

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Beschreibung des Patientenkollektivs der Patienten mit
Brugada-Syndrom und Identifikation von Prädiktoren für das
Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien**

Eine Analyse aus der Spezialambulanz für angeborene Arrhythmiesyndrome
der LMU München

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

vorgelegt von
Nastassja Rebekka Haenzel, geb. Bergtold

aus
Lübecke

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten:	PD Dr. med. Sebastian Clauß
Zweites Gutachten:	Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr
Drittes Gutachten:	Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	08.07.2024

Affidavit



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Haenzel, Nastassja Rebekka

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Beschreibung des Patientenkollektivs der Patienten mit Brugada-Syndrom und Identifikation von Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien - Eine Analyse aus der Spezialambulanz für angeborene Arrhythmiesyndrome der LMU München

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Mörfelden, 09.07.2024

Ort, Datum

Nastassja Rebekka Haenzel

Unterschrift Nastassja Rebekka Haenzel

Zusammenfassung

Das Brugada-Syndrom ist eine seltene, genetisch bedingte Ionenkanalerkrankung, die sich durch einen pathologischen Zustand des Aktionspotentials über dem rechten Herzen definiert [1, 2]. Dies manifestiert sich in der Ausbildung einer typischen bogenförmigen ST-Streckenhebung ≥ 2 mm in mindestens einer der rechten Brustwandableitungen V_1 und V_2 im EKG und geht mit einem lebenslangen Risiko für maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod einher [3, 4]. Männer sind mit etwa 80% der Fälle von der Erkrankung häufiger betroffen als Frauen [5]. Maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen werden in der Regel erstmalig um das 40. Lebensjahr beobachtet, können jedoch prinzipiell in jedem Alter auftreten [5]. Die individuelle Symptomatik reicht von lebenslänglich asymptomatischen Betroffenen über arrhythmogene Synkopen bis hin zum Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichem Herztod [3]. Die einzige Therapieoption mit klarer Evidenz hinsichtlich eines Überlebensvorteils ist nach wie vor die Implantation eines Defibrillators mit den damit einhergehenden Komplikationen wie Infektionen und Fehlschocks [5-7].

Elementarer Bestandteil der Erforschung der Erkrankung seit der Erstbeschreibung 1992 ist die Risikostratifizierung der Betroffenen für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien [8-10]. Damit soll das individuelle Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden gegenüber den mit einer ICD-Implantation verbundenen Komplikationen abgewogen werden, um die individuelle Therapieentscheidung zu erleichtern. Letztendlich mangelt es jedoch weiterhin an klinisch umsetzbaren, nicht-invasiven und extern validierten Möglichkeiten zur Risikostratifizierung, insbesondere für bei Diagnosestellung zunächst asymptomatische Patienten [11].

Diese Arbeit ergänzt eine sehr detaillierte, retrospektive Beschreibung von 82 Patienten mit Brugada-Syndrom der Spezialambulanz für familiäre Arrhythmiesyndrome der LMU München mit einem langen Follow-Up von im Mittel 81 ± 77 Monaten beziehungsweise bei den 62 regelhaft durch unsere Spezialambulanz betreuten Patienten (Follow-Up ≥ 12 Monate) sogar 106 ± 73 Monaten. In diesem Kollektiv wurden mögliche Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien untersucht sowie der zuletzt publizierte Risikostratifizierungsscore BRUGADA-RISK Score überprüft [12].

In dem Kollektiv unserer Spezialambulanz zeigte sich für die Patienten mit einem minimalen Follow-Up von zwölf Monaten ($n = 62$) eine Eventrate an malignen ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod von 17,7% (11 von 62 Patienten) über 106 ± 73 Monate, entsprechend einer jährlichen Eventrate von 2,0%. Differenziert

man nach Symptomatik bei Diagnosestellung, ergibt sich für unser Kollektiv mit einem Follow-Up ≥ 12 Monate ($n = 62$) bei Patienten ohne ICD-Indikation (Symptomfreiheit beziehungsweise geringe Symptomatik wie etwa Palpitationen) eine jährliche Eventrate von 0,6%, für Patienten mit vermuteten arrhythmogenen Synkopen von 1,6% und für Patienten mit bereits aufgetretenen malignen ventrikulären Arrhythmien oder plötzlichem Herztod von 7,2%.

Signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer malignen ventrikulären Arrhythmie oder eines plötzlichen Herztodes über das gesamte Leben waren in unserem Gesamtkollektiv ($n = 82$) die Dokumentation nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien ($p < 0,01$) und der Diagnosemodus mit einem erhöhten Risiko für Patienten, die bei Diagnosestellung bereits eine Symptomatik aufwiesen gegenüber denjenigen Patienten, bei denen die Diagnosestellung im Rahmen eines Familienscreenings oder inzidentell erfolgte ($p < 0,05$). Signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer malignen ventrikulären Arrhythmie oder eines plötzlichen Herztodes während des Follow-Ups (Follow-Up ≥ 12 Monate, $n = 62$) waren eine bereits überlebte maligne ventrikuläre Arrhythmie/plötzlicher Herztod bei Diagnosestellung ($p < 0,01$) und der Status als ICD-Träger ($p < 0,05$).

Trends ohne statistische Signifikanz für ein erhöhtes Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien oder plötzlichem Herztod zeigten sich für weibliche Betroffene, Patienten mit positiver Familienanamnese für plötzlichen Herztod, insbesondere bei plötzlichen Herztoden < 45 Jahren, mutmaßlich arrhythmogenen Synkopen, ein diagnostisches Typ 1-EKG in den Extremitätenableitungen, AV-Block I° und das Vorliegen einer SCN5A-Mutation. Ein nicht signifikanter protektiver Effekt zeichnete sich für bei Diagnosestellung asymptomatische Patienten ab.

Ohne Einfluss auf das Auftreten einer malignen ventrikulären Arrhythmie in unserem Kollektiv blieben die Induzierbarkeit von Kammerflimmern in der Elektrophysiologischen Untersuchung, ein spontan auftretendes Typ 1-EKG, die QRS-Fragmentierung, eine prominente S-Zacke in Ableitung I, eine prominente R-Zacke in aVR (sog. aVR-Zeichen) und Zeichen der Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen.

Zur Überprüfung des publizierten Risikostratifizierungsscores BRUGADA-RISK [12] wurde für 53 Patienten mit Eventfreiheit bei Diagnosestellung und einem minimalen Follow-Up von zwölf Monaten das prognostizierte 5-Jahres-Risiko bei Diagnosestellung berechnet und mittels ROC-Kurve mit der tatsächlichen Eventrate während des Follow-Ups verglichen. Die AUC von 0,4 demonstrierte keine adäquate Prädiktionsmöglichkeit tatsächlich aufgetretener Events durch den BRUGADA-RISK Score in unserem Kollektiv bei jedoch eingeschränkter Aussagekraft durch die geringe Gruppengröße und fehlende Daten bei der EKG-Befundung durch die retrospektive Auswertung der Patientenakten.

Als Versuch der Optimierung der Risikostratifizierung wurden bei 27 Patienten unseres Gesamtkollektivs die Dezelerationskapazität DC und die Repolarisationsdynamik PRD als Surrogat parasympathischer und sympathischer Aktivität bestimmt. Die Mittelwerte für DC und PRD der 22 Patienten ohne Event zeigten nicht zuletzt auch aufgrund der geringen Gruppengröße keinen signifikanten Unterschied zu den fünf Patienten mit mindestens einem Event während des Follow-Ups (mittlere DC in der Gruppe ohne Events $10,12 \pm 2,31$ ms, mittlere DC in der Gruppe mit Events $9,33 \pm 2,24$ ms; mittlere PRD in der Gruppe ohne Events $1,11 \pm 1,70$ deg², mittlere PRD in der Gruppe mit Events $1,14 \pm 1,39$ deg²). Nebenbefundlich deuten die hohe DC und niedrige PRD einen prominenten Vagotonus bei Patienten mit Brugada-Syndrom im deutlichen Gegensatz zu anderen Kardiomyopathien an [13, 14].

Zusammenfassend mangelt es 30 Jahre nach Erstbeschreibung der Erkrankung weiter an einer klinisch umsetzbaren, nicht-invasiven und extern validierten Risikostratifizierung für primär asymptomatische Patienten mit Brugada-Syndrom. Diese Arbeit stellt eine der detailliertesten und längsten Follow-Ups von Patienten mit Brugada-Syndrom dar. Während sich PRD und DC zur Risikostratifizierung bei anderen Kardiomyopathien bereits etabliert haben, kommen diese Parameter beim Brugada-Syndrom bisher nicht regelhaft zum Einsatz [13, 14]. Zukünftige und nach Möglichkeit im Rahmen von multizentrischen Studien zu untersuchende große Kollektive müssen den Wert der vorhandenen Risikostratifizierungstools belegen und können dazu dienen, die DC und PRD flächendeckend zu erheben, um den prädiktiven Wert dieser beiden neuen Parameter bei Patienten mit Brugada-Syndrom zu prüfen.

Abstract

Brugada syndrome is a rare hereditary channelopathy defined by pathological changes of the action potential of the right heart [1, 2]. Patients may present typical coved ST-segment elevation ≥ 2 mm in at least one of the right precordial ECG leads V_1 and V_2 [3, 4]. BrS is associated with a lifelong risk of malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death [3, 4]. Men are more frequently affected by BrS than women accounting for approximately 80% of all cases [5]. Malignant ventricular arrhythmias usually first occur around the age of 40 but can be detected at any age [5]. Symptoms range from asymptomatic patients to arrhythmic syncope or the occurrence of malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death [3]. The only available treatment with clear evidence of a survival benefit is ICD therapy and associated with complications such as infections and inappropriate shocks [5-7].

Risk stratification for the occurrence of malignant ventricular arrhythmias has been an elementary component of research on BrS since it was first described in 1992 [8-10]. The aim is to weigh up the individual risk of sudden cardiac death against complications associated with ICD implantation and to facilitate individual treatment decisions. Ultimately, there is still a lack of applicable, non-invasive and externally validated options for risk stratification particularly for patients who are initially asymptomatic at diagnosis [11].

This analysis presents a detailed retrospective description of 82 patients with Brugada syndrome treated at the special department for familial arrhythmia syndromes 'Spezialambulanz für familiäre Arrhythmiesyndrome der LMU München'. Mean follow-up was 81 ± 77 months in the overall cohort or respectively 106 ± 73 months in 62 patients regularly treated at our special department (follow-up ≥ 12 months). In this cohort we examined possible predictors for the occurrence of malignant ventricular arrhythmias. Moreover, the most recently published risk stratification score BRUGADA-RISK Score was tested in this cohort to reliably predict ventricular arrhythmias [12].

In our overall cohort 62 patients were observed with a minimum follow-up of twelve months (mean follow-up 106 ± 73 months). In this cohort ($n = 62$) 11 of 62 patients suffered from malignant ventricular arrhythmias or sudden cardiac death leading to a total event rate of 17.7% and an annual event rate of 2.0%. Divided by symptoms at diagnosis for our cohort with a follow-up ≥ 12 months ($n=62$), the annual event rate was 0.6% for patients without ICD indication (no or mild symptoms such as palpitations), 1.6%

for patients with suspected arrhythmic syncope and 7.2% for patients with previous malignant ventricular arrhythmias or sudden cardiac death.

In our overall cohort (n = 82) significant predictors for lifetime occurrence of malignant ventricular arrhythmias or sudden cardiac death were documentation of non-sustained VTs ($p < 0.01$) and mode of diagnosis with an increased risk for patients who were already symptomatic at diagnosis compared to those patients who were diagnosed by family screening or incidentally ($p < 0.05$). Significant predictors for the occurrence of malignant ventricular arrhythmias or sudden cardiac death during follow-up (follow-up ≥ 12 months, n = 62) were previously survived malignant ventricular arrhythmia/sudden cardiac death at diagnosis ($p < 0.01$) and ICD supply ($p < 0.05$).

Findings without significance were an increased risk of malignant ventricular arrhythmias or sudden cardiac death for female patients, patients with a positive family history of sudden cardiac death (especially sudden cardiac death < 45 years), suspected arrhythmic syncope, a diagnostic type 1 ECG in peripheral leads, first-degree AV block and SCN5A mutation. There was a non-significant protective effect for patients who were asymptomatic at diagnosis.

Inducibility of ventricular fibrillation during EPU, a spontaneous type 1 ECG, QRS fragmentation, a significant S-wave in lead I, a prominent R-wave in aVR (aVR sign) and signs of early repolarization in peripheral leads had no influence on the occurrence of malignant ventricular arrhythmias in our cohort.

To validate the risk stratification score BRUGADA-RISK [12], the 5-year predicted risk at diagnosis was calculated for 53 patients with no events at diagnosis and a minimum follow-up of 12 months. The predicted event rate in this cohort (n = 53) was compared to the actual event rate during follow-up using a ROC curve. The AUC of 0.4 failed to demonstrate a reliable prediction of actual events using the BRUGADA-RISK score in our cohort. Value of this finding is limited by the small cohort and the lack of data in the ECG examination as patient data were analyzed retrospectively.

In order to optimize risk stratification, deceleration capacity DC and repolarization dynamics PRD were determined in 27 patients of our total cohort as parameters for parasympathetic and sympathetic nerve activity. Mean values for DC and PRD of the 22 patients without events showed no significant difference to the five patients with at least one event during follow-up (mean DC in the group without events 10.12 ± 2.31 ms, mean DC in the group with events 9.33 ± 2.24 ms; mean PRD in the group without events 1.11 ± 1.70 deg², mean PRD in the group with events 1.14 ± 1.39 deg²) acknowledging the

small cohort size. Nevertheless, high DC and low PRD may indicate a prominent vagal tone in patients with Brugada syndrome in contrast to other cardiomyopathies [13, 14].

In summary, 30 years after BrS was first described, there is still a lack of applicable, non-invasive and externally validated risk stratification for primary asymptomatic patients with Brugada syndrome. This analysis represents one of the most detailed and longest follow-ups of patients with Brugada syndrome. While PRD and DC have already been established for risk stratification in other cardiomyopathies, these parameters are not yet regularly used in Brugada syndrome [13, 14]. Future cohorts, preferably investigated in large multicenter studies, must prove the value of the existing risk stratification tools and may serve to determine DC and PRD in order to validate the predictive value of these two new parameters in patients with Brugada syndrome.

Inhaltsverzeichnis

Affidavit.....	I
Zusammenfassung.....	II
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XII
Abbildungsverzeichnis.....	XIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Diagnosekriterien.....	2
1.3 Epidemiologie.....	4
1.4 Pathogenese.....	5
1.5 Symptomatik.....	7
1.6 Shanghai Score als Diagnosesystem.....	11
1.7 Therapieoptionen.....	12
1.8 Autonome Dysbalance als Ursache ventrikulärer Arrhythmien....	20
1.9 Risikostratifizierung.....	20
1.10 Ziele.....	21
2 Methoden.....	22
2.1 Studiendesign.....	22
2.2 Ethikvotum.....	22
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.4 Patientenpopulation.....	22
2.5 Datenerhebung.....	23
2.6 Endpunkte und statistische Auswertung.....	29
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Basisdaten.....	31
3.2 Eigenschaften des Patientenkollektivs.....	33
3.3 Symptome.....	36
3.4 Events.....	38
3.5 EKG-Charakteristika.....	39
3.6 Weitere durchgeführte Diagnostik.....	43
3.7 Therapie.....	46
3.8 Therapierisiken.....	49
3.9 Risikostratifizierung.....	52

3.10	Eventrate.....	58
3.11	Validierung des BRUGADA-RISK Scores.....	59
3.12	DC und PRD	60
4	Diskussion	62
4.1	Beschreibung und Vergleich unseres Kollektivs mit anderen publizierten Kollektiven	62
4.2	Risikostratifizierung.....	68
4.3	Validierung des BRUGADA-RISK Scores an unserem Kollektiv .	84
4.4	Autonome Dysbalance als Ursache maligner ventrikulärer Arrhythmien.....	86
4.5	Fazit	90
	Danksagung	93
	Literaturverzeichnis	94
	Publikationen.....	99
	Anhang	100

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society
AUC	Area under the curve, dt.: Fläche unterhalb des Graphen
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BrS	Brugada-Syndrom
CAD	Coronary artery disease, dt.: Koronare Herzerkrankung
CT	Computertomographie
DC	Deceleration capacity, dt.: Dezelerationskapazität
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-Up, dt.: Beobachtungszeitraum
HRS	Heart Rhythm Society
HRV	Heart rate variability, dt.: Herzfrequenzvariabilität
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator, dt: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IVSd	Interventricular septum thickness during diastole, dt: Diastolischer Ventrikelseptumdiameter
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Left atrium, dt: Linker Vorhof
LVEDD	Left ventricular end diastolic diameter, dt: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVPWd	Left ventricular posterior wall thickness during diastole, dt: Diastolischer linksventrikulärer Hinterwanddiameter
MAE	Major Arrhythmic Event
min	Minute(n)
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde(n)
mV	Millivolt
nsVT	Non-sustained ventricular tachycardia, dt: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie

NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRD	Periodic repolarization dynamics, dt.: Periodische Repolarisationsdynamik
ROC-Kurve	Receiver operating characteristic, dt.: Operationscharakteristik eines Beobachters
sec	Second(s), dt: Sekunde(n)
sICD	Subkutaner implantierbarer Defibrillator
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion; Maß der rechtsventrikulären Funktion
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TWA	T-wave alternans, dt.: T-Wellenschwankungen
VF	Ventricular fibrillation, dt: Kammerflimmern
VFib	Ventricular fibrillation, dt: Kammerflimmern
Vflut	Ventricular flutter, dt: Kammerflattern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - gängige Klasse I Antiarrhythmika zur Demaskierung eines Typ 1-EKGs	4
Tabelle 2 - Unterscheidungsmerkmale maligner ventrikulärer Arrhythmien	8
Tabelle 3 - Basisdaten.....	32
Tabelle 4 - Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen des Kollektivs.....	33
Tabelle 5 - Weitere Komorbiditäten des Kollektivs.....	34
Tabelle 6 - Familienanamnese des Kollektivs	35
Tabelle 7 - Krankheitsbezogene Symptomatik des Kollektivs.....	37
Tabelle 8 - MAEs des Kollektivs.....	38
Tabelle 9 - Baseline EKG-Charakteristika des Kollektivs.....	40
Tabelle 10 - Follow-Up EKG-Charakteristika des Kollektivs	42
Tabelle 11 - Anteilige Durchführung einer EPU beim Kollektiv	43
Tabelle 12 - Induzierbarkeit einer malignen ventrikulären Arrhythmie bei Patienten mit durchgeführter EPU	43
Tabelle 13 - Genetische Untersuchung des Kollektivs.....	44
Tabelle 14 - Ergebnisse der genetischen Untersuchung	44
Tabelle 15 - Linksventrikuläre Pumpfunktion des Kollektivs im Verlauf	44
Tabelle 16 - Kardiale Bildgebung des Kollektivs	45
Tabelle 17 - Laborwerte des Kollektivs im Verlauf	46
Tabelle 18 - Device-Versorgung des Kollektivs.....	47
Tabelle 19 - Adäquate ICD-Therapien der ICD-Träger	48
Tabelle 20 - Chinidineinnahme.....	48
Tabelle 21 - Patienten mit Chinidineinnahme.....	48
Tabelle 22 - Inadäquate und adäquate ICD-Therapien.....	50
Tabelle 23 - Patienten mit mindestens einem Fehlschock.....	52
Tabelle 24 - Prädiktoren für das Lebenszeitrisiko ein MAE zu erleiden	53
Tabelle 25 - Prädiktoren für das Auftreten eines MAEs während des FUs.....	56
Tabelle 26 - Beschreibung der Patienten mit einem FU-Zeitraum ≥ 12 Monate.....	58
Tabelle 27 - Auftreten eines MAEs während des FU nach Symptomen bei Diagnosestellung	58
Tabelle 28 - Beschreibung der Patienten ohne MAE bei Diagnosestellung und einem FU-Zeitraum ≥ 12 Monate und Berechnung des RUGADA-RISK Scores.....	59
Tabelle 29 - PRD und DC im Kollektiv	60
Tabelle 30 - DC und PRD als Prädiktoren für das Lebenszeitrisiko ein MAE zu erleiden	61
Tabelle 31 - Vergleich verschiedener Kohorten	64
Tabelle 32 - beschriebene genetische Mutationen des Kollektivs.....	100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Typ 1-EKG mit deutlicher bogenförmiger ST-Streckenhebung in V_1 und V_2 bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz.	2
Abbildung 2 - Typ 2-EKG mit sattelförmiger ST-Streckenhebung > 2 mm in V_2 bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz.	3
Abbildung 3 - Typ 3-EKG mit sattelförmiger geringer ST-Streckenhebung bei erhöhtem J-Punkt bei einer Patientin mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz.	3
Abbildung 4 - Weltweite Prävalenz des Brugada-Syndroms.....	5
Abbildung 5 - Durch einen ICD-Schock terminiertes Kammerflimmern bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz.	9
Abbildung 6 - Spontan terminierende monomorphe VT bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz.....	9
Abbildung 7 - Zwei langsame monomorphe VTs mit Unterbrechung durch 3 Sinusschläge bei einer Patientin mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz	9
Abbildung 8 - Shanghai Score System zur Diagnosestellung des Brugada-Syndroms.....	12
Abbildung 9 - Therapieempfehlungen nach der ESC Leitlinie von 2022.....	13
Abbildung 10 - Transvenöser ICD eines Patienten unserer Spezialambulanz im Röntgenthorax	18
Abbildung 11 - Subkutaner ICD (sICD) eines Patienten unserer Spezialambulanz im Röntgenthorax	18
Abbildung 12 - Übersicht der Teilkollektive und Fragestellungen	23
Abbildung 13 - Ausgeprägter Befund einer QRS-Fragmentierung eines Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz	25
Abbildung 14 - aVR-Zeichen bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz	25
Abbildung 15 - Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen bei einer Patientin mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz	26
Abbildung 16 - Promiente S-Zacke bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz	26
Abbildung 17 - Typ 1-EKG in aVL bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz	26
Abbildung 18 - Eventfreies Überleben des Kollektivs.....	32
Abbildung 19 - Follow-Up der ICD-Träger unserer Spezialambulanz	51
Abbildung 20 - Verhältnis von inadäquaten zu adäquaten ICD-Therapien nach ICD-Indikation bei Implantation nach heutiger Leitlinie.....	52

Abbildung 21 - MAE-freies Überleben nach Diagnosemodus, Familienanamnese für SCD und Geschlecht.....	54
Abbildung 22 - MAE-freies Überleben nach arrhythmogenen Synkopen, SCN5A-Mutation, Typ 1 EKG in den Extremitätenableitungen und nach nsVTs.....	55
Abbildung 23 - MAE-freies Überleben während des FU	57
Abbildung 24 - ROC-Kurve für den BRUGADA-RISK Score als Prädiktor eines MAEs	60
Abbildung 25 - Verteilung von DC und PRD bei Patienten mit und ohne MAE.	61
Abbildung 26 - Patientenalter bei Auftreten des ersten MAEs.	67
Abbildung 27 - Definition der Frührepolarisierung nach J-Wellen Expertenkonsensus 2016	79

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Der plötzliche Tod ist definiert als „nicht-traumatisches und unerwartetes tödliches Ereignis, das binnen einer Stunde nach Eintreten von Symptomen bei augenscheinlich Gesunden auftritt“ [5]. Dabei ist die Bezeichnung als plötzlicher Herztod zulässig, wenn eine angeborene oder erworbene und potentiell tödliche Herzerkrankung bestand, das Ergebnis der Autopsie eine kardiale oder vaskuläre Genese als wahrscheinliche Todesursache identifiziert oder keine nicht-kardiale Todesursache ermittelt werden kann und folglich ein arrhythmisches Geschehen als wahrscheinlichste Todesursache zugrunde liegt [5]. In Europa und den USA erleiden jedes Jahr etwa 0,1% der Bevölkerung unerwartet einen plötzlichen Herztod [15]. Der größte Teil plötzlicher Herztodesfälle ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen und betrifft folglich in aller Regel Erwachsene häufig männlichen Geschlechts [15]. Das Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden steigt mit zunehmendem Alter und wird bereits für über 35-Jährige im Vergleich zu unter 30-Jährigen als bis zu 100-fach erhöht beschrieben [16]. Bei jüngeren Patienten kann ein plötzlicher Herztod oft auf eine genetische Mutation mit resultierenden familiären Arrhythmiesyndromen zurückgeführt werden [16, 17]. Beim Brugada-Syndrom handelt es sich um ein solches Arrhythmiesyndrom, das gemäß aktueller Datenlage als ursächlich für 4-12% aller plötzlichen Herztode beschrieben wird [1, 18]. Bei strukturell unauffälligen Herzen kann ein Brugada-Syndrom sogar in bis zu 20% der Fälle einen plötzlichen Herztod erklären [18].

Das Brugada-Syndrom wurde erstmalig 1992 von den Namensgebern Pedro und Josep Brugada beschrieben, vormals noch als eine Untergruppe des idiopathischen Kammerflimmerns [8]. Bei Erstbeschreibung wurde ein Patientenkollektiv von acht Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod auf dem Boden einer polymorphen ventrikulären Tachykardie beschrieben, bei denen sich im EKG ein Rechtsschenkelblock mit ST-Streckenhebung in den Brustwandableitungen V_1 bis V_2 beziehungsweise V_3 zeigte [8]. Bei den Patienten konnten weder der Kreislaufstillstand noch die EKG-Veränderungen durch Elektrolytentgleisungen, Ischämie oder eine strukturelle Herzerkrankung erklärt werden [8]. Dieser Symptomkomplex wurde im Verlauf unter dem Begriff „Brugada-Syndrom“ zusammengefasst, dessen Diagnosestellung und Risikostratifizierung betroffener Patienten bis heute Gegenstand kardiologischer Forschung darstellt.

1.2 Diagnosekriterien

Seit der Erstbeschreibung des Brugada-Syndroms 1992 konnten wichtige Aspekte der Pathogenese identifiziert und eine einheitliche Definition des Krankheitsbildes etabliert werden. Im gemeinsamen Consensus Statement der US-amerikanischen Heart Rhythm Society (HRS), der European Heart Rhythm Association (EHRA) und der Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) wurde 2013 als Diagnosekriterium für das Brugada-Syndrom ein EKG-Muster mit „ST-Streckenhebung ≥ 2 mm in mindestens einer der rechten Brustwandableitung“, wobei V_1 und V_2 im zweiten, dritten oder vierten Interkostalraum positioniert werden können (sogenanntes Typ 1- oder „coved type“-EKG) definiert [4]. Das Typ 1-EKG zeichnet sich aus durch „eine r'-Zacke am Ende des QRS-Komplexes, auf die eine bogenförmige konkave oder gerade deszendierende ST-Strecke folgt, die die isoelektrische Linie kreuzt und in eine negative symmetrische T-Welle übergeht“ (Abbildung 1) [19, 20]. Diese EKG-Veränderung kann sowohl spontan als auch nach Provokation mit einem Natriumkanalblocker (Klasse I Antiarrhythmikum, Tabelle 1) bei Betroffenen beobachtet werden [4]. Andere typische EKG-Morphologien bei Patienten mit Brugada-Syndrom sind das Typ 2- (sogenannter „saddle-back type“) und das Typ 3-EKG, wobei das Typ 2-EKG definiert ist als „ST-Streckenhebung ≥ 2 mm in V_2 gefolgt von einer konvexen ST-Strecke und einer positiven T-Welle“ (Abbildung 2) [21]. Beim Typ 3-EKG können sich sowohl eine „saddle-back“ als auch eine „coved“ Morphologie mit erhöhtem Übergang des QRS-Komplexes in die ST-Strecke (sogenannter „J-Punkt“) bei ST-Streckenhebung < 1 mm zeigen (Abbildung 3) [21].



Abbildung 1 - Typ 1-EKG mit deutlicher bogenförmiger ST-Streckenhebung in V_1 und V_2 bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 34 J., ID 900298211).



Abbildung 2 - Typ 2-EKG mit sattelförmiger ST-Streckenhebung > 2 mm in V_2 bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 52 J., ID 818222016).



Abbildung 3 - Typ 3-EKG mit sattelförmiger geringer ST-Streckenhebung bei erhöhtem J-Punkt bei einer Patientin mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (weiblich, 37 J., ID 945194153).

Diagnosesichernd für das Brugada-Syndrom ist lediglich das Typ 1-EKG, wobei dies sowohl spontan als auch durch medikamentöse Provokation mit einem Klasse I Antiarrhythmikum festgestellt werden kann [4]. Die aktuelle ESC Leitlinie lässt die Diagnosestellung bei Patienten mit spontanem Typ 1-EKG und dem Fehlen anderer Herzerkrankungen zu (Klasse I Empfehlung) [22]. Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Brugada-Syndrom vorliegt, jedoch kein spontanes Typ 1-EKG dokumentiert werden kann, können Natriumkanalblocker (Klasse I Antiarrhythmikum, Tabelle 1) zur Demaskierung eingesetzt werden [22]. Da eine medikamentöse Provokation wenig spezifisch ist, ist das zusätzliche Vorliegen von klinischen Parametern wie dokumentierte ventrikuläre Arrhythmien (Klasse I Empfehlung), arrhythmogene Synkopen oder eine

auffällige Familienanamnese (Klasse IIa Empfehlung) obligat [22]. Bei alleinigem Vorliegen eines medikamentös induzierten Typ 1-EKGs und keiner anderen bekannten Herzerkrankung kann die Diagnosestellung des Brugada-Syndroms erwogen werden (Klasse IIb Empfehlung) [22].

Tabelle 1 - gängige Klasse I Antiarrhythmika zur Demaskierung eines Typ 1-EKGs [21]

Medikament	Dosierung	Darreichung
Ajmalin	1 mg/kg Körpergewicht über 10 min.	intravenös
Flecainid	2 mg/kg Körpergewicht über 10 min.	intravenös
	200-300 mg	oral

Eine Herausforderung der Diagnosestellung besteht darin, dass Brugada-Syndrom-typische EKG-Morphologien oft nicht permanent bestehen, wodurch die Sicherung der Diagnose deutlich erschwert werden kann [23]. Die Platzierung der rechten Brustwandelektroden im zweiten oder dritten Interkostalraum kann dabei die Sensitivität der EKG-Untersuchung erhöhen [21, 23].

1.3 Epidemiologie

Bezüglich der Prävalenz der Erkrankung existieren regionale Unterschiede mit einer deutlichen Häufung der Erkrankung im asiatischen Raum [1, 4]. Während in Asien Prävalenzen von etwa 1,8 pro 1.000 Einwohner angegeben werden, erscheint die Erkrankung im westlichen Raum mit 1 pro 5.000 bis 10.000 Einwohner deutlich seltener [4, 5, 24]. Mit 3,7 pro 1.000 Einwohner ist die Prävalenz in Südostasien am höchsten, während die Erkrankung bei Menschen mit kaukasischer Abstammung in etwa 0,05 pro 1.000 in Nordamerika beziehungsweise 0,1 pro 1.000 in Europa auftritt (Abbildung 4) [24]. In Nordafrika wurde bisher keine signifikante Anzahl an Erkrankten dokumentiert mit einer Prävalenz von 0 auf 1.000 Einwohner [24]. Dabei wird die Diagnose bei Männern mit bis zu 80% am betroffenen Gesamtkollektiv deutlich häufiger gestellt als bei Frauen [1, 4, 5, 19]. Die Diagnosestellung erfolgt in der Mehrzahl um die 4. bis 5. Dekade, was vermutlich auf das Erstauftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien in diesem Lebensabschnitt zurückzuführen ist [5, 20]. Im Rahmen eines Familienscreenings werden jedoch selten auch Minderjährige und Menschen über 60 Jahre mit der Erkrankung diagnostiziert [5, 20, 25]. Die Prävalenz der Erkrankung wird mit unter 0,01% bei Minderjährigen niedriger angegeben als bei Erwachsenen mit 0,14 – 0,7% [26].

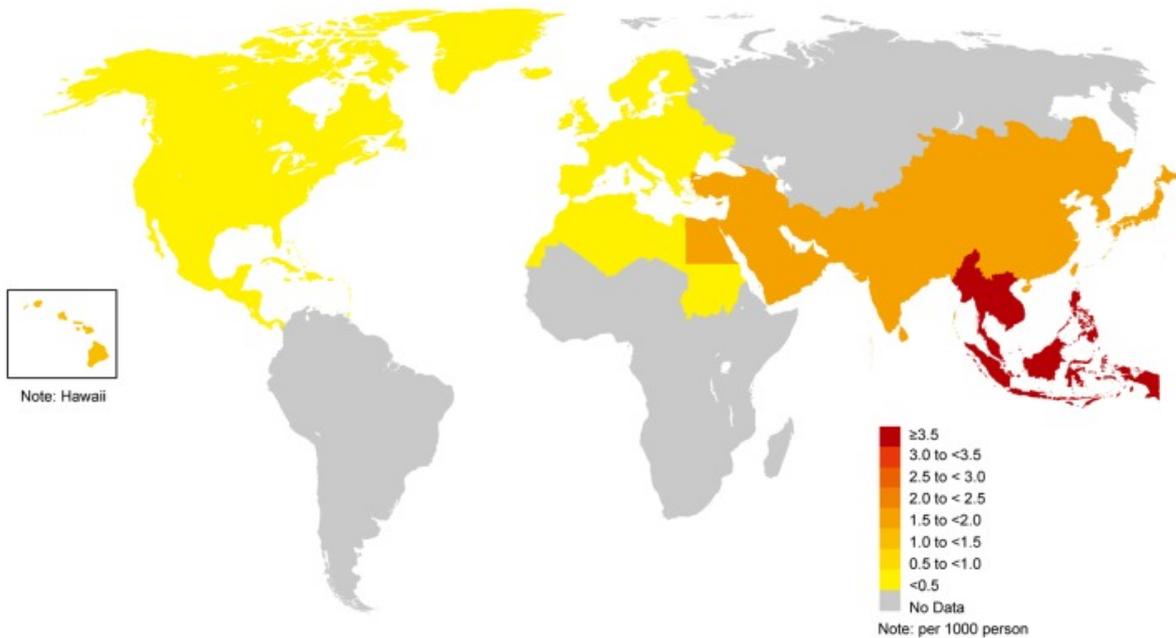


Abbildung 4 - Weltweite Prävalenz des Brugada-Syndroms [24].

1.4 Pathogenese

1.4.1 Elektrophysiologische Veränderungen

Verantwortlich gemacht für die Pathogenese werden Genmutationen mit in der Regel autosomalem Erbgang und inkompletter Penetranz, die zu einem veränderten Einwärtsstrom von Natriumionen in die Kardiomyozyten führen [1, 4]. In diesem Sinne lässt sich das Brugada-Syndrom den Ionenkanalerkrankungen zuordnen [3]. Seltener wurden Mutationen des menschlichen Kalium- und Calciumkanals im Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom beschrieben [1, 4]. Genmutationen, die zu einem Brugada-Syndrom führen, werden autosomal dominant vererbt, allerdings wird in bis zu 60% der Fälle ein sporadisches Auftreten beobachtet [27]. Bisher wurden mindestens 25 Gene beschrieben, die im Falle von Mutationen zu dem klinischen Bild eines Brugada-Syndroms führen können [2, 4, 5, 19]. Am häufigsten werden Mutationen im SCN5A-Gen beschrieben. Dieses kodiert für die alpha-Untereinheit des Natriumkanals $Na_v1.5$ im menschlichen Herzen, der für den depolarisierenden Einwärtsstrom von Natriumionen in die Zelle verantwortlich ist und damit eine tragende Rolle in der Genese des Aktionspotentials spielt [2, 4, 5, 19]. Mutationen im SCN5A-Gen werden bei 20-30% aller Patienten mit Brugada-Syndrom gefunden [2]. Weniger häufig sind Mutationen in anderen Genen (exemplarisch genannt GPD1L, PKP2, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SLMAP), die in bis zu 5% aller Patienten mit Brugada-Syndrom nachweisbar sind und

modulierenden Einfluss auf die Funktion des Natriumkanals nehmen [1, 19]. Inwiefern die Mutationen dieser Gene zu einer pathologischen Erregungsbildung und -leitung führen, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden [11]. Am ehesten liegt den elektrophysiologischen Veränderungen sowohl eine Depolarisations- als auch eine Repolarisationsstörung zugrunde, wodurch elektrische Heterogenitäten zwischen dem rechten Ventrikel und dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt beziehungsweise zwischen Epi- und Endokard entstehen [11]. Folge sind die typischen beim Brugada-Syndrom beobachteten EKG-Veränderungen mit ST-Streckenhebung und negativer T-Welle in Assoziation mit malignen ventrikulären Arrhythmien [11].

Dennoch lässt sich in etwa 70% der Fälle keine ursächliche genetische Mutation feststellen [28]. Aufgrund der hohen Anzahl und Heterogenität der im Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom beschriebenen Mutationen und dem bisher unvollständigen Krankheitsverständnis ist letztendlich nicht klar, welche der Mutationen tatsächlich der Erkrankung ursächlich zugrunde liegen, unumstritten ist lediglich die Bedeutung einiger SCN5A-Mutationen [19]. Bemerkenswert ist dabei, dass bei Angehörigen von SCN5A-Mutationsträgern mit Brugada-Syndrom, bei denen die SCN5A-Mutation ebenfalls nachweisbar war, in etwa 50% der Fälle kein Brugada-EKG dokumentiert werden konnte [29]. Paradoxe Weise zeigten sich jedoch vereinzelt Typ 1-EKGs bei Angehörigen, bei denen die SCN5A-Mutation ihrer Verwandten mit Brugada-Syndrom ausgeschlossen wurde [29]. Auch in einem Großtiermodell (genetisch veränderte Schweine mit SCN5A-Mutation eines Patienten mit nachgewiesenem Brugada-Syndrom) ließ sich bei den Tieren zwar eine ventrikuläre Arrhythmie neigung, jedoch kein diagnostisches Typ 1-EKG nachweisen [30]. In diesem Sinne gibt es keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation [11]. Erwähnenswert ist, dass die Verteilung von SCN5A-Mutationsträgern auf die Geschlechter gleichmäßig ist. Bei Männern kommt es jedoch häufiger auch zur Ausbildung eines diagnostischen Typ 1-EKGs, während weibliche verwandte Mutationsträger oft kein Typ 1-EKG präsentieren [31].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Pathomechanismus des Brugada-Syndroms multifaktorieller Genese ist und nicht auf eine bloße Fehlfunktion kardialer Natriumkanäle reduziert werden kann [29].

1.4.2 Strukturelle Veränderungen

Ob dem Brugada-Syndrom eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde liegt, kann bisher nicht abschließend beurteilt werden. Bislang galt, dass sich das Brugada-Syndrom über das Fehlen struktureller Anomalien definiert [1, 19]. Es existieren jedoch auch Hinweise

auf eine Häufung diskreter kardialer Veränderungen bei Patienten mit Brugada-Syndrom wie eine rechtsventrikuläre Fibrosierung, Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion oder Dilatation [19, 21, 32]. Unsicher ist jedoch, ob strukturelle Anomalien Ursache oder Folge elektrischer Veränderungen am Herzen sind [21]. Unumstritten ist, dass sich die elektrischen Veränderungen des Herzens bei Brugada-Syndrom auf den rechten Ventrikel beziehungsweise den rechtsventrikulären Ausflusstrakt fokussieren [33-35].

1.5 Symptomatik

Die klinische Manifestation der Erkrankung reicht von lebenslang asymptomatischem Verlauf bis hin zum Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien, Torsaden oder Kammerflimmern) und plötzlichem Herztod mit Häufung der Ereignisse nachts oder aus der Ruhe heraus [4, 36]. Eine ventrikuläre Tachykardie kann anhaltend sein (sogenannte „VT“ beziehungsweise „sustained VT“) oder spontan terminieren („nsVT“ beziehungsweise „non-sustained VT“) und sich mit gleichbleibender (monomorph) oder wechselnder Morphologie (polymorph) präsentieren (Tabelle 2) [3].

Tabelle 2 - Unterscheidungsmerkmale maligner ventrikulärer Arrhythmien [3, 37]

	Kammerflimmern	Kammerflattern	nsVT	VT	Torsade
QRS-Morphologie	Unregelmäßig, polymorph	Regelmäßig, monomorph	≥ 3 aufeinanderfolgende meist regelmäßige Kammerkomplexe, spontane Terminierung innerhalb von max. 30 Sekunden	Regelmäßig, Dauer > 30 Sekunden	Unregelmäßig, zu- und abnehmende QRS-Amplitude
Ventrikuläre Frequenz	Frequenz >300/min. mit unorganisierter elektrischer Aktivität ohne effektiven Auswurf des Herzens	Etwa 300/min.	Meist 150-250/min.	Meist 150-250/min.	Meist 150-250/min.
P-Welle	keine	keine	Gelegentlich, ohne Assoziation zum QRS-Komplex	Gelegentlich, ohne Assoziation zum QRS-Komplex	keine
PQ-Intervall	keine	keine	Nicht definierbar	Nicht definierbar	keine

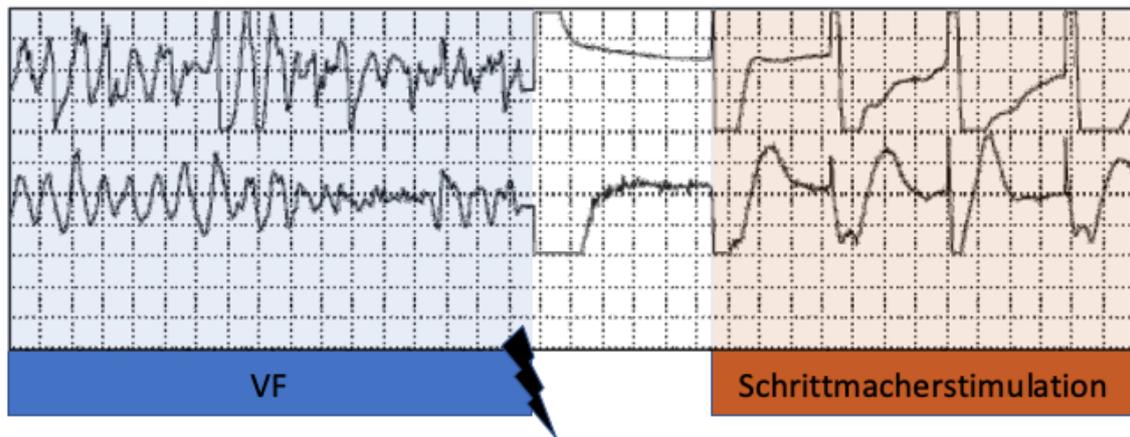


Abbildung 5 - Durch einen ICD-Schock (⚡) terminiertes Kammerflimmern bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 60 J., ID 416752774).

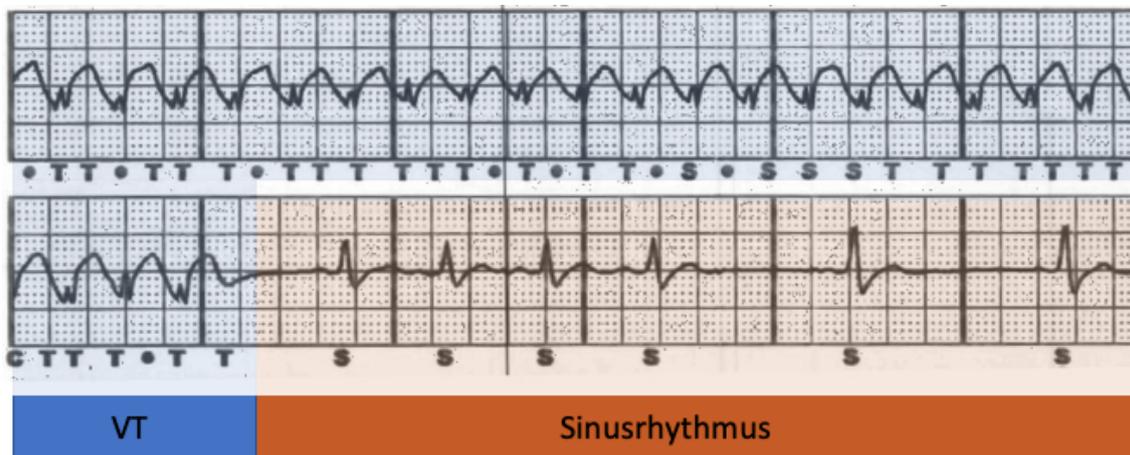


Abbildung 6 - Spontan terminierende monomorphe VT bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 41 J., ID 707205605).

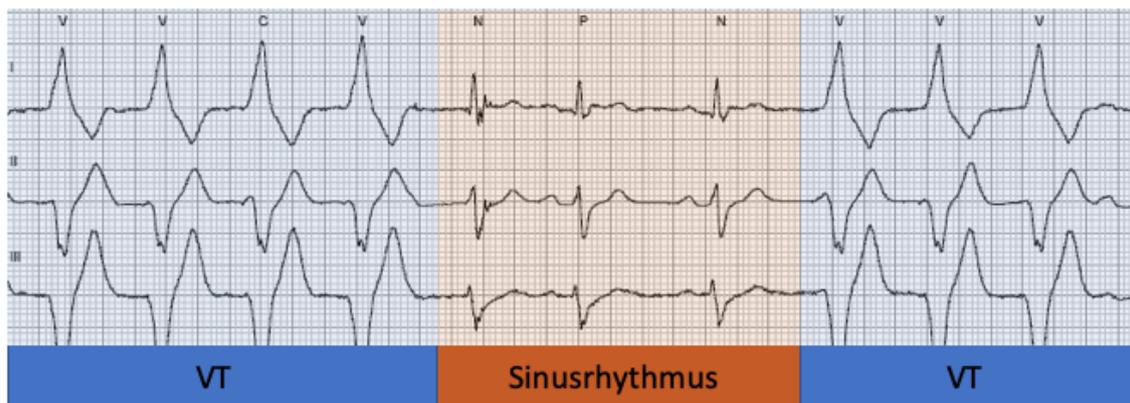


Abbildung 7 - Zwei langsame monomorphe VTs mit Unterbrechung durch 3 Sinusschläge bei einer Patientin mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (weiblich, 61 Jahre, ID 136050886).

Andere mögliche Symptome stellen arrhythmogene Synkopen, Krampfanfälle, unregelmäßige nächtliche Atmung und Palpitationen dar [4, 19]. Maligne ventrikuläre Arrhythmien treten häufig um das 40. Lebensjahr auf, können grundsätzlich aber auch Kinder oder ältere Patienten betreffen [5, 20]. Als mögliche Triggerfaktoren gelten Fieber, Alkoholkonsum, die Aufnahme großer Mahlzeiten sowie die Einnahme einiger Medikamente, insbesondere Antiarrhythmika wie Ajmalin oder Flecainid sowie diverse Antidepressiva und Antipsychotika [5, 38]. Das Risiko der Betroffenen eine maligne ventrikuläre Arrhythmie zu erleiden scheint je nach bisheriger Symptomatik sehr verschieden. Das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien wird bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod mit bis zu etwa 8-14%, nach aufgetretenen vermutlich arrhythmogenen Synkopen mit etwa 2-3% und bei asymptomatischen Patienten mit etwa 0,5-1% pro Jahr beschrieben [5, 6, 9, 39]. In einer Kohorte wurden maligne ventrikuläre Arrhythmien nach zehn Jahren Follow-Up bei 48% der Patienten mit bereits überlebtem plötzlichem Herztod, bei 19% der Patienten mit stattgehabten Synkopen und bei 12% der primär asymptomatischen Patienten beobachtet [7]. Neben sporadisch auftretenden Ereignissen kann es auch zu einem sogenannten „elektrischen Sturm“ mit ≥ 3 Episoden anhaltender, durch ICD-Schocks terminierten VTs oder VF binnen 24 Stunden kommen [3]. Insgesamt scheint dennoch die Mehrheit der Betroffenen Patienten mit einem Typ 1-EKG ein Leben lang asymptomatisch zu bleiben, hier wird die Diagnose meist als Zufallsbefund im EKG oder durch Screening nach plötzlichem Herztod eines Verwandten gestellt [19, 21]. Die Häufigkeit des plötzlichen Herztods als Erstmanifestation der Erkrankung ist mittlerweile seltener als in früheren Jahren und lässt sich je nach untersuchtem Kollektiv bei etwa 5% der Betroffenen beobachten [19, 40]. Ein Patientenkollektiv mit 49 Familien und Brugada-Syndrom-assoziiertem plötzlichem Herztod eines Angehörigen zeigte jedoch in 68% der Fälle den plötzlichen Herztod als Erstmanifestation der Erkrankung bei zuvor asymptomatischen Individuen, sodass hier eine deutliche Heterogenität der Datenlage besteht [36]. Auch die Häufigkeit potentiell letaler Arrhythmien während des Follow-Up-Zeitraumes hat seit den frühen Jahren nach der Erstbeschreibung der Erkrankung bis heute deutlich abgenommen und lässt sich je nach beobachteter Kohorte mit etwa 0,5-2% pro Jahr beziffern [7, 9, 10, 40, 41]. Mögliche Ursachen für diese Entwicklung könnten die frühere Diagnosestellung durch den Einsatz von Antiarrhythmika zur Demaskierung eines Typ 1-EKGs sowie eine engere medizinische Überwachung und ein wachsendes Bewusstsein für die Erkrankung sein [40].

1.6 Shanghai Score als Diagnosesystem

Zur Optimierung der Diagnosestellung des Brugada-Syndroms wurde im „J-Wellen Syndrom Expertenkonsensus“ 2016 unter dem Namen Shanghai Score ein Punktesystem zur Einteilung in die drei Kategorien „wahrscheinliches oder gesichertes Brugada-Syndrom“ ($\geq 3,5$ Punkte), „mögliches Brugada-Syndrom“ (2-3 Punkte) und „Brugada-Syndrom nicht diagnostizierbar“ (≤ 2 Punkte) propagiert (Abbildung 8) [21]. Dabei sollte neben dem EKG-Befund auch die klinische und familiäre Vorgeschichte sowie der genetische Befund berücksichtigt werden, um eine zu weit gefasste Diagnosestellung insbesondere bei medikamentös induziertem Typ 1-EKG zu vermeiden [21]. Dabei wurde auch festgehalten, dass die Diagnosestellung erst nach Ausschluss anderer Diagnosen, die zu einer Phänokopie des Brugada-Syndroms führen können, zulässig ist [21]. Wichtige Differentialdiagnosen sind dabei der gewöhnliche Rechtsschenkelblock, Brustdeformitäten wie ein Pectus Excavatum, eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, eine Lungenarterienembolie oder ein Koronararterienverschluss [21].

	Points
I. ECG (12-Lead/Ambulatory)	
A. Spontaneous type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3.5
B. Fever-induced type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3
C. Type 2 or 3 Brugada ECG pattern that converts with provocative drug challenge	2
<i>*Only award points once for highest score within this category. One item from this category must apply.</i>	
II. Clinical History*	
A. Unexplained cardiac arrest or documented VF/polymorphic VT	3
B. Nocturnal agonal respirations	2
C. Suspected arrhythmic syncope	2
D. Syncope of unclear mechanism/unclear etiology	1
E. Atrial flutter/fibrillation in patients <30 years without alternative etiology	0.5
<i>*Only award points once for highest score within this category.</i>	
III. Family History	
A. First- or second-degree relative with definite BrS	2
B. Suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada aggravating drugs) in a first- or second-degree relative	1
C. Unexplained SCD <45 years in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
<i>*Only award points once for highest score within this category.</i>	
IV. Genetic Test Result	
A. Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5
Score (requires at least 1 ECG finding)	
≥3.5 points: Probable/definite BrS	
2–3 points: Possible BrS	
< 2 points: Nondiagnostic	
<small>BrS = Brugada syndrome; SCD = sudden cardiac death; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.</small>	

Abbildung 8 - Shanghai Score System zur Diagnosestellung des Brugada-Syndroms [21].

1.7 Therapieoptionen

Für betroffene Patienten mit Brugada-Syndrom existiert keine kausale Therapie. Ziel der Therapie ist damit die Prävention maligner ventrikulärer Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes [3, 19].

Aufgrund des erhöhten Lebenszeitrisikos für potenziell letale ventrikuläre Arrhythmien gelten für alle Patienten mit Brugada-Syndrom Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung begünstigender und auslösender Faktoren sowie je nach Risikogruppe spezifische Therapiekonzepte [22].

Die Therapie des Brugada-Syndroms basiert auf der Einhaltung genereller Vorsichtsmaßnahmen für alle Patienten, der Implantation eines Defibrillators (ICD) zur Primärprophylaxe oder sekundär nach überlebtem plötzlichem Herztod, antiarrhythmische medikamentöse Therapie und elektrophysiologische Ablation

arrhythmogener Substrate [5, 22]. Die ESC Leitlinien zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztods legten 2022 Therapieempfehlungen für verschiedene Risikogruppen fest (Abbildung 9) [22].

General recommendations		
The following is recommended in all patients with BrS:	I	C
(a) Avoidance of drugs that may induce ST-segment elevation in right precordial leads (http://www.brugadadrugs.org).		
(b) Avoidance of cocaine, cannabis, and excessive alcohol intake.		
(c) Treatment of fever with antipyretic drugs.		
Risk stratification, prevention of SCD and treatment of VA		
ICD implantation is recommended in patients with BrS who:	I	C
(a) Are survivors of an aborted CA and/or		
(b) Have documented spontaneous sustained VT. ^{980,990-992}		
ICD implantation should be considered in patients with type 1 Brugada pattern and an arrhythmic syncope. ^{990,992,996}	IIa	C
Implantation of a loop recorder should be considered in BrS patients with an unexplained syncope. ^{997,999}	IIa	C
Quinidine should be considered in patients with BrS who qualify for an ICD but have a contraindication, decline, or have recurrent ICD shocks. ^{922,1006,1007}	IIa	C
Isoproterenol infusion should be considered in BrS patients suffering electrical storm. ¹⁰⁰⁸	IIa	C
Catheter ablation of triggering PVCs and/or RVOT epicardial substrate should be considered in BrS patients with recurrent appropriate ICD shocks refractory to drug therapy. ¹⁰¹⁰⁻¹⁰¹⁵	IIa	C
PES may be considered in asymptomatic patients with a spontaneous type I BrS ECG. ¹⁵⁵	IIb	B
ICD implantation may be considered in selected asymptomatic BrS patients with inducible VF during PES using up to 2 extra stimuli. ¹⁵⁵	IIb	C
Catheter ablation in asymptomatic BrS patients is not recommended.	III	C

© ESC 2022

Abbildung 9 - Therapieempfehlungen nach der ESC Leitlinie von 2022 [22].

1.7.1 Generelle Empfehlungen

Für alle Betroffenen wird die Vermeidung von Medikamenten empfohlen, die bei einem Brugada-Syndrom ventrikuläre Arrhythmien auslösen können [5, 22, 38]. Grundsätzlich vermieden werden sollten exzessiver Alkohol- und Drogenkonsum [22]. Fieber sollte bei allen Patienten umgehend gesenkt werden [5, 22].

1.7.2 ICD-Implantation

Eine Klasse I Empfehlung für die Implantation eines Defibrillators (ICD) besteht nach der ESC Leitlinie aus den Jahren 2015 und 2022 für Patienten nach einem überlebten plötzlichen Herztod sowie einer dokumentierten spontanen anhaltenden ventrikulären Tachykardie [5, 22]. Gemäß Klasse IIa Empfehlung sollte die Implantation eines ICDs bei Patienten mit spontanem Typ I-EKG und vermuteter arrhythmogener Synkope erwogen werden [5, 22]. In diesen genannten Fällen erfolgt die ICD-Implantation zur Sekundärprophylaxe, d.h. nach gesichertem oder vermutetem arrhythmogenem Ereignis. Auch in der aktuellen ESC Leitlinie von 2022 gilt weiter eine Klasse IIb Empfehlung zur ICD-Implantation für Patienten mit Brugada-Syndrom und Induzierbarkeit einer malignen ventrikulären Arrhythmie in der Elektrophysiologischen Untersuchung, wobei die Bedeutung der Elektrophysiologischen Untersuchung international umstritten ist [3, 5, 22].

1.7.3 Medikamentöse Therapie

Als Antiarrhythmikum bei malignen ventrikulären Tachykardien sollte nach der ESC Leitlinie aus dem Jahr 2015 der Einsatz von Chinidin (Klasse Ia Antiarrhythmikum) oder Isoproterenol (Noradrenalin-Derivat mit sympathomimetischer Wirkung) erwogen werden, wobei Chinidin sowohl im elektrischen Sturm als auch zur Dauertherapie und Isoproterenol im elektrischen Sturm empfohlen wurde [5]. In der aktuellen Leitlinie wird Chinidin für Patienten empfohlen, die eine ICD-Indikation hätten und bei denen jedoch eine Kontraindikation für die Implantation besteht oder bei rezidivierenden ICD-Schocks (Klasse IIa Empfehlung) [22]. Isoproterenol wird aktuell im elektrischen Sturm empfohlen (Klasse IIa Empfehlung) [22]. Dass Chinidin als Natriumkanalblocker eine antiarrhythmische Wirkung bei Patienten mit Brugada-Syndrom zu haben scheint, wirkt zunächst widersprüchlich angesichts des Umstandes, dass Ajmalin (Klasse Ia Antiarrhythmikum) und Flecainid (Klasse Ic Antiarrhythmikum) ein Brugada-Syndrom im EKG demaskieren können. Die antiarrhythmische Wirkung des Chinidins wird darauf

zurückgeführt, dass Chinidin neben dem Natriumstrom I_{Na} auch den Auswärtsstrom von Kalium aus der Zelle (I_{to}) hemmt und so eine stabilisierende Wirkung auf das Aktionspotential und die Erregbarkeit der Zelle entfaltet [42, 43]. Auch die klinischen Daten sprechen für die antiarrhythmische Wirkung, nachdem unter Einnahme von Chinidin die Induzierbarkeit ventrikulärer Arrhythmien mittels programmierter Stimulation reduziert ist, elektrische Stürme durchbrochen werden und spontane Arrhythmien in klinischen Studien seltener auftreten [43-45].

1.7.4 Ablation

Die Ablation arrhythmogener Substrate kann nach der ESC Leitlinie aus dem Jahr 2022 nach wiederholten adäquaten ICD-Schocks trotz begleitender medikamentöser Therapie erwogen werden [22]. Neuere Publikationen konnten einen Zusammenhang zwischen der Größe des arrhythmogenen Substrats im rechtsventrikulären Epikard und der Auslösbarkeit maligner ventrikulärer Arrhythmien in der elektrophysiologischen Untersuchung darlegen [34, 46]. Nach Radiofrequenzablation des arrhythmogenen Substrats sistierte das Typ 1-EKG und es ließ sich keine erneute ventrikuläre Arrhythmie durch programmierte Stimulation auslösen [34, 46]. In einem publizierten Fallbericht eines Patienten mit Brugada-Syndrom, bei dem aufgrund eines kardialen Myxoms eine Thorakotomie vorgenommen werden musste, wurde intraoperativ ein epikardiales Mapping durchgeführt [33]. Hier zeigten sich multiple pathologisch veränderte Potentiale mit Typ 1-EKG sowohl über dem rechten Ventrikel als auch über dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt [33]. Nach Radiofrequenzablation präsentierte sich ein unauffälliges EKG [33]. In einem ähnlichen Fall wurde von einem Patienten mit Brugada-Syndrom und rezidivierenden Episoden von Kammerflimmern berichtet, bei dem ebenfalls ein epikardiales Mapping und Ablation pathologischer Potentiale im rechtsventrikulären Ausflusstrakt erfolgte [20]. Anschließend blieb der Patient über einen Beobachtungszeitraum von 1,5 Jahren symptomfrei [20]. Es gibt zudem Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Größe des arrhythmogenen elektrophysiologischen Substrats und dem Auftreten des plötzlichen Herztodes [47]. In neun Fällen von Patienten mit häufigen rezidivierenden Episoden von Kammerflimmern kam es nach Ablation im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes zu einer Normalisierung des EKGs sowie keiner erneuten Kammerflimmerepisode über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 20 Monaten [35]. Folglich könnte die Radiofrequenzablation eine vielversprechende Perspektive insbesondere für Patienten mit hohem arrhythmogenen Risiko sein, an dieser Stelle bedarf es jedoch noch größerer prospektiver Studien, um geeignete Patienten für die Behandlung zu identifizieren und

die Wirksamkeit zu belegen. Bereits heute scheint sie aber eine zu erwägende Option bei Patienten mit häufigen Episoden maligner Arrhythmien zu sein [20].

1.7.5 Therapierisiken

Die Herausforderung in der Therapie des Brugada-Syndroms besteht in der Abwägung von Nutzen und Risiko bestehender Therapieoptionen, da sowohl die medikamentöse Therapie als auch eine ICD-Implantation relevante Nebenwirkungen und Komplikationen mit sich bringen kann [7, 11]. Dem gegenüber steht das im Blick auf das gesamte Patientenkollektiv insbesondere bei asymptomatischen Patienten geringe, für den Betroffenen jedoch fatale Risiko, im Laufe des Lebens einen plötzlichen Herztod zu erleiden [7, 9].

1.7.5.1 Risiken der ICD-Implantation

Zwar stellt die ICD-Implantation bis heute die einzige evidenzbasierte Therapieoption für Patienten mit Brugada-Syndrom dar, leider beschreibt eine Vielzahl an Beobachtungsstudien auch eine hohe Prävalenz an Device-bezogenen Komplikationen [48].

Bei ICD-Therapien wird zwischen adäquaten und inadäquaten Therapien unterschieden, wobei adäquat bedeutet, dass eine Therapieabgabe aufgrund einer korrekt erkannten Kammerarrhythmie erfolgt [49]. Zu inadäquaten Therapien kommt es hingegen, wenn supraventrikuläre Tachykardien, die T-Wellen (sog. Oversensing) oder Artefakte bei Device- oder Sondenfehlfunktion fälschlich als ventrikuläre Tachykardie durch den ICD erkannt werden [7, 50].

Typische beschriebene Device-bezogene Komplikationen lassen sich in Früh- (bis ein Monat nach Implantation) und Spätkomplikaionen (ab einem Monat nach Implantation) unterteilen [6]. Mögliche Frühkomplikaionen sind die Ausbildung eines Pneumothorax oder eines Perikardergusses, Sondendislokation mit notwendiger Revision, Venenthrombosen und Hämatombildung [6]. Spätkomplikaionen werden repräsentiert durch Sondenfehlfunktion mit Notwendigkeit der Revision, Taschen- oder Sondeninfektion mit ebenfalls erforderlicher Revision, späte Ausbildung eines Perikardergusses, Notwendigkeit der Taschenrevision bei oberflächlicher Deviceposition, Deviceversagen, psychische Schwierigkeiten in Folge der Deviceimplantation und als häufigste Komplikation inadäquate ICD-Schocks [6].

Die israelische multizentrische Studie ISRABU beschrieb bei 59 Patienten mit Brugada-Syndrom über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 45 Monaten 8,4% adäquate ICD-Therapien, allesamt bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod. Demgegenüber stand eine Komplikationsrate von 32%: 27% davon waren inadäquate Schockabgaben, 19% notwendige Revisionen aufgrund von Infektionen oder Sondenproblemen und 14% psychiatrische Behandlung aufgrund der Belastung der Patienten infolge der ICD-Implantation [51]. In einer anderen von Sacher et al. beobachteten Kohorte mit 220 Patienten mit Brugada-Syndrom zeigten sich über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 38 Monaten in 28% der Fälle Komplikationen [6]. Sacher et al. stellten eine Eventrate von malignen ventrikulären Arrhythmien von 2,8% pro Jahr einer jährlichen Komplikationsrate von 8,9% gegenüber [6]. In dieser Kohorte traten Fehlschocks 2,5-mal häufiger auf als adäquate ICD-Therapien [6]. Diese begonnene Beobachtungsstudie wurde mit über 300 Patienten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 77 Monaten fortgeführt [7]. In dieser ausgedehnten Studie zeigte sich innerhalb von zehn Jahren eine adäquate ICD-Therapie bei 48% der Patienten nach überlebtem plötzlichen Herztod, bei 19% der Patienten mit Synkopen bei Diagnosestellung und bei 12% bei zunächst asymptomatischen Patienten [7]. Demgegenüber standen nach ebenfalls zehn Jahren bei 37% aller Patienten inadäquate Schockabgaben und 29% Sondenfehlfunktionen [7]. In Einzelfällen wurde sogar über letale Folgen einer ICD-Implantation berichtet [7, 48, 52]. Diese Daten lassen vermuten, dass Devicekomplikationen bei Patienten mit Brugada-Syndrom ohne bereits überlebten plötzlichen Herztod vermutlich häufiger sind als adäquate Schockabgaben [6, 7, 51].

Tatsächlich erleiden ICD-versorgte Patienten mit Brugada-Syndrom häufiger devicebezogene Komplikationen als ICD-Träger anderer Krankheitsentitäten [43]. Erklärungsansätze hierfür sind einerseits das in der Regel junge Alter der Betroffenen bei Diagnosestellung und folglich das kumulierende jährliche Risiko sowie der aktivere Lebensstil der Patienten andererseits [43].

Eine Alternative zur konventionellen transvenösen ICD-Implantation stellt seit einigen Jahren die Implantation eines subkutanen ICDs (sICD) dar. Diese Therapie kommt in Frage für Patienten ohne stimulationspflichtige Bradykardie, kardiale Resynchronisationstherapie oder Bedarf für antitachykardes Pacing (elektrische Stimulation, die eine ventrikuläre Tachykardie ohne Schockabgabe beenden kann) [53]. Durch transvenöse ICD-Systeme erlitten Patienten mit Brugada-Syndrom in 3,9% der Fälle pro Jahr einen inadäquaten ICD-Schock [48]. Das jährliche Risiko eines Patienten mit Brugada-Syndrom, eine Sondenfehlfunktion mit gegebenenfalls Notwendigkeit der Revision zu entwickeln lag sogar bei 6,3% [53]. sICDs scheinen eine geringere Rate an Fehlschocks und Sondenfehlfunktionen bei diesen Patienten aufzuweisen [54].

Allerdings eignen sich nicht alle Patienten mit Brugada-Syndrom für die Implantation eines sICDs, da die typische Typ 1-Morphologie zu einer erschwerten Diskrimination von QRS-Komplex und T-Welle führt und so oft kein geeigneter Erkennungsvektor für den sICD gefunden werden kann [54].

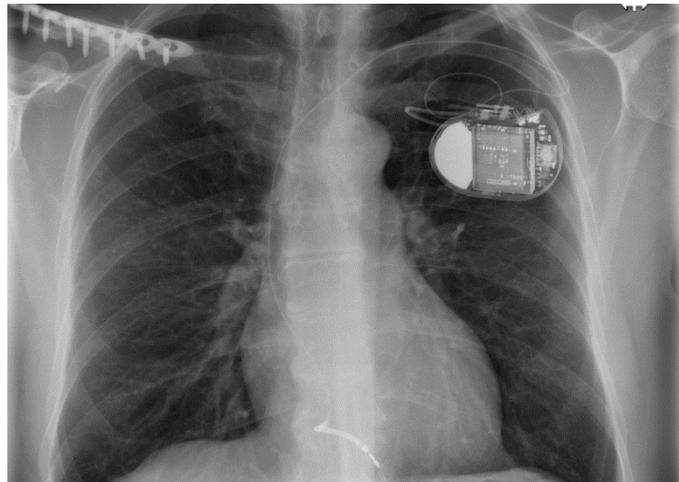


Abbildung 10 - Transvenöser ICD eines Patienten unserer Spezialambulanz im Röntgenthorax (männlich, 29 J., ID 911758182).

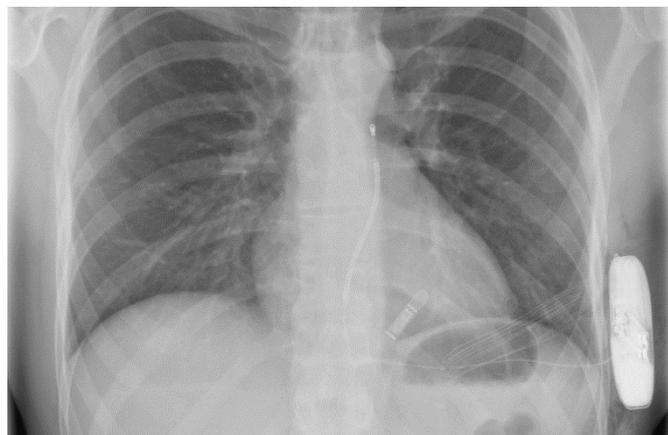


Abbildung 11 - Subkutaner ICD (sICD) eines Patienten unserer Spezialambulanz im Röntgenthorax (männlich, 40 J., ID 543150453).

Unabhängig vom gewählten Device (transvenöser oder subkutaner ICD) bleibt zu definieren, welchem Patienten eine ICD-Implantation zu empfehlen ist. Dass Patienten mit Brugada-Syndrom und überlebtem plötzlichen Herztod oder stattgehabter maligner ventrikulärer Arrhythmie einen ICD zur Sekundärprophylaxe erhalten sollten, ist unstrittig [4, 5, 22]. Da die Mehrzahl der plötzlichen Herztode bei Patienten mit Brugada-Syndrom

ohne zuvor dokumentierte maligne ventrikuläre Arrhythmie auftritt und Sacher et al. zeigen konnten, dass auch bei zunächst asymptomatischen Patienten über einen langen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren in 12% der Fälle eine potentiell letale ventrikuläre Arrhythmie auftritt, könnte die ICD-Implantation auch zur Primärprophylaxe bedeutsam sein. Allerdings setzt dies eine entsprechende Risikostratifizierung voraus, da aufgrund der oben aufgeführten Komplikationsraten eine ICD-Implantation nicht bei allen Patienten mit Brugada-Syndrom als zielführend erscheint [7, 36].

1.7.5.2 *Risiken der medikamentösen Therapie*

Das führende in der Therapie des Brugada-Syndroms eingesetzte Medikament ist Chinidin, dessen Wirksamkeit zur Prävention maligner ventrikulärer Arrhythmien in klinischen Studien belegt werden konnte [43-45]. Die hohe Wirksamkeit des Medikaments wirft die Frage auf, ob es sich generell zur Prävention maligner ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom eignet. Dem ist zu entgegen, dass eine langfristige Chinidineinnahme mit 68% der Fälle zu einer hohen Rate an Nebenwirkungen führen kann [55]. In der QUIDAM Studie brach etwa ein Viertel der behandelten Patienten die Therapie aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen ab [55]. Andere in dieser Kohorte beobachtete Nebenwirkungen waren Photophobie, Lichtempfindlichkeit, Tinnitus, Kopfschmerzen, Schwindel und Fatigue [55]. Die hohe Prävalenz der Nebenwirkungen führte zu einer reduzierten Compliance und damit zu einem ausbleibenden Effekt der antiarrhythmischen Therapie in der QUIDAM Studie [55]. In einer anderen Kohorte wurden bei 38% der Patienten Nebenwirkungen beobachtet [45]. Dabei traten Nebenwirkungen nach wenigen Tagen, teils aber auch erst nach Monaten oder Jahren auf [45]. Über 80% der Patienten mit Nebenwirkungen brachen die Einnahme aufgrund der Nebenwirkungen ab [45]. Beobachtete Nebenwirkungen waren mit absteigender Prävalenz vorwiegend Diarrhoe und Thrombozytopenie, seltener auch Fieber, allergische Reaktionen, Ösophagitis und Hepatitis [45]. Nicht zu vernachlässigen ist darüber hinaus der proarrhythmogene Effekt des Chinidins, der unabhängig von der Dosierung zu lebensbedrohlichen Torsaden führen kann [43].

Basierend auf den vorliegenden klinischen Studien lässt sich sagen, dass in der Mehrzahl der Kohorten eine klinische Wirksamkeit von Chinidin zur Prävention maligner ventrikulärer Arrhythmien gezeigt wurde [43-45]. Die teils schweren Nebenwirkungen müssen jedoch gegenüber dem Nutzen der Medikation abgewogen werden und reduzieren die Compliance der Patienten [45, 55].

1.8 Autonome Dysbalance als Ursache ventrikulärer Arrhythmien

Ein Zusammenhang zwischen einer autonomen Dysbalance und dem Auftreten maligner Arrhythmien wurde bereits für Kardiomyopathien ischämischer und nicht-ischämischer Genese mit Herzinsuffizienz beschrieben [56, 57]. Ein erhöhter Sympathikotonus beziehungsweise verminderter Parasympathikotonus als wesentlicher Faktor ist seit vielen Jahren zentrale Annahme für die Pathogenese ventrikulärer Arrhythmien [13, 58]. Auch beim Brugada-Syndrom wurde die autonome Dysbalance als möglicher pathophysiologischer Mechanismus untersucht und versucht, dies zur Prognoseabschätzung einzusetzen [59-64]. Die diesbezüglich eingesetzten Messmethoden, sowie die erhaltenen Messdaten und Ergebnisse sind jedoch sehr heterogen und wenig etabliert, weshalb es hier einer weiteren Analyse geeigneter Verfahren und Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Pathogenese und die Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien bedarf.

1.9 Risikostratifizierung

Mit über 60% ist der Anteil der primär asymptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom hoch [11, 31]. Allerdings treten die meisten plötzlichen Herztode bei zuvor asymptomatischen Patienten auf [36]. Dies legt nahe, dass die Risikostratifizierung für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien insbesondere für diese primär oligo- oder asymptomatische Patientengruppe insuffizient ist [11, 31]. Folglich ist die Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten potentiell letaler Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom essentiell [11]. Daraus resultierend kann die Entscheidung über die Verhältnismäßigkeit von individuellem Krankheitsrisiko und möglichen Schäden durch eine eventuell unnötige Therapie getroffen werden [11]. Die Identifikation möglicher Prädiktoren ventrikulärer Arrhythmien war in den vergangenen Jahren Kernelement der Erforschung des Brugada-Syndroms. Die am häufigsten diskutierten Einflussfaktoren konzentrierten sich auf die Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht, Symptomatik bei Diagnosestellung, Vorhofflimmern als Komorbidität, genetische Mutationen, Familienanamnese, die Rolle der Elektrophysiologischen Untersuchung und Auslösbarkeit ventrikulärer Arrhythmien und diverse nicht-invasiv erhebbare EKG-Parameter und wurden in großen prospektiven Registern wie FINGER oder PRELUDE untersucht [9, 10]. Verschiedene Autoren beschreiben, dass die Kombination verschiedener Prädiktoren zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien führen kann

[31, 65]. Auf dem Boden dieser Annahme wurden in der Vergangenheit einige Bemühungen unternommen, die signifikanten Prädiktoren gesammelt in ein Risikostratifizierungsmodell zu übersetzen. Die entwickelten Scores mit der größten Resonanz waren der Shanghai Score als Risikostratifizierungsmodell, der ursprünglich als Diagnosescore entwickelt wurde, der Sieira Score und als aktuellstes Risikostratifizierungsmodell der BRUGADA-RISK Score [12, 41, 66]. Mit Ausnahme des BRUGADA-RISK Scores versagte bisher jedoch jeder Validierungsversuch in unabhängigen externen Kohorten, weshalb es bislang keinen allgemein akzeptierten und extern validierten Risikostratifizierungsscore gibt [67, 68].

1.10 Ziele

Aufgrund der Prävalenz der Erkrankung und der niedrigen jährlichen Rate maligner ventrikulärer Arrhythmien sowie der Vielzahl möglicher Prädiktoren maligner ventrikulärer Arrhythmien bedarf es weiterer detaillierter Beschreibungen betroffener Patienten mit Langzeit-Follow-Up. Wegen des meist jungen Patientenalters bei Diagnosestellung leben Patienten mit Brugada-Syndrom oft Jahrzehnte mit ihrer Erkrankung [5, 20], weshalb eine Prognose nicht nur für einige Monate, sondern für viele Jahre gegeben werden muss. Bisher wurde eine Vielzahl teils widersprüchlicher möglicher Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien beschrieben, weshalb weiterhin kein Konsens zur Risikostratifizierung existiert [12, 41, 66]. Insbesondere versagten bisher alle Versuche, mögliche Prädiktoren für ein schlechteres Outcome in einen Risikostratifizierungsscore zu übersetzen, der einer externen Validierung standhielt [67, 68].

Ziele dieser Arbeit sind daher:

1. die Charakterisierung des Patientenkollektivs mit der Diagnose BrS, das in den Jahren 1995 bis 2021 in der Spezialambulanz für familiäre Arrhythmiesyndrome im Klinikum Großhadern betreut wurde
2. die Identifikation signifikanter Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien und plötzlicher Herztod in diesem Patientenkollektiv
3. die Validierung des BRUGADA-RISK Scores anhand dieses Patientenkollektivs in Bezug auf das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien und des plötzlichen Herztods
4. die Beurteilung der Periodic Repolarization Dynamics und Deceleration Capacity als mögliche Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien und des plötzlichen Herztods

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte anhand einer Beobachtungsstudie von 82 Patienten mit Brugada-Syndrom, die innerhalb der Jahre 1995 und 2021 in der Spezialambulanz für angeborene Arrhythmiesyndrome der LMU München betreut wurden. Die Patientendaten wurden retrospektiv aus den Krankenakten erhoben und anschließend anonymisiert.

2.2 Ethikvotum

Die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit wurde am 24.08.2021 durch die Ethikkommission der LMU München unter der Projektnummer 21-0785 zuerkannt. Bei der Erhebung und Auswertung der Daten wurden die Richtlinien der Deklaration von Helsinki (2004) eingehalten. Auf eine schriftliche Einverständniserklärung seitens der Patienten konnte bei einer retrospektiven und anonymisierten Auswertung der Daten gemäß des Votums der Ethikkommission verzichtet werden.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen nach aktueller Leitlinie die Diagnosestellung eines Brugada-Syndroms zulässig war [22]. Voraussetzung waren entweder der Nachweis eines spontanen diagnostischen Typ 1-EKGs oder neben einem fieber- oder medikamentös induzierten Typ 1-EKG das Bestehen weiterer klinischer Kriterien (ventrikuläre Arrhythmien, arrhythmogene Synkopen oder auffällige Familienanamnese) nach aktueller ESC Leitlinie von 2022 [22]. Zum Ausschluss führte das Vorliegen von Erkrankungen, die zur Imitation eines Typ 1-EKGs führen können.

2.4 Patientenpopulation

Insgesamt wurden alle Individuen gescreent, die mit der Verdachtsdiagnose eines Brugada-Syndroms oder ungeklärtem plötzlichem Herztod in der Spezialambulanz für familiäre Arrhythmiesyndrome der LMU München vorstellig wurden. 82 Patienten

erfüllten die Einschlusskriterien eines diagnostischen Typ 1-EKGs ohne vorliegende Ausschlusskriterien. Dieses Gesamtkollektiv wurde deskriptiv beschrieben und für die Identifikation von Risikofaktoren herangezogen (Abbildung 12). Nach Ausschluss aller Patienten mit einem Follow-Up unter 12 Monaten ergab sich ein Teilkollektiv von 62 Patienten. In dieser Gruppe wurden Risikofaktoren für das Auftreten eines MAEs während des Follow-Ups identifiziert (Abbildung 12). Der zusätzliche Ausschluss aller Patienten mit mindestens einem MAE bei Diagnosestellung führte zu einem Kollektiv von 53 Patienten. In diesem Kollektiv wurde der BRUGADA-RISK Score zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berechnet und mit der tatsächlichen Eventrate verglichen (Abbildung 12).

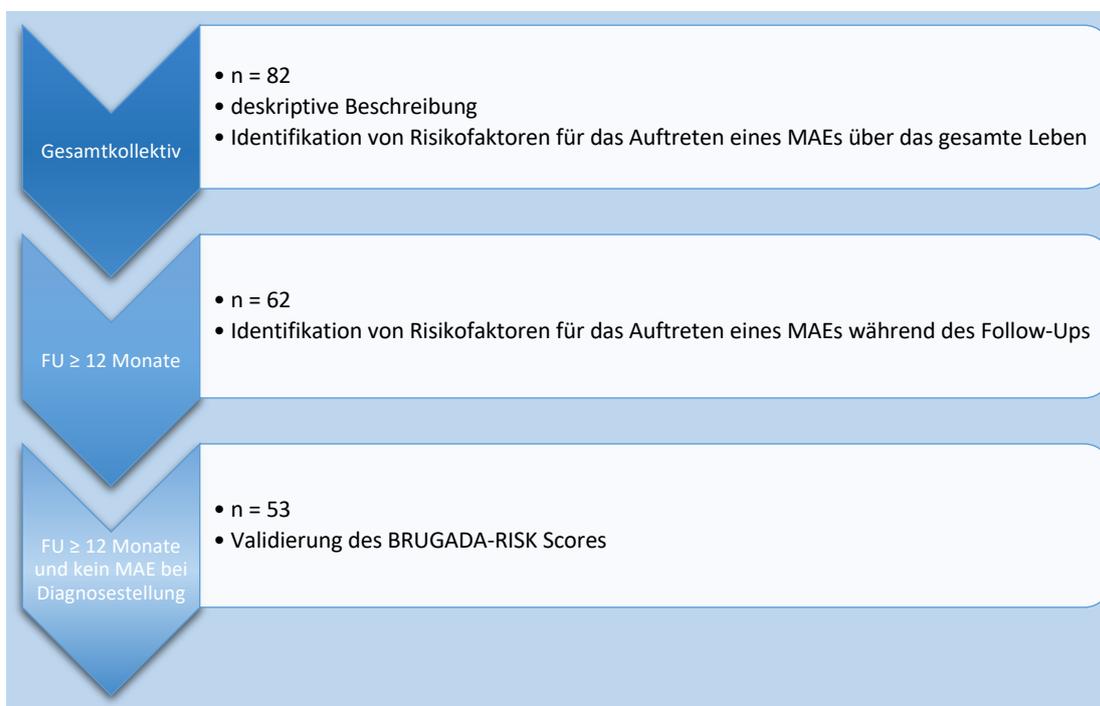


Abbildung 12 - Übersicht der Teilkollektive und Fragestellungen

2.5 Datenerhebung

Erhoben wurden alle digital oder in Papierform vorliegenden anamnestischen und diagnostischen Befunde der Patienten wie die Vorgeschichte des Patienten, Familienanamnese, Komorbiditäten, Diagnosestellung, Krankheitsverlauf, Therapie, invasive und non-invasive Untersuchungsergebnisse sowie alle digital verfügbaren Laborparameter. Eine detaillierte Auflistung der pro Patient erhobenen Parameter ist dem Anhang zu entnehmen.

2.5.1 Konventionelles EKG

Zur Diagnostik eines Brugada-typischen EKGs wurden konventionelle 12-Kanal-EKGs erstellt. Die Positionierung der rechtspräkordialen Elektroden V_1 - V_3 erfolgte hierbei entweder standardmäßig im vierten Interkostalraum oder als „hohe Ableitungen“ im zweiten oder dritten Interkostalraum. Die EKG-Auswertung erfolgte durch zwei Ärzte unabhängig voneinander und verblindet zum Outcome der Patienten. Zur Beurteilung der Baseline-EKG-Parameter wurden alle EKGs bis inklusive dem ersten dokumentierten Typ 1-EKG berücksichtigt. Als Follow-Up-EKGs wurden alle EKGs nach dem ersten Typ 1-EKG definiert.

Neben dem EKG-Standardbefund wurde besonderes Augenmerk auf das Vorliegen von Parametern gelegt, die in der Literatur im Zusammenhang mit dem Outcome von Patienten mit Brugada-Syndrom beschrieben wurden, etwa QRS-Fragmentierung, das aVR-Zeichen, Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen, eine prominente S-Zacke in Ableitung Einthoven I und ein Typ 1-EKG-Muster in den Extremitätenableitungen.

Als QRS-Fragmentierung fQRS wurde für diese Arbeit das Vorliegen von mindestens einer zusätzlichen Spitze in der R- und/oder der S-Zacke in mindestens zwei benachbarten Ableitungen festgelegt (siehe Pfeilspitzen in Abbildung 13). Typische Rechts- oder Linksschenkelblockbilder wurden von dieser Definition exkludiert.

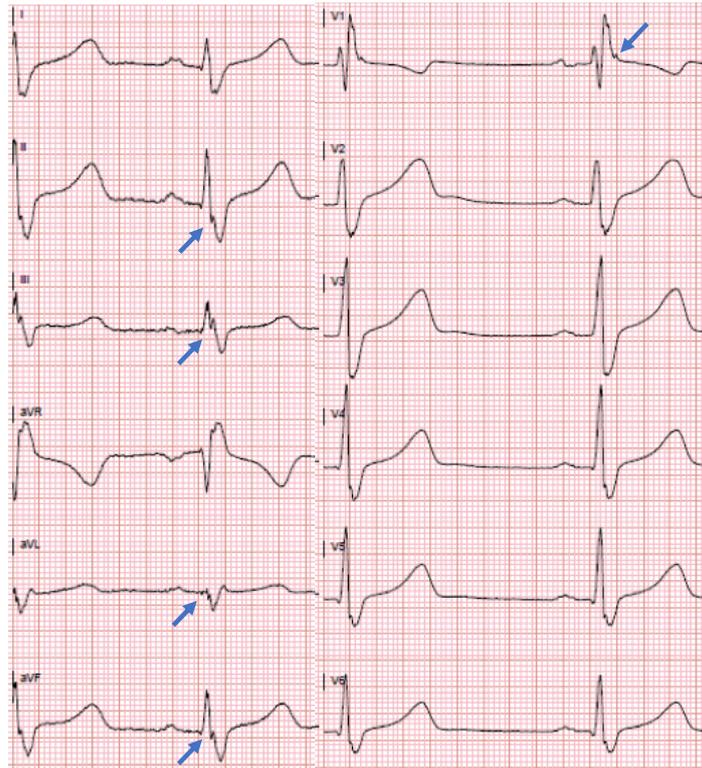


Abbildung 13 - Ausgeprägter Befund einer QRS-Fragmentierung eines Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 13 J., ID 504514704).

Als aVR-Zeichen wurde eine prominente R-Zacke in der Ableitung aVR $\geq 0,3$ mV oder ein Quotient R/Q $\geq 0,75$ definiert (Abbildung 14).

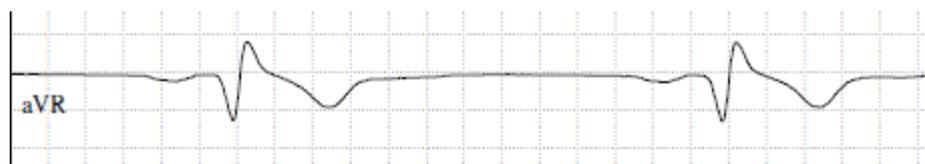


Abbildung 14 - aVR-Zeichen bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 34 J., ID 900298211).

Als Zeichen der Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen wurde eine J-Punkt-Erhöpfung nach dem QRS-Komplex als Kerbung von ≥ 1 mm in zwei benachbarten inferioren (II, III und aVF) oder lateralen Ableitungen (V5, V6, I und aVL) gewertet (Abbildung 15).



Abbildung 15 - Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen bei einer Patientin mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (weiblich, 37 J., ID 945194153).

Eine S-Zacke in Einthoven I $\geq 0,1$ mV und/oder ≥ 40 ms wurde als prominente S-Zacke bezeichnet (Abbildung 16).

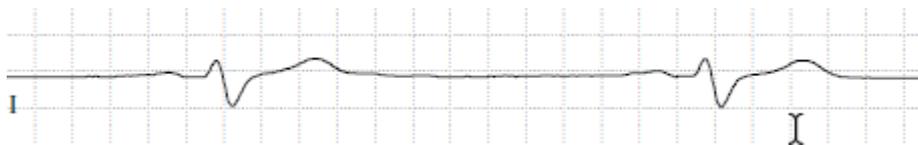


Abbildung 16 - Prominente S-Zacke bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 34 J., ID 900298211).

Wurde das typische Typ 1-EKG-Muster in mindestens einer Extremitätenableitung gefunden, wurde der Befund als Vorliegen eines Typ 1-EKGs in den Extremitätenableitungen definiert (Abbildung 17).

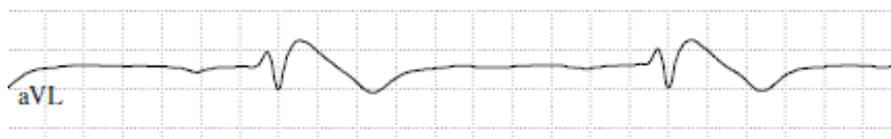


Abbildung 17 - Typ 1-EKG in aVL bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz (männlich, 26 J., ID 176657319).

2.5.2 *Dezelerationskapazität und Repolarisierungsdynamik*

Bei 27 von 82 Patienten (Gesamtkollektiv) wurde im Rahmen der Besuche in unserer Spezialambulanz zur Messung der Dezelerationskapazität DC und Repolarisierungsdynamik PRD ein EKG mit Ableitungen nach Frank durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung des angewendeten Verfahrens findet sich unter nachfolgend angegebenen Quellen [14, 69]. Zusammengefasst erfolgte eine dreidimensionale Erfassung des kardialen Erregungsvektors über die sogenannten Frank-Ableitungen über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten. Dies erfolgte am liegenden Patienten in einer ruhigen, abgedunkelten Umgebung möglichst frei von äußeren Störfaktoren.

Die DC ist ein Maß der Herzfrequenzvariabilität HRV und basiert auf Messung der Verlängerungen der R-R-Abstände beziehungsweise Verlangsamungen der Herzfrequenz als Surrogat der vagalen Innervierung des Herzens [14].

Zur Messung der PRD wurden periodische Änderungen des Vektors der T-Welle im dreidimensionalen Raum quantifiziert. Dies spiegelt Effekte niederfrequenter sympathischer Entladungen auf die kardiale Repolarisation des Ventrikelmyokards wider [14, 69].

Die DC (gemessen in ms) und die PRD (gemessen in deg^2) werden als Maß des parasymphathischen bzw. sympathischen Einflusses auf die kardiale Aktivität gewertet. Die Erhebung der DC und PRD anhand der in Frank-Konfiguration aufgezeichneten EKGs wurde durch den Studienarzt Herrn Peter Spielbichler der Medizinischen Klinik und Poliklinik I durchgeführt.

2.5.3 *Elektrophysiologische Untersuchung*

Bei 34 (41,5%) Patienten des Gesamtkollektivs ($n = 82$) wurde im Rahmen der Risikostratifizierung die Auslösbarkeit von Kammerflimmern in der elektrophysiologischen Untersuchung mittels programmierter Stimulation evaluiert. Hierbei erfolgte über einen femoralen transvenösen Zugang die Einbringung eines Elektrodenkatheters über die untere Hohlvene in den rechten Vorhof und weiter in die rechte Herzkammer. Für die programmierte Stimulation wurden Zykluslängen, Anzahl der Extrastimuli und Stimulationsort (rechtsventrikulärer Ausflusstrakt und/oder rechte Herzkammer) variiert. Konnte hierbei Kammerflimmern ausgelöst werden, wurde dies als „induzierbar“ gewertet.

2.5.4 Genetische Untersuchung

Bei 53 (64,6%) Patienten des Gesamtkollektivs (n = 82) wurde zur Diagnostik und Beratung von Patienten und Angehörigen eine genetische Untersuchung durchgeführt. Hierbei wurden Gene untersucht, die in der Literatur im Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom diskutiert werden. Ein kleiner Teil der genetischen Untersuchungen lag als auswärtiger Befund einer vorbehandelnden Klinik vor. Der Großteil der Untersuchungen wurde im Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) in Martinsried durchgeführt. Aufgrund der großen Zeitspanne der Erstdiagnose der Patienten weichen die individuell untersuchten Gene voneinander ab. Während in den frühen Jahren nach Erstbeschreibung der Erkrankung lediglich auf das Vorliegen einer SCN5A-Mutation getestet wurde, umfasste das Protokoll des Zentrums für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) bei Patienten mit Brugada-Syndrom zuletzt die zehn Gene CACNA1C, CACNB2, GPD1L, HCN4, KCNE3, MYH7, SCN1B, SCN3B, SCN5A sowie TRPM4 [70].

2.5.5 Laboruntersuchungen

Für die Datenerhebung wurden zunächst alle digital verfügbaren Laborparameter des Gesamtkollektivs (n = 82) berücksichtigt. Die Auswertung fokussierte sich auf Laborparameter mit bekanntem kardialen Einfluss wie TSH, Kalium, pro-BNP und BNP sowie Kreatinin zur Quantifizierung der Nierenfunktion jeweils der ersten und letzten bei uns im Haus durchgeführten Blutentnahme.

2.6 Endpunkte und statistische Auswertung

Die Datenerhebung und -eingabe fand von August 2021 bis März 2022 statt. Die Dateneingabe und -auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 28 mit freundlicher Unterstützung durch Herrn Dr. Clemens Scherer aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I.

Ausgewertet wurden zunächst die epidemiologischen Basis-Charakteristika der Patienten wie Alter und Geschlecht sowie diagnostische Maßnahmen, Krankheitsverlauf und Therapiemaßnahmen zur Vergleichbarkeit mit anderen bisher publizierten Kollektiven. Nominal und ordinal skalierte Parameter wurden absolut und relativ in Prozent ausgewertet, bei metrischen beziehungsweise kardinalen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Klinischer Hauptendpunkt war das Auftreten des Composites „Major Arrhythmic Events“ (MAE), analog zu den Publikationen „A primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients with Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK)“ und „Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome“ [12, 66] definiert als Auftreten einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie, Torsade, Kammerflimmern oder plötzlichem Herztod bzw. der Kombination.

Zur Risikostratifizierung wurde jeweils unterschieden zwischen den Patienten ohne MAE und Patienten mit mindestens einem MAE (1) im Laufe ihres Lebens (Gesamtkollektiv, $n = 82$) und (2) mit mindestens einem MAE während der Beobachtung und Behandlung durch die Spezialambulanz für angeborene Arrhythmiesyndrome der LMU München (Follow-Up ≥ 12 Monate, $n = 62$).

Untersucht wurden die bereits in der Literatur diskutierten möglichen Einflussfaktoren wie die klinische Vorgeschichte des Patienten, die bisherige Symptomatik, die familiäre Vorgeschichte, Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung und verschiedene EKG-Parameter im Hinblick auf ihren prädiktiven Wert für das Auftreten eines MAEs. Die abhängige Variable des Auftretens eines MAEs wurde auf Normalverteilung untersucht. Anschließend wurde für die Testung auf statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede zwischen „Kein MAE“ und „MAE“ für nominal skalierte unabhängige Variablen der exakte Test nach Fisher und für ordinal und metrisch skalierte unabhängige Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Der Einfluss einiger möglicher Prädiktoren auf das Auftreten eines MAEs wurde univariat mittels binärer logistischer Regression berechnet. Berücksichtigt wurden hier die

Variablen, für die sich in den berechneten Gruppenvergleichen ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ definiert. Für relevante Prädiktoren wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und Gruppenunterschiede anhand des Log-Rank-Tests auf Signifikanz überprüft.

Zur Darstellung der Risiken einer ICD-Implantation wurden alle ICD-Träger des Kollektivs in drei Gruppen unterteilt entsprechend ihrer nach heutiger Sicht gegebenen Implantationsindikation (keine Indikation, Synkope, MAE). Die abhängigen Variablen adäquate Therapie, inadäquater Schock, Anzahl der abgegebenen Therapien und ICD-Tragedauer in Monaten wurden auf Normalverteilung und mittels Levene-Tests auf Varianzhomogenität überprüft. Für die abhängigen Variablen wurde anschließend eine ANOVA beziehungsweise bei Inhomogenität der Varianzen eine Welch-ANOVA berechnet.

Für jeden Patienten mit einem Follow-Up ≥ 12 Monate und ohne MAE bei Diagnosestellung ($n = 53$) wurde anhand des publizierten BRUGADA-RISK Scores [12] das individuelle Risiko berechnet, innerhalb von fünf Jahren ein MAE zu erleiden und mit der tatsächlichen Eventrate während des Follow-Ups verglichen. Als Grundlage hierzu wurden die klinischen Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung herangezogen. Zur Validierung des Modells wurde eine ROC-Kurve erstellt und die AUC berechnet.

Der Einfluss des autonomen Nervensystems abgebildet durch die PRD und DC wurde mittels Mittelwerten und Standardabweichung berechnet und in den Gruppen von Patienten mit mindestens einem MAE und ohne MAE gegenübergestellt. Die statistische Signifikanz des Effektes wurde anhand einer binären logistischen Regression mit PRD und DC als unabhängige Variablen und das Auftreten eines MAEs als abhängige Variable ermittelt. Die Verteilung auf die beiden Gruppen von Patienten mit und ohne MAE im Laufe ihres Lebens wurde in Box-Plot-Diagrammen visualisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Die Testung auf Normalverteilung ergab keine Normalverteilung für die abhängige Variable „MAE“, sodass für die Testung auf statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede zwischen „Kein MAE“ und „MAE“ für nominal skalierte unabhängige Variablen der exakte Test nach Fisher und für ordinal und metrisch skalierte unabhängige Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde. Fettgedruckt stehen jeweils die Variablen, für die sich ein signifikanter Gruppenunterschied zeigt.

Die Auswertung der 82 Individuen (Gesamtkollektiv) mit diagnostischem Typ 1-EKG ergab 16 Patienten, die im Laufe ihres Lebens mindestens ein MAE entwickelt hatten gegenüber 66 Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes kein MAE aufgetreten war (Tabelle 3). Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 81 Monate, wobei die Gruppe mit MAE im Mittel neun Monate länger beobachtet wurde als die Patienten ohne MAE.

Zum Erstauftreten eines MAEs kam es in unserem Kollektiv gehäuft um die 4. und 5. Lebensdekade. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Erstauftreten eines MAEs in unserem Kollektiv zeigt jedoch mit ihrem geraden Verlauf ein konstantes Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien zwischen etwa 20 und 60 Jahren an (Abbildung 18).

In unserem Kollektiv erfolgte die Diagnosestellung mit 75,6% deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen, wobei der Anteil an Frauen in der MAE-Gruppe mit 37,5% fast doppelt so hoch war wie in der ohne MAE mit 21,2% (Tabelle 3).

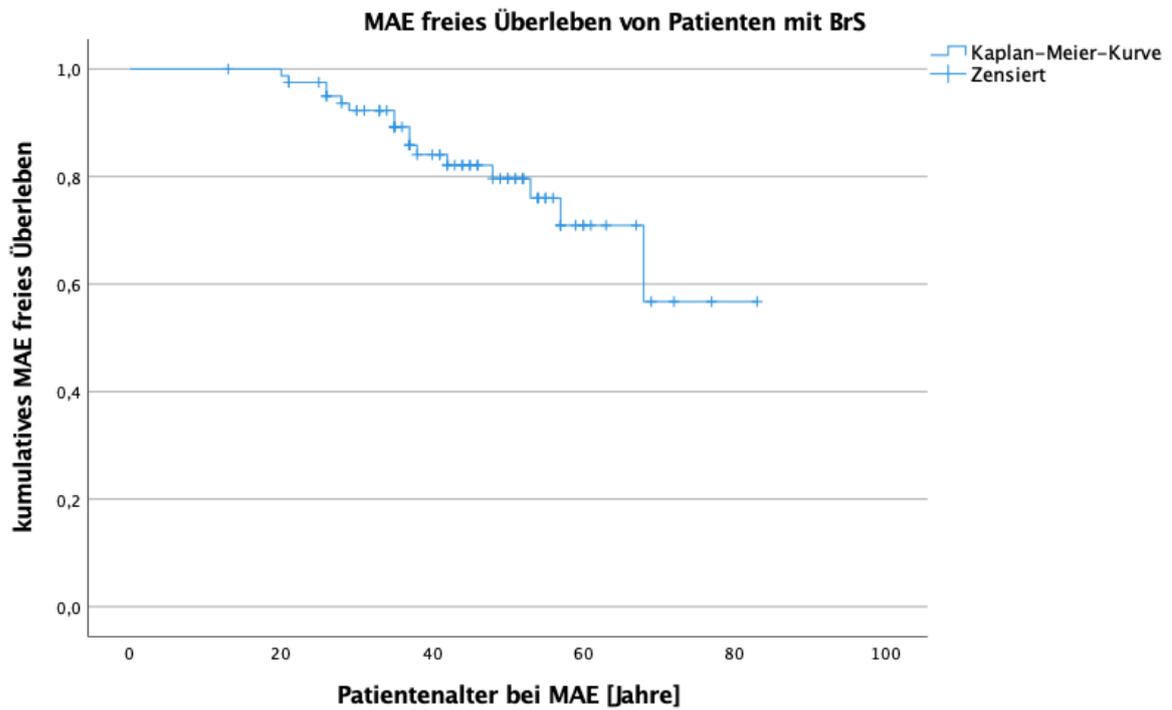


Abbildung 18 - Eventfreies Überleben des Kollektivs.

Tabelle 3 - Basisdaten

		Gesamt <i>n</i> = 82	Kein MAE <i>n</i> = 66	MAE <i>n</i> = 16	p
Alter bei Diagnosestellung		38 ± 13 Jahre	38 ± 13 Jahre	37 ± 12 Jahre	0,41
FU-Zeitraum		81 ± 77 Monate	79 ± 76 Monate	88 ± 82 Monate	0,55
Geschlecht	weiblich	20 (24,4%)	14 (21,2%)	6 (37,5%)	0,20
	männlich	62 (75,6%)	52 (78,8%)	10 (62,5%)	
Körpergröße		173 ± 18 cm	172 ± 21 cm	173 ± 7 cm	0,37
Gewicht		79 ± 19 kg	81 ± 21 kg	73 ± 10 kg	0,09
Ethnie	europäisch	68 (82,9%)	55 (83,3%)	13 (81,3%)	0,90
	türkisch	7 (8,5%)	5 (7,6%)	2 (12,5%)	
	afroamerikanisch	0	0	0	
	asiatisch	0	0	0	
	hispanisch	0	0	0	
	andere	5 (6,1%)	4 (6,1%)	1 (6,3%)	
	fehlend	2 (2,4%)	2 (3,0%)	0	

3.2 Eigenschaften des Patientenkollektivs

3.2.1 Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede in den Gruppen mit und ohne MAE im Bezug auf das kardiovaskuläre Risikoprofil oder Komorbiditäten (Tabelle 4).

Tabelle 4 - Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen des Kollektivs

		Gesamt n = 82	Kein MAE n = 66	MAE n = 16	p
Familienanamnese für KHK	nein	35 (42,7%)	29 (43,9%)	6 (37,5%)	0,53
	ja	21 (25,6%)	19 (28,8%)	2 (12,5%)	
	fehlend	26 (31,7%)	18 (27,3%)	8 (50,0%)	
Arterielle Hypertonie	nein	58 (70,7%)	47 (71,2%)	11 (68,8%)	0,63
	ja	21 (25,6%)	18 (27,3%)	3 (18,8%)	
	fehlend	3 (3,7%)	1 (1,5%)	2 (12,5%)	
Diabetes mellitus	nein	80 (97,6%)	65 (98,5%)	15 (93,8%)	0,27
	ja	2 (2,4%)	1 (1,5%)	1 (6,3%)	
Dyslipidämie	nein	51 (62,2%)	41 (62,1%)	10 (62,5%)	0,37
	ja	26 (31,7%)	23 (34,8%)	3 (18,8%)	
	fehlend	5 (6,1%)	2 (3,0%)	3 (18,8%)	
Nikotinabusus	nein	51 (62,2%)	44 (66,7%)	7 (43,8%)	0,68
	ja	23 (28,0%)	19 (28,8%)	4 (25,0%)	
	fehlend	8 (9,8%)	3 (4,5%)	5 (31,3%)	
Vaskuläre Erkrankung	nein	75 (91,5%)	60 (90,9%)	15 (93,8%)	0,72
	ja	7 (8,5%)	6 (9,1%)	1 (6,3%)	

3.2.2 Weitere Komorbiditäten

Vorhofflimmern trat in unserem Kollektiv nicht überdurchschnittlich häufig und insbesondere nicht bei jungen Patienten unter 30 Jahren auf (Tabelle 5).

Tabelle 5 – Weitere Komorbiditäten des Kollektivs

		Gesamt n = 82	Kein MAE n = 66	MAE n = 16	P
Vorhofflimmern/ -Flattern	nein	77 (93,9%)	63 (95,5%)	14 (87,5%)	0,12
	ja	4 (4,9%)	2 (3,0%)	2 (12,5%)	
	fehlend	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0	
	ED < 30 Jahre	0	0	0	0,33
	ED ≥ 30 Jahre	4 (4,9%)	2 (3,0%)	2 (12,5%)	
Substanzabusus	nein	70 (85,4%)	59 (89,4%)	11 (68,8%)	1,0
	Alkohol	3 (3,7%)	3 (4,5%)	0	
	Ja, andere	3 (3,7%)	2 (3,0%)	1 (6,3%)	
	fehlend	6 (7,3%)	2 (3,0%)	4 (25,0%)	
Sinusknoten- dysfunktion	nein	81 (98,8%)	65 (98,5%)	16 (100%)	0,62
	ja	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0	
Andere Komorbiditäten	nein	29 (35,4%)	24 (36,4%)	5 (31,3%)	0,70
	ja	53 (64,6%)	42 (63,6%)	11 (68,8%)	

3.2.3 Familienanamnese

Bei Patienten mit MAE zeigte sich eine Häufung familiärer plötzlicher Herztode mit 37,5% gegenüber 27,3% bei Patienten ohne MAE (Tabelle 6). Ein Unterschied war ebenfalls bei plötzlichen Herztoden bei erst- oder zweitgradig Verwandten unter 45 Jahren zu verzeichnen mit 12,5% bei Patienten mit MAE im Vergleich zu 7,6% bei Patienten ohne MAE. Patienten ohne MAE hatten häufiger eine positive Familienanamnese für das Brugada-Syndrom (15,2% zu 6,3%), letztendlich zeigten beide Gruppen jedoch mit jeweils fast 90% ein ähnliches Verhältnis an Indexpatienten.

Tabelle 6 - Familienanamnese des Kollektivs

		Gesamt <i>n</i> = 82	Kein MAE <i>n</i> = 66	MAE <i>n</i> = 16	p
Familien- anamnese für SCD	nein	58 (70,7%)	48 (72,7%)	10 (62,5%)	0,42
	Ja	24 (29,3%)	18 (27,3%)	6 (37,5%)	
	Ja, bei erst- oder zweitgradig Verwandten \geq 45 Jahre	7 (8,5%)	6 (9,1%)	1 (6,3%)	0,45
	Ja, bei erst- oder zweitgradig Verwandten < 45 Jahre	7 (8,5%)	5 (7,6%)	2 (12,5%)	
	Ja, bei einem nicht erst- oder zweitgradig Verwandten	10 (12,2%)	7 (10,6%)	3 (18,8%)	
Familienanamnese für Brugada- Syndrom bei erst- oder zweitgradig Verwandten	nein	54 (65,9%)	44 (66,7%)	10 (62,5%)	0,97
	möglich	17 (20,7%)	12 (18,2%)	5 (31,3%)	
	ja	11 (13,4%)	10 (15,2%)	1 (6,3%)	
Indexpatient	nein	6 (7,3%)	5 (7,6%)	1 (6,3%)	0,88
	ja	73 (89,0%)	59 (89,4%)	14 (87,5%)	
	fehlend	3 (3,7%)	2 (3,0%)	1 (6,3%)	

3.3 Symptome

Bei 43,9% der Patienten ohne MAE (Gesamtkollektiv, n = 82) fiel ein Typ 1-EKG inzidentell auf, was bei keinem der Patienten mit MAE der Fall war (Tabelle 7). Die Diagnosestellung nach Familienscreening spielte mit insgesamt 7,3% in diesem Kollektiv eine eher untergeordnete Rolle.

Bei Patienten mit MAE erfolgte die Diagnosestellung in fast allen Fällen infolge krankheitsbezogener Symptomatik wie arrhythmogene Synkopen oder Wiederbelebungsmaßnahmen (93,8% des Gesamtkollektivs, n = 82), wobei auch bei nahezu der Hälfte der Patienten ohne MAE die Diagnosestellung nach vermuteten krankheitsbezogenen Symptomen erfolgte (47,0% des Gesamtkollektivs, n = 82). Vermutete krankheitsbezogene Symptome wie Palpitationen oder Präsynkopen traten bei Patienten ohne MAE mit 12,1% beziehungsweise 18,2% (Gesamtkollektiv, n = 82) auf, jedoch bei keinem der Patienten mit MAE. Insgesamt zeigte etwa ein Drittel des Gesamtkollektivs über den gesamten Beobachtungszeitraum keinerlei Symptome (34,1%).

Der Diagnosemodus (inzidentell, im Rahmen eines Familienscreenings oder aufgrund von Symptomatik) und der Status als asymptomatischer Patient bei Diagnosestellung präsentierten sich als signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne MAE im Laufe ihres Lebens auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ beziehungsweise $p < 0,05$ (Gesamtkollektiv, n = 82).

Es präsentierte sich in unserem Kollektiv ein deutlicher Unterschied in Bezug auf den Anteil bei Diagnosestellung asymptomatischer Patienten in den Gruppen ohne MAE (43,9%) und mit mindestens einem MAE im Laufe des Lebens (12,5%) (Gesamtkollektiv, n = 82).

Synkopen jeder Art (nicht arrhythmogen, unklare Genese und vermutet arrhythmogen) waren häufige Beschwerden in den Gruppen mit und ohne MAE. 43,8% der Patienten mit vermuteten arrhythmogenen Synkopen und MAE stehen 27,3% der Patienten mit vermuteten arrhythmogenen Synkopen ohne MAE gegenüber (Gesamtkollektiv, n = 82).

Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien traten in beiden Patientengruppen auf, wobei diese in der Gruppe mit MAEs wesentlich häufiger festgestellt wurden (31,3% gegenüber 4,5%). Der Unterschied war auf einem Niveau von $p = 0,001$ signifikant (Gesamtkollektiv, n = 82).

Bei der Hälfte der Patienten mit MAE trat ein MAE bereits vor Diagnosestellung auf beziehungsweise führte zur Diagnosestellung. Während des Follow-Ups durch unsere

Spezialambulanz erlebten 75,0% der Patienten der MAE-Gruppe mindestens ein MAE. Bezogen auf das Gesamtkollektiv erlebten 14,6% der Patienten mindestens ein MAE während des Follow-Ups.

Tabelle 7 - Krankheitsbezogene Symptomatik des Kollektivs

		Gesamt n = 82	Kein MAE n = 66	MAE n = 16	p
Diagnosemodus	inzidentell	29 (35,4%)	29 (43,9%)	0	< 0,001
	Familienscreening	6 (7,3%)	5 (7,6%)	1 (6,3%)	
	Symptome	46 (56,1%)	31 (47,0%)	15 (93,8%)	
	fehlend	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0	
Asymptomatisch bei Diagnosestellung	nein	51 (62,2%)	37 (56,1%)	14 (87,5%)	0,021
	ja	31 (37,8%)	29 (43,9%)	2 (12,5%)	
Symptome über das gesamte Leben	keine	28 (34,1%)	28 (42,4)	--	--
	(Vermutete) krankheitsbezogene Symptome	54 (65,9%)	38 (57,6%)	16 (100%)	--
	Palpitationen	8 (9,8%)	8 (12,1%)	0	0,15
	Präsynkope(n)	12 (14,6%)	12 (18,2%)	0	0,07
	Nicht arrhythmogene Synkope(n)	4 (4,9%)	4 (6,1%)	0	0,32
	Unklare Synkope(n)	16 (19,5%)	13 (19,7%)	3 (18,8%)	0,93
	Arrhythmogene Synkope(n)	22 (26,8%)	16 (24,2%)	6 (37,5%)	0,29
	Krampfanfälle	4 (4,9%)	3 (4,5%)	1 (6,3%)	0,78
	Arrhythmogene Synkope(n) oder Krampfanfälle	25 (30,5%)	18 (27,3%)	7 (43,8%)	0,20
	Unregelmäßige nächtliche Atmung	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0	0,62
	nsVT(s)	8 (9,8%)	3 (4,5%)	5 (31,3%)	0,001
	MAE bei/vor Diagnosestellung	9 (11,0%)	--	9 (56,3%)	--
	MAE während FU	12 (14,6%)	--	12 (75,0%)	--

3.4 Events

Bei 16 der 82 ausgewerteten Patienten (19,5% des Gesamtkollektivs, n = 82) trat bis zum letzten Patientenkontakt durch unsere Spezialambulanz mindestens ein MAE während des Lebens auf (Tabelle 8). Die absolute Eventzahl lag mit 210 sehr hoch, was auf zwei Patienten mit rezidivierenden elektrischen Stürmen zurückzuführen ist, die etwa 100-mal Kammerflimmern beziehungsweise 70-mal anhaltende ventrikuläre Tachykardien erlitten. Im Mittel erlebten die Betroffenen ihr erstes MAE mit 38 Jahren.

Tabelle 8 - MAEs des Kollektivs

MAE Typ		Gesamt n = 82	Absolute Anzahl Events
VT(s)		5 (6,1%)	78
Torsade-de-Pointes-Tachykardie(n)		1 (1,2%)	4
Kammerflimmern		6 (7,3%)	114
Unbekannt		1 (1,2%)	1
SCD mit Wiederbelebensmaßnahmen		9 (11,0%)	11
Erkrankungsbezogener Tod	gesamt	3 (3,7%)	3
	Patienten ohne ICD	2 (2,4%)	2
	Patienten mit ICD	1 (1,2%)	1
MAEs		16 (19,5%)*	210**
Alter bei erstem MAE		38 ± 13 Jahre	--

* Patienten mit mindestens einem MAE

** absolute Anzahl MAEs

3.5 EKG-Charakteristika

3.5.1 *Baseline EKG-Charakteristika*

Die im Baseline-EKG numerisch erhobenen EKG-Parameter (Gesamtkollektiv, n = 82) wie Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Breite und QTc-Intervall zeigten keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne MAE (Tabelle 9). Auch bezüglich in der Literatur diskutierter EKG-Parameter als mögliche Prädiktoren für MAEs wie QRS-Fragmentierung, Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen, eine signifikante S-Zacke in Einthoven I sowie das Vorliegen eines spontanen Typ 1-EKGs bestand kein Unterschied. Einzig der Nachweis eines Typ 1-EKGs in den Extremitätenableitungen zeigte sich mit 25,0% bei Patienten mit MAE und 10,6% bei Patienten ohne MAE unterschiedlich bei Ausbleiben eines statistisch signifikanten Effektes.

Mit 48,8% erfolgte die Diagnosestellung bei etwa der Hälfte der Patienten anhand eines spontan aufgetretenen Typ 1-EKGs. Bei 42,7% wurde zur Demaskierung eines Typ 1-EKGs ein Medikament zur Provokation verabreicht. Fieber spielte als desmaskierender Faktor eines Brugada-Syndroms mit 11,0% eher eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 9 - Baseline EKG-Charakteristika des Kollektivs

		Gesamt <i>n</i> = 82	Kein MAE <i>n</i> = 66	MAE <i>n</i> = 16	p
Herzfrequenz		71 ± 14 bpm	72 ± 14 bpm	66 ± 10 bpm	0,31
PQ-Zeit		170 ± 27 ms	172 ± 29 ms	159 ± 8 ms	0,25
QRS-Breite		107 ± 13 ms	106 ± 13 ms	108 ± 10 ms	0,40
QRS-Fragmentierung	nein	31 (37,8%)	24 (36,4%)	7 (43,8%)	0,54
	ja	25 (30,5%)	21 (31,8%)	4 (25,0%)	
	fehlend	26 (31,7%)	21 (31,8%)	5 (31,3%)	
Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen	nein	24 (29,3%)	19 (28,8%)	5 (31,3%)	0,84
	ja	27 (32,9%)	22 (33,3%)	5 (31,3%)	
	fehlend	31 (37,8%)	25 (37,9%)	6 (37,5%)	
Signifikante S-Zacke in I	nein	12 (14,6%)	10 (15,2%)	2 (12,5%)	0,80
	ja	40 (48,8%)	32 (48,5%)	8 (50,0%)	
	fehlend	30 (36,6%)	24 (36,4%)	6 (37,5%)	
QTc-Zeit		406 ± 27 ms	407 ± 29 ms	403 ± 16 ms	0,92
AV-Bock I°	nein	48 (58,5%)	37 (56,1%)	11 (68,8%)	0,10
	ja	10 (12,2%)	10 (15,2%)	0	
	fehlend	24 (29,3%)	19 (28,8%)	5 (31,3%)	
Linksschenkelblock	nein	52 (63,4%)	42 (63,6%)	10 (62,5%)	0,68
	LAH	6 (7,3%)	4 (6,1%)	2 (12,5%)	
	LSB	0	0	0	
	fehlend	24 (29,3%)	20 (30,3%)	4 (25,0%)	
aVR-Zeichen	nein	40 (48,8%)	31 (47,0%)	9 (56,3%)	0,68
	ja	17 (20,7%)	14 (21,2%)	3 (18,8%)	
	fehlend	25 (30,5%)	21 (31,8%)	4 (25,0%)	
Spontanes Typ 1-EKG	nein	24 (29,2%)	19 (28,8%)	5 (31,3%)	0,94
	ja	40 (48,8%)	32 (48,5%)	8 (50,0%)	
	fehlend	18 (22,0%)	15 (22,7%)	3 (18,8%)	
Fieber-induziertes Typ 1-EKG		9 (11,0%)	9 (13,6%)	0	0,35
Medikamentös induziertes Typ 1-EKG		35 (42,7%)	27 (40,9%)	8 (50,0%)	0,37
Typ 1-EKG in Extremitätenableitungen	nein	33 (40,2%)	29 (43,9%)	4 (25,0%)	0,43
	ja	11 (13,4%)	7 (10,6%)	4 (25,0%)	
	fehlend	38 (46,3%)	30 (45,5%)	8 (50,0%)	

3.5.2 FU EKG-Charakteristika

Analog zu den Baseline-EKG-Charakteristika war während des Follow-Ups durch unsere Spezialambulanz ein Gruppenunterschied zwischen Patienten mit und ohne MAE (Gesamtkollektiv, n = 82) lediglich bezüglich des Nachweises eines Typ 1-EKGs in den Extremitätenableitungen zu verzeichnen (18,8% der Patienten mit MAE im Laufe ihres Lebens im Vergleich zu 9,1% ohne MAE) ohne das Signifikanzniveau zu erreichen (Tabelle 10).

36,6% der Patienten präsentierten nach Diagnosestellung spontan ein Typ 1-EKG, 3,7% der Patienten unter Fieber. Bei 15,9% wurde nach Nachweis eines Typ 1-EKGs erneut eine medikamentöse Provokation mit Nachweis eines Typ1-EKGs durchgeführt.

Markant sind eine hohe Prävalenz an Zeichen der Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen (58,5%) sowie eine dominante S-Zacke in Einthoven I (63,4%) im Gesamtkollektiv während des Follow-Ups.

Ein Unterschied in den Untergruppen von Patienten mit und ohne MAE besteht im Auftreten eines AV-Blocks I°, der bei 12,1% der Patienten ohne MAE und bei 25,0% der Patienten mit MAE während des Follow-Ups dokumentiert wurde.

Tabelle 10 - Follow-Up EKG-Charakteristika des Kollektivs

		Gesamt <i>n</i> = 82	Kein MAE <i>n</i> = 66	MAE <i>n</i> = 16	p
Minimale Herzfrequenz		70 ± 9 bpm	70 ± 10 bpm	71 ± 5 bpm	1,0
Maximale PQ-Zeit		176 ± 32 ms	175 ± 28 ms	181 ± 49 bpm	0,90
Maximale QRS-Breite		112 ± 16 ms	114 ± 17 ms	108 ± 13 bpm	0,24
QRS-Fragmentierung	nein	23 (28,0%)	17 (25,8%)	6 (37,5%)	0,24
	ja	48 (58,5%)	41 (62,1%)	7 (43,8%)	
	fehlend	11 (13,4%)	8 (12,1%)	3 (18,8%)	
Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen	nein	22 (26,8%)	17 (25,8%)	5 (31,3%)	0,55
	ja	48 (58,5%)	40 (60,6%)	8 (50,0%)	
	fehlend	12 (14,6%)	9 (13,6%)	3 (18,8%)	
Signifikante S-Zacke in I	nein	19 (23,2%)	14 (21,2%)	5 (31,3%)	0,30
	ja	52 (63,4%)	44 (66,7%)	8 (50,0%)	
	fehlend	11 (13,4%)	8 (12,1%)	3 (18,8%)	
Maximale QTc-Zeit		421 ± 36 ms	422 ± 36 ms	419 ± 37 ms	0,94
AV-Bock I°	nein	60 (73,2%)	51 (77,3%)	9 (56,3%)	0,13
	ja	12 (14,6%)	8 (12,1%)	4 (25,0%)	
	fehlend	10 (12,2%)	7 (10,6%)	3 (18,8%)	
Linksschenkelblock	nein	63 (76,8%)	51 (77,3%)	12 (75,0%)	0,69
	LAH	7 (8,5%)	6 (9,1%)	1 (6,3)	
	LSB	3 (3,7%)	3 (4,5%)	0	
	fehlend	9 (11,0%)	6 (9,1%)	3 (18,8%)	
aVR-Zeichen	nein	41 (50,0%)	33 (50,0%)	8 (50,0%)	0,76
	ja	30 (36,6%)	25 (37,9)	5 (31,3%)	
	fehlend	11 (13,4%)	8 (12,1%)	3 (18,8%)	
Spontanes Typ 1-EKG	nein	43 (52,4%)	37 (56,0%)	6 (37,5%)	0,50
	ja	30 (36,6%)	24 (36,4%)	6 (37,5%)	
	fehlend	9 (11,0%)	5 (7,6%)	4 (25,0%)	
Fieber-induziertes Typ 1-EKG		3 (3,7%)	3 (4,5%)	0	0,52
Medikamentös induziertes Typ 1-EKG		13 (15,9%)	11 (16,7%)	2 (12,5%)	0,25
Typ 1-EKG in Extremitätenableitungen	nein	25 (30,5%)	21 (31,8%)	4 (25,0%)	0,43
	ja	9 (11,0%)	6 (9,1%)	3 (18,8%)	
	fehlend	48 (58,5%)	39 (59,1%)	9 (56,3%)	

3.6 Weitere durchgeführte Diagnostik

3.6.1 EPU

Bei 58,5% der Patienten des Gesamtkollektivs (n = 82) wurde zur Risikostratifizierung und Evaluation der Therapieoptionen eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt (Tabelle 11).

Tabelle 11 - Anteilige Durchführung einer EPU beim Kollektiv

		Gesamt n = 82	Kein MAE n = 66	MAE n = 16
EPU durchgeführt	nein	48 (58,5%)	38 (57,6%)	10 (62,5%)
	ja	34 (41,5%)	28 (42,4%)	6 (37,5%)

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Patienten mit und ohne MAE bezüglich der Induzierbarkeit von Kammerflimmern war nicht zu verzeichnen (66,7% zu 60,7%, Tabelle 12).

Tabelle 12 - Induzierbarkeit einer malignen ventrikulären Arrhythmie bei Patienten mit durchgeführter EPU

		Gesamt n = 34	Kein MAE n = 28	MAE n = 6	p
Induzierbarkeit in der EPU	nein	13 (38,2%)	11 (39,3%)	2 (33,3%)	0,84
	ja	21 (61,8%)	17 (60,7%)	4 (66,7%)	

3.6.2 Genetische Untersuchung

Bei etwa zwei Drittel der Patienten (64,6% des Gesamtkollektivs, n = 82) erfolgte eine genetische Untersuchung auf Mutationen, die bereits im Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom beschrieben wurden (Tabelle 13). Eine detaillierte Beschreibung aller gefundenen Mutationen findet sich im Anhang. Bei der Interpretation der genetischen Befunde muss die hohe Anzahl an Indexpatienten in unserem Kollektiv berücksichtigt werden (Tabelle 6 und 7).

Tabelle 13 - Genetische Untersuchung des Kollektivs

		Gesamt n = 82	Kein MAE n = 66	MAE n = 16
Genetische Untersuchung durchgeführt	nein	29 (35,4%)	25 (37,9%)	4 (25,0%)
	ja	53 (64,6%)	41 (62,1%)	12 (75,0%)

Bei zwei Drittel der genetisch untersuchten Patienten (66,0%) konnte keinerlei Mutation in den untersuchten Genen nachgewiesen werden. Bei dem übrigen Drittel zeigte sich eine unklare, vermutlich oder sicher in Zusammenhang zum Brugada-Syndrom stehende Mutation (Tabelle 14). Dabei manifestierte sich eine Häufung von Patienten mit SCN5A-Mutation bei Patienten mit MAE im Vergleich zu Patienten ohne MAE (41,7% zu 24,4%). Insgesamt ließ sich bei 28,3% der untersuchten Patienten eine Mutation im SCN5A-Gen nachweisen.

Tabelle 14 - Ergebnisse der genetischen Untersuchung

		Gesamt n = 53	Kein MAE n = 41	MAE n = 12	p
Erkrankungsassoziierte Mutation	nein	35 (66,0%)	28 (68,3%)	7 (58,3%)	0,40
	unklar	5 (9,4%)	4 (9,8%)	1 (8,3%)	
	vermutlich	4 (7,5%)	2 (4,9%)	2 (16,7%)	
	ja	9 (17,1%)	7 (17,0%)	2 (16,7%)	
SCN5A-Mutation	nein	38 (71,7%)	31 (75,6%)	7 (58,3%)	0,25
	ja	15 (28,3%)	10 (24,4%)	5 (41,7%)	

3.6.3 Echokardiographie

Die Patienten des Gesamtkollektivs (n = 82) präsentierten keinen relevanten Unterscheid bezüglich ihrer linksventrikulären Pumpfunktion (Tabelle 15).

Tabelle 15 - Linksventrikuläre Pumpfunktion des Kollektivs im Verlauf

		Gesamt n = 82	Kein MAE n = 66	MAE n = 16	p
LVEF	Baseline	65 ± 7%	65 ± 7%	62 ± 6%	0,29
	FU	63 ± 7	64 ± 7%	61 ± 6%	0,24

3.6.4 Kardiale Bildgebung

Insgesamt wurde bei 41 Patienten unseres Gesamtkollektivs ($n = 82$) eine kardiale Bildgebung durchgeführt (Tabelle 16). Mit 95,1% war die MRT-Untersuchung die häufigste durchgeführte Bildgebung. Nur bei drei Patienten wurde eine rechtsventrikuläre Pathologie festgestellt. Bei einem Patienten ließ sich eine geringe Erweiterung des rechten Ventrikels darstellen. Ein Anderer wies Adhäsionen der rechtsventrikulären Wand mit der Thoraxwand auf. Bei einem weiteren Patienten zeigte sich eine dilatative Kardiomyopathie mit diskreter Hypokinesie des apikalen rechten Ventrikels. Keiner dieser Patienten erlebte im Laufe des Beobachtungszeitraumes ein MAE.

Tabelle 16 - Kardiale Bildgebung des Kollektivs

		Gesamt $n = 41$	Kein MAE $n = 32$	MAE $n = 9$	p
CT		3 (7,3%)	2 (6,3%)	1 (11,1%)	--
MRT		39 (95,1%)	30 (93,8%)	9 (100%)	--
PET		1 (2,4%)	1 (3,1%)	0	--
Rechtsventrikuläre Pathologie	nein	38 (92,7%)	29 (90,6%)	9 (100%)	0,68
	ja	3 (7,3%)	3 (9,4%)	0	

3.6.5 Laboruntersuchungen

Die Labordiagnostik zeigte ein Patientenkollektiv ohne Hinweis auf wesentliche Organdysfunktionen und Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne MAE (Tabelle 17) (Gesamtkollektiv, $n = 82$). Auffällig waren einzig Gruppenunterschiede für höhere Werte für BNP und pro-BNP bei Patienten mit mindestens einem MAE, jedoch bei sehr geringer Patientenzahl, für die diese Laborwerte verfügbar waren. Die Unterschiede in den Patientengruppen mit und ohne MAE wurden für pro-BNP als Baseline- und FU-Wert sowie für den BNP-Baseline-Wert auf einem Niveau von $p < 0,05$ signifikant.

Tabelle 17 - Laborwerte des Kollektivs im Verlauf

		Gesamt	Kein MAE	MAE	p
TSH [μ U/ml]	Baseline	1,63 \pm 1,08 <i>n</i> = 62	1,60 \pm 1,10 <i>n</i> = 52	1,79 \pm 0,95 <i>n</i> = 10	0,53
	FU	1,58 \pm 1,07 <i>n</i> = 63	1,56 \pm 1,10 <i>n</i> = 53	1,66 \pm 0,93 <i>n</i> = 10	0,71
Kreatinin [μ mol/l]	Baseline	1,0 \pm 0,2 <i>n</i> = 66	0,9 \pm 0,2 <i>n</i> = 55	1,0 \pm 0,1 <i>n</i> = 11	0,73
	FU	1,0 \pm 0,2 <i>n</i> = 66	0,9 \pm 0,2 <i>n</i> = 55	1,0 \pm 0,2 <i>n</i> = 11	0,38
Kalium [mmol/l]	Baseline	4,3 \pm 0,4 <i>n</i> = 67	4,3 \pm 0,3 <i>n</i> = 55	4,4 \pm 0,5 <i>n</i> = 12	0,58
	FU	4,3 \pm 0,3 <i>n</i> = 66	4,3 \pm 0,4 <i>n</i> = 54	4,4 \pm 0,3 <i>n</i> = 12	0,56
pro-BNP [pg/ml]	Baseline	92 \pm 168 <i>n</i> = 18	45 \pm 36 <i>n</i> = 14	256 \pm 329 <i>n</i> = 4	0,036
	FU	54 \pm 44 <i>n</i> = 18	46 \pm 34 <i>n</i> = 14	85 \pm 65 <i>n</i> = 4	0,036
BNP [pg/ml]	Baseline	22,7 \pm 26,4 <i>n</i> = 12	13,2 \pm 10,5 <i>n</i> = 9	51,2 \pm 42,3 <i>n</i> = 3	0,046
	FU	23,3 \pm 26,2 <i>n</i> = 12	13,7 \pm 10,2 <i>n</i> = 9	52,1 \pm 41,2 <i>n</i> = 3	0,23

3.7 Therapie

3.7.1 Devices

Insgesamt waren mit 36 von 82 Patienten 43,9% des Gesamtkollektivs (*n* = 82) mit einem ICD versorgt. In der MAE-Gruppe waren bis auf zwei Patienten alle mit einem ICD versorgt (Tabelle 18). Die zwei nicht versorgten Patienten verstarben am plötzlichen Herztod ohne vorheriges MAE. Einer dieser Patienten war bis zum Auftreten des letalen MAEs symptomfrei, beim anderen Patienten trat im Vorfeld eine Synkope unklarer Genese auf. In diesem Sinne bestand nach aktueller Leitlinie für beide Patienten keine ICD-Indikation bis zum Auftreten ihres ersten MAEs [3, 5, 22]. Die ICD-Indikationen in der MAE-Gruppe waren in absteigender Reihenfolge überlebtes MAE (56,3%), zuvor dokumentierte nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (12,5%) und vermutete arrhythmogene Synkopen (12,5%). Ein Patient erhielt primärprophylaktisch bei Symptomfreiheit einen ICD und überlebte dann im Verlauf ein MAE durch adäquate Therapie seines ICDs.

Auch in der Gruppe ohne MAE war ein Drittel der Patienten mit ICD versorgt. Die Indikationen waren ebenfalls in absteigender Reihenfolge vermutete arrhythmogene Synkopen (13,6%), andere vermutete krankheitsbezogene Symptome wie Palpitationen oder Präsynkopen (10,6%), primärprophylaktisch (7,6%) und nach dokumentierter nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie (1,5%).

Seltener als mit dem transvenösen konventionellen ICD sind oder waren 12,2% des Gesamtkollektivs mit einem subkutanen ICD-System versorgt.

Der Status als ICD-Träger sowie die jeweilige Indikation, die zur ICD-Implantation führte, zeigten sich in beiden Patientengruppen signifikant verschieden auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$.

Mit einem implantierbaren Eventrecorder wurden mit 15,9% des Gesamtkollektivs zur Detektion einer ventrikulären Arrhythmie bedeutend weniger Patienten versorgt als mit einem ICD.

Tabelle 18 - Device-Versorgung des Kollektivs

		Gesamt <i>n</i> = 82	Kein MAE <i>n</i> = 66	MAE <i>n</i> = 16	p
ICD (alle Typen)	nein	46 (56,1%)	44 (66,7%)	2 (12,5%)	< 0,001
	ja	36 (43,9%)	22 (33,3%)	14 (87,5%)	
sICD		10 (12,2%)	8 (12,1%)	2 (12,5%)	0,97
ICD Indikation	primärprophylaktisch	6 (7,3%)	5 (7,6%)	1 (6,3%)	< 0,001
	Vermutete krankheitsbezogene Symptome wie Palpitationen und Präsynkopen	7 (8,5%)	7 (10,6%)	0	
	Arrhythmogene Synkopen	11 (13,4%)	9 (13,6%)	2 (12,5%)	
	nsVT(s)	3 (3,7%)	1 (1,5%)	2 (12,5%)	
	Überlebtes MAE	9 (11,0%)	--	9 (56,3%)	
Implantierbarer Eventrecorder	nein	69 (84,1%)	54 (81,8%)	15 (93,8%)	0,24
	ja	13 (15,9%)	12 (18,2%)	1 (6,3%)	

Insgesamt waren 36 der 82 Patienten mit einem ICD versorgt (Tabelle 19). Etwa ein Viertel dieser Patienten (27,8%) erlebte bis zum letzten Patientenkontakt mindestens eine adäquate ICD-Therapie. Insgesamt wurden 194 Therapien (Schocks, ATPs) nach korrekt erkannten ventrikulären Arrhythmien abgegeben. Am häufigsten waren die Patienten von Kammerflimmern betroffen (16,7% der Patienten), gefolgt von anhaltenden ventrikulären Tachykardien (13,9%) und seltener Torsade-de-Pointes-Tachykardien bei einer Patientin.

Tabelle 19 - Adäquate ICD-Therapien der ICD-Träger

Adäquate ICD-Therapien		Patienten <i>n</i> = 36	Absolute Anzahl Events
nein		26 (72,2%)	--
ja		10 (27,8%)	194
ja	VT	5 (13,9%)	78
	VFib	6 (16,7%)	114
	Torsade	1 (2,8%)	1
	Unbekannt	1 (2,8%)	1

3.7.2 Chinidin

Chinidin zur antiarrhythmischen Therapie kam bei 6 Patienten (7,3% des Gesamtkollektivs) der MAE-Gruppe zum Einsatz, ausschließlich bei Patienten mit multiplen Arrhythmien und ICD-Trägern ($p < 0,001$, Tabellen 20 und 21).

Tabelle 20 - Chinidineinnahme

		Gesamt <i>n</i> = 82	Kein MAE <i>n</i> = 66	MAE <i>n</i> = 16	p
Chinidin- einnahme	nein	70 (85,4%)	61 (92,4%)	9 (56,3%)	< 0,001
	ja	6 (7,3%)	0	6 (37,5%)	
	fehlend	6 (7,3%)	5 (7,6%)	1 (6,3%)	

Tabelle 21 - Patienten mit Chinidineinnahme

		Patienten mit Chinidineinnahme <i>n</i> = 6
MAE bei Diagnosestellung		3 (50,0%)
MAE während FU		6 (100%)
ICD		6 (100%)
MAE Anzahl	Minimum	2
	Maximum	104
	Gesamt	196

3.8 Therapierisiken

Die Anzahl adäquater und inadäquater ICD-Therapien wurde bei allen ICD-Trägern des Kollektivs erfasst und differenziert nach ICD-Indikation entsprechend aktueller Leitlinie [22] (Tabelle 22).

Die abhängigen Variablen „adäquate Therapien“, „inadäquate Schocks“, „Anzahl an Therapien“ beziehungsweise „Schocks“ und „ICD-Tragedauer“ wurden auf Normalverteilung überprüft. Hier zeigte sich keine Normalverteilung (Tabelle 22). Die Überprüfung der Varianzhomogenität mittels Levene-Test führte zur Annahme der Varianzhomogenität bei $p > 0,05$ mit Ausnahme der Anzahl adäquater ICD-Therapien, wo eine Varianzheterogenität angenommen werden muss. Zwischen den drei Gruppen „keine ICD-Indikation“, „arrhythmogene Synkopen“ und „MAE“ wurden Gruppenvergleiche mittels ANOVA für die abhängigen Variablen „adäquate ICD-Therapien“, „inadäquate Schocks“, „Anzahl der abgegebenen inadäquaten Schocks“ und „ICD-Tragedauer“ in Monaten berechnet. Bei Varianzheterogenität der Anzahl der adäquaten ICD-Therapien wurde eine Welch-ANOVA angewendet.

10 Patienten (27,8%) mit ICD erhielten mindestens einen inadäquaten ICD-Schock während des Beobachtungszeitraumes (Tabelle 22). Die Gründe dafür waren (in absteigender Häufigkeit) ein Sondendefekt mit Notwendigkeit einer operativen Revision (11,1%), T-Wellen-Oversensing (8,3%) und Fehlinterpretation einer supraventrikulären Tachykardie (5,6%). Von den insgesamt 10 Patienten mit Fehlschocks hatte nur ein Patient bei Implantation nach heutiger Leitlinie eine klare ICD-Indikation im Sinne eines überlebten plötzlichen Herztodes im Gegensatz zu 2 (18,2%) Patienten mit arrhythmogenen Synkopen und sogar 7 (43,8%) Patienten ohne ICD-Indikation beziehungsweise Freiheit von überlebtem plötzlichen Herztod und arrhythmogenen Synkopen. Adäquate ICD-Therapien traten bei 3 (18,8%) Patienten ohne ICD-Indikation bei Implantation nach heutiger Leitlinie, bei 2 (18,2%) Patienten mit arrhythmogenen Synkopen bei Implantation und bei ebenfalls 5 Patienten (55,6%) mit klarer ICD-Indikation bei Implantation auf.

Somit traten in diesem Kollektiv inadäquate Schocks bei Patienten ohne klare ICD-Indikation nach aktueller Leitlinie häufiger auf als adäquate Therapien (Abbildung 19). Dieses Verhältnis kehrt sich bei Patienten mit klarer ICD-Indikation jedoch um.

Tabelle 22 - Inadäquate und adäquate ICD-Therapien

		Gesamt n = 36	Keine ICD- Indikation n = 16	Arrhythmogene Synkopen n = 11	MAE n = 9	p
Adäquate ICD- Therapien	nein	26 (72,2%)	13 (81,3%)	9 (81,8%)	4 (44,4%)	0,10
	ja	10 (27,8%)	3 (18,8%)	2 (18,2%)	5 (55,6%)	
	Anzahl Therapien	194	74	3	117	0,37
Inadäquate ICD- Schocks	nein	26 (72,2%)	9 (56,3%)	9 (81,8%)	8 (88,9%)	0,16
	ja	10 (27,8%)	7 (43,8%)	2 (18,2%)	1 (11,1%)	
	Anzahl Schocks	14	8	2	4	0,60
Ursache inadäquater ICD- Schocks	Supraventrikuläre Tachykardie	2 (5,6%)	1 (6,3%)	0	1 (11,1%)	--
	T-Wellen- Oversensing	3 (8,3%)	3 (18,7%)	0	0	
	Sonden- defekt	4 (11,1%)	2 (12,5%)	2 (18,2%)	0	
	Device- defekt	0	0	0	0	
	Artefakt	0	0	0	0	
	Unbekannt	1 (2,8%)	1 (6,3%)	0	0	
ICD-Tragedauer		95 ± 74 Monate	95 ± 81 Monate	91 ± 62 Monate	99 ± 82 Monate	0,97

Alle ICD-Träger unseres Kollektivs wurden in einer Übersicht dargestellt und relevante Ereignisse visualisiert (Abbildung 19). Als relevantes Ereignis betrachteten wir arrhythmogene Synkopen oder einen überlebten plötzlichen Herztod sowie adäquate und inadäquate ICD-Therapien oder eine Device-Explantation ohne erneute Implantation. In diesem Sinne bildet die unten folgende Übersicht alle ICD-bezogenen Ereignisse unseres Kollektivs ab. Angeordnet sind die Individuen nach Indikation, die zur ICD-Implantation führte (Z.n. SCD dunkelblau hinterlegt, Z.n. arrhythmogener Synkope heller hinterlegt, weder SCD noch arrhythmogene Synkope hellblau hinterlegt) und nach Datum der ICD-Implantation.

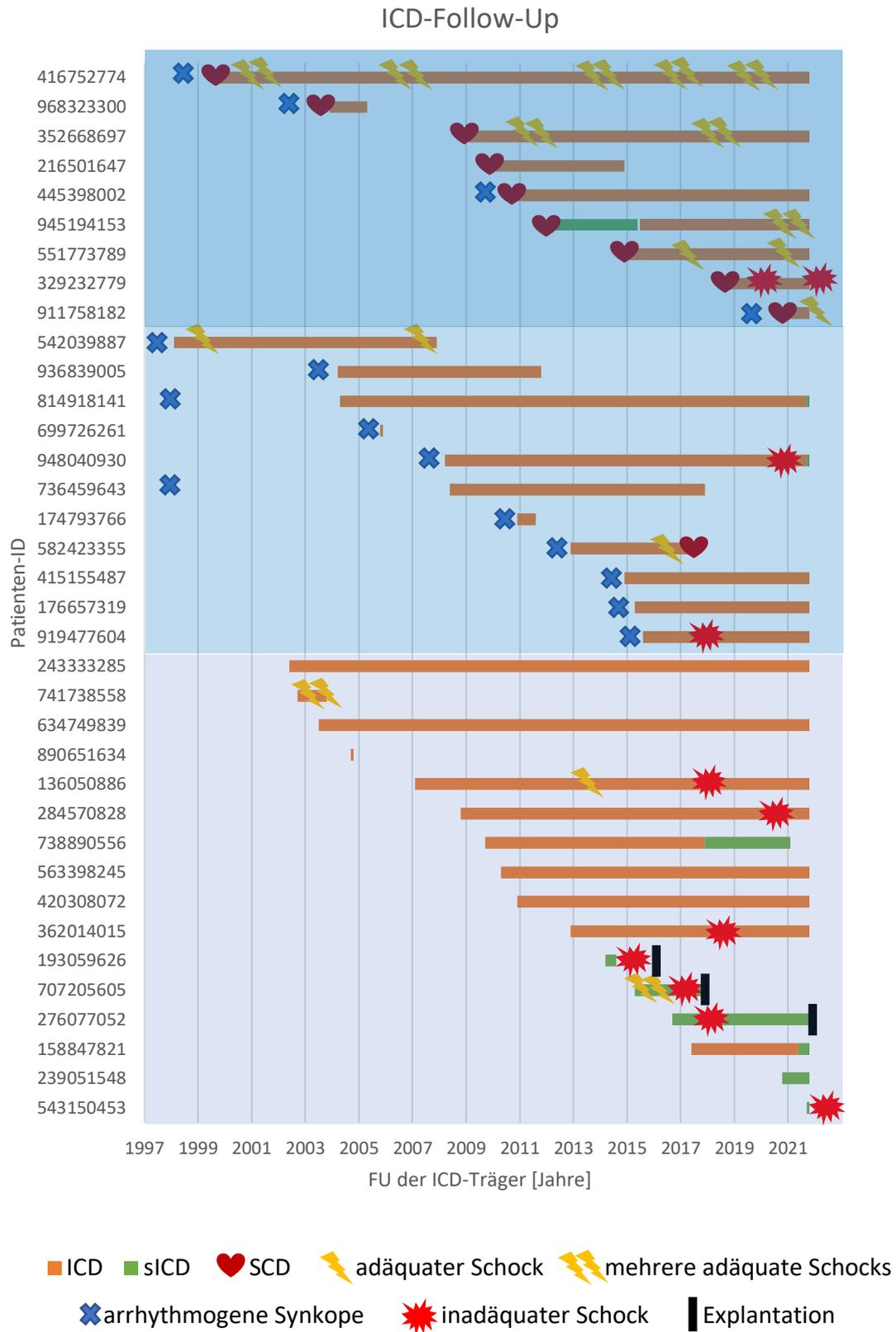


Abbildung 19 - Follow-Up der ICD-Träger unserer Spezialambulanz (Visualisierung mit freundlicher Unterstützung durch M.Sc. (TUM) Christoph Hüttinger).

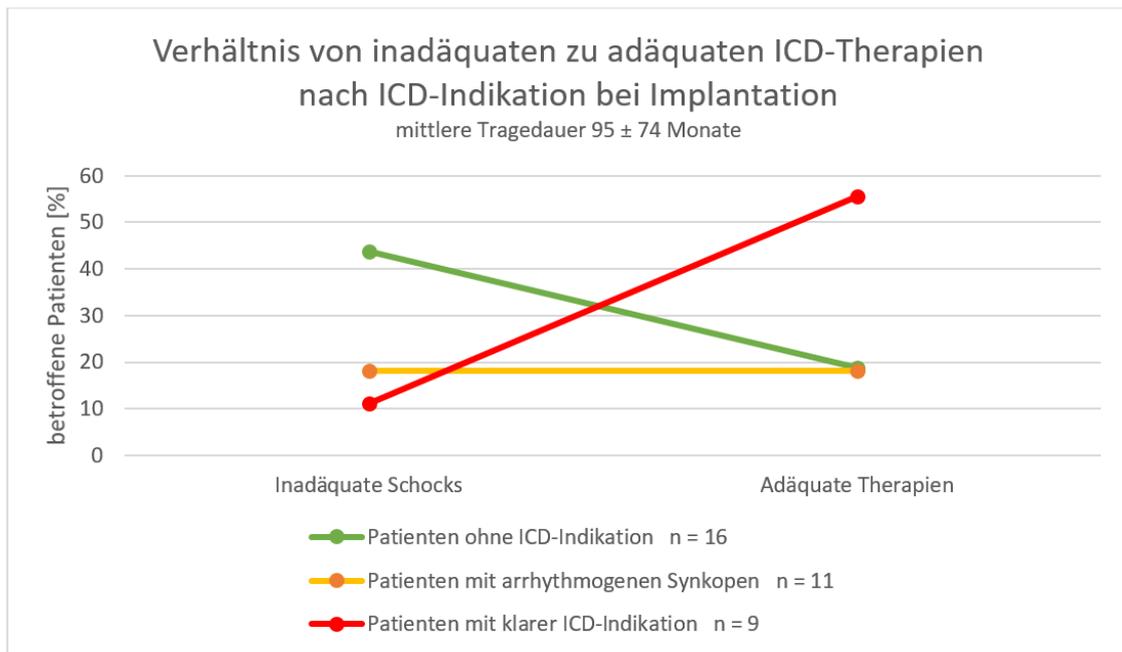


Abbildung 20 - Verhältnis von inadäquaten zu adäquaten ICD-Therapien nach ICD-Indikation bei Implantation nach heutiger Leitlinie.

Mit Differenzierung der ICD-Systeme in subkutane- und konventionelle transvenöse Systeme zeigte sich in unserem Kollektiv eine deutliche Häufung an Fehlschocks bei sICDs gegenüber konventionellen ICDs (Tabelle 23).

Tabelle 23 - Patienten mit mindestens einem Fehlschock

	sICD n = 10	ICD n = 31	p
Patientenanzahl mit mindestens einem Fehlschock	4 (40,0%)	6 (19,4%)	0,17

3.9 Risikostratifizierung

3.9.1 Prädiktoren für das Lebenszeitrisko, ein MAE zu erleiden

Zur Risikostratifizierung für das Auftreten eines MAEs im Laufe des Lebens wurden alle Variablen berücksichtigt, deren Gruppenunterschied im Hinblick auf die Patientengruppen mit und ohne MAE im Gesamtkollektiv signifikant wurde (n = 82).

Für die überprüften unabhängigen Variablen wurde jeweils eine binäre logistische Regression mit dem Auftreten mindestens eines MAEs zu einem beliebigen Zeitpunkt als abhängige Variable berechnet (Tabelle 24).

Der Diagnosemodus zeigt sich als signifikanter Faktor, wobei Patienten mit inzidenteller Diagnosestellung kein MAE entwickelten ($p < 0,05$, Tabellen 7 und 24). Patienten mit Diagnosestellung im Rahmen eines Familienscreenings machten 6,3% und Patienten mit Diagnosestellung aufgrund von Symptomatik 93,8% der MAEs aus (Tabelle 7). Signifikante Ergebnisse ergaben sich außerdem für das Vorliegen von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien ($p < 0,01$) sowie auch die Anzahl an nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien ($p < 0,05$, Tabelle 24).

Tabelle 24 - Prädiktoren für das Lebenszeitrisiko ein MAE zu erleiden

Unabhängige Variable	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanzniveau p
Diagnosemodus	6,9	1,4-34,8	0,019
Vorliegen von nsVTs	9,5	2,0-45,8	0,005
Anzahl nsVTs	2,4	1,1-5,4	0,036

Die Kaplan-Meier-Kurven demonstrieren ein früheres und häufigeres Auftreten von MAEs bei Frauen im Vergleich zu Männern jedoch ohne statistische Signifikanz der Unterschiede (Abbildung 21). Die Familienanamnese für einen plötzlichen Herztod weist keinen wesentlichen Gruppenunterschied auf. Für Patienten mit arrhythmogenen Synkopen wird ein häufigeres Auftreten von MAEs im Vergleich zu Patienten ohne Synkopen angedeutet, wobei auch dieser Unterschied nicht signifikant ist (Abbildung 22). Gleiches gilt für Patienten mit Nachweis eines Typ 1-EKGs in den Extremitätenableitungen sowie für Patienten mit SCN5A-Mutation.

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Überleben von Patienten, deren Diagnosestellung nach Symptomen erfolgte im Vergleich zu Patienten, die sich im Rahmen eines Familienscreenings vorstellten oder deren Typ 1-EKG inzidentell auffiel (Log-Rank-Test $p < 0,01$). Ein signifikanter Unterschied manifestierte sich ebenfalls im MAE-freien Überleben zwischen Patienten mit und ohne dokumentierte nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (Log-Rank-Test $p < 0,01$).

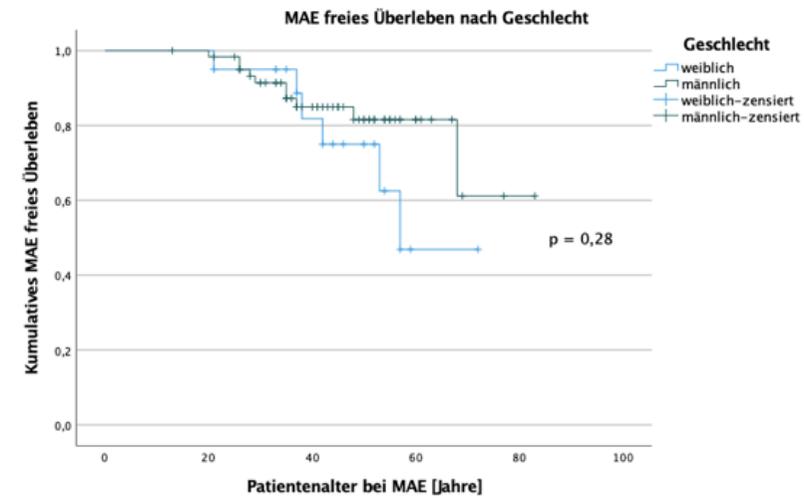
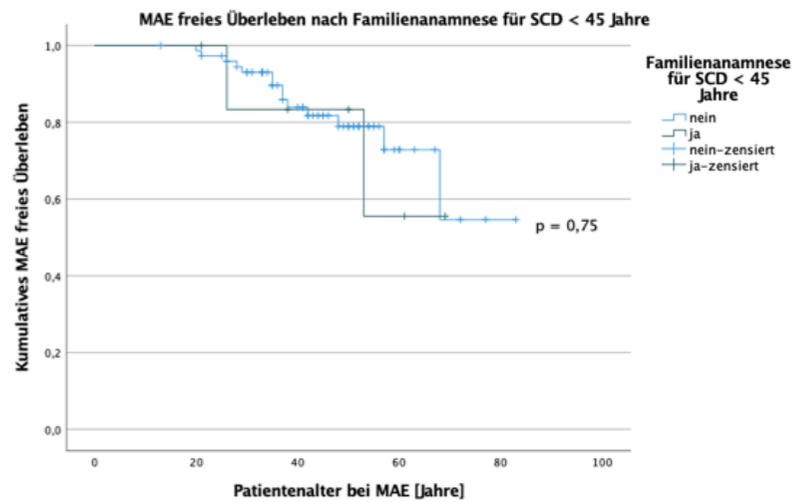
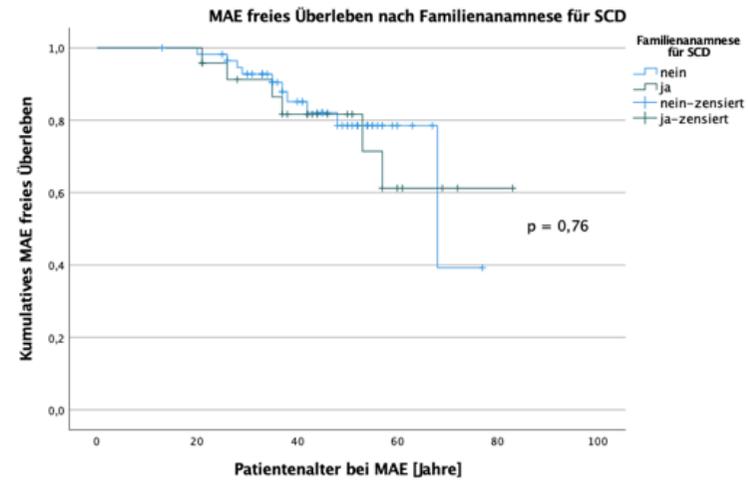
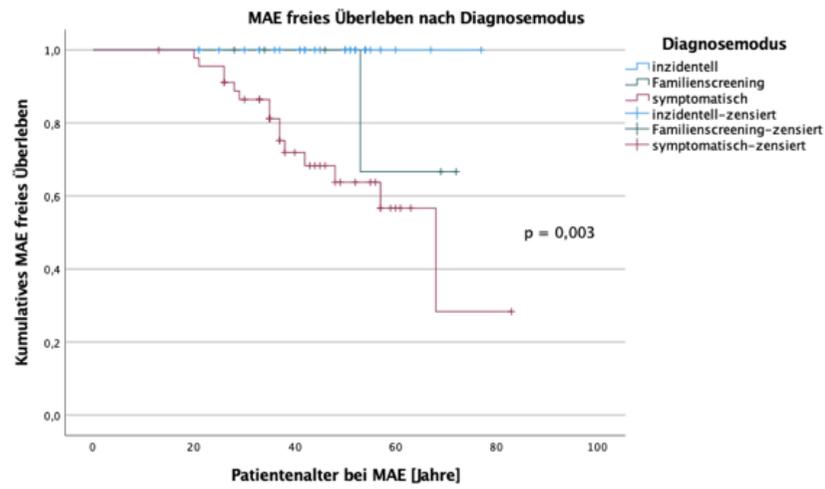


Abbildung 21 - MAE-freies Überleben nach Diagnosemodus, Familienanamnese für SCD und Geschlecht

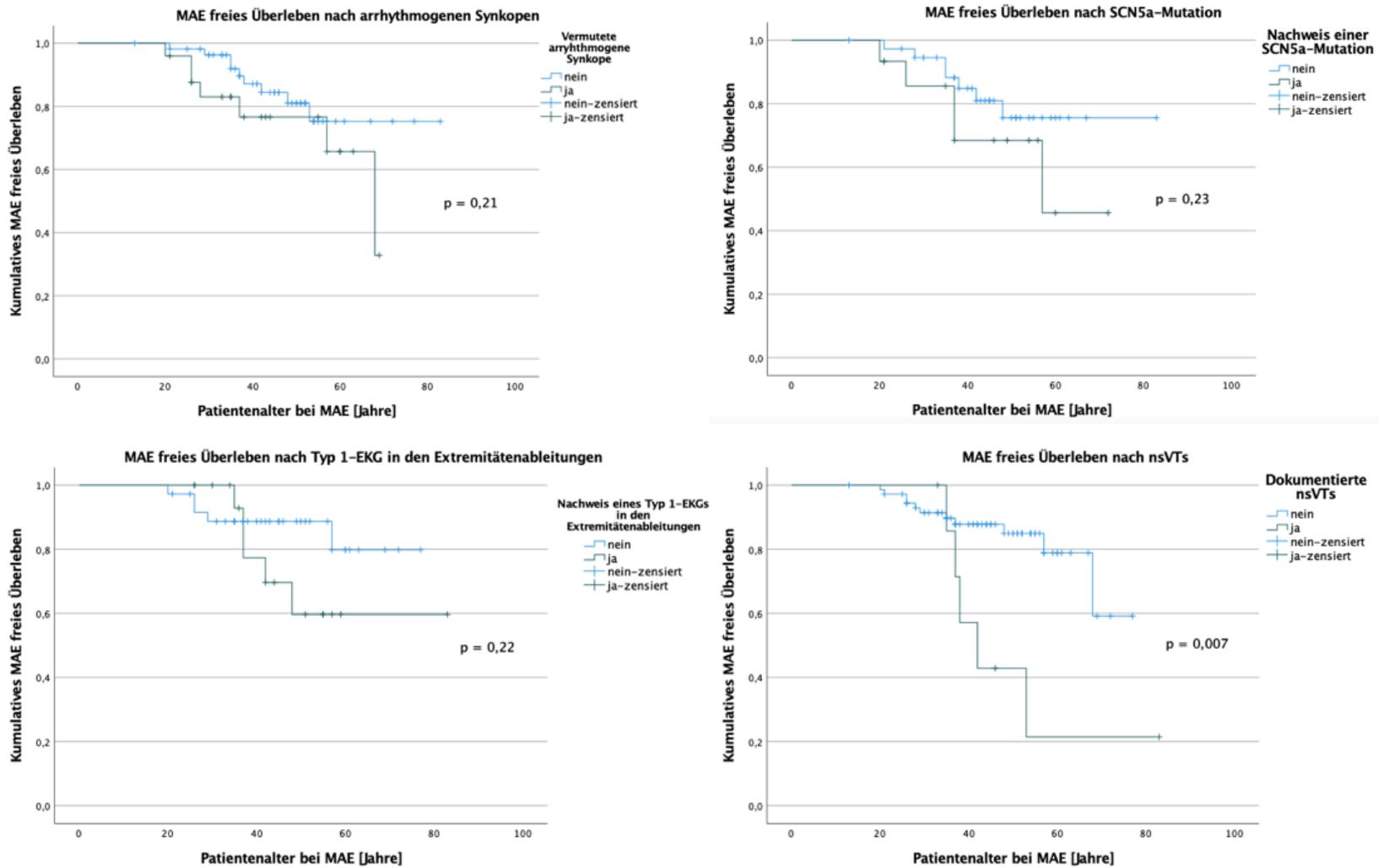


Abbildung 22 - MAE-freies Überleben nach arrhythmogenen Synkopen, SCN5A-Mutation, Typ 1 EKG in den Extremitätenableitungen und nach nsVTs

3.9.2 Prädiktoren für das Auftreten eines MAEs während des Beobachtungszeitraumes in unserer Spezialambulanz

Zur Risikostratifizierung für das Auftreten eines MAEs während der Beobachtung und Behandlung durch unsere Spezialambulanz wurden alle Variablen berücksichtigt, bei denen sich beide Patientengruppen (mit und ohne MAE) signifikant unterscheiden (FU ≥ 12 Monate, $n = 62$). Für die überprüften unabhängigen Variablen wurde jeweils eine binäre logistische Regression mit dem Auftreten mindestens eines MAEs während des Follow-Ups als abhängige Variable berechnet. Keine statistische Signifikanz erreichte der Effekt von bei Diagnosestellung asymptomatischen Patienten, wobei die Odds ratio von 0,3 einen protektiven Effekt andeutet (Tabelle 25). ICD-Träger und Patienten, bei denen bereits bei Diagnosestellung ein MAE aufgetreten war, entwickelten signifikant häufiger ein MAE während des Follow-Ups ($p < 0,05$ beziehungsweise $p < 0,01$).

Tabelle 25 - Prädiktoren für das Auftreten eines MAEs während des FUs

Unabhängige Variable	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanzniveau p
Bei Diagnosestellung asymptomatische Patienten	0,3	0,1-1,7	0,19
ICD-Träger-Status	6,9	1,4-34,3	0,019
MAE bei/vor Diagnosestellung	9,5	2,0-43,8	0,004

Patienten mit vermuteten krankheitsbezogenen Symptomen (Palpitationen, Präsynkopen, Synkopen, MAEs) bei Diagnosestellung hatten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten früher und häufiger MAEs, ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch mittels Log-Rank-Test nicht (Abbildung 23). ICD-Träger zeigten während des Beobachtungszeitraumes signifikant häufiger lebensbedrohliche Arrhythmien (Log-Rank-Test $p < 0,05$). Auch Patienten, die bereits bei oder vor Diagnosestellung ein MAE erlitten hatten, entwickelten während des Follow-Ups häufiger und früher MAEs (Log-Rank-Test $p < 0,001$).

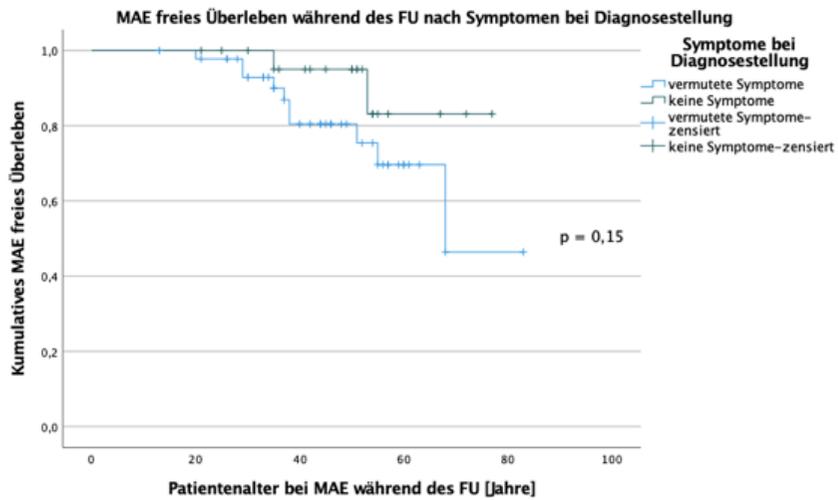
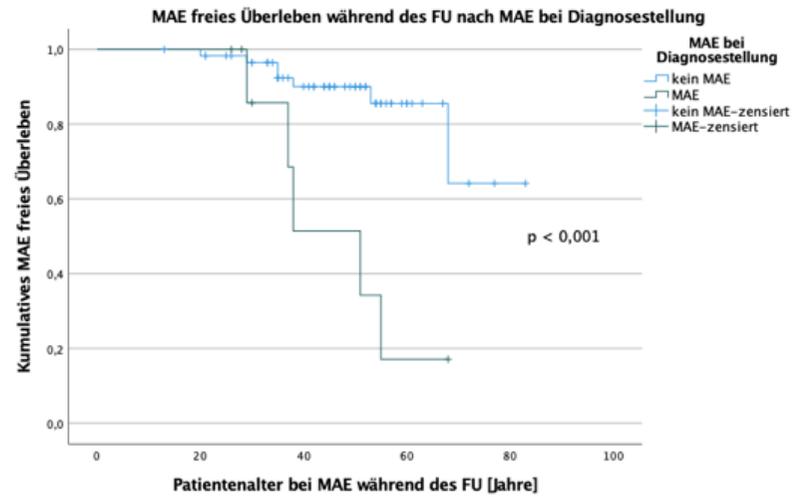
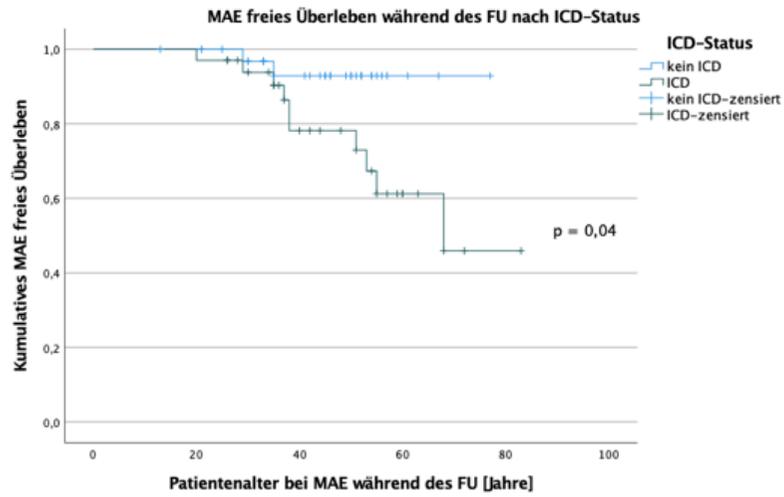


Abbildung 23 – MAE-freies Überleben während des FU

3.10 Eventrate

Zur Bewertung der Eventrate während des Follow-Ups wurden Patienten mit einem Mindest-Follow-Up von zwölf Monaten berücksichtigt (n = 62).

Über das Teilkollektiv mit einem Mindest-Follow-Up von zwölf Monaten ergab sich über ein mittleres Follow-Up von 106 ± 73 Monaten eine kumulative Eventrate von 17,7%, resultierend in einer jährlichen Eventrate von 2,0% (Tabelle 26). Mit Differenzierung in die drei Gruppen mit 1) fehlender beziehungsweise geringer Symptomatik wie Palpitationen oder Präsynkopen, 2) vermuteten arrhythmogenen Synkopen und 3) malignen ventrikulären Rhythmusstörungen (Patienten mit nsVTs und/oder mindesten einem MAE) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergaben sich jährliche Eventraten von 0,6%, 1,6% und 7,2% (Tabelle 27).

Tabelle 26 - Beschreibung der Patienten mit einem FU-Zeitraum ≥ 12 Monate

		Gesamt n = 62	Kein MAE während FU n = 51	MAE während FU n = 11
Alter bei Einschluss		49 \pm 14 Jahre	48 \pm 14 Jahre	51 \pm 13 Jahre
FU-Zeitraum		106 \pm 73 Monate	108 \pm 72 Monate	95 \pm 79 Monate
Alter bei Diagnosestellung		38 \pm 13 Jahre	38 \pm 14	39 \pm 12 Jahre
Geschlecht	männlich	45 (72,6%)	38 (74,5%)	7 (63,6%)
	weiblich	17 (27,4%)	13 (25,5%)	4 (36,4%)
Patienten mit MAE während FU		11 (17,7%)	--	11 (100%)
Jährliche MAE-Rate während FU		1,2 (2,0%)	--	1,3 (12,7%)
Anzahl MAEs absolut		206	--	206

Tabelle 27 - Auftreten eines MAEs während des FU nach Symptomen bei Diagnosestellung

Symptome bei Diagnosestellung	Keine/geringe Symptomatik n = 37	Synkopen n = 14	nsVT oder MAE n = 11
Patienten mit MAE während FU	2 (5,4%)	2 (14,3%)	7 (63,6%)
Jährliche MAE-Rate während FU	0,6%	1,6%	7,2%

3.11 Validierung des BRUGADA-RISK Scores

Zur Validierung des BRUGADA-RISK Scores wurde für alle Patienten unseres Kollektivs mit einem Follow-Up-Zeitraum von mindestens zwölf Monaten und MAE-Freiheit ($n = 53$) der BRUGADA-RISK Score rückwirkend für den Zeitpunkt der Diagnosestellung berechnet [12] (Tabelle 28).

Tabelle 28 - Beschreibung der Patienten ohne MAE bei Diagnosestellung und einem FU-Zeitraum ≥ 12 Monate und Berechnung des BRUGADA-RISK Scores

		Gesamt $n = 53$	Kein MAE während FU $n = 47$	MAE während FU $n = 6$
FU-Zeitraum		106 \pm 70 Monate	109 \pm 70 Monate	77 \pm 65 Monate
Alter bei Diagnosestellung		38 \pm 14 Jahre	38 \pm 14	38 \pm 16 Jahre
Geschlecht	männlich	40 (75,5%)	36 (76,6%)	4 (66,7%)
	weiblich	13 (24,5%)	11 (23,4%)	2 (33,3%)
Patienten mit MAE während FU		6 (11,3%)	0	6 (100%)
Jährliche MAE-Rate während FU		1,2%	--	--
Anzahl MAEs absolut		78	--	--
Vermutete arrhythmogene Synkope	nein	39 (73,6%)	35 (74,5%)	4 (66,7%)
	ja	14 (26,4%)	12 (25,5%)	2 (33,3%)
Spontanes Typ 1-EKG	nein	16 (30,2%)	14 (29,8%)	2 (33,3%)
	ja	24 (45,3%)	22 (46,8%)	2 (33,3%)
	fehlend	13 (24,5%)	11 (23,4%)	2 (33,3%)
Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen	nein	16 (30,2%)	14 (29,8%)	2 (33,3%)
	ja	14 (26,4%)	13 (27,7%)	1 (16,7%)
	fehlend	23 (43,4%)	20 (42,6%)	3 (50,0%)
Typ 1-EKG in Extremitätenableitungen	nein	18 (34,0%)	17 (36,2%)	1 (16,7%)
	ja	5 (9,4%)	5 (10,6%)	0
	fehlend	30 (56,6%)	25 (53,2%)	5 (83,3%)
Berechnetes 5-Jahresrisiko für MAEs (BRUGADA-RISK Score)		10,0 \pm 13,2%	10,4 \pm 13,8%	6,2 \pm 6,2%

Die Anwendung und Berechnung des BRUGADA-RISK Scores zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Abgleich mit der tatsächlichen Eventrate ergab eine ROC-Kurve mit einer AUC von 0,424 (Abbildung 24). Somit ließen sich durch Anwendung des BRUGADA-RISK Scores in unserem Kollektiv nicht die tatsächlichen Events während des Follow-Ups voraussagen.

ROC-Kurve für den BRUGADA-RISK Score als Prädiktor eines MAEs während des FU

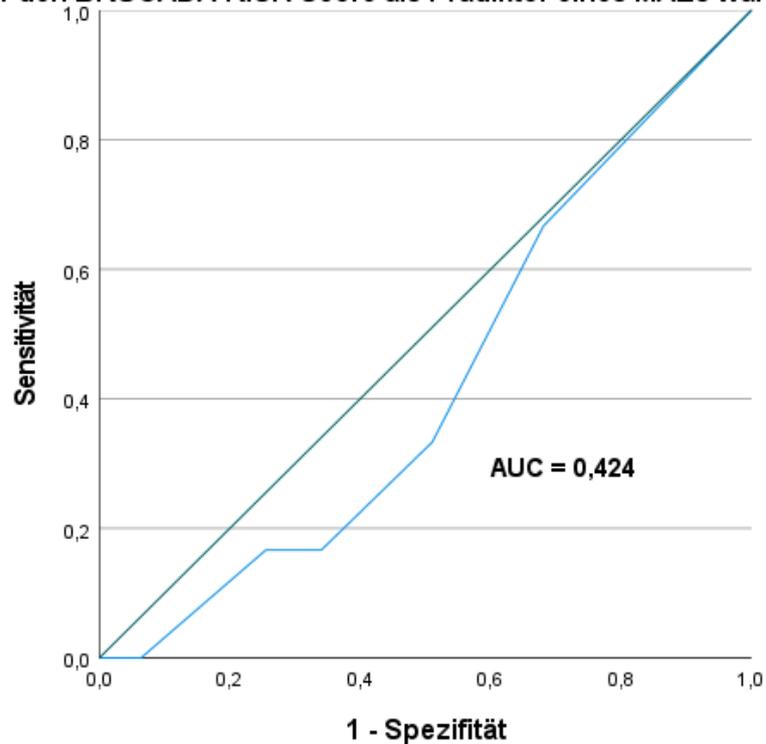


Abbildung 24 - ROC-Kurve für den BRUGADA-RISK Score als Prädiktor eines MAEs.

3.12 DC und PRD

Um zu evaluieren, ob sich das Auftreten eines MAEs im Laufe des Lebens mit der im EKG gemessenen DC und PRD korrelieren lässt, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen mit und ohne MAE zu einem beliebigen Zeitpunkt berechnet. Die Berechnung erfolgte bei allen Patienten des Gesamtkollektivs ($n = 82$), bei denen mindestens einmal eine Messung der PRD und DC durch unsere Spezialambulanz erfolgte. Die Verteilung der Werte für DC und PRD zeigten sich in den beiden Patientengruppen mit beziehungsweise ohne MAE nicht signifikant verschieden (Tabelle 29).

Tabelle 29 - PRD und DC im Kollektiv

	Gesamt $n = 27$	Kein MAE $n = 22$	MAE $n = 5$	p
DC	$10,00 \pm 2,28$ ms	$10,12 \pm 2,31$ ms	$9,33 \pm 2,24$ ms	0,34
PRD	$1,12 \pm 1,62$ deg ²	$1,11 \pm 1,70$ deg ²	$1,14 \pm 1,39$ deg ²	0,56

Zur Risikostratifizierung für das Auftreten eines MAEs zu einem beliebigen Zeitpunkt wurde für PRD und DC als unabhängige Variablen jeweils eine binäre logistische Regression mit dem Auftreten mindestens eines MAEs zu einem beliebigen Zeitpunkt als abhängige Variable berechnet (Tabelle 30). Es zeigte sich kein signifikanter Effekt durch die Ausprägung von PRD und DC in diesem Kollektiv. Ein sinnvoller Grenzwert von DC und PRD mit einem erhöhten Risiko für MAEs ergab sich also nicht.

Tabelle 30 - DC und PRD als Prädiktoren für das Lebenszeitrisko ein MAE zu erleiden

Unabhängige Variable	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	p
DC	0,8	0,5-1,4	0,48
PRD	1,0	0,6-1,8	0,97

Die Box-Plot-Diagramme präsentierten eine ähnliche Verteilung von PRD und DC über die Patientengruppen mit und ohne MAE (Abbildung 25).

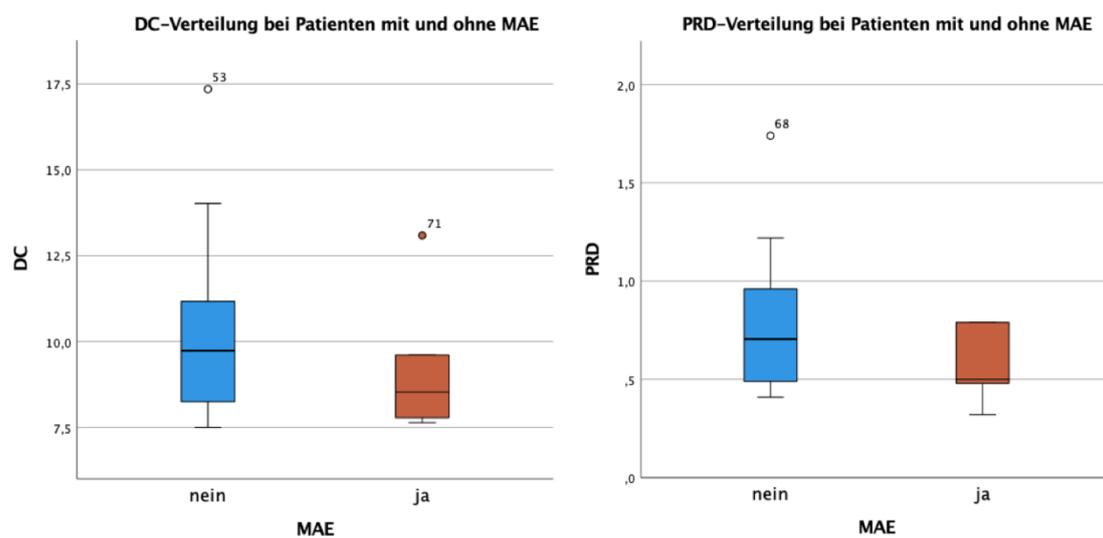


Abbildung 25 - Verteilung von DC und PRD bei Patienten mit und ohne MAE.

4 Diskussion

4.1 Beschreibung und Vergleich unseres Kollektivs mit anderen publizierten Kollektiven

4.1.1 Vergleich der Basisdaten

Das Patientenkollektiv unserer Spezialambulanz wurde mit den vier publizierten Kohorten des FINGER- und PRELUDE-Registers, der Kohorte zur Entwicklung des Sieira Scores und der des BRUGADA-RISK Scores verglichen [9, 10, 12, 41].

In das 2010 publizierte FINGER-Register wurden Patienten prospektiv und multizentrisch in den vier europäischen Ländern Frankreich, Italien, den Niederlanden und Deutschland inkludiert [9]. Eingeschlossen wurden 1029 Individuen mit diagnostischem Typ 1-EKG und einem mittleren Alter von 45 Jahren, 72% davon Männer [9]. Berücksichtigt wurden Patienten jeglicher Symptomatik, von überlebtem plötzlichen Herztod bis zu asymptomatischen Patienten bei einem mittleren Follow-Up von 31,9 Monaten [9].

Der prospektive Einschluss in das 2012 publizierte PRELUDE-Register erfolgte nach diagnostischem Typ 1-EKG bei Patienten ohne bereits überlebten Herzstillstand bei einem mittleren Patientenalter von 47 ± 12 Jahren und 80% männlichen Patienten [10]. Insgesamt wurden 308 Patienten inkludiert und über 36 ± 8 Monate beobachtet [10]. Es handelte sich um eine multizentrische Studie mit allen teilnehmenden Kliniken in Italien [10].

Sieira et al. publizierten 2017 einen Risikostratifizierungsscore für Patienten mit Brugada-Syndrom, der entwickelt wurde mittels einer prospektiven monozentrischen Studie der Klinik Vrije Universiteit Brussel in Belgien mit 400 Patienten und einem mittleren Alter von $41,1 \pm 17,8$ Jahren, wovon 58,3% männlich waren [41]. Eingeschlossen wurden hier Patienten mit diagnostischem Typ 1-EKG und jeglicher Symptomatik von überlebtem plötzlichen Herztod bis zu asymptomatischen Patienten [41]. Die Kohorte wurde im Mittel über $80,7 \pm 57,2$ Monate beobachtet [41].

Zur Entwicklung des 2021 publizierten BRUGADA-RISK Scores wurden 1110 Patienten multizentrisch und prospektiv in acht Ländern (Großbritannien, Frankreich, Spanien, Portugal, Italien, Brasilien, Deutschland, Schweiz) inkludiert [12]. Bei einem mittleren Alter von $51,8 \pm 13,6$ Jahren, 71,8% männlichen Patienten und einem mittleren Follow-

Up von 5,33 Jahren wurden Patienten mit einem diagnostischen Typ 1-EKG ohne überlebten Herzstillstand eingeschlossen [12].

Beim Kollektiv unserer Spezialambulanz für angeborene Arrhythmiesyndrome der LMU München handelt es sich um 82 Patienten, die monozentrisch eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet wurden. Berücksichtigt wurden asymptomatische und symptomatische Patienten mit oder ohne bereits überlebtes MAE mit diagnostischem Typ 1-EKG. Das erste diagnostische Typ 1-EKG wurde in diesem Kollektiv im Mittel mit 38 ± 13 Jahren dokumentiert. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 81 ± 77 Monate bei einer Geschlechterverteilung von 75,6% Männern zu 24,4% Frauen mit überwiegend europäischer Abstammung. Bei Reduktion des Kollektivs auf alle Patienten mit einem Mindest-Follow-Up-Zeitraum von 12 Monaten betrug die Patientenzahl 62 Patienten bei einem mittleren Follow-Up von 106 ± 73 Monaten.

Das Kollektiv unserer Spezialambulanz hebt sich insofern von den anderen bisher publizierten Kohorten ab, dass die Auswertung in unserem Kollektiv retrospektiv ohne prospektiven Einschluss in ein Register erfolgte, während die Vergleichskollektive retrospektive Auswertungen prospektiv erhobener Registerdaten darstellen. Daraus resultiert in unserem Kollektiv mit 20 von 82 Patienten ein hoher Anteil derer, die kürzer als zwölf Monate durch unsere Spezialambulanz überwacht wurden, da keine standardisierte Rekontaktierung der Patienten erfolgte. Aus der retrospektiven Auswertung unseres Kollektivs ergibt sich zudem eine relevante Anzahl an fehlenden Werten insbesondere bezüglich detaillierter EKG-Befundungen und Protokollen der elektrophysiologischen Untersuchungen, sodass einige Befunde aufgrund der vergangenen Zeit nicht mehr nachzuvollziehen waren. Die im Vergleich zu der Größe unserer Klinik und anderen publizierten Kollektiven geringe Patientenzahl mag auch ein Effekt der retrospektiven Auswertung ohne prospektives Register sein, da retrospektiv vermutlich nicht alle Patienten zu identifizieren waren, die mit der Verdachtsdiagnose eines Brugada-Syndroms in unserer Spezialambulanz vorstellig wurden. In diesem Kollektiv erfolgte die Gruppenunterteilung für die Risikoanalyse außerdem nicht nach Eventfreiheit bei Diagnosestellung, sondern nach Auftreten eines MAEs im Laufe des Lebens im Vergleich zur Kohorte ohne MAE. Bei nur 16 Patienten mit mindestens einem MAE im Laufe ihres Lebens in unserem Gesamtkollektiv ($n = 82$) hätte der Ausschluss von den 9 Patienten mit bereits einem überlebten MAE bei Diagnosestellung zu einer statistisch nicht auswertbaren niedrigen Anzahl an Events geführt. Davon abgesehen entspricht das in dieser Arbeit beschriebene Kollektiv bezüglich Alter und Geschlechterverteilung den bisher publizierten Kollektiven. Was unser Kollektiv ergänzt, ist eine sehr detaillierte Beschreibung und ein im Vergleich zu den anderen Kollektiven langes Follow-Up von im Mittel 81 beziehungsweise bei den

Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 12 Monaten sogar 106 Monaten. Die verschiedenen publizierten Kollektive werden in Tabelle 31 gegenübergestellt.

Tabelle 31 - Vergleich verschiedener Kohorten

	FINGER	PRELUDE	Sieira	BRUGADA-RISK	Unsere Kohorte
Publikation	2010	2012	2017	2021	2024
Datenerhebung	prospektiv	prospektiv	prospektiv	prospektiv	retrospektiv
Rekrutierungsort	Frankreich, Italien, Niederlande, Deutschland	Italien	Belgien (Brüssel)	Großbritannien, Frankreich, Spanien, Portugal, Italien, Brasilien, Deutschland, Schweiz	Deutschland (München)
Mono- /multizentrisch	multizentrisch	multizentrisch	monozentrisch	multizentrisch	monozentrisch
n	1029	308	400	1110	82
Durchschnitts- alter bei Diagnosestellung	45 Jahre	47 ± 12 Jahre	41,1 ± 17,8 Jahre	51,8 ± 13,6 Jahre	38 ± 13 Jahre
Geschlechter- verteilung	72% Männer	80% Männer	58,3% Männer	71,8% Männer	75,6% Männer
Symptomatik bei Einschluss	Asymptomatisch bis SCD	Patienten ohne überlebten SCD	Asymptomatisch bis SCD	Patienten ohne überlebten SCD	Asymptomatisch bis SCD
Mittleres FU	31,9 Monate	36 ± 8 Monate	80,7 ± 57,2 Monate	ca. 64 Monate	81 ± 77 Monate

4.1.2 Vergleich der Eventraten

Als Endpunkt für die Risikostratifizierung der meisten großen klinischen Studien wurden adäquate ICD-Therapien oder der plötzliche Herztod definiert [9, 10]. Auffällig ist jedoch, dass maligne ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit ICD aus offensichtlichen Gründen häufiger festgestellt werden als bei Nicht-ICD-Trägern, da ventrikuläre Arrhythmien teils unspezifisch oder asymptomatisch sein können, so dass ohne EKG/EGM-Dokumentation kein sicherer Nachweis möglich ist [11, 65]. Auch im Kollektiv unserer Spezialambulanz präsentierte sich der ICD-Träger-Status als signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer malignen ventrikulären Arrhythmie während des Follow-Ups ($p < 0,05$). Folglich wird die Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien bei Nicht-ICD-Trägern vermutlich unterschätzt und umgekehrt adäquate ICD-Schocks als Surrogat für einen abgewendeten plötzlichen Herztod möglicherweise überschätzt, was bei der Interpretation der Eventraten von Patienten mit Brugada-Syndrom berücksichtigt werden sollte [9, 11, 65].

Das FINGER-Register zeigte bei einem mittleren Follow-Up von 31,9 Monaten bei 5% der Patienten eine adäquate ICD-Therapie oder einen plötzlichen Herztod, wobei die jährliche Eventrate bei Patienten nach bereits überlebtem plötzlichen Herztod (7,7%) höher war als bei Patienten mit Synkopen (1,9%) und bei asymptomatischen Patienten (0,5%), während die Eventrate des Gesamtkollektivs bei 1,6% lag [9].

Im PRELUDE-Register erlebten 4,5% des Gesamtkollektivs einen Herzstillstand und/oder Kammerflimmern während des mittleren Follow-Ups von 36 ± 8 Monaten, woraus sich eine jährliche Eventrate von 1,5% ergab [10].

Im Kollektiv des publizierten Sieira-Scores traten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von $80,7 \pm 57,2$ Monate bei 8,5% der Patienten des Gesamtkollektivs arrhythmische Events im Sinne eines plötzlichen Herztodes oder adäquater ICD-Therapien auf, was einer jährlichen Eventrate von 1,4% entsprach [41].

Bei der Entwicklung des BRUGADA-RISK-Scores betrug die Eventrate für anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern oder plötzlichen Herztod über ein mittleres Follow-Up von 5,33 Jahren 10,3% über das Gesamtkollektiv beziehungsweise 1,5% pro Jahr [12].

Im Kollektiv unserer Spezialambulanz zeigte sich für die Patienten mit einem Mindest-Follow-Up von zwölf Monaten eine Eventrate an anhaltenden ventrikulären Tachykardien, Kammerflimmern beziehungsweise plötzlichem Herztod von 17,7% (11 von 62 Patienten) über 106 ± 73 Monate entsprechend einer jährlichen Eventrate von 2,0%. Nach Differenzierung entsprechend der Symptomatik bei Diagnosestellung ergibt sich für unser Kollektiv eine jährliche Eventrate bei Patienten ohne ICD-Indikation und Symptombefreiheit beziehungsweise geringer Symptomatik wie Palpitationen eine jährliche Eventrate von 0,6%, für Patienten mit vermuteten arrhythmogenen Synkopen 1,6% und für Patienten mit bereits aufgetretenen malignen ventrikulären Arrhythmien oder plötzlichem Herztod 7,2%.

Andere Arbeiten beschrieben das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom nach überlebtem plötzlichem Herztod mit etwa 8-14%, nach aufgetretenen vermutlich arrhythmogenen Synkopen mit etwa 2-3% und bei asymptomatischen Patienten mit etwa 0,5-1% pro Jahr [5, 6, 9, 39]. Damit entsprechen die Eventraten unseres Kollektivs dem bisher beschriebenen Risiko bei Patienten mit Brugada-Syndrom.

Auch die jährliche Eventrate von 2,0% in unserem Gesamtkollektiv entspricht den bisher publizierten jährlichen Eventraten von insgesamt 0,5-2,0% [7, 9, 10, 12, 40, 41]. Die hohe kumulative Eventrate von 17,7% über den mittleren Beobachtungszeitraum von 106

Monaten im Vergleich zu anderen kürzeren Follow-Ups legt nahe, dass das Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien lebenslang besteht. Diese Interpretation deckt sich mit der Auswertung einer anderen Kohorte mit langem Follow-Up, in der maligne ventrikuläre Arrhythmien nach zehn Jahren bei sogar 48% der Patienten mit bereits überlebtem plötzlichen Herztod, bei 19% der Patienten mit stattgehabten Synkopen und bei 12% der primär asymptomatischen Patienten beobachtet wurden [7].

In unserem Kollektiv trat das erste MAE durchschnittlich im Alter um 38 ± 13 Jahre mit einer breiten Streuung und einem minimalen Alter von 20 Jahren sowie einem maximalen Alter von 68 Jahren auf (Abbildung 26). Bei der Interpretation muss berücksichtigt werden, dass nur drei Patienten unseres Kollektivs bei Diagnosestellung minderjährig waren, wodurch eine Stichprobenverzerrung entstehen kann. Diese Verteilung unterstützt die These eines kontinuierlichen Risikos für lebensbedrohliche Arrhythmien bei erwachsenen Patienten mit Brugada-Syndrom. Letztendlich handelt es sich beim Brugada-Syndrom um eine Erkrankung, die in der Regel im mittleren Lebensabschnitt des Patienten gestellt wird und den Patienten somit viele Jahre seines Lebens begleitet [39]. Ausgehend von einer jährlichen Eventrate asymptomatischer Patienten von etwa 0,5% kumuliert dieses Risiko offenbar über die Zeit, weshalb es einer Risikostratifizierung bedarf, die eine Prognose für einen langen Zeitraum erlaubt [39].

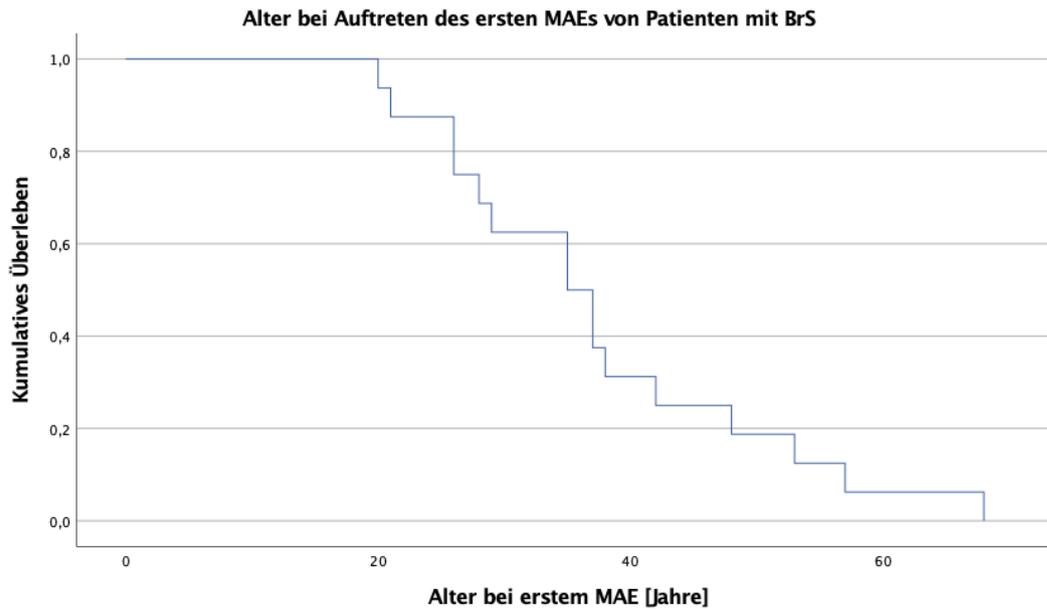


Abbildung 26 - Patientenalter bei Auftreten des ersten MAEs.

4.1.3 Therapie und Therapierisiken

Im Gesamtkollektiv unserer Spezialambulanz wurden 43,9% der Patienten mit einem ICD versorgt. Sogar 33,3% der Patienten, bei denen weder vor noch während des Beobachtungszeitraumes ein MAE auftrat, waren mit einem ICD versorgt. Mit 15,9% unseres Kollektivs war ein deutlich geringerer Anteil unseres Kollektivs mit einem Eventrecorder zur Überwachung versorgt. Bei 12,2% der Patienten unseres Kollektivs wurde ein subkutaner ICD mit der Absicht der Komplikationsreduktion (u.a. geringere Infektionsrisiken) implantiert. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in unserem Kollektiv bei geringer Patientenzahl die Fehlschockrate bei sICDs mit 40% mehr als doppelt so hoch war wie bei konventionellen transvenösen ICDs mit 19,4%. Mindestens eine adäquate ICD-Therapie erhielten 27,8% der ICD-versorgten Patienten. Dem gegenüber steht ein Anteil von ebenfalls 27,8% der ICD-versorgten Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes mindestens einen Fehlschock erlitten haben. 90% der Patienten, die im Laufe ihres Lebens mindestens einen inadäquaten Schock erlitten, gehörten zum Kollektiv der Patienten, die bei Implantation nach aktueller Leitlinie keine klare ICD-Indikation im Sinne eines bereits überlebten MAEs hatten. 81,3% der ICD-versorgten Patienten, die nach aktueller Leitlinie keine ICD-Indikation hätten, erhielten keine adäquate Therapie im Laufe ihres Lebens.

Am höchsten war in unserem Kollektiv die Rate an inadäquaten Schocks für Patienten ohne arrhythmogenen Synkopen oder überlebtem plötzlichen Herztod bei Diagnosestellung (43,8%) gegenüber Patienten mit arrhythmogenen Synkopen (18,2%)

und Patienten mit bereits überlebtem plötzlichem Herztod bei Diagnosestellung (11,1%). Dem gegenüber stehen adäquate ICD-Therapien bei 55,5% der Patienten mit bereits überlebtem plötzlichem Herztod bei Diagnosestellung, aber auch bei 18,2% der Patienten mit arrhythmogenen Synkopen und bei 18,8% der Patienten ohne Synkopen und plötzlichem Herztod. Zwar wurde keiner dieser Effekte in unserem Kollektiv signifikant, was auf die geringe Gruppengröße und die geringe absolute Anzahl Events zurückgeführt werden kann. Rein deskriptiv ist jedoch eine klare Zunahme an Fehlschocks bei vergleichsweise deutlich niedrigerer Rate adäquater Therapien in der Gruppe ohne ICD-Indikation aus heutiger Sicht zu erkennen.

Die israelische multizentrische Studie ISRABU beschrieb bei 59 beobachteten Patienten mit Brugada-Syndrom über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 45 Monaten 8,4% adäquate ICD-Therapien, allesamt bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod gegenüber 27% der Patienten mit inadäquaten Schockabgaben [51]. Sacher et al. beschrieben in einer Kohorte, dass Fehlschocks 2,5-mal häufiger auftreten als adäquate ICD-Therapien [6]. Diese von Sacher et al. begonnene Beobachtungsstudie wurde mit über 300 Patienten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 77 Monaten fortgeführt [7]. In dieser Studie ergab sich für Patienten mit ICD-Implantation eine adäquate ICD-Therapie innerhalb von zehn Jahren bei 48% der Patienten nach überlebtem plötzlichem Herztod, bei 19% der Patienten mit Synkopen bei Diagnosestellung und 12% bei zunächst asymptomatischen Patienten [7]. Dem gegenüber standen bei 37% aller Patienten inadäquate Schockabgaben [7].

Auch in unserer Kohorte wird durch das Verhältnis von inadäquaten zu adäquaten ICD-Therapien deutlich, dass Devicekomplikationen bei Patienten mit Brugada-Syndrom ohne bereits überlebten Herztod häufiger sind als adäquate Schockabgaben [6, 7, 51]. Das Verhältnis von adäquaten zu inadäquaten ICD-Therapien sowie die hohe Anzahl an ICD-versorgten Patienten ohne maligne ventrikuläre Arrhythmie legen nahe, dass die Risikostratifizierung als Grundlage zur Therapieentscheidung für/gegen die ICD-Implantation bei Patienten mit Brugada-Syndrom unzureichend ist.

4.2 Risikostratifizierung

Neben dem Verhältnis von inadäquaten zu adäquaten ICD-Therapien legt auch der Anteil der Patienten mit Brugada-Syndrom und überlebtem plötzlichem Herztod nahe, dass die Risikostratifizierung für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien insbesondere für diese asymptomatische Patientengruppe insuffizient ist [11, 31]. Dies wird im Hinblick auf den Umstand besonders deutlich, dass die meisten plötzlichen

Herztode bei Patienten auftreten, die zuvor asymptomatisch waren [36]. Auch in unserem Kollektiv trat nur bei 7 der 16 Patienten (43,8%), die im Laufe ihres Lebens mindestens ein MAE erlitten, eine mutmaßlich arrhythmogene Synkope auf. Somit war ein Großteil der Patienten mit MAE in unserem Kollektiv ohne solche Symptome, die vorab zu einer höheren Risikoeinstufung geführt hätten. Folglich ist die aktuelle Anforderung, Risikofaktoren für das Auftreten potenziell letaler Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom zu identifizieren sowie daraus resultierend über die Verhältnismäßigkeit von individuellem Krankheitsrisiko und möglichen Schäden durch eine eventuell unnötige Therapie zu entscheiden [11]. Die Identifikation möglicher Prädiktoren ventrikulärer Arrhythmien war in den vergangenen Jahren Kernelement der Erforschung des Brugada-Syndroms. Die am häufigsten diskutierten Einflussfaktoren sowie die Ergebnisse unseres Kollektivs sollen in der folgenden Übersicht diskutiert werden.

4.2.1 *Patientencharakteristika*

4.2.1.1 *Alter*

In vielen Studien wurde das Alter bei Diagnosestellung zur Risikostratifizierung beim Brugada-Syndrom für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien oder eines plötzlichen Herztodes diskutiert. Die bislang untersuchten Kohorten zeigten unterschiedliche Ergebnisse, wobei die Mehrheit der Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und dem Auftreten von VT/VF und SCD feststellen konnte [12, 39, 71, 72]. Auch im Kollektiv unserer Spezialambulanz zeigte sich mit einem Alter bei Erstdiagnose von 38 ± 13 Jahren in der Gruppe ohne MAE und 37 ± 12 Jahren in der Gruppe mit mindestens einem MAE im Laufe des Lebens kein Unterschied.

4.2.1.2 *Geschlecht*

In den meisten Studien wurde gezeigt, dass das Brugada-Syndrom mit deutlicher Mehrheit bei Männern diagnostiziert wird [9, 10, 41]. In dieses Bild fügen sich auch die Ergebnisse des Kollektivs unserer Spezialambulanz. Daraus ergibt sich die Frage, ob ein Geschlecht mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Die meisten Studien konnten keinen Zusammenhang feststellen [9, 12, 39, 71, 72], Sieira et al. wiesen jedoch eine schlechtere Prognose für Männer nach [41]. Im Kollektiv unserer Spezialambulanz zeigte sich eine für das Brugada-Syndrom typische Verteilung von

24,4% Frauen zu 75,6% Männern. In der Gruppe mit mindestens einem MAE im Laufe des Lebens änderte sich dieses Verhältnis mit Zunahme des Frauenanteiles zu 37,5% Frauen und 62,5% Männern. Dieser Geschlechterunterschied erreichte jedoch in der logistischen Regression mit dem Auftreten eines MAEs keine statistische Signifikanz. In Anlehnung an die Mehrheit der publizierten Arbeiten, die keinen Effekt des Geschlechts auf das Outcome von Patienten mit Brugada-Syndrom feststellen konnten, sind unterschiedliche Geschlechterverteilungen in unserem Kollektiv möglicherweise als Überrepräsentation besonders schwerer Fälle zu werten.

4.2.2 Symptomatik bei Diagnosestellung

4.2.2.1 *Asymptomatische Patienten*

Patienten mit Brugada-Syndrom, die bei Diagnosestellung asymptomatisch im Sinne der Abwesenheit von arrhythmogenen Synkopen, dokumentierten malignen ventrikulären Arrhythmien und überlebtem plötzlichem Herztod sind, weisen das geringste Risiko auf, im weiteren Verlauf eine maligne ventrikuläre Arrhythmie zu erleiden (etwa 0,5-1% pro Jahr). [6, 9, 12, 39] Erwähnt sei an dieser Stelle, dass der überwiegende Teil plötzlicher Herztode bei Brugada-Syndrom als Erstmanifestation bei zuvor asymptomatischen Patienten auftritt [36]. In unserem Kollektiv war der Anteil bei Diagnosestellung asymptomatischer Patienten in der Gruppe ohne MAE während des Follow-Ups mit 43,9% deutlich höher als in der Gruppe mit MAE mit nur 12,5% initial asymptomatischer Patienten. Auch die Kaplan-Meier-Kurven wiesen visuell einen deutlichen Unterschied auf, wobei die Ergebnisse in unserem Kollektiv ohne Signifikanz blieben. Der Diagnosemodus (inzidentell, Familienscreening oder symptomatisch) als Korrelat der bei Diagnosestellung bestehenden Symptome erwies sich als signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines MAEs mit dem geringsten Risiko für asymptomatische Patienten mit inzidenteller Diagnosestellung auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

4.2.2.2 *Synkopen*

Die Herausforderung im Umgang mit Synkopen bei Patienten mit Brugada-Syndrom ist, dass arrhythmogene von nicht-arrhythmogenen Synkopen sehr schwer zu unterscheiden sind und Synkopen im Allgemeinen bei etwa 28% der Patienten mit Brugada-Syndrom auftreten [73]. Davon sind etwa 30% nicht arrhythmogenen Ursprungs, während die Genese von wiederum 30% der Synkopen nicht sicher geklärt werden kann [73]. Jedoch lässt sich vermuten, dass auch nicht-arrhythmogene

Synkopen bei Patienten mit Brugada-Syndrom zu einer schlechteren Prognose führen könnten. Dies ist möglicherweise durch einen hohen Anteil vagaler, d.h. mit erhöhtem Vagotonus vergesellschafteten Synkopen zu erklären. Ein erhöhter Vagotonus könnte in der Folge selbst mit einem häufigeren Auftreten von malignen Arrhythmien vergesellschaftet sein [31, 59, 62, 74]. Auch im Kollektiv unserer Spezialambulanz traten Synkopen insgesamt häufig auf, darunter nicht-arrhythmogene Synkopen bei 4,9%, Synkopen unklarer Genese bei 19,5% und vermutlich arrhythmogene Synkopen bei sogar 30,5% der Patienten.

Trotz dieser Herausforderungen zeigten sich in der Mehrzahl der Publikationen arrhythmogen vermutete Synkopen als Prädiktor für maligne ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom [9, 10, 12, 41, 72, 75-78]. Das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien nach aufgetretenen vermutlich arrhythmogenen Synkopen bei Diagnosestellung wird mit etwa 2-3% pro Jahr beschrieben [6, 9, 39]. Nur vereinzelt konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Synkopen und ventrikulären Arrhythmien festgestellt werden [79].

In unserer Patientenkohorte bestätigte sich eine höhere Prävalenz von vermutlich arrhythmogenen Synkopen bei Patienten mit MAE (43,8%) im Vergleich zu 27,3% bei denjenigen Patienten ohne MAE, wobei auch dieser Effekt weder als logistische Regression noch als Überlebenskurve Signifikanz erreichte. Das Ausbleiben eines statistisch signifikanten Effektes könnte am ehesten auf die Kollektivgröße sowie die grundsätzlich geringe Eventrate bei Patienten mit Brugada-Syndrom zurückzuführen sein.

4.2.2.3 *Überlebter plötzlicher Herztod*

Neben Patienten mit arrhythmogenen Synkopen haben Patienten nach überlebtem plötzlichem Herztod ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien in der Zukunft, welches in der Literatur mit etwa 8-14% pro Jahr beschrieben wird [6, 9, 39, 41, 79, 80].

Auch in unserem Kollektiv stellt das Vorliegen eines MAEs vor oder bei Diagnosestellung einen signifikanten Prädiktor für das Wiederauftreten eines MAEs während des Follow-Ups ($p < 0,01$) dar.

4.2.2.4 Nicht anhaltende ventrikuläre Arrhythmien

Maligne Arrhythmien sind bei Patienten mit Brugada-Syndrom nicht gleichbedeutend mit plötzlichem Herztod, da diese spontan terminieren und teils sogar asymptomatisch verlaufen können [11, 65]. Letztendlich sprechen jedoch auch nicht-anhaltende Arrhythmien für eine schlechtere Prognose bei Patienten mit Brugada-Syndrom [81]. Auch im Kollektiv unserer Spezialambulanz erwies sich das Vorliegen von nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien als signifikanter Prädiktor eines MAEs ($p < 0,01$).

Bei bisherigen Studien zum Brugada-Syndrom wird das Arrhythmierisiko beziehungsweise die jährliche Arrhythmierate für gewöhnlich differenziert zwischen a) Patienten ohne Synkopen und zuvor überlebtes MAE (Risiko für ventrikuläre Arrhythmien etwa 0,5-1% pro Jahr), b) Patienten mit vermuteten arrhythmogenen Synkopen (2-3% pro Jahr) und c) Patienten mit bereits überlebtem MAE (8-14% pro Jahr) [5, 6, 9, 39]. Die Differenzierung nach Symptomatik bei Diagnosestellung ergab für unser Kollektiv bei Patienten mit Symptombefreiheit beziehungsweise geringer Symptomatik wie Palpitationen eine jährliche Eventrate von 0,6%, für Patienten mit vermuteten arrhythmogenen Synkopen 2,3% und für Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder plötzlichem Herztod 7,9% und bestätigt damit die Befunde früherer Kollektive. Bei diesen kollektivübergreifenden Ergebnissen für die jährliche Eventrate der beschriebenen drei Risikogruppen erscheint das Festhalten an dieser Einteilung sinnvoll. Dabei sei betont, dass das Risiko des Erleidens eines MAEs bei initial asymptomatischen Patienten repetitiv als gering aber nicht null eingestuft wird [5, 6, 9, 39].

4.2.3 Vorhofflimmern und -flattern

Vorhofflimmern und Vorhofflattern werden bei Patienten mit Brugada-Syndrom häufiger beobachtet als bei gesunden Individuen [82, 83]. Für manche Kohorten wird eine Assoziation zwischen malignen Arrhythmien/plötzlichem Herztod und Vorhofflimmern bei Patienten mit Brugada-Syndrom beschrieben [71, 76, 79, 82, 83]. Andere Studien konnten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied feststellen [12, 39, 41].

In unserem Kollektiv trat Vorhofflimmern als Komorbidität nicht überdurchschnittlich häufig und insbesondere bei keinem Patienten unter 30 Jahren auf, weshalb über Vorhofflimmern als Prädiktor eines MAEs in unserem Kollektiv keine Aussage getroffen werden kann.

4.2.4 Genetische Mutationen

Die Rolle genetischer Mutationen wird ebenfalls bis heute kontrovers diskutiert, da in einigen Publikationen ein Zusammenhang zwischen einer SCN5A-Mutation und einem schlechteren Outcome der Patienten mit Brugada-Syndrom nachgewiesen werden konnte [77, 79, 84]. Diese Ergebnisse konnten jedoch wiederholt nicht reproduziert werden [9, 12, 76]. Interessanterweise wurde in einer Kohorte ohne überlebten plötzlichen Herztod bei Diagnosestellung eine höhere Inzidenz für maligne ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten ohne SCN5A-Mutation im Vergleich zu Patienten mit SCN5A-Mutation gefunden [71].

Im Kollektiv unserer Spezialambulanz fand sich eine für das Brugada-Syndrom typische Rate an Patienten mit nachgewiesener SCN5A-Mutation von 28,3%. Dabei überwog der Anteil von SCN5A-Mutationsträgern in der Gruppe mit MAE (41,7%) deutlich gegenüber dem Anteil in der Gruppe ohne MAE (24,4%). Auch wenn keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte, deckt sich dieses Ergebnis mit den Befunden in anderen Kollektiven [77, 79, 84]. Folglich scheint das Vorliegen einer SCN5A-Mutation oder möglicherweise bestimmter SCN5A-Mutationen weiterhin als Prädiktor ventrikulärer Arrhythmien in Betracht gezogen werden zu müssen. Von den Patienten in diesem Kollektiv, die genetisch untersucht wurden, erlebten 12 (22,6%) im Laufe ihres Lebens mindestens ein MAE. Bei 7 (58,3%) dieser Patienten ließ sich jedoch keine vermutlich ursächliche Mutation nachweisen. Dies deutet darauf hin, dass die genauen Pathomechanismen und insbesondere die Auswirkungen genetischer Mutationen weiterhin nur unzureichend verstanden sind. Bislang hatte die Durchführung einer genetischen Untersuchung bei Patienten mit Brugada-Syndrom keine starke Empfehlung, mittlerweile sollte jedoch das SCN5A-Gen sequenziert werden (Klasse I Empfehlung) [22].

4.2.5 Familienanamnese

4.2.5.1 Familienanamnese für plötzlichen Herztod

Auch bezüglich der Familienanamnese für plötzlichen Herztod existieren diskrepante Erkenntnisse.

Einige Studien konnten eine positive Familienanamnese als Prädiktor für das Auftreten maligner Arrhythmien und eines plötzlichen Herztodes nachweisen [12, 71, 77, 78], was jedoch nicht in allen Studien reproduziert werden konnte [9, 39, 72, 76, 79]. Teilweise

wird auch eine schlechtere Prognose für Patienten mit Brugada-Syndrom und Familienangehörigen mit frühem (vor dem 45. Lebensjahr) plötzlichem Herztod beschrieben [85]. Sieira et al. stellten eine schlechtere Prognose für Patienten fest, deren Familienangehörige einen sehr frühen plötzlichen Herztod mit unter 35 Jahren erlitten [41].

In unserem Kollektiv konnte keine signifikant höhere Inzidenz des plötzlichen Herztodes nachgewiesen werden, weder bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese im Allgemeinen noch bei Patienten, deren erst- oder zweitgradig Verwandte unter 45 Jahren einen plötzlichen Herztod erlitten.

4.2.5.2 *Status als Indexpatient*

Der Status als Indexpatient beziehungsweise erster Patient einer Familie wurde nur in wenigen Studien als möglicher Prädiktor untersucht. Die wenigen Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs als Indexpatient und dem Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien [39, 41]. Mit 89,0% war der Anteil der Indexpatienten in dem Kollektiv der Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz für angeborene Arrhythmiesyndrome sehr hoch und in den Gruppen mit und ohne MAE identisch, sodass der Status als Indexpatient auch in unserem Kollektiv keinen Prädiktor für das Auftreten eines MAEs darstellt.

4.2.6 *Elektrophysiologische Untersuchung*

Die Bedeutung der elektrophysiologischen Untersuchung in der Risikostratifizierung für Patienten mit Brugada-Syndrom bleibt bis heute kontrovers diskutiert [86]. Bei der EPU wird über einen transvenösen Zugang (in der Regel über die Leiste) ein Katheter bis ins rechte Herz eingebracht, wo dann durch die Abgabe elektrischer Impulse versucht wird, eine maligne Arrhythmie zu induzieren [10]. Grundlage dieser Untersuchung ist die Annahme, dass Patienten mit induzierbarem Kammerflimmern in der EPU ein erhöhtes Risiko für spontane maligne Arrhythmien aufweisen [10]. Die ESC Leitlinie von 2022 spricht analog zu 2015 eine Klasse IIb Empfehlung zur ICD-Implantation für Patienten mit Induzierbarkeit in der EPU aus, diese Empfehlung ist international jedoch nicht unumstritten im Vergleich mit der amerikanischen Richtlinie [3, 5, 22]. Dies kann als Folge der teils widersprüchlichen Ergebnisse der Induzierbarkeit in der EPU als Prädiktor für maligne Arrhythmien und plötzlichen Herztod gesehen werden.

In einigen Studien ergab sich, dass die Induzierbarkeit einen signifikanten Prädiktor darstellt [39, 41, 71, 72, 78, 87-89]. Bei teils stark voneinander abweichenden Stimulationsprotokollen (Stimulationsorte: Rechter Ventrikel und/oder rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; Anzahl der Extrastimuli; Zykluslänge) zeigten andere Publikationen diesbezüglich keine Signifikanz [9, 10, 12, 76, 77, 79].

Letsas et al. verglichen mittels elektroanatomischen Mappings des Endo- und Epikards des rechten Ventrikels und rechtsventrikulären Ausflusstraktes 14 Patienten mit Brugada-Syndrom nach überlebtem plötzlichen Herztod mit 40 asymptomatischen Patienten und stellten zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied in der Größe des pathologischen elektrophysiologischen Substrates und in der Induzierbarkeit von Kammerflimmern fest, was letztendlich für die elektrophysiologische Untersuchung als Risikostratifizierungswerkzeug bei Patienten mit Brugada-Syndrom spricht [47].

Ein alternativer Ansatz ist, durch die Induzierbarkeit einer ventrikulären Arrhythmie in der EPU nicht Hochrisikopatienten, sondern durch die Nicht-Induzierbarkeit die Niedrigrisikopatienten korrekt zu identifizieren [78].

Im Kollektiv der Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz wurde nur bei 41,5% der Patienten eine elektrophysiologische Untersuchung mit deutlicher Abnahme der Untersuchungen über die letzten Jahre durchgeführt. Die Induzierbarkeit einer ventrikulären Arrhythmie zeigte in den Gruppen ohne (60,7%) und mit MAE (66,7%) keine wesentlichen Unterschiede. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung existierte für die ausgewerteten Patienten kein einheitliches Protokoll für Stimulationsort, Anzahl der Extrastimuli sowie Zykluslänge und war bei lang zurückliegenden Fällen nicht mehr nachvollziehbar, was die externe Validität dieses Parameters deutlich einschränkt.

Unabhängig von der tatsächlichen Relevanz der Induzierbarkeit maligner ventrikulärer Arrhythmien in der elektrophysiologischen Untersuchung als Prädiktor spontaner maligner Arrhythmien bleibt die Schwierigkeit eines invasiven Eingriffes mit den entsprechenden Risiken bestehen. Darüber hinaus fehlt es oft, wie auch in unserem Kollektiv, an einheitlichen Protokollen zur Durchführung der Untersuchung und viele der publizierten Ergebnisse unterscheiden sich deutlich sowohl hinsichtlich der Intensität, mit der eine maligne Arrhythmie induziert werden sollte, als auch hinsichtlich des Stimulationsortes im rechten Ventrikel und/oder dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt [39, 86]. Erforderlich sind also zur Risikostratifizierung nicht-invasive Untersuchungen, die einheitlich durchführbar sind und deren Ergebnis einfach objektivierbar ist. Adler et al. fassten treffend zusammen: „Die Frage ist nicht, ob die Induzierbarkeit von Kammerflimmern mit dem Arrhythmierisiko korreliert. [...] Die zentrale Frage ist, ob die

prognostische Information durch die Induzierbarkeit von Kammerflimmern fundiert genug für klinische Entscheidungen ist“ [31].

4.2.7 EKG-Parameter

4.2.7.1 Spontanes Typ-1-EKG

Die Diagnosestellung des Brugada-Syndroms kann über ein spontanes oder durch Medikamente induziertes Typ-1-EKG erfolgen [5, 22]. Auf dem Boden dessen wird diskutiert, ob ein spontan auftretendes Typ-1-EKG signifikant häufiger mit dem Auftreten von malignen ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom assoziiert ist. Letztendlich sprechen viele große Studien für diese Annahme [9, 10, 12, 39, 41, 72, 75-78, 87]. In wenigen Studien konnte diese Annahme nicht bestätigt werden [79].

In unserem Kollektiv präsentierten die Untergruppen mit und ohne MAE sowohl für die Baseline- als auch für die Follow-Up-EKG-Charakteristika identische Verteilungen des Auftretens eines spontanen Typ 1-EKGs. Aufgrund der deutlichen Stellung eines spontanen Typ 1-EKGs als Prädiktor maligner ventrikulärer Arrhythmien in der Literatur ist davon auszugehen, dass hier tatsächlich ein Zusammenhang besteht. Dass dieser in unserem Kollektiv nicht festgestellt wurde, mag darauf zurückzuführen sein, dass ein spontanes Typ 1-EKG isoliert nur ein schwacher Prädiktor eines MAEs zu sein scheint und einen additiven Effekt in Kombination mit anderen bekannten Risikofaktoren entfaltet [12]. Es ist denkbar, dass der Effekt eines isolierten spontanen Typ 1-EKGs zu gering war, um ihn in unserer kleinen Kohorte nachweisen zu können.

4.2.7.2 QRS-Fragmentierung

Der Nachweis eines fragmentierten QRS-Komplexes (fQRS) als möglicher Prädiktor für maligne ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod wird allein durch den Umstand erschwert, dass diverse Studien unterschiedliche Definitionen für einen fragmentierten QRS-Komplex insbesondere bezüglich der gewählten EKG-Ableitungen oder Anzahl der erforderlichen Spikes zur Kriterienerfüllung festlegten [10, 12, 75, 90]. Die Morphologie lässt sich entweder beschreiben als „Nachweis einer zusätzlichen R-Zacke oder Kerbungen in der R- oder S-Zacke oder Vorhandensein von mehr als einer R-Zacke in zwei benachbarten EKG-Ableitungen“ oder enger gefasst als „Nachweis von mehr als zwei Kerbungen in der R- oder S-Zacke in mindestens zwei benachbarten Ableitungen“ [90, 91]. Der Nachweis eines RSR-Musters in den rechts- oder linkspräkordialen

Ableitungen gemäß eines kompletten oder inkompletten Rechts- oder Linksschenkelblocks wird von der Definition der QRS-Fragmentierung exkludiert [90]. Honarbakshs et al. definierten in ihrer Publikation den fQRS als „Fragmentation im QRS-Komplex mit ≥ 4 Spikes in einer einzelnen oder ≥ 8 Spikes in den Ableitungen V_1 , V_2 und V_3 “. [12]

Bei koronarer Herzerkrankung ist ein fragmentierter QRS-Komplex elektrisches Korrelat von Myokardnarben, die zu einer verzögerten Erregungsausbreitung führen [90]. Die QRS-Fragmentierung kann Prädiktor maligner ventrikulärer Arrhythmien bei koronarer Herzerkrankung, diversen Kardiomyopathien und hereditären Herzerkrankungen sein [90]. Für die QRS-Fragmentierung als Prädiktor für maligne ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod bei Patienten mit Brugada-Syndrom sprechen ebenfalls einige publizierte Ergebnisse, auch wenn hier die Evidenz aufgrund uneinheitlicher Definitionen fraglich ist [10, 75, 92]. Dies kann letztlich jedoch nicht in allen Kohorten nachvollzogen werden [12, 71].

Als QRS-Fragmentierung fQRS wurde für diese Arbeit das Vorliegen von mindestens einer zusätzlichen Spitze in der R- und/oder der S-Zacke in mindestens zwei benachbarten Ableitungen unter Ausschluss typischer Rechts- oder Linksschenkelblockbilder festgelegt. Für diese Definition einer QRS-Fragmentierung konnte in unserer Kohorte kein signifikanter Effekt festgestellt werden.

4.2.7.3 *Prominente S-Zacke*

Als vielversprechender nicht-invasiver Parameter zur Risikostratifizierung von Patienten ohne überlebten plötzlichen Herztod bei Diagnosestellung wurde eine tiefe S-Zacke in der Extremitätenableitung Einthoven I postuliert [71]. Diese wurde definiert als S-Zacke in Ableitung I ≥ 0.1 mV und/oder ≥ 40 ms [71]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine verzögerte Erregungsausbreitung über den rechtsventrikulären Ausflusstrakt sein, die sich bei einzelnen Patienten mit prominenter S-Zacke im elektroanatomischen Mapping zeigte [71].

Bezüglich dieses Parameters ist die existierende Literatur jedoch inkonsistent [12].

Die identische Verteilung für das Vorhandensein einer prominenten S-Zacke in unserem Kollektiv über die beiden Patientengruppen mit und ohne MAE spricht gegen diesen Parameter als relevanten Prädiktor eines MAEs. Auffällig ist jedoch das häufige Auftreten einer dominanten S-Zacke mit 63,4% des Gesamtkollektivs während des Follow-Ups.

4.2.7.4 *aVR-Zeichen*

Ein anderer EKG-Parameter als möglicher Prädiktor für maligne ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom ist das sogenannte aVR-Zeichen, definiert als R-Zacke ≥ 0.3 mV oder einem Quotienten der R- zur Q-Zacke $R/Q \geq 0.75$ in der Extremitätenableitung aVR [93]. Es gibt Hinweise auf eine prominente R-Zacke als Prädiktor für das Auftreten von VT/VF und SCD bei Patienten mit Brugada-Syndrom [12, 76, 93]. Analog zur Pathophysiologie der prominenten S-Zacke bei Patienten mit Brugada-Syndrom könnte auch das aVR-Zeichen das Korrelat einer elektrischen rechtsventrikulären Leitungsverzögerung sein [93].

Auch das aVR-Zeichen präsentierte eine identische Verteilung in unserem Kollektiv über die Patienten mit und ohne MAE und stellt damit in diesem Kollektiv keinen Prädiktor für das Auftreten eines MAEs dar.

4.2.7.5 *Breiter QRS-Komplex*

Manche Publikationen konnten einen Zusammenhang zwischen einem breiten QRS-Komplex > 120 ms und einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Brugada-Syndrom feststellen [76, 79]. Der überwiegende Teil der zugrunde gelegten Studien zeigte hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Breite des QRS-Komplexes und der Prädiktion von VT/VF und SCD [10, 12, 71]. Diesem Schluss folgt auch die Analyse der QRS-Breite im Kollektiv unserer Spezialambulanz.

4.2.7.6 *Frührepolarisierung*

In einer aktuell von Honarbakhsh et al. publizierten Kohorte wurden Zeichen der Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen als korrelierend mit malignen ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom ohne überlebten plötzlichen Herztod bei Diagnosestellung beschrieben [12]. Auch andere Studien hatten hier bereits zuvor einen solchen Zusammenhang beschrieben [85, 94]. Analog zu anderen EKG-Parametern wie dem aVR-Zeichen oder der prominenten S-Zacke besteht hier die Herausforderung darin, eine allgemein anerkannte Definition der Frührepolarisierung im EKG zu finden. Kawata et al. untersuchten bei 49 Patienten mit Brugada-Syndrom nach stattgehabtem Kammerflimmern EKGs auf das Vorliegen von Frührepolarisierungszeichen [95]. Dabei korrelierte die Häufigkeit des Auftretens von Kammerflimmern alleinig damit, ob Frührepolarisierungszeichen immer, manchmal oder nie in den EKGs der Patienten nachzuweisen waren. In dieser Studie wurde die

Frührepolarisierung definiert als „J-Punkt-erhöhung ≥ 0.1 mV in den inferioren (II, III, aVF) und lateralen Ableitungen (I, aVL, V4–V6)“ [95].

Dem J-Wellen Expertenkonsensus von 2016 folgend, kann sich Frührepolarisierung verschieden im EKG manifestieren als

1. deutliche oder undeutliche J-Welle als Teil des QRS-Komplexes mit J-Punkt-Erhöhung
2. steigende, horizontale oder fallende ST-Strecke [21]

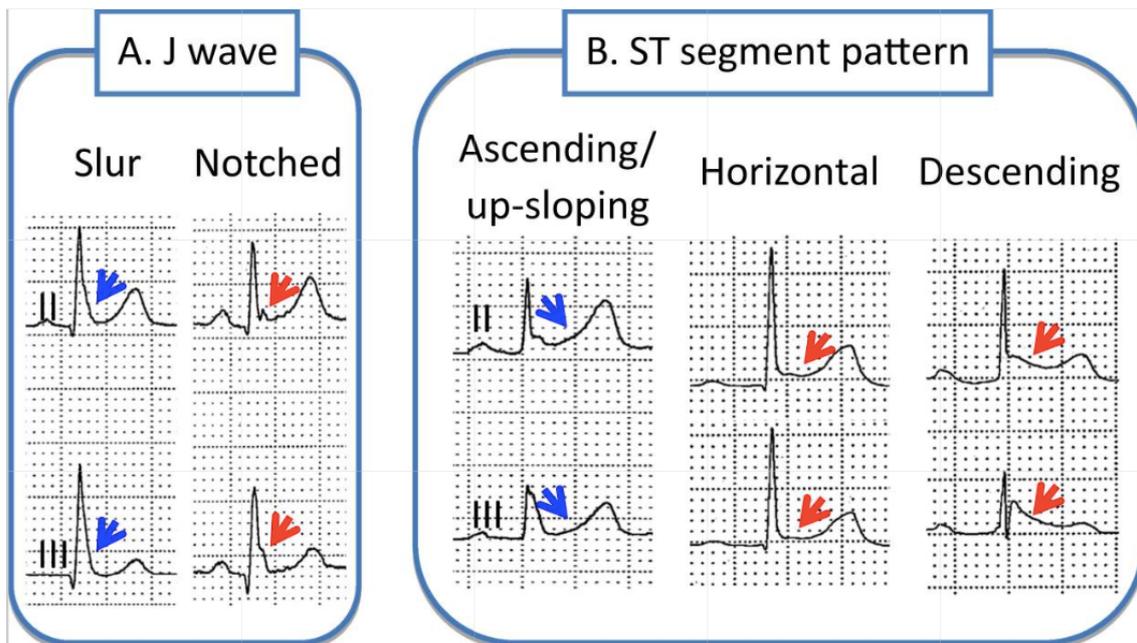


Abbildung 27 - Definition der Frührepolarisierung nach J-Wellen Expertenkonsensus 2016 [21]

Honarbaksh et al. fokussierten sich auf Zeichen der Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen und definierten diese als J-Punkt-Erhöhung nach dem QRS-Komplex als deutliche oder undeutliche Kerbung von ≥ 1 mm in zwei benachbarten inferioren (II, III und aVF) oder lateralen Ableitungen (V5, V6, I und aVL), ST-Streckenveränderungen wurden hier nicht berücksichtigt [12].

In jedem Fall wird deutlich, dass die Untersuchung der Frührepolarisation als Prädiktor maligner ventrikulärer Arrhythmien schon allein aufgrund uneinheitlicher Definitionen erschwert ist.

Zur Gewährleistung einer Vergleichbarkeit mit dem Kollektiv von Honarbaksh et al. folgten wir der dort gewählten Definition für Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen. Bei 58,5% des Gesamtkollektivs ließ sich dieses Charakteristikum als häufiges Phänomen während des Follow-Ups beobachten. Eine

relevante Differenzierung in Patienten mit oder ohne MAE war durch diesen Parameter jedoch nicht möglich.

4.2.7.7 *Typ-1-EKG in den Extremitätenableitungen*

Ein bisher ebenfalls wenig diskutierter aber vielversprechend erscheinender EKG-Parameter als möglicher Prädiktor maligner ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten ohne bisherige maligne ventrikuläre Arrhythmie ist ein Typ-1-EKG in den Extremitätenableitungen (wohingegen zur Diagnosestellung ein Typ-1-EKG in den rechtspräkordialen Ableitungen nachweisbar sein muss) [12, 77].

In unserem Kollektiv konnte bei 25,0% der Patienten mit MAE und bei 10,6% der Patienten ohne MAE ein Typ 1-EKG in den Extremitätenableitungen nachgewiesen werden. Auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war, legt die unterschiedliche Verteilung in den beiden Untergruppen sowie ihre Kaplan-Meier-Kurven nahe, dass das Typ 1-EKG in den Extremitätenableitungen möglicherweise ein relevanter Prädiktor für MAEs sein könnte. Die retrospektive Auswertung der Daten sowie teilweise unvollständige Papierakten führten insgesamt zu einer hohen Rate an Missings insbesondere für das erste diagnostische Typ 1-EKG, weshalb über das Vorliegen eines Typ 1-EKGs in den Extremitätenableitungen in fast 50% der Fälle keine Aussage gemacht werden konnte. Da trotz der geringen auswertbaren Fallzahl in unserem Kollektiv ein deutlicher Trend angedeutet wird, könnte durch Analyse einer größeren Fallzahl möglicherweise ein signifikanter prädiktiver Wert für das Typ-1-EKG in den Extremitätenableitungen nachweisbar werden.

4.2.7.8 *Überleitungsstörungen*

Einige Studien konnten eine Assoziation zwischen einem langen PQ-Intervall (aber noch normwertigen, d.h. <200 ms) und einem AV-Block I° mit einem gehäuften Auftreten von VT/VF und SCD bei Patienten mit Brugada-Syndrom nachweisen [76, 79, 96]. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht in allen Beobachtungsstudien festgestellt werden [10, 71]. Das Auftreten eines AV-Block I° mit 12,1% in der Gruppe ohne MAE und 25,0% in der Gruppe mit MAE in unserem Kollektiv deuten eine insgesamt hohe Prävalenz bei Patienten mit Brugada-Syndrom an. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines MAEs konnte hingegen nicht nachgewiesen werden.

4.2.7.9 Sinusknotendysfunktionen

In einigen Publikationen wurde mittels EKG oder EPU eine Sinusknotendysfunktion bei Patienten mit Brugada-Syndrom nachgewiesen, die sowohl als häufige Koinzidenz als auch als Prädiktor für ventrikuläre Arrhythmien beschrieben wurde [39, 41, 76]. Trotz Koinzidenz des Brugada-Syndroms und Sinusknotendysfunktion existiert hier aufgrund widersprechender Ergebnisse keine überzeugende Korrelation mit dem Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien [12]. Da im Kollektiv der Patienten mit Brugada-Syndrom unserer Spezialambulanz nur bei einem Patienten eine Sinusknotendysfunktion dokumentiert wurde, entfällt dies als Prädiktor eines MAEs in dieser Patientengruppe.

4.2.8 Publierte Risikostratifizierungsmodelle

Die Identifikation einzelner Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Brugada-Syndrom lässt vermuten, dass die Kombination verschiedener Prädiktoren zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung führen könnte [31, 65]. Delise et al. stellten in ihrem publizierten Kollektiv von Patienten mit Brugada-Syndrom keine korrekte Identifizierung der Hochrisikopatienten durch einen möglichen Risikofaktor allein fest [78]. Die Kombination von mindestens zwei Risikofaktoren führte jedoch zu einer Trennschärfe zwischen Patienten mit und ohne im Verlauf auftretende ventrikuläre Arrhythmie [78]. Eine genauere Risikostratifizierung durch die Kombination mehrerer Prädiktoren wurde auch von Okamura et al. festgestellt [72]. Auf dem Boden dieser Annahme wurden in der Vergangenheit einige Bemühungen unternommen, die signifikanten Prädiktoren gesammelt in ein Risikostratifizierungsmodell zu übersetzen. Die zur Risikostratifizierung entwickelten Scores mit der größten Resonanz waren der ursprünglich als Diagnosescore entwickelte Shanghai Score, der Sieira Score und der BRUGADA-RISK Score [12, 41, 66].

4.2.8.1 Shanghai Score

Der Shanghai Score wurde ursprünglich 2016 von den Experten des J-Wellen-Syndroms-Konsensus als Diagnosescore zur Diagnosestellung des Brugada-Syndroms publiziert [21]. Beabsichtigt war, eine eventuell zu strenge Diagnosestellung insbesondere bei Patienten mit medikamentös induziertem Typ 1-EKG zu vermeiden [21]. Auf dem Boden der bis dato publizierten Studien und der klinischen Erfahrung der Experten wurde ein Score zusammengesetzt aus den Kategorien eines Brugada-

typischen EKGs, der klinischen Vorgeschichte des Patienten, Familienanamnese und genetischem Befund mit je nach Ausprägung des Merkmals anders vergebener Punktzahl [21]. Der Expertenkonsensus teilte nach erreichten Punkten in drei Kategorien ein: ≥ 3.5 Punkte entsprechen demnach einem wahrscheinlichen oder sicheren Brugada-Syndrom, 2–3 Punkte einem möglichen Brugada-Syndrom und weniger als 2 Punkte wurden als nicht diagnostisch gewertet [21]. Zur Diagnosestellung ausreichend sind demnach beispielsweise ein spontanes Typ 1-EKG oder ein medikamentös induziertes Typ 1-EKG in Kombination mit einem weiteren Merkmal wie einer arrhythmogenen Synkope oder einem nahen Verwandten mit bestätigtem Brugada-Syndrom [21]. Eigentlich als Diagnosescore entwickelt überprüften Kawada et al., ob sich der Shanghai Score darüber hinaus als Risikostratifizierungsscore eignet [66]. An einem Kollektiv von 393 Patienten mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 97 Monaten wurde untersucht, ob die Anzahl an erreichten Punkten mit der Häufigkeit des Auftretens von Kammerflimmern korreliert [66]. Letztendlich demonstrierten Kawada et al., dass in ihrem Kollektiv eine höhere Punktzahl im Shanghai Score signifikant häufiger zu Kammerflimmern führte, während kein Event in den Gruppen „mögliches Brugada-Syndrom“ und „nicht diagnostisch“ auftrat [66]. Probst et al. evaluierten den Shanghai Score als Risikostratifizierungsscore in einem Kollektiv von 1613 Patienten mit einem mittleren Follow-Up von 6,5 Jahren [67]. Probst et al. stellten heraus, dass sich durch Anwendung des Shanghai Scores lediglich Hochrisikopatienten identifizieren ließen, die nach Punktzahl klassifizierten Risikogruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied im eventfreien Überleben zeigten [67]. Insbesondere kritisierten Probst et al., dass auch in den Nicht-Hochrisikogruppen während des Follow-Ups mit 42,7% der gesamten Events eine hohe Anzahl maligner ventrikulärer Arrhythmien auftrat, die durch Anwendung des Shanghai Scores nicht vorausgesagt wurden [67]. Letztendlich sei das Modell in diesem Sinne zur Risikostratifizierung ungeeignet, da es lediglich die Hochrisikopatienten identifiziere, für die es ohnehin eine klare Therapieempfehlung zur ICD-Implantation gäbe [67].

4.2.8.2 *Sieira Score*

Ein weiterer Versuch zur Entwicklung eines Risikostratifizierungsmodells wurde von Sieira et al. unternommen [41]. Sieira et al. entwickelten an 400 Betroffenen mit einem mittleren Follow-Up von etwa 81 Monaten einen Score, der neben den Elementen des Shanghai Scores weitere Parameter berücksichtigte wie relevante Komorbiditäten, EKG-Parameter und Induzierbarkeit in der elektrophysiologischen Untersuchung [41]. Signifikant assoziiert mit einem Auftreten von malignen Arrhythmien während des

Follow-Ups waren ein überlebter plötzlicher Herztod, eine Synkope, ein spontanes Typ 1-EKG, ein breiter QRS-Komplex, männliches Geschlecht, ein früher plötzlicher Herztod eines erstgradig Verwandten, eine Sinusknotendysfunktion, der Status als Indexpatient und die Induzierbarkeit in der EPU [41]. In dem entwickelten Modell zur Risikostratifizierung wurden letztendlich das Vorliegen eines spontanen Typ 1-EKGs, früher plötzlicher Herztod eines Angehörigen, Induzierbarkeit in der EPU, Symptomatik im Sinne von Synkopen oder überlebtem plötzlichen Herztod und Sinusknotendysfunktion berücksichtigt [41]. Eine selbst durchgeführte interne und externe Validierung ergab nach Sieira et al. eine zufriedenstellende Trennschärfe für das Auftreten maligner Arrhythmien auch für asymptomatische Patienten [41].

Neben der oben dargestellten Evaluation des Shanghai Scores als Risikostratifizierungsmodell untersuchten Probst et al. auch den Sieira Score zur Risikostratifizierung in ihrer Kohorte [67]. Auch hier kamen Probst et al. zu dem Ergebnis, dass in ihrer Kohorte durch die Anwendung des Sieira Scores zwar eine Trennung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten vorgenommen werden konnte, jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten mit intermediärem- und niedrigem Risiko festzustellen waren [67]. Darüber hinaus konnte auch die Anwendung des Sieira Scores mit 22,2% der gesamten Events eine signifikante Anzahl an potentiell tödlichen Arrhythmien bei vermeintlichen Niedrig- bis Intermediärrisikopatienten nicht korrekt voraussagen, sodass letztlich auch der Sieira Score keine zufriedenstellende Risikostratifizierung für Patienten ohne klare ICD-Indikation ermöglichte [67].

Ein weiterer Validierungsversuch des Sieira Scores durch Chow et al. scheiterte ebenfalls [68].

4.2.8.3 *BRUGADA-RISK Score*

Als Reaktion auf die bisherigen Versuche, einen Risikostratifizierungsscore für Patienten mit Brugada-Syndrom und niedrigem Risiko zu etablieren, inkludierten Honarbakhsh et al. 1110 Patienten mit Brugada-Syndrom ohne bisher überlebten plötzlichen Herztod in eine internationale, multizentrische, klinische Studie mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,3 Jahren [12]. Neben den in den bisherigen Scores verwendeten Merkmalen bezüglich der Patienten- und Familienanamnese sowie den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchung berücksichtigten Honarbakhsh et al. diverse EKG-Parameter, die in anderen Studien zuvor als mögliche Prädiktoren für maligne ventrikuläre Arrhythmien beschrieben wurden [12]. Von den insgesamt 16 untersuchten möglichen Risikofaktoren ergab sich für arrhythmogene Synkopen,

spontanes Typ 1-EKG, Zeichen der Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen und ein Typ 1-EKG in den Extremitätenableitungen ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien [12]. Keine signifikante Assoziation zeigte sich hingegen für das Vorliegen einer SCN5A-Mutation, die Induzierbarkeit in der EPU, eine prominente S-Zacke in Ableitung I und die QRS-Fragmentierung [12]. Honarbakhsh et al. berechneten für jeden Prädiktor einzeln und für alle möglichen Prädiktorkombinationen das Risiko, innerhalb der nächsten fünf Jahre eine maligne ventrikuläre Arrhythmie zu erleiden [12]. Auf dem Boden der vier Risikofaktoren arrhythmogene Synkopen, spontanes Typ 1-EKG, Zeichen der Frührepolarisierung in den Extremitätenableitungen und Typ 1-EKG in den Extremitätenableitungen wurde durch Honarbakhsh et al. der „BRUGADA-RISK Score“ entwickelt, um für jeden Betroffenen ein individuelles 5-Jahresrisiko zu prognostizieren [12]. An das Ende der Scoreentwicklung stellten Honarbakhsh et al. die Frage, ab welchem 5-Jahresrisiko eine ICD-Implantation zu erwägen sei [12]. Dabei sei zu berücksichtigen, dass je niedriger dieser Grenzwert gewählt werde, desto höher sei die „number needed to treat“ und folgend desto höher letztlich der Anteil der Patienten, der eine ICD-Implantation und damit gegebenenfalls eihergende Komplikationen erhält, ohne je einen adäquaten Schock zu erleiden [12].

Der BRUGADA-RISK Score verspricht ein nicht-invasives Risikostratifizierungsmodell für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko anhand einfacher, in der Routineuntersuchung zu erhebender Elemente und soll so die Entscheidung erleichtern, welche Patienten abgesehen von denen nach überlebtem plötzlichen Herztod eine ICD-Implantation erhalten sollten [12]. Es bedarf nun einer unabhängigen externen Validierung, um zu verifizieren, ob das Modell auch in anderen Kohorten zu einer korrekten Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien führt.

4.3 Validierung des BRUGADA-RISK Scores an unserem Kollektiv

In unserem Kollektiv zeigte der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung berechnete Brugada-RISK Score mit einer AUC von 0,4 der ROC-Kurve keine adäquate Prädiktionsmöglichkeit tatsächlich aufgetretener Events anhand des berechneten Fünf-Jahres-Risikos für Patienten ohne aufgetretenes MAE zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bei einem berechneten mittleren 5-Jahres-Risiko von $10,4 \pm 13,8\%$ in der Gruppe ohne MAE während des Follow-Ups und $6,2 \pm 6,2\%$ in der Gruppe mit MAE

während des Follow-Ups präsentierte die Gruppe mit MAE sogar ein niedrigeres berechnetes Risiko, innerhalb der nächsten fünf Jahre ein MAE zu erleiden. Die hohe Standardabweichung unterstreicht eine große gruppeninterne Variabilität.

Gründe für das Versagen des BRUGADA-RISK Scores in unserem Kollektiv könnte eine abweichende epidemiologische Verteilung in den beiden Kohorten sein. Der BRUGADA-RISK Score wurde multizentrisch an Patienten aus acht Ländern vorwiegend weißer Ethnie entwickelt [12]. Das Kollektiv unserer Spezialambulanz wurde monozentrisch bei Patienten mit äquivalenter ethnischer Verteilung rekrutiert. 71,8% männliche Patienten in der Kohorte des BRUGADA-RISK Scores stehen 75,5% Männern in der Kohorte unserer Spezialambulanz gegenüber [12]. Die jährliche Eventrate über das Gesamtkollektiv des BRUGADA-RISK Scores betrug 1,5% im Vergleich zu 1,2% in dem Kollektiv unserer Spezialambulanz bezogen auf die Patienten mit einem Mindest-Follow-Up von zwölf Monaten und Eventfreiheit bei Diagnosestellung [12]. Diese Gegenüberstellung zeigt eine Vergleichbarkeit der beiden Kollektive bezüglich der epidemiologischen Eigenschaften und Eventraten und scheidet so als Grund für das Versagen des BRUGADA-RISK Scores zur Prädiktion eines MAEs während des Follow-Ups in unserem Kollektiv aus.

Ein Unterschied in beiden Kollektiven ist der prospektive Studieneinschluss mit retrospektiver Auswertung des BRUGADA-RISK Scores im Gegensatz zu unserem rein retrospektiv ausgewerteten Kollektiv. Die retrospektive Auswertung der Daten mit einer hohen Anzahl an auswärtig angefertigten EKGs als Baseline-EKG resultierte in einer relevanten Anzahl an Missings für gewisse EKG-Charakteristika und verzerrte so möglicherweise das berechnete 5-Jahres-Risiko der Patienten. Unter Ausschluss aller Fälle mit fehlenden Werten zur Berechnung des BRUGADA-RISK Scores zum Zeitpunkt der Diagnosestellung blieben 12 Patienten ohne MAE während des Follow-Ups mit einem berechneten 5-Jahres-Risiko von $21,7 \pm 22,4\%$ bei einem Minimum von 1,5% und Maximum von 80,7%. Aus methodischen Gründen war in dieser Gruppe eine Validierung des BRUGADA-RISK Scores nicht möglich. Die breite Streuung der Werte legt jedoch auch hier eine insuffiziente Abbildung des tatsächlichen Risikos durch den BRUGADA-RISK Score in unserem Kollektiv nahe.

Neben dieser Einschränkung erschwert die niedrige Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung sowie die niedrige jährliche Eventrate bei Patienten mit Brugada-Syndrom, insbesondere bei primär asymptomatischen Patienten eine Risikostratifizierung anhand der auftretenden Events. So bestand unser Kollektiv mit einem Mindest-Follow-Up von zwölf Monaten und MAE-Freiheit bei Diagnosestellung aus lediglich 54 Patienten mit absolut 7 Events während des Follow-Ups. Die niedrige

absolute Eventrate in unserem Kollektiv könnte, auch wenn diese relativ der jährlichen Eventrate des BRUGADA-RISK Scores entspricht, eine weitere Erklärung für das Versagen des Scores in unserem Kollektiv sein. Dass der BRUGADA-RISK Score in unserem Kollektiv nicht validiert werden konnte, spricht nicht grundsätzlich gegen den Score. Vielmehr bedarf es einer externen Validierung des Scores an einer großen prospektiven Kohorte, um ein abschließendes Urteil zu ermöglichen.

4.4 Autonome Dysbalance als Ursache maligner ventrikulärer Arrhythmien

4.4.1 Autonome Dysbalance und Mortalität bei Kardiomyopathien

Ein Zusammenhang zwischen autonomer Dysbalance und dem Auftreten maligner Arrhythmien wurde bereits für Kardiomyopathien ischämischer und nicht ischämischer Genese mit Herzinsuffizienz beschrieben [56, 57]. Ein erhöhter Sympathikotonus beziehungsweise verminderter Parasympathikotonus als wesentlicher Faktor bei der Entstehung von Kammerflimmern ist seit vielen Jahren zentrale Annahme für die Pathogenese ventrikulärer Arrhythmien [13, 58].

Eine klinische Herausforderung besteht darin, ein geeignetes Messinstrument für die Aktivität des autonomen Nervensystems zu finden. Hierzu hat sich die Messung der Herzfrequenzvariabilität HRV („heart rate variability“) etabliert, die sich aus den Schwankungen der RR-Abstände im EKG ergibt [56, 58]. Eine verminderte oder pathologische HRV konnte als allgemeiner Prädiktor für Mortalität und plötzlichen Herztod bei verschiedenen Kardiomyopathien und Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [56, 58]. Die physiologische Grundlage ist komplex und wurde von der „Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology“ 1996 ausführlich beschrieben [58]. Zusammenfassend lassen sich viele verschiedene Aspekte der HRV messen. Die rudimentärste Methode misst im EKG RR-Abstände und berechnet Median und Standardabweichung [58]. Die Steuerung der Herzfrequenz unterliegt maßgeblich dem Zusammenspiel aus Sympathikus und Parasympathikus, somit zeigt eine verminderte HRV eine verminderte autonome Regulation der Herzaktivität an [58]. Bei Post-Infarktpatienten kann oft eine verminderte HRV als Korrelat eines niedrigen Vagotonus beobachtet werden, was mit malignen ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod assoziiert ist [58]. Neben dem Median der HRV lassen sich ihre spektralen Komponenten als Anteile an der HRV messen [58]. Hier wird zwischen Hochfrequenzen (HF), Niedrig- (LF) und sehr

Niedrigfrequenzen (VLF) differenziert, wobei HF Komponenten vorwiegend durch parasympathische Modulation entstehen, während die LF Komponenten eher der Sympathikusaktivität zugeordnet werden [58].

Als Maß der Herzfrequenzvariabilität HRV kann darüber hinaus die Dezelerationskapazität (DC) basierend auf Messung der Verlängerungen der RR-Abstände beziehungsweise Verlangsamungen der Herzfrequenz als Surrogat der vagalen Innervierung des Herzens bestimmt werden [14]. Es wurde bereits beschrieben, dass eine verminderte DC bei männlichen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod führt [97]. Zudem wurde die DC als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie nach Myokardinfarkt beschrieben [14].

Ein anderes Verfahren zur Bestimmung der vegetativen Aktivität ist die Messung der periodischen Repolarisationsdynamik (PRD) („periodic repolarization dynamics“) [14, 69]. Kurz zusammengefasst erfolgt hierzu eine dreidimensionale Erfassung des kardialen Erregungsvektors über die sogenannten Frank-Ableitungen. Dies erfolgt in der Regel am liegenden Patienten in einer ruhigen, abgedunkelten Umgebung möglichst frei von äußeren Störfaktoren. Auch für eine erhöhte PRD wurde bereits ein Zusammenhang mit der Mortalität bei ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie beschrieben [57, 69, 98, 99]. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die PRD Oszillationen mit niedriger Frequenz als Surrogat ventrikulärer Instabilität während der Repolarisation abbildet [69]. Diese Instabilität sei Folge sympathischer Aktivierung im Myokard und folglich könnte eine erhöhte PRD Hinweis auf einen erhöhten Sympathikotonus des Herzens sein [69]. Bauer et al. konnten nachweisen, dass bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie die Mortalität durch eine ICD-Implantation bei Patienten mit erhöhter PRD deutlicher gesenkt werden kann als bei Patienten mit niedriger PRD [99]. Vor dem Hintergrund, dass ein ICD lediglich vor arrhythmiebedingter Mortalität, nicht jedoch vor dem Tod aus anderen Gründen schützt, könnte eine erhöhte PRD ein Prädiktor für das Auftreten maligner Arrhythmien bei Patienten mit Herzinsuffizienz sein [99].

4.4.2 Autonome Dysbalance und Mortalität bei Patienten mit Brugada-Syndrom

Bei Patienten mit Brugada-Syndrom kann eine erhöhte vagale Aktivität festgestellt werden [59]. Ventrikuläre Arrhythmien treten bei Patienten mit Brugada-Syndrom häufig nachts, in den frühen Morgenstunden bzw. im Schlaf auf, also während Phasen vagaler

Dominanz [60]. Daraus abgeleitet ergab sich wenige Jahre nach Erstbeschreibung der Erkrankung die Hypothese, dass bei der Entwicklung ventrikulärer Arrhythmien ein erhöhter Vago- beziehungsweise ein verminderter Sympathikotonus eine tragende Rolle spielen könnte [60].

In einer experimentellen Fall-Kontroll-Studie von Noda et al. konnte durch medikamentöse Erhöhung des Vagotonus eine Augmentation der ST-Streckenhebung bei Patienten mit Typ 1-EKG und nachfolgend in einigen Fällen Kammerflimmern induziert werden, was zu der Annahme führte, dass ein erhöhter Vagotonus für die Brugada-Syndrom-typische EKG-Morphologie und den Pathomechanismus von Kammerflimmern verantwortlich sein könnte [61].

Nakazawa et al. wiesen eine signifikante Erhöhung der HF Komponente der HRV und einen nächtlich verminderten LF/HF Quotienten von Patienten mit Brugada-Syndrom und überlebtem Kammerflimmern im Vergleich zu gesunden Individuen nach [62]. Zudem zeigte sich bei Patienten mit Brugada-Syndrom und überlebtem Kammerflimmern eine niedrigere mittlere und maximale Herzfrequenz als bei Gesunden [62]. Nakazawa et al. interpretierten ihre Ergebnisse als erhöhten Vagotonus und verminderten Sympathikotonus mit signifikanter Rolle für den Pathomechanismus der Entstehung von Kammerflimmern bei Patienten mit Brugada-Syndrom [62].

Calvo et al. bestimmten verschiedene Komponenten der HRV bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom während einer Belastung, einer Kipptischuntersuchung und nachts in Ruhe [63]. Die beste Trennschärfe zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten ergab sich bei nächtlichen Untersuchungen, also während der Phase mit erhöhter vagaler Aktivität, was die Hypothese eines erhöhten Vagotonus bei der Genese von Kammerflimmern bei Patienten mit Brugada-Syndrom unterstützt [63]. Darüber hinaus konnten Calvo et al. in einer anderen Arbeit eine signifikant erhöhte HF Komponente der HRV als Zeichen eines erhöhten Vagotonus bei symptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom im Vergleich zu asymptomatischen feststellen [64].

Tokuyama et al. stellten durch die Messung der Spektralkomponenten der HRV eine verminderte circadiane Variabilität der autonomen Regulation sowie eine insgesamt verminderte HRV bei Patienten mit Brugada-Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe fest [100].

Behar et al. konnten durch die Messung der HRV im Langzeit-EKG unter Belastung und während der Kipptischuntersuchung keinen signifikanten Unterschied zwischen

symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom feststellen [101].

Yoshioka et al. demonstrierten, dass sich Patienten mit Brugada-Syndrom und überlebtem Kammerflimmern sowohl von Patienten mit Brugada-Syndrom ohne überlebtes Kammerflimmern als auch von einer gesunden Kontrollgruppe durch Bestimmung der maximalen Variabilität der T-Wellenamplitude als Indikator einer vermehrten Instabilität der Repolarisierung unterscheiden lassen [102].

Die Auswertung der Schwankungen der T-Welle TWA („T-wave alternans“) wurden ebenfalls von Uchimura-Makita et al. als signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Brugada-Syndrom ohne und mit überlebtem Kammerflimmern festgestellt [103]. Bei Patienten mit überlebtem Kammerflimmern wurden höhere TWA-Werte als Zeichen eines abnormen Ablaufes der Repolarisation mit nächtlicher Häufung der Spitzenwerte gemessen [103].

Sakamoto et al. identifizierten signifikant höhere nächtliche TWA-Werte für Patienten mit Brugada-Syndrom und überlebtem Kammerflimmern oder Synkopen im Vergleich zu asymptomatischen Patienten und der Kontrollgruppe [104]. Darüber hinaus konnte diese Arbeit hohe TWA-Werte auch prospektiv als Prädiktor ventrikulärer Arrhythmien feststellen bei einer Koinzidenz der nächtlichen Häufung höher TWA-Werte und einem nächtlichen Auftreten der ventrikulären Arrhythmien [104].

Bei 27 Patienten unseres Gesamtkollektivs wurden im Rahmen der Ambulanzbesuche ebenfalls ein EKG mit Ableitungen nach Frank aufgezeichnet, um die DC und PRD als Surrogat parasympathischer und sympathischer Aktivität bestimmen zu können. Die Mittelwerte für DC und PRD der 22 Patienten ohne MAE zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den fünf Patienten mit mindestens einem MAE im Laufe ihres Lebens (mittlere DC in der kein-MAE-Gruppe $10,12 \pm 2,31$ ms, mittlere DC in der MAE-Gruppe $9,33 \pm 2,24$ ms; mittlere PRD in der kein-MAE-Gruppe $1,11 \pm 1,70$ deg², mittlere PRD in der MAE-Gruppe $1,14 \pm 1,39$ deg²). Zwar konnte in diesem Kollektiv kein Gruppenunterschied in Bezug auf die autonome Aktivität der Individuen gefunden werden, jedoch fällt insgesamt die hohe mittlere DC von $10,00 \pm 2,28$ ms und die niedrige PRD von $1,12 \pm 1,62$ deg² im Kollektiv als Korrelat einer hohen Parasympathikus- und niedrigen Sympathikusaktivität auf. Der fehlende Gruppenunterschied kann jedoch auch durch die geringen Gruppengrößen bedingt sein. Für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wurden die pathologischen Bereiche für die DC mit $\leq 2,5$ ms und für die PRD $\geq 5,75$ deg² validiert. Unter Berücksichtigung der Limitierung, dass es sich bei dieser Vergleichskohorte nicht um ein gesundes Kollektiv handelt, deuten die Messungen im Kollektiv unserer Spezialambulanz einen hohen Vagotonus bei Patienten

mit Brugada-Syndrom an. Der Fokus sollte zukünftig darauf gelegt werden, flächendeckend bei Patienten mit Brugada-Syndrom Werte für DC und PRD zu bestimmen, um sie in einer großen Kohorte bei Patienten mit und ohne MAE hinsichtlich ihrer Bedeutung zur Risikostratifizierung zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Messung der Herzfrequenzvariabilität und dynamische Veränderungen der T-Welle als Abbild vagaler und sympathischer Modulation der Herzaktivität etabliert haben, wobei in einigen Arbeiten eine sympathische Überaktivität für die Entstehung von Kammerflimmern bei Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese verantwortlich gemacht wird [57, 69, 98, 99]. In den vergangenen Jahren wurden viele Anstrengungen unternommen, diese Verfahren auch zur Identifikation von Hochrisikopatienten mit Brugada-Syndrom einzusetzen [64, 100, 101, 103, 104]. Die Daten und Messmethoden an dieser Stelle sind sehr heterogen. Unumstritten ist, dass bei Patienten mit Brugada-Syndrom eine erhöhte Vagusaktivität vorliegt [64, 100, 101, 103, 104]. Diese Annahme deckt sich mit den Messungen der DC und PRD in dem Kollektiv unserer Spezialambulanz. Im Gegensatz zu anderen Kardiomyopathien, bei denen meist ein erhöhter Sympathikotonus mit der Entstehung von Kammerflimmern assoziiert ist, scheint beim Brugada-Syndrom ein erhöhter Vagotonus modulierend für die Entstehung von Kammerflimmern zu sein [60, 64, 100, 101, 103, 104]. Dieser Effekt ließ sich nicht zuletzt auch aufgrund der geringen Gruppengröße in unserem Kollektiv nicht nachvollziehen.

4.5 Fazit

Eingliedernd in den aktuellen Konsensus zur Untersuchung der Krankheitsentität ergänzt diese Arbeit eine sehr detaillierte, retrospektive Beschreibung von 82 Patienten eines Zentrums mit Brugada-Syndrom. Besonders ist das lange Follow-Up von im Mittel 106 ± 73 Monaten bei den 62 regelhaft durch unsere Spezialambulanz betreuten Patienten. Die Eventrate (maligne ventrikulären Arrhythmien und plötzlicher Herztod) über diesen Beobachtungszeitraum war mit 17,7% (11 von 62 Patienten) hoch. Dies entspricht einer jährlichen Eventrate von 2,0%. Differenziert man nach Symptomatik bei Diagnosestellung, ergibt sich für unser Kollektiv bei a- oder oligosymptomatischen Patienten eine jährliche Eventrate von 0,6%, für Patienten mit vermuteten arrhythmogenen Synkopen von 1,6% und für Patienten mit bereits aufgetretenen malignen ventrikulären Arrhythmien oder plötzlichem Herztod von 7,2%.

In diesem Kollektiv wurden mögliche Prädiktoren für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien untersucht. Patienten mit bereits überlebtem plötzlichem Herztod oder ventrikulären Arrhythmien wiesen hierbei das höchste Risiko auf, erneut eine maligne ventrikuläre Arrhythmie zu erleiden ($p < 0,01$). Signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer malignen ventrikulären Arrhythmie oder eines plötzlichen Herztodes waren außerdem die Dokumentation nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien ($p < 0,01$), der Diagnosemodus mit einem erhöhten Risiko für Patienten, die bei Diagnosestellung bereits eine Symptomatik aufwiesen ($p < 0,05$) und der Status als ICD-Träger ($p < 0,05$).

Eine Risikostratifizierung für die bei Diagnosestellung asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten zur klaren Abgrenzung arrhythmiegefährdeter Patienten war auch in diesem Kollektiv nicht möglich. Die externe Validierung des BRUGADA-RISK Scores gelang in unserem Kollektiv unter Berücksichtigung der Limitation durch viele Missings zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, geringer Eventrate sowie der Anwendung auf ein retrospektiv ausgewertetes Kollektiv bei ursprünglich prospektiver Erhebung in der Originalpublikation nicht [12].

Das lange Follow-Up unserer Patienten stellte eine hohe Rate sowohl an adäquaten als auch an inadäquaten ICD-Interventionen heraus. 90% der Patienten, die im Laufe ihres Lebens mindestens einen inadäquaten Schock erlitten, gehörten zum Kollektiv der Patienten, die bei Implantation aus heutiger Sicht beziehungsweise nach aktueller Leitlinie keine klare ICD-Indikation im Sinne eines bereits überlebten MAEs hatten. Am höchsten war in unserem Kollektiv die Rate an inadäquaten Schocks für Patienten ohne arrhythmogene Synkopen oder überlebten plötzlichen Herztod bei Diagnosestellung (43,8%) gegenüber Patienten mit arrhythmogenen Synkopen (18,2%) und Patienten mit bereits überlebtem plötzlichem Herztod bei Diagnosestellung (11,1%). Demgegenüber stehen adäquate ICD-Therapien bei 55,5% der Patienten mit bereits überlebtem plötzlichem Herztod bei Diagnosestellung, aber auch jeweils bei 18,2% der Patienten mit arrhythmogenen Synkopen und 18,8% der Patienten ohne Synkopen und plötzlichem Herztod. Diese Zahlen unterstreichen eine relevante Rate an Device-Komplikationen bei Patienten, die nach aktueller Leitlinie keine ICD-Indikation haben. Gleichzeitig wird jedoch betont, dass bei langem Follow-Up potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien quantitativ auch bei Patienten mit primär niedrigem Risiko deutlich zunehmen und für einen großen Teil der Patienten relevant werden. Durch diesen Konflikt wird das Dilemma der Entscheidung über eine ICD-Implantation akzentuiert.

Zusammenfassend mangelt es 30 Jahre nach Erstbeschreibung der Erkrankung weiter an einer klinisch umsetzbaren, nicht-invasiven und extern validierten Risikostratifizierung für primär asymptomatische Patienten mit Brugada-Syndrom. Diese Arbeit stellt eine der

detailliertesten und längsten Follow-Ups von Patienten mit Brugada-Syndrom dar. Dadurch kann zu einem besseren Krankheitsverständnis beigetragen werden. Während sich PRD und DC zur Risikostratifizierung bei anderen Kardiomyopathien bereits etabliert haben, kommen diese Parameter beim Brugada-Syndrom bisher nicht regelhaft zum Einsatz [13, 14]. Zukünftige und nach Möglichkeit im Rahmen von multizentrischen Studien zu untersuchende große Kollektive müssen den Wert der vorhandenen Risikostratifizierungstools belegen und können dazu dienen, die DC und PRD flächendeckend zu erheben, um den prädiktiven Wert dieser beiden neuen Parameter bei Patienten mit Brugada-Syndrom zu prüfen.

Danksagung

„Der Mensch für sich allein vermag gar wenig und ist ein verlassener Robinson: nur in der Gemeinschaft mit den andern ist und vermag er viel.“

Arthur Schopenhauer

An dieser Stelle möchte ich all denen von Herzen danken, die mich und diese Arbeit auf dem Weg begleitet haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuern PD Dr. Sebastian Clauß, Prof. Dr. Stefan Kääb, Prof. Dr. Hans Roland Dürr und Dr. Philipp Tomsits für die enge Zusammenarbeit, intensive Gespräche und die nicht endende Unterstützung.

Ich danke auch meinen Großeltern, die mich von Anfang an bei dem Projekt begleitet haben.

Danke, Alessa, für die unzähligen Telefonate und Gespräche über Statistik.

Danke, Christoph, für den technischen Support, wenn ich mal wieder nicht weiterwusste.

Danke, Peter und Stephan, mein „back office“, für die Unterstützung auf jede erdenkliche Weise.

Literaturverzeichnis

1. Watanabe, H. and T. Minamino, *Genetics of Brugada syndrome*. J Hum Genet, 2016. **61**(1): p. 57-60.
2. Ackerman, M.J., et al., *HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)*. Heart Rhythm, 2011. **8**(8): p. 1308-39.
3. Al-Khatib, S.M., et al., *2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. Heart Rhythm, 2018. **15**(10): p. e190-e252.
4. Priori, S.G., et al., *Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes*. Heart Rhythm, 2013. **10**(12): p. e85-108.
5. Priori, S.G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*. Europace, 2015. **17**(11): p. 1601-87.
6. Sacher, F., et al., *Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study*. Circulation, 2006. **114**(22): p. 2317-24.
7. Sacher, F., et al., *Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2*. Circulation, 2013. **128**(16): p. 1739-47.
8. 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.
9. Probst, V., et al., *Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry*. Circulation, 2010. **121**(5): p. 635-43.
10. Priori, S.G., et al., *Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(1): p. 37-45.
11. Letsas, K.P., et al., *Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: A systematic review*. Pacing Clin Electrophysiol, 2017. **40**(12): p. 1332-1345.
12. Honarbakhsh, S., et al., *A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK)*. JACC Clin Electrophysiol, 2021. **7**(2): p. 210-222.
13. Rubart, M. and D.P. Zipes, *Mechanisms of sudden cardiac death*. J Clin Invest, 2005. **115**(9): p. 2305-15.
14. Rizas, K., *Neue Ansätze zur Risikostratifizierung und Verbesserung der Therapie bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und struktureller Herzerkrankung*. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Innere Medizin der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2017.
15. Kumar, A., et al., *Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management*. Rev Cardiovasc Med, 2021. **22**(1): p. 147-158.
16. Magi, S., et al., *Sudden cardiac death: focus on the genetics of channelopathies and cardiomyopathies*. J Biomed Sci, 2017. **24**(1): p. 56.
17. Cronk, L.B., et al., *Novel mechanism for sudden infant death syndrome: persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3*. Heart Rhythm, 2007. **4**(2): p. 161-6.
18. Quan, X.Q., et al., *A meta-analytic review of prevalence for Brugada ECG patterns and the risk for death*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(50): p. e5643.

19. Brugada, J., et al., *Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(9): p. 1046-1059.
20. Eckardt, L., [*Brugada syndrome : Risk stratification and prevention of sudden cardiac death*]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2020. **31**(1): p. 39-47.
21. Antzelevitch, C., et al., *J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge*. J Arrhythm, 2016. **32**(5): p. 315-339.
22. Zeppenfeld, K., et al., *2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. Eur Heart J, 2022. **43**(40): p. 3997-4126.
23. Nagase, S., et al., *Electroanatomical correlation of repolarization abnormalities in Brugada syndrome: detection of type 1 electrocardiogram in the right ventricular outflow tract*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(25): p. 2143-5.
24. Vutthikraivit, W., et al., *Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Acta Cardiol Sin, 2018. **34**(3): p. 267-277.
25. Minier, M., et al., *Age at diagnosis of Brugada syndrome: Influence on clinical characteristics and risk of arrhythmia*. Heart Rhythm, 2020. **17**(5 Pt A): p. 743-749.
26. Hermida, J.S., et al., *Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population*. Am J Cardiol, 2000. **86**(1): p. 91-4.
27. Campuzano, O., R. Brugada, and A. Iglesias, *Genetics of Brugada syndrome*. Curr Opin Cardiol, 2010. **25**(3): p. 210-5.
28. Kapplinger, J.D., et al., *An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing*. Heart Rhythm, 2010. **7**(1): p. 33-46.
29. Probst, V., et al., *SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome*. Circ Cardiovasc Genet, 2009. **2**(6): p. 552-7.
30. Park, D.S., et al., *Genetically engineered SCN5A mutant pig hearts exhibit conduction defects and arrhythmias*. J Clin Invest, 2015. **125**(1): p. 403-12.
31. Adler, A., et al., *Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing*. Heart Rhythm, 2016. **13**(1): p. 299-310.
32. Catalano, O., et al., *Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities*. Eur Heart J, 2009. **30**(18): p. 2241-8.
33. Watanabe, A., et al., *Open chest epicardial mapping in an asymptomatic patient with Brugada syndrome*. HeartRhythm Case Rep, 2019. **5**(10): p. 501-504.
34. Pappone, C., et al., *Electrical Substrate Elimination in 135 Consecutive Patients With Brugada Syndrome*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2017. **10**(5): p. e005053.
35. Nademanee, K., et al., *Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium*. Circulation, 2011. **123**(12): p. 1270-9.
36. Raju, H., et al., *Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(23): p. 2340-5.
37. NHCPs, S.a.L.C.b. *Ventricular Fibrillation and Pulseless Ventricular Tachycardia*. 2022 03/2022 [cited 2022 13.02.2022].
38. Postema PG, W.C., Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, Priori SG, Tan HL, Hiraoka M, Brugada J, Wilde AA. *Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations and an up-to-date website*. 2009 [cited 2022 11.03.2022]; BrugadaDrugs].
39. Sieira, J., et al., *Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015. **8**(5): p. 1144-50.
40. Casado-Arroyo, R., et al., *Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(6): p. 614-623.
41. Sieira, J., et al., *A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome*. Eur Heart J, 2017. **38**(22): p. 1756-1763.
42. Antzelevitch, C., *The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**(2): p. 268-72.
43. Viskin, S., et al., *Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry*. Heart Rhythm, 2009. **6**(3): p. 401-4.
44. Hermida, J.S., et al., *Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1853-60.

45. Belhassen, B., et al., *Management of Brugada Syndrome: Thirty-Three-Year Experience Using Electrophysiologically Guided Therapy With Class 1A Antiarrhythmic Drugs*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015. **8**(6): p. 1393-402.
46. Pappone, C., et al., *Assessing the Malignant Ventricular Arrhythmic Substrate in Patients With Brugada Syndrome*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **71**(15): p. 1631-1646.
47. Letsas, K.P., et al., *Right ventricular outflow tract electroanatomical abnormalities in asymptomatic and high-risk symptomatic patients with Brugada syndrome: Evidence for a new risk stratification tool?* *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021. **32**(11): p. 2997-3007.
48. Olde Nordkamp, L.R., et al., *Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications*. *Heart Rhythm*, 2016. **13**(2): p. 443-54.
49. Kolb, C., *[Inappropriate ICD therapies: All problems solved with MADIT-RIT?]*. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2015. **26**(2): p. 111-5.
50. Schaarschmidt, C. and C. Kolb, *[Optimisation of subcutaneous defibrillator programming after inappropriate shocks due to new onset of right bundle branch block]*. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2016. **27**(4): p. 399-403.
51. Rosso, R., et al., *Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU)*. *Isr Med Assoc J*, 2008. **10**(6): p. 435-9.
52. Brugada, P., J. Brugada, and R. Brugada, *When our best is not enough: the death of a teenager with Brugada syndrome*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. **20**(1): p. 108-9.
53. Bogeholz, N., et al., *Spotlight on S-ICD therapy: 10 years of clinical experience and innovation*. *Europace*, 2019. **21**(7): p. 1001-1012.
54. Rudic, B., et al., *Low Prevalence of Inappropriate Shocks in Patients With Inherited Arrhythmia Syndromes With the Subcutaneous Implantable Defibrillator Single Center Experience and Long-Term Follow-Up*. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(10).
55. Andorin, A., et al., *The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk*. *Heart Rhythm*, 2017. **14**(8): p. 1147-1154.
56. Huikuri, H.V. and P.K. Stein, *Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013. **56**(2): p. 153-9.
57. Boas, R., et al., *Periodic Repolarization Dynamics Identifies ICD Responders in Nonischemic Cardiomyopathy: A DANISH Substudy*. *Circulation*, 2022. **145**(10): p. 754-764.
58. Pacing, T.F.o.t.E.S.o.C.t.N.A.S.o. and Electrophysiology, *Heart Rate Variability; Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use*. *Circulation*, 1996. **93**(5): p. 1043-1065.
59. Letsas, K.P., et al., *Neurally mediated susceptibility in individuals with Brugada-type ECG pattern*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008. **31**(4): p. 418-21.
60. Matsuo, K., et al., *The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome*. *Eur Heart J*, 1999. **20**(6): p. 465-70.
61. Noda, T., et al., *ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(10): p. 1841-7.
62. Nakazawa, K., et al., *Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome*. *Circ J*, 2003. **67**(6): p. 511-4.
63. Mireia Calvo¹, V.L.R., Daniel Romero¹, Nathalie B´ehar², Pedro Gomis³, Philippe Mabo², and A. Hern´andez², *Multivariate Classification of Brugada Syndrome Patients Based on the Autonomic Response During Sleep, Exercise and Head-up Tilt Testing*. *Computing in Cardiology*, 2019. **Vol 46**: p. 1-4.
64. Calvo, M., et al., *Multivariate classification of Brugada syndrome patients based on autonomic response to exercise testing*. *PLoS One*, 2018. **13**(5): p. e0197367.
65. Delise, P., et al., *Event rates and risk factors in patients with Brugada syndrome and no prior cardiac arrest: a cumulative analysis of the largest available studies distinguishing ICD-recorded fast ventricular arrhythmias and sudden death*. *Heart Rhythm*, 2014. **11**(2): p. 252-8.
66. Kawada, S., et al., *Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients*. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018. **4**(6): p. 724-730.
67. Probst, V., et al., *Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(17): p. 1687-1695.

68. Chow, J.J., et al., *A Multicenter External Validation of a Score Model to Predict Risk of Events in Patients With Brugada Syndrome*. *Am J Cardiol*, 2021. **160**: p. 53-59.
69. Rizas, K.D., et al., *Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction*. *J Clin Invest*, 2014. **124**(4): p. 1770-80.
70. (MVZ), Z.f.H.u.L. 2022 [cited 2022 17.06.2022]; <https://www.medizinische-genetik.de/diagnostik/humangenetik/erkrankungen/syndrome/herzerkrankungen/brugada-a-syndrom>].
71. Calo, L., et al., *A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome: The S-Wave in Lead I*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(12): p. 1427-1440.
72. Okamura, H., et al., *Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest - prognostic value of combined risk factors*. *Circ J*, 2015. **79**(2): p. 310-7.
73. Sacher, F., et al., *Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome*. *Heart Rhythm*, 2012. **9**(8): p. 1272-9.
74. Take, Y., et al., *Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome*. *Heart Rhythm*, 2012. **9**(5): p. 752-9.
75. Subramanian, M., et al., *A novel prediction model for risk stratification in patients with a type 1 Brugada ECG pattern*. *J Electrocardiol*, 2019. **55**: p. 65-71.
76. Gonzalez Corcia, M.C., et al., *Brugada syndrome in the young: an assessment of risk factors predicting future events*. *Europace*, 2017. **19**(11): p. 1864-1873.
77. Rollin, A., et al., *Prevalence, characteristics, and prognosis role of type 1 ST elevation in the peripheral ECG leads in patients with Brugada syndrome*. *Heart Rhythm*, 2013. **10**(7): p. 1012-8.
78. Delise, P., et al., *Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(2): p. 169-76.
79. Yamagata, K., et al., *Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry*. *Circulation*, 2017. **135**(23): p. 2255-2270.
80. Paul, M., et al., *Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(17): p. 2126-33.
81. Sarkozy, A., et al., *Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(3): p. 334-44.
82. Kusano, K.F., et al., *Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(12): p. 1169-75.
83. Giustetto, C., et al., *Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis*. *Heart Rhythm*, 2014. **11**(2): p. 259-65.
84. Sommariva, E., et al., *Genetics can contribute to the prognosis of Brugada syndrome: a pilot model for risk stratification*. *Eur J Hum Genet*, 2013. **21**(9): p. 911-7.
85. Kamakura, S., et al., *Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. **2**(5): p. 495-503.
86. Belhassen, B. and Y. Michowitz, *Arrhythmic risk stratification by programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome: the end of the debate?* *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015. **8**(4): p. 757-9.
87. Letsas, K.P., et al., *Meta-Analysis on Risk Stratification of Asymptomatic Individuals With the Brugada Phenotype*. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(1): p. 98-103.
88. Brugada, P., et al., *Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001. **12**(9): p. 1004-7.
89. Sroubek, J., et al., *Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis*. *Circulation*, 2016. **133**(7): p. 622-30.
90. Osaka, Y., et al., *Fragmented QRS on far-field intracardiac electrograms as a predictor of arrhythmic events*. *J Arrhythm*, 2021. **37**(5): p. 1156-1161.
91. Das, M.K., et al., *Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008. **1**(4): p. 258-68.
92. Morita, H., et al., *Distribution and Prognostic Significance of Fragmented QRS in Patients With Brugada Syndrome*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017. **10**(3).
93. Babai Bigi, M.A., A. Aslani, and S. Shahrzad, *aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome*. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(8): p. 1009-12.

94. Takagi, M., et al., *The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan*. Heart Rhythm, 2013. **10**(4): p. 533-9.
95. Kawata, H., et al., *Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation*. Heart Rhythm, 2013. **10**(8): p. 1161-8.
96. Pranata, R., et al., *Association between PR Interval, First-degree atrioventricular block and major arrhythmic events in patients with Brugada syndrome - Systematic review and meta-analysis*. J Arrhythm, 2019. **35**(4): p. 584-590.
97. Yang, Y., et al., *Male Patients With Dilated Cardiomyopathy Exhibiting a Higher Heart Rate Acceleration Capacity or a Lower Deceleration Capacity Are at Higher Risk of Cardiac Death*. Front Physiol, 2018. **9**: p. 1774.
98. Palacios, S., et al., *Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 20546.
99. Bauer, A., et al., *Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multicentre cohort study*. Lancet, 2019. **394**(10206): p. 1344-1351.
100. Tokuyama, T., et al., *Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation*. J Cardiol, 2014. **64**(2): p. 133-8.
101. Behar, N., et al., *Heart rate variability and repolarization characteristics in symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome*. Europace, 2017. **19**(10): p. 1730-1736.
102. Yoshioka, K., et al., *Identification of high-risk Brugada syndrome patients by combined analysis of late potential and T-wave amplitude variability on ambulatory electrocardiograms*. Circ J, 2013. **77**(3): p. 610-8.
103. Uchimura-Makita, Y., et al., *Time-domain T-wave alternans is strongly associated with a history of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014. **25**(9): p. 1021-1027.
104. Sakamoto, S., et al., *The utility of T-wave alternans during the morning in the summer for the risk stratification of patients with Brugada syndrome*. Heart Vessels, 2017. **32**(3): p. 341-351.

Publikationen

- 10/2018 „Erfahrungen mit der Behandlung in der Atemnot-Ambulanz: eine Mixed-Methods Studie“; Schunk et al.; 17. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF). Berlin, 10.-12.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018.
- 10/2020 „Effectiveness of a breathlessness service for patients suffering from breathlessness in advanced disease: pragmatic fast-track randomized controlled trial“; Schunk et al.; European Respiratory Society vol. 56 no. suppl 64; 2020.

Anhang

Tabelle 32 - beschriebene genetische Mutationen des Kollektivs

Mutation	Gen	Effekt	Bezug zu BrS
c.1349 C>T; p.T450Ile, Exon 14, CaCNB2b-Gen, heterozygot*	CaCNB2b-Gen	Missense-Mutation am C-terminalen Ende durch Substitution von Threonin durch Isoleucin	Variante unklarer Signifikanz, jedoch vereinzelt bei BrS vorbeschrieben (Burashnikov et al. 2010; Risgaard et al. 2013)
Punktmutation c.2944T>C; Cys982Arg, Exon 17, SCN5A-Gen, heterozygot	SCN5A-Gen	Aminosäuresubstitution von Cystein nach Arginin in Aminosäureposition 982 in der Verbindungsregion zwischen den Domänen S6/DII und S1/DIII des SCN5A-Proteins	Bei Patienten mit plötzlichem Herztod vorbeschriebene Mutation (Hofman-Bang et al. 2006, Clin Genet 69: 504), vereinbar mit BrS
kein Nachweis einer SCN5A-Gen-Mutation, jedoch seltene Variante CCC -> CCT (Pro348Pro, Exon 9), heterozygot	--	Nachgewiesene Variante führt zu keiner Aminosäuresubstitution	Höchstwahrscheinlich nicht ursächlich für den Phänotyp
NM_000719.6: c.4322C>T, p.Thr1441Met, Exon 35, CACNA1C-Gen, heterozygot	CACNA1C-Gen	Substitution von Threonin durch Methionin an Aminosäureposition 1441 im extrazellulären Linker der helikalen Transmembrandomänen S5-IV und S6-IV des CACNA1C-Proteins	Variante unklarer Signifikanz
NM_000719.6: c.6040G>A, p.Val2014Ile, CACNA1C-Gen, heterozygot	CACNA1C-Gen	Substitution von Valin durch Isoleucin an Aminosäureposition 2014 im cytoplasmatischen, carboxy-terminalen Bereich des CACNA1C-Proteins	Variante unklarer Signifikanz
1. Pathogene Variante im SCN5A-Gen, NM_198056:c.1066G>A, p.Asp356Asn, heterozygot; 2. Variante unklarer Signifikanz im SCN5A-Gen, NM_198056:c.142G>A, p.Glu48Lys, heterozygot	SCN5A-Gen	1. Substitution von Asparaginsäure durch Asparagin an Aminosäureposition 356 im konservierten Bereich der extrazellulären S5-S6-I Schleife des SCN5A-Natriumkanals, funktioneller Verlust des betroffenen SCN5A-Allels (Makiyama et al. 2005, J Am Coll Cardiol 46:210) 2. Substitution von Glutaminsäure durch Lysin an Aminosäureposition 48 im zytoplasmatischen, N-terminalen Bereich des SCN5A-Natriumkanals	1. Vorbeschriebene pathogene Variante (Makiyama et al. 2016, J Am Coll Cardiol 46:210; Hedley et al. 2009, Hum Mutat 30: 1256) 2. Potenziell pathogene Variante unklarer Signifikanz

Punktmutation c.4389G>A, p.Asn1463Lys, Exon 25, SCN5A-Gen, heterozygot	SCN5A-Gen	Aminosäuresubstitution von Asparagin durch Lysin in Aminosäureposition 1463 in der Transmembran-Domäne S6/DIII des SCN5A-Proteins	Noch nicht beschriebene Mutation, jedoch wahrscheinlich ursächlich für ein familiäres Arrhythmiesyndrom
Punktmutation c.4912C>T (Arg1638Stop, Exon 28, SCN5A-Gen), heterozygot	SCN5A-Gen	Austausch eines Cytosins an der Nukleotidposition 4912 durch Thymin, Arginin wird an Aminosäureposition 1638 durch ein translationales Stopcodon ersetzt, vermutlich vorzeitiger Abbruch der Proteinbiosynthese mit Ausfall eines Allels	Vorbeschrieben bei BrS (Meregalli et al. 2006, J Cardiovasc Electrophysiol 17:857)
Punktmutation c.659C>T, p. Thr220Ile, Exon 6, SCN5A-Gen, heterozygot	SCN5A-Gen	Substitution von Threonin durch Isoleucin in Aminosäureposition 220 des SCN5A-Proteins, milde loss of function-Mutation	vereinbar mit BrS
1. Punktmutation c.3716T>C, p.Leu1239Pro, Exon 21, SCN5A-Gen, heterozygot; 2. Punktmutation c.659C>T, p. Thr220Ile, Exon 6, SCN5A-Gen, heterozygot	SCN5A-Gen	1. Substitution von Leucin durch Prolin in Aminosäureposition 1239 in der funktionell bedeutenden Transmembran S2 der Domäne III des SCN5A-Proteins 2. Substitution von Threonin durch Isoleucin in Aminosäureposition 220 des SCN5A-Proteins, milde loss of function-Mutation	1. Ursächlicher Bezug zu BrS vorbeschrieben (Kapplinger et al. 2010, Heart Rhythm 7: 33) 2. vereinbar mit BrS (Gui et. Al. 2010, PLOS ONE 5: e10985)
Punktmutation c.664C>T (Arg222Stop, Exon 6, SCN5A-Gen), heterozygot	SCN5A-Gen	Austausch eines Cytosins durch Thymin in Nukleotidposition 664, Ersetzen von Arginin an Aminosäureposition 222 durch ein translationales Stopcodon mit vorzeitigem Abbruch der Proteinsynthese	Noch nicht bekannte Mutation, jedoch vergleichbar mit vielfach vorbeschriebenen Mutationen mit Bezug zu BrS
Punktmutation CGC -> CTC (Arg878Leu, Exon 16, SCN5A-Gen), heterozygot	SCN5A-Gen	Austausch von Arginin gegen Leucin an Aminosäureposition 878, lokalisiert in der intrazellulären porenbildenden Region zwischen den Transmembransegmenten 5 und 6 der Domäne II	Vorbeschriebene Mutation (Stefan Schäfer: 2007)
Punktmutation CGT -> CAT (Arg2012His, Exon 28, SCN5A-Gen), heterozygot	SCN5A-Gen	Aminosäuresubstitution von Arginin durch Histidin im intrazellulären Anteil am C-terminalen Ende des SCN5A-Proteins	Nicht vorbeschrieben, jedoch vereinbar mit BrS
Punktmutation TGC -> CGC (Cys373Arg, Exon 9, SCN5A-Gen), heterozygot	SCN5A-Gen	Aminosäureaustausch von Cystein nach Arginin im Codon 373 codierend für extrazelluläre Region S5-S6 der Domäne I des SCN5A-Proteins	Nicht vorbeschriebene Mutation

Punktmutation TTC -> TAC (Phe816Tyr, Exon 16, SCN5A-Gen), heterozygot	SCN5A-Gen	Substitution von Phenylalanin durch Tyrosin in Codon 816 innerhalb der Domäne II des SCN5A-Proteins	Vorbeschrieben mit Bezug zu Long QT und BrS (Schumacher and Sauer 1999: Genetics of Cardiopathies)
1. c.4895G>A, p.(Arg1632His), SCN5A-Gen, heterozygot 2. c.1673A>G, p.(His558Arg), SCN5A-Gen, heterozygot*	SCN5A-Gen	1. Substitution von Arginin durch Histidin an Aminosäureposition 1632 2. Substitution von Histidin durch Arginin an Aminosäureposition 558	Aufgrund des Vorliegens in cis-Stellung beider Varianten wahrscheinlich für BrS ursächliche Mutation
Spleissakzeptormutation IVS6G>A (Intron 6, SCN5A-Gen), heterozygot	SCN5A-Gen	Substitution des zu 100% konservierten Guanins an Position-1 im Spleissakzeptor von Intron 6 durch Adenin, höchstwahrscheinlich aberrantes Spleissen der mRNA und Einbau eines vorzeitigen Stopcodons bei der Proteinbiosynthese	Noch nicht beschriebene Mutation, jedoch vereinbar mit BrS
1. Wahrscheinlich pathogene Variante: c.976T>C, p.Cys326Arg, Exon 8, SCN5A-Gen, heterozygot 2. Wahrscheinlich benigne Variante: c.6010T>A, p.Phe2004Ile, Exon 28, SCN5A-Gen, heterozygot	SCN5A-Gen	1. Missense-Mutation durch Substitution von Cystein durch Arginin in Aminosäureposition 326 2. Missense-Mutation durch Substitution von Phenylalanin durch Isoleucin in Aminosäureposition 2004	1. wahrscheinlich pathogene Variante 2. wahrscheinlich benigne Variante



Recorded Items in Patients with Familial Arrhythmia Syndromes

Patient-ID: _____

General

Diagnosis	<input type="checkbox"/> LQTS, type:	<input type="checkbox"/> Brugada Syndrome	<input type="checkbox"/> CPVT	<input type="checkbox"/> idiopathic VF	<input type="checkbox"/> ACM	<input type="checkbox"/> other:	<input type="checkbox"/> confirmed	<input type="checkbox"/> suspected					
Date of inclusion (dd/mm/yyyy)	Comments												
Age at inclusion (years)													
Body height (cm)													
Body weight (kg)													
Sex								<input type="checkbox"/> Male	<input type="checkbox"/> Female	<input type="checkbox"/> Other			
Race								<input type="checkbox"/> Caucasian	<input type="checkbox"/> Asian	<input type="checkbox"/> Hispanic			
	<input type="checkbox"/> African-American	<input type="checkbox"/> other:											

Cardiovascular risk factors

Arterial hypertension	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	Comments		
Dyslipidemia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes			
smoking	<input type="checkbox"/> never	<input type="checkbox"/> quitted			<input type="checkbox"/> active
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Type 1			<input type="checkbox"/> Type 2
	<input type="checkbox"/> Type 3	<input type="checkbox"/> Type 4	Age at diagnosis (years):		

Concomittant diseases

Arrhythmias	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> AF	<input type="checkbox"/> atrial flutter	<input type="checkbox"/> other:	age at diagnosis (years):	
	if AF: <input type="checkbox"/> paroxysmal		<input type="checkbox"/> persistent	<input type="checkbox"/> permanent		
Coronary artery disease	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	Other heart diseases	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes:	
Peripheral artery disease	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes:	Substance abuse	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Alcohol	<input type="checkbox"/> Other
Kidney disease	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes:	Comments			
Liver disease	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes:				
Neurological disease	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes:				
Malignant disease	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes:				
Other diseases	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes:				



Recorded Items in Patients with Familial Arrhythmia Syndromes

Patient-ID: _____

Family history

<p>Family history of sudden cardiac death</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Unexplained SCD <40 years in first- or second-degree relative and negative autopsy</p> <p><input type="checkbox"/> suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada-Syndrome aggravating drugs) in first- or second degree relative</p> <p><input type="checkbox"/> other:</p>	<p>Comments</p>
<p>Family history of Brugada-Syndrome</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p>	
<p>Family history of other arrhythmias/arrhythmia syndromes</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p>	
<p>Family history of other cardiovascular diseases</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p>	

Family tree (Indexpatient + 2 previous generations + all following generations)

male couple intermarriage Index patient
 female siblings deceased



Recorded Items in Patients with Familial Arrhythmia Syndromes

Patient-ID: _____

Course of disease

Date of diagnosis (dd/mm/yyyy):		Age at first manifestation (years):		Follow-Up period (months):	
Indication for clinical investigation		<input type="checkbox"/> Incidental	<input type="checkbox"/> symptoms	Comments	
		<input type="checkbox"/> family screening	<input type="checkbox"/> unknown		
Symptoms	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Palpitations	<input type="checkbox"/> Presyncope, date (dd/mm/yyyy):		
	<input type="checkbox"/> Syncope, arrhythmogenic	<input type="checkbox"/> Syncope, not arrhythmogenic	<input type="checkbox"/> Syncope, unknown Date (dd/mm/yyyy):		
	<input type="checkbox"/> Epilepsy	<input type="checkbox"/> Nocturnal agonal respirations	<input type="checkbox"/> Other:		
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome	<input type="checkbox"/> Supraventricular capture beats	<input type="checkbox"/> Ventricular capture beats	<input type="checkbox"/> Atrial fibrillation	
	<input type="checkbox"/> Atrial flutter	<input type="checkbox"/> Asystoly	<input type="checkbox"/> VF	<input type="checkbox"/> Torsades	
	<input type="checkbox"/> sustained VT	<input type="checkbox"/> non-sustained VT	<input type="checkbox"/> Other:		
Resuscitation	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes (dd/mm/yyyy):	initial rhythm:		
Death	Date (dd/mm/yyyy):		Cause of death:		

Current therapy

Medication	Antiarrhythmic drugs	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes:	Beta blockers	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	Comments
	Calcium channel blockers	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	ACE inhibitors	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	
	AT1 receptor blockers	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	Entresto (Sacubitril + Valsartan)	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	
	SGLT2-inhibitors	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	Aldosterone antagonists	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	
	Other drugs	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes:				
Implanted Device	Type of device	<input type="checkbox"/> Eventrecorder	<input type="checkbox"/> pacemaker	<input type="checkbox"/> ICD	<input type="checkbox"/> siCD		
		<input type="checkbox"/> CRT-P	<input type="checkbox"/> CRT-D	<input type="checkbox"/> life vest			
		<input type="checkbox"/> other:		Date of implantation (dd/mm/yyyy):			
	ICD therapies	<input type="checkbox"/> appropriate	<input type="checkbox"/> inappropriate	<input type="checkbox"/> ATP	<input type="checkbox"/> shock		
	date (dd/mm/yyyy):						
Reason for appropriate therapy	<input type="checkbox"/> VF	<input type="checkbox"/> VT	<input type="checkbox"/> other:				
Reason for inappropriate therapy	<input type="checkbox"/> T-wave-oversensing	<input type="checkbox"/> SVT	<input type="checkbox"/> lead failure	<input type="checkbox"/> other:			



Recorded Items in Patients with Familial Arrhythmia Syndromes

Patient-ID: _____

Genetic assessment

performed	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes, date (dd/mm/yyyy):		Comments
Type of study	<input type="checkbox"/> single gene	<input type="checkbox"/> whole exome sequencing	<input type="checkbox"/> other:	
	<input type="checkbox"/> gene panel	<input type="checkbox"/> whole genome sequencing		
Result	gene:	mutation:		
	SCN5a mutation:	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	
Disease associated variant	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> pathogenic	<input type="checkbox"/> probably pathogenic	
	<input type="checkbox"/> uncertain	<input type="checkbox"/> other:		

ECG

Date (dd/mm/yyyy):		Comments		
Heart rate (bpm):	PR duration (ms)			
QRS duration (ms)	QT duration (ms)			
Rhythm	<input type="checkbox"/> Sinus rhythm	<input type="checkbox"/> AF	<input type="checkbox"/> typical Atrial Flutter	<input type="checkbox"/> Junctional rhythm
	<input type="checkbox"/> ventricular rhythm	<input type="checkbox"/> atrial pacing	<input type="checkbox"/> ventricular pacing	
	<input type="checkbox"/> biventricular pacing	<input type="checkbox"/> other:		
AV Block	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> AV Block I°	Bundle Branch Block	<input type="checkbox"/> no
	<input type="checkbox"/> AV Block II° type 1	<input type="checkbox"/> AV Block II° type 2		<input type="checkbox"/> RBBB
	<input type="checkbox"/> AV Block III°			<input type="checkbox"/> LBBB
			<input type="checkbox"/> Left anterior fascicular block	<input type="checkbox"/> left posterior fascicular block
Other	<input type="checkbox"/> QRS fragmentation, in lead(s):		Abnormal late repolarisation	<input type="checkbox"/> no
	<input type="checkbox"/> Epsilon wave, in lead(s):		<input type="checkbox"/> ST abnormality	<input type="checkbox"/> T wave abnormality
	<input type="checkbox"/> Augmented vector right sign		Early repolarization	<input type="checkbox"/> no
	<input type="checkbox"/> S-wave in V1		<input type="checkbox"/> Elevated J-Point with ascending ST	<input type="checkbox"/> Slurred notch
	<input type="checkbox"/> S-wave in Einthoven I (≥ 0,1mV and/or ≥ 40ms)		Spontaneous arrhythmia	<input type="checkbox"/> no
	<input type="checkbox"/> Early repolarization in peripheral leads		<input type="checkbox"/> yes:	<input type="checkbox"/> J-wave
Brugada ECG	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> Type I "coved"	<input type="checkbox"/> Type II "saddleback"	<input type="checkbox"/> Type III
	<input type="checkbox"/> Spontaneous	<input type="checkbox"/> Fever induced	<input type="checkbox"/> drug induced (Ajmalin)	<input type="checkbox"/> drug induced (Flecainid)
			<input type="checkbox"/> Type I "coved" in peripheral leads	<input type="checkbox"/> drug induced (other)



Recorded Items in Patients with Familial Arrhythmia Syndromes

Patient-ID: _____

V1-V3 in 2nd ICR	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	Unmasking of ST-abnormality	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes
ECG in Frank configuration	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes, date (dd/mm/yyyy):		findings:	

Echocardiography

Transthoracic echocardiography	Date (dd/mm/yyyy):						
	LV	LVEDD (mm)	IVSd (mm)	LVPWd (mm)			
		<input type="checkbox"/> normal function	LVEF (%)	<input type="checkbox"/> Hypokinesia	<input type="checkbox"/> Akinesia	<input type="checkbox"/> Dyskinesia	<input type="checkbox"/> Aneurysm
	LA	LA diameter (mm)	LA area (ml)	LA volume (ml/m ²)			
	RV	RV diameter basal (mm)	RV diameter mid (mm)	RV length (mm)			
		<input type="checkbox"/> normal function	TAPSE (mm)	<input type="checkbox"/> Hypokinesia	<input type="checkbox"/> Akinesia	<input type="checkbox"/> Dyskinesia	<input type="checkbox"/> Aneurysm
	RVOT	diameter (LAX, mm)	diameter (SAX, mm)				
	Aortic Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:		
	Mitral Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:		
	Ticuspid Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:		
Pulmonary Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:			
Comments							
Transoesophageal echocardiography	performed	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes, date (dd/mm/yyyy):				
	LA thrombosis	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> sludge I			
	Aortic Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:		
	Mitral Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:		
	Ticuspid Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:		
	Pulmonary Valve	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> stenosis	<input type="checkbox"/> regurgitation	grade:		
	other findings						



Recorded Items in Patients with Familial Arrhythmia Syndromes

Patient-ID: _____

Electrophysiology Study

Performed <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes, date (dd/mm/yyyy): inducibility of arrhythmias <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Atrial Fibrillation <input type="checkbox"/> Atrial Flutter <input type="checkbox"/> AVNRT <input type="checkbox"/> AVRT <input type="checkbox"/> non-sustained VT <input type="checkbox"/> sustained VT <input type="checkbox"/> VF <input type="checkbox"/> other:	Comments
---	-----------------

Other diagnostics

Treadmill test Performed <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes, date (dd/mm/yyyy): Other abnormalities <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes:	Inducibility of arrhythmia <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes:
Other stress tests Performed <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes, which test:	date (dd/mm/yyyy)
Drug challenge Performed <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes, which drug:	date (dd/mm/yyyy)
Coronary angiography performed <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes, date (dd/mm/yyyy): coronary heart disease <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 1 vessel disease <input type="checkbox"/> 2 vessel disease <input type="checkbox"/> 3 vessel disease PCI <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes: Comments	
Cardiac imaging performed <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes, date (dd/mm/yyyy): findings <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> signs of cardiomyopathy <input type="checkbox"/> LV dilatation <input type="checkbox"/> LV hypertrophy <input type="checkbox"/> LGE, localisation: <input type="checkbox"/> ARVC criteria:	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> other:
Comments	