

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik
– Innere Medizin C -
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
-Direktor: Prof. Dr. med. G. Breithardt-

**Invasive elektrophysiologische Charakterisierung
von Patienten mit Brugada-Syndrom**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae dentium
der medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Carsten Holzgreve

aus Nottuln

2003

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens
1. Berichterstatter: PD Dr. med. W. Haverkamp
2. Berichterstatter: PD Dr. med. M. Semik

Tag der mündlichen Prüfung: 18. September 2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik
-Innere Medizin C-
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
-Direktor: Prof. Dr. G. Breithardt-
Referent: PD Dr. med. W. Haverkamp
Koreferent: PD Dr. med. M. Semik

Zusammenfassung

Invasive elektrophysiologische Charakterisierung von Patienten mit Brugada-Syndrom

Carsten Holzgreve

Das Brugada-Syndrom charakterisiert Patienten mit EKG-Veränderungen in Form eines dem Rechtsschenkelblock ähnlichen Bildes sowie ST-Hebung in den Ableitungen V1 bis V3 und spontan auftretenden polymorphen ventrikulären Tachykardien, die zu Synkopen oder einem plötzlichen Herztod führen können.

Unter Verwendung unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle haben verschiedene multizentrische Studien über eine hohe Induktionsrate ventrikulärer Tachyarrhythmien im Rahmen invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen berichtet. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter Verwendung eines einheitlichen Stimulationsprotokolls, die Auslösebedingungen ventrikulärer Tachyarrhythmien beim Brugada-Syndrom prospektiv zu untersuchen. Zusätzlich wurde untersucht, ob auch supraventrikuläre Rhythmusstörungen bei diesen Patienten auslösbar sind.

Zwischen Januar 1995 und Dezember 2000 identifizierten wir 35 Patienten mit Brugada-Syndrom. 26 Patienten wiesen einen überlebten plötzlichen Herztod oder Synkopen auf, 9 Patienten waren asymptomatisch. Die asymptomatischen Patienten wurden aufgrund der typischen EKG Veränderungen und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines plötzlichen Herztods oder Synkopen diagnostiziert. Bei allen Patienten wurde eine elektrophysiologische Untersuchung, inklusive Vorhof- und Kammerstimulation, durchgeführt. Anhaltende ventrikuläre Kammertachykardien waren bei 24 (69%) der 35 Patienten auslösbar. Ungeachtet der Vorgeschichte waren bei 33 (87%) der 38 ausgelösten Episoden Kopplungsintervalle kürzer oder gleich 200 ms zur Induktion erforderlich. Die Durchschnittswerte für S3 und S4 waren 185 ± 23 ms und 187 ± 22 ms. Zehn (29%) Patienten zeigten zusätzlich zum Brugada-Syndrom supraventrikuläre Tachykardien. Bei 6 Patienten fand sich eine AV-Knoten Reentry Tachykardie. Zwei Patienten hatten dokumentierte und leicht auslösbare atriale Tachykardien. Ein Patient zeigte im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung Vorhofflimmern und 2 Patienten mit akzessorischen Leitungsbahnen wurden identifiziert.

Bis auf 4 Patienten wurden alle Patienten auf Mutationen des Natriumkanalgens SCN5A untersucht. Bei drei Patienten wurden Mutationen gefunden, einer der Patienten gehörte in die Gruppe der Patienten mit auslösbaren supraventrikulären Tachykardien.

Dies ist die erste Beschreibung eines Zusammenhangs des Brugada-Syndroms mit supraventrikulären Tachykardien. Folglich ist das arrhythmogene Substrat beim Brugada-Syndrom nicht nur auf die ventrikuläre Ebene beschränkt, sondern betrifft auch andere Teile des Myokards wie z.B. das Reizleitungssystem (AVNRT) oder den Vorhof (atriale Tachykardien). Anamnesetische Angaben zu Herzrasen sollten demnach bei diesen Patienten an supraventrikuläre Tachykardien denken lassen. Umgekehrt sollte bei Patienten mit supraventrikulären Tachykardien und überlebtem plötzlichem Herztod oder Synkopen, die nicht in Beziehung zu den supraventrikulären Tachykardien stehen, das Brugada-Syndrom als eine mögliche zusätzliche elektrophysiologische Erkrankung in Erwägung gezogen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. September 2003

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung: Das Brugada-Syndrom	1
1.1. Historie	1
1.2. Inzidenz und Prävalenz	3
1.3. Klinische Manifestation und EKG-Veränderungen	5
1.4. Diagnose des Brugada-Syndroms	7
1.5. Geschlechtsverteilung	10
1.6. Genetik des Brugada-Syndroms	10
1.7. Charakteristische EKG-Veränderungen	11
1.7.1. Das Aktionspotential	11
1.7.2. Kardiale Kaliumströme	15
1.7.3. Rechtsschenkelblock	16
1.8. Zelluläre und ionale Mechanismen	17
1.9. Elektrophysiologisches Substrat	18
1.10. Therapie und Prognose	19
1.10.1. Therapie	19
1.10.2. Prognose	21
1.11. Ziele der vorliegenden Arbeit	22
2. Methodik und Ergebnisse	23
2.1. Methodik	23
2.2. Familien- und Eigenanamnese	27
2.3. Genetische Testung	28
2.4. Ergebnisse der programmierten Vorhofstimulation	29
2.5. Genetische Testung der Patienten mit supraventrikulären Tachykardien	37

2.6.	Ergebnisse der programmierten Kammerstimulation	38
2.7.	Klinischer Verlauf und Therapie	42
3.	Diskussion	44
3.1.	Diskussion der Ergebnisse der genetischen Testung	45
3.2.	Arrhythmogenese beim Brugada-Syndrom	46
3.3.	Supraventrikuläre Tachykardien und das Brugada-Syndrom	47
3.4.	Ventrikuläre Tachyarrhythmien und das Brugada-Syndrom	49
3.4.1	Diskussion der Ergebnisse der Kammerstimulation	49
3.4.2	Auftreten spontaner Kammertachykardien beim Brugada-Syndrom	51
3.5.	Limitationen der vorliegenden Studie	52
3.6.	Schlussfolgerung	54
4.	Zusammenfassung	56
5.	Literaturverzeichnis	58
6.	Lebenslauf	69

1. Einleitung: Das Brugada-Syndrom

1.1. Historie

1992 wurden von Josep und Pedro Brugada acht Patienten beschrieben, die charakteristische EKG-Veränderungen in Form eines atypischen Rechtsschenkelblocks und ST-Hebung über den rechtspräkordialen Ableitungen aufwiesen [26]. In der Vorgeschichte hatten alle Patienten Synkopen und/oder einen überlebten plötzlichem Herztod bei strukturell völlig normalen Herzen. Alle Patienten waren Weiße, drei der Patienten waren Kinder. Bei allen Patienten war eine Synkope aufgrund ventrikulärer Tachyarrhythmien ohne Prodromi die erste Manifestation der Erkrankung. Bis auf einen Patienten, der seit seiner Geburt an paroxysmale Vorhofflimmern litt, waren alle Patienten vor der Synkope gesund. Es konnten bei keinem Patienten Triggerfaktoren festgestellt werden. Außerhalb der Episoden von ventrikulären Tachyarrhythmien hatten bis auf den einen Patienten mit Vorhofflimmern alle Patienten Sinusrhythmus. Das PR-Interval, wie auch das QT-Interval waren normal. Alle Patienten zeigten persistierende ST-Hebungen in den Ableitungen V1-V3.

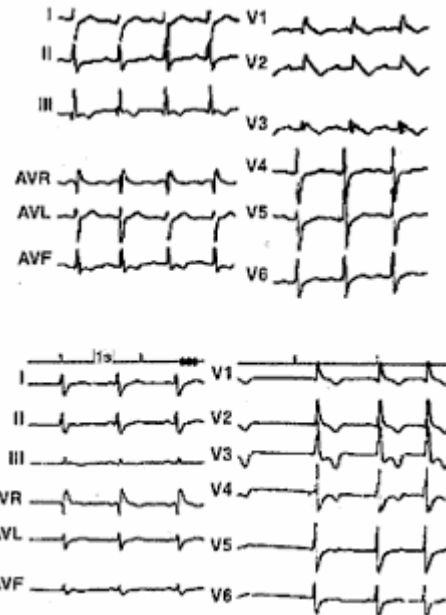


Abbildung 1: EKG-Aufzeichnungen der beiden 1986 von Brugada et al. zuerst als Brugada-Patienten identifizierten Geschwister aus Polen [2].

Zuvor wurde von den Brüdern Brugada bereits 1986 ein Patient mit diesen EKG-Veränderungen beschrieben [6]. Es handelte sich um den tragischen Fall eines dreijährigen Jungen aus Polen, der mehrfach Synkopen erlitten hatte und von seinem Vater wiederholt reanimiert worden war. Die Schwester des Jungen war im Alter von 2 Jahren nach mehreren überlebten Episoden von plötzlichem Herztod plötzlich verstorben. Zum Zeitpunkt ihres Todes stand sie unter einer Amiodaron-Medikation. Ein Schrittmacher war bereits implantiert worden. Die EKGs der beiden Geschwister waren sehr ähnlich und zeigten in den rechtspräkordialen Ableitungen deutliche Hebungen der ST-Strecke (Abbildung 1).

Das elektrokardiographische Bild von ST-Hebungen und Inversion der T-Welle in den rechtspräkordialen Ableitungen mit oder ohne Rechtsschenkelblockbild wurde seit 1953 bei augenscheinlich gesunden Menschen beschrieben [31,46,73,84,96]. Dieses auffällige EKG-Ereignis wurde lange Zeit ignoriert, bis schließlich Martini et al. [74] und Aihara et al. [1] die Aufmerksamkeit auf einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen der ventrikulären Erregungsrückbildung (Repolarisation) und einem möglichen plötzlichen Herztod bei diesen Patienten lenkten. Trotz dieser Vorarbeiten setzte sich in der medizinischen Literatur basierend auf der oben zitierten Arbeit der Brugada Brüder aus dem Jahre 1992 der Begriff „Brugada-Syndrom“ zur Charakterisierung von Patienten mit atypischem Rechtsschenkelblock und ST-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen durch.

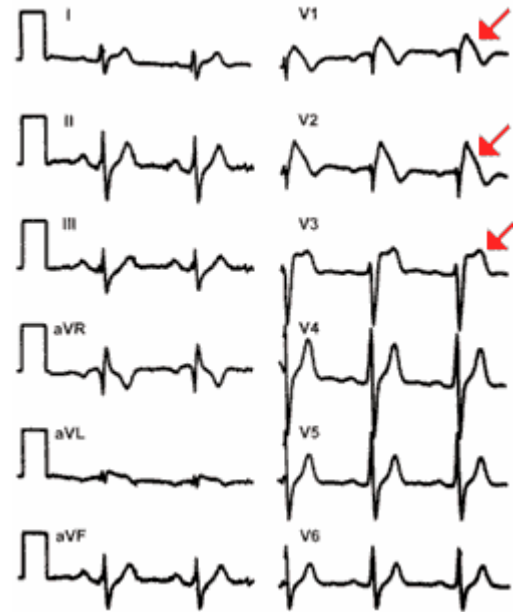


Abbildung 2:Typische EKG-Aufzeichnung beim Brugada-Syndrom. Die Aufzeichnung ähnelt in den Ableitungen V1-V3 einem Rechtsschenkelblock. (Beachtenswert sind auch die PR-Verlängerung und die ST-Hebung in den Ableitungen V1-V3. (modifiziert nach Brugada et al. [2])

Seit der Beschreibung des Syndroms durch die Brüder Brugada hat die Zahl der identifizierten Fälle weltweit exponentiell zugenommen [2]. Alle verfügbaren Publikationen bestätigen die Gefährlichkeit dieses Syndroms, welches unabhängig von dem vorhergehenden Auftreten von Symptomen zu einem plötzlichen Herztod führen kann (typische EKG-Aufzeichnung Abbildung 2)

Heute wird das Brugada-Syndrom als primär elektrische Erkrankung verstanden, die autosomal-dominant vererbt wird. Drei verschiedene Mutationen sind bei einer einzelnen Person und zwei Familien ausfindig gemacht worden, die alle das Natriumkanalgen SCN5A betrafen (s. Diskussion 3.2) [34]. Aus zwei der Mutationen resultierte ein kompletter Funktionsverlust des Natriumkanals. Die andere Mutation führte zu einer Beschleunigung der Erholung des Natriumkanals nach dessen Inaktivierung.

1.2. Inzidenz und Prävalenz

In den 80er Jahren berichtete das Center for Disease Control (CDC) in Atlanta, Georgia (USA) über eine auffallend hohe Inzidenz des plötzlichen Herztods bei jungen Einwanderern aus Südost-Asien [80]. Der plötzliche Herztod trat bei diesen, augenscheinlich gesunden jungen Männern nachts während des Schlafs auf. Der Tod trat innerhalb von Minuten nach dem Auftreten agonaler Atmung ein. Bei einigen Patienten, die erfolgreich reanimiert werden konnten, waren bei der elektrophysiologischen Untersuchung Kammerflimmern und/oder Kammertachykardien auslösbar.

In Asien ist das Brugada-Syndrom bereits seit Jahren unter der einheimischen Bevölkerung bekannt. Der plötzliche Herztod ist unter jungen südostasiatischen Männern unter 50 Jahren bei fehlender zugrundeliegender Herzerkrankung die häufigste nicht unfallbedingte Todesursache [80]. Es wurde entdeckt, dass auch diese Patienten vielfach Kammerflimmern, einen atypischen Rechtsschenkelblock und eine ST-Strecken-Hebung in den Ableitungen V1 bis V3 haben. Der plötzliche unerklärbare Tod ist dort auch als SUDS (sudden unexplained death syndrome) bekannt [80]. Die höhere Prävalenz in bestimmten Regionen kann in diesem Zusammenhang am ehesten durch die genetische Prädisposition erklärt werden.

Die Inzidenz des Syndroms ist generell schwer abschätzbar, es scheint allerdings in manchen Regionen (z.B. Thailand oder Laos) für 4-10 plötzliche Todesfälle pro 10.000 Einwohnern/Jahr verantwortlich zu sein [6]. Bis zu 50% der plötzlichen Todesfälle bei jungen Patienten mit normalem Herzen werden in diesen Regionen jährlich diesem Syndrom zugerechnet [6]. Auch die Tatsache, dass die Bedeutung des Syndroms erst vor einigen Jahren entdeckt wurde erschwert die Abschätzung der Inzidenz und Verbreitung in der gesamten Welt. Über die Analyse bisher veröffentlichter Studien kann man in 4-12% der unerwarteten plötzlichen Todesfälle das Brugada-Syndrom als Ursache annehmen [6]. Bei plötzlichen Todesfällen von Patienten mit augenscheinlich gesundem Herzen scheint das Syndrom sogar in 50% der Fälle für den plötzlichen Tod verantwortlich zu sein.

Das Brugada-Syndrom ist bereits praktisch überall auf der Welt beobachtet worden. Nachdem Ärzte in Südostasien darauf aufmerksam gemacht wurden, dass das SUDS (s.o.) mit den oben beschriebenen EKG-Veränderungen vergesellschaftet sein kann, wurde von vielen weiteren Brugada-Fällen in dieser Region berichtet. Es

wird vermutet, dass das Fehlen beschriebener Fälle des Brugada-Syndroms in anderen Ländern eher auf eine mangelnde Erkennung als auf das tatsächliche Fehlen von Krankheitsfällen zurückzuführen ist. Eine prospektive Studie über eine erwachsene japanische Population (22.027 Menschen) wies eine Inzidenz typischer, mit dem Syndrom vergesellschafteter EKG-Veränderung von 0.05% (12 Fälle) auf [106]. Eine zweite Studie in Awa (Japan) zeigte eine Inzidenz von 0.6% (66 Fälle auf 10.420 Personen) [81]. Im Gegensatz dazu wurde in einer dritten Studie von Hata et al. die Inzidenz des Syndroms lediglich mit 0.0006% (1 Fall auf 163.110 Personen) beziffert [51]. In der flämischen Region Belgiens wurden unter 6 Millionen Einwohnern 25 Familien, die von dem Brugada-Syndrom betroffen sind, identifiziert. Unter diesen 25 Familien mit 334 Mitgliedern gab es 50 von dem Syndrom betroffenen Menschen, was 15% der Familienmitglieder oder einer Inzidenz von 1,2 zu 100.000 in der flämischen Region entspricht. Die Anzahl an (verhinderten) plötzlichen Todesfällen in der gesamten Gruppe lag bei 42 (12%), wobei 24 (17 Patienten davon männlich) dieser (verhinderten) plötzlichen Todesfälle sicher mit dem Syndrom in Verbindung gebracht werden konnten und bei den 50 o.g. betroffenen Personen auftraten. Damit lag die Inzidenz der (verhinderten) plötzlichen Todesfälle in der Gruppe der betroffenen Personen bei fast 50% [6,27].

Die Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz bei diesem Syndrom wird dadurch erhöht, dass es einige interessante Charakteristika besitzt. Es präsentiert sich in vielen Fällen mit dem atypischen EKG-Bild, in anderen Fällen lediglich mit intermittierend anormalem EKG. Dies bedeutet, dass das EKG zu manchen Zeitpunkten unauffällig ist. Diese intermittierenden oder transienten EKG-Bilder lassen sich jedoch nahezu immer durch Klasse I-Antiarrhythmika wie Ajmalin, Procainamide oder Flecainid demaskieren [29].

1.3. Klinische Manifestation und EKG-Veränderungen

Das komplette Syndrom wird durch Episoden schneller polymorpher ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Patienten mit einem QRS-Komplex, der morphologisch einem Rechtsschenkelblock ähnelt und ST-Strecken-Hebung in den Brustwandableitungen V1 bis V3 aufweist, charakterisiert (Tabelle 1). Es stellt eine klinisch-elektrokardiographische Diagnose dar, die bei Patienten mit Synkopen in der Anamnese oder verhindertem plötzlichen Herztod, aber strukturell gesundem Herzen gestellt werden kann. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist unklar, wie asymptotische Patienten mit diesen typischen anormalen EKG-Veränderungen zu klassifizieren sind. Streng genommen sollte von einem Brugada-Syndrom erst gesprochen werden, wenn zu den EKG-Veränderungen Synkopen und/oder ein überlebter plötzlicher Herztod hinzukommen. Die klinischen Manifestationen des Syndroms werden durch Episoden schneller ohne Prodromi auftretender ventrikulärer Tachyarrhythmien hervorgerufen. Wenn die Kammertachykardie anhält bzw. in Kammerflimmern degeneriert, besteht die Gefahr eines plötzlichen Herztods. Der körperliche Untersuchungsbefund der Patienten ist in der Regel normal. Die Ärzte, die die Patienten zuerst untersuchen, interpretieren die synkopalen Attacken häufig als benigne und vasovagalen Ursprungs. Viele Patienten wurden einem Orthosthaseversuch unterzogen, der positiv ausfiel, wurden entsprechend behandelt und starben nachfolgend jedoch plötzlich [6].

Alle vorliegenden Daten lassen vermuten, dass das Manifestationsalter des Syndroms in Übereinstimmung mit dem Auftreten plötzlicher Todesfälle (zwischen 35 und 45 Jahren) im Erwachsenenalter liegt. Der jüngste von Brugada und Mitarbeitern beschriebene Patient war zum Zeitpunkt des plötzlichen Todes 2 Jahre alt, der älteste Patient war 74 Jahre [6].

Tabelle 1: Das Brugada-Syndrom: klinische Manifestationen	
a.	<p>Komplettes Syndrom (symptomatische Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • charakteristisches EKG und durch polymorphe ventrikuläre Tachykardien verursachte Symptome wie rezidivierende Synkopen oder plötzlichem Herztod (verhindert oder nicht)
b.	<p>Klinische Variationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • charakteristisches EKG bei asymptomatischen Patienten ohne Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herztod oder Brugada-Syndrom • charakteristisches EKG bei asymptomatischen Patienten mit symptomatischem Familienmitglied • charakteristisches EKG bei asymptomatischen Patienten nach der Verabreichung von Medikamenten ohne Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herztod oder Brugada-Syndrom • charakteristisches EKG bei asymptomatischen Patienten nach der Verabreichung von Medikamenten mit symptomatischem Familienmitglied • charakteristisches EKG bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen oder überlebtem plötzlichem Herztod (Kammerflimmern wurde als idiopathisch diagnostiziert) nach der Verabreichung von Medikamenten
c.	<p>Elektrokardiographische Variationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • charakteristisches EKG mit Rechtsschenkelblock, ST-Hebung und PR-Verlängerung • charakteristisches EKG mit ST-Hebung, aber weder Rechtsschenkelblock, noch PR-Verlängerung • inkompletter Rechtsschenkelblock mit sattelartiger ST-Hebung • inkompletter Rechtsschenkelblock ohne ST-Hebung • isolierte PR-Interval-Verlängerung
Modifiziert nach Antzelevitch, Brugada et al. [6]	

Wie bereits angedeutet gibt es auch asymptomatische Patienten, bei denen während einer Routine-Untersuchung das atypische EKG entdeckt wird. Dieses EKG kann nicht von dem symptomatischer Patienten unterschieden werden. Viele asymptomatische Patienten werden im Rahmen von Familienuntersuchungen entdeckt. Andererseits gibt es Patienten mit Synkopen unklarer oder vasovagaler Genese und/oder überlebtem plötzlichem Herztod nach idiopathischem Kammerflimmern, bei denen die Diagnose erst im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen gestellt wird. Dies ist unter anderem auch der Fall bei Patienten, bei denen die Krankheit zufällig durch Verabreichung antiarrhythmischer Medikamente, z.B. im Rahmen einer medikamentösen Rezidivprophylaxe bei supraventrikulären Tachyarrhythmien, demaskiert wird.

1.4. Diagnose des Brugada-Syndroms

Die Diagnose des Syndroms ist relativ einfach zu stellen, falls der Patient nach einem überlebten plötzlichen Herztod oder Synkope(n) das typische EKG aufweist. Die ST-Hebung in den Ableitungen V1 bis V3 ist zusammen mit einem atypischen Rechtsschenkelblock charakteristisch. Die ST-Veränderungen unterscheiden sich von denen, die bei akuter septaler Ischämie, Perikarditis, Kammeraneurysmen und in manchen normalen Fällen der frühzeitigen Repolarisation (sog. „early repolarization syndrome“) beobachtet werden [58].

Im Einzelfall ist die Diagnose eines Brugada-Syndroms aus mehreren Gründen jedoch schwierig. Viele Patienten mit Brugada-Syndrom zeigen trotz eines Reanimationsereignisses eine transiente Normalisierung der charakteristischen EKG Veränderungen. Erst eine wiederholte EKG-Aufzeichnung oder die Gabe von Klasse I Antiarrhythmika wie Flecainid, Ajmalin, Tambocor oder Procainamid demaskiert bei diesen Patienten die typischen EKG-Veränderungen [29]. Dies Manöver muss unter Monitorkontrolle (12-Kanal-EKG und Blutdruckmessung) und Reanimationsbereitschaft durchgeführt werden. Einer akkuraten Positionierung der Elektroden und einem korrekten venösen Zugang sollte besonders große Beachtung geschenkt werden. Die Verabreichung der Medikamente sollte abgebrochen werden, wenn der Test positiv ist und/oder Kammerarrhythmien inklusive ventrikulärer Extrasystolen und/oder eine signifikante QRS-Verbreiterung ($> 50\text{msec}$) auftreten [6]. Im Falle eines negativen Baseline-EKG wird der Test ab einer Erhöhung der ST-Hebung über 2mm mit oder ohne Rechtsschenkelblock in den Ableitungen V1-V3 als positiv bezeichnet. Die Monitorkontrolle sollte bis zur Normalisierung des EKG-Bildes fortgeführt werden, da lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien während des Tests auftreten können. Diese Provokationsmanöver können auch bei Familienangehörigen betroffener Patienten von Nutzen sein, um hier zusätzlich Betroffene zu identifizieren.

Teilweise finden sich auch bei asymptomatischen Patienten (ohne positive Familienanamnese) die charakteristischen EKG-Veränderungen. Hier kann evtl. von einem idiopathischen Brugada-Syndrom gesprochen werden. Das exakte Risiko dieser Patienten einen plötzlichen Herztod zu erleiden lässt sich derzeit nicht sicher angeben. Diese Patienten werden als phänotypisch betroffen angesehen. Eine Genmutation kann nicht ausgeschlossen werden. Aber selbst bei Vorhandensein

einer Mutation ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar wie hoch das Risiko dieser Patienten ist. In einem kürzlich erschienenen Editorial [22] berichteten die Brugada-Brüder von einem 8% Risiko asymptomatischer Patienten mit dem charakteristischen EKG Bild innerhalb von drei Jahren ein Rhythmusereignis zu bekommen.

Es ist möglich, dass sich die elektrokardiographischen Kriterien abhängig von der genetischen Anomalie unterscheiden. Dies ist auch bei anderen genetischen Krankheiten wie dem QT-Syndrom der Fall [88]. Die Mutationen, die bislang bei 2 Familien festgestellt wurden, lassen dies auch für das Brugada-Syndrom vermuten: ihre EKG-Aufzeichnungen sind ähnlich, aber nicht identisch [6] (Abb. 1). Obwohl das betroffene Gen in beiden Fällen dasselbe ist, ist die Mutation eine andere. Es wird nötig sein, noch mehr Mutationen zu entdecken, um enge Phänotyp-Genotyp-Vergleiche durchführen zu können. Jedoch darf man nicht die immense Vielfalt der EKG-Veränderungen, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit anhand der zahlreichen EKG-Beispiele deutlich wird, nicht unterschätzen.

Zusätzliche Probleme bei der Diagnose entstehen durch EKG-Veränderungen, die durch das autonome Nervensystem und Antiarrhythmika induziert werden. Obwohl das Syndrom initial als persistierendes EKG-Ereignis beschrieben wurde, wurde bald nach der Erstbeschreibung erkannt, dass es über die Zeit hinweg variabel ist. Miyazaki und Mitarbeiter [77] beobachteten eine ausgeprägte Variabilität des EKGs beim Brugada-Syndrom. Adrenerge Stimulation vermindert die ST-Hebung, vagale Stimulation verstärkt sie. Die Verabreichung von Klasse IA-, IC- und III-Antiarrhythmika verstärkt die ST-Hebung. Körperliche Bewegung verstärkt oder vermindert sie [23]. Eine Steigerung der Körpertemperatur z.B. bei Fieber führt ebenfalls zu gesteigerten ST-Hebungen. Die Änderungen der Herzfrequenz bei Vorhofschrümmacherfunktion führte ebenfalls zu Änderungen des Grades der ST-Hebung. Bei einem Anstieg der Herzfrequenz steigert sie sich und umgekehrt [54].

Das Brugada-Syndrom sollte zusammenfassend in drei Fällen zwingend in Betracht gezogen werden. Dabei handelt es sich um drei verschiedene Typen von Repolarisationsauffälligkeiten (Tabelle 7; persönliche Mitteilung Prof. Dr. M. Borggrefe im Namen einer Konsensusgruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie).

Tabelle 7: ST-Segment-Anomalien in den Ableitungen V1 bis V3,			
	Typ 1	Typ 2	Typ 3
J-Punkt	> 2mm*	> 2mm*	> 2mm*
ST-Segment	coved Typ	Graduell absteigend	graduell absteigend
Isoelektrische Linie	nicht vorhanden	>= 1mm	< 1mm
T-Welle	Negativ	Positiv	positiv
*= über Baseline			

Bei Typ 1 handelt es sich um eine sog. „high take-off“ ST-Hebung. Eine J-Punkt-Hebung (>2mm) führt zu einem sog. „coved-type“ ST-Segment, in elektrischem Zusammenhang mit einer negativen T-Welle und ohne eine trennende isoelektrische Linie. Dabei kommt es zu einem sog. „coved type“ EKG in mehr als einer Ableitung (V1-V3). Dieses EKG-Bild kann verbunden sein mit dokumentiertem Kammerflimmern, selbst-terminierenden polymorphen ventrikulären Tachyarrhythmien, einer positiven Familienanamnese bezüglich plötzlichen Herztods (< 45 Jahre), ähnlichen EKG-Bildern bei Familienmitgliedern, einer elektrophysiologische Auslösbarkeit ventrikulärer Tachykardien, und/oder Synkopen. Die ausschließliche Anwesenheit dieses EKG-Bilds ohne klinische Symptome kann auch als idiopathisches Brugada-EKG (nicht Brugada-Syndrom) bezeichnet werden (persönliche Mitteilung Prof. Dr. M. Borggrefe, Konsensusgruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie).

Das Typ 2-EKG wird auch „saddle-back“ Typ genannt. Hierbei besteht ebenfalls eine „high take-off“ ST-Hebung. In diesem Fall führt die J-Punkt-Hebung (> 2 mm) zu einer graduell absteigenden ST-Hebung (0 mm über der Baseline bleibend) und einer positiven T-Welle. Falls die Gabe von Klasse I Antiarrhythmika diesen EKG Typ in den oben beschriebenen überführt, so wird das Typ 2 EKG als dem Typ 1 in seiner klinischen Bedeutung als sehr ähnlich angesehen. Eine ST-Hebung von mehr als 2 mm nach der Verabreichung von Medikamenten sollte ebenfalls an das Brugada-Syndrom denken lassen, wenn ein oder mehrere klinische Kriterien erfüllt sind (s.o.).

Beim Typ 3-EKG handelt es sich um einen „saddle-back“-Typ mit weniger als einem Millimeter ST-Hebung. Patienten mit Typ 3 EKG und positivem Medikamententest (Änderung in Typ 1) sollten auf die o.g. klinischen Kriterien

untersucht werden. Ein Wechsel in Typ 2 gilt als nicht aufschlussreich, keine Veränderung des EKG wird nicht als Brugada-Syndrom bezeichnet.

1.5. Geschlechtsverteilung

Alle bisher veröffentlichten Studien lassen vermuten, dass das Brugada-Syndrom hauptsächlich Männer betrifft. Alings und Wilde [2] fassten 1999 163 Patienten aus verschiedenen Studien zusammen, davon waren 150 Patienten männlich und nur 13 weiblich. Brugada et al. [18] untersuchten 1995 in einer Studie 47 Patienten, von denen 44 männlich waren, das Durchschnittsalter lag bei 34 ± 16 Jahren, das Alter der Patienten reichte von 2 bis 83 Jahre. In einer Studie von Priori et al. [89] waren in einer Gruppe von 60 Brugada-Patienten 45 Betroffene männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 40 ± 15 Jahren.

1.6. Genetik des Brugada-Syndroms

Arrhythmien sind, wie die meisten Erkrankungen, das Resultat der Interaktion zwischen der Umwelt und genetischen Faktoren. Es ist seit langem bekannt, dass genetische Faktoren prädisponierend für Arrhythmien sein können. Die Bildung der kardialen Aktionspotentiale ist das Ergebnis eines perfekten Zusammenspiels verschiedener Ionenkanäle mit den umgebenden Strukturen. Diese Balance mit einer Adaptionfähigkeit an geringere Änderungen der Umwelt wird lebenslang aufrechterhalten, um der Entstehung von Arrhythmien vorzubeugen. Eine Veränderung dieses Ionengleichgewichts durch äußere Einflüsse, z.B. durch Ischämien oder einen Defekt in dem Gen, das einen Ionenkanal codiert, kann ausreichen, die Balance zu kippen und z.B. maligne Arrhythmien auszulösen. In einigen dieser Fälle wird eine Genanalyse schwierig sein, da die Familien aufgrund des hohen Grades an plötzlichen Todesfällen nicht groß genug sind, um eine genetische Verbindung zu analysieren. Die Identifikation der Gene in diesen Familien wird auf die Analyse bereits identifizierter „Kandidaten-Gene“ angewiesen sein. Sowohl beim Brugada-, als auch beim QT-Syndrom sind die besten Kandidaten-Gene diejenigen, die für die Bildung des kardialen Aktionspotentials verantwortlich sind. Das menschliche Genom-Projekt wird in näherer Zukunft möglicherweise dabei

helfen, ein Screening der Gene, die in die Entwicklung von Arrhythmien involviert sind, durchzuführen.

Das Brugada-Syndrom wird normalerweise sporadisch identifiziert. Jedoch kann bei der Mehrzahl der Patienten bei gründlicher Nachfrage eine positive Familienanamnese bezüglich plötzlicher Todesfälle oder Synkopen gefunden werden. In der vorliegenden Studie wiesen fünfzehn Patienten (43%) eine positive Familienanamnese bezüglich eines plötzlichen Herztods und/oder Synkopen auf.

Genmutationen, welche die Dichte oder Leitung der Natriumkanäle verringern, sind für das Brugada-Syndrom mögliche Kandidatengene. Diese Mutationen können ebenfalls Leitungsstörungen erklären, die teilweise das Brugada-Syndrom begleiten [26,76]. Chen et al. [34] zeigten, dass das Brugada-Syndrom mit Mutationen des Gens, das die Alpha-Untereinheit des Natriumkanals kodiert (SCN5A), auf Chromosom 3 (menschliches Chromosom 3p24-p21) vergesellschaftet ist. Auch die hohe Prävalenz des Syndroms in Asien spricht für einen zugrundeliegenden genetischen Defekt. Die Identifikation genetischer Abweichungen vor der Manifestation ist gerade bei dem Brugada-Syndrom, dessen Mortalität in den ersten beiden Jahren nach der Erstmanifestation bei 30% liegt, möglicherweise entscheidend, wenngleich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Daten zur Arrhythmiehäufigkeit bei Mutationsträgern vorliegen.

1.7. Charakteristische EKG Veränderungen

1.7.1. Das Aktionspotential

Das Aktionspotential kardialer Myozyten ist charakterisiert durch einen relativ lang andauernden depolarisierten Zustand. Im Gegensatz zum Aktionspotential von Nervenzellen, das nur wenige Millisekunden andauert, beträgt die Dauer im Herzmuskel einige hundert Millisekunden. Die lange Aktionspotentialdauer ist notwendig, um die Kontraktion des Herzmuskels zu kontrollieren und vorzeitigen Erregungen vorzubeugen. Die Form des Aktionspotentials ist das Ergebnis einer fein abgestimmten Aktivität multipler Ionenströme, die zu verschiedenen Zeitabschnitten aktiviert und inaktiviert werden. Der Aufstrich des Aktionspotentials (Phase 0) wird von einem schnellen Natriumeinwärtsstrom getragen (I_{Na}). Darauf folgt einen frühe

partielle Repolarisation (Phase 1) durch einen transienten Kaliumauswärtsstrom (I_{to1}), im menschlichen Vorhof unter zusätzlicher Beteiligung von einem ultraschnellen Kaliumauswärtsstrom (I_{Kur}) und in manchen Spezies weiterhin durch einen transienten calciumabhängigen Chlorideinwärtsstrom (I_{ClCa} oder I_{to2}). Gleichzeitig erfolgt die Inaktivierung des Natriumeinstroms. Das Ausmaß dieser frühen Repolarisierung beeinflusst den zeitlichen Ablauf empfindlich balancierter spannungsabhängiger Ein- und Auswärtsströme während der Plateauphase (Phase 2) und kontrolliert daher indirekt die Aktionspotentialdauer. Die depolarisierenden Kräfte der Plateauphase schließen neben einem langsam abnehmenden Calciumeinstrom durch L-Typ-Calciumkanäle, der die elektromechanische Kopplung vermittelt, einen nichtinaktivierten Natriumeinstrom (insbesondere in Purkinje-Zellen) ein. Die repolarisierenden Kräfte bilden Kationenauswärtsströme durch mehrere spannungsabhängige Kaliumkanäle (I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks}). Die relative Beteiligung der Ströme I_{Ks} und I_{Kr} an der Repolarisation scheint abhängig von der Herzfrequenz zu sein, wobei die langsamere Komponente I_{Ks} größeren Anteil bei schnellerer Herzfrequenz hat [56]. Die endgültige Repolarisation (Phase 3) beruht auf der zunehmenden Prädominanz der repolarisierenden Ionenflüsse gegenüber den depolarisierenden Strömen. Ein anderer Kaliumstrom (I_{K1}) erhält bzw. moduliert (diastolische Depolarisation) das I_{K1} -Ruhepotential (Phase 4). Der I_{K1} ist ein sogenannter "inward rectifier" Kaliumstrom, der während der Depolarisierung inaktiv ist. Die sequentielle Aktivierung der beinahe an allen Phasen des kardialen Aktionspotentials beteiligten spannungsabhängigen Kaliumkanäle repräsentiert somit ein System zur Kontrolle und Absicherung der Zellrepolarisation. Es besteht eine erhebliche Diversität der Morphologie des Aktionspotentials in verschiedenen Herzarealen und in verschiedene Spezies. Auch zeitlich ist dieses elektrophysiologische Substrat nicht fixiert, sondern verändert sich mit dem Alter durch neurohumorale Einflüsse und Krankheiten. Diese Diversität beruht zu einem großen Teil auf unterschiedlichen Expressionsmustern der verschiedenen Ionenkanäle.

Die normale Erregung des Herzmuskels hängt von der sequentiellen Transmission der Aktionspotentiale ab. Die normale Erregungssequenz des Herzens beginnt mit der spontanen Depolarisation des Sinusknotens gefolgt von der Erregungsausbreitung auf den Vorhof. Nach Leitung der Erregung über den AV-Knoten und das His-Purkinje-System erfolgt letztendlich die annähernd synchrone Depolarisation des Arbeitsmyokards. Verlust der Koordination der elektrischen

Aktivität durch Störungen der Erregungsbildung (gesteigerte oder abnorme Automatie, getriggerte Aktivität) oder der Erregungsleitung (kreisende Erregung, sog. Reentry-Phänomen) kann zu Herzrhythmusstörungen führen. Durch Arrhythmien wiederum kann die kontraktile Effizienz des Herzens und damit die Hämodynamik wie z.B. im Rahmen von ventrikulären Tachyarrhythmien beim Brugada-Syndrom ernsthaft beeinträchtigt werden.

Ein Gewebe ist refraktär, wenn es keine Antwort auf die Applikation eines überschwelligeren Stimulus zeigt. Im Falle der Reentry-Arrhythmien ist die Heterogenität (oder Dispersion) der Refraktärität eine wichtige Determinante. Durch die damit einhergehende Inhomogenität der Erregbarkeit wird die allseitige Ausbreitung der Erregungsfront im Herzen durch Blockade der Erregungsleitung an funktionellen (z.B. ischämisches Myokard) oder anatomischen (z.B. Myokardnarbe) Hindernissen gestört [113]. Zu kreisenden Erregungen kommt es dann, wenn die sich ausbreitende Erregungsfront ein unidirektional blockierendes Areal verzögert von distal erreicht und nach retrograder Leitung wieder auf erregbares Gewebe trifft. Der antiarrhythmische Effekt der Verlängerung der effektiven Refraktärzeit kann über die Wellenlängentheorie kreisender Erregungen erklärt werden [3]. Nach dieser Theorie errechnet sich die Wellenlänge einer Kreiserregung als Produkt aus Leitungsgeschwindigkeit und effektiver Refraktärzeit. Ist die Wellenlänge der kreisenden Erregung kleiner als die anatomisch vorgegebene Kreisbahn, entsteht eine sogenannte „erregbare Lücke“. Fehlt die erregbare Lücke, ist das Auftreten des anatomischen Reentry unwahrscheinlich, da die Kreiserregung blockiert wird. Bei der funktionellen Variante des Reentry besteht keine erregbare Lücke. Hier verläuft die Erregungswelle auf kürzestem Weg um ein funktionell refraktäres Areal und kann es am gegenüberliegenden Pol retrograd durchdringen, sofern das Areal an dieser Stelle wieder erregbar ist. Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit bestimmen beim funktionellen Reentry die Größe der Wellenlänge der Kreiserregung. Insgesamt sind einerseits Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit, andererseits Refraktärzeitverlängerungen die Angriffspunkte antiarrhythmischer Pharmakotherapie zumindest bei Reentry-Arrhythmien. Refraktärzeitverlängerung kann einerseits durch Verminderung repolarisierender Kaliumauswärtsströme durch Kaliumkanalantagonisten [95,101,109] andererseits durch Verlängerung der Erholungszeit von Natriumkanälen durch Natriumkanalantagonisten [92,102] erreicht werden. Natriumkanalblocker können Reentry zusätzlich dadurch verhindern, dass

sie Zonen vorbestehender unidirektionaler Blockade zu Arealen bidirektionaler Blockade konvertieren.

Allerdings stehen den antiarrhythmischen Effekten auch proarrhythmische Wirkungen gegenüber. Natriumkanalblocker begünstigen Reentry-Arrhythmien im Sinne der Wellenlängentheorie durch Leitungsverzögerung. Insbesondere kann das Auftreten von Dispersion der Erregbarkeit gefördert werden, da pathologisch alteriertes Gewebe besonders auf Natriumkanalblockade anspricht [82,98,99]. Dies könnte Mechanismen für die proarrhythmischen Effekte darstellen, welche für Klasse I-Antiarrhythmika nachgewiesen wurden [33]. Bei den Kaliumantagonisten steht die intramural unterschiedlich ausgeprägte, übermäßige Verlängerung der Aktionspotentialdauer im Vordergrund, welche insbesondere in Assoziation mit Bradykardie und/oder Hypokaliämie potentiell proarrhythmisch wirkt. Dies repräsentiert die mögliche Grundlage für „Torsades de pointes“, die unter Therapie mit Klasse 3-Antiarrhythmika beobachtet werden [37,43,94].

Die meisten bisherigen Versuche, Patienten mit Brugada-Syndrom medikamentös antiarrhythmisch zu behandeln, sind gescheitert. Dies lässt vermuten, dass den ventrikulären Tachyarrhythmien beim Brugada-Syndrom kein anatomisches Korrelat mit unidirektionalen Blockierungen und ein einziger Reentry-Kreis zugrunde liegen. Denn dieser würde mit großer Wahrscheinlichkeit einer medikamentösen Therapie gut zugänglich sein. Der polymorphe Charakter der Kammertachykardien und die schnellen Zykluslängen lassen eher auf einen funktionellen Reentry mit wechselndem Austritt in das Myokard, als auf eine einzige Reentry-Schleife schließen. Lediglich Belhassen et al. [14] konnten medikamentöse Therapieerfolge bei Patienten mit Brugada-Syndrom mittels Chinidin erzielen. Hierbei beruht der antiarrhythmische Effekt am ehesten auf der Blockade von I_{to} (s. unten).

1.7.2. Kardiale Kaliumströme

Es sind eine Vielzahl von Kaliumströmen während des Aktionspotentials des Herzens charakterisiert worden (z.B. I_{K1} , I_{to1} , I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks}). Die Differenzierung der einzelnen Kaliumströme erwies sich als schwierig und war teilweise auf verschiedenen physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften aufgebaut. Zwei Typen kardialer spannungsgesteuerter Kaliumströme spielen bestimmte Rollen bei der Repolarisation: sog. „transient-outward“-Ströme und „delayed-rectifier“-Ströme.

Der transient-outward-Kaliumstrom I_{to1} (im Folgenden als I_{to} bezeichnet) weist schnelle Aktivierung und Inaktivierung auf, was sich in der Bezeichnung transient widerspiegelt und zeigt sich für die frühe Repolarisation der Phase 1 mitverantwortlich [105]. Sowohl im menschliche Vorhof [47,100], als auch im Kammermyokard [83,108] wurde I_{to} nachgewiesen, wobei die atriale Stromdichte höher als die im ventrikuläre ist [108]. Regional unterschiedliche Aktionspotential-Konfigurationen scheinen mitunter in den Variationen des I_{to} -Stroms begründet zu sein. Hervorzuheben ist weiterhin seine inhomogene, im Myokard von endokardial nach epikardial ansteigende Dichte, die mit einer epikardial betonten „spike and dome“-Konfiguration des Aktionspotentials einhergeht [7,112]. Diesem Strom scheint im Rahmen des Brugada-Syndroms eine besondere Bedeutung zuzukommen. Es wird vermutete, dass die regional unterschiedliche Verteilung von I_{to} bei Patienten mit Brugada-Syndrom besonders ausgeprägt ist und I_{to} bei diesen Patienten vor allem rechts epikardial besonders stark exprimiert ist. Trotz des bekannten Effektes auf die Aktionspotentialdauer bedürfen die genaue Funktion des I_{to} -Stroms ebenso wie die nachgewiesene Spezies-Unterschiede der I_{to} -Kinetik noch der vollständigen Klärung [49].

Delayed-rectifier-Ströme bestehen aus mehreren Komponenten [12,97]. Charakteristisch ist ihre Aktivierungskinetik, die dem linearen Anstieg des Membranpotentials nach dem Ohm'schen-Gesetz entgegenwirkt und das Membranpotential asymptotisch einem bestimmten Wert annähert. Die Ähnlichkeit diese Verhaltens mit Kennlinien von Gleichrichtern in der Elektrotechnik führte zu der Bezeichnung „rectifier“. „Delayed“ charakterisiert die verzögerte Öffnung der Kaliumkanäle nach einer Zeitspanne von 10 bis maximal 50 ms. Die schnelle Komponente I_{Kr} des verzögert aktivierenden Kaliumauswärtsstroms weist

typischerweise „inward rectification“ auf und ist sensitiv für die Blockade durch Flecainid, Dofetilide und andere Methansulfonanilide [32,97], während die langsam aktivierende Komponente I_{Ks} insensitiv für diese Medikamente ist. Auf dem I_{Kr} lag in den letzten Jahren ein Hauptaugenmerk [35,72]. Nicht zuletzt aufgrund der bei langsamen Herzfrequenzen betont refraktärzeitverlängernden Effekte (sog. „reverse usedependence“ [52]) können Antagonisten dieses Stroms, vor allem in Assoziation mit Bradykardie und/oder Hypokaliämie, proarrhythmische Effekte in Form von "Torsade de Pointes" bewirken [37,44,93]. Ein weiterer zeitabhängiger, hintergründiger Kaliumstrom wurde beschrieben und als I_{Kp} bezeichnet [117]. Schließlich ist die Existenz eines sehr schnell aktivierenden Kaliumstroms (I_{Kur}) in mehreren Spezies einschließlich des Menschen beschrieben worden [13,111]. Der I_{Kur} -Strom zeigt sich im menschlichen Vorhof für die Phase 2 des Aktionspotentials (Plateau) mitverantwortlich [111]. Im humanen Ventrikel konnte ein derartiger Strom bisher nicht nachgewiesen werden [63,66].

1.7.3. Rechtsschenkelblock

Es ist unklar, ob der Rechtsschenkelblock beim Brugada-Syndrom echt ist, oder eine frühe Repolarisierung des rechten Ventrikelperikards repräsentiert. Die fehlende S-Zacke am Ende des Kammerkomplexes in den lateralen Brustwandableitungen spricht gegen einen typischen Rechtsschenkelblock. Dennoch lassen klinische und elektrokardiographische Daten vermuten, dass beide Möglichkeiten existieren. Einige Ekg-Aufzeichnungen zeigen einen Rechtsschenkelblock nach Normalisierung des ST-Segments. Bei diesen Patienten wurde teilweise ein verlängertes HV-Intervall, welches Anomalien des Überleitungssystems unterstützt, gemessen [2]

Andererseits findet man, nachdem die ST-Hebung korrigiert wurde, auch EKG-Aufzeichnungen ohne Rechtsschenkelblock. Zudem zeigen nicht alle Patienten ein verlängertes HV-Intervall. Unter allen 35 Patienten dieser Studie hatten lediglich 6 Patienten ein verlängertes HV-Intervall ($> 60\text{ms}$). Das durchschnittliche Intervall betrug $49 \pm 12\text{ms}$. Unter den Patienten mit supraventrikulären Tachykardien war bei 2 Patienten das HV-Intervall verlängert.

1.8. Zelluläre und ionale Mechanismen

Die zugrundeliegenden Mechanismen des Brugada-Syndroms sind weltweit Gegenstand laufender Untersuchungen. Antzelevitch und Mitarbeiter untersuchten in den vergangenen Jahren in zahlreichen Studien die Mechanismen, die zu unterschiedlichen EKG-Veränderungen führen [5,9,11]. Als Modell verwendeten sie einen perfundierten Streifen Hundemyokard (sog. „wedge preparation“). In diesem Modell geht dem Verlust der Aktionspotentialplateaus oft eine Betonung der initialen Einkerbung des epikardialen Aktionspotentials voraus, die durch den transienten Kaliumauswärtsstrom I_{to} zustande kommt. Dies ist in diesem Modell die Erklärung für die anormal großen J-Wellen, wie sie manchmal vor und nach Kammerflimmern bei Brugada-Patienten beobachtet werden [75]. Die elektrokardiographische J-Welle könnte in der Lage sein, Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung von idiopathischen Kammerflimmern oder dem Brugada-Syndrom zu identifizieren, da sie einen Anhaltspunkt für das Ausmaß des epikardialen Stroms I_{to} gibt.

Die vorhandenen Daten lassen vermuten, dass eine in den rechten Brustwandableitungen der Brugada-Patienten beobachtete ST-Hebung das Ergebnis einer Depression oder eines Verlustes der Aktionspotentialplateaus im rechten Kammerepikard ist [39,41,64,69-71,103,114,115]. Interessanterweise ist eine ST-Hebung bei einigen Nagetieren ein normales EKG-Bild [104]. Diese elektrokardiographische Besonderheit ist das Ergebnis eines wesentlich verkürzten epikardialen Aktionspotentials aufgrund eines stärker als normal ausgeprägten transienten Auswärtsstroms (sog. „transient outward current“ (I_{to}), s.o.). Die pharmakologische Blockade von I_{to} mit 4-Aminopyridin eliminiert die Unterschiede in der verkürzten Repolarisation im Epikard und Myokard der Ratte/Maus und führt zu einem isoelektrischen ST-Segment [15,38,65]. Bei größeren Säugetieren ist ein isoelektrisches ST-Segment aufgrund des Fehlens von Spannungsunterschieden im Aktionspotentialplateau im gesamten Kammermyokard die Norm. Wie bei den Nagetieren ist auch in größeren Säugetieren inklusive des Menschen I_{to} über die gesamte Kammerwand unterschiedlich stark ausgebildet, aber anstatt zur Beendigung der Repolarisierung des Aktionspotentials beizutragen, verursacht dieser Strom eine Steigerung der frühen Repolarisationsphase (Phase 1). Dies ist für die gekerbte oder „spike and dome“-Erscheinung des epikardialen Aktionspotentials verantwortlich (s.o.).

Es wurde mittlerweile berichtet, dass in Ventrikelzellen [7,8,10] bei Hunden [67,68] Katzen [67], Kaninchen [50], Ratten [36] und Menschen eine durch transiente Auswärtsströmung (I_{to}) vermittelte Phase 1 im Epikard wesentlich prominenter als im Endokard ist. Die „spike and dome“-Morphologie des epikardialen Aktionspotentials fehlt bei Neugeborenen und erscheint allmählich in den ersten Lebensmonaten. Beim Hund erreicht es ein Plateau zwischen der 10. und 20. Woche [7,55,86]. Die fortschreitende Entwicklung der Einkerbung des Aktionspotential geschieht parallel zum Auftreten von I_{to} . Altersabhängige Veränderungen in der Manifestation der „spike and dome“-Morphologie wurden für menschliche Vorhofzellen[48], das Purkinje-Gewebe beim Hund [91] und Kammerzellen bei der Ratte [60] beschrieben. Das Ausmaß, um dass sich I_{to2} (eine Kalzium-abhängige Komponente des transienten Auswärtsstromes) zwischen endo-, mitt- (sog. M-Zell Region) und epikardialen Zellen unterscheidet, ist nicht bekannt[118,119]. Anfänglich einem K^+ -Einstrom zugeschrieben, wird von I_{to2} angenommen, weitgehend von einem Kalziumaktivierten Chlorid-Strom (I_{ClCa}) abhängig zu sein [119].

1.9. Elektrophysiologisches Substrat

Patienten mit dem charakteristischen EKG sind, wie bereits ausgeführt, durch schnelle polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien gefährdet. Vor der Episode zeigen diese Patienten in der Regel einen stabilen Sinusrhythmus mit keinerlei Veränderungen des QT-Intervalls. In einigen wenigen Fällen scheint sich die ST-Streckenhebung erst unmittelbar vor der Entstehung der polymorphen Kammertachykardien auszubilden. Brugada et al. [6] beobachteten das Triggern der Arrhythmien nach „kurz-lang-kurz-Zyklen“ in zwei Fällen. Das QT-Interval ist meistens normal, kann aber auch verlängert sein. In der Erstbeschreibung durch Brugada et al. [26] zeigten 3 von 6 Patienten ein $QT_c > 440\text{msec}$. In einer weiteren Studie von Nademanee et al. [80] über Brugada-Patienten in Thailand war das QT_c im Mittel leicht verlängert. Zudem wurden Familien mit (Medikamenten-induzierter) ST-Hebung und QT-Verlängerung beschrieben [16,90].

Das PR-Intervall ist oft verlängert ($>200\text{msec}$) und spiegelt wahrscheinlich das Vorhandensein einer Überleitungsstörung im His-Purkinje-System wieder (HV-

Interval >55msec). Alings und Wilde [2] berichten in ihrer Übersichtsarbeit von einer HV-Verlängerung bei 20 von 21 publizierten Patienten.

Es scheint klar zu sein, dass Patienten mit Brugada Syndrom ein elektrophysiologisches Substrat für ventrikuläre Tachyarrhythmien besitzen. Bei der Mehrzahl der Brugada-Patienten sind polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien im Rahmen invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen durch 2 oder 3 frühzeitige Kammerstimuli auslösbar [25,26,80]. Viele Patienten besitzen zudem ein positives Signal-gemitteltes EKG [53]. Im Vergleich von Patienten mit normalem und anormalem EKG in der Studie von Nademanee et al. [80], konnten bei 93% der Patienten mit Brugada-Syndrom ventrikuläre Tachyarrhythmien ausgelöst werden. In der Kontrollgruppe ohne EKG-Veränderungen waren lediglich 11% auslösbar. Die Patienten mit dem Syndrom wiesen ebenfalls vielfach eine verlängerte His-Purkinje-Überleitungszeit auf. Ob diese Anomalie zum Auftreten von Kammerflimmern beiträgt, ist unklar. Während invasiver elektrophysiologischer Untersuchung war die Sinusknotenfunktion bei der Mehrzahl der Patienten normal. Einige Patienten litten allerdings an manifesten Sinusknotenstörungen und benötigten einen Schrittmacher. 10% der Patienten zeigen nach Angaben von Brugada et al. paroxysmales Vorhofflimmern [20].

1.10. Therapie und Prognose

1.10.1. Therapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es unbekannt, wie man die von der Krankheit betroffenen Personen identifizieren werden kann, die gegenwärtig asymptomatisch sind, in Zukunft aber symptomatisch werden. Basierend auf den Daten von Priori et al. [89] ist nicht nur die Rolle der programmierten Kammerstimulation strittig, sondern auch die Behandlungsstrategie und die Prognose dieser Patienten. In einer Gruppe von 19 Patienten mit einer Vorgeschichte bezüglich Herzstillstand beschrieben Kakishita et al. [57] bei 37% Episoden von Kammerflimmern während einer Verlaufskontrolle über 34.7 ± 19.4 Monaten. Brugada et al. [20,21] berichteten 1998 darüber, dass etwa ein Drittel der Brugada-Patienten trotz des Fehlens jedweder früherer Symptome innerhalb der ersten 2 Jahre der Verlaufskontrolle eine erste polymorphe Kammertachykardie oder Kammerflimmern entwickelt. In einem kürzlich

erschienenen Editorial im European Heart Journal wurde von einem achtprozentigen Risiko berichtet, innerhalb von etwa 3 Jahren ein [22] Ereignis zu erleiden. Im Gegensatz dazu vermuten Priori et al. [89], dass insbesondere asymptomatische Patienten kein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod aufweisen. Unsere Erfahrungen unterstützen die Ergebnisse von Priori et al.. Während einer durchschnittlichen Verlaufskontrolle von 32 Monaten konnten wir nur 4 Patienten mit Episoden an Kammerflimmern identifizieren. 89% aller Patienten und alle asymptomatischen Patienten waren ungeachtet der Ergebnisse der programmierten Kammerstimulation unter der Verlaufskontrolle frei von Symptomen. Dies unterstützt die Hypothese, dass bei asymptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom eine weniger aggressive Therapie gerechtfertigt erscheint

Allen Patienten (n=26) mit verhindertem plötzlichen Herztod, Synkopen und induzierbaren ventrikulären Tachyarrhythmien oder einer positiven Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herztod und induzierbaren ventrikulären Tachyarrhythmien wurde eine ICD-Implantation angeboten. Diese wurde von 2 Patienten (Patient 18, 31) abgelehnt. Der ICD detektierte im Follow-up bei 4 bereits zuvor symptomatischen Patienten (Herzstillstand (n=3); Synkope (n=1)) eine Episode von Kammerflimmern, die mittels Defibrillation terminiert wurde. Einer der Patienten gehörte in die Gruppe der Brugada-Patienten mit supraventrikulären Tachykardien (Patient 5). Es konnten keine Risikofaktoren für ein Rezidiv identifiziert werden. Alle Patienten mit supraventrikulären Tachykardien, die sich einer Modulation des sog. langsamen Leitungsweges des AV-Knotens unterzogen hatten, waren in den Verlaufsuntersuchungen frei von Palpitationen und Tachykardien

Antiarrhythmische Medikamente wie Amiodaron und Beta-Blocker können den plötzlichen Tod bei symptomatischen oder asymptomatischen Patienten nicht verhindern. Die Gentherapie könnte in einigen Jahren eine Therapie darstellen. Die Implantation eines automatischen ICD scheint zum jetzigen Zeitpunkt die einzige erwiesene Therapie darzustellen [6]. In diesem Zusammenhang ist eine Studie von Alings und Wilde [2] interessant. Sie werteten mehrere Studien u.a. im Hinblick auf die eingeschlagenen Therapiemodalitäten aus. Insgesamt wurde bei 75 von 105 Patienten keine medikamentöse Behandlung durchgeführt. Von diesen 75 Patienten wurde 54 Patienten ein ICD implantiert, 21 Patienten wurden keinerlei Therapie unterzogen. Bei 31 (40%) der 75 nicht medikamentös behandelten Patienten kam es unter Verlaufskontrolle zu einem Rezidiv. Während das Kammerflimmern bei der

ICD-Gruppe erfolgreich beendet werden konnte (n=23) kam es durch die Rezidive bei den unbehandelten Patienten (n=8) zu sieben Todesfällen. Auch diese Studie zeigt die Therapienotwendigkeit, insbesondere der ICD-Implantation auf.

1.10.2. Prognose

Dieses Syndrom hat unbehandelt eine sehr schlechte Prognose. Bis zu einem Drittel der Patienten mit Synkopen oder Reanimationsereignis entwickeln innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv an polymorphen Kammertachykardien [21]. Die Prognose asymptomatischer Patienten mit typischem EKG ist derzeit nicht endgültig geklärt.

Die Bewertung der Prognose europäischer Brugada-Patienten ist praktisch deckungsgleich mit der bei SUDS-Patienten in Thailand. Der kumulative Anteil an Kammerflimmern oder Herzstillstand erreicht ungefähr 60% innerhalb eines Jahres, 40% der Patienten wären unbehandelt wahrscheinlich gestorben [6].

Andererseits treten größere Schwierigkeiten bei der Behandlung asymptomatischer Patienten auf. Unter den 6 Patienten, die während einer Studie von Brugada et al. starben [21], waren 4 Patienten familiär vorbelastet. Bei den anderen beiden Patienten handelte es sich aber um sporadische Fälle. Auch die Daten der elektrophysiologischen Untersuchung konnten nicht helfen, die Prognose vorherzusagen. Gegenwärtig glauben Brugada et al. [6], vier verschiedene Patientengruppen unterscheiden zu können:

In die erste Gruppe gehören symptomatische Brugada-Patienten, die eine Implantation eines ICD benötigen. Patienten mit transienter Normalisierung des EKGs während der Verlaufskontrolle weisen im Vergleich zu Patienten mit ständig abnormalem EKG eine bessere Prognose auf (persönliche Mitteilung Dr. Pedro Brugada).

Die zweite Gruppe besteht aus asymptomatischen Patienten mit einer Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herztod, verlängertem HV-Intervall und auslösbaren ventrikulären Tachyarrhythmien, die ebenfalls eine Implantation eines ICD benötigen.

Die dritte Gruppe ist die der asymptomatischen Personen ohne Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herztod, aber mit induzierbaren

polymorphen ventrikulären Tachyarrhythmien. Auch hier besteht die Indikation zur ICD-Implantation.

In der letzten Gruppe sind asymptomatische Patienten ohne Familienanamnese und ohne Auslösbarkeit von Kammerarrhythmien zusammengefasst, die nicht behandelt, aber einem sorgfältigen Follow-up zur Erkennung potentieller Symptome von Arrhythmien unterzogen werden sollten.

Man muss allerdings betonen, dass diese Empfehlungen sich aufgrund neuerer Daten in der Zukunft schnell ändern können.

1.11. Ziele der vorliegenden Arbeit

Die Angaben zur Inzidenz induzierbarer ventrikulärer Tachyarrhythmien beim Brugada-Syndrom schwanken. Dies liegt nicht zuletzt an in den multizentrischen Studien verwendeten unterschiedlichen Stimulationsprotokollen. Teilweise wurde z.B. lediglich an einem ventrikulären Ort, teilweise wurde mit, in anderen Studien wiederum ohne drei vorzeitige Extrastimuli stimuliert. Deshalb war es Ziel der vorliegenden Arbeit, prospektiv unter Verwendung eines einheitlichen Stimulationsprotokolls, die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien beim Brugada-Syndrom zu untersuchen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob Patienten mit Brugada Syndrom ebenfalls klinische und/oder induzierbare supraventrikuläre Tachykardien aufweisen. Es gibt Anzeichen, dass bei 10% der Patienten mit Brugada-Syndrom paroxysmales Vorhofflimmern [20] auftritt. Ein Zusammenhang mit anderen supraventrikulären Tachykardien wurde allerdings bisher nicht beschrieben.

2. Methodik und Ergebnisse

2.1. Methodik

Zwischen Januar 1995 und Dezember 2000 wurde in der Klinik und Poliklinik –Innere Medizin C- des Universitätsklinikums Münster bei 35 Patienten (25 Männer, 71%) das Brugada-Syndrom diagnostiziert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Brugada-Patienten, SCD: plötzlicher Herztod	
Anzahl an Patienten	n=35
Männer	n=25
Anamnese	
überlebter SCD	n=12
Synkope	n=14
asymptomatisch	n= 9
Familienanamnese	
SCD	n= 7
Synkope	n= 6
Untersuchung von SCN5A	n=31
Mutationen	n= 3
Supraventrikuläre Stimulation	n=35
HV-Interval (median/ms)	49±12
SVT Induktion (Tabelle 2)	n=10
Ventrikuläre Stimulation	
VT/VF-Induktion	n=24
2 Extrastimuli	n=15
3 Extrastimuli	n= 9
Therapie	
ICD	n=26
Follow-up/Monate	32±12
VF im Follow-up	n= 3

Eine strukturelle Herzerkrankung wurde bei allen Patienten nach ausführlicher Abklärung, inklusive Echokardiographie (n=35), Koronarangiographie (n=28), rechts- (n=24) und linksventrikulärer Angiographie (n=28), sowie Magnetresonanztomographie (n=20) ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 47±12 Jahre, das Alter der Patienten lag zwischen 28 und 66 Jahren. Das Patientenkollektiv wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit in drei Gruppen unterteilt, wobei die Einordnung in die jeweiligen Gruppen nach

anamnestischen Kriterien erfolgte. Dabei hatten 12 Patienten anamnestisch einen überlebten plötzlichen Herztod (Gruppe A), 14 Patienten hatten eine oder mehrere Synkopen erlitten (Gruppe B) und 9 Patienten waren asymptomatisch (Gruppe C). Letztere wurden aufgrund der charakteristischen EKG Veränderungen diagnostiziert (s. Tabellen 3-5).

Tabelle 3: Klinische und elektrophysiologische Charakteristika der Brugada-Patienten mit früherem **Herzstillstand** (Gruppe A)

Pat. Nr.	Sex/Alter (Jahre)	FA-Anamnese	SCN5A	Dok. Arrhy.	HV (ms)	Induktion		Therapie/ Follow up
						VT	Induktionsmodus (ms)	
1	m/62	0	0	VF	50	VF	RVA (500/230/210/200) RVA (500/230/170/230)	ICD/53
2	m/40	0	nd	VF	55	VF	RVO (500/220/190)	ICD/36
3	m/31	0	nd	VF	0/45	VF	RVO (500/210/160/160) RVO (500/220/200/200)	ICD/39
4	m/34	0	0	VF	40	VF	RVA (430/220/240) RVA (500/230/170/220)	ICD/65
5	m/37	Schwester Pat. 32	0	VF	35	VF	RVA (500/240/190/170) RVO (500/210/160)	ICD/15
6	m/54	0	0	VF	60	VF	RVA (500/230/190/180)	ICD/57
7	m/56	0	0	VF	35	0	0	ICD/54
8	m/34	SCD Onkel Großvater	-	na VT	60	VF	RVA (330/200/200) RVA (500/230/210/200)	ICD/24
9	m/59	0	0	VF	50	naVT	0	ICD/36
10	w/66	0	0	VF	50	VF	RVA (500/230/200/170)	ICD/20
11	m/32	0	0	VF	40	VF	RVO (370/210/170) RVO (370/210/190)	ICD/38
12	m/40	0	0	VF	55	VF	RVA(430/230/180)	ICD/81

Pat.-Nr.: Patienten-Nummer; FA: Familienanamnese, Dok.Arrhy.: dokumentierte Arrhythmie; SCD: plötzlicher Herztod; na VT/VF: nicht-anhaltende Kammer-tachykardie/Kammerflimmern; RVO/A: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt/-Spitze; nd: nicht durchgeführt; ICD: implantierbarer Kardioverter Defibrillator. Follow-up nach ICD-Implantation in Monaten; Fett: ICD-Schock im Follow-up.

Tabelle 4: Klinische und elektrophysiologische Charakteristika von Brugada-Patienten mit früheren **Synkopen** (Gruppe **B**)

Pat. Nr.	Sex/Alter (Jahre)	FA-Anamnese	SCN5A	Dok. Arrhy.	HV (ms)	Induktion		Therapie/ Follow-up
						VT	Induktionsmodus (ms)	
13	m/65	Synkope Vater Pat. 24	pos	naVT	70	naVT	0	0
14	m/58	Vater Pat. 15	0	naVT	60	VF	RVO (500/220/180/180) RVO (500/240/210/190)	ICD/12
15	m/33	Sohn Pat. 14	0	0	85	VF	RVO (500/220/180/180)	ICD/10
16	m/35	0	pos	0	40	VF	RVA (500/220/200)	ICD/31
17	w/52	Tante Synkope	0	SVT	45	VF	RVO (500/190/170)	ICD/18
18	m/31	0	nd	0	65	VF	RVO (370/180/200) RVO (500/210/170/220)	lehnte ICD ab
19	w/46	Schwester 33	nd	0	50	naVT	0	ICD/29
20	m/56	0	0	0	55	VF	RVA (500/260/210/160)	ICD/34
21	w/59	0	0	naVT	40	0	0	0
22	w/50	Vater SCD, Schwester Synkope	0	0	50	0	0	ICD/29
23	m/62	0	0	naVT	35	VF	RVO (330/200/170)	ICD/46
24	w/28	Tochter Pat. 13	pos	SVT	?	VF	RVO (300/280/160) RVO (500/230/200/200)	ICD/16
25	w/58	Mutter/ Bruder Synkope	0	0	50	0	0	Event Recorder
26	w/60	0	0	naVT	50	0	0	ICD/39

Pat.-Nr.: Patienten-Nummer; FA: Familienanamnese, Dok.Arrhy.: dokumentierte Arrhythmie; SCD: plötzlicher Herztod; na VT/VF: nicht-anhaltende Kammertachykardie/Kammerflimmern; SVT: supraventrikuläre Tachykardie; RVO/A: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt/-Spitze; nd: nicht durchgeführt; ICD: implantierbarer Kardioverter Defibrillator, Follow-up nach ICD-Implantation in Monaten; Fett: ICD-Schock im Follow-up.

Tabelle 5: Klinische und elektrophysiologische Charakteristika der **asymptomatischen Patienten** mit Brugada-Syndrom (Gruppe C)

Pat. Nr.	Sex/Alter (Jahre)	FA-Anamnese	SCN5A	Dok. Arrhy.	HV (ms)	VT	Induktion Induktionsmodus (ms)	Therapie/ Follow-up
27	m/51	0	0	0	50	VF	RVA 370/220/230 RVA 370/200/170	ICD/19
28	m/40	SCD Onkel	0	0	50	VT	0	0
29	m/54	-	-	-	60	VF	RVA (500/230/170/170) RVA (500/230/170/170)	ICD/17
30	m/34	Synkope-Schwester	0	0	40	0	0	0
31	m/46	SCD Vater 2 Brüder	0	0	30	VF	RVO 500/190/140/150	lehnte ICD ab
32	w/32	Schwester von Pat. 5	0	0	0	0	0	0
33	w/50	Schwester Pat. 19	0	SVT	40	VF	RVA 500/200/170/180 RVO 500/210/180	ICD/17
34	m/57	SCD Onkel	0	SVT	50	VF	RVA (370/210/180) RVA (370/210/160)	ICD/6
35	m/61	0	0	ns VT	60	VF	RVA 330/210/18 RVA 500/260/220/200	ICD/13

Pat.-Nr.: Patienten-Nummer; FA: Familienanamnese, Dok.Arrhy.: dokumentierte Arrhythmie; SCD: plötzlicher Herztod; SVT/VT/VF: supraventrikuläre/ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern; RVO/A = rechtsventrikulärer Ausflußtrakt/Spitze; nd = nicht durchgeführt; na = nicht anhaltend; ICD = implantierbarer Kardioverter Defibrillator. Follow-up Daten in Monaten nach ICD-Implantation.

2.2. Familien- und Eigenanamnese

Die Anamnese aller 35 Patienten war vor der ersten klinischen Präsentation unauffällig. Sechs Patienten (Patienten 17, 18, 24, 32-34) hatten Palpitationen. Bei vier Patienten (Patienten 17, 24, 33, 34) war eine regelmäßige supraventrikuläre Tachykardie aufgezeichnet worden. Bei 26 Patienten (18 Männer) war die Erstmanifestation des Brugada-Syndroms ein überlebter plötzlicher Herztod oder eine Synkope. Neun Patienten (7 Männer) waren asymptomatisch. Bei letzteren wurde die Diagnose aufgrund typischer EKG-Veränderungen durch ihren Hausarzt (n=3, Patienten 27, 29, 35), einer positiven Familienanamnese (n=5, Patienten 28, 30-34) und/oder Palpitationen (n=2, Patienten 34, 35) gestellt. Bis auf die Patienten 14 und 24 (Vater und Tochter), die Patienten 5 und 32 (Bruder und Schwester), sowie die Patienten 19 und 33 (Schwestern) waren die Patienten nicht miteinander verwandt.

Fünfzehn (43%) Patienten wiesen eine positive Familienanamnese bezüglich eines plötzlichen Herztods und/oder Synkopen auf (Patienten 5, 8, 13-15, 17, 22, 24, 25, 28, 30-34). Patient 5 hatte eine Schwester (Patient 32) mit rezidivierenden Synkopen. Sowohl ein Onkel, als auch ein Großvater von Patient 8 war an plötzlichem Herztod gestorben. Patient 13 hatte in der Vorgeschichte rezidivierende Synkopen und Herzrasen. Er war der Vater von Patient 24 (Abbildung 6). Die Patienten 14 und 15 waren, wie bereits erwähnt Vater und Sohn, und wiesen anamnestisch Synkopen auf. Patient 14 litt zudem an Herzrasen und Schwindel. Die Tante von Patientin 17 hatte Synkopen erlitten, eine Tante war im Alter von 42 Jahren plötzlich verstorben. Bei Patient 22 war der Vater an plötzlichem Herztod gestorben, eine Tante hatte Synkopen. In der Familie von Patient 25 hatten die Mutter und ein Bruder Synkopen erlitten. Der Onkel von Patient 28 war an plötzlichem Herztod gestorben. Bei der Schwester von Patient 30 war es ebenfalls zu Synkopen gekommen. Patient 31 war ein türkischer Patient mit einem für das Brugada-Syndrom typischem EKG, aber keinem klinischen Ereignis. Er hatte zwei Brüder, die plötzlich im Alter von 48 und 52 in der Türkei gestorben waren, sein Vater war ebenfalls plötzlich gestorben. Von seinem Vater und seinen Brüdern war kein EKG erhältlich. Patientin 32 stellte sich aufgrund ihres kurz vorher als Brugada-Patienten diagnostizierten Bruders (Patient 5) vor. Patientin 33 (Abbildungen 3, 9) stellte sich wegen Palpitationen und einer positiven Familienanamnese bezüglich des

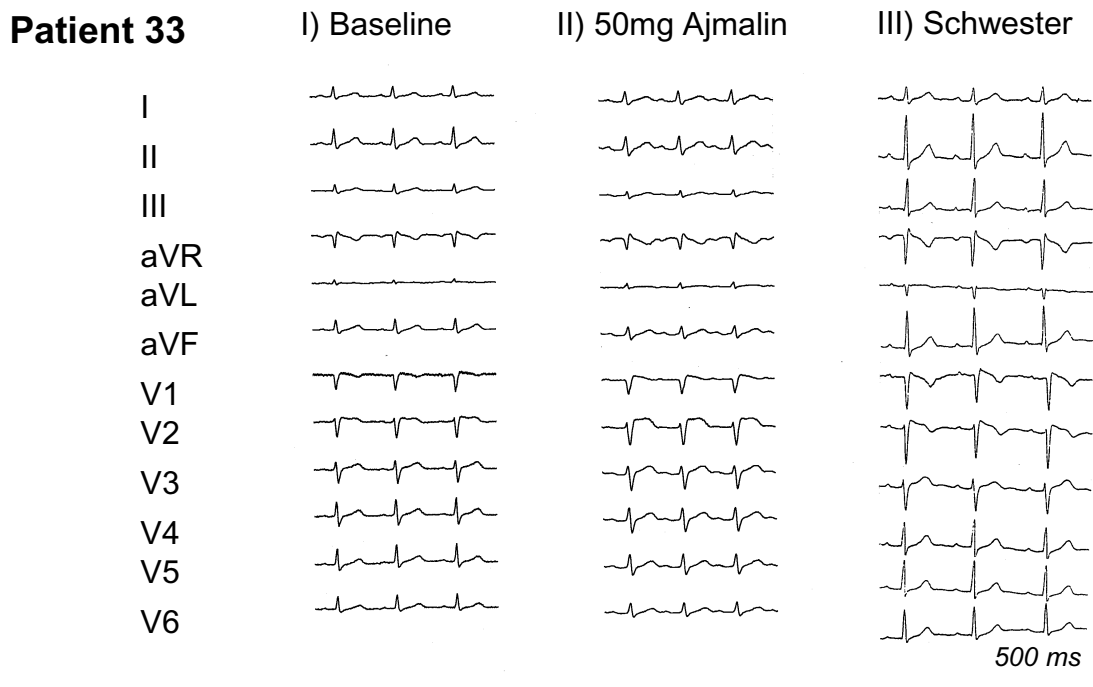


Abbildung 3: EKG von Patient 33 während Sinusrhythmus unter Ruhebedingungen (I) und nach Gabe von 50 mg Ajmalin (II). Ihre Schwester (Patient 19, III, EKG unter Medikation) wurde als Brugada-Patientin mit induzierbaren ventrikulären Tachykardien und einer Vorgeschichte bezüglich Herzstillstandes aufgrund von Kammerflimmern diagnostiziert

Brugada-Syndroms vor. Bei ihrer Schwester (Patient 19) war das Brugada-Syndrom (charakteristische EKG-Aufzeichnung (Abb. 3), verhinderter plötzlicher Herztod und induzierbare schnelle Kammertachykardien) diagnostiziert worden. Patient 34 hatte einen Onkel, der an plötzlichem Herztod gestorben war.

2.3. Genetische Testung

Alle bis auf 4 der 35 Patienten, die diese Untersuchung ablehnten (Patienten 2, 3, 18, 19), waren auf Mutationen des Natriumkanal-Gens SCN5A untersucht worden. Nur bei 3 Patienten (9%, Patient 13, 16, 24) wurden Mutationen auf SCN5A festgestellt (Tabelle 2). Die Patienten 13 und 24 waren verwandt. Patient 24 (Abb. 6) hatte eine heterogene 2-Basenpaar-Deletion auf SCN5A. Diese Mutation wurde ebenfalls bei ihrem Vater (Patient 13, Abb. 4), nicht aber bei anderen Familienmitgliedern oder in einer Kontrollgruppe von 100 nicht verwandten und gesunden Menschen gefunden.

Patient 13

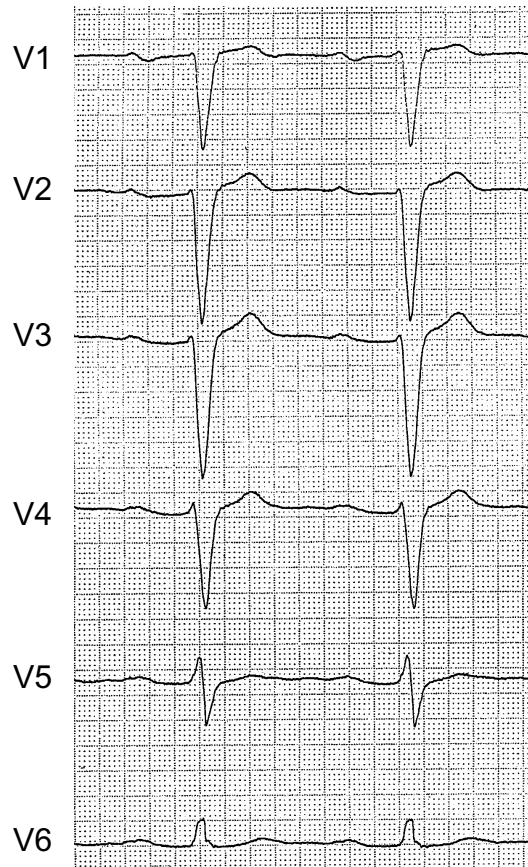


Abbildung 4: Ruhe-EKG von Patient 13.

2.4. Ergebnisse der programmierten Vorhofstimulation

Bei allen Patienten wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte bei nüchternem Patienten, ohne Medikation und Sedierung, nachdem eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag.

Multipolare Katheter wurden über Katheterschleusen in die V. femoralis eingeführt und unter röntgenologischer Kontrolle im rechten Vorhof, der His-Bündel-Region und der rechten Ventrikelspitze oder dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt platziert. Das Stimulationsprotokoll bestand aus inkrementaler und programmierter Vorhofstimulation mit einem Extrastimulus.

Patient 31

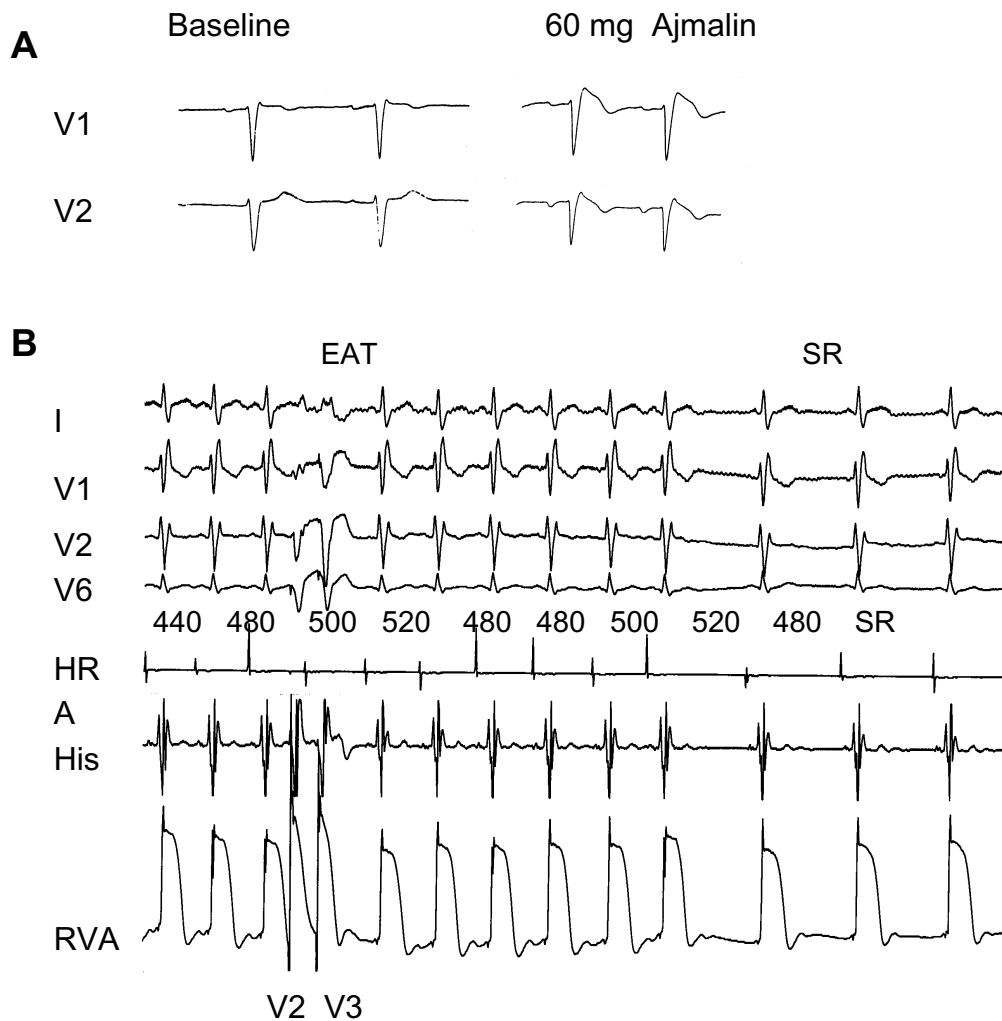


Abbildung 5: A) EKG von Patient 31 unter Ruhebedingungen und nach Gabe von 60 mg Ajmalin. B) Terminierung einer mittels programmierter atrialer Stimulation auslösbarer atrialen Tachykardie. Mittels 2 ventrikulärer Extrasystolen Nachweis einer Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer. HRA: Katheter im hohen rechten Atrium. HIS: Katheter am AV-Knoten. RVA: Katheter in der Spitze des rechten Ventrikels.

Bei 10 der insgesamt 35 Patienten (Patienten 3, 5, 7, 17, 18, 24, 25, 31, 33, 34, Tabelle 6), waren im Rahmen der programmierten Vorhofstimulation zusätzlich zum Brugada-Syndrom supraventrikuläre Tachykardien auslösbar. Sieben dieser 10 Patienten hatten eine positive Familienanamnese bezüglich eines plötzlichen Herztods (Patienten 3, 5, 7) oder Synkopen (Patienten 17, 18, 24, 25). Drei Patienten waren asymptomatisch (Patienten 31, 33, 34). Letztere wurden aufgrund des charakteristischen EKG-Bildes in Kombination mit einer positiven Familienanamnese oder aufgrund von rezidivierenden Episoden von Herzrasen vorgestellt (s.o.). In Übereinstimmung mit der gesamten Gruppe von 35 Brugada-Patienten übertraf die Anzahl der Männer (n=6) die der Frauen. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten

Synkope oder des ersten Herzstillstandes variierte von 28 bis zu 52 Jahren und betrug im Mittel 43 ± 12 Jahre. Alle Patienten mit supraventrikulären Tachykardien hatten Sinusrhythmus mit normalen PR- (außer Patientin 24, die einen AV-Block ersten Grades aufwies; PR 0.26 s; Abbildung 6), sowie normalen QRS- und QT-(QTC) Zeiten.

Keiner der Patienten hatte eine abnorme Sinusknotenerholungszeit. Unter den Brugada-Patienten mit supraventrikulären Tachykardien zeigten 2 Patienten (Patient 18, 24) ein verlängertes HV-Intervall (Tabelle 4). Einer der beiden (Patient 18) hatte während der elektrophysiologischen Untersuchung paroxysmales Vorhofflimmern alternierend mit Sinusrhythmus. Unter allen 35 Patienten mit Brugada-Syndrom hatten insgesamt lediglich 8 Patienten (Patient 6, 8, 13, 14, 15, 18, 29, 35) ein verlängertes HV-Intervall (>60 ms), das durchschnittliche HV-Intervall betrug 49 ± 12 ms.

Patient 24

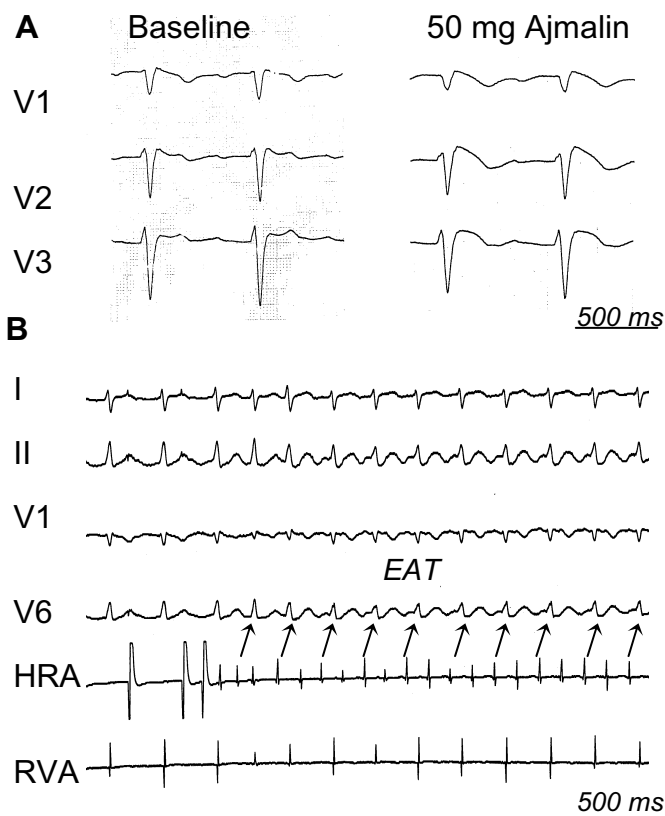


Abbildung 6: A) EKG von Patient 24 während Sinusrhythmus unter Ruhebedingungen und nach Gabe von 50 mg Ajmalin. Bei dieser Patientin wurde eine Mutation auf SCN5A festgestellt. Beachte den AV-Block 1. Grades. B) Induktion einer anhaltenden atrialen Tachykardie mit 2:1 Überleitung zur Kammer mittels programmierter atrialer Stimulation vom hohen rechten Vorhof (HRA).

Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Brugada-Patienten mit SVT

Patienten Nr.	Sex/Alter (Jahre)	Klinische Präsentation			Pos Familien- anamnese	Dokumentierte Arrhythmien	HV- Intervall	Induz. Induktion VT		Therapie (Follow-up)
		Palpitationen	Synkope	SCD				SVT	(Anzahl Stimuli)	
3	m/30	0	0	+	0	VF	0/50	WPW	3	ICD/39
5	m/37	0	0	+	+(Synkope)	VF	50	AVNRT	3	ICD/15
7	m/56	0	0	+	0	VF	50	AVRT nicht induz.		ICD/54
17	f/52	+	+	0	+(SCD)	SVT/VF	45	AVNRT/EAT	2	ICD/18
18	m/31	+	+	0	0	AF	70	AF	2	lehnte ICD ab
24	f/28	+	+(2x)	0	+(Synkope)	SVT/VES	60 (AV I)	EAT	2	ICD/16
25	w/58	0	+	0	+(Synkope)	0	50	AVNRT	0	Event-Recorder 6
31	m/46	0	0	0	+(SCD)	0	30	AVNRT	3	lehnte ICD ab
33	w/50	+	0	0	+(SCD)	SVT	40	AVNRT	2	ICD/17
34	m/57	+	0	0	+(SCD)	SVT	35	AVNRT	2	ICD/6

SCD: verhinderter plötzlicher Herztod; SVT = supraventrikuläre Tachykardien; VES = ventrikuläre Extrasystole; AV I: AV-Block 1. Grades; EAT: ektopische Vorhoftachykardie; AVNRT: AV-Knoten-Reentry-Tachykardie; AVRT: atrio-ventrikuläre Reentry-Tachykardie; AF: Vorhofflimmern; VT/F: ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern

Die medizinische Vorgeschichte der Brugada-Patienten mit supraventrikulären Tachykardien war vor der ersten klinischen Manifestation unauffällig. Fünf Patienten (Patient 17, 18, 24, 33, 34) hatten Palpitationen. Bei 4 Patienten (17, 24, 33, 34) waren supraventrikuläre Tachykardien vor der Diagnose des Brugada-Syndroms dokumentiert worden.

Bei den Patienten 18 (Abb. 7) und 25 (Abb. 8) war eine Synkope ohne Prodromi die erste Manifestation der Krankheit. Bei den Patienten 3, 5 und 7 war ein Herzstillstand ohne dokumentiertes Kammerflimmern die Erstmanifestation. Bei sieben Patienten gab es eine positive Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herztod (Patient 17, 31, 33, 34) oder Synkopen (Patient 5, 24, 25). Es waren keine besonderen Trigger für Synkopen oder plötzlichen Herztod aus der klinischen Vorgeschichte identifizierbar. Bei allen Patienten traten die Synkopen oder der Herzstillstand in Ruhe auf. Die Serumelektrolyte nach

Patient 18

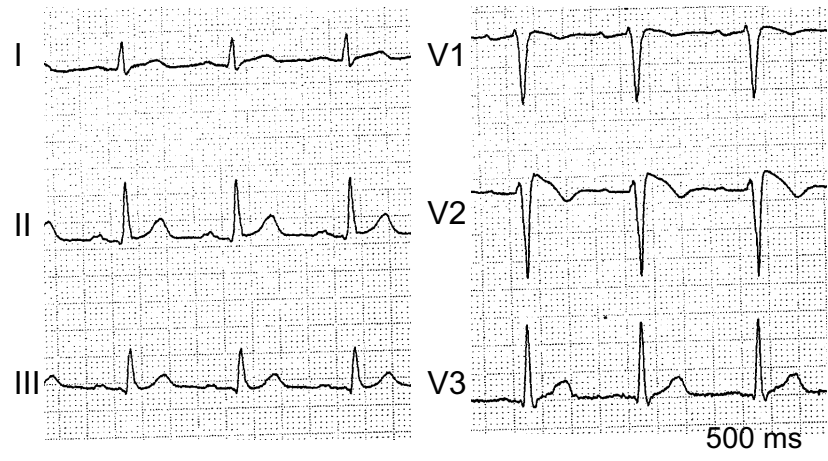


Abbildung 7: Ruhe-EKG von Patient 18

Patient 25

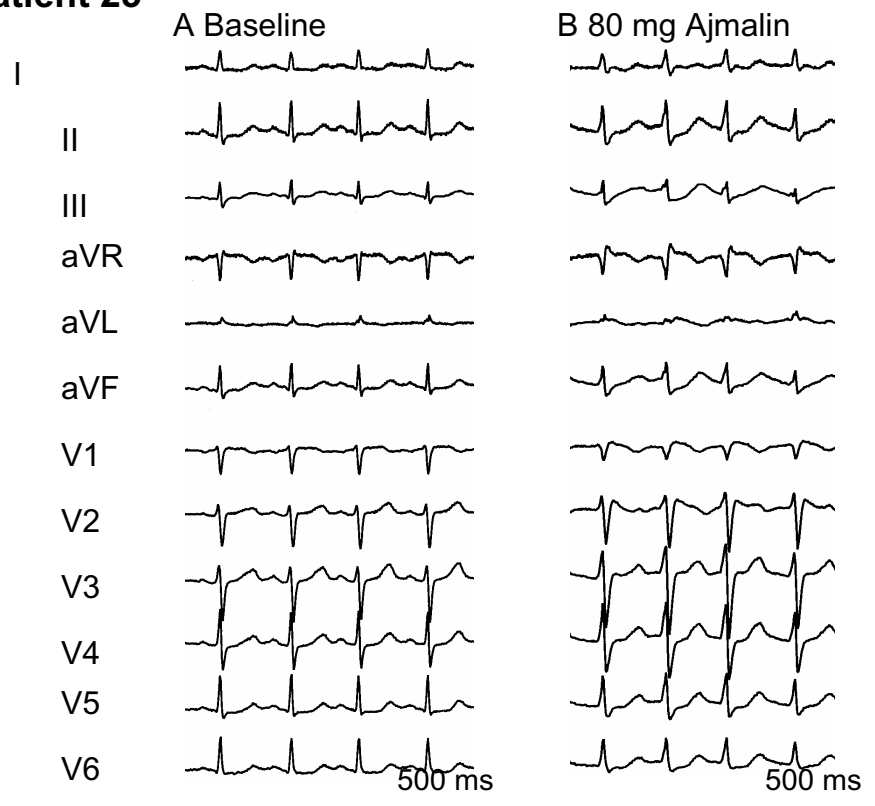


Abbildung 8: EKG von Patient 25 unter Ruhebedingungen (A) und nach Gabe von 80 mg Ajmalin (B).

Synkope/Herzstillstand lagen in 4 Fällen vor und waren alle normwertig. Keiner der Patienten stand zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung, der Synkope oder des abortiven plötzlichen Herztodes unter einer Medikation. Aus der klinischen Vorgeschichte konnte kein Unterschied zwischen den Brugada-Patienten mit und ohne supraventrikuläre Tachykardien herausgefunden werden

Bei fünf Patienten (Patient 5, 17, 25, 31, 33) war durch Vorhofstimulation mit einem Extrastimulus eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie einfach und reproduzierbar auslösbar. Die Patienten 17 (Abbildungen 10, 14), 33 (Abbildungen 3, 9) und 25 (Abbildung 8) bemerkten die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie als ein häufiges klinisches Problem, so dass ebenfalls eine Modulation des sog. langsamen

Patient 33

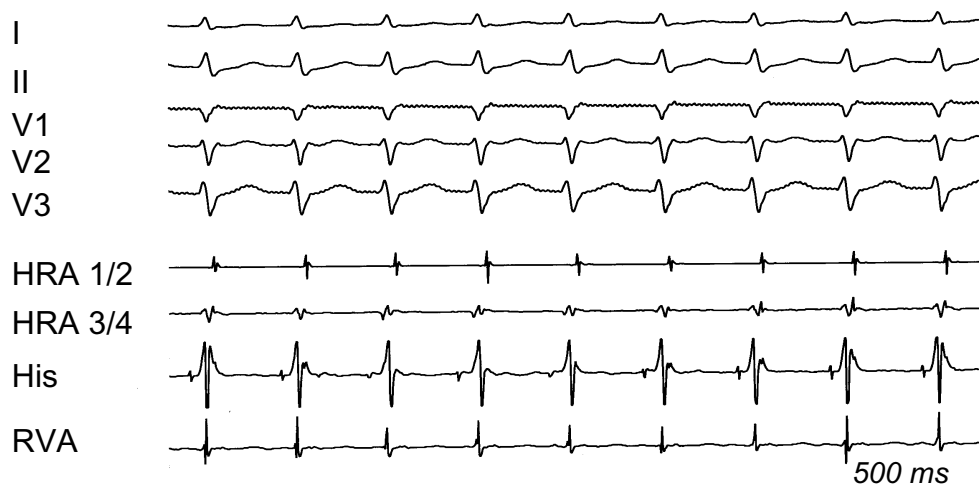


Abbildung 9: AV-Knoten-Reentry-Tachykardie bei Patient 33.

Leitungsweges des AV-Knotens durchgeführt wurde. Abbildung 9 zeigt ein typisches Beispiel einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom (Patient 33). Während der programmierten Vorhofstimulation zeigten alle Patienten mit AV-Knoten-Reentry-Tachykardie eine duale AV-Knoten-Physiologie mit einem plötzlichen Sprung ($>50\text{ms}$) in der AV-Knoten-Überleitungszeit im Rahmen der programmierten Vorhofstimulation.

Zwei der Patienten (Patienten 17 und 24 (Abbildung 6)) hatten klinisch dokumentierte und induzierbare Episoden atrialer Tachykardien (eine davon zusätzlich zu einer AVNRT, Patient 17, Abbildung 10). Ein Patient (Patient 18) zeigte paroxysmales Vorhofflimmern abwechselnd mit Sinusrhythmus.

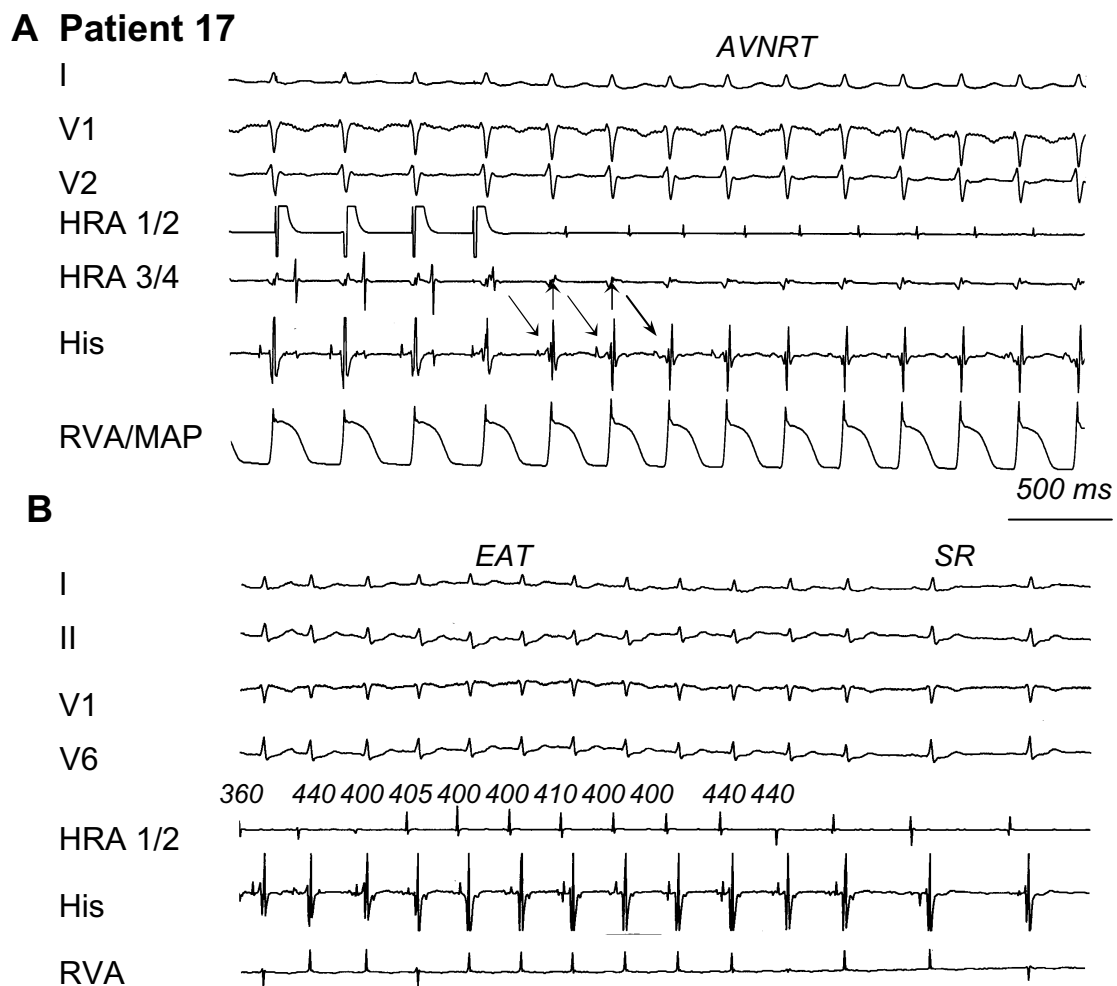


Abbildung 10: (A) Programmierte Vorhofstimulation bei Patient 17 mit Induktion einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie. Pfeile zeigen antero- und retrograde AV-Knoten-Überleitung. (B) Beendigung einer ektopischen Vorhofftachykardie (EAT) mit einer Vorhof-Zykluslänge zwischen 360 und 440 ms beim gleichen Patienten.

Ein Patient hatte ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom (Patient 3, Abbildung 11) und wies anamnestisch einen verhinderten plötzlichen Herztod auf [42]. Im Rahmen der Vorhofstimulation wurde ein frühzeitiger Block in der rechtsseitigen Leitungsbahn bei einer Zykluslänge von 590 ms festgestellt (Abbildung 14). Deshalb wurde die Leitungsbahn als Grund für den Herzstillstand, der wahrscheinlich aufgrund von Kammerflimmern bedingt durch das Brugada-Syndrom aufgetreten war, ausgeschlossen. Schließlich fand sich bei Patient 7 eine ausschließlich retrograd leitende akzessorische Leitungsbahn (Abbildung 12).

Patient 3

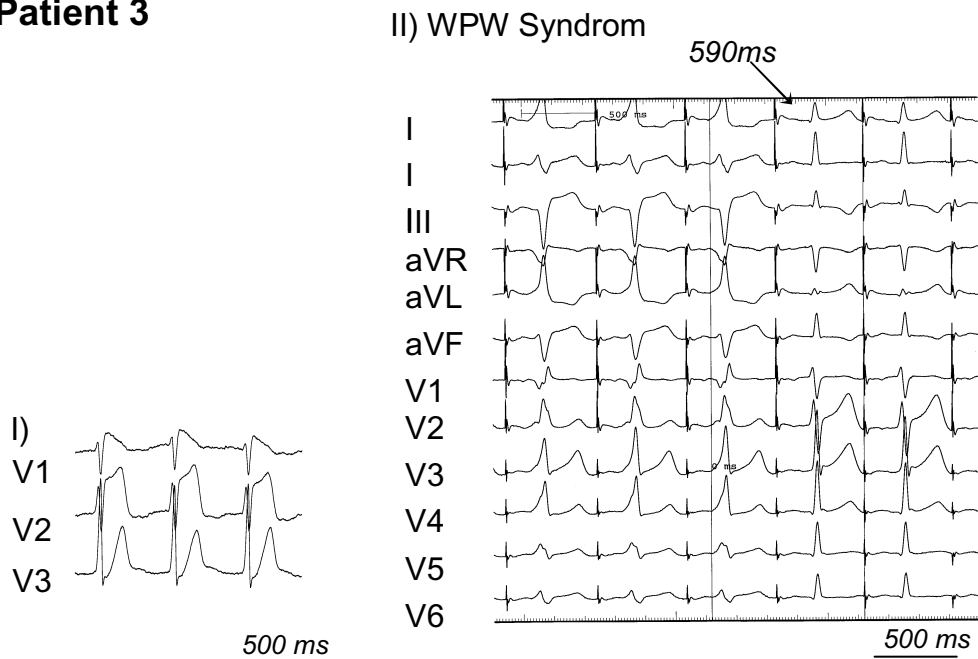


Abbildung 11: EKG von Patient 3 mit Vorgeschichte bezüglich Herzstillstand und WPW-Syndrom. (I) Der Patient zeigte einen intermittierenden Rechtsschenkelblock mit ST-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen, der durch Ajmalin i.v. demaskiert werden konnte. (II) Während programmierter Vorhofstimulation kam es zu einem frühen Block der akzessorischen Leitungsbahn bei einer Zykluslänge von 590 ms (Pfeil).

Insgesamt wurden bei sieben Patienten (20%) supraventrikuläre Tachykardien als klinische Tachykardie erkannt. Die Auslösbarkeit supraventrikulärer Tachykardien unterschied nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit Brugada- Syndrom: Gruppe A: n=3, 25%; Gruppe B n= 4, 29%, Gruppe C, n=3, 33%.

Patient 7

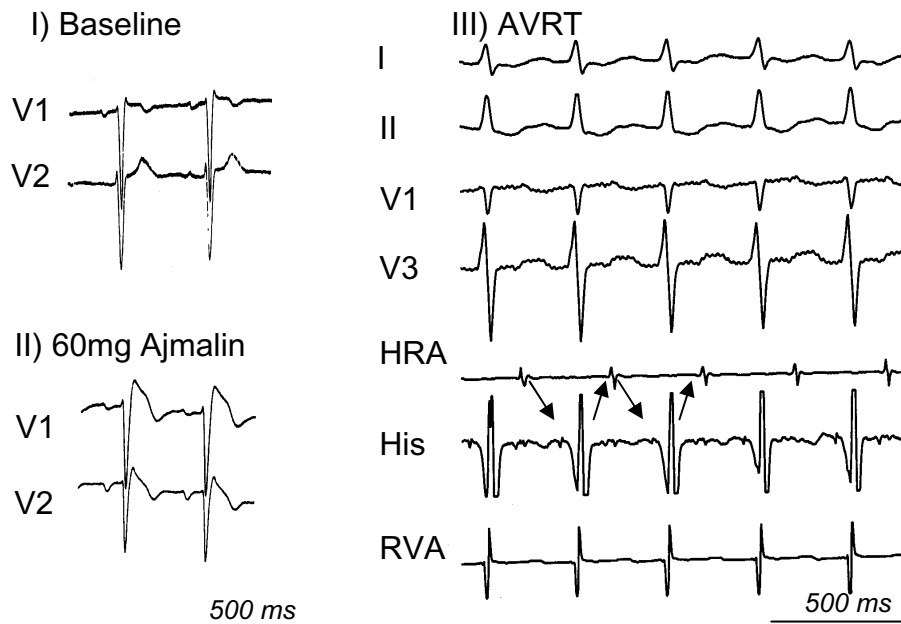


Abbildung 12: EKG von Patient 7 mit einer retrograd leitenden linksposterioren akzessorischen Leitungsbahn. Die Ableitungen (I) während Sinusrhythmus zur Baseline und (II) in der Gegenwart von 60 mg Ajmalin. (III) AV-Knoten-Reentry-Tachykardie. Pfeile zeigen die Reentryschleife

2.5. Genetische Testung der Patienten mit supraventrikulären Tachykardien

Acht Patienten mit SVT (Patient 5, 7, 17, 24, 25, 31, 33, 34, die verbleibenden beiden Patienten lehnten einen Gentest ab) wurden auf Mutationen untersucht. Ein Patient (Patient 24, Abbildung 6) wies eine Mutation des den Natriumkanal kodierenden Gens SCN5A auf. Diese Mutation wurde ebenfalls bei ihrem Vater, nicht jedoch bei anderen Familienmitgliedern oder in einer Kontrollgruppe von 100 nicht verwandten, gesunden Individuen gefunden. Interessanterweise zeigte der Vater (Patient 13, Abbildung 4) trotz des gleichen Genotyps im Gegensatz zu seiner Tochter (Patient 24) keine Auslösbarkeit von Kammertachykardien oder Kammerflimmern während programmierter Ventrikelstimulation.

2.6. Ergebnisse der programmierten Kammerstimulation

Das Stimulationsprotokoll bestand aus programmierter Ventrikelstimulation über die rechtsventrikuläre Spitze und den rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei vier verschiedenen Zykluslängen (500, 430, 370, 330 ms) mit bis zu drei vorzeitigen Extrastimuli. Der Endpunkt der programmierten Ventrikelstimulation war die reproduzierbare Induktion anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien (definiert als eine ventrikuläre Tachykardie, die länger als 30 Sekunden anhält) oder Kammerflimmerns. Die Reproduzierbarkeit wurde nicht überprüft, falls die Katheter nach der Defibrillation unsteril waren (n= 3, s.u.) oder die Patienten eine weitere Stimulation ablehnten (n= 1, s.u.). Patienten mit induzierbaren nicht-anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien (definiert als Kammertachykardien mit mindestens 6 Schlägen in Folge, die innerhalb von 30 Sekunden spontan terminierten) wurden als nicht-auslösbar eingestuft.

Alle Patienten zeigten einen atypischen Rechtsschenkelblock mit persistierenden oder transienten ST-Hebungen (0.2mV) in den rechtspräkordialen Ableitungen. Das PR-Intervall war bei allen bis auf 3 Patienten normwertig (<0.2s). Die Patienten 13 (Vater von Patient 24, 0,32s), 24 (0,26s) und 14 (0,22s) hatten einen AV-Block 1.Grades. Die QT-Zeiten waren ebenfalls bei allen, bis auf Patient 10 ($QT_c = 500ms^{-1/2}$) normal ($QT_c < 440ms^{-1/2}$).

Während der programmierten Ventrikelstimulation war bei 24 Patienten (69%) eine anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmie oder Kammerflimmern auslösbar. Die Anzahl der Patienten mit auslösbaren ventrikulären Tachyarrhythmien/Kammerflimmern war in der Gruppe der Patienten mit überlebten plötzlichem Herztod (A: 83%) am höchsten. Es folgten Patienten der Gruppe C (67%) und B (57%). Insgesamt fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten hinsichtlich der Auslösbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien. Unter den Patienten mit positiver Familienanamnese (n=14, 40%) waren 6 Patienten (davon 3 symptomatische Patienten) nicht auslösbar. Es bestanden keinerlei Unterschiede bezüglich der Auslösbarkeit schneller polymorpher ventrikulärer Tachyarrhythmien oder Kammerflimmerns.

Patient 27

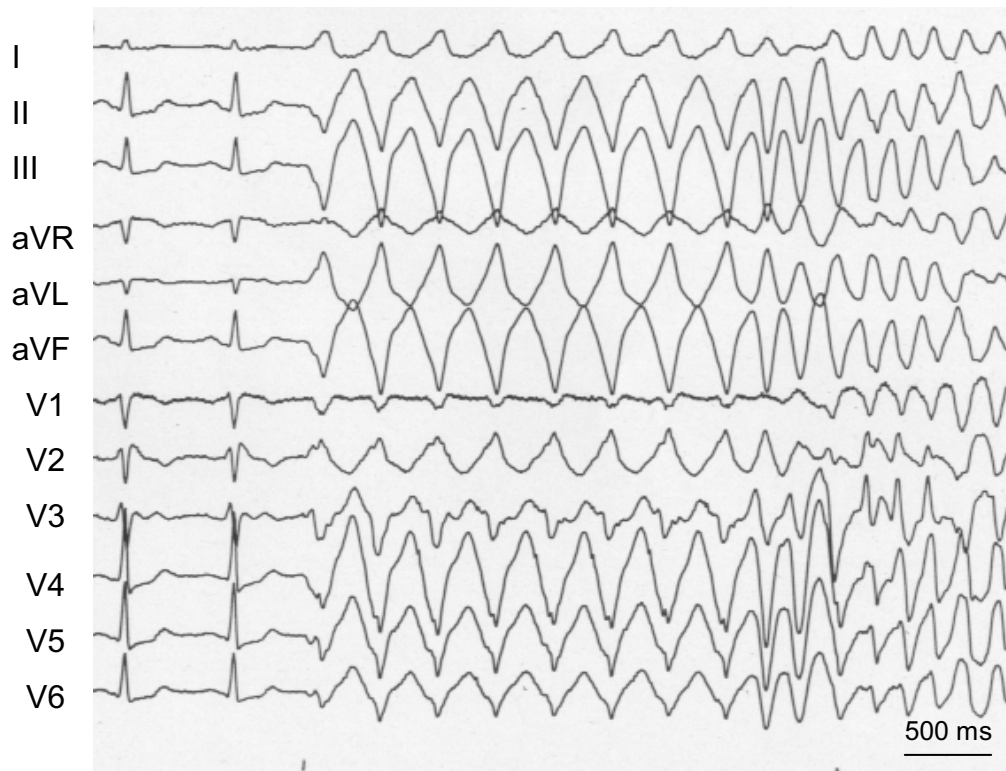


Abbildung13: Kammerflimmern bei Patient 27

In vielen Fällen wurde ein fließender Übergang einer ventrikulären Tachyarrhythmie in Kammerflimmern beobachtet und in Einzelfällen fiel die Abgrenzung einer schnellen Kammertachykardie von Kammerflimmern sehr schwer.

Keiner der Patienten war mit einem Extrastimulus auslösbar (S2). Bei 15 Patienten (63%) waren ventrikuläre Tachyarrhythmien mit 2 Extrastimuli, bei 9 Patienten (37%) erst mit 3 Extrastimuli auslösbar. Ungeachtet der klinischen Vorgeschichte waren bei 33 (87%) von 38 ausgelösten Episoden ventrikulärer Tachyarrhythmien Kopplungsintervalle von weniger oder gleich 200 ms erforderlich, um die ventrikuläre Tachyarrhythmie auszulösen. Die Durchschnittswerte für den zweiten (S3) bzw. dritten (S4) Extrastimulus, die die ventrikuläre Tachyarrhythmie auslösten, betragen 185 ± 23 ms und 187 ± 22 ms. Bei 14 (58%) der auslösbaren Patienten waren Tachyarrhythmien reproduzierbar auslösbar. Der Kopplungsintervalle der Extrastimuli zwischen Brugada-Patienten mit und ohne supraventrikuläre Tachykardien unterschieden sich nicht.

Unter allen Patienten mit auslösbaren ventrikulären Tachyarrhythmien (n=24), waren die Kammertachykardien bei der Mehrzahl der Patienten (n=14, 58%) durch

Stimulation in der die rechtsventrikulären Spitze auslösbar. Bei 4 der auslösbaren Patienten wurde die programmierte Ventrikelstimulation nach der Defibrillation aufgrund des Patientenwunsches (Patienten 2, 10, 12) oder aufgrund eines unsterilen Katheters (Patient 6) nicht fortgesetzt. Bei den restlichen 6 auslösbaren Patienten (25%, Patienten 15-17, 20, 23, 31) waren ventrikuläre Tachyarrhythmien nicht wiederholt reproduzierbar.

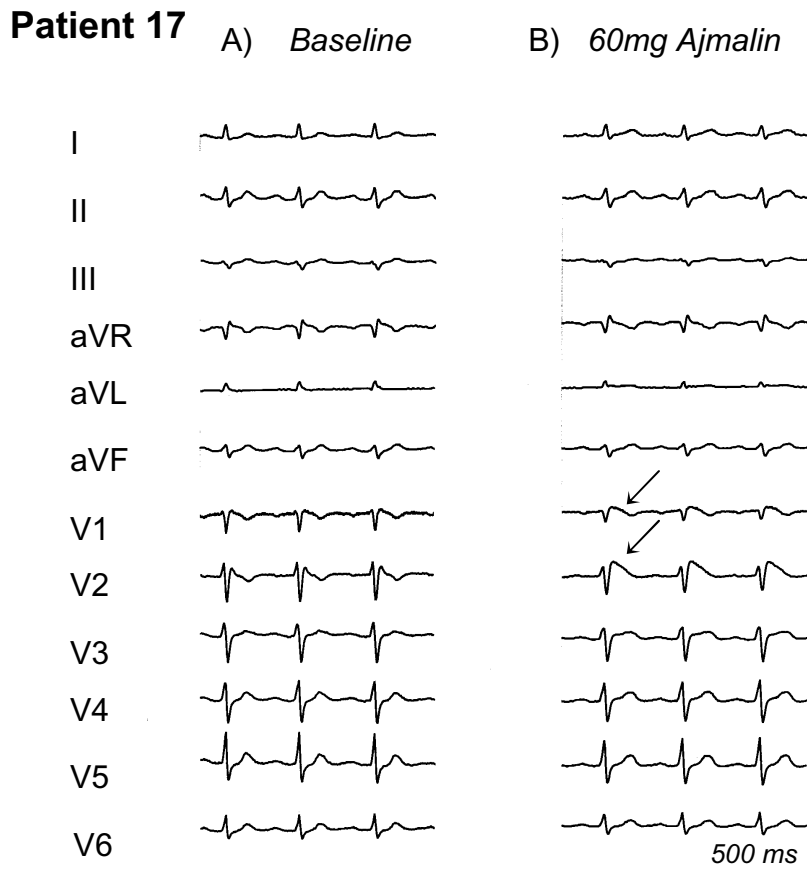


Abbildung 14: EKG von Patient 17 unter Ruhebedingungen (A) und nach Gabe von 60 mg Ajmalin (B).

Während programmierter Ventrikelstimulation war bei Patient 34 eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) leicht reproduzierbar auslösbar (Abbildung 15). Er war bereits zweimal zuvor aufgrund einer anhaltenden supraventrikulären Tachykardie stationär behandelt worden. Eine Modulation des langsamen Leitungsweges des AV-Knotens wurde durchgeführt, und das Kammerstimulationsprotokoll fortgesetzt. Daraufhin war auch bei diesem Patienten wiederholt Kammerflimmern auslösbar (Abbildung 15).

Patient 34

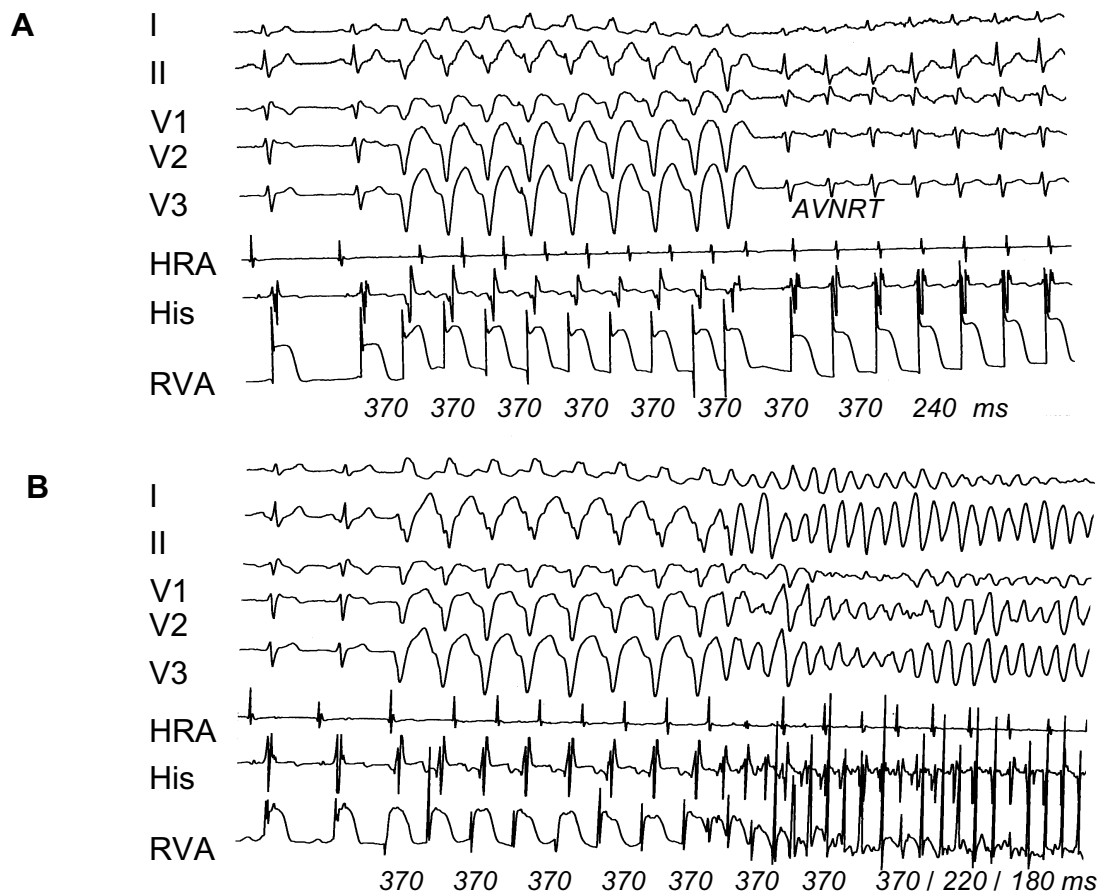


Abbildung 15: (A) Während der programmierten Kammerstimulation war bei Patient 34 mit einem Extrastimulus leicht eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie auslösbar. (B) Nach Slow-pathway-Modulation wurde die programmierte Ventrikelstimulation fortgesetzt. Dabei war mit 2 Extrastimuli Kammerflimmern reproduzierbar auslösbar. RVA= monophasische Aktionspotential-Aufzeichnung an der rechten Kammerspitze.

2.7. Klinischer Verlauf und Therapie

Allen Patienten (n=26) mit verhindertem plötzlichen Herztod, Synkopen und induzierbaren ventrikulären Tachyarrhythmien oder einer positiven Familienanamnese bezüglich plötzlichem Herzstillstand und induzierbaren Kammertachykardien/Kammerflimmern wurde eine ICD-Implantation angeboten. Diese wurde von 2 Patienten (Patient 18, 31) abgelehnt. Der ICD schockte aufgrund einer Episode von Kammerflimmern bei 4 zuvor symptomatischen Patienten (Patienten 5, 6, 9, 23) (Herzstillstand (n=3); Synkope (n=1)). Einer der Patienten (Abbildungen 16, 17) gehörte in die Gruppe der Brugada-Patienten mit supraventrikulären Tachykardien (Patient 5). Es konnten keine Risikofaktoren für ein Rezidiv identifiziert werden. Alle Patienten mit supraventrikulären Tachykardien, die sich einer Modulation des langsamen Leitungsweges des AV-Knotens unterzogen hatten, waren in den Verlaufsuntersuchungen frei von Palpitationen und Tachykardien.

Patient 5

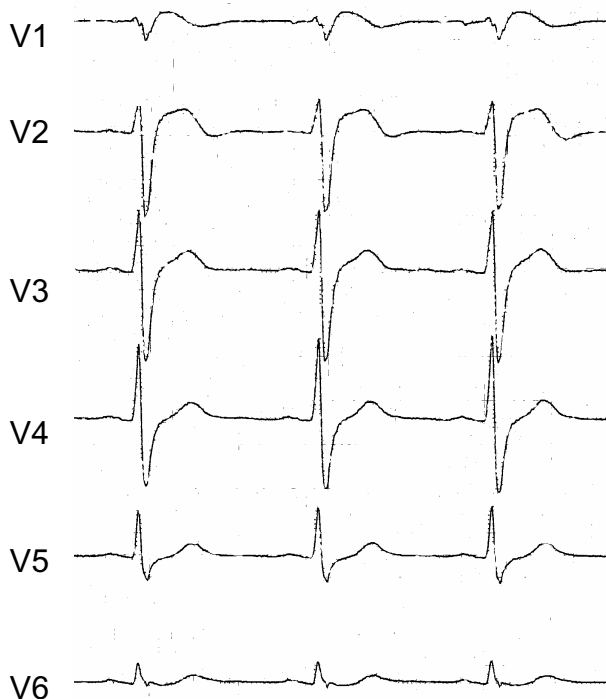


Abbildung16: Ruhe-EKG von Patient 5

Auch den 10 identifizierten Patienten mit supraventrikulären Tachykardien zusätzlich zum Brugada-Syndrom wurde die Implantation eines ICD nahegelegt, welche bei 7 Patienten auch erfolgte. 2 Patienten lehnten diese Therapie ab, einer Patientin wurde ein Eventrecorder implantiert. Bei keinem Patienten ist unter Verlaufskontrolle bisher kein Rezidiv aufgetreten.

Patient 5

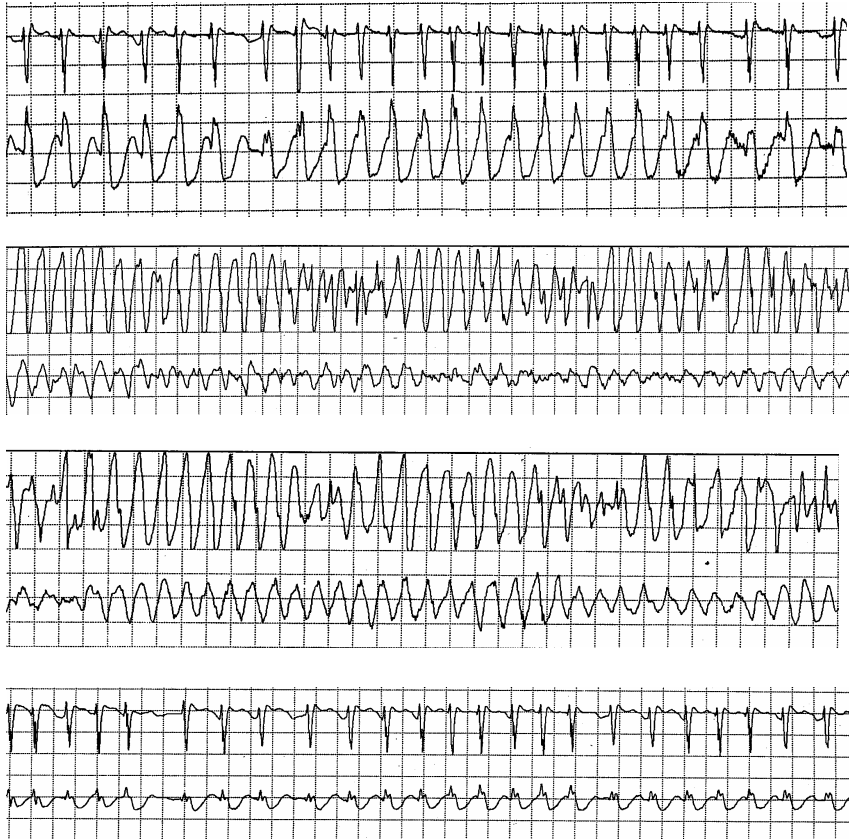


Abbildung17: Episoden ventrikulärer Tachyarrhythmien aus dem ICD-Speicher bei Patient 5.

3. Diskussion

Seit der erstmaligen Beschreibung des Brugada-Syndroms bei Patienten mit atypischem Rechtsschenkelblock, ST-Hebung in den Ableitungen V1 bis V3 und einem plötzlichem Herztod [26], wächst die Zahl der weltweit identifizierten Patienten kontinuierlich. Die vorliegende Studie beschreibt 35 Patienten, bei denen die Diagnose eines Brugada-Syndroms gestellt wurde. Basierend auf der Vorgeschichte und den charakteristischen EKG-Veränderungen in Kombination mit spontanen oder auslösbaren ventrikulären Tachyarrhythmien konnte die Erstdiagnose eines Brugada-Syndroms gestellt werden. Alle Patienten wurden einer programmierten Vorhof- und Ventrikelstimulation unterzogen. Von den insgesamt 35 Patienten waren bei 24 Patienten (69%) ventrikuläre Tachyarrhythmien auslösbar. Bei 10 der 35 Patienten (29%) wurden supraventrikuläre Tachykardien zusätzlich zum Brugada-Syndrom gefunden.

Kakishita et al. [57] beschrieben zwei Patienten mit Brugada-Syndrom, die Beta-Blocker zur Prävention inadäquater ICD-Schocks durch supraventrikuläre Tachykardien einnahmen. Bislang liegen jedoch keine systematischen Daten zur programmierten Vorhofstimulation bei Patienten mit Brugada-Syndrom vor. Alle vorliegenden Berichte beschränkten sich bei der invasiven elektrophysiologischen Diagnostik auf die Ergebnisse der programmierten Kammerstimulation. Im Zusammenhang mit supraventrikulären Rhythmusstörungen berichteten lediglich Brugada et al. [20] von Patienten mit Brugada-Syndrom, die zusätzlich Vorhofflimmern hatten. Ihrer Einschätzung nach, soll Vorhofflimmern bei bis zu einem Drittel [24] der Patienten vorhanden sein.

Falls ein durch eine gesteigerte Dispersion der Repolarisierung begünstigter Arrhythmiemechanismus die Haupterklärung für die hohe ventrikuläre Vulnerabilität bei Patienten mit Brugada-Syndrom ist, ist es naheliegend anzunehmen, dass das Auftreten von Vorhofflimmern oder Vorhoftachykardien beim Brugada-Syndrom mit einer generell gesteigerten Neigung für die Entwicklung von Tachyarrhythmien einhergeht. Interessanterweise können Vorhoftachykardien ebenfalls mit anderen Formen von idiopathischem Kammerflimmern einhergehen. So wurde beispielsweise kürzlich über das Auftreten von Vorhoftachykardien bei einem Patienten mit QT-Syndrom berichtet. Diese atrialen Tachyarrhythmien wurden in diesem Zusammenhang als atriale Torsade de Pointes-Arrhythmien beschrieben [62]. Bei

Torsade de Pointes Arrhythmien handelt es sich um lebensbedrohliche, polymorphe ventrikuläre Tachykardien, die typischerweise bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom auftreten. Sie können aber auch bei Patienten mit normaler QT-Zeit nach Einnahme von repolarisationsverlängernden Medikamenten auftreten. Als zugrundeliegender Mechanismus konnten tierexperimentell [43,44] wie klinisch [61] neben einer gesteigerten Dispersion der Repolarisation, frühe Nachdepolarisationen nachgewiesen werden. Interessanterweise ließen sich diese Nachdepolarisationen bei dem oben beschriebenen Fallbericht nun erstmals auch atrial nachweisen. Aus diesen Zusammenhängen war es naheliegend, im Rahmen der vorliegenden Studie, die Induzierbarkeit supraventrikulärer Tachyarrhythmien beim Brugada-Syndrom systematisch zu untersuchen. Dabei gelang es zusammenfassend 10 Patienten aus einer Gruppe von 35 zu identifizieren, die zusätzlich zum Brugada-Syndrom supraventrikuläre Tachykardien zeigten.

3.1. Diskussion der Ergebnisse der genetischen Testung

In der vorliegenden Studie waren alle bis auf 4 der 35 Patienten, die diese Untersuchung ablehnten (Patienten 2, 3, 18, 19), auf Mutationen des Natriumkanal-Gens SCN5A untersucht worden. Nur bei 3 Patienten (9%, Patient 13, 16, 24) wurden Mutationen auf SCN5A festgestellt (Tabelle 2). Die Patienten 13 und 24 waren verwandt. Patient 24 hatte eine heterogene 2-Basenpaar-Deletion auf SCN5A. Diese Mutation wurde ebenfalls bei ihrem Vater (Patient 13), nicht aber bei anderen Familienmitgliedern oder in einer Kontrollgruppe von 100 nicht verwandten und gesunden Menschen gefunden. Dies könnte eine geringere Prävalenz an SCN5A-Mutationen beim Brugada-Syndrom als bisher angenommen widerspiegeln. Priori und Mitarbeiter kamen im Rahmen einer italienischen Multizenterstudie zu einem ähnlichen Ergebnis [89]. Zusätzlich zum Natriumstrom beinhalten andere Kandidaten Genmutationen, die die Intensität oder Kinetik entweder von I_{to} oder I_{Ca} (s.u.) verändern. Dabei können sie während der frühen Phasen des Aktionspotentials die Aktivität des vorherigen steigern und des nachfolgenden verringern. Ebenfalls mögliche Kandidaten sind die Gene autonomer Rezeptoren, welche die Aktivität dieser Kanäle modulieren, oder auch diejenigen die I_{K-ATP} regulieren.

Die molekulargenetische Diagnostik kann für die Diagnosestellung wichtig sein. Es bestehen jedoch einige Limitationen. Zuerst kann es Wochen bis Monate

dauern, bis eine eventuell bestehende Mutation des Natriumkanalgens SCN5A identifiziert wird. Darüber hinaus war zumindest in dieser Studie, aber auch bei Priori et al. [90] die Anzahl der auf eine Genmutation von SCN5A positiv untersuchten Patienten relativ gering. Schließlich beweist die Identifikation einer Mutation bei sporadischen Fällen noch keinen kausalen Zusammenhang mit dem Syndrom. Andererseits kann man darüber spekulieren, ob die Charakteristik identifizierter Mutationen zukünftig helfen könnte, das Risiko dieser Patienten abzuschätzen. Bezüglich der Untersuchung von Verwandten könnte eine gesicherte Mutation eine bessere Verlaufskontrolle und eine mögliche Behandlung gegenwärtig asymptomatischer Familienmitglieder erleichtern.

3.2. Arrhythmogenese beim Brugada Syndrom

Das Brugada-Syndrom ist wie oben beschrieben durch ST-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen (ohne Beziehung zu Ischämie, Elektrolyt-Anomalien oder strukturelle Herzerkrankungen) charakterisiert und ist mit einem hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert [19,21,26,59,77,79]. Die Mechanismen, die der ST-Hebung und der Genese von Kammertachykardien oder Kammerflimmern zugrunde liegen, sind Gegenstand laufender Untersuchungen.

Das rechtsventrikuläre Epikard wird aufgrund des Übergewichts transients nach außen gerichteter Ströme in diesem Gewebe bevorzugt befallen [116]. Die Registrierung rechtsventrikulärer endokardialer Aktionspotentiale bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom zeigte regional unterschiedliche Veränderungen des Aktionspotentials nach Gabe von Ajmalin und eine deutliche Steigerung der intraventrikulären Dispersion der Repolarisation [45]. Wenn die Calciumeinwärtsströme (I_{Ca}) von I_{to} übertroffen werden, ist einer Verminderung der Aktionspotentialdauer von bis zu 70% möglich. Dies verursacht den Verlust des Aktionspotentialgipfels in einigen Regionen des Epikards, während in anderen Regionen die Dauer des Aktionspotentials normal bleibt. Dies resultiert in einer Heterogenität bezüglich der Aktionspotentialdauer und folglich in unterschiedlichen Refraktärperioden. Zellen mit einer kurzen Aktionspotentialdauer können durch angrenzende Zellen mit einer normalen Dauer des Aktionspotentials wiedererregt werden (Phase 2-Reentry). Diese Mechanismen sind durch Yan und Antzelevitch [115] belegt worden. Durch die Blockade von I_{to} konnte bei ihnen wieder eine

Homogenität hergestellt werden. Darauf verschwand auch der Phase 2-Reentry. Jüngere Erhebungen vermuten ebenso die Anwesenheit einer wesentlich größeren, durch I_{to} vermittelten, Kerbe im rechten, als im linken Ventrikel-epikard beim Hund [40]. Der Verlust des Aktionspotentialplateaus im Epikard, nicht aber im Endokard führt zu einem Spannungsgradienten während der Kammerrepolarisation, von dem angenommen wird, dass er der ST-Hebung zugrunde liegt [116]. Jedwede Einflüsse, die dieses gestörte Gleichgewicht verändern, resultieren auch in einer Änderung der ST-Hebung. Ebenfalls wird vermutet, dass die elektrische Heterogenität innerhalb des rechtsventrikulären Epikards zu der Entwicklung nah benachbarter/gekoppelter Extrasystolen über einen Phase 2-Reentry-Mechanismus führt, der dann ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern auslösen kann [69]). Die unter diesen Bedingungen ebenfalls vorhandenen transmurale Dispersion der Repolarisation könnte die Induktion eines Phase 2-Reentry erleichtern und ein weiteres Substrat für die Entwicklung von Kammertachykardien oder Kammerflimmern darstellen.

Es besteht Uneinigkeit darüber, ob das Brugada-Syndrom eine Variante der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (AVRC) ist, die mit Kammertachykardien einhergehen kann und typischerweise mit adipöser Infiltration des Myokards des rechten Ventrikels einhergeht. Die Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Dr. Arbustini ist in dieser Hinsicht sehr wichtig [30]. Sie zeigten, dass 15% der normalen Herzen transmurale lipomatöse Infiltrationen der rechten Kammer aufweisen. Diese Erkenntnis lässt die Diagnose rechtsventrikulärer Dysplasie vielfach zweifelhaft erscheinen. Es gibt keinen Goldstandard der Diagnostik, und es gibt keine einzige kontrollierte und im Doppel-Blind-Versuch durchgeführte Studie, die die Endomyokard-Biopsien sogenannter rechtsventrikulärer Dysplasien ausgewertet hat.

3.3. Supraventrikuläre Tachykardien und das Brugada Syndrom

Da die elektrische Störung beim Brugada-Syndrom möglicherweise nicht allein auf die ventrikuläre Ebene beschränkt ist, könnten ähnliche Veränderungen, z.B. die Heterogenität der Repolarisation, ebenfalls im Vorhof oder AV-Knoten auftreten und das Auftreten von supraventrikulären Tachykardien, wie Vorhoftachykardien und AV-Knoten-Reentry-Tachykardie bei diesen Patienten erklären. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass die bei zwei der beschriebenen Patienten gefundenen

akzessorische Leitungsbahn speziell mit dem Brugada-Syndrom vergesellschaftet sind. Wahrscheinlicher ist, dass dies eine zufällige Beobachtung ist.

Keine frühere Studie hat über programmierte Vorhofstimulation beim Brugada-Syndrom berichtet. Deshalb ist es möglich, dass supraventrikuläre Tachykardien bei einigen Patienten mit Brugada-Syndrom übersehen wurden. Vielfach beschränkt man sich im Rahmen der invasiven elektrophysiologischen Diagnostik bei diesen Patienten auf die Kammerstimulation. Nur die am Rande berichteten Beobachtungen wie z.B. die Notwendigkeit der Gabe von Antiarrhythmika zur Reduktion inadäquater ICD-Entladungen aufgrund rezidivierender supraventrikulärer Tachyarrhythmien, lassen auf supraventrikuläre Rhythmusstörungen bei Patienten mit Brugada-Syndrom schließen.

Aus pathophysiologischer Sicht sprechen die mögliche Normalisierung des EKGs bei Brugada-Patienten und das Fehlen einer Progression zu jedweder Form einer Kardiomyopathie während der Langzeit-Verlaufskontrolle gegen eine strukturelle Form der Herzkrankheit und lassen vielmehr auf eine funktionelle Anomalie der elektrischen Herztätigkeit als Grund für das veränderte EKG und Kammertachykardien oder Kammerflimmern schließen. Diese funktionelle Anomalie könnte auch an anderen Stellen des Herzens als dem rechten Ventrikel, der beim Brugada-Syndrom als Ursprung elektrophysiologischer Anomalien angesehen wird, auftreten.

Im Gegensatz zu Vorhoftachykardien [20] wurde ein Zusammenhang des Brugada-Syndroms mit anderen Formen supraventrikulärer Tachykardien, im besonderen AV-Knoten-Reentry-Tachykardien, bisher nicht beschrieben. Es ist schwierig, darüber zu spekulieren, welche Anomalie einen Zusammenhang des Syndroms mit supraventrikulären Tachykardien, abgesehen von Vorhoftachykardien, darstellt. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten in der gegenwärtigen Studie können wir die Möglichkeit nicht ausschließen, dass die Ergebnisse durch die geringe Gesamtzahl der Patienten mitbestimmt wurden. Die Beobachtung, dass 6 Patienten aus einer Gruppe von 35 eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie hatten, spricht zumindest gegen einen sehr außergewöhnlichen klinischen Befund. Sowohl das Brugada-Syndrom als auch eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie sind nicht so häufig, als dass man erwarten könnte, nur durch Zufall drei Patienten (9%) ohne frühere Aufzeichnung von supraventrikulären Tachykardien zu entdecken, die beides aufwiesen. Obwohl die Inzidenz der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie in einer nicht-

selektierten Population nicht gut dokumentiert ist, schwankt sie vermutlich zwischen 0.5% und 1%. Deshalb wäre in der gegenwärtigen Gruppe von 35 Patienten nur 0-1 Patient mit einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zu erwarten gewesen.

3.4. Ventrikuläre Tachyarrhythmien und das Brugada Syndrom

3.4.1. Diskussion der Ergebnisse der Kammerstimulation

Einige Studien [21,80] berichteten über ein hohes Maß an Auslösbarkeit von Kammertachykardien oder Kammerflimmern, das von 30% [59] über 93% [80] bis zu 100% [57] reicht. Allerdings wurden dabei die Kopplungsintervalle, die Anzahl der Extrastimuli und die Stimulationsorte nicht differenziert. Trotz der Durchführung eines einheitlichen Stimulationsprotokolls war in der vorliegenden Studie bei 8 (31%) von 26 symptomatischen Patienten (2 Patienten mit Vorgeschichte bezüglich Herzstillstand, 6 Patienten mit Synkopen und einem Patienten mit einer Mutation auf SCN5A) weder Kammertachykardien noch Kammerflimmern in der programmierten Ventrikelstimulation auslösbar. Dennoch besteht über die allgemein hohe Rate der Auslösbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien beim Brugada-Patienten kein Zweifel. In der Gruppe der asymptomatischen Patienten waren 67% auslösbar. Diese Induktionsrate ist wesentlich höher als die, die für Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen und mit einem normalen EKG angenommen wurde (Nademanee et al. berichteten über 11%, [80]). Die Auslösbarkeit von Kammertachykardien oder Kammerflimmern war unabhängig von der klinischen Präsentation der Patienten. Dies unterstützt den von Priori et al. nachgewiesenen negativ prädiktiven Wert der programmierten Kammerstimulation [89].

Bei fast allen auslösbaren Patienten wurde für die Induktion anhaltender polymorpher Kammertachykardien ungeachtet der klinischen Präsentation Kopplungsintervalle von 200 ms oder weniger benötigt. Brugada und Brugada [26] berichteten in ihrer initialen Studie über das Syndrom darüber, dass bei 4 von 8 Patienten (2 davon mit 3 Extrastimuli) eine in Kammerflimmern degenerierende polymorphe Kammertachykardie auslösbar war. Der einleitende ventrikuläre frühzeitige Herzschlag der dokumentierten ventrikulären Tachykardien hatte ein kurzes Kopplungsintervall. 1998 berichteten Brugada et al. [21] und später Priori et

al. [89] über Multizenter-Daten von 63 und 60 Patienten mit Brugada-Syndrom. Insgesamt wurde bei 85 dieser Patienten eine programmierte Ventrikelstimulation durchgeführt. Aufgrund der Durchführung in verschiedenen Zentren variierten die Stimulationsprotokolle. Bis zu 3 Extrastimuli wurden zumindest an einem rechtsventrikulären Ort benutzt. In keiner der beiden Studien wurde über die Kopplungsintervalle berichtet. In dem Bericht von Brugada et al. [21] war bei 37 von 46 Patienten (80%) Kammerflimmern (n=19) oder Episoden nicht-anhaltender Kammertachykardien (> 10 s) wiederholt mit einem (n=2), 2 (n=19) oder 3 (n=16) frühzeitigen ventrikulären Extrastimuli auslösbar. In der vorliegenden Arbeit war keiner der Patienten mit nur einem Extrastimulus auslösbar. Bei 15 Patienten (62%) waren 2 Extrastimuli nötig, bei 9 Patienten sogar drei (38%). Priori et al. [89] berichteten darüber, dass bei 26 (67%) von 39 Patienten anhaltende polymorphe Kammertachykardien auslösbar waren. Die Anzahl der Extrastimuli wurde in dieser Studie nicht erwähnt. Es ist interessant, dass zusammenfassend in der Studie von Brugada et al. [21] (und in der vorliegenden Studie) bei 41% der auslösbaren Patienten 3 Extrastimuli notwendig waren, um ventrikuläre Tachyarrhythmien auszulösen. Darüber hinaus beobachteten wir, dass 42% der Patienten nach initialer Stimulation in der rechtsventrikulären Spitze nur über den rechtsventrikulären Ausflusstrakt auslösbar waren. Zwei von 12 Patienten (17%) mit einer Vorgeschichte bezüglich Herzstillstand waren nicht auslösbar. Diese Rate ist vergleichbar mit dem Multizenterreport von Priori et al. [89]. In Übereinstimmung mit dieser Studie identifizierten wir ebenfalls 6 der 14 symptomatischen Patienten mit Synkope, die nicht auslösbar waren. Deshalb zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass selbst der Gebrauch eines einheitlichen Stimulationsprotokolls den prognostischen Wert der programmierten Kammerstimulation zur Unterscheidung von symptomatischen und asymptomatischen Patienten nicht erhöht. Des Weiteren war einer der 4 Patienten, der in der Verlaufskontrolle einen adäquaten ICD-Schock bekam, während der programmierten Kammerstimulation nicht auslösbar.

3.4.2. Auftreten spontaner Kammertachykardien beim Brugada-Syndrom

Bjerregaard et al. waren die ersten, die über einen Brugada-Patienten, der eine spontan terminierende Episode unter EKG-Monitoring aufwies, berichteten [17]). Dieser wies ein Brugada-typisches EKG (Rechtsschenkelblock, ST-Hebung in den Ableitungen V1 bis V3) auf.

Durch die Implantation von automatischen Kardioverter-Defibrillatoren mit Memory-Funktion bei Patienten mit Brugada-Syndrom, sind mittlerweile zahlreiche Episoden ventrikulärer Tachyarrhythmien dokumentiert worden. Viele dieser Episoden sind selbst-terminierend. Diese Beobachtung hilft zu erklären, warum einige Patienten Synkopen oder nächtliches Aufwachen nach Episoden agonaler Atmung aufweisen. Es ist also möglich (da einige dieser Episoden im Schlaf auftraten), dass Patienten, wenn sie nicht gerade beobachtet wurden, als asymptomatisch eingestuft worden waren, weil sie geschlafen und die Symptome per se nicht bemerkt hatten. Bislang ist völlig unklar, warum einige Episoden selbst-terminieren, andere aber anhalten und zu Herzstillstand oder sogar plötzlichem Herztod führen. Ob bestimmte Modulationsfaktoren wie z.B. eine Hypokalämie oder schlafbezogene Faktoren (Schlafapnoe?) die Episoden unterhalten bleibt unklar.

Die Induktion ventrikulärer Tachyarrhythmien mit kurzen Kopplungsintervallen im Rahmen der programmierten Kammerstimulation ähnelt der klinischen Situation nur teilweise. Viskin et al. [110] berichteten darüber, dass spontanes Kammerflimmern unter Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern einen sehr charakteristischen Initiierungsmodus aufweist. Unter 32 untersuchten Patienten initiierte ein einziger frühzeitiger Kammerkomplex mit einem kurzen Kopplungsintervall eine polymorphe Kammertachykardie, die schnell in Kammerflimmern degenerierte. Kakishita et al. [57] zeigten ebenfalls, dass frühzeitige Komplexe häufig vor dem Ausbruch von Kammerflimmern beim Brugada-Syndrom auftreten. Das durchschnittliche Kopplungsintervall des ersten frühzeitigen Komplexes von Kammerflimmern betrug in der Studie von Kakishita et al. 388 ms, und war damit wesentlich länger, als das Kopplungsintervall, welches bei der programmierten Kammerstimulation in der vorliegenden Arbeit benötigt wurde. Kasanuki et al. [59] berichteten ebenfalls über ein Kopplungsintervall des ersten frühzeitigen Komplexes während spontaner Episoden von Kammerflimmern beim Brugada-Syndrom, das länger als 300 ms war. Dies könnte die Wichtigkeit der

Lokalisation des frühzeitigen Kammerkomplexes und/oder die gesteigerten Vulnerabilität der Kammer vor dem Auftreten spontaner Kammertachykardien oder Kammerflimmerns unterstreichen.

Die Ätiologie der frühzeitigen Komplexe und die Mechanismen, durch die sie Kammerflimmern beim Brugada-Syndrom verursachen, wurde bisher noch nicht geklärt. Der kurz gekoppelte frühzeitige Herzschlag könnte das Herz in einer vulnerablen Phase z.B. zur Zeit der maximalen Dispersion der frühen Repolarisation treffen. Dies könnte einen unidirektionalen Block hervorrufen und multiple Reentry-Wellen unterstützen. Antzelevitch et al. [4] berichteten darüber, dass ein Spannungsgradient zwischen Orten unterschiedlicher Aktionspotentialdauer einen Phase-2-Reentry und die Bildung eines sehr frühen Kammerkomplexes hervorrufen kann, der dann in der Lage ist sog. „Circus-movement-reentrant“ Kammertachykardien oder Kammerflimmern auszulösen.

Gegenwärtig besteht Uneinigkeit darüber, ob Patienten mit Brugada-Syndrom und auslösbaren Kammertachykardien eher an spontanen Episoden von Kammerflimmern leiden, als Patienten, die nicht auslösbar sind. Priori et al. [89] berichteten darüber, dass die programmierte Kammerstimulation Patienten mit hohem oder geringem Risiko für die Entwicklung eines Herzstillstandes nicht korrekt identifizieren kann. Es kann gut sein, dass in bestimmten Situationen der Grad der elektrophysiologischen Inhomogenität deutlich bei den Patienten ansteigt, die während der programmierten Kammerstimulation nicht auslösbar waren.

3.5. Limitationen der vorliegenden Studie

Ein Zusammenhang des Brugada-Syndroms mit den oben beschriebenen verschiedenen supraventrikulären Tachykardien, im besonderen AV-Knoten-Reentry-Tachykardien, bisher nicht beschrieben worden. Es ist schwierig, darüber zu spekulieren, welche Anomalie einen Zusammenhang des Syndroms mit supraventrikulären Tachykardien, abgesehen von Vorhoftachykardien, darstellt. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten in der gegenwärtigen Studie können wir die Möglichkeit nicht ausschließen, dass die Ergebnisse durch die geringe Gesamtzahl der Patienten mitbestimmt werden. Die Beobachtung, dass 6 Patienten aus einer Gruppe von 35 eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie hatten, spricht

zumindest gegen einen sehr außergewöhnlichen klinischen Befund. Sowohl das Brugada-Syndrom als auch eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie sind so häufig, als dass man erwarten könnte, nur durch Zufall drei Patienten (9%) ohne frühere Aufzeichnung von supraventrikulären Tachykardien zu entdecken, die beides aufwiesen. Obwohl keine Daten zur Inzidenz von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien in einer nicht-selektierten Population existieren, schwankt die Inzidenz vermutlich zwischen 0,5% und 1%. Deshalb wäre in der gegenwärtigen Gruppe von 35 Patienten nur 0-1 Patient mit einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zu erwarten gewesen.

Bezüglich der Auslösbarkeit von polymorphen Kammertachykardien durch programmierte Ventrikelstimulation bei symptomatischen Patienten könnte man kritisieren, dass polymorphe Kammertachykardien oder Kammerflimmern kein spezifisches Ergebnis sind, da diese Arrhythmien teilweise auch bei Patienten mit gesundem Herzen ausgelöst werden können [28]. Die Induktion polymorpher ventrikulärer Tachyarrhythmien durch programmierte Kammerstimulation wird oft als Artefakt, und nicht als klinische Arrhythmie angesehen. Wir können nicht ausschließen, dass die Induktion von Kammertachykardien oder Kammerflimmern bei einigen Patienten, im besonderen bei asymptomatischen Patienten und den Patienten, die nicht wiederholt auslösbar sind, eine unspezifische Antwort ist. Zwischen der Wahrscheinlichkeit der Induktion polymorpher Kammertachykardien oder Kammerflimmern und den Kopplungsintervallen, die während der programmierten Kammerstimulation benutzt werden besteht eine inverse Beziehung [78]. Viele Elektrophysiologen vermeiden die Verwendung von Extrastimuli mit kurzen Kopplungsintervallen, welche notwendig waren, um bei der Mehrzahl der beschriebenen Brugada-Patienten ventrikuläre Tachyarrhythmien auszulösen. Man muss in Erwägung ziehen, dass die Induktion polymorpher Kammertachykardien oder Kammerflimmerns bei Patienten mit einer Vorgeschichte bezüglich Herzstillstand eher von klinischer Relevanz ist, als bei asymptomatischen Patienten. Da diskutiert wurde, ob eine gesteigerte vagale Aktivität mit der Entstehung von Kammerflimmern beim Brugada-Syndrom vergesellschaftet ist, könnte es sein, dass die Induktion von ventrikulären Tachyarrhythmien bei einigen der Brugada-Patienten aufgrund der individuellen Stresssituation während der programmierten Kammerstimulation nicht möglich war.

3.6. Schlussfolgerung

Das Syndrom von Rechtsschenkelblock, ST-Hebung in V1 bis V3 und plötzlichem Herztod stellt eine eigene Entität dar. Die Krankheit ist genetisch bestimmt und unterscheidet sich sowohl vom langen QT-Syndrom als auch von der rechtsventrikulären Dysplasie. Die Inzidenz plötzlicher Todesfälle ist bei diesem Syndrom sehr hoch. Gegenwärtig scheint die ICD-Implantation die einzig geeignete Therapie darzustellen.

Wahrscheinlich resultieren die verschiedenen EKG-Bilder aus unterschiedlichen Ionenkanal-Defekten. Die Dispersion der Repolarisation, die das Substrat für ventrikuläre Tachyarrhythmien bildet, kann sich durch Defekte der Ionenkanäle entwickeln. Die polymorphen Kammertachykardien können bei etwa 80% dieser Patienten durch programmierte elektrische Stimulation des Herzens induziert werden.

Die mögliche Kombination von idiopathischem Kammerflimmern und supraventrikuläre Tachykardien unterstreicht die Notwendigkeit einer kompletten elektrophysiologischen Untersuchung inklusive programmierter Vorhofstimulation sowohl bei bereits diagnostizierten Brugada-Patienten, wie auch bei Patienten mit supraventrikulären Tachykardien, die eine Vorgeschichte bezüglich Synkopen oder Herzstillstand aufweisen. Das Brugada-Syndrom muss zu den möglichen Ursachen für Synkope oder plötzlichem Herztod bei Patienten mit supraventrikulären Tachykardien sogar in der Gegenwart von akzessorischen Leitungsbahnen gerechnet werden. Die zugrundeliegenden Mechanismen von Synkopen oder sogar einer Reanimationsnotwendigkeit bei Patienten mit supraventrikulären Tachykardien sind oft unbekannt. Reanimation kommt hauptsächlich beim WPW-Syndrom mit einer kurzen Refraktärzeit der akzessorischen Leitungsbahn vor [87,107]. Bei jungen Patienten mit anamnestischen Herzgeräuschen kann eine Synkope auch ein relativ gutartiges Symptom sein. Als ein Mechanismus wurde eine überschießende vasomotorische Antwort auf den hämodynamischen Stress einer Tachykardie angesehen. Die Aktivierung kardialer Mechanorezeptoren während der Tachykardie könnte zu erniedrigtem sympathischen Tonus, einem gesteigerten vagalen Tonus und Hypotension führen [85]. Die Gegenwart verborgener und intermittierender Formen des Brugada-Syndroms macht die Diagnose der Krankheit in diesen Fällen noch schwieriger. Bei einigen Patienten, darunter sieben der hier beschriebenen

Brugada-Patienten mit supraventrikulären Tachykardien, können Herzstillstand oder Synkopen die erste klinische Manifestation sein. Deswegen sollte, falls Synkopen oder Herzstillstand nicht durch die SVT oder Leitungseigenschaften akzessorischer Leitungsbahnen erklärt werden können, das Brugada-Syndrom als eine zusätzliche Erkrankung in Betracht gezogen werden. Falls irgendein Zweifel daran besteht, dass die supraventrikulären Tachykardien nicht für die klinischen Ereignisse verantwortlich sind, sollten diese Patienten einer Testung mit z.B. Ajmalin, Procainamid oder Flecainid, die die typischen EKG-Zeichen des Brugada-Syndroms provozieren können, unterzogen werden.

Es sollte hervorgehoben werden, dass der praktische Arzt eine wichtige Rolle bei der Identifizierung des Syndroms und der Abschätzung der tatsächlichen Prävalenz besitzt. Dieses Syndrom könnte weiter verbreitet sein, aber seine genauen Ausmaße müssen noch bestimmt werden. Bislang werden die Tests zur Demaskierung der typischen EKG-Veränderungen nicht routinemäßig durchgeführt. Dies ist ohne Zweifel einer der Gründe, weshalb die Prävalenz dieser Krankheit zu niedrig geschätzt wird. Prospektive Studien werden diesen Sachverhalt in Zukunft klären müssen. Es besteht kein Zweifel daran, dass dieses EKG (mit oder ohne Symptome, spontan oder nach Medikation) ein Marker für plötzliche Todesfälle ist.

4. Zusammenfassung

Das Brugada-Syndrom charakterisiert Patienten mit EKG-Veränderungen in Form eines dem Rechtsschenkelblock ähnlichen Bildes sowie ST-Hebung in den Ableitungen V1 bis V3 und spontan auftretenden polymorphen ventrikulären Tachykardien, die zu Synkopen oder einem plötzlichen Herztod führen können.

Unter Verwendung unterschiedlicher Untersuchungsprotokolle haben verschiedene multizentrische Studien über eine hohe Induktionsrate ventrikulärer Tachyarrhythmien im Rahmen invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen berichtet. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter Verwendung eines einheitlichen Stimulationsprotokolls, die Auslösebedingungen ventrikulärer Tachyarrhythmien beim Brugada-Syndrom prospektiv zu untersuchen. Zusätzlich wurde untersucht, ob auch supraventrikuläre Rhythmusstörungen bei diesen Patienten auslösbar sind.

Zwischen Januar 1995 und Dezember 2000 identifizierten wir 35 Patienten mit Brugada-Syndrom. 26 Patienten wiesen einen überlebten plötzlichen Herztod oder Synkopen auf, 9 Patienten waren asymptomatisch. Die asymptomatischen Patienten wurden aufgrund der typischen EKG Veränderungen und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines plötzlichen Herztods oder Synkopen diagnostiziert. Bei allen Patienten wurde eine elektrophysiologische Untersuchung, inklusive Vorhof- und Kammerstimulation, durchgeführt. Anhaltende ventrikuläre Kammertachykardien waren bei 24 (69%) der 35 Patienten auslösbar. Ungeachtet der Vorgeschichte waren bei 33 (87%) der 38 ausgelösten Episoden Kopplungsintervalle kürzer oder gleich 200 ms zur Induktion erforderlich. Die Durchschnittswerte für S3 und S4 waren 185 ± 23 ms und 187 ± 22 ms. Zehn (29%) Patienten zeigten zusätzlich zum Brugada-Syndrom supraventrikuläre Tachykardien. Bei 6 Patienten fand sich eine AV-Knoten Reentry Tachykardie. Zwei Patienten hatten dokumentierte und leicht auslösbare atriale Tachykardien. Ein Patient zeigte im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung Vorhofflimmern und 2 Patienten mit akzessorischen Leitungsbahnen wurden identifiziert.

Bis auf 4 Patienten wurden alle Patienten auf Mutationen des Natriumkanalgens SCN5A untersucht. Bei drei Patienten wurden Mutationen gefunden, einer der Patienten gehörte in die Gruppe der Patienten mit auslösbaren supraventrikulären Tachykardien.

Dies ist die erste Beschreibung eines Zusammenhangs des Brugada-Syndroms mit supraventrikulären Tachykardien. Folglich ist das arrhythmogene Substrat beim Brugada-Syndrom nicht nur auf die ventrikuläre Ebene beschränkt, sondern betrifft auch andere Teile des Myokards wie z.B. das Reizleitungssystem (AVNRT) oder den Vorhof (atriale Tachykardien). Anamnestische Angaben zu Herzrasen sollten demnach bei diesen Patienten an supraventrikuläre Tachykardien denken lassen. Umgekehrt sollte bei Patienten mit supraventrikulären Tachykardien und überlebtem plötzlichem Herztod oder Synkopen, die nicht in Beziehung zu den supraventrikulären Tachykardien stehen, das Brugada-Syndrom als eine mögliche zusätzliche elektrophysiologische Erkrankung in Erwägung gezogen werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Aihara N, Ohe T, Kamakura S, et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of idiopathic ventricular fibrillation. *Shinzo* 1990;22 Suppl.2:80-86.
2. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-673.
3. Allessie MA, Rensma P, Brugada J, Smeets J, Penn OC, Kirchhoff C, Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Saunders, 1990:548-558.
4. Antzelevitch C. The Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998a;9:513-516.
5. Antzelevitch C. The Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998b;9:513-516.
6. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Nademanee K, Towbin J. *Clinical approaches to tachyarrhythmias: The Brugada syndrome*. Futura Publishing Company, Inc., 1999.
7. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall. *Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. Circ Res* 1991;69:1427-1449.
8. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, et al. Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart : The electrophysiology and pharmacology of epicardial, M, and endocardial cells. In: Podrid PJ, Kowey PR, eds. *Cardiac arrhythmia : Mechanisms, Diagnosis and Management*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:88-107.
9. Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan G, X. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and Torsade de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1836-1848.
10. Antzelevitch C, Yan G, X, Shimizu W, et al. Electrical heterogeneity, The ECG, and cardiac arrhythmias. In: In Zipes DP, Jalife J, (eds), eds. *Cardiac Electrophysiology: From cell to Bedside*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., 1995:pp 228-245.

11. Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W. Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: The Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *J ELECTROCARDIOL* 1999;32/SUPPL.:165
12. Balsler JR, Bennett PB, Roden DM. Time dependent outward current in guinea pig ventricular myocytes. Gating kinetics of the delayed rectifier. *J Gen Physiol* 1990;96:835-863.
13. Barry DM, Nerbonne JM. Myocardial potassium channels: Electrophysiological and molecular diversity. *Annu Rev Physiol* 1996;363-394.
14. Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M. Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1301-1312.
15. Bernard C, Gargouil YM. Acquisitions successives, chez l'embryon de Rat, des permeabilites specifiques de la membrane myocardique. [Successive acquiring by the rat embryo of specific permeabilities of the myocardial membrane]. *C.R.Acad Sci Hebd.Seances.Acad Sci D.* 1970;270:1495-1498.
16. Bezzina C, Veldkamp MW, van den Berg MP, et al. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;85:1206-1213.
17. Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, Janosik D. Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J* 1994;127:1426-1430.
18. Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997a;8:325-331.
19. Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997b;8:325-331.
20. Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death - the Brugada syndrome. *Europace* 1999;1:156-166.

21. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V-1 through V-3: A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-460.
22. Brugada P, Brugada R, Brugada J. A reply. *Eur Heart J* 2000;21:1483-1484.
23. Brugada, P. Unpublished observations.
24. Brugada P. Brugada syndrome: an electrocardiographic diagnosis not to be missed. *Heart* 2000;84:1-2.
25. Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death. *PACE* 1991;14:746
26. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-1396.
27. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V-1 to V-3 and sudden death. *Eur Heart J* 2000;21/4:-326
28. Brugada P, Green M, Abdollah H, Wellens HJ. Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required. *Circulation* 1984;69:87-92.
29. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510-515.
30. Burke A, Arbustini E, dal Bello. Fat infiltrates in endomyocardial biopsies lack specificity for the diagnosis of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;68:
31. Calo A. The triad secondary R wave, RS-T segment elevation and T waves in right precordial leads: a normal electrocardiographic variant. *G ITAL CARDIOL* 1975;5:955-960.

32. Carmeliet E. Voltage- and time dependent block of the delayed K⁺ current in cardiac myocytes by dofetilide. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:809-817.
33. CAST investigators. Preliminary Report. Effect of ecainide or flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412.
34. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-296.
35. Chi L, Mu D, Driscoll E, Lucchesi B. Antiarrhythmic and electrophysiologic actions of CK-3579 and sotalolol in a conscious canine model of sudden coronary death. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:312-324.
36. Clark RB, Bouchard RA, Salinas SE, Sanchez CJ, Giles WR. Heterogeneity of action potential waveforms and potassium currents in rat ventricle. *Cardiovasc Res* 1993;27:1795-1799.
37. Colatsky TJ, Follmer CH, Starmer CF. Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias. *Circulation* 1990;82:2235-2242.
38. Couch J, West T, Hoff H, (eds). Development of the action potential of the prenatal rat heart. *Circ Res* 1969;24:19-31.
39. Di-Diego JM, Antzelevitch C. High [Ca²⁺]_o-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry. *Circulation* 1994;89:1839-1850.
40. Di-Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996;271:H548-H561
41. Di-Diego JM, Antzelevitch C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues: Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation* 1993;88:1177-1189
42. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M. WPW-syndrome associated with Brugada-syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;(in Press)

43. Eckardt L, Haverkamp W, Borggrefe M, Breithardt G. Experimental models of torsade de pointes. *Cardiovasc Res* 1998;39:178-193.
44. Eckardt L, Haverkamp W, Mertens H, Johna R, Clague JR, Boggrefe M, Breithardt G. Drug-related Torsade de Pointes in the Isolated Rabbit Heart: Comparison of Clofilium, d,l-Sotalol and Erythromycin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:425-434.
45. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Breithardt G, Borggrefe M, Haverkamp W. Transient local changes in right ventricular monophasic action potentials due to ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1010-1015.
46. Edeiken J. Elevation of RS-T segment, apparent or real in right precordial leads as probably normal variant. *Am Heart J* 1954;48:331-339.
47. Escande D, Coulombe A, Faivre J, Deroubaix, Coraboeuf E. Two types of transient outward currents in adult human atrial cells. *Am J Physiol* 1987;252:H142-H148
48. Escande D, Loisanche D, Planche C, Coraboeuf E. Age-related changes of action potential plateau shape in isolated human atrial fibers. *Am J Physiol* 1985;249:H843-H850
49. Fermini B, Wang Z, Duan D, Nattel S. Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium. *Am J Physiol* 1992;263:H1747-H1754
50. Furukawa T, Myerburg RJ, Furukawa N, Bassett AL, Kimura S. Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circ Res* 1990;67:1287-1291.
51. Hata Y, Chiba N, Hotta K, et al. Incidence and clinical significance of right bundle branch block and ST segment elevation in V₁-V₃ in 6- to 18-year-old school children in Japan. *Circulation* 1997;20:2310 (Abstract).
52. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990;81:686-690.
53. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628-1634.

54. Inagaki M, Sugimachi M, Tatewaki L, et al. Dynamic response of right precordial ST-elevation to changes in cycle length in patients with idiopathic ventricular fibrillation. unpublished observations 2001;
55. Jeck CD, Boyden PA. Age-related appearance of outward currents may contribute to developmental differences in ventricular repolarization. *Circ Res* 1992;71:1390-1403
56. Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent: Specific block of rapidly activating delayed rectifier K(+) current by dofetilide. *Circ.Res.* 1993;72:75-83.
57. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1646-1653.
58. Kambara H, Phillips J. Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RS-T segment elevation). *Am J Cardiol* 1976;38:2-6.
59. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;95:2277-2285.
60. Kilborn MJ, Fedida D. A study of the developmental changes in outward currents of rat ventricular myocytes. *J Physiol* 1990;430:37-60.
61. Kirchhof P, Eckardt L, Mönning G, Johna R, Loh P, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Borggrefe M, Haverkamp W. A Patient with "Atrial Torsades de Pointes". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:806-811.
62. Kirchhof P, Eckardt L, Johna R, Loh P, Haverkamp W. Atriale Torsade de Pointes bei einem Patienten mit LQTS. *Z Kardiol* 2000;(abst)
63. Konarzewska H, Peeters GA, Sanguinetti MC. Repolarizing K⁺ currents in nonfailing human hearts. Similarities between right septal subendocardial and left subepicardial ventricular myocytes. *Circulation* 1995;92:1179-1187.
64. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: Phase 2 reentry? *Circulation* 1993;87:562-572.

65. Langer GA, Brady AJ, Tan ST, Serena D. Correlation of the glycoside response, the force staircase, and the action potential configuration in the neonatal rat heart. *Circ Res* 1975;1975:744-752.
66. Li G, Feng J, Yue, Carrier M, Nattel S. Evidence for components of delayed rectifier potassium current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 1996;78:689-696.
67. Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988;62:116-126.
68. Liu DW, Gintant GA, Antzelevitch C. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ Res*. 1993;72:671-687.
69. Lukas A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia: Role of the transient outward current. *Circulation* 1993;88:2903-2915.
70. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1996a;32:593-603.
71. Lukas A, Antzelevitch C. The contribution of K⁺ currents to electrical heterogeneity across the canine ventricular wall under normal and ischemic conditions. In: In Dhalla N, Pierce G, Panagia V, (eds), eds. *Pathophysiology of Heart Failure*. Boston, MA: Academic publishers, 1996b;pp 440-456.
72. Lynch J, Heaney L, Wallace A, hret J, Inick H, tein R. Suppression of lethal ischemic ventricular arrhythmias by the class III agent E-4031 in a canine model of previous myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:764-775.
73. Marriott H. *Practical Electrocardiography*. 7th ed. Baltimore ed. 1988.
74. Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Dalla Volta S. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989;118:1203-1209.
75. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Kamakura S, Antzelevitch C. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9/5:-516

76. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Shimomura K. Increased dispersion of repolarization time determined by monophasic action potentials in two patients with familial idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:74-83.
77. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-1070.
78. Morady F, DiCarlo-LA J, Baerman JM, De BM. Comparison of coupling intervals that induce clinical and nonclinical forms of ventricular tachycardia during programmed stimulation. *Am J Cardiol* 1986;57:1269-1273.
79. Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in southeast Asia. *Am J Cardiol* 1997;79:10-11.
80. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-2600.
81. Namiki T, Ogura T, Kuwabara, et al. Five-year mortality and clinical characteristics of adult subjects with right bundle branch block and ST elevation. *Circulation* 1995;93:334 (Abstract)
82. Nattel S, Pedersen D, Zipes D. Alterations in regional myocardial distribution and arrhythmogenic effects of aprinidine produced by coronary artery occlusion in the dog. *Cardiovasc Res* 1981;15:80-85.
83. Näbauer M, Beuckelmann D, Erdmann E. Presence of a large transient outward current in human ventricular myocytes. *Circulation* 1992;86:168-177.
84. Osher H, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 1953;226:541-545.(abst)
85. Öberg B, Thorén P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: A possible cause of the vaso-vagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972;85:164-173.
86. Pacioretty LM, Gilmour-RF J. Developmental changes of action potential configuration and I_{to} in canine epicardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995;268:H2513-H2521
87. Pietersen AH, Andersen ED, Sandoe E. Atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1992;70:38A-43A.

88. Priori SG, Diehl L, Schwartz PJ. Torsades de pointes. In: Podrid PJ, Kowey PR, (eds), eds. *Cardiac Arrhythmia*. Williams & Wilkins, 1995:pp951-963.
89. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-Segment elevation syndrome A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-2515.
90. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E. The elusive link between LQT3 and brugada syndrome: The role of flecainide challenge. *Circulation* 2000;102:945-947.
91. Reder RF, Miura DS, Danilo P, Rosen MR. The electrophysiological properties of normal neonatal and adult canine cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1981;48:658-668.
92. Roden DM. Treatment of cardiovascular disorders: arrhythmias. In: Melmon K, Morelli H, Hoffmann B, Nierenberg D, eds. *Clinical pharmacology: Basic principles in therapeutics*. McGraw-Hill, 1992:151-185.
93. Roden DM. Current status of class III antiarrhythmic drug therapy. *Am.J.Cardiol.* 1993a;72:44B-49B.
94. Roden DM. Current status of class III antiarrhythmic drug therapy. *Am J Cardiol* 1993b;72:44B-49B.
95. Roden DM. Ionic mechanisms for prolongation of refractoriness and their proarrhythmic and antiarrhythmic correlates. *Am J Cardiol* 1996;12-16.
96. Roesler H. An electrocardiographic study at high take-off of the R(R')-T-segment in right precordial leads. Altered repolarization. *Am J Cardiol* 1960;6:1920-1928.
97. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current: differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990;96:99-106.
98. Schmitt C, Kadish AH, Balke W, Turk K, Buxton A, Josephson M, Marchlinski F. Cycle length dependent effects on normal and abnormal intraventricular electrograms: effects of procainamide. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:395-403.
99. Schmitt C, Kadish A, Marchlinski F, Miller J, Buxton A, Josephson M. Effects of lidocaine and procainamide on normal and abnormal intraventricular electrograms during sinus rhythm. *Circulation* 1988;77:1030-1037.

100. Shibata E, Drury T, Refsum, Aldrette V, Giles W. Contributions of a transient outward current of repolarization in human atrium. *Am J Physiol* 1989;257:H1777-H1781
101. Singh BN, Nademanee K. Control of cardiac arrhythmias by selective lengthening of repolarization: theoretic considerations and clinical observations. *Am Heart J* 1985;109:421-430.
102. Snyders DJ, Bennet P, Hondeghem LM. Mechanisms of drug-channel interactions. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings R, Katz A, Morgan H, eds. *The heart and cardiovascular system: Scientific foundations*. Raven Press, 1991:2165-2193.
103. Sun ZQ, Antzelevitch C. Ionic basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;669(abst)
104. Suzuki J, Tsubone H, Sugano S. Characteristics of ventricular activation and recovery patterns in the rat. *J Vet Med Sci* 1992;54:711-716.
105. Tamkun MM, Bennett PB, Snyders DJ. Cloning and expression of human cardiac potassium channels. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 2nd ed. Saunders, 1995:21-31.
106. Tohyou Y, Nakazawa K, Ozawa A, et al. A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population. *Jpn J Electrocardiol* 1995;15:223-226.
107. Torner MP, Brugada P, Smeets J, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991;12:144-150.
108. Varro A, Nanasi P, Lathrop D. Potassium currents in isolated human atrial and ventricular cardiocytes. *Acta Physiol Scand* 1993;149:133-142.
109. Vaughan Williams E. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flenstedt-Jensen E, Olsen E, eds. *Symposium on cardiac arrhythmias*. Astra, 1970:440-469.
110. Viskin S, Lesh MD, Eldar M, Fish R, Setbon I, Laniado S, Belhassen B. Mode of onset of malignant ventricular arrhythmias in idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1115-1120.
111. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes: Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res* 1993;7:1061-1076.

112. Wettwer E, Amos GJ, Posival H, Ravens U. Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin. *Circ Res* 1994;75:473-482.
113. Wit AL, Cranefield P. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. *Am J Physiol* 1978;235:H1-H17
114. Yan G, X, Antzelevitch C. Cellular basis for idiopathic VT/VF syndrome. *Circulation* 1996a;94:I:625(abst)
115. Yan G, X, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996b;93:372-379.
116. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100/15:-1666
117. Yue D, Marban E. A novel cardiac potassium channel that is active and conductive at depolarized potentials. *Pflügers Archiv* 1988;413:127-133.
118. Zygmunt AC. Intracellular calcium activates a chloride current in canine ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994;267:H1984-H1995
119. Zygmunt AC. The calcium-activated conductance, I_{to2} , in canine ventricle is a chloride current. *Biophys J* 1993;A389(abst)

6. Lebenslauf

Geburtsdatum	31. August 1973
Geburtsort	Nottuln, Westfalen
Eltern	Ursula Holzgreve, geb. Blakert Oberstudienrätin Dr. Georg Holzgreve Zahnarzt
August 1980 - Juni 1984	Grundschule St. Martinus Nottuln
August 1984 – Juni 1993	Gymnasium Nepomucenum Coesfeld
August 1993 – Oktober 1994	Zivildienst im Rettungsdienst der Gemeinde Nottuln
Oktober 1994	Aufnahme des Studiums der Zahnmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
März 1996	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
September 1997	Zahnärztliche Vorprüfung
Juli 1999 – September 1999	Auslandsfamulatur in der zahnmedizinischen Abteilung des Hospital Gustavo Fricke, Viña del mar, Chile
Juli 2000 - Dezember 2000	Staatsexamen der Zahnmedizin
Dezember 2001	Approbation als Zahnarzt
März –Oktober 2001	Assistenz Zahnarzt in der Gemeinschaftspraxis Holzgreve/Mikolajek, Nottuln
November 2001-August 2002	Assistenz Zahnarzt in der Praxis Eschbach in Olfen
seit September 2002	Assistenz Zahnarzt in der Praxis Westhues in Ostbevern