen. Dies geschah unter Berücksichtigung des Vorhandenseins eines Mitralklappenprolapses. Es wurden sowohl Einschluss-Modelle als auch vorwärts Likelihood-Ratio-Methoden verwendet.

Ein Ergebnis erreichte Signifikanz, wenn der p -Wert $<0,05$ betrug (Signifikanzniveau).

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht Patientenkollektiv

Die Herangehensweise wurde bereits in Kapitel 3.1 ausführlich dargelegt. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv soll möglichst kurzgehalten werden, da sich detaillierte Informationen Tabelle 1 entnehmen lassen.

In die Auswertung der Patientendaten wurden insgesamt 24 Patienten eingeschlossen. Bei 12 Patienten war ein manifester Mitralklappenprolaps echokardiographisch am Universitätsklinikum Münster oder in einer externen Einrichtung nachgewiesen worden. Darüber hinaus konnten weitere 12 Patienten mit einer VES-Morphologie mit superiorer Achse und Rechtsschenkelblockbild identifiziert werden.

Den Großteil der untersuchten Patienten stellten Frauen mit einem Anteil von 70,8% dar. Das mediane Alter bei Erstvorstellung in der Spezialambulanz des IfGH lag bei 35,5 Jahren. Körperliche Symptome in Form von Palpitation verspürten 87,5%. Darüber hinaus erlitten die Hälfte der Patienten (50%) mindestens einmal eine Synkope. Eine erfolgreiche Reanimation nach einem plötzlichen Herzstillstand betraf 7 (29,2%) der Patienten.

Zutreffende Parameter	Fallzahl (n=24)	Median	Fehlende Werte (n=)	nicht auswertbar (n=)
Lagetyt				
Linkstyp, (%)	3 (12,5%)			
Indifferent, (%)	7 (29,2%)			
Steiltyp, (%)	14 (58,3%)			
VES-Morphologie				
Monomorph, (%)	8 (33,3%)			
Pleomorph, (%)	10 (41,7%)			
Polymorph, (%)	6 (25%)			
Arrhythmien				
VT, (%)	16 (66,7%)			
Bigeminus, (%)	18 (75%)			
VES-Last (%)		3,5%	9	
Repolarisationsveränderungen				
T-Neg. in inferioren Abl., (%)	5 (20,8%)			
QTc-Zeit		426 ms		1
Ankopplungsintervalle				
Erste auftretende VES	20	64,95%		4
VES bei max. HF	16	85,2%		8
Ruhe-/Belastungs-EKG				
QRS-Dauer Sinus-Rhythmus		90 ms		
QRS-Dauer der VES		131,5 ms		
VES in Ruhe, (%)	17 (70,8%)			
VES-Zunahme unter Belastung, (%)	18 (75,5%)			
Suppression bei max. HF, (%)	8 (33,3%)			
VES in Nachbelastungsphase, (%)	23 (95,8%)			
Klinische Untersuchung				
Alter (Jahre)		35,5		
BMI (kg/m ²)		24,1	1	
Geschlecht				
weiblich, (%)	17 (70,8%)			
männlich, (%)	7 (29,2%)			
Positive Familienanamnese, (%)	12 (50%)			
Symptome				
Palpitationen, (%)	21 (87,5%)			
Synkope, (%)	12 (50%)			
SCA, (%)	7 (29,2%)			
Echokardiographie				
MVP, (%)	12 (50%)		1	
Mitralinsuffizienz, (%)	17 (70,8%)		1	
ICD, (%)	14 (58,3%)			

Tabelle 1: Übersicht Patientenkollektiv

4.2 Vergleich der klinischen Parameter von MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe

4.2.1 Klinische Untersuchung

Das mediane Alter in der MVP-Gruppe (n=12) bei Erstvorstellung in der Spezialambulanz des IfGH lag bei 34,5 Jahren. Das minimale Alter betrug 19 Jahre und das maximale Alter bei Aufsuchen der Spezialambulanz betrug 54 Jahre. In der AUCM-Gruppe (n=12) wurde ein Median von 38 Jahren ermittelt, wobei das minimale Alter bei 16 Jahren, das maximale Alter bei Erstvorstellung bei 64 Jahren lag ($p=0,291$, Mann-Whitney-U-Test). Die genaue Altersverteilung ist in Abbildung 2 dargestellt. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der metrischen Variablen im Vergleich von MVP- und AUCM-Gruppe.

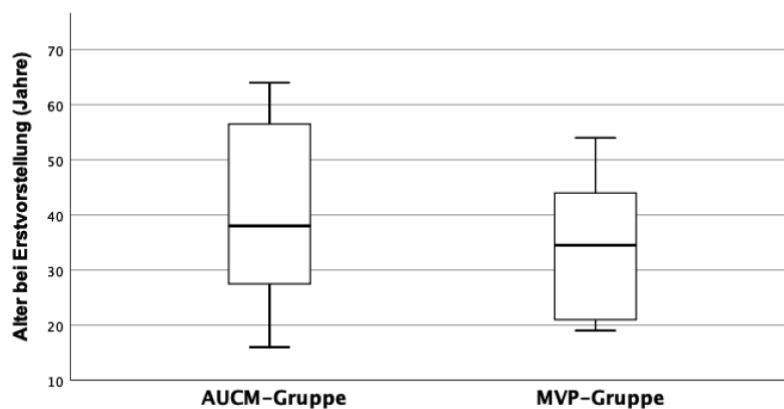


Abbildung 2: Altersvergleich von AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

Unter den 12 Patienten der MVP-Gruppe fanden sich 8 Frauen und 4 Männer. In der AUCM-Gruppe waren 9 Frauen und 3 Männer vertreten ($p=0,652$, Chi-Quadrat-Test). Eine entsprechende Grafik findet sich in Abbildung 3.

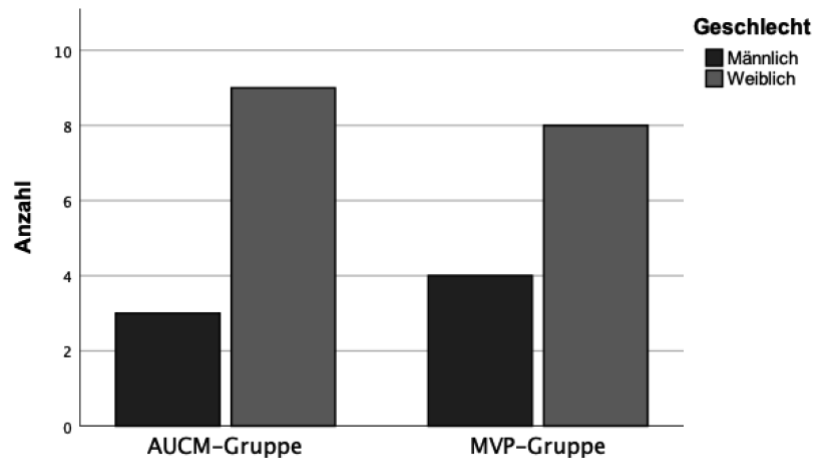


Abbildung 3: Geschlechterverteilung in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

In der MVP-Gruppe lag ein Median von 174 cm bezüglich der Körpergröße vor (n=11). Dabei lag die minimale Körpergröße bei 167 cm und die maximale Körpergröße bei 193 cm. Die AUCM-Gruppe wies einen Median von 172 cm (n=12) auf. Die minimale Körpergröße betrug 158 cm und die maximale Körpergröße 185 cm. Hieraus ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,118$, Mann-Whitney-U-Test).

Weitergehend lag der mediane Wert des Body-Mass-Indexes in der MVP-Gruppe bei 22,5 kg/m² (n=11) mit einem Minimum von 18,4 kg/m² und einem Maximum von 28,1 kg/m². In der AUCM-Gruppe ergab sich bezüglich des BMI ein Median von 24,7 kg/m² (n=12) mit einem Minimum von 20,6 kg/m² und einem Maximum von 26,8 kg/m². Ein signifikanter Unterschied wurde nicht festgehalten ($p=0,169$, Mann-Whitney-U-Test).

Sowohl in der MVP-Gruppe als auch in der AUCM-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese bei 50% (n=12).

4.2.2 Symptomatik

11 (91,7%) der Patienten mit Mitralklappenprolaps (n=12) gaben anamnestisch an, im Alltag unter Palpitationen zu leiden. In der AUCM-Gruppe (n=12) fanden sich 10 Patienten (83,3%), die Palpitationen verspürten.

Unter der MVP-Gruppe (n=12) befanden sich 4 Patienten (33,3%), die in der Vergangenheit mindestens eine Synkope erlitten hatten. In der AUCM-Gruppe (n=12) waren 8 Patienten (66,6%) mindestens einmal im Leben von einem synkopalen Ereignis betroffen ($p=0,102$, Chi-Quadrat-Test). Die Verteilung ist in Abbildung 4 visualisiert.

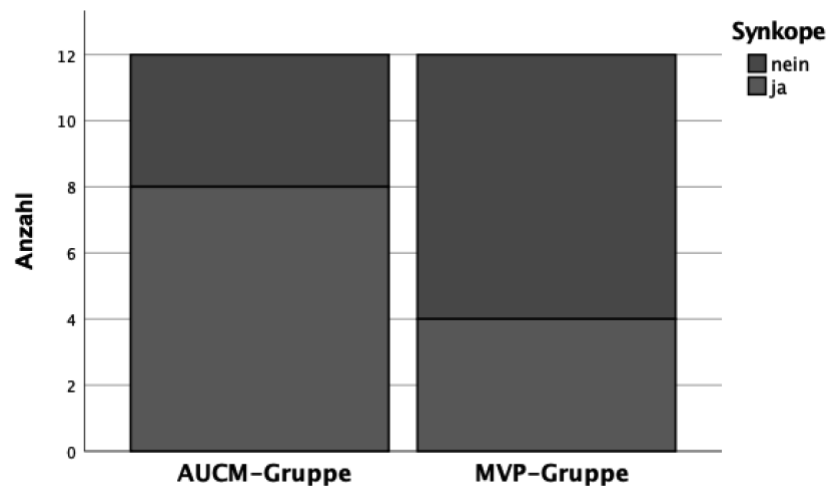


Abbildung 4: Vergleich der Anzahl von Synkopen in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

Darüber hinaus erlitten 4 Patienten (33,3%) der MVP-Gruppe (n=12) und 3 Patienten (25%) der AUCM-Gruppe (n=12) einen plötzlichen Herzstillstand mit nachfolgend erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation.

Einen ICD oder eine LifeVest® trugen 6 der Patienten (50%) mit MVP (n=12). In der AUCM-Gruppe (n=12) lag der Anteil der ICD- oder LifeVest®-Träger bei 66,6%.

Alle Patienten der MVP-Gruppe (n=11) wiesen eine Mitralklappeninsuffizienz auf. Der Echokardiographiebefund eines Patienten lag nicht vor. In der AUCM-Gruppe (n=12) wies die Hälfte (50%) der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz auf. Hieraus ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,006$, Chi-Quadrat-Test).

4.3 Vergleich der elektrokardiographischen Parameter von MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe

4.3.1 Ruhe- und Belastungs-EKG

Die mediane QRS-Dauer eines Herzschlags im Sinusrhythmus betrug in der MVP-Gruppe 90 Millisekunden (n=12), wobei eine minimale QRS-Dauer von 80 Millisekunden und eine maximale QRS-Dauer von 100 Millisekunden vorlag. In der AUCM-Gruppe betrug die mediane QRS-Dauer ebenfalls 90 Millisekunden (n=12). Hier lag eine minimale QRS-Dauer von 75 Millisekunden und eine maximale QRS-Dauer von 100 Millisekunden vor ($p=0,671$, Mann-Whitney-U-Test).

Die mediane Dauer des QRS-Komplexes der ventrikulären Extrasystole betrug in der MVP-Gruppe 141 Millisekunden (n=12). Die kürzeste VES-Dauer ergab eine Dauer von 113 Millisekunden und eine maximale VES-Dauer von 180 Millisekunden. In der AUCM-Gruppe ergab sich eine mediane Länge von 130 Millisekunden (n=12), wobei hier eine minimale Dauer von 112 Millisekunden und eine maximale Dauer von 140 Millisekunden vorlag. Damit unterschied sich die Dauer der ventrikulären Extrasystolen der MVP-Gruppe signifikant von der AUCM-Gruppe ($p=0,012$, Mann-Whitney-U-Test) (vgl. Abbildung 5).

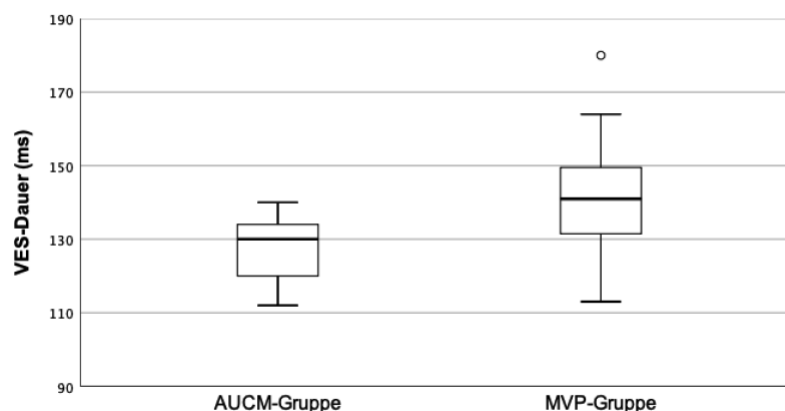


Abbildung 5: Vergleich der VES-Dauer in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

In Ruhe auftretende ventrikuläre Extrasystolen kamen bei 7 Patienten (58,3%) der MVP-Gruppe (n=12) und 10 Patienten (83,3%) der AUCM-Gruppe (n=12) vor.

Zu einem Anstieg der ventrikulären Extrasystolen unter Belastung kam es sowohl in der MVP-Gruppe (n=12) als auch in der AUCM-Gruppe (n=12) in 9 von 12 Fällen

(75%). Bei 4 Patienten der MVP-Gruppe (n=12) wurde eine tendenzielle Suppression der VES bei maximaler Herzfrequenz beobachtet. Die gleiche Anzahl stellte sich in der AUCM-Gruppe (n=12) heraus. Ventrikuläre Extrasystolen in der Nachbelastungsphase traten bei 11 Patienten (91,7%) der MVP-Gruppe (n=12) und 12 Patienten (100%) der AUCM-Gruppe (n=12) auf.

4.3.2 Repolarisationsveränderungen

Die mediane frequenz-korrigierte QT-Zeit lag in der MVP-Gruppe bei 410 Millisekunden (n=11) mit einem minimalen Wert von 362 Millisekunden und einem maximalen Wert von 481 Millisekunden. Aufgrund des durchgehend bigeminalen Rhythmus mit ventrikulärer Extrasystolie konnte die QTc-Zeit eines Patienten nicht ermittelt werden. Eine weibliche Patientin überschritt den QTc-Normwert von maximal 460 Millisekunden mit einem Wert von 481 Millisekunden. In der AUCM-Gruppe wurde eine mediane frequenz-korrigierte QT-Zeit von 427,5 Millisekunden ermittelt (n=12). Dabei erwies sich ein Minimum von 360 Millisekunden und ein Maximum von 467 Millisekunden. 2 Patienten überschritten den QTc-Normwert. Dabei handelte es sich um eine weibliche Patientin mit einem Wert von 461 Millisekunden und einen männlichen Patienten mit einem Wert von 467 Millisekunden ($p=0,608$, Mann-Whitney-U-Test) (vgl. Abbildung 6).

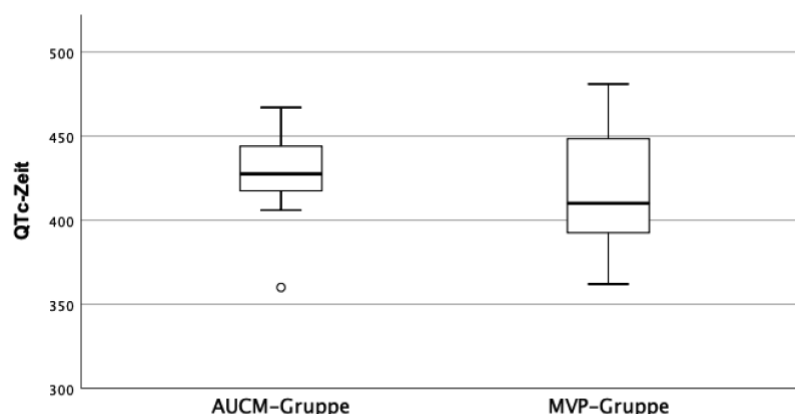


Abbildung 6: QTc-Zeit Vergleich in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

In 3 Patienten-EKG in der MVP-Gruppe (n=12) fielen T-Negativierungen in den inferioren Ableitungen auf. In der AUCM-Gruppe konnte dies in 2 Fällen nachgewiesen werden (n=12) ($p=0,615$, Chi-Quadrat-Test). Abbildung 7 veranschaulicht unter anderem die Repolarisationsveränderungen einer Patientin aus der MVP-Gruppe.

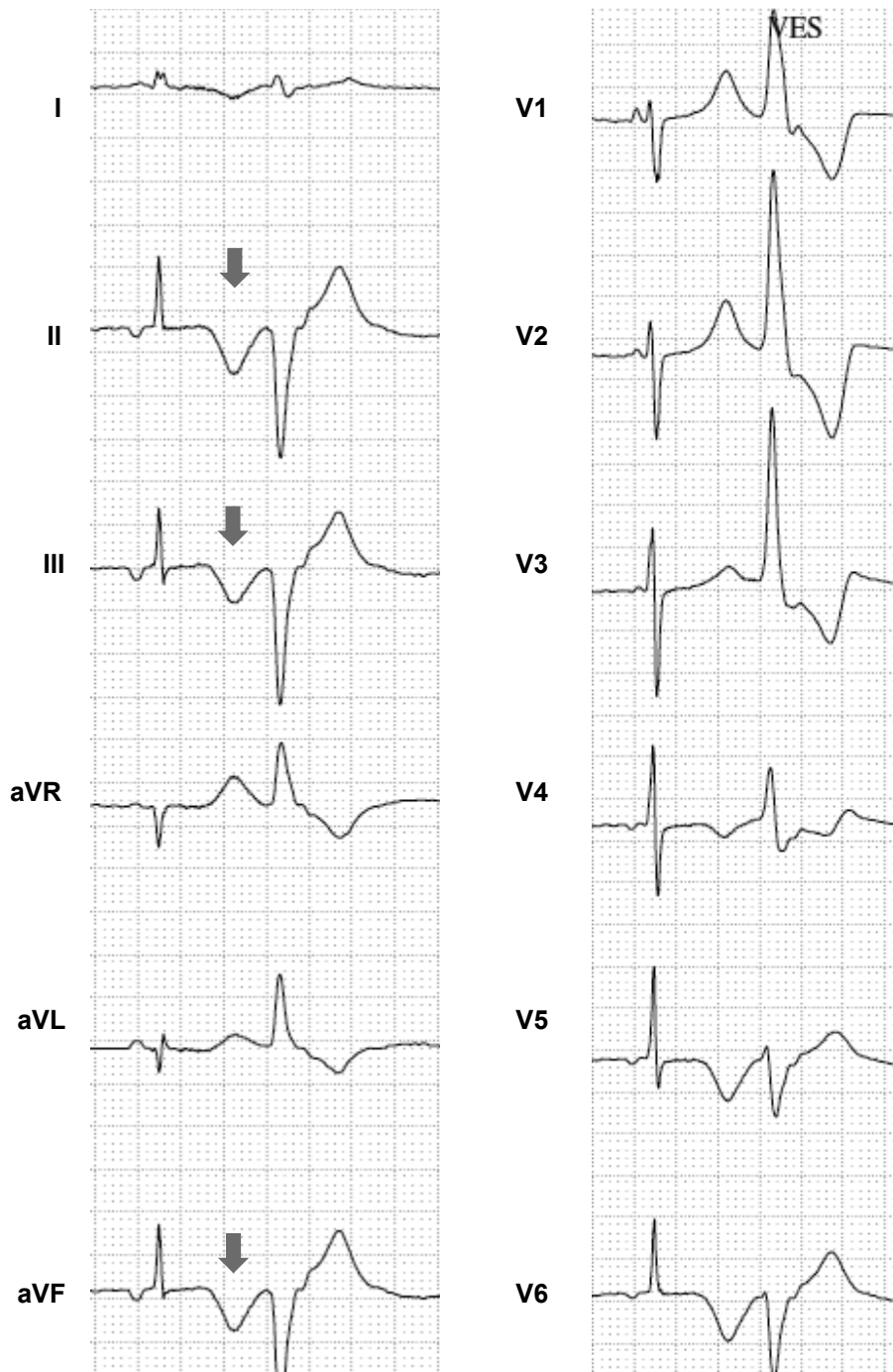


Abbildung 7: 12-Kanal-EKG mit T-Negativierungen in den inferioren Ableitungen II, III, aVF (rote Pfeilmarkierung) und ventrikuläre Extrasystole (überdrehter Linkstyp/Rechtsschenkelblock); 25 mm/s; 10mm/mV

4.3.3 VES-Morphologie

In der MVP-Gruppe wiesen 11 Patienten eine führende VES-Morphologie mit nach superior gerichteter Achse auf. Explizit handelte es sich in 7 Fällen um einen Nord-West/RSB-Typ. Zusätzlich zu dem Nord-West/RSB-Typ zeigte sich bei 2 Patienten eine Steiltyp/LSB-Morphologie als führend. Darüber hinaus fanden sich bei 2 Patienten führende Morphologien mit überdrehtem Linkstyp/RSB. Ein Patient präsentierte sich mit führender Linkstyp-/LSB-Morphologie, er wurde aber aufgrund seines manifesten Mitralklappenprolapses der MVP-Gruppe zugeordnet.

Weiterhin wiesen alle 12 Patienten der AUCM-Gruppe eine VES-Morphologie mit nach superior gerichteter Achse auf. Diese präsentierte sich in den meisten Fällen als die führende VES-Morphologie. Im Detail lag bei zwei Patienten ein Nord-West/RSB-Typ, bei 7 Patienten ein überdrehter Linkstyp/RSB und bei einem Patienten ein Rechtstyp/RSB als führende Morphologie vor. 2 weitere Patienten wiesen auffällig häufig überdrehte Rechtstyp/RSB-Morphologien auf, die aber nicht als führende VES-Morphologie identifiziert werden konnten, weshalb sie aber dennoch in die AUCM-Gruppe aufgenommen wurden. Die führende VES-Morphologie war in einem Fall ein Steiltyp/LSB und in dem anderen Fall ein Linkstyp/LSB.

Die Gesamtheit der VES-Morphologien betrachtend, erwiesen sich in der MVP-Gruppe 4 als monomorph, 6 als pleomorph und 2 als polymorph. In der AUCM-Gruppe waren 4 der ventrikulären Extrasystolien im EKG monomorpher, 4 pleomorpher und 4 polymorpher Gestalt (vgl. Abbildung 8).

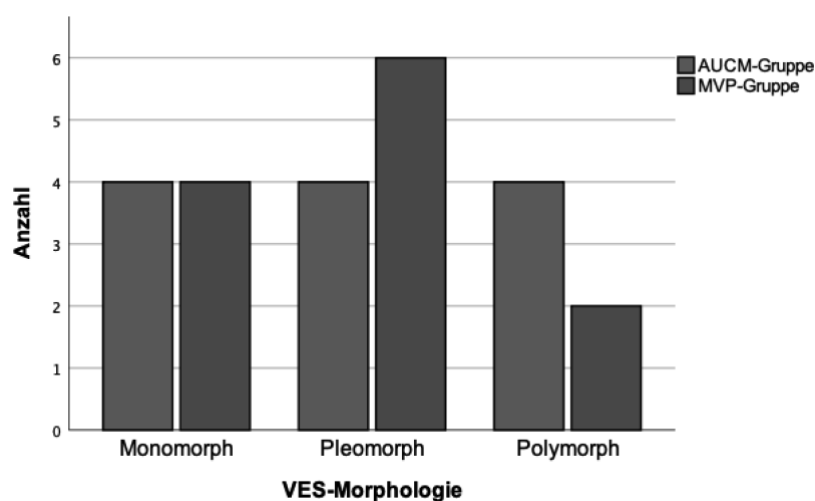


Abbildung 8: VES-Morphologien MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe

4.3.4 Arrhythmien

Weitergehend wurden in der MVP-Gruppe bei 6 Patienten ventrikuläre Tachykardien festgestellt (n=12). In der AUCM-Gruppe traten in 10 von 12 Fällen ventrikuläre Tachykardien auf ($p=0,083$, Chi-Quadrat-Test) (vgl. Abbildung 9).

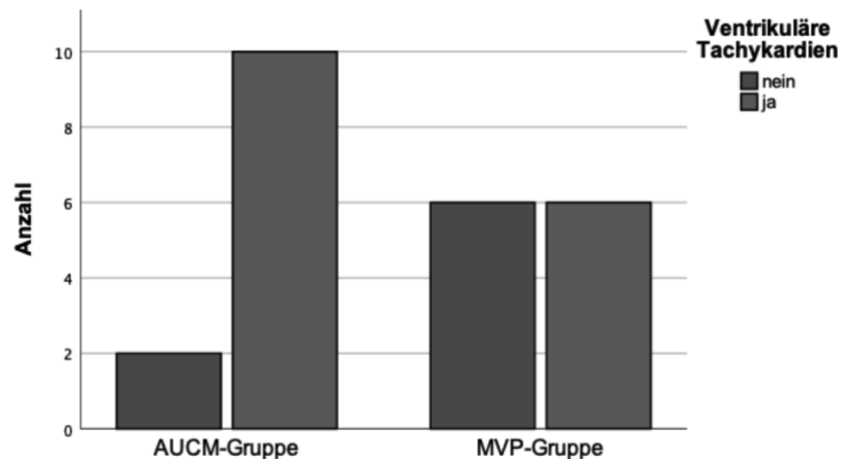


Abbildung 9: Auftreten von ventrikulären Tachykardien in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

Sowohl in der MVP-Gruppe als auch in der AUCM-Gruppe wiesen 9 Patienten (n=12) Bigemini mit ventrikulären Extrasystolen auf.

Für die Erhebung der relativen isolierten VES-Last lagen die Langzeit-EKG-Daten von insgesamt 15 Patienten vor. Der Median der relativen VES-Last betrug in der MVP-Gruppe 3,1% (n=6). Als minimaler Wert stellte sich eine relative isolierte VES-Last von 0,0% und als maximaler Wert eine relative isolierte VES-Last von 39,9% heraus. In der AUCM-Gruppe lag der Median der relativen VES-Last bei 3,5% (n=9) mit einer minimalen Last von 0,1% und einer maximalen Last von 15,7%. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt ($p=0,689$) (vgl. Abbildung 10).

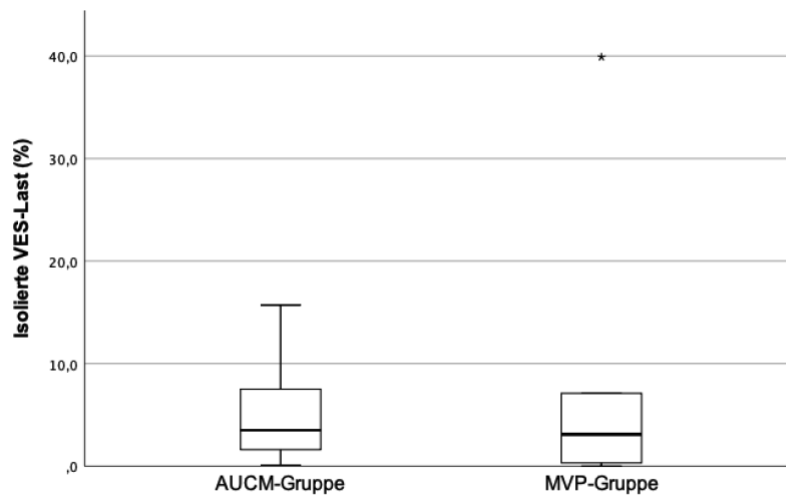


Abbildung 10: Vergleich der isolierten VES-Last in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

4.3.5 Ankopplungsintervalle

In die Auswertung des Ankopplungsintervalls der erstmalig auftretenden ventrikulären Extrasystole wurden in der Gruppe der MVP-Patienten 10 Patienten eingeschlossen. 2 Patienten wurden aufgrund ihres ventrikulären Bigeminus ausgeschlossen. Der Median des Ankopplungsintervall der ersten einfallenden morphologisch führenden VES betrug demnach 69,4% (n=10). Der minimale Wert des relativen Ankopplungsintervalls lag bei 62%, während der maximale Wert 89% betrug.

In der AUCM-Gruppe wurden für die Analyse des Ankopplungsintervalls der erstmalig einfallenden VES ebenfalls 10 Patienten eingeschlossen. Bei dem ersten ausgeschlossenen Patienten erwies sich die führende VES-Morphologie als zweite VES im VES-Couplet. In Ruhe und bei geringer Belastung traten bei dem zweiten ausgeschlossenen Patienten keine VES auf. Der Median der ersten einfallenden morphologisch führenden VES betrug in der AUCM-Gruppe 64,5% (n=10). Das Minimum lag in der AUCM-Gruppe bei 49% und das Maximum bei 84%. Das relative Ankopplungsintervall unterschied sich folglich nicht signifikant voneinander ($p=0,315$, Mann-Whitney-U-Test) (vgl. Abbildung 11).

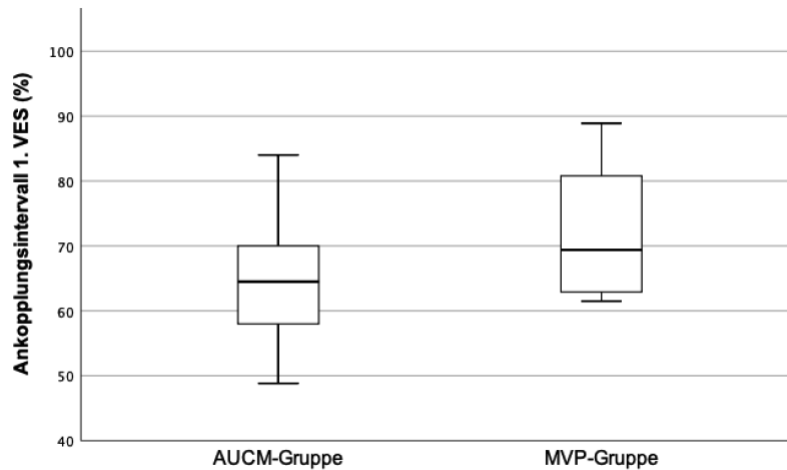


Abbildung 11: Ankopplungsintervalle der ersten auftretenden führenden VES in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

Der Median des Ankopplungsintervalls der VES bei maximaler Herzfrequenz in der MVP-Gruppe ergab einen Wert von 89,4% (n=10). Das kürzeste relative Ankopplungsintervall betrug 72% und das längste 98%. Nicht berücksichtigt in der Analyse wurden 2 Patienten aufgrund ihres ventrikulären Bigeminus-Rhythmus.

In der AUCM-Gruppe wurde ein medianer Wert des Ankopplungsintervalls bei maximaler Herzfrequenz von 81% (n=6) ermittelt. Das Minimum des relativen Ankopplungsintervalls zeigte sich hier bei 71% und das Maximum bei 90%. 3 Patienten unterlagen einem ventrikulären Bigeminus, bei 2 Patienten ließ sich aufgrund des polymorphen VES-Auftretens keine führende VES ermitteln und bei einem Patienten erwies sich eine von der erstmalig auftretenden VES-Morphologie unterschiedliche Morphologie als führend, daher wurden diese Patienten ausgeschlossen.

Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied festgehalten ($p=0,181$, Mann-Whitney-U-Test) (vgl. Abbildung 12).

Des Weiteren wurde ein Anstieg bzw. eine Abnahme des Ankopplungsintervalls zwischen erstmalig auftretender VES und VES bei maximaler Herzfrequenz untersucht. Ein Anstieg wurde in der MVP-Gruppe bei 7 Patienten beobachtet. Hier lag der minimale Zuwachs bei 8 Prozentpunkten und der maximale bei 34 Prozentpunkten. Der Median betrug 15 Prozentpunkte (n=7). Ein Abfall um jeweils 4 und 14 Prozentpunkte trat in 2 Fällen auf.

In der AUCM-Gruppe wurde ein Anstieg des relativen Ankopplungsintervalls in 5 Fällen beobachtet. Der Median betrug 13 Prozentpunkte (n=5) mit einem Minimum von 12

Prozentpunkten und einem Maximum von 27 Prozentpunkten. Ein Abfall wurde nicht beobachtet. In Abbildung 13 findet sich ein Diagramm, welches den Prozentpunkte-Anstieg des relativen Ankopplungsintervalls veranschaulicht.

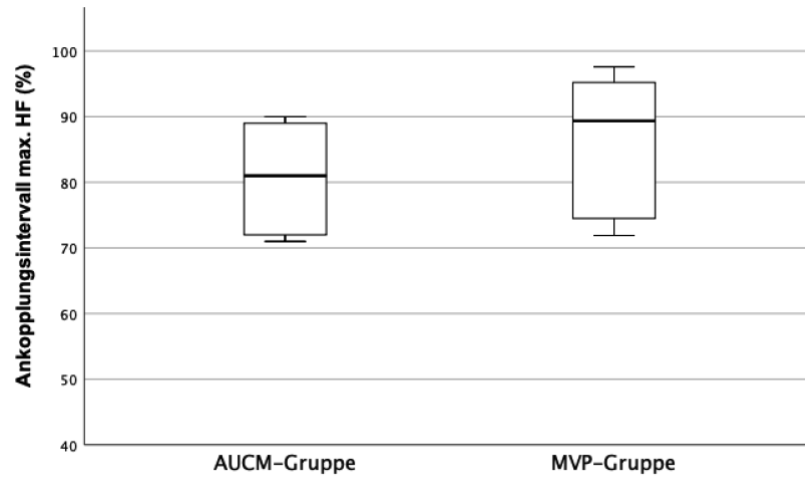


Abbildung 12: Ankopplungsintervalle der führenden VES bei maximaler Herzfrequenz in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

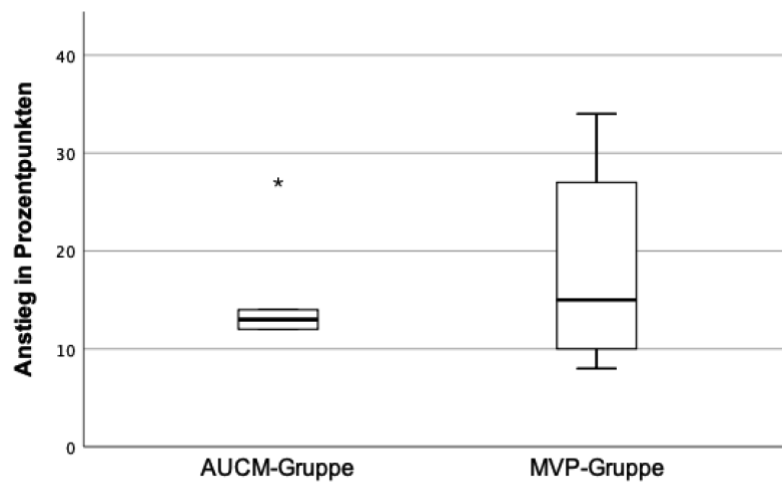


Abbildung 13: Anstieg der Ankopplungsintervalle zwischen erstmalig auftretender VES und VES bei maximaler Herzfrequenz in AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe

	AUCM-Gruppe					MVP-Gruppe					p-Wert ¹
	n	Median	Min.	Max.	IQA ⁴	n	Median	Min.	Max.	IQA	
Alter (Jahre)	12	38	16	64	32	12	34,5	19	54	26	0,291
Körpergröße (cm)	12	172	158	185	16,25	11	174	167	193	16	0,118
BMI (kg/m ²)	12	24,7	20,6	26,8	2,53	11	22,5	18,4	28,1	5,4	0,169
QRS-Dauer (ms)	12	90	75	100	5,25	12	90	80	100	14	0,671
QTc-Zeit (ms)	12	427,5	360	467	27,75	11	410	362	481	66	0,608
VES-Dauer (ms)	12	130	112	140	16	12	141	113	180	21,5	0,012
Ankopplungsintervall (%) ²	10	64,5	49	84	13,75	10	69,4	62	89	19,43	0,315
Ankopplungsintervall (%) ³	6	81	71	90	17,5	10	89,4	72	98	21,48	0,181
Anstieg (Prozentpunkte)	5	13	12	27	8,5	7	15	8	34	20	1,000
Abfall (Prozentpunkte)	0					2		4	14		
VES-Last (%)	9	3,5	0,1	15,7		6	3,1	0,0	39,9		0,689

Tabelle 2: Übersicht über die statistische Auswertung der metrischen Variablen von AUCM-Gruppe und MVP-Gruppe. ¹Mann-Whitney-U-Test; ²Ankopplungsintervall der erstmalig auftretenden VES; ³Ankopplungsintervall bei maximaler Herzfrequenz; ⁴Interquartilsabstand

4.4 Analyse von Patienten mit und ohne überlebten plötzlichen Herzstillstand unter Einfluss des Mitralklappenprolapses

4.4.1 Vergleich von Patienten mit und ohne überlebten plötzlichen Herzstillstand

Um einen Überblick zu schaffen, welche Parameter in die Regressionsanalyse mit aufgenommen und genauer untersucht werden sollen, wurden zunächst die Variablen von Patienten mit versus Patienten ohne plötzlichen überlebten Herzstillstand verglichen. Die Anzahl der Patienten mit SCA betrug 7. 17 Patienten erlitten keinen SCA. In den Tabellen 3 und 4 sind die kategorialen und metrischen Parameter von Patienten mit und ohne SCA in einer Übersicht dargestellt.

4.4.1.1 Klinische Untersuchung

57,1% der Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand erlitten, waren Frauen. In der Gruppe ohne SCA betrug der Frauenanteil 76,5% ($p=0,344$, Chi-Quadrat-Test).

Das mediane Alter bei Erstvorstellung in der Spezialambulanz lag in der Gruppe mit SCA bei 31 Jahren ($n=7$). In der Gruppe ohne SCA ergab sich ein medianes Alter von 40 Jahren ($n=17$). Ein signifikanter Unterschied wurde hier nicht festgehalten ($p=0,147$, Mann-Whitney-U-Test).

In der Gruppe mit überlebtem SCA ergab sich ein medianer Body-Mass-Index von 23,2 kg/m² (n=7), während er in der Gruppe mit nicht stattgehabtem SCA bei 24,6 (n= 16) lag. Die Berechnung ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,341$, Mann-Whitney-U-Test).

Eine positive Familienanamnese wiesen 2 Patienten auf, die einen plötzlichen Herzstillstand (n=7) erlitten hatten. In der Gruppe ohne SCA lagen 10 Fälle vor (n=17) ($p=0,178$, Chi-Quadrat-Test).

Patienten mit erlittenem plötzlichem Herzstillstand zeigten echokardiographisch in 4 Fällen einen Mitralklappenprolaps (n=7). In der Gruppe ohne SCA war dieser in 3 Fällen vorhanden ($p=0,653$, Chi-Quadrat-Test).

Eine Mitralklappeninsuffizienz wurde bei 5 Patienten mit SCA diagnostiziert, während in der Gruppe ohne SCA 2 Patienten betroffen waren ($p=0,858$, Chi-Quadrat-Test).

4.4.1.2 Symptomatik

6 Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand (n=7) erlitten hatten, waren ebenso von einem oder mehreren synkopalen Ereignissen in der Vergangenheit betroffen. In der Gruppe ohne SCA (n=17) erlitten ebenfalls 6 Patienten eine Synkope. Dies stellte einen signifikanten Unterschied dar ($p=0,025$, Chi-Quadrat-Test).

Weiter waren in 7 von 7 Fällen mit überlebtem plötzlichem Herzstillstand anamnestisch Palpitationen im Alltag verspürt worden. In der Gruppe ohne SCA lag der Anteil bei 14 von 17 Fällen ($p=0,235$, Chi-Quadrat-Test).

4.4.1.3 Arrhythmien

Das Auftreten von Bigemini mit ventrikulärer Extrasystolie unterschied sich deutlich zwischen den beiden Gruppen: 7 Patienten der Gruppe mit SCA (n=7) wiesen elektrokardiographisch einen ventrikulären Bigeminus auf. Ein ventrikulärer Bigeminus zeigte sich bei 11 Patienten ohne SCA (n=17) ($p=0,070$, Chi-Quadrat-Test).

6 von 7 Patienten mit SCA wiesen ventrikuläre Tachykardien auf. In der Gruppe ohne SCA lagen bei 10 der 17 Patienten elektrokardiographisch ventrikuläre Tachykardien vor ($p=0,204$, Chi-Quadrat-Test).

Die mediane relative isolierte VES-Last betrug in der Gruppe mit SCA 11,5% ($n=3$). In der Gruppe ohne stattgefundenem SCA lag der Median bei 2,4% ($n=12$). Dies zeigte einen richtungsweisenden Unterschied bezüglich der höheren VES-Last bei Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand überlebt hatten ($p=0,101$, Mann-Whitney-U-Test).

4.4.1.4 Ruhe- und Belastungs-EKG

In Ruhe auftretende ventrikuläre Extrasystolen wurden bei 6 von 7 Patienten mit SCA nachgewiesen ($p=0,303$, Chi-Quadrat-Test). Im Rahmen der Belastungsuntersuchung kam es bei Patienten mit Herzstillstand in 5 von 7 Fällen zu einer Zunahme der VES bei Belastungsanstieg ($p=0,795$, Chi-Quadrat-Test) aber in nur 3 von 7 Fällen zu einer Suppression der VES bei maximaler Herzfrequenz ($p=0,525$, Chi-Quadrat-Test). Alle Patienten, die auch einen plötzlichen Herzstillstand erlitten hatten, zeigten ventrikuläre Extrasystolen in der Nachbelastungsphase.

Für die Dauer des QRS-Komplexes der ventrikulären Extrasystolen ergab sich in der Gruppe mit überlebtem SCA ein medianer Wert von 130 Millisekunden ($n=7$). In der Gruppe ohne SCA betrug der mediane Wert 133 Millisekunden ($n=17$). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der VES-Dauer festgestellt werden ($p=0,804$, Mann-Whitney-U-Test).

4.4.1.5 Repolarisationsveränderungen

In der Gruppe mit SCA betrug die mediane QTc-Zeit 410 Millisekunden (n=7), während sie in der Gruppe ohne plötzlichem Herzstillstand 436 Millisekunden (n=16) betrug. Hieraus ergab sich ein tendenzieller Unterschied in der Länge der frequenz-korrigierten QT-Zeit zwischen beiden Gruppen (p -Wert=0,089, Mann-Whitney-U-Test) (vgl. Abbildung 14).

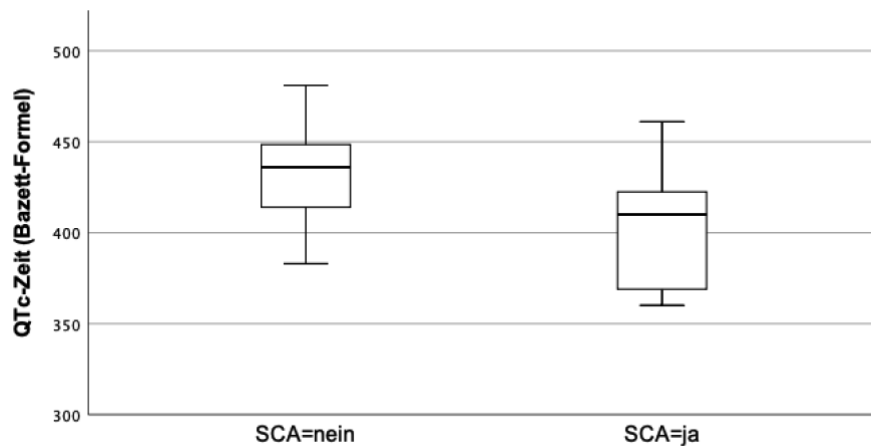


Abbildung 14: QTc-Zeit Vergleich SCA=nein und SCA=ja

T-Negativierungen in den inferioren Ableitungen wurden bei einem Patienten mit SCA detektiert. In der Gruppe ohne SCA lagen solche bei 4 Patienten vor ($p=0,612$, Chi-Quadrat-Test).

4.4.1.6 Ankopplungsintervalle

In der Gruppe der Patienten mit SCA ergab sich ein medianer Wert des Ankopplungsintervalls der VES bei erstmaligem Auftreten von 72% (n=6). In der Gruppe ohne SCA lag der Median bei 64,1% (n=14). Ein signifikanter Unterschied war bezüglich dieses Merkmals nicht erkennbar ($p=0,274$, Mann-Whitney-U-Test). Ebenso stellte sich heraus, dass sich das relative Ankopplungsintervall bei maximaler Herzfrequenz in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied ($p=0,918$, Mann-Whitney-U-Test).

Der mediane Anstieg des Ankopplungsintervalls betrug in der Gruppe mit Herzstillstand 10 Prozentpunkte (n=3) und in der Gruppe ohne SCA 15 Prozentpunkte

(n=9). Hieraus ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,064$, Mann-Whitney-U-Test).

Zutreffende Parameter	SCA=nein (n=17)	SCA=ja (n=7)	Gesamt (n=24)
Arrhythmien			
VT, (%)	10 (58,8%)	6 (85,7%)	16 (66,7%)
Bigeminus, (%)	11 (64,7%)	7 (100%)	18 (75%)
Repolarisationsveränderungen			
T-Neg. in inferioren Abl., (%)	4 (23,5%)	1 (14,3%)	5 (20,8%)
Ruhe-/Belastungs-EKG			
VES in Ruhe, (%)	11 (64,7%)	6 (100%)	17 (70,8%)
VES-Zunahme unter Belastung, (%)	13 (76,5%)	5 (71,4%)	18 (75%)
Suppression bei max. HF, (%)	5 (29,4%)	3 (42,9%)	8 (33,3%)
VES in Nachbelastungsphase, (%)	16 (94,1%)	7 (100%)	23 (95,8%)
Klinische Untersuchung			
Geschlecht			
weiblich, (%)	13 (76,5%)	4 (57,1%)	17 (70,8%)
männlich, (%)	4 (23,5%)	3 (42,9%)	7 (29,2%)
Positive Familienanamnese, (%)	10 (58,8%)	2 (28,6%)	12 (50%)
Symptome			
Palpitationen, (%)	14 (82,4%)	7 (100%)	21 (87,5%)
Synkope, (%)	6 (35,3%)	6 (85,7%)	12 (50%)
Echokardiographie			
MVP, (%)	8 (47,1%)	4 (57,1%)	12 (50%)
Mitralinsuffizienz, (%)	12 (70,6%)	5 (71,4%)	17 (70,8%)

Tabelle 3: Übersicht über die statistische Auswertung der kategorialen Variablen SCA=ja und SCA=nein.

	SCA=ja					SCA=nein					p-Wert ¹
	n	Median	Min.	Max.	IQA ⁴	n	Median	Min.	Max.	IQA	
Alter (Jahre)	7	31	19	48	19	17	40	16	64	28	0,147
BMI (kg/m ²)	7	23,2	18,4	28,1	4	16	24,6	19	26,8	3,3	0,341
QTc-Zeit (ms)	7	410	360	461	68	16	436	383	481	37,75	0,089
VES-Dauer (ms)	7	130	120	155	21	17	133	112	180	22	0,804
Ankopplungsintervall (%) ²	6	72	62	86	18,6	14	64,1	49	89	14,8	0,274
Ankopplungsintervall (%) ³	5	88,1	72	91	12,7	11	82	71	98	21,9	0,918
Anstieg (Prozentpunkte)	3	10	10	12	-	9	15	8	34	16	0,064
Abfall (Prozentpunkte)	1	4	-	-	-	1	14	-	-	-	-
VES-Last (%)	3	11,5	3,5	39,9	-	12	2,4	0	15,7	6	0,101

Tabelle 4: Übersicht über die statistische Auswertung der metrischen Variablen SCA=ja und SCA=nein. ¹Mann-Whitney-U-Test; ²Ankopplungsintervall der erstmalig auftretenden VES; ³Ankopplungsintervall bei maximaler Herzfrequenz; ⁴Interquartilsabstand

4.4.2 Regressionsanalysen

In Tabelle 5 findet sich eine Übersicht über alle durchgeführten Regressionsanalysen. Unter den Patienten mit Herzstillstand fanden sich 4 Frauen und 3 Männer. Korrigiert für den Mitralklappenprolaps wurde kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf eine Chancenerhöhung für das weibliche Geschlecht für einen Herzstillstand identifiziert ($p=0,369$, Odds Ratio=0,422).

Für das Alter eines Patienten ließ sich im Hinblick auf das Ereignis eines Herzstillstandes und korrigiert für den Mitralklappenprolaps eine Tendenz beobachten. Eine Erhöhung des Alters um ein Jahr ging mit einer Erniedrigung der Chance für einen Herzstillstand um 5,1% einher ($p=0,155$, Odds Ratio=0,949).

Korrigiert für den Mitralklappenprolaps ging eine in der Vergangenheit nicht aufgetretene Synkope mit einer 96,2% signifikant geringeren Chance einher, einen Herzstillstand erlitten zu haben ($p=0,027$, Odds Ratio=0,038).

Eine positive Familienanamnese zeigte korrigiert für den Mitralklappenprolaps keinen signifikanten Einfluss auf die Chance einen Herzstillstand zu erleiden ($p=0,188$, Odds Ratio=0,277).

Die Länge der ventrikulären Extrasystole gemessen in Millisekunden hatte keinen signifikanten Einfluss auf eine Risikoerhöhung/-reduzierung für das Auftreten eines Herzstillstands korrigiert für den Mitralklappenprolaps ($p=0,534$, Odds Ratio=0,979).

Für das Auftreten ventrikulärer Tachykardien wurde keine signifikante Chancenerhöhung für einen plötzlichen Herzstillstand festgestellt, wohl aber eine Tendenz, dass ventrikuläre Tachykardien die Chance für einen Herzstillstand – korrigiert für den Mitralklappenprolaps – um den Faktor 6,301 erhöhen ($p=0,151$, Odds Ratio=6,309).

Die Chance auf einen plötzlichen Herzstillstand korrigiert für den Mitralklappenprolaps war nicht signifikant erhöht, wenn Patienten ventrikuläre Extrasystolen in Ruhe aufwiesen ($p=0,253$, Odds Ratio=4,179).

Sowohl ein Anstieg der VES unter Belastung ($p=0,795$, Odds Ratio=0,767) als auch eine Suppression der VES bei maximaler Herzfrequenz ($p=0,526$, Odds Ratio=1,810) korrigiert für den Mitralklappenprolaps steigerte die Chance auf einen plötzlichen Herzstillstand nicht signifikant.

Eine Verlängerung bzw. Verkürzung des relativen Ankopplungsintervalls der erstmalig auftretenden VES im Belastungs-EKG trug nicht zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für einen Herzstillstand korrigiert für Patienten mit Mitralklappenprolaps bei ($p=0,274$, Odds Ratio=1,058). Gleiches galt für das Ankopplungsintervall bei maximaler Herzfrequenz ($p=0,815$, Odds Ratio=0,986). Eine Zunahme des Ankopplungsintervalls zwischen Beginn der Belastung und maximaler Herzfrequenz ergab ebenfalls keine signifikante Chancenerhöhung ($p=0,344$, Odds Ratio=0,682).

Eine Zunahme der relativen isolierten VES-Last im Langzeit-EKG zeigte bei Patienten korrigiert für den Mitralklappenprolaps eine deutliche Chancenerhöhung für einen Herzstillstand. Eine Zunahme um 1% der VES-Last erhöhte die Wahrscheinlichkeit für einen plötzlichen Herzstillstand um den Faktor 1,194 ($p=0,097$, Odds Ratio=1,194).

	Unabhängige Variablen	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Modell 1	Mitralklappenprolaps(ja)	0,711	1,408	[0,231;8,595]
	Geschlecht(männlich)	0,369	2,368	[0,064;2,768]
Modell 2	Mitralklappenprolaps(ja)	0,882	1,154	[0,176;7,571]
	Alter bei Erstvorstellung	0,155	0,949	[0,882;1,020]
Modell 3	Mitralklappenprolaps(ja)	0,711	1,408	[0,231;8,595]
	Geschlecht(männlich)	0,369	1,408	[0,361;15,519]
Modell 4	Mitralklappenprolaps(ja)	0,174	5,890	[0,456;76,078]
	Synkope(nein)	0,027	0,038	[0,002;0,694]
Modell 5	Mitralklappenprolaps(ja)	0,641	1,551	[0,244;9,846]
	Positive Familienanamnese(ja)	0,188	0,277	[0,041;1,875]
Modell 6	Mitralklappenprolaps(ja)	0,495	1,987	[0,276;14,321]
	VES-Dauer (ms)	0,534	0,979	[0,916;1,046]
Modell 7	Mitralklappenprolaps(ja)	0,870	1,187	[0,153;9,221]
	QTc-Zeit(ms)	0,063	0,966	[0,932;1,002]
Modell 8	Mitralklappenprolaps(ja)	0,333	2,680	[0,364;19,729]
	Ventrikuläre Tachykardien(ja)	0,151	6,309	[0,510;78,027]
Modell 9	Mitralklappenprolaps(ja)	0,444	2,102	[0,314;14,067]
	VES in Ruhe(ja)	0,253	4,179	[0,361;48,408]
Modell 10	Mitralklappenprolaps(ja)	0,654	1,502	[0,254;8,877]
	VES Zunahme unter Belastung(ja)	0,364	0,405	[0,104;5,643]
Modell 11	Mitralklappenprolaps(ja)	0,652	1,511	[0,252;9,047]
	VES Suppression	0,526	1,819	[0,289;11,321]
Modell 12	Mitralklappenprolaps(ja)	0,710	0,670	[0,081;5,538]
	Ankopplungsintervall ₁	0,274	1,058	[0,956;1,171]
Modell 13	Mitralklappenprolaps(ja)	0,331	3,620	[0,271;48,422]
	Ankopplungsintervall ₂	0,815	0,986	[0,874;1,112]
Modell 14	Mitralklappenprolaps(ja)	0,873	1,342	[0,037;48,838]
	Ankopplungsintervall Anstieg	0,344	0,682	[0,309;1,508]
Modell 15	Mitralklappenprolaps(ja)	0,457	0,103	[0,000;40,962]
	Relative isolierte VES-Last	0,097	1,194	[0,969;1,472]
Modell 16	Mitralklappenprolaps(ja)	0,615	1,588	[0,263;9,573]
	T-Neg. in inferioren Ableitungen(ja)	0,584	0,508	[0,045;5,716]

Tabelle 5: Binär logistische Einschluss-Regressionsanalyse, abhängige Variable=SCA=ja. ₁Relatives Ankopplungsintervall der erstmalig auftretenden VES; ₂Relatives Ankopplungsintervall bei maximaler Herzfrequenz

An die Einschluss-Methode anknüpfend wurden verschiedene Parameter der vorwärts Likelihood-Methode unterzogen. In die Analyse wurden alle Parameter aufgenommen, die im Einschluss-Modell eine Signifikanz kleiner $p=0,2$ aufwiesen. Dazu gehörten das Alter, eine positive Familienanamnese, ventrikuläre Tachykardien, die relative isolierte VES-Last, die QTc-Zeit und die Synkope.

Das Resultat umfasst eine Analyse mit vier Schritten, in denen die Synkope, die relative isolierte VES-Last, die QTc-Zeit und die positive Familienanamnese aufgenommen wurden. Anhand dieser Parameter konnte eine Vorhersage von 100% der Fälle mit plötzlichem Herzstillstand getroffen werden (vgl. Tabelle 6).

Beobachtet			Herzstillstand		Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle
			nein	ja	
Schritt 1 Synkope(ja)	Herzstillstand	nein	9	3	75
		ja	0	3	100
	Gesamtprozentsatz				
Schritt 2 VES-Last	Herzstillstand	nein	11	1	91,7
		ja	1	2	66,7
	Gesamtprozentsatz				
Schritt 3 QTc-Zeit	Herzstillstand	nein	12	0	100
		ja	0	3	100
	Gesamtprozentsatz				
Schritt 4 Positive Familienanamnese	Herzstillstand	nein	12	0	100
		ja	0	3	100
	Gesamtprozentsatz				

Tabelle 6: Vorwärts Likelihood-Methode, Klassifizierungstabelle.

4.4.3 Einflussfaktoren auf das Auftreten von ventrikulären Tachykardien

Zusätzlich wurde neben dem plötzlichen SCA das Auftreten ventrikulärer Tachykardien als abhängige Variable untersucht. Die durchgeführten Regressionsanalysen sind tabellarisch zur Übersicht in Tabelle 7 dargestellt.

Bei einem höheren Body-Mass-Index und bei Vorhandensein eines Mitralklappenprolapses wurde eine signifikante Reduktion der Chance für ventrikuläre Tachykardien beobachtet. Eine Zunahme des BMI um einen Indexpunkt verringerte die Chance auf ventrikuläre Tachykardien um 48,3% ($p=0,048$, Odds Ratio=0,517).

Darüber hinaus ging das Auftreten von ventrikulären Bigemini korrigiert für den Mitralklappenprolaps mit einer erhöhten Chance für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien einher ($p=0,056$, Odds Ratio=11,490).

Als ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien erwies sich das Einfallen von ventrikulären Extrasystolen in Ruhe. Traten bei körperlicher Ruhe ventrikulären Extrasystolen auf, ging dies mit einer Chancenerhöhung um den Faktor 41,445, korrigiert für den Mitralklappenprolaps einher ($p=0,007$, Odds Ratio=41,445).

Sowohl die Länge der QTc-Zeit als auch die VES-Dauer nahmen keinen signifikanten Einfluss auf die Chance für ventrikuläre Tachykardien, korrigiert für den Mitralklappenprolaps. Darüber hinaus ergaben eine Verlängerung des relativen Ankopplungsintervalls bei erstmaligem Auftreten und bei maximaler Herzfrequenz und eine Erhöhung der relativen isolierten VES-Last keinen signifikanten Einfluss. Anhand aufgetretener Synkopen, Palpitationen oder einer Mitralklappeninsuffizienz konnten keine Aussagen zu einer signifikanten Chancenveränderungen für ventrikuläre Tachykardien korrigiert für den Mitralklappenprolaps gemacht werden.

	Unabhängige Variablen	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Modell 1	Mitralklappenprolaps(ja)	0,049	0,066	[0,004;0,988]
	BMI (kg/m ²)	0,048	0,517	[0,269;0,995]
Modell 2	Mitralklappenprolaps(ja)	0,084	0,123	[0,011;1,320]
	Bigeminus(ja)	0,056	11,490	[0,938;140,775]
Modell 3	Mitralklappenprolaps(ja)	0,277	0,236	[0,017;3,195]
	VES in Ruhe(nein)	0,007	41,445	[2,763;621,615]
Modell 4	Mitralklappenprolaps(ja)	0,080	0,176	[0,025;1,231]
	QTc-Zeit	0,627	1,007	[0,978;1,037]
Modell 5	Mitralklappenprolaps(ja)	0,053	0,114	[0,013;1,032]
	VES-Dauer (ms)	0,281	1,039	[0,969;1,113]
Modell 6	Mitralklappenprolaps(ja)	0,066	0,095	[0,008;1,163]
	Ankopplungsintervall ₁	0,232	0,930	[0,826;1,047]
Modell 7	Mitralklappenprolaps(ja)	0,122	0,129	[0,010;1,727]
	Ankopplungsintervall ₂	0,930	1,005	[0,891;1,135]
Modell 8	Mitralklappenprolaps(ja)	0,180	0,004	[0,000;13,570]
	Relative isolierte VES-Last	0,162	1,226	[0,922;1,631]
Modell 9	Mitralklappenprolaps(ja)	0,203	0,275	[0,038;2,010]
	Synkope(ja)	0,203	3,639	[0,498;26,614]
Modell 10	Mitralklappenprolaps(ja)	0,094	0,193	[0,028;1,323]
	Palpitationen(ja)	0,807	1,419	[0,086;23,363]
Modell 11	Mitralklappenprolaps(ja)	0,254	0,240	[0,021;2,790]
	Mitralklappeninsuffizienz(ja)	1,000	1,000	[0,048;20,829]

Tabelle 7: Binär logistische Einschluss-Regressionsanalyse, abhängige Variable=ventrikuläre Tachykardien(ja).
₁Relatives Ankopplungsintervall der erstmalig auftretenden VES; ₂ Relatives Ankopplungsintervall bei maximaler Herzfrequenz

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst werden. Signifikante Unterschiede zwischen MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe betrafen das Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz ($p=0,006$) und die QRS-Dauer des VES-Komplexes ($p=0,012$). Zwischen Patienten mit und ohne SCA waren deutliche, wenn auch teils nicht signifikante Unterschiede bezüglich des Vorliegens eines ventrikulären Bigeminus ($p=0,07$), des Auftretens einer Synkope ($p=0,025$), der VES-Last ($p=0,101$) und der QTc-Zeit ($p=0,089$) erkennbar.

Darüber hinaus verringerte das Ausbleiben einer Synkope die Chance für einen Herzstillstand signifikant um 96,2% ($p=0,027$). Ferner wurde eine Tendenz erkennbar, dass ein höheres Alter mit einer niedrigeren Chance für einen Herzstillstand, korrigiert für den Mitralklappenprolaps, einherging ($p=0,155$). Im Hinblick auf das Auftreten ventrikulärer Tachykardien ergab sich ein Hinweis, dass die Chance auf einen Herzstillstand um den Faktor 6,301 erhöht war, wenn ventrikuläre Tachykardien im EKG detektiert wurden ($p=0,151$). Deutlich, wenn auch nicht signifikant, stellte eine gesteigerte VES-Last eine höhere Chance auf einen Herzstillstand dar ($p=0,097$).

Zuletzt wurde der Einfluss auf das Auftreten ventrikulärer Tachykardien untersucht. Ventrikuläre Extrasystolen, die bei körperlicher Ruhe auftraten, erhöhten die Chance signifikant, ebenso ventrikuläre Tachykardien im EKG finden zu können ($p=0,007$). Des Weiteren stellte das Einfallen ventrikulärer Bigemini eine Chancenerhöhung für das Auftreten von VTs dar ($p=0,056$). Ferner stellte sich ein höherer Body-Mass-Index als ein Faktor für die Chancenverringerng auftretender VTs dar ($p=0,048$).

Auf die kurze Zusammenfassung der ausschlaggebenden Erkenntnisse folgt nun die umfassende Diskussion der gesamten Ergebnisse. Der Übersichtlichkeit halber ist die Diskussion nach den erhobenen Parametern aufgeteilt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Geschlecht. Unter den Patienten mit Mitralklappenprolaps waren doppelt so viele Frauen wie Männer vertreten. In der AUCM-Gruppe lag das Verhältnis sogar bei 3:1. Somit wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts festgestellt. Generell ist allerdings der hohe Anteil an Frauen auffällig. Da es sich bei den Untersuchten um Patienten handelt, die die Spezialambulanz des IfGH aufgesucht haben, ist davon auszugehen, dass es sich in diesen Fällen auch um eine ernstzunehmende klinische Ausprägung handelt. Daher ist anzunehmen, dass Frauen häufiger von einer symptomatischen oder malignen Form des Mitralklappenprolapses betroffen sind, wie bisherige Studien ebenfalls gezeigt haben (26, 46). In bisherigen Studien wurde ebenfalls eine höhere Prävalenz von Frauen bei symptomlosen Patienten, die einen Mitralklappenprolaps vorweisen, deutlich (49). Dieses Verhältnis konnte ebenso im Kindesalter beobachtet werden (56).

Wie bereits erwähnt, wurde das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für das Erleiden eines plötzlichen SCAs identifiziert (28,50). Dies konnte durch die vorliegende Untersuchung nicht bestätigt werden. Allerdings wurden hierbei auch Patienten in die Analyse eingeschlossen, die keinen Mitralklappenprolaps aufwiesen, während die besagten Studien ausschließlich Patienten mit Mitralklappenprolaps inkludierten, um unter diesen zu prüfen welche Faktoren ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand darstellen (28,50).

Alter. Das mediane Alter in der MVP-Gruppe bei erstmaliger Vorstellung in der Spezialambulanz betrug 34,5 Jahre. Die Patienten mit Mitralklappenprolaps waren im Vergleich des Medianwertes 3,5 Jahre jünger als die Patienten der AUCM-Gruppe und wiesen zu dem eine weniger weite Altersspanne auf. Vergleichbar mit bisherigen Studien handelt es sich beim Mitralklappenprolaps um eine Veränderung, die im Erwachsenenalter erstmalig in Erscheinung tritt (30), und im Neugeborenen womöglich angelegt aber nicht vorhanden ist (29).

Korrigiert für den Mitralklappenprolaps konnte eine Tendenz beobachtet werden, die mit einer Chancenminderung für einen Herzstillstand mit zunehmendem Alter einhergeht. Dies unterstützt die Erkenntnis, dass Patienten mit erlittenem Herzstillstand und Mitralklappenprolaps jünger als solche ohne sind (57). Ein Gipfel der SCA-Fälle ist in der dritten Lebensdekade zu beobachten (28).

Body-Mass-Index. Gegenüber der AUCM-Gruppe lag in der MVP-Gruppe ein niedrigerer medianer Body-Mass-Index vor, wenn auch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte ($p=0,169$). Folglich kann nur bedingt die These bekräftigt werden, dass Patienten mit Mitralklappenprolaps einen geringeren Body-Mass-index aufweisen (2). Hierzu wäre sich eine Untersuchung mit einer deutlichen höheren Fallzahl erforderlich.

Während der Body-Mass-Index in keinem relevanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines SCA stand, fiel eine signifikante Chancenverringerng bei einem höheren Body-Mass-Index und bei Vorhandensein eines Mitralklappenprolapses für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien auf. Dieses Ergebnis könnte durch Zufall entstanden sein, da die AUCM-Gruppe aus Patienten bestand, die infolge ihrer ernstzunehmenden Symptomatik die Spezialambulanz aufsuchten und bis auf zwei Ausnahmen ventrikuläre Tachykardien aufwiesen. Wie beschrieben lag der Body-Mass-Index höher als bei den Patienten mit Mitralklappenprolaps, von denen nur die Hälfte ventrikuläre Tachykardien vorwiesen.

Palpitationen. Die anamnestischen Angaben von Palpitationen fielen in der MVP- und in der AUCM-Gruppe ähnlich hoch aus. Fast alle Patienten gaben an, unter Palpitationen zu leiden. Aufgrund des hoch-symptomatischen Patientenkollektivs sind diese Ergebnisse nicht verwunderlich. Im Allgemeinen zeigen Patienten mit Mitralklappenprolaps gegenüber der Normalbevölkerung signifikant öfter Palpitationen (33).

QTc-Intervall. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des frequenz-korrigierten QT-Intervalls zwischen MVP-Gruppe und der AUCM-Gruppe dokumentiert werden ($p=0,608$). Insbesondere wurde keine Verlängerung des QTc-Intervalls bei Patienten mit MVP festgestellt. Bisherige Studien lieferten Erkenntnisse, die sowohl gegen eine auffällige Verlängerung der QTc-Zeit (58) als auch für eine verlängerte QTc-Zeit (59) bei Patienten mit Mitralklappenprolaps sprechen. Dies deutet darauf hin, dass eine QT-Verlängerung keine eigenständige Eigenschaft des Mitralklappenprolapses darstellt, aber dies kein Ausschluss für Repolarisationsveränderungen ist, die prognostisch für einen plötzlichen Herzstillstand

sein können (60). Die QTc-Zeit als prognostischer Faktor für lebensbedrohliche Arrhythmien wird im nächsten Abschnitt ausführlicher betrachtet.

Es ergab sich kein signifikanter, wohl aber ein tendenzieller Unterschied in der Länge des QTc-Intervalls im Vergleich von Patienten mit stattgehabtem plötzlichem Herzstillstand und ohne stattgehabten plötzlichen Herzstillstand. Die mediane Länge bei Patienten mit SCA betrug 410 Millisekunden und bei Patienten ohne SCA 436 Millisekunden ($p=0,089$). Die Regressionsanalyse ergab, dass mit einer Erhöhung der QTc-Zeit eine Abnahme der Chance für einen plötzlichen Herzstillstand um 3,4% korrigiert für den Mitralklappenprolaps einherging ($p=0,068$). Hierzu sollte vorerst genannt werden, dass unter den Fällen mit überlebtem Herzstillstand lediglich eine Patientin mit 461 Millisekunden den Grenzwert überschritt. In der Gruppe ohne SCA überschritten zwei Patienten den Grenzwert. Dies und die geringe Fallzahl könnten der Grund dafür sein, dass eine längere QTc-Zeit in dieser Arbeit zu dem Anschein führte, eine geringe Chance für einen SCA darzustellen. Wie in Kapitel 2.5.2 dargelegt wurde, wird allgemein angenommen, dass eine Verlängerung der QT-Zeit mit einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien einhergeht (5). Dennoch sollte erläutert werden, dass retrospektiv bei MVP-Patienten mit überlebtem SCA in nur wenigen Fällen ein verlängertes QTc-Intervall festgestellt werden konnte (61).

Einen Zusammenhang zwischen einer Verlängerung des QTc-Intervalls und dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien korrigiert für den Mitralklappenprolaps konnte in dieser Arbeit ebenfalls nicht festgestellt werden. Dies stimmt mit den Erkenntnissen von *Kulan et al.* überein (58). Die Arbeitsgruppe untersuchte 64 Patienten mit Mitralklappenprolaps, die gegenüber der unauffälligen Vergleichsgruppe keine Verlängerung des QTc-Intervalls zeigte (58). Darüber hinaus stand die Länge des QTc-Intervalls in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten von komplexen Arrhythmien wie Bigemini, Couplets oder Salven (58).

Ventrikuläre Tachykardien. Ventrikuläre Tachykardien selbst waren häufiger in der AUCM-Gruppe als in der MVP-Gruppe anzutreffen. 50% der Patienten mit Mitralklappenprolaps wiesen ventrikuläre Tachykardien im Ruhe-, Belastungs-, oder Langzeit-EKG auf. *Winkle et al.* untersuchten 24 Patienten mit Mitralklappenprolaps

und entdeckten bei etwa 20% ventrikuläre Tachykardien, während 50% komplexe ventrikuläre Arrhythmien in Form von Couplets und ventrikulären Tachykardien aufwiesen (62). Die hohe Anzahl von 50% in der vorliegenden Untersuchung ist darauf zurückzuführen, dass die untersuchten Patienten erst aufgrund ihrer ersten Arrhythmien in die Spezialambulanz überwiesen wurden. Ähnliches gilt für den hohen Anteil von 83% ventrikulärer Tachykardien in der AUCM-Gruppe.

Aufgrund des überwiegenden Auftretens von ventrikulären Tachykardien in der Studienpopulation konnte nur ein tendenzieller Zusammenhang, der zwischen dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien und einem Herzstillstand vermutet wurde (28), nachgewiesen werden. Korrigiert für den Mitralklappenprolaps betrug die Chancenerhöhung den Faktor 6,309 ($p=0,151$).

Darüber hinaus war das Auftreten von ventrikulären Tachykardien korrigiert für Patienten mit Mitralklappenprolaps signifikant von auftretenden ventrikulären Bigemini beeinflusst ($p=0,056$).

VES-Dauer. Zudem ergab sich in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der ventrikulären Extrasystole zwischen MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe ($p=0,012$) (vgl. Abbildung 5). Dabei wiesen Patienten mit Mitralklappenprolaps mit einem Medianwert von 141 ms eine deutlich längere Dauer der QRS-Konfiguration der VES als die AUCM-Gruppe (130 ms) auf. Eine ausgeprägte VES-Dauer geht laut Studien mit einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und darüber hinaus mit einem schlechteren Überleben einher (63). Womöglich repräsentiert die VES-Dauer das Level an erkranktem Herzmuskel durch welches die elektrische Weiterleitung gestört ist, woraus sich eine Prognose für die zugrundeliegende Herzerkrankung (63) und prädisponierenden Arrhythmie-Stress (64) ableiten lässt. Allerdings konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden, dass die VES-Dauer sich zwischen Patienten mit und ohne überlebten Herzstillstand unterscheidet ($p=0,804$). Gleichfalls konnte keine Chancenerhöhung für einen Herzstillstand nachgewiesen werden ($p=0,534$). Eine mögliche Erklärung für die verlängerte VES-Dauer bei vorliegendem Mitralklappenprolaps ist die erwähnte Veränderung der Herzmuskelzellen, die sich auf die elektrische Leitung zwischen den Zellen auswirkt (63), beispielsweise bedingt durch die von *Basso et al.* beschriebene Umstrukturierung des Herzmuskels (28).

T-Welle. Auffälligkeiten bei der Repolarisation in Form von T-Negativierungen wurden sowohl bei einem geringen Anteil der MVP-Gruppe als auch bei der AUCM-Gruppe registriert (25% vs. 16,6%). Diese Ergebnisse ähneln denen von *Meyers et al.*, die in einer weitaus umfassenderen Studienpopulation bei 28% der MVP-Patienten Repolarisationsveränderungen feststellten (65). Ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines Herzstillstands war nicht erkennbar ($p=0,584$). Speziell bei Patienten mit Mitralklappenprolaps sind biphasische oder negative T-Wellen insbesondere in den inferioren Ableitungen mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand behaftet (28,50).

VES-Morphologie. Des Weiteren sollen die Morphologien der ventrikulären Extrasystolen behandelt werden. Patienten mit Mitralklappenprolaps zeigten sich in der Untersuchung überwiegend mit mono- oder pleomorphen ventrikulären Extrasystolen. Nur in zwei Fällen wurden polymorpher Extrasystolen beobachtet. Dies stimmt mit den Beobachtungen von *Winkle et al.* überein, die bei MVP-Patienten mit Ausnahme von zwei Fällen mono- bzw. pleomorpher VES identifizierten (62). Im Vergleich von Patienten mit und ohne SCA zeigten über die Hälfte monomorphe VES. Vergangene Untersuchungen von Patienten zeigten, dass der überwiegende Anteil mit erlittenem plötzlichen Herzstillstand monomorphe ventrikuläre Tachykardien aufweist (66).

Die Studienpopulation umfasste Patienten, die als führende Morphologien ventrikuläre Extrasystolen mit Rechtsschenkelblockbild und superiorer Achse aufwiesen. Die überwiegenden mono- und pleomorphen Formen der VES bei MVP-Patienten könnten ein Hinweis darauf sein, dass es sich beim Mitralklappenprolaps um keine Kardiomyopathie handelt, die außer der Mitralklappenregion andere Areale des Herzens betrifft. Dies würde die Hypothese bekräftigen, dass der Mitralklappenprolaps eine altersabhängige Veränderung darstellt, die durch zell-proliferative Aktivität als Antwort auf wiederholende Mikroläsionen der sich aufblähenden Klappe während des Herzzyklus verursacht wird (30).

VES-Last. Die relative Last isolierter ventrikulärer Extrasystolen gemessen an der Gesamtzahl regulärer Herzschläge unterschied sich zwischen MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe nicht. In beiden Gruppen lag ein Medianwert von ca. 3% vor. Dies

stimmt mit bisherigen Studien überein, die ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der VES-Last zwischen Patienten mit und ohne MVP nachweisen konnten (67). Darüber hinaus stellten *Hong-Tao Yuan et al.* fest, dass mit einer erhöhten VES-Last bei Patienten mit Mitralklappenprolaps keine Zunahme der Mortalität einhergeht (67). Damit stellt der Mitralklappenprolaps keine Ausnahme von der generellen Annahme dar, dass mit einer erhöhten VES-Last bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung keine Erhöhung der Mortalität einhergeht (68). Allerdings ist diese Annahme limitiert, da ab einer VES-Last von 26% pro Tag die linksventrikuläre Funktion zunehmenden eingeschränkt wird (69). In dieser Arbeit konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der VES-Last zwischen Patienten mit und ohne SCA festgestellt werden. Eine Tendenz ließ sich gleichwohl erkennen, da nicht zuletzt bei einer Zunahme der relativen VES-Last um 1% die Chance für einen plötzlichen Herzstillstand um den Faktor 1,194 stieg ($p=0,101$). Zusätzlich wurde die VES-Last als Variable nach der Synkope in das Vorhersage-Modell eines plötzlichen Herzstillstands aufgenommen, wodurch 86,7% der Fälle vorhergesagt werden konnten. Dennoch kann nicht zuletzt aufgrund der geringen Fallzahl ($n=15$) in der vorliegenden Arbeit keine eindeutige Aussage darüber gemacht werden, ob eine erhöhte VES-Last einen sicheren Vorhersagewert für einen plötzlichen Herzstillstand darstellt.

VES im Belastungs-EKG. Ventrikuläre Extrasystolen traten bei einem überwiegenden Anteil der zu Untersuchenden bei körperlicher Ruhe auf. Genauer handelte es sich dabei in der MVP-Gruppe um etwas mehr als die Hälfte der Untersuchten und in der AUCM-Gruppe um Alle mit Ausnahme von zwei Fällen. In der Belastungsuntersuchung kam es in beiden Gruppen in jeweils 9 Fällen zu einem Anstieg der VES-Anzahl bei Belastungszunahme. Eine tendenzielle Suppression der VES bei maximaler Ausbelastung trat in beiden Gruppen in jeweils 4 Fällen auf. Für beide letztgenannten Parameter konnte keine Chancenerhöhung für einen plötzlichen Herzstillstand identifiziert werden ($p=>0,5$). Hierbei sollte beachtet werden, dass eine Zunahme der VES unter Belastungszunahme nicht als positiv betitelt wurde, wenn in Ruhe ohnehin eine sehr hohe VES-Anzahl vorlag. Als Fazit scheinen sowohl eine VES-Zunahme unter Belastung als auch eine Suppression bei maximaler Herzfrequenz keine charakteristischen Eigenschaften des Mitralklappenprolapses und keine Indikatoren für das Erleiden eines plötzlichen Herzstillstands darzustellen. Dies

steht im Widerspruch zu den Erkenntnissen, dass Belastungs-induzierte ventrikuläre Arrhythmien das Risiko für eine kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (70,71). Dabei darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass in dieser Arbeit hoch-symptomatische Patienten eingeschlossen wurden, was den Einfluss Belastungs-induzierter Arrhythmien auf einen plötzlichen Herzstillstand verschleiern könnte. Eine Untersuchung von MVP-Patienten und einer geeigneten unauffälligen Kontrollgruppe würde womöglich zu anderen Ergebnissen führen.

Abgesehen davon ergaben Untersuchungen, dass komplexe ventrikuläre Arrhythmien wie beispielsweise nsVT, VT oder Kammerflimmern sich bei Patienten mit Mitralklappenprolaps überwiegend in Ruhe ereignen (28). Des Weiteren zeigten in diesem Patientenkollektiv durchgeführte Belastungstests negative Ergebnisse für Belastungs-induzierte ventrikuläre Arrhythmien (28). Dies gilt für Patienten ohne hämodynamische Einschränkung (28), worauf in einem späteren Abschnitt im Rahmen der Mitralklappeninsuffizienz als prognostischer Faktor noch näher eingegangen werden soll.

Als auffällig erwies sich, dass sich durch das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen in Ruhe die Chance auf das Vorkommen von ventrikulären Tachykardien korrigiert für den Mitralklappenprolaps signifikant erhöhte. Traten VES bei körperlicher Ruhe auf, war die Chance für VTs um den Faktor 41,445 erhöht ($p=0,007$). Laut *Beckermann et al.* stellen Belastungs-induzierte ventrikuläre Arrhythmien in Kombination mit in Ruhe auftretenden ventrikulären Extrasystolen das höchste Risiko für einen kardiovaskulären Tod dar (70). Diese Erkenntnisse ergaben sich jedoch an einer Studienpopulation, die unter anderem Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einschloss (70) und sind somit nur bedingt auf den sonst kardial unauffälligen MVP-Patienten übertragbar sind.

Frolkis et al. postulieren, dass auftretende ventrikuläre Extrasystolen in der Nachbelastungsphase ein höheres Risiko für ein Todesereignis als Belastungs-induzierte VES darstellen (72). In der vorliegenden Arbeit wiesen 23 von 24 Patienten ventrikuläre Extrasystolen in der Nachbelastungsphase auf. Ein Zusammenhang mit einem plötzlichen Herzstillstand konnte nicht nachgewiesen werden.

Ankopplungsintervalle. Gegenwärtig existieren wenige Studien, die auf eine Untersuchung des Ankopplungsintervalls ventrikulärer Extrasystolen abzielen. *De*

Vries *et al.* untersuchten die absolute maximale Variabilität der Ankopplungsintervalle verschiedener ventrikulärer Extrasystolen (73). Außerdem wendeten sie zur Korrektur des Ankopplungsintervalls in Bezug auf die Herzfrequenz die Bazett-Formel an (73). Es wird angenommen, dass die Variabilität des Ankopplungsintervalls durch den zugrundeliegenden arrhythmischen Mechanismus determiniert wird (73). Ein in seiner Länge stetiges Ankopplungsintervall spricht für eine idiopathische ventrikuläre Tachykardie (73), welches auf Reentry (74) und getriggerte Mechanismen (75) zurückzuführen ist. Eine erhöhte Variabilität bezüglich des Ankopplungsintervalls ist signifikant häufiger bei Patienten mit einer genetischen Herzmuskelerkrankung vorzufinden (73).

In dieser Arbeit wurde das Ankopplungsintervall in Bezug auf die Herzfrequenz korrigiert, indem es in eine prozentuale Relation zum regulären RR-Intervall gesetzt wurde. Die Differenz des relativen Ankopplungsintervalls zwischen Belastungsbeginn bei erstmaligem Auftreten der ventrikulären Extrasystolen und maximaler Herzfrequenz stellt die Variabilität des Intervalls vergleichbar dar. Das relative Ankopplungsintervall der erstmalig auftretenden führenden VES unterschied sich im Vergleich von MVP-Gruppe und AUCM-Gruppe nicht signifikant ($p=0,315$). Ähnliches wurde bei maximaler Herzfrequenz beobachtet. Auch hier war das relative Ankopplungsintervall nicht signifikant auffällig, eine Tendenz ließ sich dennoch beobachten ($p=0,181$). Das mediane relative Ankopplungsintervall in der MVP-Gruppe wies einen höheren Wert auf (89,4% vs. 81%). Beachtet werden sollte, dass sich die Zahl der auswertbaren Fälle in der AUCM-Gruppe von 10 auf 6 reduzierte, da die Patienten einen durchgehenden ventrikulären Bigeminus aufwiesen und somit das Ausmessen der regulären Herzschläge nicht möglich machten. In der MVP-Gruppe kam es im Median zu einem Anstieg des Ankopplungsintervalls von 15 Prozentpunkten und in zwei Fällen zu einem Abfall. In der AUCM-Gruppe wurde im Median ein Anstieg von 13 Prozentpunkten verzeichnet. Aufgrund des geringen Auswertungsmaterials kann in diesem Fall eine Aussage bezüglich des Ankopplungsintervalls nur mit Vorbehalt getätigt werden. In Anbetracht von Abbildung 13 fällt durchaus auf, dass die Ankopplungsintervalle in der MVP-Gruppe einer stärkeren Variation unterliegen. Dies würde darauf hindeuten, dass eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde liegt (73,76). Eine umfangreichere Untersuchung für die Verifizierung oder Falsifizierung dieser Hypothese wäre indiziert.

Speziell bei Vorliegen eines Mitralklappenprolapses analysierten *Syed et al.* 13 Patienten und beschrieben ein längeres kürzestes Ankopplungsintervall bei Patienten mit überlebten Herzstillstand gegenüber Patienten ohne erlittenem Herzstillstand, wobei kein Unterschied bezüglich der maximalen Variation festgestellt wurde (38). Die Ergebnisse dieser Arbeit teilen diese Auffassung nicht. Im Gegenteil war kein Unterschied zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne SCA sowohl bezogen auf das Ankopplungsintervall bei erstmaligem Auftreten als auch bei maximaler Herzfrequenz erkennbar. Wohl aber konnte eine erhöhte Variabilität im Anstieg des Ankopplungsintervalls bei nicht stattgehabtem SCA verzeichnet werden ($p=0,064$).

Mitralklappeninsuffizienz. Weiterführend soll die Rolle der Mitralklappeninsuffizienz kurz erläutert werden. In dieser Arbeit wurde bei allen Patienten mit MVP, bei denen ein echokardiographischer Untersuchungsbefund vorlag, eine Mitralinsuffizienz diagnostiziert. In der AUCM-Gruppe lag diese bei der Hälfte der Patienten vor. Der überwiegende Teil der von einem plötzlichen Herzstillstand betroffenen Patienten wies ebenfalls eine Mitralklappeninsuffizienz auf. Verschiedene Studien erkannten eine Mitralklappeninsuffizienz als einen determinierenden Faktor für komplexe ventrikuläre Arrhythmien bei MVP-Patienten (60,77).

Um den tatsächlichen Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Mitralklappeninsuffizienz und ihren Einfluss auf arrhythmogene Ereignisse zu untersuchen, empfiehlt sich die Untersuchung von MVP-Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz. Darüber hinaus sollte der Einfluss des Schweregrades der Insuffizienz Beachtung finden.

Familienanamnese. Sowohl die Hälfte der untersuchten Patienten in der MVP-Gruppe als auch der AUCM-Gruppe wiesen eine positive Familienanamnese bezüglich Kardiomyopathien, koronaren Herzerkrankungen oder SCD auf. Einem Hinweis auf eine familiäre Häufung des Mitralklappenprolapses konnte aufgrund der fehlenden Informationen nicht nachgegangen werden. Bisherige Studien demonstrierten eine familiäre Komponente für den MVP (78). Als auffällig erwies sich jedoch der niedrige Anteil positiver Familienanamnesen bei Patienten mit erlittenem SCA. Lediglich 2 Patienten wiesen Auffälligkeiten in der Familie auf. Es konnte keine signifikante wohl aber eine tendenzielle Chancenverringern für eine positive

Familienanamnese korrigiert für den Mitralklappenprolaps beobachtet werden ($p=0,188$). Dies mag daran liegen, dass wenige SCA-Fälle durch eine vererbte Erkrankung erklärt werden können (79). *Bagnall et al.* identifizierten in 12 von 91 Familien (13%), in denen sich ein SCA ereignete, eine definitive Diagnose (79). In 5 Fällen handelte es sich um vererbte Kardiomyopathien und in 7 Fällen um arrhythmogene Erkrankungen, insbesondere dem LQTS (79). Trotz des scheinbar niedrigen Anteils familiärer Einflüsse auf einen plötzlichen Herzstillstand existiert die Empfehlung zur klinischen Evaluation und darüber hinaus genetischen Untersuchung von Familienangehörigen, um verheerende Ereignisse vermeiden zu können (21).

Synkope. Den größten Einfluss auf einen plötzlichen Herzstillstand in dieser Arbeit stellte zweifelsfrei die Synkope dar. Eine nicht-erlittene Synkope ging mit einer Chancenreduktion für einen SCA korrigiert für den Mitralklappenprolaps um 96,2% einher ($p=0,027$). Mittels der Variable Synkope wurden 100% der Fälle mit überlebtem SCA und 80% der gesamten Fälle richtig vorhergesagt. Dies geht mit der Annahme einher, dass synkopale Ereignisse mit einem erhöhten Risiko für einen *sudden cardiac death* assoziiert sind, insbesondere bei Vorliegen einer Kardiomyopathie (80). In einer weiteren Studie sollte der Einfluss einer Synkope auf das Outcome von Patienten mit MVP mit einer geeigneten Kontrollgruppe untersucht werden. Darüber hinaus wäre zu erforschen, ob Patienten mit Mitralklappenprolaps aufgrund einer hämodynamischen Beeinträchtigung Synkopen erleiden oder diese auf ventrikuläre Arrhythmien zurückzuführen sind.

5.3 Studienlimitationen

Die Limitationen der Studien wurden bereits im sachlichen Kontext in den einzelnen Abschnitten in die Diskussion eingearbeitet. Es handelt sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um eine Population, die keinen Rückschluss auf die Normalbevölkerung zulässt, da es sich um hoch-symptomatische und somit selektierte Patienten handelt. Dies war einerseits erwünscht, um maligne Ausprägungen des Mitralklappenprolapses mit anderen Fällen arrhythmischer Erkrankungen zu vergleichen. Andererseits ließ die geringe Fallzahl eine Untersuchung zwischen MVP-Patienten mit und ohne stattgehabten SCA nicht zu. Trotzdem konnten einige wissenschaftliche Erkenntnisse, die Patienten mit SCA von denen ohne unterscheidet,

bestätigt oder auch widerlegt werden. Eine höhere Aussagekraft wäre durch ein umfangreicheres Patientenkollektiv möglich, da die statistischen Modelle unter anderem durch fehlende Werte teils instabil wurden und durch Zufall entstandene Ergebnisse reduziert werden könnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1. März 1996;93(5):841–842.
2. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehmann B, Benjamin EJ. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med*. 1. Juli 1999;341(1):1–7.
3. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically Documented Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med*. 21. November 1985;313(21):1305–1309.
4. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 17. März 2009;53(11):982–991.
5. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. In: Gussak I, Antzelevitch C, Wilde AAM, Powell BD, Ackerman MJ, Shen W-K. *Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention*. London: Springer; 2008. S. 462–482.
6. Eugenio PL. Frequent Premature Ventricular Contractions. An Electrical Link to Cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 1. Juli 2015;23(4):168–172.
7. Yamada T. Idiopathic Ventricular Arrhythmias. Relevance to the Anatomy, Diagnosis and Treatment. *J Cardiol*. 9. Juli 2016;68(6):463–471.
8. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHRS Expert Consensus on Ventricular Arrhythmias. *Heart Rhythm*. 1. Oktober 2014;11(10):e166–e196.
9. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L, Morgan JM, Pekka Raatikainen MJ, Steinbeck G, Viskin S. Management of Patients with Palpitations: A Position Paper from the European Heart Rhythm Association. *EP Eur*. 1. Juli 2011;13(7):920–934.
10. Brugada P, Andries E, Gürsoy S, Brugada J. Investigation of Palpitations. *The Lancet*. 15. Mai 1993;341(8855):1254–1258.

11. Abbott AV. Diagnostic Approach to Palpitations. *Am Fam Physician*. 15. Februar 2005;71(4):743–750.
12. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, Federowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. *Eur Heart J*. 1. Juni 2018;39(21):1883–1948.
13. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Eur Heart J*. 1. November 2015;36(41):2793–2867.
14. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG. Sudden Death in Young Adults. *J Am Coll Cardiol*. 13 September 2011;58(12):1254–1261.
15. Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, Maeda C, Harmon K, Eisenberg M, Drezner J. Incidence, Causes, and Survival Trends From Cardiovascular-Related Sudden Cardiac Arrest in Children and Young Adults 0 to 35 Years of Age: A 30-Year Review. *Circulation*. 11. September 2012;126(11):1363–1372.
16. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem Long QT Syndrome Genetic Testing for Sudden Unexplained Death in the Young. *J Am Coll Cardiol*. 16. Januar 2007;49(2):240–246.
17. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 11. April 2006;113(14):1807–1816.
18. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1. Dezember 1980;44(6):672–673.

19. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the Cardiomyopathies: a Position Statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 1. Januar 2008;29(2):270–276.
20. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 3. November 2009;120(18):1761–1767.
21. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *EP Eur*. 1. August 2011;13(8):1077–1109.
22. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang C-E, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*. 1. Dezember 2013;10(12):1932–1963.
23. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. Effectiveness and Limitations of β -Blocker Therapy in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 15. Februar 2000;101(8):616-623
24. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, Gasparini M, Wilde AAM, Knops RE, Denjoy I, Toivonen L, Mönnig G, Al-Fayyadh M, Jordaens L, Borggrefe M, Holmgren C, Brugada P, De Roy L, Hohnloser SH, Brink PA. Who Are the Long-QT Syndrome Patients Who Receive an Implantable Cardioverter-Defibrillator and What Happens to Them? Data From the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation*. 28. September 2010;122(13):1272–1282.
25. Shah PM. Current Concepts in Mitral Valve Prolapse - Diagnosis and

- Management. *J Cardiol.* 1 September 2010;56(2):125–133.
26. Pislaru S, Enriquez-Sarano. Definition and Diagnosis of Mitral Valve Prolapse. <https://www.uptodate.com>. 2017 [Stand 16. Mai 2020].
https://www.uptodate.com/contents/definition-and-diagnosis-of-mitral-valve-prolapse?search=mitral%20valve%20prolapse&topicRef=8167&source=see_link.
 27. Devereux RB, Hawkins I, Kramer-Fox R, Lutas EM, Hammond IW, Spitzer MC, Hochreiter C, Roberts RB, Belkin RN, Kligfield P, Brown WT, Niles N, Alderman MH, Borer JS, Laragh JH. Complications of Mitral Valve Prolapse. Disproportionate Occurrence in Men and Older Patients. *Am J Med.* 5 November 1986;81(5):751–758.
 28. Basso C, Marra MP, Rizzo S, Lazzari MD, Giorgi B, Cipriani A, Frigo AC, Rigato I, Migliore F, Pilichou K, Bertaglia E, Cacciavillani L, Bauce B, Corrado D, Thiene G, Iliceto S. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation.* 18. August 2015;132(7):556–566.
 29. Nascimento R, Freitas A, Teixeira F, Pereira D, Cardoso A, Dinis M, Mendonça I. Is Mitral Valve Prolapse a Congenital or Acquired Disease? *Am J Cardiol.* 15. Januar 1997;79(2):226–227.
 30. Hickey AJ, Wilcken DE. Age and the Clinical Profile of Idiopathic Mitral Valve Prolapse. *Br Heart J.* 1. Juni 1986;55(6):582–586.
 31. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. The Floppy Mitral Valve. Study of Incidence, Pathology, and Complications in Surgical, Necropsy, and Forensic Material. *Br Heart J.* 1. Mai 1978;40(5):468–481.
 32. Barlow JB, Bosman CK, Pocock WA, Marchand P. Late Systolic Murmurs and Non-Ejection („Mid-Late“) Systolic Clicks. An Analysis of 90 patients. *Br Heart J.* 1. März 1968;30(2):203–218.
 33. Devereux RB, Kramer-Fox R, Ted Brown W, Katherine Shear M, Hartman N, Kligfield P, Lutas EM, Spitzer MC, Litwin SD. Relation between Clinical Features of the Mitral Prolapse Syndrome and Echocardiographically Documented Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* Oktober 1986;8(4):763–772.
 34. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated Interstitial Myofibroblasts Express Catabolic Enzymes and Mediate Matrix

- Remodeling in Myxomatous Heart Valves. *Circulation*. 20. November 2001;104(21):2525–2532.
35. Schoen FJ. Evolving Concepts of Cardiac Valve Dynamics: The Continuum of Development, Functional Structure, Pathobiology, and Tissue Engineering. *Circulation*. 28. Oktober 2008;118(18):1864–1880.
 36. Noseworthy PA, Asirvatham SJ. The Knot That Binds Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 15. August 2015;132(7):551–552.
 37. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, Lacognata C, Rigato I, Migliore F, Pilichou K, Cacciavillani L, Bertaglia E, Frigo AC, Bauce B, Corrado D, Thiene G, Iliceto S. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 11. August 2016;9(8):e005030.
 38. Syed FF, Ackerman MJ, McLeod CJ, Kapa S, Mulpuru SK, Sriram CS, Cannon BC, Asirvatham SJ, Noseworthy PA. Sites of Successful Ventricular Fibrillation Ablation in Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1. Mai 2016;9(5):e004005.
 39. Deo M, Boyle PM, Kim AM, Vigmond EJ. Arrhythmogenesis by Single Ectopic Beats Originating in the Purkinje System. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 1. Oktober 2010;299(4):H1002–H1011.
 40. Akhtar M, Damato AN, Batsford WP, Ruskin JN, Ogunkelu JB, Vargas G. Demonstration of Re-entry within the His-Purkinje System in Man. *Circulation*. 1. Dezember 1974;50(6):1150–1162.
 41. Disse S, Abergel E, Berrebi A, Houot A-M, Le Heuzey J-Y, Diebold B, Guize L, Carpentier A, Corvol P, Jeunemaitre X. Mapping of a First Locus for Autosomal Dominant Myxomatous Mitral-Valve Prolapse to Chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet*. 1. November 1999;65(5):1242–1251.
 42. Freed LA, Acierno JS, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, Levine RA, Slaugenhaupt SA. A Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet*. 1. Juni 2003;72(6):1551–1559.
 43. Durst R, Sauls K, Peal DS, et al. Mutations in DCHS1 Cause Mitral Valve Prolapse. *Nature*. 3. September 2015;525(7567):109–113.
 44. Clemenceau A, Bérubé J-C, Bélanger P, Gaudreault N, Lamontagne M, Toubal O, Clavel M-A, Capoulade R, Mathieu P, Pibarot P, Bosse Y.

- Deleterious Variants in DCHS1 are Prevalent in Sporadic Cases of Mitral Valve Prolapse. *Mol Genet Genomic Med.* Januar 2018;6(1):114–120.
45. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C, Dai D, Marshall JE, Hung J, Slaugenhaupt SA, Levine RA. New Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 13. *Clinical Insights From Genetic Studies. Circulation.* 27. September 2005;112(13):2022–2030.
 46. Kyndt F, Gueffet J-P, Probst V, Jaafar P, Legendre A, Le Bouffant F, Toquet C, Roy E, McGregor L, Lynch SA, Newbury-Ecob R, Tran V, Young I, Trochu J-N, Le Marec H, Schott J-J. Mutations in the Gene Encoding Filamin A as a Cause for Familial Cardiac Valvular Dystrophy. *Circulation.* 2. Januar 2007;115(1):40–49.
 47. Bains S, Tester DJ, Asirvatham SJ, Noseworthy PA, Ackerman MJ, Giudicessi JR. A Novel Truncating Variant in FLNC-Encoded Filamin C May Serve as a Proarrhythmic Genetic Substrate for Arrhythmogenic Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Mayo Clin Proc.* Mai 2019;94(5):906–913.
 48. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 6. Dezember 2016;68(22):2440–2451.
 49. Düren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-Term Follow-Up of Idiopathic Mitral Valve Prolapse in 300 Patients: A Prospective Study. *J Am Coll Cardiol.* 1. Januar 1988;11(1):42–47.
 50. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetta F, Cannon BC, Asirvatham SJ, Ackerman MJ. Malignant Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome in Patients With Otherwise Idiopathic Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol.* 16. Juli 2013;62(3):222–230.
 51. Bharati S, Granston AS, Liebson PR, Loeb HS, Rosen KM, Lev M. The Conduction System in Mitral Valve Prolapse Syndrome with Sudden Death. *Am Heart J.* Mai 1981;101(5):667–670.
 52. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, Scheirlynck ES, Gjertsen E, Andresen K, Helle-Valle TM, Hopp E, Edvardsen T, Haugaa KH. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2. Oktober 2018;72(14):1600–1609.
 53. Trappe H-J, Löllgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol.* 2000;89:821–837.

54. Wonisch M, Berent R, Klicpera M, Laimer H, Marko C, Pokan R, Schmid P, Schwann H. Praxisleitlinien Ergometrie. J Für Kardiologie. 2008;15(Supplement A):3–17.
55. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines. Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes, Version 2015. Börm Bruckmeier Verl GmbH Grünwald. 2016 [Stand 16. Mail 2020]; <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-ventrikulaere-arrhythmien-und-praevention-des-ploetzlichen-herztodes/>.
56. Bisset GS, Schwartz DC, Meyer RA, James FW, Kaplan S. Clinical Spectrum and Long-term Follow-up of Isolated Mitral Valve Prolapse in 119 Children. *Circulation*. 1. August 1980;62(2):423–429.
57. Narayanan K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Nichols GA, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Arrest in the Community. *Heart Rhythm*. 1. Februar 2016;13(2):498–503.
58. Kulan K, Komsuoğlu B, Tuncer C, Kulan C. Significance of QT Dispersion on Ventricular Arrhythmias in Mitral Valve Prolapse. *Int J Cardiol*. 1. Juni 1996;54(3):251–257.
59. Puddu PE, Pasternac A, Tubau JF, Król R, Farley L, Champlain J de. QT Interval Prolongation and Increased Plasma Catecholamine Levels in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Am Heart J*. März 1983;105(3):422–428.
60. Kligfield P, Levy D, Devereux RB, Savage DD. Arrhythmias and Sudden Death in Mitral Valve Prolapse. *Am Heart J*. 1. Mai 1987;113(5):1298–1307.
61. Boudoulas H, Schaal SF, Stang JM, Fontana ME, Kolibash AJ, Wooley CF. Mitral Valve Prolapse: Cardiac Arrest with Long-Term Survival. *Int J Cardiol*. 1. Januar 1990;26(1):37–44.
62. Winkle RA, Lopes MG, Fitzgerald JW, Goodman DJ, Schroeder JS, Harrison DC. Arrhythmias in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Circulation*. 1. Juli 1975;52(1):73–81.
63. Lee Y-H, Zhong L, Roger VL, Asirvatham SJ, Shen W-K, Slusser JP, Hodge DO, Cha Y-M. Frequency, Origin, and Outcome of Ventricular Premature Complexes in Patients With or Without Heart Diseases. *Am J Cardiol*. 1. November 2014;114(9):1373–1378.
64. Carballeira Pol L, Deyell MW, Frankel DS, Benhayon D, Squara F, Chik W,

- Kohari M, Deo R, Marchlinski FE. Ventricular Premature Depolarization QRS Duration as a New Marker of Risk for the Development of Ventricular Premature Depolarization–Induced Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 1. Februar 2014;11(2):299–306.
65. Meyers DG, Vallone NL, Engel TR. Repolarization Abnormalities in Mitral Valve Prolapse. *Am Heart J*. 1. Juni 1987;113(6):1414–1416.
66. Brady WJ, DeBehnke DJ, Laundrie D. Prevalence, Therapeutic Response, and Outcome of Ventricular Tachycardia in the Out-of-Hospital Setting: A Comparison of Monomorphic Ventricular Tachycardia, Polymorphic Ventricular Tachycardia, and Torsades de Pointes. *Acad Emerg Med*. 28. Juni 1999;6(6):609–617.
67. Hong-TaoYuan, Yang M, Zhong L, Lee Y-H, Vaidya VR, Asirvatham SJ, Ackerman MJ, Pislaru SV, Suri RM, Slusser JP, Hodge DO, Wang Y-T, Cha Y-M. Ventricular Premature Contraction Associated with Mitral Valve Prolapse. *Int J Cardiol*. 15. Oktober 2016;221:1144–1149.
68. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-Term Follow-up of Asymptomatic Healthy Subjects with Frequent and Complex Ventricular Ectopy. *N Engl J Med*. 24. Januar 1985;312(4):193–197.
69. Ban J-E, Park H-C, Park J-S, Nagamoto Y, Choi J-I, Lim H-E, Park S-W, Kim Y-H. Electrocardiographic and Electrophysiological Characteristics of Premature Ventricular Complexes Associated with Left Ventricular Dysfunction in Patients Without Structural Heart Disease. *EP Eur*. 1. Mai 2013;15(5):735–741.
70. Beckerman J, Mathur A, Stahr S, Myers J, Chun S, Froelicher V. Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias and Cardiovascular Death. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 13. Januar 2005;10(1):47–52.
71. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Long-Term Outcome in Asymptomatic Men with Exercise-Induced Premature Ventricular Depolarizations. *N Engl J Med*. 21. September 2000;343(12):826–833.
72. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent Ventricular Ectopy after Exercise as a Predictor of Death. *N Engl J Med*. 27. Februar 2003;348(9):781–790.

73. de Vries LJ, Martirosyan M, van Domburg RT, Wijchers SA, Géczy T, Szili-Torok T. Coupling Interval Variability of Premature Ventricular Contractions in Patients with Different Underlying Pathology: an Insight into the Arrhythmia Mechanism. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;51(1):25–33.
74. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI. Ventricular Arrhythmias in the Absence of Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 15. Mai 2012;59(20):1733–1744.
75. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D. Adenosine-Sensitive Ventricular Tachycardia. Clinical Characteristics and Response to Catheter Ablation. *Circulation*. 1. Januar 1993;87(1):126–134.
76. Komatsu T, Ikeda K, Tomoike H. Assessment of the Variability in Coupling Intervals of Ventricular Premature Contractions. *Jpn Circ J*. August 1993;57(8):781–788.
77. Babuty D, Cosnay P, Breuillac JC, Charniot JC, Delhomme C, Fauchier L, Fauchier JP. Ventricular Arrhythmia Factors in Mitral Valve Prolapse. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1. Juni 1994;17(6):1090–1099.
78. Delling FN, Rong J, Larson MG, Lehman B, Osypiuk, Stantchev P, Slaughter SA, Benjamin EJ, Levine RA, Vasan RS. Familial Clustering of Mitral Valve Prolapse in the Community. *Circulation*. 20. Januar 2015;131(3):263-268.
79. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 23. Juni 2016;374:2441–2452.
80. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, Strickberger SA. Outcome of Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Unexplained Syncope Treated With an Implantable Defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. Juni 1999;33(7):1964–1970.

