

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

***Risikostratifizierung
bei Patienten
mit Brugada-Syndrom***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Olivia Well
aus München

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. S. Kääh
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. T. Saam
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. M. Hinterseer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	05. Mai 2011

1. Einleitung	1
1.1. Definition.....	1
1.2. Epidemiologie.....	3
1.3. Funktionelle Genetik	4
1.4. Diagnosekriterien.....	8
1.5. Zielsetzung der Arbeit	9
2. Patienten und Methodik	10
2.1. Überblick: Studienablauf.....	10
2.2. Einschlusskriterien.....	11
2.3. Anamneseerhebung	11
2.4. EKG-Untersuchungen	13
2.5. Medikamentenprovokationstests	15
2.6. Elektrophysiologische Untersuchungen	16
2.7. Molekularbiologische Untersuchungen.....	16
2.8. Untersuchungen zum Ausschluss anderer Erkrankungen	17
2.9. Zuteilung zu Risikogruppen	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Patientenkollektiv	19
3.1.1. Geschlechterverteilung.....	19
3.1.2. Alter	19
3.1.3. Ethnologie	20
3.2. Hochsymptomatische Patienten mit Reanimationsereignis.....	20
3.2.1. Klinische Symptomatik und Anamnese.....	20
3.2.2. Triggermechanismen	21
3.2.3. Brugada-typische EKG-Veränderungen.....	21
3.2.4. Short Term Variabilität des RR-Intervalls (STV_{RR}).....	22
3.2.5. Short Term Variabilität des QT-Intervalls (STV_{QT})	24
3.2.6. QT_c -Zeiten	24
3.2.7. AV-Überleitungsstörungen	26
3.2.8. Familienanamnese	26
3.2.9. Elektrophysiologische Untersuchungen.....	27
3.2.10. Genetik.....	28
3.3. Symptomatische Patienten ohne Reanimationsereignis.....	29
3.3.1. Klinische Symptomatik und Anamnese.....	29
3.3.2. Triggermechanismen	29
3.3.3. Brugada-typische EKG-Veränderungen.....	30
3.3.4. Short Term Variabilität des RR-Intervalls (STV_{RR}).....	30
3.3.5. Short Term Variabilität des QT-Intervalls (STV_{QT})	31
3.3.6. QT_c -Zeiten	32
3.3.7. AV-Überleitungsstörungen	32
3.3.8. Familienanamnese	32

Inhaltsverzeichnis

3.3.9. Elektrophysiologische Untersuchungen.....	33
3.3.10. Genetik.....	34
3.4. Asymptomatische Patienten	35
3.4.1. Klinische Merkmale.....	35
3.4.2. EKG-Veränderungen und Triggermechanismen.....	35
3.4.3. Short Term Variabilität des RR-Intervalls (STV _{RR}).....	36
3.4.4. Short Term Variabilität des QT-Intervalls (STV _{QT})	36
3.4.5. QT _c -Zeiten	37
3.4.6. Familienanamnese	37
3.4.7. Elektrophysiologische Untersuchungen.....	37
3.4.8. Genetik.....	38
4. Diskussion	39
4.1. Brugada-Syndrom – wer ist gefährdet?	39
4.1.1. Geschlecht	39
4.1.2. Alter	40
4.1.3. Klinische Symptomatik.....	41
4.1.4. Familienanamnese	44
4.1.5. Elektrokardiogramm	45
4.1.6. Elektrophysiologische Untersuchung.....	48
4.1.7. Molekularbiologische Veränderungen.....	51
4.1.8. Triggermechanismen	53
4.1.9. Short Term Variabilitäten des RR-/QT-Intervalls und QT _c -Zeiten ..	54
4.2. Limitationen	56
4.3. Zusammenfassung	57
4.4. Ausblick	58
5. Anlagen.....	59
6. Literaturverzeichnis.....	60
7. Lebenslauf.....	70
8. Danksagung	71

1. Einleitung

1.1. Definition

Im Jahre 1992 wurde von den Brüdern Josep und Pedro Brugada erstmals ein klinisches Phänomen beschrieben, das charakterisiert ist durch rechtsschenkelblockartige ST-Streckenveränderungen in den Brustwandableitungen im 12-Kanal Oberflächen-EKG und einer erhöhten Inzidenz des plötzlichen Herztodes durch ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten ohne strukturelle Veränderungen des Herzens [1-4].

Der klinische Verlauf des Brugada-Syndroms reicht von asymptomatisch bis hin zum plötzlichen Herztod. Palpitationen oder Synkopen im Kontext eines Brugada-Syndroms können als Zeichen selbstlimitierender, hämodynamisch wirksamer ventrikulärer Rhythmusstörungen oder (in circa 20% der Fälle) durch supraventrikuläre Arrhythmien (Vorhofflimmern, supraventrikuläre Extrasystolie), ein Sick-Sinus-Syndrom oder atrioventrikuläre Überleitungsstörungen auftreten.

Das typische elektrokardiographische Bild bei Vorliegen eines Brugada-Syndroms wird definiert durch einen erhöhten ST-Abgang in mindestens zwei der rechts präcordialen Ableitungen V1-V3 und einer schulterförmig deszendierend verlaufenden ST-Strecke, die in einer negativen T-Welle mündet. Es haben sich drei verschiedene EKG-Veränderungen etabliert, die alle bei ein- und demselben Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten und intermittierend im Wechsel mit einem unauffälligen EKG sichtbar sein können [5]. Die EKG-Veränderungen wurden nach den Brugada-Konsensus-Kriterien als diagnostisch und nicht diagnostisch unterschieden. Beim diagnostischen **Brugada Typ I-EKG** (siehe Anlage Abb. 5.1) handelt es sich um die maximale Ausprägung der Veränderungen. Das Auftreten dieses EKGs spontan, unter Provokation mit einem Antiarrhythmikum der Klassen

1 Einleitung

IA oder IC oder bei Fieber in mindestens zwei der Ableitungen V1-V3 ist eines der Diagnosekriterien des Brugada-Syndroms. Der ST-Abgang (J-Punkt) ist hier um mindestens 2 mm erhöht, die ST-Strecke verläuft schulterförmig („coved type ECG“) deszendierend und endet in einer negativen T-Welle.

Das nicht diagnostische sattelförmige **Brugada Typ II-EKG** (siehe Anlage Abb. 5.2) ist definiert durch einen um mindestens 2 mm erhöhten ST-Abgang (J-Punkt) und eine biphasische oder positive T-Welle. Das mittlere Segment der ST-Strecke verläuft parallel und mindestens 1 mm über der Nulllinie. Das **Brugada Typ III-EKG** (siehe Anlage Abb 5.3) gleicht im Wesentlichen dem Typ II-EKG, allerdings ist das mittlere, parallel zur isoelektrischen Linie verlaufende Segment der ST-Strecke hier weniger als 1 mm von der Nulllinie entfernt. Bei Vorliegen eines sattelförmigen EKGs Brugada Typ II oder Typ III sollte nach Ausschluss anderer Ursachen für die Veränderungen zur weiteren Abklärung ein Provokationstest mit Ajmalin oder einem anderen Klasse IA oder IC Antiarrhythmikum durchgeführt werden. Die brugadatypischen EKG-Veränderungen können unter anderem auch durch Hyperthermie, einen erhöhten Vagotonus, Geschlechtshormone oder parasymphomimetisch wirkende Medikamente provoziert werden [6, 7, 8-10]. Durch das Anbringen der Elektroden für die Brustwandableitungen um einen Interkostalraum höher als gewöhnlich kann die Sensitivität des EKGs erhöht werden [11]. Verlängerte QTc-Zeiten und ein T-Wellen-Alternans sind bei Patienten mit Brugada-Syndrom ebenfalls beschrieben worden [12, 13, 14]. Neuerdings wurde eine R-Zacke ≥ 3 mm oder ein R/Q-Quotient $\geq 0,75$ in der Ableitung aVR als sogenanntes „aVR-Zeichen“ als zusätzlicher Risikomarker im Brugada-typischen EKG vorgestellt [15].

In den meisten Fällen handelt es sich um eine genetisch determinierte Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang; sie kann jedoch auch sporadisch auftreten.

Derzeit gibt es noch keine gesicherte alleinige medikamentöse Therapie. Es bestehen jedoch positive Erfahrungen mit Quinidin als additive Therapie bei Patienten mit ICD und häufigen adäquaten Entladungen [16-18]. Die Indikation zur ICD-Implantation richtet sich in der Primärprophylaxe nach den Konsensusempfehlungen, wobei hier immer wieder individuell entschieden werden muss. Als Sekundärprophylaxe ist die ICD-Implantation klar indiziert [19].

1.2. Epidemiologie

Die Erkrankung manifestiert sich bei den meisten Patienten erst im Erwachsenenalter. Das mittlere Alter bei Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen liegt bei 41 ± 15 Jahren. Das Brugada-Syndrom ist für etwa 4-12% aller plötzlichen Herztode und für mindestens 20% der plötzlichen Herztode am strukturell unveränderten Herzen verantwortlich. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt in etwa 1 bis 5/10 000 Einwohner weltweit [19, 20]. In den westlichen Ländern ist die Häufigkeit allerdings deutlich geringer, wohingegen in Südostasien, vor allem in Thailand und auf den Philippinen, das Brugada-Syndrom zu den häufigsten Todesursachen des jungen Menschen zählt und dort mit dem „Sudden unexplained nocturnal death syndrome“ (SUNDS) in Verbindung zu stehen scheint [7, 21, 22]. Die tatsächliche Prävalenz in der Bevölkerung ist jedoch schwer einzuschätzen, da die Diagnostik durch die oft verborgenen EKG-Veränderungen bei asymptomatischen Patienten erschwert ist [23]. Vorrangig betroffen sind Männer [24]. Einzelne Studien lassen vermuten, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prävalenz des Brugada-Syndroms in Zusammenhang mit dem Testosteron-Spiegel im Blut stehen [25, 26].

1.3. Funktionelle Genetik

Bei ungefähr 20% der Patienten mit klinisch diagnostiziertem Brugada-Syndrom lässt sich eine autosomal-dominant vererbare Mutation auf dem SCN5A-Gen nachweisen. Dieses ist das erste Gen, für das ein Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom nachgewiesen werden konnte. Es kodiert für die alpha-Untereinheit des myokardialen Na⁺-Kanals, der für die schnelle Depolarisation der Herzmuskelzelle zu Beginn des Aktionspotentials verantwortlich ist. Mutationen in diesem Gen führen zu Funktionsstörungen des Na⁺-Kanals, z. B. Veränderungen des Zeitpunkts oder der Dauer der Öffnung, Inaktivierung oder Reaktivierung des Kanals oder zum vollständigen Funktionsverlust. Mutationen im SCN5A-Gen stehen neben dem Brugada-Syndrom auch noch mit zwei weiteren Erkrankungen in kausalem Zusammenhang: dem Long QT 3 - Syndrom (LQTS 3) sowie der Lenegre-Erkrankung, einer Form kardialer Überleitungsstörungen. Der von der Mutation betroffene Abschnitt des Gens (Exon) scheint in manchen Fällen zu beeinflussen, von welcher Art der Funktionsstörung das spätere Protein, der Na⁺-Ionenkanal, betroffen ist.

Beim LQTS 3 handelt es sich um eine inkomplette Inaktivierung des Kanals nach anfänglicher Depolarisation mit persistierendem Na⁺-Einstrom während der gesamten Aktionspotentialdauer. Dadurch verlängert sich das Aktionspotential und damit die QT-Zeit.

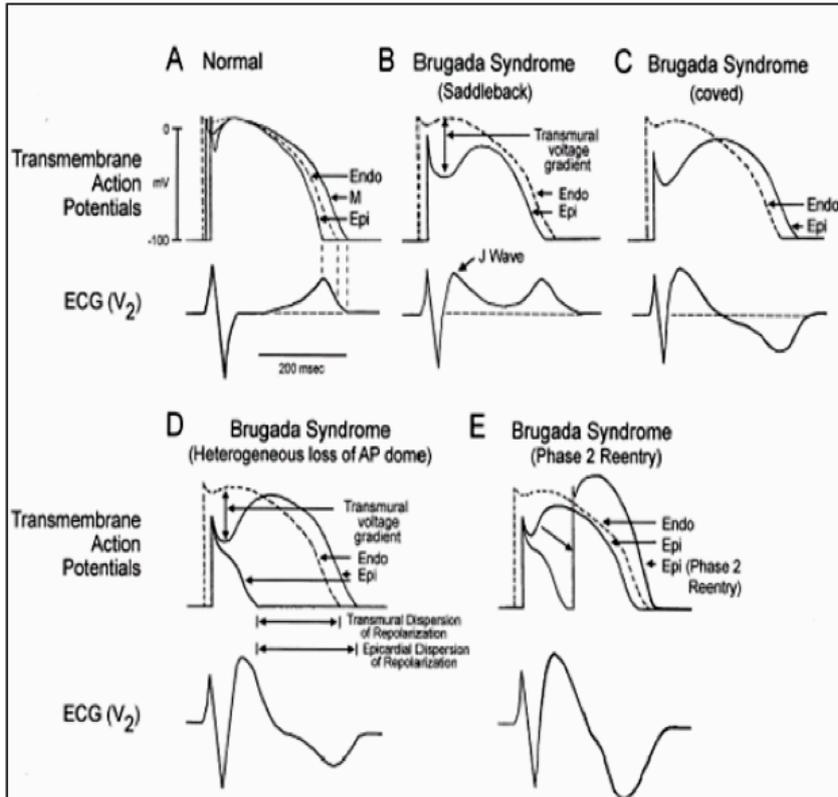
Beim Brugada-Syndrom ist der zu Beginn eines jeden Aktionspotentials stehende depolarisierende Na⁺-Einstrom in die Herzmuskelzelle aufgrund des defekten Gens vermindert. Der physiologischerweise bestehende, transmurale Gradient zwischen endo- und epikardialem Myokard gewinnt durch ein Überwiegen des I_{to}-Kalium-Auswärtsstroms an Bedeutung und die Myokardvulnerabilität für das Entstehen von Rhythmusstörungen nimmt zu [27]. Für das Zustandekommen eines Aktionspotentials sind zeit- und potentialabhängige Veränderungen der Membranpermeabilität für Na⁺, Ca²⁺ und K⁺ verantwortlich. Das

1 Einleitung

Besondere des Aktionspotentials des Ventrikelmyokards ist die vergleichsweise sehr lange Dauer mit 300 bis 450 ms und die charakteristische Plateauform. Es wird in fünf verschiedene Phasen eingeteilt, von denen jede durch das Überwiegen eines spezifischen, gerichteten Ionenstromes charakterisiert wird. Die erste Phase der schnellen Depolarisation kommt durch die Öffnung und nachfolgende Inaktivierung der myokardialen Natriumkanäle zustande. Es kommt hierdurch zu einem lawinenartigen Einstrom von Natrium in das Innere der Zelle, getrieben durch das hohe elektrochemische Potential für Natrium (Dauer 1 - 2 ms). An die Phase der schnellen Depolarisation schließt sich die Plateauphase an, in der es zu einer Erhöhung der Membranleitfähigkeit für Calcium und damit zu einem langsamen, depolarisierenden Ca^{2+} -Einstrom in die Muskelfasern, sowie zum Beginn eines auswärts gerichteten K^+ -Strom (I_K) kommt.

Die Membranpermeabilität für Kalium nimmt zu Beginn der Depolarisation zunächst rasch ab, um dann in der danach folgenden Phase der Repolarisation wieder zuzunehmen. Während der Repolarisationsphase ist die nach innen gerichtete, elektrische Triebkraft für K^+ -Ionen kleiner als die nach außen gerichtete, das heißt, es kommt zu einem K^+ -Ausstrom aus der Herzmuskelzelle [28]. Es sind eine Vielzahl von myokardialen K^+ -Kanälen bekannt. Für das pathophysiologische Verständnis der Mechanismen bei der Entstehung des Brugada-Syndroms spielt vor allem der Kaliumkanal I_{to} , den man am stärksten exprimiert im rechtsventrikulären Epikard findet - vergleichsweise sehr gering endokardial - eine wesentliche Rolle.

1 Einleitung



Antzelevitch et al., 2003

Dieser $I_{to}-K^+$ -Auswärtsstrom verursacht unter normalen Umständen aufgrund seiner unterschiedlichen Verteilung im Myokard einen transmuralen Spannungsgradienten, im EKG erkennbar als sogenannte J-Welle (Umschlagpunkt von S-Zacke in die T-Welle über

der Nulllinie) [29]. Da der Na^+ -Kanal ein Gegenspieler des I_{to} -Kanals ist, kommt es beim Brugada-Syndrom mit zunehmender Funktionsbeeinträchtigung des Na^+ -Kanals zu einer Verstärkung des transmuralen Gradienten zwischen Endo- und Epikard und entsprechenden EKG-Veränderungen (siehe Grafik). Solange die epikardiale Repolarisationsphase vor der endokardialen Repolarisation beendet wird, bleibt die T-Welle positiv und es resultiert ein sattelförmiges EKG (siehe Grafik B). Ein zusätzlicher Funktionsverlust des Na^+ -Kanals, wie er beispielsweise durch Na^+ -Kanalblocker verursacht wird, kann zur Verstärkung dieses transmuralen Gradienten und schließlich zur Verlängerung der epikardialen Repolarisationsphase führen. Die endokardiale endet dann vor der epikardialen Repolarisationsphase und die T-Welle wird negativ, im EKG zeigt sich dann das schulterförmige Brugada Typ I-EKG (siehe Grafik C). Aufgrund der heterogenen Verteilung der einzelnen Ionenkanäle im Myokard, kann es vorkommen, dass der Verlust der

1 Einleitung

Plateauphase des myokardialen Aktionspotentials an einzelnen Stellen ausgeprägter ist als an anderen, so dass es nicht nur zu einem transmuralen Gradienten, sondern auch zu einem Gradienten innerhalb des Epikards kommt [30]. Die unterschiedliche Dauer der Repolarisation in benachbarten Myokardzellen, die dadurch folgt, bietet hiermit ein vulnerables Fenster für Reentry-Tachykardien [31].

Im Jahre 2002 wurde erstmalig eine weitere genetische Veränderung auf Chromosom 3 entdeckt, diese wurde 2007 als Mutation im Glycerol-3-Phosphat-Dehydrogenase-1-like-Gen (GPD1L) spezifiziert [32, 33]. Mutationen in diesem Gen führen ebenfalls zum Funktionsverlust des myokardialen Natriumkanals und so zum Überwiegen des I_{to} -Kaliumstroms. Eine Zunahme des transmuralen Gradienten und eine gesteigerte Myokardvulnerabilität sind die Folge.

2007 wurde über zwei weitere Genmutationen berichtet, die mit dem Brugada-Syndrom assoziiert sind. Es handelt sich hier um diejenigen Gene, die für den myokardialen Calciumkanal kodieren und zwar für dessen alpha-Untereinheit (CACNA1C) und beta-Untereinheit (CACNB2b). Funktionsbeeinträchtigungen des myokardialen Calciumkanals resultieren in einem verminderten Calcium-Einwärtsstrom in die Myokardzelle. Der vergleichsweise langsame Calcium-Einstrom nach der schnellen Depolarisation durch den Natrium-Einstrom in die Zelle ist für die Aufrechterhaltung, die sogenannte „Plateauphase“ des Aktionspotentials im Herzmuskel verantwortlich. Durch die Plateauphase ist die absolute Refraktärzeit der Herzmuskelzelle bis zum Ende der Kontraktion andauernd. Der Herzmuskel ist dadurch nicht tetanisierbar. Es ist also nicht allzu überraschend, dass Patienten mit einer Mutation des Calciumkanals ein kürzeres myokardiales Aktionspotential haben, was sich auch in einer verkürzten QT-Zeit zeigt [28, 34].

1.4. Diagnosekriterien

Die Diagnose eines Brugada-Syndroms [19] kann gestellt werden, wenn ein Typ I-EKG in mehr als einer der Brustwandableitungen V1-3 festgestellt werden kann – spontan oder nach Applikation eines Na⁺-Kanal-Blockers wie Ajmalin oder Flecainid – und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- dokumentiertes Kammerflimmern (VF)
- dokumentierte polymorphe ventrikuläre Tachykardie (VT)
- nächtliche Schnappatmung
- Synkopen
- positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod < 45 Jahren
- positive Familienanamnese für Typ-I-EKG
- Induzierbarkeit von VF/polymorpher VT in der elektrophysiologischen Untersuchung

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Bisher ist es nicht gelungen, den Nutzen einer medikamentösen Therapie, die betroffene Patienten sicher vor dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes schützt, ausreichend zu belegen. Es gibt Hinweise darauf, dass eine medikamentöse Therapie mit Quinidin die Auftretenswahrscheinlichkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen reduzieren kann [16-18]. Die einzig gesicherte, wirkungsvolle Therapie ist aber bislang die Implantation eines ICD-Geräts (implantable cardioverter-defibrillator) [35, 36]. Die Identifikation von Risikopatienten stellt deshalb eine besondere Herausforderung dar.

Zielsetzung der Arbeit ist es, über eine Phänotypisierung von Patienten mit der Diagnose eines Brugada-Syndroms Faktoren zu bestimmen bzw. mit aus der Literatur bekannten

1 Einleitung

Faktoren zu vergleichen, die einen Hinweis auf den Schweregrad des klinischen Verlaufs der Erkrankung geben können und therapeutische Entscheidungen beeinflussen, insbesondere bei Patienten mit bislang asymptomatischem Verlauf der Erkrankung.

2. Patienten und Methodik

2.1. *Überblick: Studienablauf*

19 Patienten aus verschiedenen Familien aus der Spezialambulanz für Herzgenetik, familiäre Arrhythmiesyndrome und plötzlichen Herztod des Klinikums Großhadern wurden bei Vorliegen der unter 1.4. genannten Kriterien für die Diagnose eines Brugada-Syndroms ausgewählt und nach umfassender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in diese Studie aufgenommen. Eingeschlossen wurden alle Patienten von denen bis Ende des Jahres 2006 ausreichende Befunde zur Diagnosestellung vorlagen.

Von allen eingeschlossenen Patienten wurde eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese erhoben. Ebenso wurden Ruhe-EKGs, 5-Minuten-EKGs und teilweise auch Langzeit-EKGs abgeleitet und molekulargenetische Untersuchungen auf Mutationen im SCN5A-Gen durchgeführt.

Medikamentenprovokationstest mit Ajmalin oder Flecainid wurden bei Patienten mit Brugada Typ II- oder Typ III-EKG, bei Patienten mit unauffälligem EKG und entsprechendem klinischen Verdacht sowie teilweise bei Patienten mit intermittierend auftretendem Brugada Typ I-EKG zur Diagnosebestätigung durchgeführt. Elektrophysiologische Untersuchungen wurden bei Dokumentation eines Brugada Typ I-EKGs durchgeführt.

Die erhobenen Befunde aus Anamnesen, körperlicher Untersuchung, Molekulargenetik und EPU wurden gesammelt, in Excel-Tabellen eingetragen und ausgewertet. Die Auswertung der EKGs erfolgte nach allgemeinen Gesichtspunkten (Rhythmus, Lagetyp, PQ-, QRS-, QT-Zeiten) und unter besonderer Berücksichtigung der Brugada-typischen Veränderungen (Brugada Typ I, II oder III-EKG).

2.2. *Einschlusskriterien*

In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten bei denen die Diagnose eines Brugada-Syndroms aufgrund der unter 1.4. erläuterten Kriterien gestellt werden konnte, d. h. diese Patienten hatten entweder spontan, bei Fieber oder unter Provokation mit Ajmalin EKG-Veränderungen im Sinne der vollen Ausprägung eines Brugada-typischen EKGs (Brugada Typ I-EKG, siehe Anlage Abb. 5.1) und erfüllten mindestens eines der genannten klinischen Kriterien. Patienten mit alleiniger Mutation im SCN5A-Gen ohne Brugada-typische EKG-Veränderungen und Klinik wurden nicht eingeschlossen.

2.3. *Anamneseerhebung*

Bei allen 19 Patienten wurde mittels eines standardisierten Fragebogens eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese erhoben. Diese bestand aus folgenden Punkten:

Stammdaten

Gefragt wurde hier neben Namen und Geburtsdaten nach ethnischer Herkunft des Patienten bzw. seiner Familie.

Symptomatik

Hier wurden die Patienten zu der Art und Häufigkeit kardialer oder nicht-kardialer Symptome befragt. Im Speziellen wurde nach dem Auftreten einer Reanimationssituation, einem „überlebten plötzlichen Herztod“ in Form von Kammerflimmern oder einer hämodynamisch instabilen ventrikulären Tachykardie, nach Synkopen, Palpitationen,

Krampfanfällen und supraventrikulären Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern, WPW-Syndrom, AV-Reentry-Tachykardien, Überleitungsstörungen, AV-Block etc.) gefragt. Bei Patienten mit einem „überlebten plötzlichen Herztod“ oder Synkopen wurde ferner nach der Art der aufgetretenen Rhythmusstörung (Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Asystolie), nach der Therapie (z. B. spontan, Defibrillation, Überstimulation durch ICD, medikamentös) und nach Prodromalzeichen wie Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Übelkeit, Thoraxschmerzen, Palpitationen oder Dyspnoe gefragt.

Trigger

Bei allen symptomatischen Patienten wurde außerdem nach möglichen Triggermechanismen gefragt. Hierunter zählte zum einen der körperliche Zustand des Patienten als das Ereignis auftrat, z. B. körperliche Anstrengung, Ruhezustand oder Schlaf, eine emotionale Stresssituation oder Fieber. Ferner wurde nach Alkohol-, Kaffee- oder Drogenkonsum oder nach der Einnahme bestimmter Medikamente gefragt, vor allem nach Beta-Blockern, Lokalanästhetika und anderen Natriumkanalblockern, nach Neuroleptika, Antidepressiva und nach Parasympathomimetika. Des Weiteren wurde nach möglichen Veränderungen des Elektrolythaushalts gefragt, wie diese z. B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen usw. auftreten können.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei allen Patienten wurde eine Anamnese nach den Risikofaktoren für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt. Gefragt wurde im Speziellen nach Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und nach familiärer Belastung.

Familienanamnese

Für alle Patienten wurde ein Stammbaum erstellt, um weitere potentiell betroffene Familienmitglieder zu identifizieren. Gesucht wurde nach Angehörigen, die an Synkopen, Palpitationen, Krampfanfällen, supraventrikulären oder ventrikulären Rhythmusstörungen litten oder bei denen sogar bereits ein Brugada-Syndrom diagnostiziert worden war.

2.4. EKG-Untersuchungen

Von allen 19 Patienten wurden 12-Kanal-Ruhe-EKGs mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s abgeleitet. Bei den meisten Patienten wurde eine kontinuierliche Ableitung über 5 Minuten, wenn möglich wurden auch Langzeit-EKGs über 24 Stunden gemacht.

Die Anbringung der Elektroden erfolgte standardisiert und nach den allgemeinen Richtlinien. Die Auswertung und Beurteilung der EKGs erfolgte manuell. An allgemeinen EKG-Merkmalen wurden der Rhythmus und Lagetyp, die Frequenz, sowie die P-Wellen-Dauer, PQ-, QRS- und QTc-Zeiten, das RR-Intervall und gegebenenfalls Blockbilder bestimmt.

Die EKGs mit Brugada-typischen Veränderungen wurden anhand der oben genannten Kriterien in die Typen I bis III („schulter-“ oder „sattelförmig“) eingeteilt (siehe Anlage, Abb. 5.1-3). Zusätzlich wurden die Höhe des ST-Abgangs und die ST-Strecken-Elevation bestimmt.

Zur Ermittlung der Short-Term-Variabilität der Herzfrequenz und der QT-Intervalls wurden bei Patienten mit vorhandenen 5-Minuten-EKGs die RR- und QT- Intervalle von 30 aufeinander folgenden Schlägen gemessen und ausgewertet. Es wurden nur EKG-Aufzeichnungen in die Auswertung einbezogen, bei denen mindestens 30 konsekutive Schläge ausgemessen werden konnten. Mit Hilfe eines EKG-Lineals wurden von den 30

aufeinander folgenden Schlägen die jeweiligen RR-Abstände sowie die QT-Zeiten in der Ableitung II nach Einthoven manuell ausgemessen und in Tabellenform erfasst.

Zur Bestimmung der QT-Zeit wurde das Intervall von Beginn der Q-Zacke bis zum Schnittpunkt der an der steilsten Stelle des absteigenden Schenkels der T-Welle angelegten Tangente mit der isoelektrischen Linie gemessen (Methode nach Lepeschkin, 1952).

Ebenfalls wurde die QT_c-Zeit bestimmt. Für die Messungen wurde die Ableitung V2 verwendet. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass eine valide Bestimmung der QT_c-Zeit bei Blockbildern im EKG - wie den rechtschenkelblockartigen Veränderungen beim Brugada-Syndrom - an sich nicht möglich ist. Die QRS-Zeiten der von uns untersuchten Patienten waren im Mittel 102 ± 19 ms. Bei einer QRS-Zeit > 110 ms ist eine verlängerte QT_c-Zeit nur bedingt aussagekräftig.

Zur Berechnung der Short Term Variabilität (STV) wurden von 30 konsekutiven Schlägen RR- und QT-Intervalle gemessen und nach unten stehender Formel quantifiziert.

Zur graphischen Darstellung der Schlag-zu-Schlag-Variabilität wurden Poincaré-Plots konstruiert, indem jeweils ein gemessener Wert (QT-Zeit, RR-Zeit) mit dem vorherigen Wert verglichen wurde. Diese Darstellungsweise ist von der Darstellung der Herzfrequenzvariabilität abgeleitet.

Dabei entsprechen Abweichungen senkrecht zur Diagonalen den kurzfristigen Schlag-zu-Schlag-Änderungen, Abweichungen entlang der Referenzlinie hingegen dem gesamten Spektrum der Änderungen innerhalb des Fensters der 30 Schläge.

Die durchschnittliche orthogonale Abweichung der Plots von der Diagonalen wurde anhand der Formel $STV = \text{Summe } \sum | (D_{n+1} - D_n) | / [30 * \sqrt{2}]$ berechnet und als Short-term Variabilität definiert. D steht dabei stellvertretend für den zu bestimmenden Wert (QT-Zeit, RR-Intervall) in ms.

2.5. Medikamentenprovokationstests

Bei insgesamt 17 von 19 eingeschlossenen Patienten wurden Provokationstests mit Ajmalin oder Flecainid durchgeführt. Bei 9 dieser Patienten bestand der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines Brugada-Syndroms (sattelförmiges EKG, positive Familienanamnese, Synkopen, Kammerflimmern etc.), ohne dass die Diagnose bei bisher fehlendem spontan oder unter Fieber auftretendem schulterförmigem EKG (Typ I) gestellt werden konnte. Bei 8 Patienten wurde der Test nur zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt, da diese Patienten bereits intermittierend ein diagnostisches schulterförmiges EKG spontan oder unter Fieber gezeigt hatten.

Die Tests wurden auf der Intensivstation unter engmaschiger Kontrolle der Vitalparameter und unter Defibrillationsbereitschaft durchgeführt. Während der gesamten Dauer des Tests wurde ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und insbesondere auf Veränderungen des ST-Abgangs in V1-V3, der QRS-Dauer und dem gehäuftem Auftreten von ventrikulären Extrasystolen geachtet.

Die Patienten bekamen nach der Ableitung eines Ausgangs-EKGs 1 mg/kg Körpergewicht Ajmalin in einer 5%igen Glucoselösung über 10 Minuten bzw 2 mg/kg Körpergewicht Flecainid über 20 Minuten infundiert. Anschließend wurden die Patienten mindestens 40 Minuten lang auf der Intensivstation nachbeobachtet und nach Verlegung auf die Normalstation am Monitor überwacht und frühestens am nächsten Tag nach Hause entlassen. Ein positives Testergebnis lag vor, wenn eine Konversion des EKGs von unauffällig oder sattelförmig zu einem schulterförmigem EKG mit negativer T-Welle in mindestens 2 Ableitungen stattfand. Bei keinem Patienten kam es zu Zwischenfällen oder einem vorzeitigen Abbruch der Untersuchung.

Kriterien für den vorzeitigen Abbruch des Test waren:

- Anstieg des ST-Abgangs um mindestens 2 mm und/oder
- Verbreiterung des QRS-Komplexes um mindestens 30%

Bei 16 Patienten lag ein positives Testergebnis vor, 1 Patient mit einem Typ I-EKG unter Fieber ließ sich das EKG durch Ajmalin nicht provozieren.

2.6. *Elektrophysiologische Untersuchungen*

Eine elektrophysiologische Untersuchung wurde zum damaligen Zeitpunkt nur bei symptomatischen Patienten (Synkopen, überlebter plötzlicher Herztod etc.) zur weiteren Risikoabschätzung und Hilfe für die Therapieentscheidung durchgeführt. Vor der Untersuchung wurden alle antiarrhythmisch sowie proarrhythmisch wirkenden Substanzen abgesetzt. Die Stimulation erfolgte als standardisierte programmierte elektrische Stimulation im rechtsventrikulären Apex- und Septumbereich mit Einfach-, Zweifach- und Dreifachimpulsen.

2.7. *Molekularbiologische Untersuchungen*

Bei n=14 von 19 der eingeschlossenen Patienten wurde eine molekulargenetische Untersuchung des SCN5A-Gens durchgeführt. Aus ca. 1 ml EDTA-Blut wurde im Labor Dr. Klein in Martinsried hochmolekulare, genomische DNA mittels Säulenchromatographie extrahiert und die zu untersuchende Zielsequenz durch Polymerasekettenreaktion (PCR) amplifiziert. Anschließend folgte eine direkte DNA-Sequenzanalyse der einzelnen kodierenden Abschnitte (Exons) des Gens. Der Sequenzierungsreaktion wurden neben der

DNA-Polymerase und den Nukleotiden zusätzlich fluoreszenzmarkierte Stopnukleotide beigefügt, bei deren Einbau es zum Abbruch der Reaktion an dieser Stelle kommt. Hierdurch entstanden fluoreszenzmarkierte Sequenzfragmente unterschiedlicher Länge, die sich auf einem Polyacrylamidgel der Größe nach auftrennen und mittels Laserlichtanregung darstellen ließen. Durch die richtige Mischung an normalen Nukleotiden und Stopnukleotiden wurde erreicht, dass letztlich alle theoretisch möglichen Sequenzfragmente dargestellt wurden. Die Stopnukleotide wurden mit 4 unterschiedlichen Fluoreszenzstoffen markiert, um bei der Auswertung die einzelnen Basen unterscheiden und deren Abfolge anhand der Größe der Fragmente bestimmen zu können.

2.8. Untersuchungen zum Ausschluss anderer Erkrankungen

Zum Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung wurden alle Patienten echokardiographisch untersucht; Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod erhielten zusätzlich eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung als Ursache der EKG-Veränderungen.

2.9. Zuteilung zu Risikogruppen

19 Patienten mit der nach der aktuellen Konsensus-Konferenz etablierten Diagnose Brugada-Syndrom wurden anhand ihrer klinischen Symptomatik in drei Risikogruppen unterteilt. Follow-Up Untersuchungen nach dem Zeitpunkt des Einschlusses wurden nicht berücksichtigt:

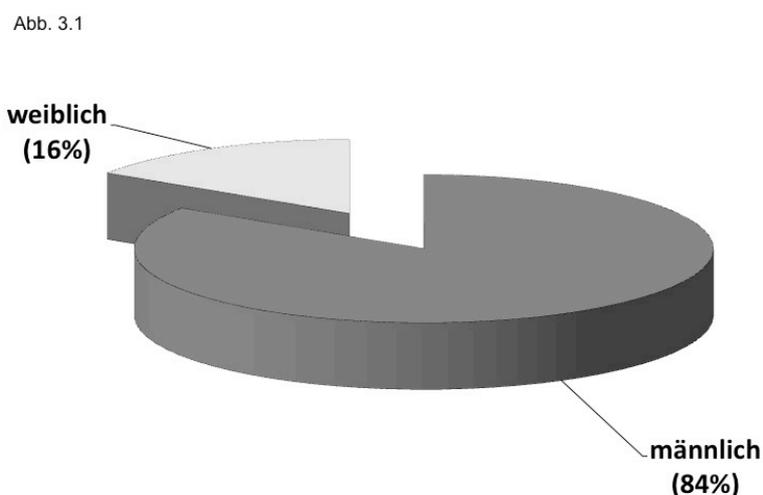
1. Hochrisiko: Patienten mit reanimationspflichtigem Ereignis in Form einer anhaltenden hämodynamisch instabilen ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmern in der Anamnese (n=7).
2. Mittleres Risiko: Patienten mit synkopalen Ereignissen, Palpitationen, Vorhofflimmern, AV-Block oder anderen hämodynamisch stabilen ventrikulären oder supraventrikulären Rhythmusstörungen ohne Reanimationssituation in der Vorgeschichte (n=9)
3. Niedriges Risiko: Bisher asymptomatische Patienten (n=3).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Geschlechterverteilung

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 19 erwachsene Patienten mit Brugada-Syndrom nach oben genannten Einschlusskriterien untersucht (16 Männer und 3 Frauen):



3.1.2. Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Diagnosestellung liegt im 4. Lebensjahrzehnt:

Tabelle 3.1

Alter bei Erstereignis bzw. Diagnosestellung	Gesamt	Hochrisiko-gruppe	Gruppe mit mittlerem Risiko	Gruppe mit niedrigem Risiko
Männer & Frauen	37,6 ± 13 (n=19)	35,9 ± 11,7 (n=7)	37 ± 14,9 (n=9)	43,3 ± 8 (n=3)
Männer	37,8 ± 14 (n=16)	35,3 ± 12,7 (n=6)	38 ± 18,1 (n=7)	43,3 ± 8 (n=3)
Frauen	33,3 ± 5,5 (n=3)	39 (n=1)	30,5 ± 3,5 (n=2)	-

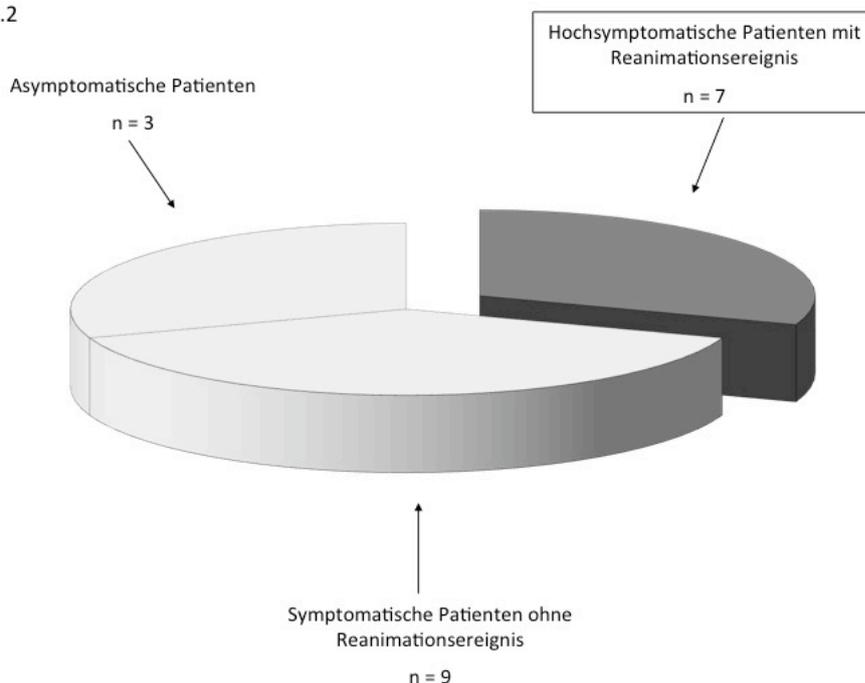
3.1.3. Ethnologie

17 der 19 untersuchten Patienten waren kaukasischer Herkunft. Die beiden außereuropäischen Patienten arabischer bzw. hispanischer Herkunft.

3.2. Hochsymptomatische Patienten mit Reanimationsereignis (n = 7)

3.2.1. Klinische Symptomatik und Anamnese

Abb. 3.2



7 Patienten (6 männlich, 1 weiblich; mittleres Alter bei Erstereignis $35,9 \pm 11,7$ Jahre) erlitten mindestens einmal eine maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörung in Form von Kammerflimmern, Kammerflattern oder einer hämodynamisch instabilen ventrikulären Tachykardie, die in einer reanimationspflichtigen Situation endete.

6 dieser 7 Patienten haben dieses Ereignis durch erfolgreiche Reanimation überlebt, für 1 Patienten endete diese letal. 4 männliche Patienten, darunter auch der verstorbene Patient, hatten im Vorfeld des Reanimationsereignisses Synkopen erlitten. Alle 6 Patienten, die das Ereignis überlebt haben, erhielten einen ICD (implantable cardioverter-defibrillator) zur Rezidivprophylaxe. Bei 3 dieser Patienten mit ICD zeigten sich im Rahmen von Follow-Up Untersuchungen im Speicher des ICD-Geräts weitere Episoden von Kammerflimmern oder ventrikulären Tachykardien. Bei 2 Patienten (1 Mann/ 1 Frau) traten sog. „VT-Storms“ auf, damit sind mehr als 3 Episoden ventrikulärer Rhythmusstörungen innerhalb von 24 Stunden gemeint, welche durch den ICD regelrecht detektiert und durch interne Defibrillation beendet wurden. Besonders erwähnenswert ist, dass bei diesen beiden Patienten neben den Brugada-typischen EKG-Veränderungen, anders als bei allen anderen untersuchten Patienten auch ein AV-Block I. Grades auffiel.

3.2.2. Triggermechanismen

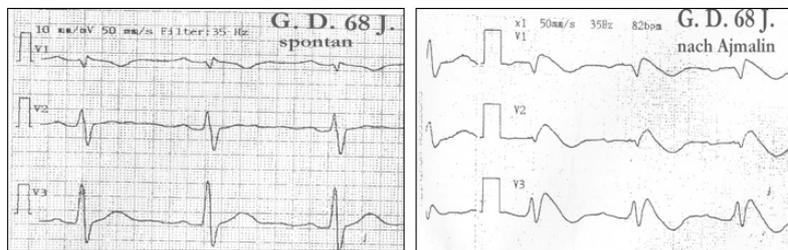
Bei 2 der Patienten traten ventrikuläre Arrhythmien postprandial auf, 1 Patient erlitt eine Synkope im Rahmen einer nächtlichen Miktion. Beides sind Situationen, die mit *einem erhöhten Vagotonus* einhergehen können.

3.2.3. Brugada-typische EKG-Veränderungen

Es konnte nur bei 2 männlichen Patienten eine spontan auftretende schulterförmige ST-Streckenveränderung in den Brustwandableitungen V1-3 festgestellt werden. Die anderen 5 Patienten zeigten zum Zeitpunkt der EKG-Diagnostik lediglich sattelförmige ST-

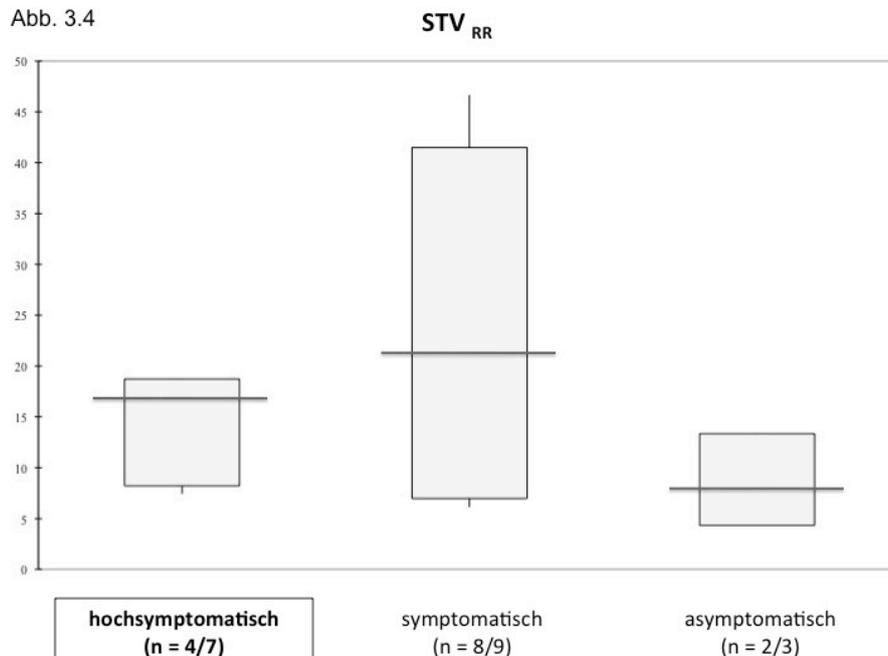
Streckenveränderungen, die sich unter Provokation mit dem Klasse-Ia-Antiarrhythmikum Ajmalin jedoch in das schulterförmige Brugada Typ I-EKG umwandeln ließen.

Abb. 3.3 EKG-Veränderungen vor und nach Ajmalingabe



3.2.4. Short Term Variabilität des RR-Intervalls (STV_{RR})

Bei 4 der 7 hochsymptomatischen Patienten, darunter auch die beiden Patienten mit VT-Storms, wurde nach oben genannter Formel (siehe Punkt 2.4.) die STV_{RR} aus 30 aufeinander folgenden Schlägen berechnet. Eine statistische Auswertung zur Ermittlung eines signifikanten Unterschieds war dabei aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht möglich. Unten stehende Abbildung 3.4 zeigt die Werte der drei Risikogruppen im Vergleich:



Im untersuchten Patientenkollektiv liegt hierbei der Mittelwert der STV_{RR} in der hochsymptomatischen Gruppe mit $18,7 \pm 13,5$ zwischen den Mittelwerten der symptomatischen Gruppe ($24 \pm 17,3$) und der asymptomatischen Gruppe ($8,8 \pm 4,5$). Der Mittelwert der STV_{RR} lag mit $24 \pm 17,3$ in der symptomatischen Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen am höchsten, wobei die hohe Standardabweichung von 17,3 auf die große Streubreite der Werte in der symptomatischen Gruppe hinweist.

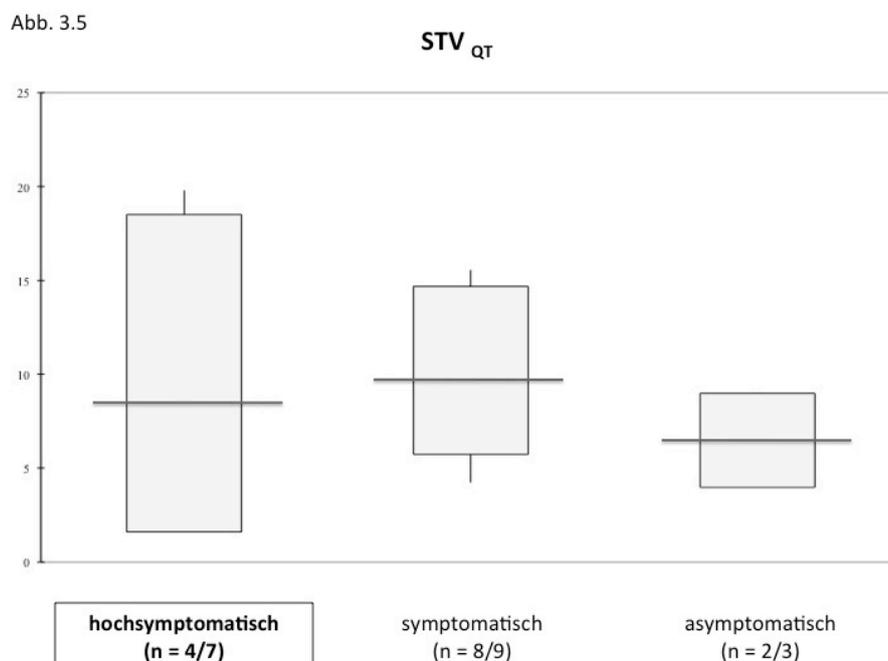
Der Mittelwert der STV_{RR} war mit $8,8 \pm 4,5$ in der asymptomatischen Gruppe am niedrigsten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen.

Der Median der STV_{RR} liegt mit 16,5 ebenfalls zwischen den beiden anderen Gruppen (Median STV_{RR} symptomatische Gruppe 21,1, Median STV_{RR} asymptomatische Gruppe 8,8).

In dem von uns untersuchten Kollektiv liegt ein tendenziell höher STV_{RR} -Wert bei symptomatischen im Vergleich zu asymptomatischen Patienten vor.

3.2.5. Short Term Variabilität des QT-Intervalls (STV_{QT})

Ebenfalls wurde bei diesen 4 hochsymptomatischen Patienten die STV_{QT} bestimmt (siehe Punkt 2.4). Unten stehende Abbildung 3.5 zeigt die Werte der STV_{QT} im untersuchten Kollektiv.



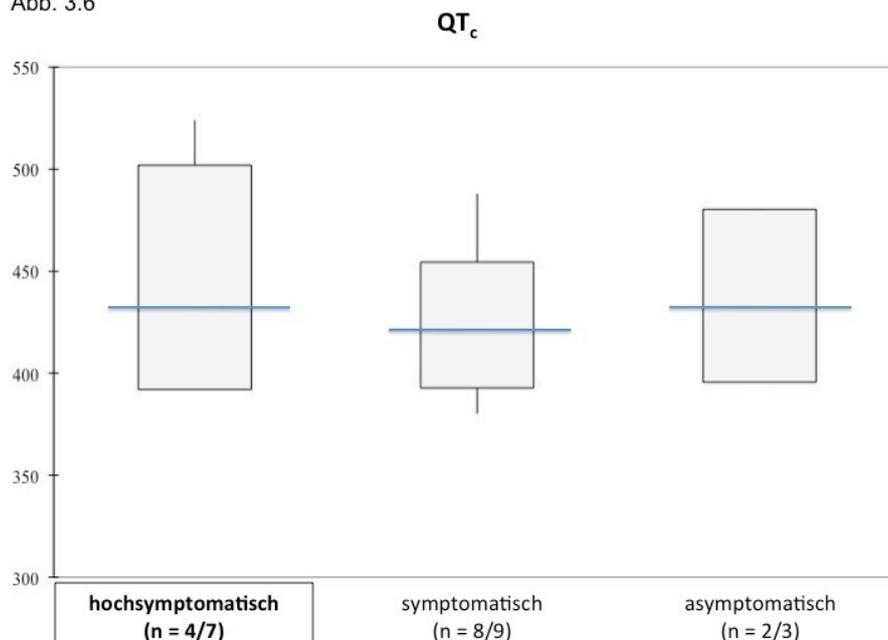
Hierbei zeigte sich ein STV_{QT} -Mittelwert von $10,3 \pm 8,5$ und ein Median von 8,25 in der hochsymptomatischen Gruppe des untersuchten Kollektivs. Sehr ähnliche Werte fanden sich in der symptomatischen Gruppe (Mittelwert STV_{QT} $10,2 \pm 4,5$, Median 9,9).

Die STV_{QT} -Werte der asymptotischen Patientengruppe waren niedriger als bei den symptomatischen Patienten (Mittelwert STV_{QT} $6,5 \pm 2,5$, Median 6,5).

3.2.6. QTc-Zeiten

Bei 4 der 7 Patienten der hochsymptomatischen Gruppe wurden QTc-Zeiten bestimmt (siehe Abbildung 3.6):

Abb. 3.6



In der hochsymptomatischen Gruppe fand sich eine mittlere QT_c -Zeit von 447 ± 55 ms, der Median lag bei 430 ms.

Betrachtet man allein die Mittelwerte der QT_c -Zeiten der verschiedenen Gruppen im Vergleich, so ist die mittlere QT_c -Zeit der hochsymptomatischen Gruppe länger als in der symptomatischen (424 ± 31 ms) und asymptotischen (438 ± 42 ms) Gruppe. Die Mediane der hochsymptomatischen, symptomatischen und asymptotischen Gruppe liegen jedoch mit 430 ms, 421 ms und 438 ms nahe beieinander, so dass ein relevanter Unterschied in den QT_c -Zeiten der unterschiedlichen Gruppen unwahrscheinlich ist.

Die mittlere QRS-Zeit lag im gesamten Kollektiv bei 102 ± 19 ms, in der hochsymptomatischen Gruppe bei 95 ± 19 ms, in der symptomatischen Gruppe bei 102 ± 14 ms und in der asymptotischen Gruppe bei 124 ± 14 ms. Bei verlängertem QRS-Komplex ist die QT_c -Zeit nicht aussagekräftig. 4 der untersuchten 19 Patienten (ein Patient aus der hochsymptomatischen, 2 Patienten aus der symptomatischen und ein Patient aus der asymptotischen Gruppe) hatten eine verlängerte QRS-Zeit zwischen 116 und 134 ms.

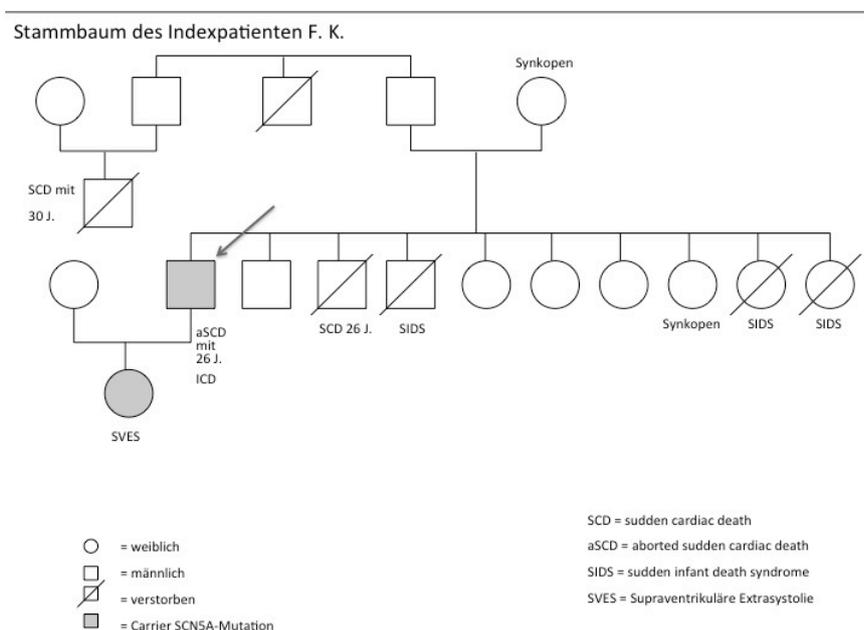
3.2.7. AV-Überleitungsstörungen

Bei 2 der hochsymptomatischen Patienten zeigte sich intermittierend ein AV-Block I. Grades im Ruhe-EKG mit einer mittleren PQ-Zeit von 235 ± 7 ms. Erwähnenswert ist, dass es sich hierbei zugleich um die beiden Patienten handelte, die VT-Stürme erlitten hatten.

3.2.8. Familienanamnese

Bei 5 der 7 Patienten fand sich eine negative Familienanamnese hinsichtlich der klinischen Symptomatik eines Brugada-Syndroms. 2 Patienten hatten Verwandte ersten Grades, in beiden Fällen Geschwister, die plötzlich und aus voller Gesundheit heraus verstorben sind. Bei einem dieser Patienten (männlich, Erstereignis mit 26 Jahren, bereits mehrere Episoden) verstarb ein Bruder im Alter von 23 Jahren und eine Schwester im Alter von wenigen Monaten. Die Tochter dieses Patienten zeigte eine bereits in den ersten Lebenstagen auftretende ausgeprägte supraventrikuläre Extrasystolie und hat, wie auch der Indexpatient, eine Mutation im SCN5A-Gen (siehe Abbildung 3.7).

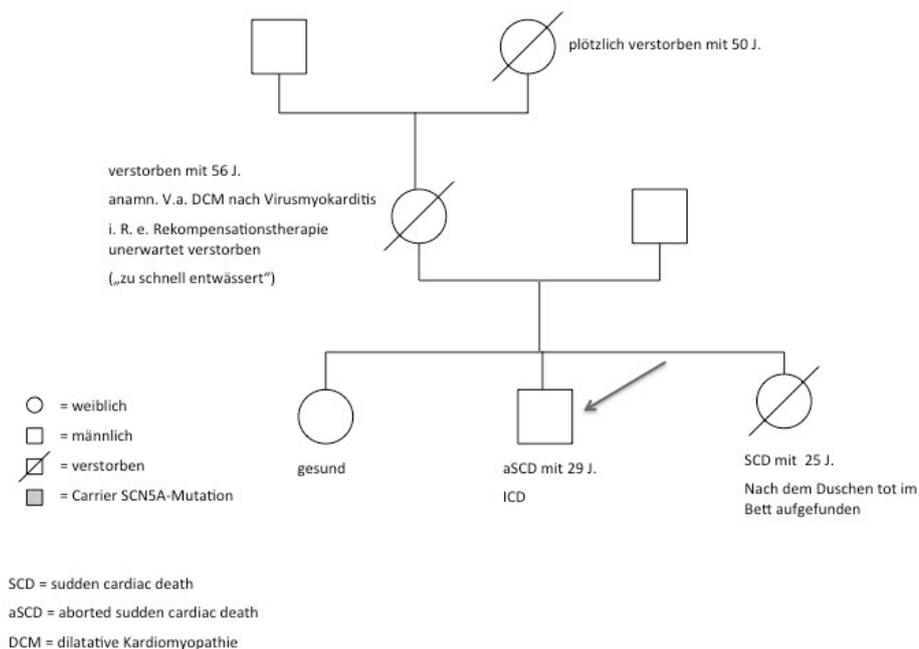
Abb. 3.7



Der andere Patient mit positiver Familienanamnese hatte eine Schwester, die im Alter von 25 Jahren nach dem Duschen plötzlich verstarb. Die Großmutter dieses Indexpatienten ist im Alter von 50 Jahren unerwartet verstorben. Kurz vor ihrem Tod seien Hämoptysen aufgetreten, so dass damals die Verdachtsdiagnose einer fulminanten Lungenembolie gestellt wurde. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt. (siehe Abbildung 3.8).

Abb. 3.8

Stammbaum des Indexpatienten A. K.



Die Cousine eines anderen Indexpatienten, der im Alter von 29 Jahren plötzlich verstorben ist, leidet unter Synkopen.

3.2.9. Elektrophysiologische Untersuchung

Bei n=4 von 7 Patienten wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Bei allen Patienten war durch Dreifach-Stimulation im rechtsventrikulären Apex- und/oder

Septembereich eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern induzierbar, welches durch externe Defibrillation durch 200 Joule terminiert wurde.

2 Patienten lehnten eine elektrophysiologische Untersuchung ab und bei einem Patienten war eine solche nicht möglich, da der betroffene Patient beim Erstereignis verstorben ist.

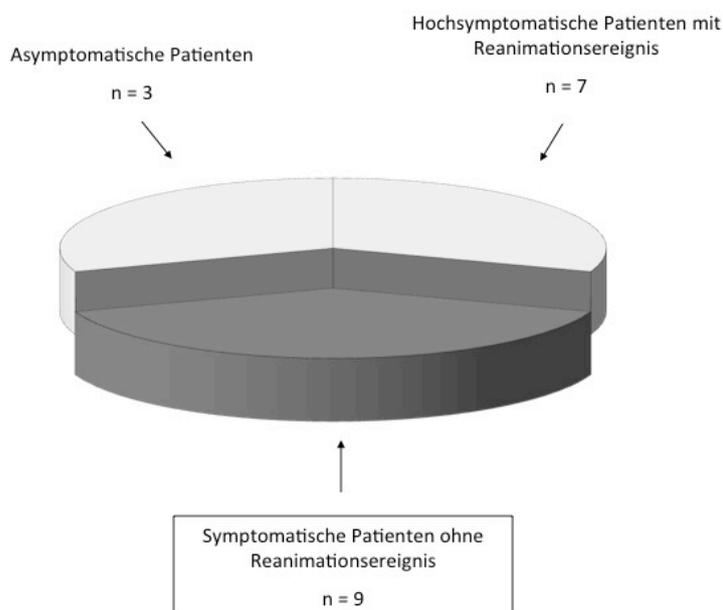
3.2.10. Genetik

Bei 2 der 7 Patienten fand sich eine Mutation im SCN5A-Gen. Beide genetisch betroffenen Patienten haben eine bisher nicht vorbeschriebene Mutation. Ein Patient hatte eine Punktmutation im Exon 28 des SCN5A-Gens in heterozygoter Form, die zum Austausch der Aminosäure Arginin gegen Histidin führt (CGT → CAT, Arg2012His). Der andere Patient hatte eine Punktmutation im Exon 16 des SCN5A-Gens in heterozygoter Form, die zum Austausch der Aminosäure Arginin gegen Leucin führt (CGC → CTC, Arg878Leu). 4 von 7 Patienten hatten keine Mutation im SCN5A-Gen, einer der 7 Patienten wurde nicht untersucht.

3.3. Symptomatische Patienten ohne Reanimationsereignis (n = 9)

3.3.1. Klinische Symptomatik und Anamnese

Abb. 3.9



9 der Patienten (7 männlich, 2 weiblich; mittleres Alter bei Erstereignis $37,1 \pm 14,9$ Jahre) litten unter Synkopen (n=8) oder Palpitationen (n=1). Bei 7 der 8 Patienten mit Synkopen traten diese rezidivierend (> 2) auf, davon 2 Patienten mit mehr als 10 Synkopen.

3.3.2. Triggermechanismen

Bei 3 der 9 symptomatischen Patienten traten die Synkopen und/oder EKG-Veränderungen passager im Rahmen einer fieberhaften Erkrankung auf. 2 Familienangehörige eines Indexpatienten, Vater und Sohn, hatten für das Vorliegen eines Brugada-Syndroms verdächtige Ereignisse im Zusammenhang mit Baden in kaltem Wasser, was zu einer Vagusreizung führen kann.

3.3.3. Brugada-typische EKG-Veränderungen

2 der 9 Patienten zeigten ein spontanes schulterförmiges Brugada Typ I-EKG, darunter eine Patientin, die mehr als 10 Synkopen erlitten hatte und ein Patient mit 2 Synkopen.

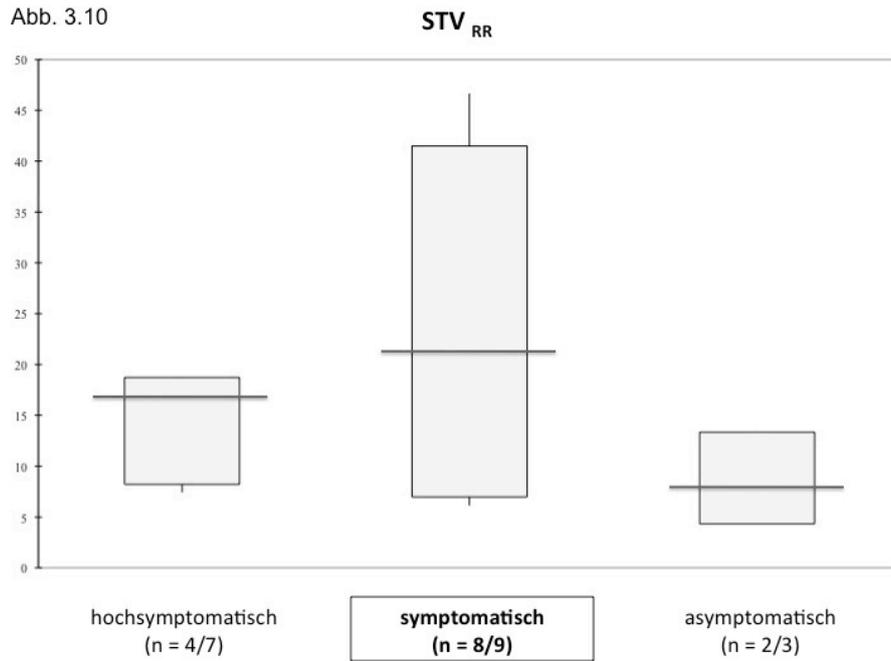
3 der 9 Patienten zeigten ein Typ I-EKG im Zusammenhang mit einer fieberhaften Erkrankung, welches sich nach Abklingen des Fiebers zu einem sattelförmigem Typ II oder III-EKG umwandelte und durch Provokation mit Ajmalin bei 2 der betroffenen Patienten erneut induzieren ließ, ein Patient mit Typ I-EKG im Rahmen einer fieberhaften Pneumonie zeigte im fieberfreien Intervall bei spontanem Typ II-EKG auf Ajmalin keine weitere EKG-Veränderung.

4 der 9 Patienten wiesen ein sattelförmiges Brugada Typ II-EKG (J-Point-Elevation > 2 mm) unter spontanen Bedingungen auf, welches sich bei allen 4 Patienten durch die Gabe von Ajmalin in ein schulterförmiges Typ I-EKG umwandeln ließ.

Kein Patient zeigte supraventrikuläre Arrhythmien oder AV-Überleitungsstörungen.

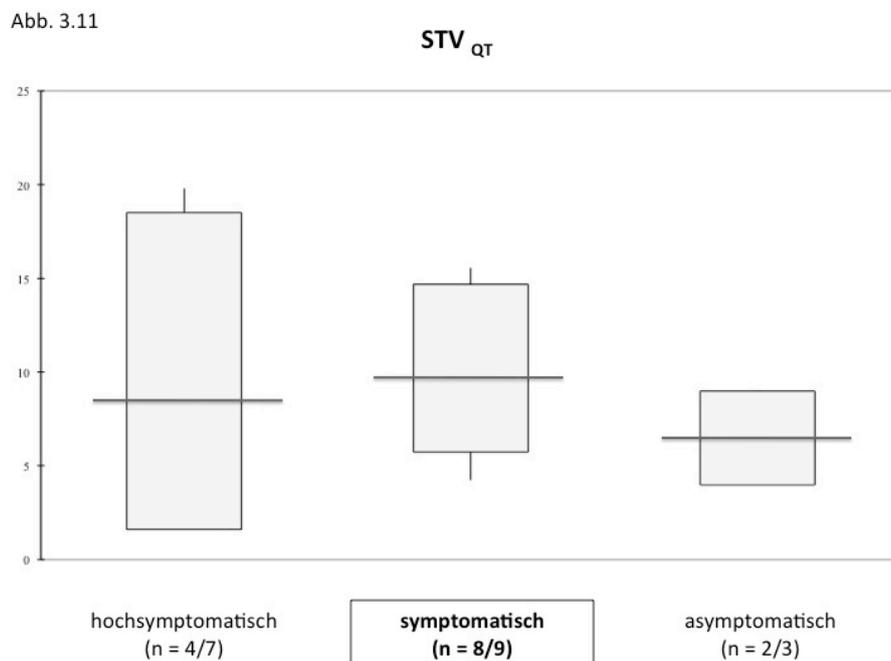
3.3.4. Short-term-Variabilität des RR-Intervalls (STV_{RR})

Bei 8 der 9 der symptomatischen Patienten wurde die STV_{RR} gemessen. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse (Abbildung 3.10, Erläuterungen siehe Punkt 3.2.5):



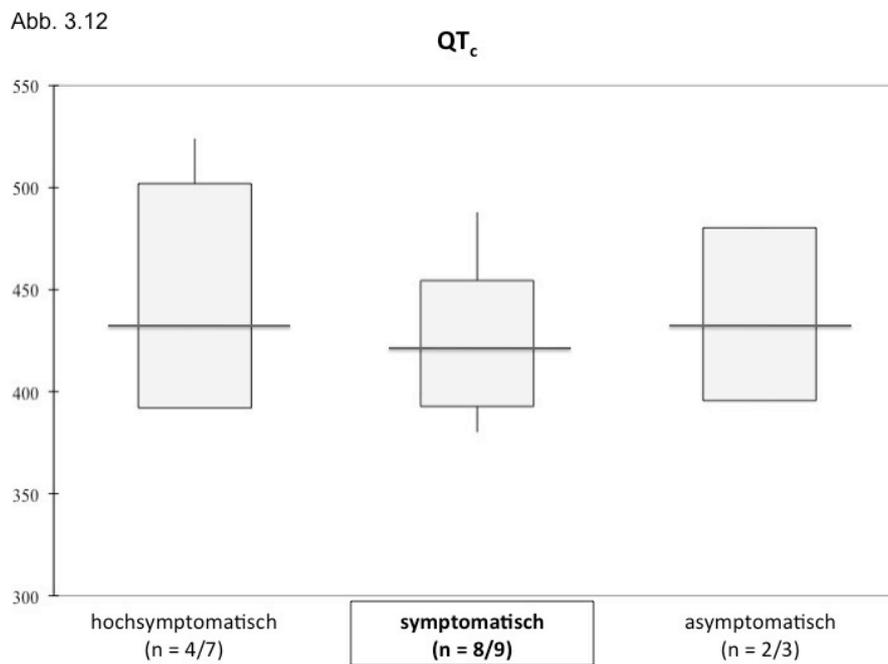
3.3.5. Short-term-Variabilität des QT-Intervalls (STV_{QT})

Die Messung der STV_{QT} in der symptomatischen Gruppe brachte folgende Ergebnisse (Abbildung 3.11, Erläuterungen siehe Punkt 3.2.5.):



3.3.6. QT_c-Zeiten

Von 8 der 9 der symptomatischen Patienten wurden QT_c-Zeiten bestimmt. Dabei zeigten sich die folgenden Ergebnisse (Abbildung 3.12, Erläuterungen siehe Punkt 3.2.6):



3.3.7. AV-Überleitungsstörungen/Supraventrikuläre Arrhythmien

Bei keinem Patienten dieser Risikogruppe zeigten sich zum Zeitpunkt der EKG-Ableitungen supraventrikuläre Arrhythmien oder AV-Überleitungsstörungen.

3.3.8. Familienanamnese

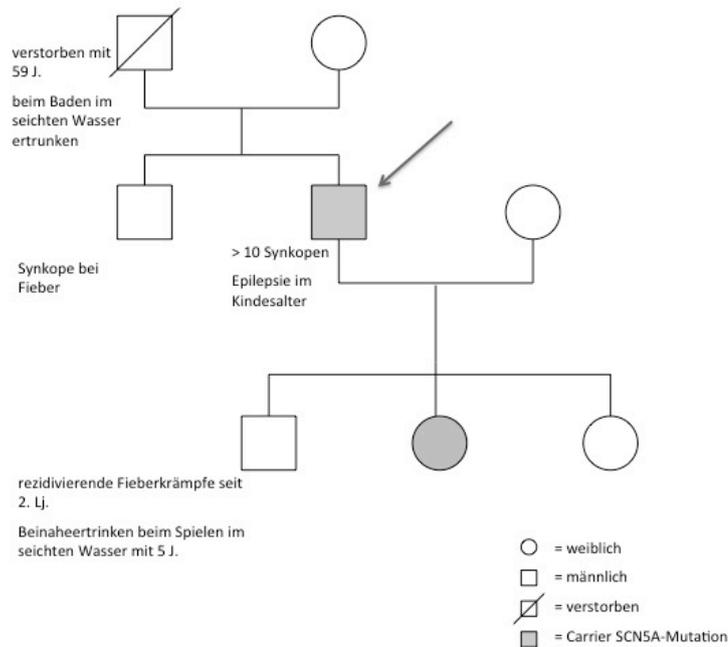
Einer von 9 Patienten hatte Verwandte ersten Grades, die ebenfalls eine für das Vorliegen eines Brugada-Syndroms verdächtige Symptomatik aufwiesen: der Vater dieses Index-Patienten mit mehr als 10 Synkopen war im Alter von 55 Jahren beim Baden im seichten Wasser ertrunken, der Bruder desselben Patienten litt unter Synkopen und der Sohn dieses

Patienten litt unter epileptischen Anfällen, die möglicherweise durch eine mit einem Herz-Kreislauf-Stillstand einhergehende zerebrale Hypoxie verursacht sein könnten.

Die Familienanamnese hinsichtlich kardialer Symptome der 8 anderen Patienten dieser Risikogruppe war blande.

Abb. 3.13

Stammbaum des Indexpatienten A. E.



3.3.9. Elektrophysiologische Untersuchung

Bei 4 der 9 Patienten wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Bei 3 der untersuchten Patienten (alle Pat. erlitten mehrfache Synkopen, 2 x Typ I-EKG fieberinduziert, 1 x Typ I-EKG nach Ajmalin) konnte durch Dreifach-Stimulation im rechtsventrikulären Apex-/Septumbereich eine ventrikuläre Rhythmusstörung induziert und regelrecht terminiert werden. Alle 3 Patienten erhielten einen ICD. Bei 1 Patienten war keine Rhythmusstörung auslösbar, dieser war einmalig synkoptiert und hatte ein sattelförmiges EKG unter spontanen Bedingungen, sowie einen positiven Ajmalintest.

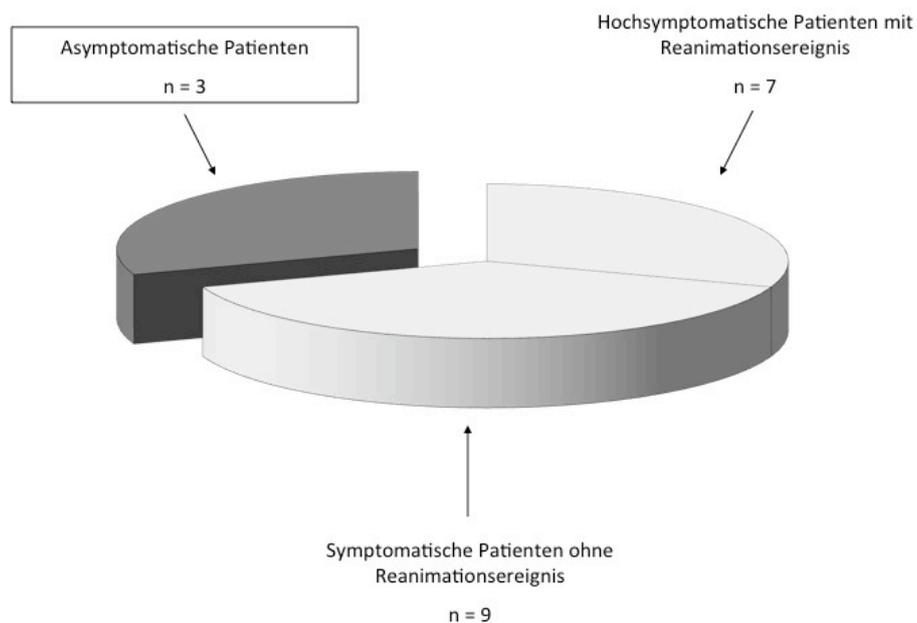
3.3.10. Genetik

5 der 9 Patienten wurden molekulargenetisch untersucht. Bei einem Patienten konnte eine Mutation des SCN5A-Gens festgestellt werden. Es handelt sich um eine Punktmutation im Exon 16 des SCN5A-Gens in heterozygoter Form, die zur Substitution der Aminosäure Phenylalanin durch Tyrosin führt (TTC → TAC, Phe816Tyr). Eine andere Patientin wies eine stille Mutation auf. Hierbei handelt es sich um eine Variante im Exon 9 des SCN5A-Gens in heterozygoter Form, durch die es zum Austausch der Base Cytosin gegen Thymin gekommen war. Diese Variante (CCC → CCT, Pro348Pro) führt nicht zum Austausch einer Aminosäure bei der Proteinsynthese. Bei 3 Patienten konnte eine Mutation des SCN5A-Gens ausgeschlossen werden.

3.4. Asymptomatische Patienten (n = 3)

3.4.1. Klinische Merkmale

Abb. 3.14



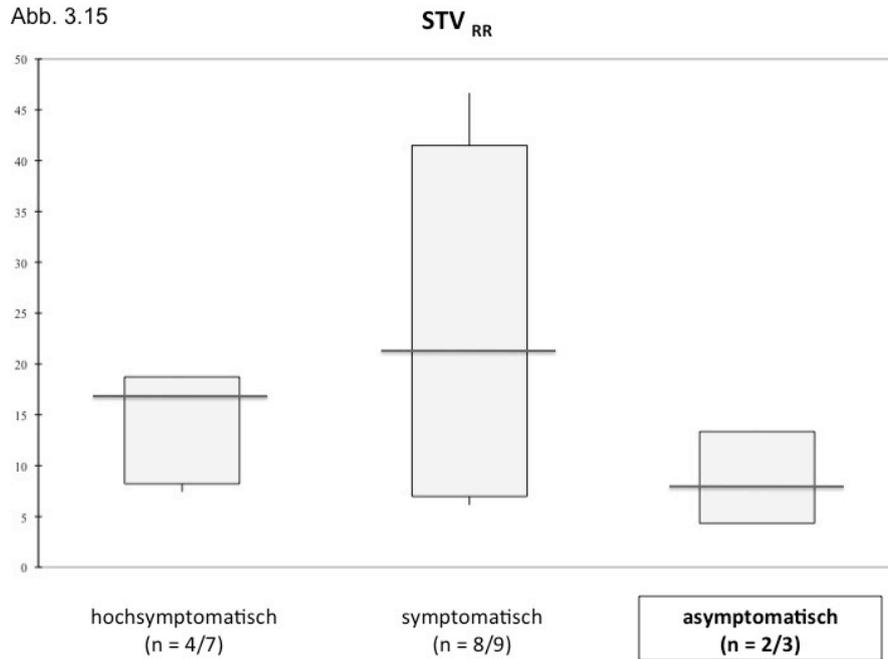
3 Patienten waren asymptomatisch. Bei diesen Patienten war es bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit weder zu hämodynamisch wirksamen ventrikulären Arrhythmien gekommen noch zu Palpitationen, Synkopen oder nächtlicher Schnappatmung als Zeichen solcher.

3.4.2. EKG-Veränderungen und Triggermechanismen

Alle 3 Patienten waren durch ein spontan auftretendes schulterförmiges Brugada Typ I-EKG aufgefallen. Bestimmte Triggermechanismen wie Fieber, vagale Reizung oder Einnahme von bestimmten Medikamenten lagen nicht vor.

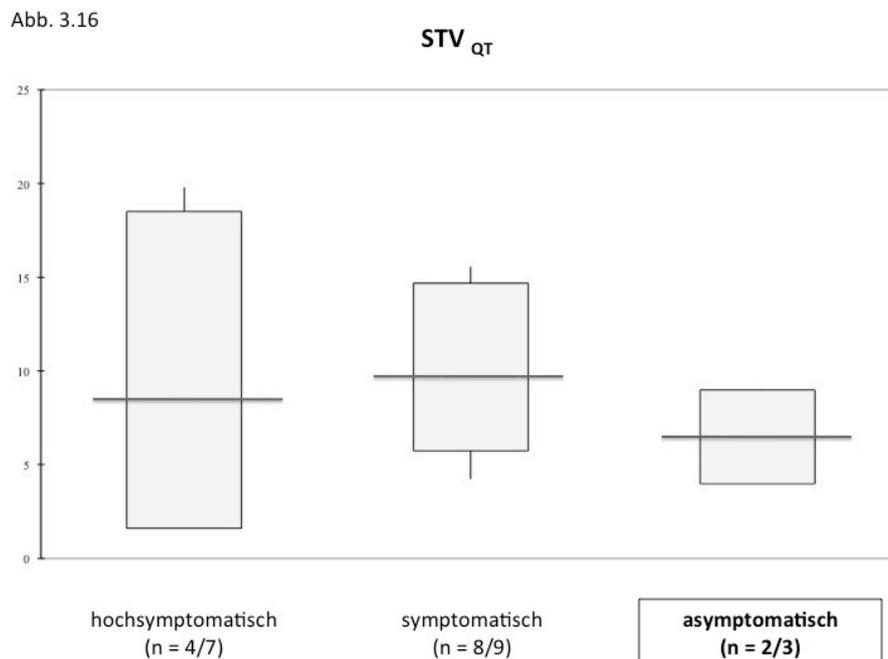
3.4.3. Short Term Variabilität des RR-Intervalls (STV_{RR})

Bei 2 von 3 Patienten lagen 5-Minuten-EKGs zur Auswertung der STV_{RR} vor (Abbildung 3.15, Erläuterungen siehe Punkt 3.2.4.):



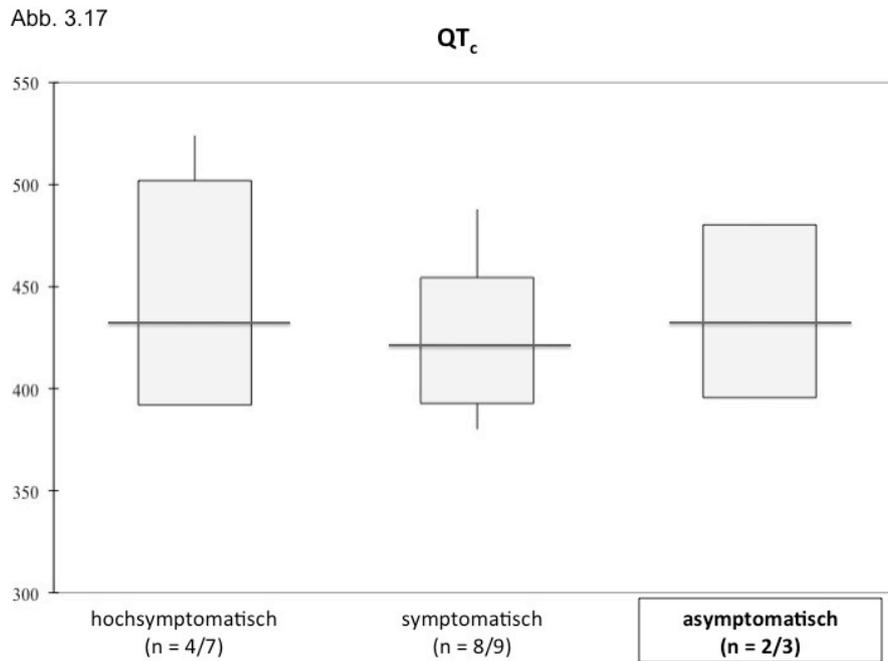
3.4.4. Short Term Variabilität des QT-Intervalls (STV_{QT})

(Abbildung 3.16, Erläuterungen Punkt 3.2.5)



3.4.5. QTc-Zeiten

Bei 2 der 3 asymptomatischen Patienten wurden die QTc-Zeiten (gemittelt über 30 Herzschläge) bestimmt (Abbildung 3.18, Erläuterungen siehe Punkt 3.2.6.):



3.4.6. Familienanamnese

Bei 2 der 3 Patienten war die Familienanamnese hinsichtlich mit dem Brugada-Syndrom vereinbarer Symptome blande. Ein Patient hatte einen Bruder der unter rezidivierenden Synkopen litt.

3.4.7. Elektrophysiologische Untersuchungen

Bei 2 der 3 asymptomatischen Patienten wurde eine EPU durchgeführt. Bei beiden Patienten war es durch Dreifach-Stimulation im rechtsventrikulären Apex zur Auslösung einer hämodynamisch nicht tolerierten ventrikulären Rhythmusstörung gekommen, die durch externe Defibrillation beendet werden musste.

3.4.8. Genetik

Bei allen 3 Patienten wurde eine molekulargenetische Untersuchung des SCN5A-Gens durchgeführt, hierbei zeigte sich bei einem Patienten eine Punktmutation im Bereich des Exons 9 des SCN5A-Gens in heterozygoter Form (TGC → CGC, Cys373Arg). Diese Mutation führt zum Austausch der Aminosäure Cystein gegen Arginin. Die beiden anderen Patienten hatten keine Mutation.

Tabelle 3.2

Übersicht: Häufigkeit verschiedener Merkmale in den einzelnen Risikogruppen

	Hochsymptomatisch mit Reanimation (n = 7)	Symptomatisch ohne Reanimation (n = 9)	Asymptomatisch (n = 3)
Geschlecht	6 m/1 w	7 m/2 w	3 m
durchschnittliches Alter bei Erstereignis	35,9 ± 11,7	36,1 ± 15,7	38,7 ± 13,4
SCD	7 (6 m/1 w)	0	0
SCD > 1 x	4 (3 m/1 w)	0	0
VT-Storms	2 (1 m/1 w)	0	0
SCD mit vorhergehenden Synkopen	4 m	0	0
Synkopen ohne SCD	0	9 (7 m/2 w)	0
Trigger: erhöhter Vagotonus *	3 m	-	-
Spontanes Typ I-EKG	2 m	2 (1 m/1 w)	3 m
Positiver Ajmalintest	5 (4 m/1 w)	6 m	3 m
Typ I - EKG bei Fieber	0	3 (2 m/1 w)	0
AV-Block I	2 (1 m/1 w)	0	0
positive Familienanamnese hinsichtlich SCD	2 m	1 m	1 m
SCN5A-Mutation	2 m	1 m	1 m

* 2 postprandiales Auftreten, 1 nächtl. Miktionssynkope

4. Diskussion

4.1. *Brugada Syndrom – wer ist gefährdet?*

4.1.1. Geschlecht

In einer Studie von Priori et al. aus dem Jahre 2002 wurde ein Kollektiv bestehend aus insgesamt 200 Patienten aus 130 Familien mit der Brugada Typ I, II oder III-EKG untersucht, darunter 152 Männer und 48 Frauen. In dieser Studie zeigte sich eine leicht höhere Prävalenz von kardialen Ereignissen bei den Männern (13%) als bei den Frauen (9%). Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant [20].

Eine andere Studie ebenfalls aus dem Jahre 2002 von Brugada et al. untersuchte 334 Patienten mit Brugada Typ I-EKG, auch hier fand sich ein deutlich größerer Anteil an Männern (255 versus 79). Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prävalenz klinischer Symptome ($p=0.002$). 50% der männlichen Patienten hatten Symptome gezeigt (24% mit überlebtem plötzlichen Herztod, 26% mit Synkopen) versus 31% der untersuchten Frauen (17% mit überlebtem plötzlichen Herztod, 14% Synkopen) [37].

Zusammenfassend lässt sich demzufolge feststellen, dass in der Studie von Brugada et al. einerseits Männer häufiger von Symptomen bei Vorliegen eines Brugada-EKGs betroffen sind als Frauen und andererseits meist schwerer erkranken als Frauen, das heißt Männer mit Brugada-Syndrom haben häufiger kardiale Ereignisse, wohingegen Frauen häufiger asymptomatisch sind [11]. Aktuellere Studien aus den Jahren 2003-2007 konnten dieses Ergebnis bestätigen [38-40]. Allerdings war dieser Unterschied in der Studie von Priori et al. nicht signifikant.

Wie in der Literatur beschrieben, so zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv eine deutliche Prädominanz des männlichen Geschlechts (insgesamt: 16 Männer, 3 Frauen; hochsymptomatische Gruppe: 6 Männer, 1 Frau, symptomatische Gruppe: 7 Männer, 2 Frauen, asymptomatische Gruppe: 3 Männer). Jedoch lässt sich das Ergebnis von Brugada et al. aus dem Jahre 2002, dass Männer mit Brugada-EKG häufiger symptomatisch werden als Frauen mit der Diagnose in unserem Kollektiv nicht nachvollziehen. Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass asymptomatische Patienten aufgrund fehlender Beschwerden prinzipiell wesentlich seltener klinisch vorstellig werden und somit auch seltener in Studien aufgenommen werden können. Da es sich jedoch in den Studien von Brugada et al. und Priori et al. um Patienten mit Brugada-EKG gehandelt hatte und nicht notwendigerweise auch die Diagnose eines Brugada-Syndroms gestellt werden konnte, lassen sich die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichen. Bei uns waren 81% der Männer und 100% der untersuchten Frauen symptomatisch. Auch in der größten Langzeitstudie, der „FINGER“-Studie aus dem Jahr 2010 zeigt sich in der multivariaten Analyse das männliche Geschlecht nicht als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Symptomen; wenngleich die Gesamtpopulation aus 72% Männern (bei uns 84%) bestand [41].

4.1.2. Alter

Das Brugada-Syndrom manifestiert sich typischerweise im Erwachsenenalter um das 40. Lebensjahr [11]. Es gibt jedoch auch Berichte über ein symptomatisches Brugada-Syndrom im Kleinkindalter [42, 43] und über Patienten mit Brugada-Syndrom bei denen erste Symptome erst im hohen Erwachsenenalter auftraten [1].

Das Manifestationsalter lässt sich auch in der von uns untersuchten Patientengruppe reproduzieren. Der Altersdurchschnitt unserer 19 Patienten beim Auftreten des

Erstereignisses bzw. bei Diagnosestellung lag bei $37,6 \pm 13$ Jahren insgesamt. In den beiden symptomatischen Gruppen lag das mittlere Alter mit $35,9 \pm 12,7$ und $37 \pm 14,9$ Jahren unter dem in der asymptomatischen Patientengruppe ($43,3 \pm 8$ Jahre). Der jüngste Patient in unserem Kollektiv war bei Diagnosestellung und Erstereignis 26 Jahre alt, der älteste Patient war 68 Jahre alt.

4.1.3. Klinische Symptomatik

Nach den Angaben in der aktuellen Literatur treten nur bei 17-42% der Patienten mit diagnostiziertem Brugada-Syndrom polymorphe ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern auf. Abhängig davon, ob diese Arrhythmien selbstlimitierend sind oder nicht, treten bei diesen Patienten Synkopen oder im schlechtesten Fall ein Herzstillstand auf [19, 20, 37, 38-40, 44]. Möglicherweise ist die Angabe dieser Häufigkeit sogar noch zu hoch gegriffen, wenn man bedenkt, dass die wahre Prävalenz des Brugada-Syndroms in der Bevölkerung wahrscheinlich aufgrund der erschwerten Diagnostik bei teils inapparenten EKG-Veränderungen höher als angenommen ist [11, 44].

Patienten mit Herzstillstand fallen in 23% der Fälle durch vorhergehende Synkopen auf und haben ein Risiko von bis zu 62% in den darauffolgenden 4 bis 5 Jahren ein erneutes kardiales Ereignis zu erleiden [20, 37, 44].

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv mit der Diagnose Brugada-Syndrom ($n=19$) hatten 7 Patienten (37%) mindestens ein reanimationspflichtiges Ereignis in Form einer hämodynamisch instabilen ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmern erlitten, ein Patient überlebte dies nicht. 4 der 7 Patienten hatten im Vorfeld Synkopen erlitten, darunter auch der Patient, der im Rahmen des Reanimationsereignisses verstarb. 2 der 7 Patienten erlitten nach ICD-Implantation sogenannte „VT-Storms“, definiert als mehr als 3 Episoden

ventrikulärer Tachykardien oder Kammerflimmern innerhalb von 24 Stunden. Auffällig und nicht konkordant mit den Angaben in der Literatur ist hier, dass diese beiden Patienten mit einem eindeutig als schwer zu beschreibenden klinischen Verlauf beide kein spontan auftretendes schulterförmiges Typ I-EKG zeigten (siehe auch Punkt 4.1.5.). Nur einer dieser beiden Patienten mit „VT-Storms“ litt an Synkopen im Vorfeld der ersten Reanimationssituation und ist derzeit unter Therapie mit Quinidin asymptomatisch.

9 unserer Patienten mit Brugada-Syndrom (47%) hatten einen symptomatischen klinischen Verlauf ohne dass es bisher und bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit zu einer anhaltenden hämodynamisch wirksamen ventrikulären Rhythmusstörung und damit zur Notwendigkeit der kardiopulmonalen Reanimation gekommen war. Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten (89%) litt an Synkopen (n=8) oder Palpitationen (11%, n=1) als Ausdruck selbstlimitierender Rhythmusstörungen. Einschränkend muss man hier festhalten, dass laut oben genannten Angaben in der Literatur diese Patienten ein hohes Risiko haben, im Laufe ihres Lebens ein anhaltendes Rhythmusereignis und damit eine reanimationspflichtige Situation zu erleiden. Somit kann die Symptomatik unserer zweiten Patientengruppe die Vorstufe zur ersten, von uns „hochsymptomatisch“ genannten Gruppe sein.

3 Patienten (16%) wurden aufgrund eines spontan oder unter Fieber aufgetretenen Typ I-EKGs eingeschlossen, welches wie bereits erwähnt ein Kriterium für das Vorliegen eines Brugada-Syndroms ist. Klinische Symptome wie Synkopen oder ein reanimationspflichtiges Herzrhythmusereignis traten bei diesen Patienten nicht auf, jedoch konnte bei 2 der 3 Patienten Kammerflimmern während der elektrophysiologischen Untersuchung induziert werden, ein Patient hatte eine positive Familienanamnese.

Nach Bordachar et al (2004) leiden etwa 20% der Patienten mit Brugada-Syndrom an supraventrikulären Arrhythmien [45] wie z.B. Vorhofflimmern [46]; auch Assoziationen mit AV-Reentry-Tachykardien und dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom konnten gezeigt werden [47]. Ebenso wurden Fälle von Sick-Sinus-Syndromen, sinuatrialen Blockierungen [48], AV-Überleitungsverzögerungen bis hin zum kompletten AV-Block [49] im Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom beschrieben. In der Arbeit von Bordachar et al. aus dem Jahre 2004 ergaben sich Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit supraventrikulären Rhythmusstörungen im Rahmen des Brugada-Syndroms. So lag die Inzidenz supraventrikulärer Arrhythmien in dem von Bordachar untersuchten Patientenkollektiv bei 27% bei Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD-Geräts im Vergleich zu 13% bei Patienten ohne ICD-Indikation ($p < 0.05$) [45]. Somit scheinen supraventrikuläre Rhythmusstörungen bei Brugada-Patienten mit einem höheren Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen vergesellschaftet zu sein.

In unserem Patientenkollektiv traten bei 2 Patienten (11%) erstgradige AV-Blockierungen auf. Bemerkenswert ist, dass es sich hierbei um die beiden Patienten handelt, die an „VT-storms“ litten. In unserem Kollektiv sind Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien besonders gefährdet ventrikuläre Rhythmusstörungen zu erleiden.

In neueren Veröffentlichungen sind auch Zusammenhänge der neurokardiogenen Synkope mit dem Brugada-Syndrom beschrieben worden. Eine Aussage über deren Bedeutung für die Gesamtprognose ist bisher nicht möglich [44, 50, 51]. Keiner der von uns untersuchten Patienten litt an neurokardiogenen Synkopen.

4.1.4. Familienanamnese

Das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese für ein Brugada-Syndrom scheint kein eindeutiger Prädiktor kardialer Rhythmusereignisse bei Patienten mit Brugada-Syndrom zu sein [20, 37, 44].

In einer Studie aus dem Jahre 2002 von Priori et al. war die Sensitivität einer positiven Familienanamnese für die Vorhersage eines kardialen Ereignisses lediglich 22%, die Spezifität einer solchen für die Vorhersage ventrikulärer Rhythmusstörungen betrug 65% [20].

Eine weitere Studie aus demselben Jahr von Brugada und Kollegen erbrachte ähnliche Ergebnisse. Bei den untersuchten 334 Patienten war eine positive Familienanamnese bei 180 Patienten (54%) vorhanden. Vor allem in der asymptomatischen Patientengruppe fiel das gehäufte Vorhandensein einer positiven Familienanamnese hinsichtlich eines Brugada-Syndroms auf (72% aller Patienten). Vergleichsweise selten hatten Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod (38%) oder Synkopen (39%) Angehörige die ebenfalls an einem Brugada-Syndrom litten. Diese Tatsache lässt sich durch Screening-Untersuchungen in betroffenen Familien erklären, da asymptomatische Patienten mit Brugada-Syndrom hierbei am häufigsten auffallen. [37].

Eine positive Familienanamnese für einen plötzlichen Herztod war bei 2 von 7 Patienten (29%) mit reanimationspflichtigem Herzrhythmusereignis in der Vorgeschichte, bei einem von 9 Patienten mit Synkopen (11%) und bei einem von 3 asymptomatischen Patienten (33%) vorhanden und somit wie auch in der Literatur kein eindeutiger Hinweis auf einen schweren klinischen Verlauf des Brugada-Syndroms.

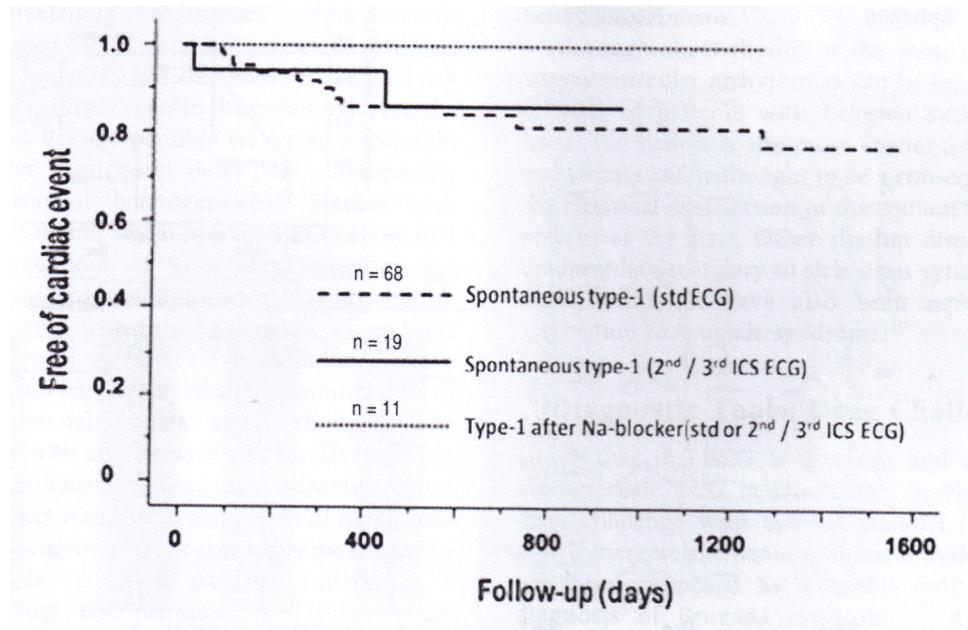
Erwähnenswert ist hierbei, dass es sich auch in unserer asymptomatischen Patientengruppe ausschließlich um Indexpatienten handelt, die im Rahmen einer Routineuntersuchung

auffielen. Asymptomatische Familienangehörige der symptomatischen Patienten sind hier nicht mit eingeschlossen.

4.1.5. Elektrokardiogramm

Im Jahre 2002 konnte bereits durch die Arbeitsgruppen um Priori und Brugada gezeigt werden, dass spontan auftretende schulterförmige Brugada Typ I-EKG-Veränderungen als Risikofaktor für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien gewertet werden müssen. Insbesondere trifft dies zu, wenn das Typ I-EKG in Kombination mit Synkopen oder der Induzierbarkeit von Kammerflimmern oder einer polymorphen ventrikulären Tachykardie in der EPU auftritt [20, 37]. Durch das Anbringen der Elektroden für die Brustwandableitungen um einen Interkostalraum höher als gewöhnlich kann die Sensitivität des EKGs für Brugada-typische Veränderungen im Sinne eines Typ I-EKGs erhöht werden [11] und ist daher heute zum Standard bei der Untersuchung bei Patienten mit entsprechendem Verdacht geworden. Miyamoto und Kollegen konnten im Jahre 2007 anhand einer Untersuchung von insgesamt 98 Patienten mit Brugada-Syndrom keinen signifikanten Unterschied in der Auftretenshäufigkeit kardialer Ereignisse zwischen Patienten mit spontan auftretendem Typ I-EKG in den Standard-Brustwandableitungen und denjenigen Patienten, bei denen das Typ I-EKG nur bei Anbringen der Elektroden um ein bis zwei Interkostalräume höher aufgetreten war, finden. Signifikant seltener aber traten kardiale Ereignisse bei den Patienten auf, die nur nach Applikation eines Na⁺-Kanal-Blockers wie Ajmalin oder Flecainid ein Typ I-EKG aufwiesen (siehe Kaplan-Meier-Kurve Abb 4.1) [52, 44].

Abb. 4.1



Benito et al, 2008 (modifiziert nach Miyamoto et al, 2007)

In unserem Kollektiv lässt sich dies nur bedingt bestätigen. 2 Patienten mit reanimationspflichtigem Herzkreislaufstillstand in der Vorgeschichte hatten ein spontan auftretendes Typ I-EKG, die restlichen 5 Patienten in unserer hochsymptomatischen Gruppe hatten ein diagnostisches Typ I-EKG erst durch Provokation mit dem Natriumkanalblocker Ajmalin. Die beiden hochsymptomatischen Patienten mit spontan auftretendem Typ I-EKG hatten allerdings beide Synkopen im Vorfeld des reanimationspflichtigen Rhythmusereignisses. Einer dieser beiden Patienten verstarb leider bei diesem Ereignis, bei dem anderen Patienten konnten in der Abfrage des ICD-Geräts weitere Episoden von Kammerflimmern abgelesen werden, die vom ICD beendet werden mussten.

Alle Patienten (n=9), die in die „symptomatische“ Patientengruppe eingestuft wurden, hatten bereits Synkopen aber noch keine Reanimationsituation erlitten. 2 dieser Patienten zeigten ein spontan auftretendes Typ I-EKG. 3 Patienten hatten ein diagnostisches Typ I-EKG im Rahmen einer fieberhaften Erkrankung und 4 Patienten nach Provokation mit dem Natriumkanalblocker Ajmalin. Bei Fertigstellung dieser Arbeit hatte noch keiner dieser

Patienten eine anhaltende, hämodynamisch wirksame, ventrikuläre Rhythmusstörung erlitten, wobei festzuhalten ist, dass zumindest einer der beiden Patienten mit spontan auftretendem Typ I-EKG häufiger an Synkopen litt als die restlichen Mitglieder der symptomatischen Gruppe.

Festzuhalten ist dennoch, dass die von uns untersuchten Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch keine anhaltende, sondern bisher selbstlimitierende ventrikuläre Rhythmusstörungen hatten, diese in der Zukunft erleiden könnten und somit der hochsymptomatischen Patientengruppe zugeordnet werden müssten. Dies muss bei der Risikostratifizierung stets bedacht werden.

Alle 3 asymptomatischen Patienten hatten ein spontan auftretendes Typ I-EKG. Bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit war es bei keinem der Patienten zu einem Herzrhythmusereignis gekommen. Auch die hier vorliegende Kombination von klinischen Symptomen und EKG passt nicht zu den Angaben in der Literatur, ist aber dadurch zu erklären, dass die asymptomatischen Patienten in unserer Studie nur durch spontane EKG-Veränderungen aufgefallen sind. Asymptomatische Familienmitglieder von Indexpatienten wurden nicht eingeschlossen. Ob diese Patienten in der Zukunft tatsächlich asymptomatisch bleiben, bleibt abzuwarten.

Weitere EKG-Kriterien, die mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse einhergehen wurden in den letzten Jahren veröffentlicht: Bereits 2003 beschrieben Pitzalis et al. eine rechts präcordiale QTc-Verlängerung bei Patienten mit Brugada-Syndrom nach Flecainid-Gabe. 2006 gelang es auch einer Gruppe um Castro eine QTc-Zeit von ≥ 460 ms in der Brustwandableitung V2 mit einer erhöhten Inzidenz von lebensbedrohlichen Arrhythmien in Verbindung zu bringen [12, 44, 53].

Desweiteren wurde das sogenannte aVR-Zeichen als Risikomarker für das Auftreten kardialer Ereignisse beschrieben. Das aVR-Zeichen ist definiert als eine R-Zacke ≥ 3 mm oder ein R/Q-Quotient $\geq 0,75$ in der Ableitung aVR [15].

Typischerweise wechselt das EKG bei Patienten mit Brugada Syndrom zwischen den drei bekannten Repolarisationsmustern [54] und ist intermittierend oft unauffällig. Studien haben gezeigt, dass die Höhe der ST-Hebung in den Brustwandableitungen bei symptomatischen Patienten eine größere Dynamik aufweist als bei asymptomatischen Patienten [55-57].

Das T-Wellen-Alternans kann als Hinweis auf transmurale Repolarisationsunterschiede interpretiert werden [44, 13]. Das Vorhandensein eines solchen T-Wellen-Alternans bei Patienten mit Brugada-Syndrom weist laut einer Studie von Tada und Kollegen aus dem Jahre 2008 an einem Kollektiv von 77 Patienten auf ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien hin [14].

Bei Patienten mit SCN5A-Mutationen und konsekutiver Funktionsstörung des myokardialen Na⁺-Kanals können zusätzlich oder ausschließlich kardiale Überleitungsstörungen auftreten [58]. Brugada-Patienten mit SCN5A-Mutation scheinen daher längere PQ-Zeiten, HV- und QRS-Intervalle zu haben [59]. In einer neueren Studie konnte zudem gezeigt werden, dass Überleitungsstörung häufiger bei symptomatischen als bei asymptomatischen Patienten auftreten [60].

4.1.6. Elektrophysiologische Untersuchung

Die Rolle der elektrophysiologischen Untersuchung für die Vorhersage kardialer Rhythmusstörungen bei Patienten mit Brugada-Syndrom wird derzeit heftig diskutiert.

Eine prospektive Studie von Brugada und Kollegen aus dem Jahre 2003 konnte an insgesamt 547 Patienten mit Brugada Typ I-EKG zeigen, dass die Induzierbarkeit von ventrikulären Rhythmusstörungen im Rahmen der EPU signifikant mit dem Auftreten kardialer Ereignisse in den Follow-Up-Untersuchungen korrelierte ($P=0,0001$) [38].

Andere Studien aus dem Jahr 2002 von Priori et al. [20] und Kanda et al. [61] und dem Jahr 2005 von Eckardt et al. [62] hielten die EPU für die Vorhersage kardialer Rhythmusereignisse weder bei symptomatischen noch bei asymptomatischen Patienten für geeignet, lediglich der negativ prädiktive Wert war hier prognostisch aussagekräftig.

Brugada et al. [44, 63] erklären diese Diskrepanz der Ergebnisse einerseits durch die Verwendung uneinheitlicher Studienprotokolle in den verschiedenen Zentren und andererseits durch die unzureichend langen Follow-Up-Zeiten in den anderen Studien. In der Studie von Priori und Kollegen seien auch Patienten ohne diagnostisches Typ-I-Brugada-EKG eingeschlossen worden und somit womöglich Patienten untersucht worden, die gar nicht an dem Brugada-Syndrom erkrankt sind.

Wichtig zu erwähnen scheint außerdem, dass bei bis zu 9% der Normalbevölkerung eine elektrophysiologische Untersuchung anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen auslösen kann, insbesondere wenn aggressive Stimulationsprotokolle verwendet werden [11].

In der bislang größten Multicenter-Studie von Probst et al. aus dem Jahre 2010 („FINGER“-Studie, 1029 untersuchte Patienten mit der Diagnose Brugada Syndrom nach den Kriterien der Konsensus-Konferenz von 2005 [19]) zeigte sich die Induzierbarkeit von Kammerflimmern bzw. einer polymorphen ventrikulären Tachykardie in der elektrophysiologischen Untersuchung als nicht prädiktiv für das Auftreten maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen bei Patienten mit Brugada-Syndrom [41].

Um die Rolle der EPU in der Risikostratifizierung weiter beurteilen zu können, führen Brugada und Kollegen derzeit eine weitere prospektive Studie zu diesem Thema durch [44].

Da es sich um eine invasive Untersuchung handelt und die Wertigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht abschließend geklärt zu sein schien, erhielten nur 10 der von uns untersuchten 19 Patienten mit Brugada-Syndrom eine elektrophysiologische Untersuchung. Bei 4 von 4 untersuchten Patienten aus unserer hochsymptomatischen Gruppe (überlebter plötzlicher Herztod, n=7) konnte eine anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörung induziert werden.

Aus unserer symptomatischen Gruppe (Synkopen, bisher keine anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörung, n=9) wurden 4 Patienten untersucht, bei 3 Patienten konnte eine anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörung ausgelöst werden.

2 von 3 asymptomatischen Patienten wurden untersucht, bei beiden Patienten konnte eine anhaltende, hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden. Ein asymptomatischer Patient erhielt bei gleichzeitig vorhandener Mutation des SCN5A-Gens einen ICD, der andere Patient lehnte dies ab.

In dem von uns untersuchten Kollektiv lässt sich kein Hinweis auf die Wertigkeit der elektrophysiologischen Untersuchung für die Risikoevaluation hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens lebensbedrohlicher kardialer Rhythmusstörungen finden.

Bei 9 von 10 untersuchten Patienten konnte eine hämodynamisch wirksame ventrikuläre Rhythmusstörung ausgelöst werden und zwar fand sich ein positives Ergebnis prozentual annähernd gleich häufig in der hochsymptomatischen, symptomatischen und asymptomatischen Patientengruppe.

4.1.7. Molekularbiologische Veränderungen

Mutationen im SCN5A-Gen, das für die alpha-Untereinheit des myokardialen Natriumkanals kodiert, war das erste molekularbiologische Korrelat, das mit dem Brugada-Syndrom in Verbindung gebracht wurde [20, 11, 27, 64, 65]. Eine molekulargenetische Untersuchung von 130 Patienten mit Brugada-Syndrom aus dem Jahre 2002 von Priori et al. konnte bei 22% der untersuchten Patienten eine Mutation im SCN5A-Gen feststellen, 2/3 der Patienten mit Mutation waren Männer. Bei knapp der Hälfte (46%) der Patienten mit Mutation war eine positive Familienanamnese für ein Brugada-Syndrom vorhanden und damit mehr als doppelt so häufig wie im gesamten Kollektiv. Jedoch konnte bei Patienten mit SCN5A-Mutation im Vergleich zum Gesamtkollektiv kein gehäuftes Auftreten von klinischen Symptomen, also Synkopen oder plötzlichem Herztod, festgestellt werden [20]. Andere Studien bestätigten dieses Ergebnis [38, 39, 66]

Im Jahre 2007 wurde ein weiterer Genort auf Chromosom 3 identifiziert. Es handelt sich hier um das GPD1L-Gen, dessen Mutation ebenfalls zum Funktionsverlust des myokardialen Natriumkanals führt. Bei Mutationsträgern scheint zudem – wie auch bei SCN5A-Mutationsträgern [59] – eine Assoziation zu atrioventrikulären Überleitungsstörungen zu bestehen [33].

Zwei weitere Gene, die ebenfalls seit 2007 mit dem Brugada-Syndrom in Verbindung gebracht werden, kodieren für die alpha (CACNA1C)- bzw. beta (CACNB2b)- Untereinheit des myokardialen Calciumkanals. Mutationsträger zeigen aufgrund der Reduktion des nach intrazellulär gerichteten Calciumstroms, der für die Aufrechterhaltung des myokardialen Aktionspotentials verantwortlich ist, häufig verkürzte QT-Intervalle [34].

Bei 2 von 7 Patienten mit Reanimation in der Vorgeschichte (29%) konnte eine Mutation im SCN5A-Gen nachgewiesen werden. Beide Patienten hatten mehrere Episoden von hämodynamisch instabilen ventrikulären Rhythmusstörungen, einer der beiden Patienten litt an „VT-Storms“.

Eine Mutation im SCN5A-Gen konnte nur bei einem von 9 Patienten mit Synkopen (11%) festgestellt werden, es handelt sich hierbei um denselben Patienten, der auch eine positive Familienanamnese für ein Brugada-Syndrom aufwies. Eine weitere Patientin, die unter rezidivierenden Synkopen litt, hatte eine sogenannte „stille“ Mutation im SCN5A-Gen. Dabei handelt es sich um eine Mutation, bei der zwar eine Veränderung in der Basenfolge des Gens, also der DNA-Sequenz, vorliegt, diese aber nicht zum Austausch einer Aminosäure im produzierten Protein führt. Bislang wurde davon ausgegangen, dass „stille“ Mutationen keinen Einfluss auf die Funktion des resultierenden Proteins haben. Aktuelle Forschungsergebnisse von Zhang et al aus dem Jahre 2009 zeigen aber, dass „stille“ Mutationen über die DNA-Sequenz und die Auswahl verschiedener Codons für ein- und dieselbe Aminosäure einen Einfluss auf die Faltung des resultierenden Proteins ausüben können und damit natürlich möglicherweise dessen Funktion beeinflussen können [67].

Bei einem von 3 (33%) asymptomatischen Patienten war eine Mutation im SCN5A-Gen vorhanden. Der betroffene Patient hatte ein spontan auftretendes Typ I-EKG und in der elektrophysiologischen Untersuchung war mittels Dreifach-Stimulation eine hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachykardie auslösbar, welche durch Kardioversion beendet wurde. Eine positive Familienanamnese für Synkopen oder plötzlichen Herztod war bei diesem Patienten nicht vorhanden. Er erhielt prophylaktisch einen ICD.

Zusammenfassend hatten also 4 von 19 untersuchten Patienten (21%) eine Mutation des SCN5A-Gens (exklusive der „stillen“ Mutation). Diese Häufigkeit deckt sich mit den Angaben

in der Literatur. Die Hälfte dieser Patienten mit Mutation hatten allerdings einen schweren bis sehr schweren klinischen Verlauf des Brugada-Syndroms.

4.1.8. Triggermechanismen

Bekanntlich treten bei Patienten mit Brugada-Syndrom kardiale Ereignisse oft während körperlicher Ruhe oder nachts während des Schlafens auf. Dies lässt vermuten, dass das autonome Nervensystem, genauer gesagt ein erhöhter Vagotonus, möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung der Arrhythmien spielt [68]. Da die Dehnung des Magens ebenfalls zu einer Verstärkung der vagalen Aktivität führt, ließe dies nach Ikeda et al. ein gehäuftes Auftreten kardialer Symptome nach reichhaltigem Essen vermuten [69]. Das thailändische Gesundheitsministerium sah schon Anfang der Neunziger Jahre einen Zusammenhang zwischen kohlehydrathaltigem Essen und SUNDS (=“sudden unexpected nocturnal death syndrome“) [70].

Genauso können direkt oder indirekt parasymphomimetisch wirksame Medikamente die Entstehung von EKG-Veränderungen und Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom begünstigen, so zum Beispiel Beta-Rezeptorenblocker [11, 71, 72]. Auch tri- und tetrazyklische Antidepressiva [73-75] und Na⁺-Kanal-Blocker begünstigen die Entstehung von Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom [7, 76, 77].

Des Weiteren zeigten Dumaine et al. 1999 erstmals die Temperaturabhängigkeit der Funktion des myokardialen Na⁺-Kanals. Dies bildet die molekulare Grundlage für die Induktion oder Demaskierung von EKG-Veränderungen wie sie beim Brugada-Syndrom während Fieber auftreten können [6, 78], insbesondere bei Kindern [79]. Nach Antzelevitch et al. gibt es auch vereinzelt Hinweise darauf, dass ein heißes Bad das Auftreten eines plötzlichen Herztods bei Patienten mit Brugada-Syndrom triggern kann [11].

Man ging lange davon aus, dass Männer häufiger und schwerer von dem Brugada-Syndrom betroffen sind [20, 11, 37, 38-40]. Möglicherweise haben männliche Geschlechtshormone einen Einfluss auf die Entstehung der EKG-Veränderung und Arrhythmien [9, 10].

Ebenso gibt es Fallberichte über Zusammenhänge der Arrhythmien mit Kokainintoxikation [80], Glucose-Insulin-Applikation [81] und Elektrolytstörungen [82].

Bei 3 der 7 untersuchten Patienten mit Herzstillstand in der Vorgeschichte (43%) konnten Hinweise auf einen gesteigerten Vagotonus bei Auftreten des kardialen Erstereignisses gefunden werden. So trat bei den beiden Patienten mit SCN5A-Mutation das kardiale Erstereignis postprandial auf. Bei einem anderen Patienten trat das Erstereignis während einer nächtlichen Miktion auf.

Bei 3 der 9 symptomatischen Patienten (33%) traten Synkopen und EKG-Veränderungen vom Typ I im Rahmen einer fieberhaften Erkrankung auf.

4.1.9. Variabilitäten der Herzfrequenz, des QT-Intervalls und der QTc-Zeiten

In aktuellen Studien konnte immer wieder gezeigt werden, dass sowohl die Einflüsse des sympathischen wie auch des parasympathischen Nervensystems die elektrische Heterogenität der Ionenkanäle des Herzens verstärken können und dadurch eine proarrhythmische Wirkung bei Patienten mit Brugada- oder Long-QT-Syndrom mit sich bringen können [11].

Einer der am häufigsten genutzten Parameter zur Bestimmung der Aktivität des autonomen Nervensystems eines Individuums ist die Herzfrequenzvariabilität. Über die Herzfrequenzvariabilität kann indirekt eine Aussage über die autonome Funktion des Sinusknotens, nicht aber des ventrikulären Myokards gemacht werden. [83].

Hinterseer und Kollegen konnten 2008 an einem Kollektiv von 20 Patienten mit erworbenem Long-QT-Syndrom zeigen, dass bei fehlender QT_c -Verlängerung im EKG die Bestimmung der STV_{QT} (Definition siehe Punkt 2.4.) geeignet war, Patienten mit Arrhythmien in der Anamnese von Kontrollpatienten zu unterscheiden [84].

In einer ebenfalls 2008 veröffentlichten Studie konnten Kanemori und Kollegen an 16 Patienten mit Brugada-Syndrom keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Variabilität der RR-Intervalle im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv finden. Es zeigte sich aber, dass bei diesen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe die Variabilität des QT-Intervalls signifikant höher war und dass diese durch die Gabe eines den myokardialen Natriumkanal blockierenden Medikaments innerhalb des Brugadakollektivs weiter zunahm [85].

Im Vergleich von 21 symptomatischen mit 26 asymptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom konnten Hermida et al. 2003 keinen signifikanten Unterschied in der Herzfrequenzvariabilität gemessen über 24 Stunden zwischen beiden Gruppen feststellen. Jedoch waren die Standardabweichungen der RR-Intervalle gemessen über 5 Minuten während der Nachtzeit bei den symptomatischen Brugada-Patienten signifikant niedriger als bei den asymptomatischen Patienten [86].

In einer Studie von Pitzalis und Kollegen aus dem Jahre 2003 zeigte sich bei 18 Patienten mit der Diagnose Brugada-Syndrom eine signifikant längere QT_c -Zeit im Vergleich zu 14 Kontrollpatienten in den rechts präcordialen Ableitungen. Dieser Unterschied war allerdings nicht festzustellen, wenn die QT_c -Zeit links präcordial gemessen wurde. [12].

Der Median der STV_{RR} , ermittelt über 30 Herzschläge, unterschied sich bei den Patienten mit Reanimation in der Vorgeschichte in unserem Kollektiv nicht wesentlich von den Medianen

der Patienten mit Synkopen und der asymptomatischen Gruppe. Dieses Ergebnis passt zu den Angaben in der Literatur.

Der Median der STV_{QT} war bei den Patienten mit Reanimation höher als in den anderen beiden Gruppen. Betont werden muss hier noch einmal, dass die STV_{RR} in der Patientengruppe mit Reanimation nicht erhöht war, so dass es sich hier nicht um einen Anpassungseffekt an die Herzfrequenz handelt.

Die QT_c -Zeiten waren in der hochsymptomatischen Gruppe mit einer mittleren QT_c -Zeit von 447 ± 54 ms am längsten. Die mittlere QRS-Zeit lag in der hochsymptomatischen Gruppe mit 95 ± 19 ms unter den mittleren QRS-Zeiten der symptomatischen (102 ± 14 ms) und der asymptomatischen Patientengruppe (124 ± 14 ms). Bei verlängertem QRS-Komplex ist die QT_c -Zeit nur sehr eingeschränkt aussagekräftig und nicht vergleichbar.

Auch diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben in der Literatur [84, 85], wenn auch eine statistische Auswertung aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht möglich war, so dass über die Signifikanz dieser Ergebnisse letztendlich keine Aussage getroffen werden kann.

4.2. Limitationen

Die Zuordnung von Patienten zu verschiedenen Risikogruppen kann immer nur aufgrund ihrer Symptomatik zu einem festgelegten Zeitpunkt erfolgen. Asymptomatische Patienten oder Patienten die bisher „nur“ an Synkopen als Ausdruck selbstlimitierender ventrikulärer Rhythmusstörungen litten könnten nach Fertigstellung dieser Arbeit eine reanimationspflichtige Rhythmusstörung entwickeln und wären dann im Rahmen der Risikostratifizierung in die falsche Gruppe eingeteilt worden.

Die geringe Patientenzahl (n=19) lässt keine sinnvolle statistische Auswertung zu, so dass über die Signifikanz der gefundenen Ergebnisse letztlich keine Aussage gemacht werden kann. Es handelt sich hier also um eine rein deskriptive Phänotyp-/Genotyp-Korrelation eines Kollektivs.

4.3. Zusammenfassung

Wir untersuchten 19 Patienten mit der Diagnose Brugada-Syndrom und teilten diese entsprechend ihrer klinischen Symptomatik in drei Risikogruppen ein. Dabei zeigte sich, dass ein AV-Block wie auch eine verlängerte QTc-Zeit und eine erhöhte STV_{QT} als Zeichen einer erhöhten Beat-to-Beat-Variabilität des QT-Intervalls in dem von uns untersuchten Kollektiv mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien vergesellschaftet zu sein scheinen.

In unserem Kollektiv war – wie auch in der Anfang dieses Jahres veröffentlichten „FINGER“-Studie von Probst und Kollegen [41] - das männliche Geschlecht kein Risikofaktor für das Auftreten von Symptomen bei Patienten mit Brugada-Syndrom. Allerdings scheint das männliche Geschlecht häufiger ein Brugada Typ I-EKG zu zeigen, weshalb sich möglicherweise in den meisten Studien mehr männliche als weibliche Patienten finden.

Das Vorliegen einer SCN5A-Mutation scheint nicht mit einem höheren Risiko für Arrhythmien vergesellschaftet zu sein.

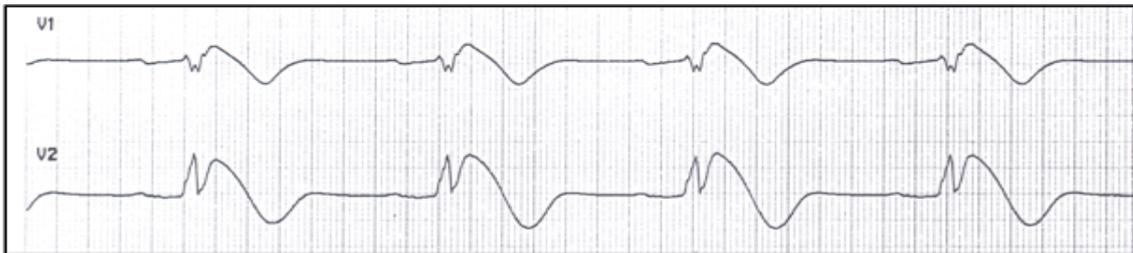
Die Induzierbarkeit von Kammerflimmern oder einer polymorphen ventrikulären Tachykardie im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung ist wie auch in der „FINGER“-Studie kein Prädiktor für das Auftreten von Rhythmusstörungen.

4.4. Ausblick

Die gesammelten Daten können nach Durchführung systematischer Follow-Up-Untersuchungen sowie dem Screening von Familienangehörigen der betroffenen Patienten unseres Kollektivs, durch die Zusammenführung mit den Daten internationaler Register bei der Risikostratifizierung von Patienten mit Brugada-Syndrom helfen.

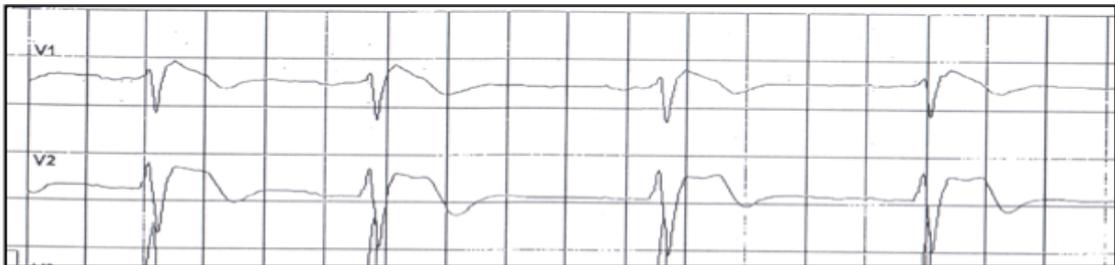
5. Anlagen

Abb. 5.1: Schulterförmiges Brugada Typ I-EKG



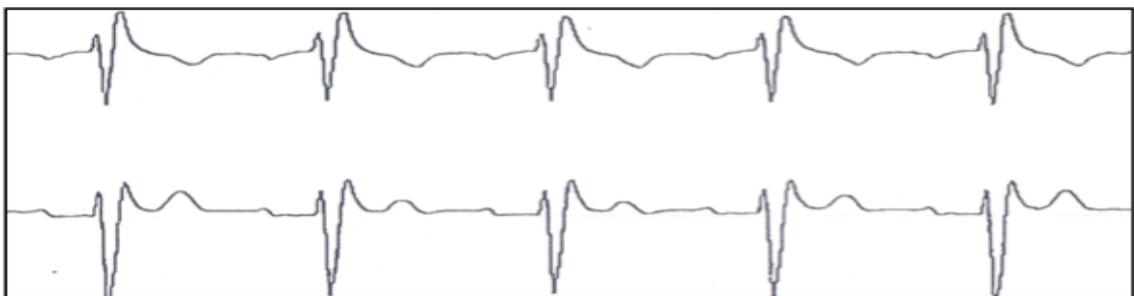
F. K., 26 J.

Abb. 5.2: Sattelförmiges Brugada Typ II-EKG



D. I., 29 J.

Abb 5.3: Sattelförmiges Brugada Typ III-EKG



J.O., 25 J.

6. Literaturverzeichnis

1. Brugada, P. and J. Brugada, *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**(6): p. 1391-6.
2. Antzelevitch, C., *The Brugada syndrome.* J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(5): p. 513-6.
3. Brugada, J., P. Brugada, and R. Brugada, *The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death--the Brugada syndrome.* Europace, 1999. **1**(3): p. 156-66.
4. Priori, S.G., 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**(20): p. 2509-15.
5. Wilde, A.A., et al., *Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report.* Circulation, 2002. **106**(19): p. 2514-9.
6. Antzelevitch, C. and R. Brugada, *Fever and Brugada syndrome.* Pacing Clin Electrophysiol, 2002. **25**(11): p. 1537-9.
7. Miyazaki, T., et al., *Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome.* J Am Coll Cardiol, 1996. **27**(5): p. 1061-70.
8. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, et al. *Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. 15:667-73.

9. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, et al. *Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. 26:1551-3
10. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al. *Sex hormone and gender difference - role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. 18:415-21.
11. Antzelevitch, C., et al., *Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association*. Circulation, 2005. **111**(5): p. 659-70.
12. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, Massari F, Mastropasqua F, Sorrentino S, Manghisi A, Rizzon P. *QT-Interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada Syndrome*. J Am Coll Cardiol., 2003. Nov 5; **42**(9):1632-7
13. Fish JM, Antzelevitch C. *Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. 19:301-8.
14. Tada T, Kusano KF, Nagase S, et al. *The relationship between the magnitude of T-wave alternans and amplitude of the corresponding T-wave in patients with Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008.
15. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. *aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome*. Heart Rhythm, 2007. 4:1009-12.
16. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. *The Brugada Syndrome*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1999.

17. Belhassen B, Glick A, Viskin S. *Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome*. Circ, 2004; 110 (13):1731-7.
18. Ohgo T, Okamura H, Noda T, et al. *Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation*. Heart Rhythm, 2007; 4:695-700.
19. Antzelevitch, C., et al., *Brugada syndrome: report of the second consensus conference*. Heart Rhythm, 2005. **2**(4): p. 429-40.
20. Priori, S.G., et al., *Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management*. Circulation, 2002. **105**(11): p. 1342-7.
21. Nademanee, K., et al., *Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men*. Circulation, 1997. **96**(8): p. 2595-600.
22. Vatta, M., et al., *Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome*. Hum Mol Genet, 2002. **11**(3): p. 337-45.
23. Antzelevitch, C., *Brugada syndrome*. Pacing Clin Electrophysiol, 2006. **29**(10): p. 1130-59.
24. Shimizu, W., *Gender difference and drug challenge in Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. **15**(1): p. 70-1.
25. Matsuo, K., et al., *Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(7 Pt 1): p. 1551-3.
26. Shimizu, W., et al., *Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(4): p. 415-21.

27. Naccarelli G., Antzelevitch C., *The Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Cellular and Molecular Abnormalities*. Am J Med, 2001. **110**(7): 573-81.
28. Silbernagl S, Klinker R. *Elektrische Signale koordinieren die Kontraktion der Herzmuskelzelle*. Lehrbuch der Physiologie, 1996. 7:107-9.
29. Yan, G.X. and C. Antzelevitch, *Cellular basis for the electrocardiographic J wave*. Circulation, 1996. **93**(2): p. 372-9.
30. Yan, G.X. and C. Antzelevitch, *Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation*. Circulation, 1999. **100**(15): p. 1660-6.
31. Antzelevitch, C., *Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2003. **1**(2): p. 177-85.
32. Weiss, R., et al., *Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3*. Circulation, 2002. **105**(6): p. 707-13.
33. London B, Michalec M, Mehdi H, et al. *Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias*. Circulation, 2007. **116**(20): p. 2260-8.
34. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. *Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-Segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death*. Circ, 2007; 115:442-9.
35. Brugada, J., R. Brugada, and P. Brugada, *Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death*. J Electrocardiol, 2000. **33** Suppl: p. 41-7.
36. Brugada, P., et al., *Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts*. Am J Cardiol, 1999. **83**(5B): p. 98D-100D.

37. Brugada, J., et al., *Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3*. Circulation, 2002. **105**(1): p. 73-8.
38. Brugada J, Brugada R, Brugada P. *Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest*. Circ, 2003; 108:3092-6.
39. Eckardt L, Probst V, Smits JPP et al. *Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome*. Circ, 2005; 111:257-63.
40. Eckardt L. *Gender differences in Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. 18:422-4.
41. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. *Long-Term Prognosis of Patients diagnosed with Brugada Syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry*. Circulation, 2010. 121, 635-643.
42. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, et al. *Brugada syndrome and sudden cardiac death in children*. Lancet, 2000. 355:808-809
43. Suzuki H, Torigoe K, Numuta O, et al. *Infant case with a malignant form of Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. 11:1277-1280.
44. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. *Brugada syndrome*. Progress Cardiovasc Diseases, 2008. 51:1-22.
45. Bordachar, P., et al., *Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome*. Eur Heart J, 2004. **25**(10): p. 879-84.
46. Morita, H., et al., *Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(8): p. 1437-44.

47. Eckardt, L., et al., *Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome*. Pacing Clin Electrophysiol, 2001. **24**(9 Pt 1): p. 1423-4.
48. Morita, H., et al., *Sinus node function in patients with Brugada-type ECG*. Circ J, 2004. **68**(5): p. 473-6.
49. Takehara, N., et al., *A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill*. J Intern Med, 2004. **255**(1): p. 137-42.
50. Benito B, Brugada J. *Recurrent syncope: an unusual presentation of Brugada syndrome*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006. 3:573-7.
51. Makita N, Sumitomo N, Watanabe I. *Novel SCN5A-mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope*. Heart Rhythm, 2007. 4:516-9.
52. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, et al. *Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome*. Am J Cardiol, 2007. 99:53-7.
53. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, et al. *Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patient with Brugada syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47:1828-34.
54. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, et al. *A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification*. Eur Heart J, 2006. 27:2544-52.
55. Wilde AA. *Spontaneous electrocardiographic fluctuations in Brugada syndrome: does it matter?* Eur Heart J, 2006. 27:2493-4.

56. Extramiana F, Seitz J, Maison-Blanche P, et al. *Quantitative assessment of ST segment elevation in Brugada patients*. Heart Rhythm, 2006. 3:1175-81.
57. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, et al. *Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG)*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. 17:705-11.
58. Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. *Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family*. Circ, 2001. 104:3081-6.
59. Smits JP, Eckardt L, Probst V, et al. *Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients*. J Am Coll Cardiol, 2002. 40:350-6.
60. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, et al. *Differences in 12-lead-electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. 19(4):380-3.
61. Kanda, M., et al., *Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(11): p. 1799-805.
62. Eckardt, L., et al., *Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats*. Eur Heart J, 2002. **23**(17): p. 1394-401.
63. Brugada P, Brugada R, Brugada J, et al. *Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing?* Circ, 2005. 112:279-92.

64. Balsler JR. *The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology*. J Mol Cell Cardiol., 2001. Apr; **33**(4):599-613
65. Tan HL, Bezzina CR, Smits JP, Verkerk AO, Wilde AA. *Genetic control of sodium channel function*. Cardiovasc Res, 2003. Mar. **15;57**(4):961-73
66. Gehi A, Duong T, Metz L, et al. *Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. 17:577-83.
67. Zhang, G., Hubalewska M., Ignatova G., *Transient ribosomal attenuation coordinates protein synthesis and co-translational folding*. Nat Struct Mol Biol. 2009 Mar;16(3):274-80.
68. Kasanuki H, O.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): p. 2277-2285.
69. Ikeda T, A.A., Yusu S, Nakamura K, Ishiguro H, Mera H, Yotsukura M, Yoshino H, *The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006(17): p. 602-607.
70. Nimmannit, S., et al., *Pathogenesis of sudden unexplained nocturnal death (lai tai) and endemic distal renal tubular acidosis*. Lancet, 1991. **338**(8772): p. 930-2.
71. Aouate, P., et al., *Propranolol intoxication revealing a Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. **16**(3): p. 348-51.
72. Antzelevitch, C. and J.M. Fish, *Therapy for the Brugada syndrome*. Handb Exp Pharmacol, 2006(171): p. 305-30.
73. Goldgran-Toledano, D., G. Sideris, and J.P. Kevorkian, *Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome*. N Engl J Med, 2002. **346**(20): p. 1591-2.

74. Tada, H., et al., *Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**(2): p. 275.
75. Babaliaros, V.C. and J.W. Hurst, *Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine*. Clin Cardiol, 2002. **25**(8): p. 395-8.
76. Brugada, P., J. Brugada, and R. Brugada, *Arrhythmia induction by antiarrhythmic drugs*. Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**(3): p. 291-2.
77. Brugada, R., et al., *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**(5): p. 510-5.
78. Dumaine, R., et al., *Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent*. Circ Res, 1999. **85**(9): p. 803-9.
79. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. *Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children*. Circ, 2007. 115:2042-8.
80. Ortega-Carnicer, J., J. Bertos-Polo, and C. Gutierrez-Tirado, *Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrhythmias after massive cocaine ingestion*. J Electrocardiol, 2001. **34**(4): p. 345-9.
81. Nogami, A., et al., *Enhancement of J-ST-segment elevation by the glucose and insulin test in Brugada syndrome*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(1 Pt 2): p. 332-7.
82. Araki, T., et al., *Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia*. Circ J, 2003. **67**(1): p. 93-5.
83. Verrier RL, Antzelevitch C. *Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new*. Curr Opin Cardiol, 2004. **19**(1):2-11

84. Hinterseer M, Thomsen MB, Beckmann BM, Pfeufer A, Schimpf R, Wichmann HE, Steinbeck G, Vos MA, Kääh S. *Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study.* Eur Heart J, 2008. 29, 185-190.
85. Kanemori T, Shimizu H, Oka K, Furukawa Y, Hiromoto K, Mine T, Masuyama T, Ohyanagi M. *Sodium channel blockers enhance the temporal QT interval variability in the right precordial leads in Brugada Syndrome.* Ann Noninvasive Electrocardiol. 2008, Jan; **13**(1): 74-80
86. Hermida JS, Leenhardt A, Cauchemez B, Denjoy I, Jarry G, Mizon F, Milliez P, Rey JL, Beaufils P, Coumel P. *Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals. An independent marker to identify patients at risk in Brugada Syndrome.* Eur Heart J, 2009. Nov; **24**(22): 2061-9.

7. Lebenslauf

8. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Käab für die Überlassung des spannenden Themas, für sein Engagement bei der Korrektur dieser Arbeit, für seine Geduld sowie für die kompetente fachliche Unterstützung in den zurückliegenden 8 Jahren – nicht zuletzt auch während meiner Famulaturen und dem Praktischen Jahr im Fachbereich der Inneren Medizin am Klinikum Großhadern.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Martin Hinterseer für die engagierte, kompetente und freundschaftliche Betreuung während der letzten 8 Jahre, über alle Höhen und Tiefen einer Doktorarbeit hinweg.

Jederzeit unterstützte er mich - auch über das Thema der Doktorarbeit hinaus - bei auftretenden Fragen oder Problemen mit großer fachlicher wie menschlicher Kompetenz und Geduld.

Für seine Förderung und Betreuung während meiner gesamten klinischen Ausbildung bin ich ihm sehr dankbar.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. med. Britt-Maria Beckmann für Ihr Engagement bei der Korrektur meiner Arbeit und für Ihre Unterstützung in fachlichen wie organisatorischen Belangen danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Jelena Sakic, Frau Elvira Nabolsy und Frau Angelika Bongartz für Ihre Unterstützung.

Ich bedanke mich von Herzen bei meinen Eltern, Eva-Maria und Ferdinand Götz, die mir mein Medizinstudium ermöglicht und mich stets unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Mann Dr. Harald Well für seinen Zuspruch, die motivierenden Worte und ein stets offenes Ohr danken.