

A. Buob
S. Siaplaouras
M. Böhm
J. Jung

Differenzialdiagnose des idiopathischen Kammerflimmerns

Differential diagnosis of idiopathic ventricular fibrillation

Der plötzliche Herztod stellt trotz der zuletzt erreichten Fortschritte in der Primär- und Sekundärprävention immer noch eine große medizinische Herausforderung dar. Hauptursache sind tachykarde ventrikuläre Arrhythmien (Kammerflimmern oder Kammertachykardien). Nur bei etwa einem Fünftel der Fälle liegt eine bradykarde Arrhythmie zugrunde (29). Die meisten der betroffenen Patienten leiden an einer koronaren Herzkrankheit; nicht selten handelt es sich um die Erstmanifestation dieser Erkrankung im Rahmen eines Myokardinfarktes. Bei 5–10% der Fälle von überlebtem Kammerflimmern lässt sich jedoch keine zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankung erfassen. In diesen Fällen wurde früher allgemein von einem „idiopathischen Kammerflimmern“ gesprochen. Heute können hier oft allein bereits mit Hilfe der einfach verfügbaren EKG-Diagnostik eigenständige Erkrankungen abgegrenzt werden. Da es sich bei den betroffenen Patienten nicht selten um junge und bisher völlig gesunde Personen handelt, erwächst der Differenzialdiagnose des „idiopathischen Kammerflimmerns“ eine besondere Bedeutung.

Die Aufarbeitung eines überlebten plötzlichen Herztodes durch tachykarde ventrikuläre Arrhythmien erfordert zunächst eine umfassende klinische und apparative Diagnostik. Dabei sollte vor allem nach dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, einer dilatativen oder hypertrophen Kardiomyopathie, einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie, hämodynamisch relevanten Vitien, einer Myokarditis, Koronarspasmen oder einem Präexzitationssyndrom gesucht werden (13,29). Gegenstand dieser Übersicht sind Krankheitsbilder, die differenzialdiagnostisch bei Patienten mit einem überlebten Kammerflimmern ohne Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung in Betracht gezogen werden müssen. Diese wurden zum Teil erst in der jüngeren Vergangenheit beschrieben.

Angeborenes QT-Syndrom

Klinisches Bild

Der Begriff des angeborenen QT-Syndroms (Long-QT syndrome, LQT) beschreibt eine erbliche Erkrankung, die elektrokardiographisch durch eine abnorme Verlängerung der QT-Zeit und klinisch durch das Auftreten von Synkopen oder den plötzlichen Herztod gekennzeichnet ist. Diesen Krankheitserscheinungen liegen ventrikuläre Arrhythmien zugrunde, deren Spektrum sich von Torsade de pointes-Tachykardien oder polymorphen ventrikulären Tachykardien bis hin zu Kammerflimmern erstreckt. Torsades de pointes sind eine Sonderform polymorpher Kammertachykardien mit einer um die isoelektrische Linie undulierenden Amplitude und periodischem Wechsel des Lagetyps („Spitzenumkehrtachykardien“). Die klinische Erstmanifestation des QT-Syndroms liegt häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter. Bei den symptomatischen Patienten überwiegt das weibliche Geschlecht. Traditionell wird das autosomal-dominant vererbte Romano-Ward-Syndrom von dem wesentlich selteneren, rezessiv vererbten Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom unterschieden, das mit einer angeborenen Taubheit oder Innenohrschwerhörigkeit assoziiert ist. Für die Diagnosestellung eines angeborenen QT-Syndroms wurde ein Punktescore entwickelt, der neben dem EKG-Befund auch klinische Kriterien und die Familienanamnese erfasst (38) (**Tab. 1**).

Pathophysiologie und Molekularbiologie

Das QT-Syndrom ist eine heterogene Erkrankung, wobei bis jetzt erst 5 der betroffenen Gene bekannt sind (41) (**Tab. 2**): Insgesamt werden beim Romano-Ward-Syndrom 6 Varianten (LQT1-LQT6) unterschieden. Beim LQT4 konnte das betroffene Gen noch nicht identifiziert werden. Homozygote Mutationen führen zu den beiden Unterformen des Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndroms (JLN1 und JLN2). Die bisher bekannten Gene kodieren jeweils für Ionenkanalproteine: Die Gene KVLQT1 (LQT1 und JLN1), HERG (LQT2), KCNE1 (LQT5 und JLN2) und

Institut
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Innere Medizin III (Direktor: Prof. Dr. M. Böhm),
Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

Korrespondenz
Dr. Axel Buob · Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
Innere Medizin III
Universitätskliniken des Saarlandes · 66421 Homburg/Saar · Tel.: 06841/1623372 · Fax: 06841/1623394

eingereicht: 26.3.2002 · akzeptiert: 8.8.2002

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2517–2523 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Angeborenes QT-Syndrom: Diagnosekriterien (nach 38).

| | | Punkte |
|-------------------------|---|-------------|
| EKG | | |
| A | QTc* > 480 ms 460 – 470 ms 450ms (bei Männern) | 3 2 1 |
| B | Torsade de pointes | 2 |
| C | T-Wellen-Alternans | 1 |
| D | gekerbte T-Welle in drei Ableitungen | 1 |
| E | zu niedrige Ruheherzfrequenz (altersadjustiert) | 0,5 |
| Klinik | | |
| A | Synkopen (belastungsabhängig) | 2 |
| B | Synkopen (ohne Belastung) | 1 |
| B | angeborene Taubheit | 0,5 |
| Familienanamnese | | |
| A | Verwandte mit QT-Syndrom | 1 |
| B | plötzlicher Herztod bei Verwandten 1. Grades <30 Jahre | 0,5 |

*QTc gemäß der Bazett-Formel
Bewertung: ≤1 Punkt: geringe Wahrscheinlichkeit; 2–3 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit; ≥4 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines QT-Syndroms

KCNE2 (LQT6) für spannungsabhängige Kaliumkanäle bzw. deren Untereinheiten, das Gen SCN5A (LQT3) für einen kardialen Natriumkanal. Am häufigsten sind Mutationen des Gens KVLQT1 (LQT1) vor HERG (LQT2) und SCN5A (LQT3) zu finden. Funktionelle Konsequenz ist jeweils eine Verlängerung der Repolarisationsphase des kardialen Aktionspotenzials und damit der Aktionspotenzialdauer. Diese wird entweder durch eine Verminderung der repolarisierenden Kaliumströme I_{Ks} bzw. I_{Kr} oder durch eine verzögerte Inaktivierung der depolarisierenden Natriumkanäle verursacht. Eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer allein wirkt in den meisten Fällen noch nicht arrhythmogen. Bei einer zusätzlich bestehenden Dispersion der Repolarisation und damit der Refraktärzeiten können jedoch so genannte frühe Nachdepolarisationen zum Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien führen (10).

Interessanterweise bestehen auch Hinweise auf eine Genotyp-Phänotyp-Beziehung: So treten die ventrikulären Arrhythmien beim LQT1 im Durchschnitt bereits in einem früheren Lebensalter und überwiegend im Rahmen körperlicher Anstrengungen auf, beim LQT3 dagegen vor allem im Schlaf oder während körperlicher Ruhephasen (40).

Prognose

Daten aus einem internationalen Register ergaben in den betroffenen Familien eine kumulative Letalitätsrate von 6–8% bis zum Alter von 40 Jahren. Bei unbehandelten symptomatischen Patienten mit einem QT-Syndrom beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes nach einem Jahr bis zu 10%, nach 10 Jahren 50% (36). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Symptomen bis zum 40. Lebensjahr ist beim LQT1 (63%) vor dem LQT2 (46%) und LQT3 (18%) am größten. Umgekehrt findet sich jedoch der größte Anteil an tödlich verlaufenden kardialen Ereignissen beim LQT3 (46). Somit zeigt auch die Prognose der Erkrankung eine Abhängigkeit vom Genotyp. Nach einem überlebten plötzlichen Herztod ist das Risiko für ein erneutes potenziell letales Ereignis wesentlich erhöht (27). Der Schweregrad des Erkrankungs-

Tab. 2 Molekulargenetik der angeborenen QT-Syndrome.

| Syndrom | Chromosomale Lokalisation | Gen | Genprodukt |
|--|---------------------------|----------------|--|
| Romano-Ward-Syndrom | | | |
| LQT1 | 11p15.5 | KVLQT1 (KCNQ1) | Kaliumkanalprotein (I_{Ks}) |
| LQT2 | 7q35–36 | HERG | Kaliumkanalprotein (I_{Kr}) |
| LQT3 | 3p21–24 | SCN5A | Natriumkanalprotein (I_{Na}) |
| LQT4 | 4q25–27 | nicht bekannt | nicht bekannt |
| LQT5 | 21q22 | MinK (KCNE1) | Kaliumkanalprotein (β -Untereinheit) (I_{Ks}) |
| LQT6 | 21q22 | KCNE2 | Kaliumkanalprotein (β -Untereinheit) (I_{Kr}) |
| Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom | | | |
| JLN1 | 11p15.5 | KVLQT1 (KCNQ1) | Kaliumkanalprotein (I_{Ks}) |
| JLN2 | 21q22 | MinK (KCNE1) | Kaliumkanalprotein (β -Untereinheit) (I_{Kr}) |

ungsverlaufes bei einem Familienangehörigen lässt dagegen keine Aussagen über die Prognose zu (22). Auch eine elektrophysiologische Untersuchung mit programmierter Ventrikelstimulation ist nicht zur Risikostratifizierung geeignet (29).

Therapie

Grundlage jeder Therapie ist die Gabe eines Betarezeptorenblockers (29). Aufgrund der empirisch gezeigten hohen Effektivität dieser Therapie und der ungünstigen Prognose des Krankheitsbildes konnte jedoch eine randomisierte, placebokontrollierte Studie nie durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einer ausgeprägten Sinusbradykardie oder AV-Blockierungen sollte zusätzlich zur Betarezeptorenblockertherapie ein Zweikammerschrittmachersystem implantiert werden. Dies gilt auch bei Hinweisen auf eine Bradykardieabhängigkeit der ventrikulären Arrhythmien, was häufig bei Patienten mit einem LQT3-Syndrom der Fall ist (15). Bei fehlendem Therapieerfolg wurde die Durchführung einer chirurgischen sympathischen Denervation durch Entfernung des unteren Anteils des linksseitigen Ganglion stellatum zusammen mit dem zweiten und dritten thorakalen Spinalganglion empfohlen (37).

Aus prognostischer Sicht wird jedoch heute bei weiterhin auftretenden Symptomen trotz einer hochdosierten Betarezeptorenblockertherapie die Implantation eines Defibrillators (ICD) bevorzugt, da in diesem Fall ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod besteht. Zur Sekundärprävention nach einem überlebten plötzlichen Herztod wird aufgrund der hohen Rezidivrate ebenfalls eine ICD-Implantation empfohlen (29). Anzumerken ist jedoch, dass der lebensverlängernde Effekt einer ICD-Therapie bisher nicht in einer randomisierten Studie überprüft wurde.

Über den Nutzen einer prophylaktischen medikamentösen Therapie bei asymptomatischen Patienten mit einer signifikant verlängerten QT-Zeit liegen keine Daten vor. Das nicht zu vernachlässigende Risiko eines bereits während der Erstmanifestation tödlichen Verlaufes legt jedoch bei diesen Patienten ebenfalls die Gabe eines Betarezeptorenblockers nahe.

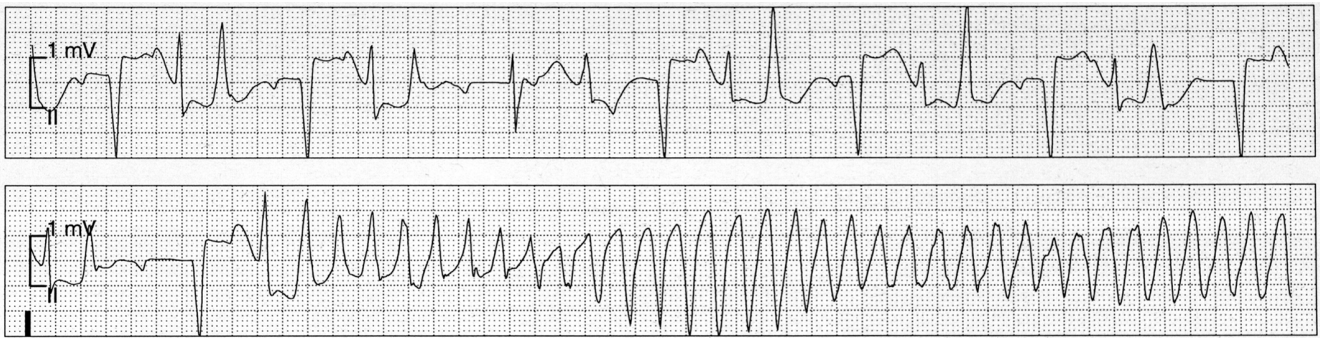


Abb. 1 Erworbenes QT-Syndrom: QT-Verlängerung, polymorphe ventrikuläre Extrasystolen und Torsade de pointes unter einer neu begonnenen Therapie mit Sotalol. Charakteristisch ist auch die auslösende „Short-long-short“-Sequenz unmittelbar vor Beginn der Tachykardie. (Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s).

Berichte über erste Versuche einer „genspezifischen“ Therapie lassen Hoffnung auf neue Therapiemöglichkeiten für die Zukunft aufkommen: Durch die Gabe der Klasse IB-Antiarrhythmika Mexiletin konnte vor allem bei Patienten mit einem LQT3 durch eine Blockade des langsamen Na-Einwärtsstromes während der Plateauphase des Aktionspotentials eine Verkürzung des QT-Intervalles erreicht werden (39). Eine Kaliumsupplementierung führt bei Patienten mit einem LQT2 zu einer Korrektur der Repolarisationsverlängerung (12). Die Effektivität solcher Therapien wurde bisher jedoch noch nicht in kontrollierten Studien überprüft. Außerdem bewirkt eine Verkürzung des QT-Intervalls nicht automatisch auch eine Prävention der lebensbedrohlichen Arrhythmien. Eine weitere wesentliche Maßnahme ist die Vermeidung potenziell repolarisationsverlängernder Medikamente. Die betroffenen Patienten und auch die behandelnden Ärzte sollten eine Liste dieser Substanzen verfügbar haben (siehe auch **Tab. 3** oder www.qtdrugs.org).

Differenzialdiagnose

Abgegrenzt werden muss die so genannte „short-coupled variant of Torsade de pointes“. Hierbei handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit dem Auftreten von Torsade de pointes-Tachykardien ohne Vorliegen einer QT-Verlängerung, aber mit einem charakteristischen kurzen Kopplungsintervall der Tachykardie (24). Bei einem Teil der Patienten besteht eine positive Familienanamnese. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation liegt in der vierten Lebensdekade. Eine Betarezeptorenblockertherapie zeigte keinen nachweisbaren Effekt, so dass bei dieser Erkrankung die Implantation eines ICD empfohlen wird.

kurzgefasst: Bei einem angeborenem QT-Syndrom handelt es sich um eine heterogene erbliche Erkrankung, die mit einer Verlängerung der QT-Zeit und mit dem Auftreten polymorpher ventrikulärer Tachykardien oder Kammerflimmern assoziiert ist. Ursächlich sind Funktionsstörungen verschiedener Ionenkanäle, die eine Verlängerung der Repolarisationsphase des kardialen Aktionspotentials hervorrufen. Die Therapie besteht in erster Linie aus der Gabe eines Betarezeptorenblockers. In speziellen Fällen kann die Implantation eines Defibrillators notwendig werden.

Tab. 3 Erworbenes QT-Syndrom: Auslösende Substanzen (Auswahl).

| Substanzklasse | Medikamente |
|---|--|
| Antiarrhythmika | Ajmalin, Amiodaron, Chinidin, Disopyramid, Ibutilide, Procainamid, Propafenon, Sotalol |
| Psychopharmaka | Amitriptylin, Chloralhydrat, Desipramin, Doxepin, Droperidol, Haloperidol, Imipramin, Lithium, Thioridazin, Trifluoperazin |
| Antibiotika und andere antimikrobielle Substanzen | Amantadin, Chinin, Chloroquin, Clarithromycin, Erythromycin, Halofantrin, Ketoconazol, Pentamidin, Sparfloxacin, Sulfamethoxazol |
| Antihistaminika | Astemizol, Diphenhydramin, Terfenadin |
| Sonstige | Cisaprid, Probuco, Vasopressin |

Erworbenes QT-Syndrom

Eine QT-Verlängerung mit konsekutiven Torsade de pointes-Tachykardien kann auch durch die Einnahme bestimmter Medikamente hervorgerufen werden (**Abb. 1**). Eine Auswahl von Substanzen, die zu einer QT-Verlängerung führen können, ist in **Tab. 3** aufgeführt (18). Zu diesen gehören neben zahlreichen Antiarrhythmika, bei denen eine repolarisationsverlängernde Wirkung mit zum gewünschten Wirkungsspektrum gehört, auch verschiedene Antihistaminika, Antibiotika, Neuroleptika und Antidepressiva. Proarrhythmische Effekte treten jedoch jeweils nur bei einem Teil der behandelten Patienten auf. Das Spektrum der Wirkungsmechanismen fast aller dieser Substanzen umfasst unter anderem eine Blockierung repolarisierender Kaliumkanäle (I_{Kr}). Das Ausmaß der hierdurch hervorgerufenen Verlängerung der Aktionspotenzialdauer und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arrhythmien wird aber durch zusätzliche Faktoren mitbeeinflusst: so unter anderem durch die gleichzeitige Applikation von Medikamenten, die über den gleichen Stoffwechselweg metabolisiert werden (v. a. das Cytochrom-P450-System). Zu den Risikofaktoren für ein medikamenteninduziertes QT-Syndrom gehören außerdem Elektrolytstörungen (insbesondere eine Hypokaliämie), Bradykardien, eine bereits vorbestehende lange QT-Zeit, weibliches Geschlecht und das Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder einer myokardialen Hypertrophie. Unter den betroffenen Patienten befinden sich wahrscheinlich auch Fälle eines bisher unentdeckten „subklinischen“ QT-Syndroms. Somit handelt es sich beim erworbenen QT-Syndrom nicht um eine vorher-sagbare Medikamentennebenwirkung, sondern um eine individuell determinierte abnorme Reaktion auf einen repolarisations-

verlängernden Stimulus, so dass auch der Begriff einer „verminderten Repolarisationsreserve“ geprägt wurde (35).

Die Therapie besteht aus dem sofortigen Absetzen der auslösenden Substanzen und der Korrektur einer möglicherweise bestehenden Hypokaliämie. In der Akutsituation bewirkt die hochdosierte parenterale Bolusgabe von Magnesium (2 g Magnesiumsulfat über 1–2 Minuten i.v.) eine Suppression der ventrikulären Arrhythmien; der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch nicht bekannt. Daneben führt die Anhebung der Herzfrequenz durch die Gabe von positiv-chronotropen Substanzen oder durch eine temporäre Schrittmacherstimulation zu einer Verkürzung des QT-Intervalls und ebenfalls zu einer Arrhythmiesuppression (21).

Weitere mögliche Ursachen für ein erworbenes QT-Syndrom sind Intoxikationen (z. B. mit Kokain oder Organophosphaten), ausgeprägte bradykarde Rhythmusstörungen, schwerwiegende Elektrolytentgleisungen sowie neurologische Erkrankungen (insbesondere intrazerebrale Blutungen) (21).

kurzgefasst: Ein erworbenes QT-Syndrom ist meistens medikamenteninduziert. Verschiedene Substanzen, neben Antiarrhythmika auch nichtkardiale Medikamente, können auf dem Boden einer individuell bestehenden Prädisposition eine Verlängerung der QT-Zeit und lebensbedrohliche Arrhythmien (typischerweise Torsade de pointes-Tachykardien) hervorrufen. Zu den Risikofaktoren gehören dabei vor allem Elektrolytstörungen, weibliches Geschlecht, eine bradykarde Herzfrequenz und Herzinsuffizienz.

Brugada-Syndrom

Klinisches Bild

Die Assoziation spezifischer EKG-Veränderungen mit dem Auftreten von Synkopen bzw. des plötzlichen Herztodes durch ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten ohne erkennbare strukturelle Herzerkrankung wurde erstmals 1992 von Pedro und Josep Brugada als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben (7). Diese EKG-Veränderungen stellen eine Blickdiagnose dar und sind durch ST-Hebungen in den rechtspräkordialen Ableitungen V1–V3 sowie ein rechtsschenkelblockähnliches Bild charakterisiert (**Abb.2**). Teilweise manifestieren sich die elektrokardiographischen Veränderungen nur intermittierend. Sie lassen sich aber zu diagnostischen Zwecken häufig durch die Gabe von Klasse IA- oder Klasse IC-Antiarrhythmika induzieren (9). Der Anteil der Patienten mit einem Brugada-Syndrom an der Gesamtzahl der Fälle von so genanntem idiopathischem Kammerflimmern liegt je nach Anwendung mehr oder weniger strenger Diagnosekriterien zwischen 3 und 24% (34,44). Bei den betroffenen Patienten überwiegt das männliche Geschlecht, die klinische Erstmanifestation der Erkrankung liegt zumeist in der vierten Lebensdekade. Häufig treten die lebensbedrohlichen Arrhythmien in körperlichen Ruhephasen oder aus dem Schlaf heraus auf. Bei etwa 50% der Patienten lässt sich eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod oder Synkopen erheben, bei wiederum etwa der Hälfte davon findet sich ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster (8). Im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung zeigt sich häufig der Befund eines verlängerten HV-Intervalls. Darüber hinaus lassen sich bei der Mehrzahl der Patienten durch eine programmierte Ventri-

kelstimulation ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern induzieren (1). Ein Provokationstest zur Demaskierung der Brugada-typischen EKG-Veränderungen sollte unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Die empfohlene Dosis beträgt dabei für Ajmalin 1 mg/kg Körpergewicht bzw. für Flecainid 2 mg/kg Körpergewicht (jeweils über 5 Minuten intravenös appliziert) (9). Insbesondere sollte eine Möglichkeit zur Defibrillation sichergestellt sein, da durch den diagnostischen Einsatz dieser Substanzen auch das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien ausgelöst werden konnte (3).

Pathophysiologie

Nach der gegenwärtig akzeptierten Hypothese handelt es sich beim Brugada-Syndrom um eine primär „elektrische“ Erkrankung. Als ursächlich wird eine Heterogenität des kardialen Aktionspotenzials, insbesondere der Repolarisationsdauer, mit einer Verkürzung oder einem Verlust der Plateauphase (Phase 2 des Aktionspotenzials) in den epikardialen Abschnitten des Myokards betrachtet. Die Dispersion der Repolarisation bewirkt einen transmuralen Spannungsgradienten, der sich elektrokardiographisch als ST-Hebung manifestiert (45). Außerdem führt die Heterogenität der elektrischen Erregung zu einer unterschiedlichen Dauer der Refraktärzeiten, so dass über einen so genannten „Phase 2-Reentry“-Mechanismus Extrasystolen ventrikuläre Tachyarrhythmien induzieren können (2).

Bei einem Teil der untersuchten Familien fanden sich Mutationen im Gen SCN5A, das auch bei einer Unterform des Long-QT-Syndroms (LQT3) betroffen ist und für die Alpha-Untereinheit eines spannungsabhängigen kardialen Natriumkanals codiert (11). Interessanterweise wurden Mutationen dieses Gens nicht nur bei Patienten mit einem Brugada-Syndrom oder LQT3-Syndrom beschrieben, sondern darüber hinaus auch bei einem Krankheitsbild (früher als M. Lenègre bezeichnet), das mit intrakardialen Reizleitungsstörungen assoziiert ist (42). Inzwischen sind sogar Mutationen bekannt, die innerhalb einer betroffenen Familie bei den einzelnen Patienten jeweils entweder zum Phänotyp eines Brugada-Syndroms oder eines LQT3-Syndroms bzw. zu einem Brugada-Syndrom oder einem M. Lenègre führen (4,23). Letztlich muss aber auch beim Brugada-Syndrom von einer genetischen Heterogenität ausgegangen werden, da nur bei ca. 20% der untersuchten Patienten eine SCN5A-Mutation gefunden werden konnte (31).

Prognose

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen über die Prognose bisher nur Studien mit vergleichsweise geringen Fallzahlen vor. In der Untersuchung mit der größten Zahl an eingeschlossenen Patienten und der längsten Nachbeobachtungszeit lag die Rezidivrate lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien bei reanimierten Patienten nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 54 Monaten bei 62%. Patienten mit der initialen Manifestation durch eine Synkope erlitten nach 26 Monaten in 19% ein schwerwiegendes rhythmogenes Ereignis (6). Das nur intermittierende Auftreten der EKG-Veränderungen bei manchen Patienten ist offenbar nicht mit einem geringeren Risiko assoziiert (9). Das Risiko für Synkopen oder einen plötzlichen Herztod bei asymptomatischen Patienten, bei denen die EKG-Veränderungen des Brugada-Syndroms als Zufallsbefund oder im Rahmen eines Familienscreenings aufgefallen waren, liegt während der ersten 2–3 Jahren bei 8% (6).

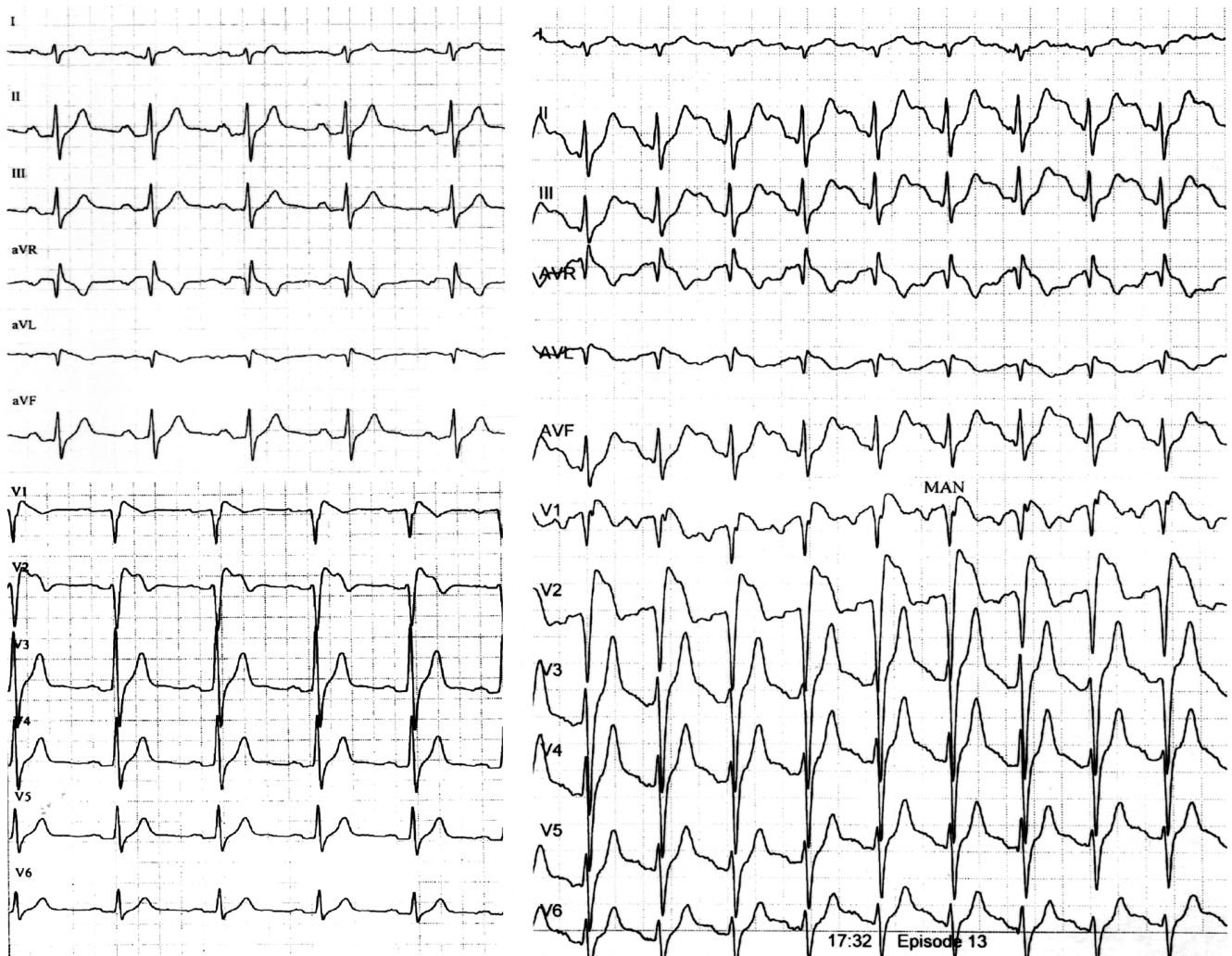


Abb.2 Brugada-Syndrom: Zwei Beispiele desselben Patienten mit den typischen EKG-Veränderungen (rechtsschenkelblockähnliches Bild und ST-Hebungen in V1/V2) in wechselnder Ausprägung. (Schreibgeschwindigkeit 25mm/s).

Therapie

Zur Therapie des Brugada-Syndroms liegen keine prospektiv-randomisierten Studien vor. Fallberichte über medikamentöse Therapievorsuche mit Betarezeptorenblockern oder Amiodaron ergaben keinen Hinweis auf eine effektive Prävention der ventrikulären Arrhythmien (1). Somit stellt die Diagnose eines Brugada-Syndroms bei Patienten mit einem überlebten plötzlichen Herztod oder Synkopen eine Indikation zur Implantation eines Defibrillators dar (20).

Die Prävalenz der Brugada-typischen EKG-Veränderungen in der Normalbevölkerung Europas bzw. den USA wird mit 0,1 bis 0,4% angegeben (19,26). Damit sollte nicht nur bei Familienangehörigen betroffener Patienten, sondern auch bei einem Zufallsbefund dieser EKG-Veränderungen eine Risikostratifizierung im Hinblick auf eine prophylaktische ICD-Implantation erfolgen. Eine Möglichkeit bietet hierfür die programmierte Ventrikelstimulation im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung. Asymptomatische Patienten mit einer fehlenden Induzierbarkeit ventrikulärer Arrhythmien sollen eine gute Prognose besitzen; ebenso asymptomatische Patienten, bei denen die typischen EKG-Veränderungen nur durch eine medikamentöse Provokation mit Klasse I-Antiarrhythmika nachgewiesen werden konnten (6). Ergebnisse einer anderen Arbeitsgruppe konnten die Bedeutung der programmierten Ventrikelstimulation für die Risikostratifizierung jedoch nicht bestätigen. Mit dem höch-

ten Risiko war das spontane Auftreten der typischen EKG-Veränderungen in Kombination mit Synkopen in der Anamnese verbunden. In diesem Fall sollte die Indikation für eine ICD-Implantation großzügig gestellt werden. Eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod war dagegen ebensowenig wie der molekulargenetische Nachweis der SCN5A-Mutation geeignet, Patienten mit einem hohen Risiko für letale Arrhythmien zu identifizieren (31).

Differenzialdiagnose

ST-Streckenhebungen in den rechtspräkordialen Ableitungen sind nicht spezifisch für das Brugada-Syndrom, sondern können bei einer Vielzahl von kardialen und nichtkardialen Erkrankungsbildern beobachtet werden: beispielsweise bei einer Myokardischämie, Myokarditis, metabolischen und neurologischen Erkrankungen sowie Elektrolytstörungen (16).

Abgegrenzt werden muss auch das Syndrom der frühen Repolarisation (early repolarization syndrome) (5). Hier finden sich ebenfalls ST-Streckenveränderungen ohne Nachweis einer kardialen Grunderkrankung; diese sind jedoch typischerweise in den Ableitungen V2-V4 lokalisiert, zeigen einen erhöhten ST-Abgang, aber anschließend einen normalen ST-T-Verlauf. Es besteht insbesondere keine Assoziation mit dem Auftreten von Arrhythmien (16).

Zur Diskussion steht außerdem eine mögliche Überlappung zwischen dem Brugada-Syndrom und der so genannten arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie (ARVD). Eine Arbeitsgruppe aus Italien konnte bei fast allen untersuchten Patienten mit einem Brugada-Syndrom aus der Region Venetien autoptisch und echokardiographisch Veränderungen im Sinne einer ARVD nachweisen (14). Kritisch angemerkt werden muss jedoch, dass die bisher bekannten Mutationen bei dieser Erkrankung keine Assoziation mit dem Brugada-Syndrom aufweisen. Trotzdem muss vor der Diagnose eines Brugada-Syndroms zum Ausschluss einer ARVD gezielt nach entsprechenden Veränderungen gesucht werden.

In Südostasien bzw. bei Einwanderern in die USA aus dieser Region wurde das „Sudden unexplained death syndrome“ (SUDS) beschrieben. Hierbei handelt es sich um das Auftreten von plötzlichen Todesfällen meist während des Schlafes bei zuvor gesunden jungen Männern. Dieses Syndrom ist in Südostasien seit Generationen bekannt („Lai Tai“ in Thailand, „Bangungut“ auf den Philippinen, „Pokkuri“ in Japan) und stellt bei jungen Thailändern die Hauptursache für natürliche Todesfälle dar. Bei den meisten dieser Patienten finden sich elektrokardiographisch die typischen Veränderungen im Sinne eines Brugada-Syndroms, so dass es sich hier wahrscheinlich nicht um eine Differenzialdiagnose, sondern um dasselbe Krankheitsbild handelt (28).

kurzgefasst: Charakteristisch für ein Brugada-Syndrom sind ST-Streckenhebungen in den Ableitungen V1 bis V3 bei fehlender struktureller Herzerkrankung. Die betroffenen Patienten besitzen ein hohes Risiko für das Auftreten von Synkopen oder einen plötzlichen Herztod. Bei einem Teil der Patienten konnte eine Mutation des kardialen Natriumkanalgenes SCN5A nachgewiesen werden. Nach einem überlebten plötzlichen Herztod oder nach dem Auftreten von Synkopen sollte ein Defibrillator implantiert werden. Eine prophylaktische Implantation bei asymptomatischen Patienten wird kontrovers diskutiert.

Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardien

Dieses sehr seltene Krankheitsbild ist durch das Auftreten polymorpher ventrikulärer Tachykardien im Rahmen körperlicher Anstrengungen bei fehlendem Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung charakterisiert. Die Erstmanifestation liegt meistens bereits im Kindesalter. Bei etwa einem Drittel der Fälle findet sich eine positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod oder katecholaminerg getriggerte Synkopen (25). Die Tachykardien lassen sich typischerweise reproduzierbar durch einen Belastungstest auslösen und zeigen häufig das Bild einer bidirektionalen ventrikulären Tachykardie. Als Ursache wurden Mutationen in einem kardialen Ryanodin-Rezeptorgen (hRyR2) nachgewiesen, die zu einer intrazellulären Kalziumüberladung führen und damit das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien über so genannte späte Nachdepolarisationen induzieren sollen (33).

Das klinische Bild der Erkrankung legt eine Betarezeptorenblockertherapie nahe. Eine ICD-Implantation wurde zuletzt nicht nur zur Sekundärprophylaxe nach einem überlebten plötzlichen Herztod, sondern auch zur Primärprophylaxe bei plötzlichen

Todesfällen in der Familienanamnese oder einem Beginn der Symptomatik bereits in jungen Jahren empfohlen (29).

Idiopathisches Kammerflimmern

Ein nicht zu vernachlässigender Teil der Patienten mit einem überlebten plötzlichen Herztod und fehlender struktureller Herzerkrankung kann keinem der bisher aufgeführten Krankheitsbilder zugeordnet werden. In diesen Fällen wird von einem idiopathischen Kammerflimmern im eigentlichen Sinn gesprochen. Damit handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose (13). Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren kam es bei 30% der betroffenen Patienten zu einem erneuten letal bedrohlichen arrhythmogenen Ereignis (30). Diese nicht geringe Rezidivrate legt nahe, dass es sich bei einem so genannten idiopathischen Kammerflimmern nicht um ein einmaliges und „zufälliges“ Ereignis handelt, sondern dass auch hier spezifische – bisher noch nicht erkannte – Pathomechanismen zugrundeliegen. Möglicherweise besteht bei einigen Patienten ein unentdecktes Brugada-Syndrom oder ein QT-Syndrom mit inkompletter Penetranz (32). Daher sollte bei Patienten mit einem vermuteten idiopathischen Kammerflimmern durch eine medikamentöse Provokation mit Ajmalin oder Flecainid gezielt nach dem Vorliegen eines Brugada-Syndroms gesucht werden. Ein ähnlich etabliertes medikamentöses Testverfahren zur Detektion eines QT-Syndroms existiert nicht.

Zur Risikostratifikation besitzt die programmierte Ventrikelstimulation nur einen geringen positiven und negativen prädiktiven Wert und ist bei diesen Patienten kein geeignetes Untersuchungsverfahren; nur bei etwa der Hälfte der Patienten kann Kammerflimmern oder eine Kammertachykardie induziert werden (29).

Therapieversuche mit Betarezeptorenblockern oder Amiodaron zeigten bei Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern keinen nachweisbaren Effekt. Eine Arbeitsgruppe berichtete über positive Ergebnisse einer elektrophysiologisch gesteuerten Therapie mit Klasse IA-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin) (43). Darüber hinaus existiert ein erster Bericht über die Lokalisation und erfolgreiche Katheterablationen arrhythmogener Trigger im Bereich der Purkinje-Fasern oder dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei einem Teil der Patienten mit einem idiopathischen Kammerflimmern. Es fehlen jedoch noch Langzeitverlaufdaten, bevor hier von einem möglichen kurativen Verfahren gesprochen werden kann (17). Die Diagnose eines idiopathischen Kammerflimmerns stellt daher eine anerkannte Indikation zur Implantation eines ICD dar (29).

kurzgefasst: Bei einem idiopathischen Kammerflimmern im eigentlichen Sinn handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Zunächst sollte gezielt nach den oben aufgeführten Krankheitsbildern gesucht werden. Zur Sekundärprophylaxe ist die Implantation eines Defibrillators indiziert.

Fazit

Bei etwa 5–10% der Patienten mit einem überlebten plötzlichen Herztod durch tachykarde ventrikuläre Arrhythmien findet sich keine strukturelle Herzerkrankung. Vor der Diagnose eines so genannten idiopathischen Kammerflimmerns sollte gezielt nach den hier dargestellten Krankheitsbildern, insbesondere einem Brugada-Syndrom oder einem QT-Syndrom gesucht werden. Typischerwei-

se handelt es sich bei diesen Krankheitsbildern um eine EKG-Diagnose. Erschwert wird diese jedoch teilweise durch eine wechselnde, dynamische Ausprägung der EKG-Veränderungen. Für das Brugada-Syndrom steht mit einem Provokationstest durch die Applikation von Ajmalin oder Flecainid ein diagnostisches Instrument zur Verfügung. Bei Patienten mit einem vermuteten angeborenen QT-Syndrom besitzt die molekulargenetische Diagnostik einen wachsenden Stellenwert. Ihre Domäne ist die Identifizierung bisher asymptomatischer Genträger in Familien mit einem bekannten QT-Syndrom. Es existieren jedoch auch Fälle, bei denen keine Mutation in einem der bisher bekannten Gene nachgewiesen werden kann. Aus diesem Grund und in Anbetracht der großen Anzahl verschiedener Mutationen wird ein genetisches „Screening“ der Normalbevölkerung kaum sinnvoll durchführbar sein.

Trotz der heute möglichen Abgrenzung verschiedener Krankheitsbilder in der Differenzialdiagnose des idiopathischen Kammerflimmerns führt letztlich aus prognostischen Gründen nach einem überlebten plötzlichen Herztod fast immer kein Weg an der Implantation eines Defibrillators vorbei. Wünschenswert ist jedoch eine möglichst kausale Prävention der Arrhythmien. Erste Ansätze einer differenzierten, „genspezifischen“ Therapie bei einem QT-Syndrom kamen jedoch noch nicht über ein experimentelles Stadium hinaus.

Die rasch wachsenden molekulargenetischen Erkenntnisse führten paradoxerweise auf der anderen Seite zu einer partiellen Verwischung der zuvor scharfen Grenzen zwischen den klinisch unterscheidbaren Ionenkanalerkrankungen: Hier kann dieselbe SCN5A-Genmutation innerhalb einer einzigen Familie zu den unterschiedlichen Phänotypen eines Brugada-Syndroms, eines Long-QT3-Syndroms oder einer intrakardialen Reizleitungsstörung führen. Offenbar spielen für die klinische Manifestation dieser Erkrankungen noch andere bisher unbekannt Faktoren eine Rolle.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen zu einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Alings M, Wilde A. „Brugada syndrome“. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666–673
- Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* 2001; 22: 356–363
- Bermudez EP, Garcia-Alberola A, Sanchez JM, Sanchez Munoz JJ, Chavarri MV. Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 407–409
- Bezzina C, Veldkamp MW, Van den Berg MP et al. A single Na⁺-channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999; 85: 1206–1213
- Bianco M, Bria S, Gianfelici A, Sanna N, Palmieri V, Zepilli P. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J* 2001; 22: 504–510
- Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nadamanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73–78
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391–1396
- Brugada P, Brugada R, Brugada J. Letters to the editor – A reply. *Eur Heart J* 2000; 21: 1482–1485
- Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510–515
- Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21: 1232–1237
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296
- Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018–1022
- Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. *Circulation* 1997; 95: 265–272
- Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001; 103: 710–717
- Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with β -blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431–2436
- Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 5–15
- Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet* 2002; 359: 677–678
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1216–1231
- Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000; 86: 91–94
- Hohnloser SH, Andresen D, Block M et al. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Z Kardiol* 2000; 89: 126–135
- Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002; 112: 58–66
- Kimbrough J, Moss AJ, Zareba W et al. Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome. *Circulation* 2001; 104: 557–562
- Kyndt F, Probst V, Potet F et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large french family. *Circulation* 2001; 104: 3081–3086
- Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994; 89: 206–215
- Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512–1519
- Monroe MH, Littmann I. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern in a large teaching hospital. *Clin Cardiol* 2000; 23: 849–851
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of β -blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616–623
- Nademanee K, Veerakul G, Nimmanit S et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595–2600
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374–1450
- Priori SG, Borggreffe M, Camm AJ et al. Role of the implantable cardioverter defibrillator in patients with idiopathic ventricular fibrillation. Data from the UCA-RE international registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 18: 799
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. Natural history of Brugada syndrome. Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347
- Priori SG, Napolitano C, Grillo M. Concealed arrhythmogenic syndromes: the hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? *Cardiovasc Res* 2001; 50: 218–223
- Priori SG, Napolitano C, Tiso N et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196–200
- Remme CA, Wever EFD, Wilde AAM, Derksen R, Hauer RW. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 400–409
- Roden DM. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 224–231
- Schwartz PJ. Idiopathic long-QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 2: 399–411
- Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 503–511
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782–784
- Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381–3386
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome. *Circulation* 2001; 103: 89–95
- Splawski I, Shen J, Timothy KW et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102: 1178–1185
- Tan HL, Bink-Boelkens MTE, Bezzina CR. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature* 2001; 409: 1043–1047
- Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 17–34
- Viskin S, Fish R, Eldar M et al. Prevalence of the Brugada sign in idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. *Heart* 2000; 84: 31–33
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660–1666
- Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *New Engl J Med* 1998; 339: 965–960