

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied)

Gepoolte Analyse zur Prognose des Brugada Syndroms bei Kindern, zur
Prognose nach Defibrillatorimplantation und unter Fieber

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades¹
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Gretje Roterberg

aus
Berlin
2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent:PD. Dr. med. El-Battrawy

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	2
1 EINLEITUNG	3-10
1.1 Epidemiologie.....	3
1.1.1 Allgemein.....	3
1.1.2. Brugada Syndrom bei Kindern.....	3
1.2 Ursachen und Risikofaktoren.....	3-6
1.2.1 Genetische Faktoren.....	3-4
1.2.2 Fieber.....	4
1.2.3 Pathogenese.....	5-6
1.3 Diagnostik.....	6-8
1.3.1 EKG.....	6-7
1.3.2 Natrium-Kanal-Blocker (medikamenteninduziert).....	7-8
1.3.3 Risikostratifizierung und elektrophysiologische Untersuchungen.....	8
1.4 Therapieoptionen.....	9-11
1.4.1 Implantierbarer Defibrillator (ICD).....	9
1.4.2 Medikamentöse Therapie.....	9-10
1.4.3 Ablation.....	10-11
2 MATERIAL UND METHODEN.....	12-16
2.1 Literaturrecherche/Suchbegriffe.....	12-15
2.1.1 Brugada Syndrom bei Kindern.....	12-13
2.1.2 Brugada Syndrom, demaskiert durch Fieber.....	13-14
2.1.4 Brugada Syndrom und Implantierbarer Kardioverter Defibrillator.....	14-15
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche	15
2.3 Statistische Analyse.....	15-16
2.4 Ethische Genehmigung	16

3	ERGEBNISSE	17-26
3.1	Brugada Syndrom bei Kindern.....	17-19
3.1.1	Demographische Daten.....	17-18
3.1.2	Elektrophysiologische Daten	18-19
3.1.3	ICD Komplikationen.....	19
3.2	Brugada Syndrom, demaskiert durch Fieber	19-22
3.2.1	Demographische Daten.....	19-21
3.2.2	Ursachen für Fieber	22
3.2.3	Symptome während Fieber.....	22
3.4	Brugada Syndrom und ICD	22-26
3.4.1	Demografische Daten.....	22-23
3.4.2	ICD-Komplikationen.....	23-26
3.4.3	Management der Komplikationen.....	26
4	DISKUSSION	27-32
4.1	Plötzlicher Herztod.....	27
4.2	Ionenkanalerkrankungen	27-29
4.2.1	Long-QT Syndrom	27-28
4.2.2	Short-QT Syndrom.....	28
4.2.3	Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie	28-29
4.3	Brugada Syndrom bei Kindern.....	29-30
4.4	Brugada Syndrom demaskiert durch Fieber	30-31
4.5	Brugada Syndrom und ICD	31-32
4.6	Limitationen der Literaturrecherche.....	32
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	33
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	34-53
7	VERÖFFENTLICHUNGEN	54
8	LEBENS LAUF	55-56
9	DANKSAGUNG	57

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BrP = Brugada-Syndrom-Phänokopie
BrS = Brugada Syndrom
EHRA= European Heart Rhythm Association
EKG= Elektrokardiografie
EPU = Elektrophysiologische Untersuchung
ES = Elektrischer Sturm
HQ= Hydroxychinidin
ICD= Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
KF= Kammerflimmern
LQTS=Long-QT-Syndrom
o. g.= oben genannt
PVS= Programmierte ventrikuläre Stimulation
QTcB= korrigierte QT-Zeit nach Bazett
RVOT= Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
s.g. = so genannt
SCD= plötzlicher Herztod
SQTS= Short-QT-Syndrom
Torsade de pointes (Tdp)
v.a.= vor allem
VF= Kammerflimmern
VHF= Vorhofflimmern
z. B.= zum Beispiel

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

Das Brugada Syndrom ist eine Anfang der 1990er Jahre von den spanischen Brüdern und späteren Namensgebern Brugada beschriebenes Syndrom, welches mit rechtsventrikulärer Leitungsverzögerung und ST-Streckenhebungen einhergeht².

1.1.1 Allgemeine Epidemiologie

Die Prävalenz des Brugada Syndroms wird auf 5/10.000 Einwohner geschätzt, wobei diese in einigen Gebieten, wie in asiatischen Ländern verglichen mit der westlichen Welt höher ist. In endemischen Gebieten ist das BrS die führende Todesursache in Männern unter 40 Jahren, unfallbedingte Todesursachen ausgenommen. So liegt die weltweite Prävalenz bei etwa 0,5/1000 Einwohner, während es in Südost-Asien 3,7/1000 Einwohner sind, das ist etwa 6 Mal mehr, als bei Kaukasiern und 36 Mal so häufig wie bei Menschen hispanischer Abstammung³. Am wenigstens betroffen scheint die afrikanische Bevölkerung zu sein³. Fieber und Natriumkanal-blockende Medikamente können das Syndrom demaskieren und werden daraufhin für betroffene Patienten zu vermeiden angegeben⁴. Das bedeutet, dass ein zuvor unauffälliges EKG, wie es bei BrS-Patienten vorkommen kann, unter Einnahme Medikamente bestimmter Medikamente wie u.a. Natriumkanalblocker oder während Fieber sich ein typisches, pathologischen Typ-I-Brugada-EKG zeigt („demaskiert“) (siehe Punkt 1.3.1. EKG). Die Rate an plötzlichem Herztod wird auf 1,3- 4,3% pro 100.000 Einwohner während eines Jahres geschätzt. Eine kürzlich publizierte Studie geht sogar davon aus, dass das Brugada-Syndrom für mindestens 5% der plötzlichen Herztode bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen verantwortlich ist⁵.

1.1.2 Brugada Syndrom bei Kindern

Verglichen mit der Prävalenz der Erwachsenenpopulation, die je nach Studie zwischen 0,14 und 0,7% geschätzt wird, ist die Prävalenz des Syndroms bei Kindern mit 0,0098%⁶ deutlich geringer, was vermutlich daran liegt, dass das Brugada Syndrom sich erst im Laufe des Lebens demaskiert. Während klinische Prognosen bei Erwachsenen gut untersucht sind, fehlen weitgehend Daten für jüngere Patienten. Aufgrund der geringen Inzidenz ist es schwer eine Risikostratifizierung vorzunehmen. Die Literatur legt nahe, dass vor allem das Vorliegen bei Symptomen bei Erstdiagnose, sowie das Vorliegen eines Brugada-Typ I-Musters im EKG bei der Bewertung des Risikoprofils eines Patienten herangezogen werden sollte⁷.

1.2 Ursachen und Risikofaktoren

1.2.1. Genetische Faktoren

Historisch sah man das Brugada Syndrom als eine autosomal, dominant vererbten Erkrankung mit unterschiedlicher Penetranz an⁸. Man geht jedoch mittlerweile eher von einer oligo-genetischen Vererbung verschiedener Genen aus⁹. Über 300 der bekannten Mutationen liegen dabei im SCN5A Gen vor, was bei ca. 20% der Brugada-Syndrom-Patienten verändert ist¹⁰. Die Penetranz der SCN5A Mutation beträgt ca. 16%¹¹. Das SCN5A Gen kodiert für Natriumkanäle des Herzens, die bei der Erzeugung des Aktionspotentials eine wichtige Rolle spielen und bei denen es durch die Mutation beim Brugada-Syndrom zu einem Funktionsverlust kommt. Dieser resultiert z.B. aus einer verringerten Expression der Kanäle¹² oder durch die Bildung nicht-funktionstüchtiger Natriumkanäle¹³. Darüber hinaus können eine verzögerte Aktivierung¹⁴, eine frühe oder zu schnelle Inaktivierung,^{15, 16} bzw. eine verzögerte Re-Aktivierung nach Inaktivierung¹⁷ zu einem funktionellen Verlust des Natriumstroms führen. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass die SCN5A-Mutation sich nicht als unabhängiger Risikofaktor zur Risikoabschätzung eignet^{18, 19}; so ist diese zwar mit einer hohen Rekurrenz-Rate an Kammerflimmern verbunden und größerem Areal einer epikardialen Narbe²⁰, jedoch nicht mit einem initial erhöhten Risiko bei einem initial asymptomatischen Krankheitsverlauf ein Kammerflimmern zu erleiden²¹. Experimentelle Daten zeigen, dass die Assoziation zu verschiedenen Gene unterschiedliche Ausprägung bezüglich des Ansprechen auf Klasse-I-C Anti-Arrhythmika und auf Parasympathomimetika²². Zu beachten gilt auch, dass die zu Grunde liegenden Mutationen im SCN5A Gen unterschieden werden sollten, so gibt es Hinweise, dass Stop-Codon- oder Frameshift-Mutationen zu verlängerten PR und QRS-Intervallen führten und diese Patienten sich klinisch eher mit einer Synkope präsentierten, als BrS-Patienten, deren Mutation im SCN5A-Gen durch missense-Mutationen hervorgerufen wurde²³. Bisher sind auch Mutationen in über 20 anderen Genen bekannt, die z.B. für die Funktion von Natrium-, Calcium- oder Kaliumkanälen verantwortlich sind bzw. Kaliumkanal-assoziierte Gene, wie SCN10, CACNA1C, KCND3 und HEY2, die für die Entwicklung eines BrS eine Rolle spielen^{24, 25}. Bis heute fehlen jedoch vor allem Richtlinien, das Ergebnis der genetischen Untersuchung bei BrS-Patienten in die Therapieplanung mit ein zu beziehen²⁶. Es wird jedoch empfohlen, bei der Familie eines Indexpatienten bezüglich der identifizierten Mutation ebenfalls ein genetisches Screening durchzuführen²⁷.

1.2.2 Fieber

Fieber ist ein bekannter Risikofaktor beim Brugada Syndrom, da es nicht nur in der Lage ist das typische Brugada EKG zu demaskieren, sondern auch das Risiko von ventrikulären Tachyarrhythmien, wie z.B. Kammerflimmern (KF) zu erhöhen und gar zum plötzlichen Herztod führen kann (SCD)^{28, 29}. Der zu Grunde liegende Mechanismus mag mit einer Reduktion des Natriumflusses während einer Erhöhung der Temperatur zusammenhängen, welches durch eine kürzlich veröffentlichte Studie, die dies an humanen Kardiomyozyten aus pluripotenten Stammzellen untersuchte experimentell hergeleitet wurde³⁰. Da diese Untersuchung an gesunden Kardiomyozyten erfolgte sind jedoch weitere Untersuchungen an in vivo Modelle zukünftig notwendig. Teil dieser Promotionsarbeit ist es die Charakteristiken und den Ausgang von Patienten zu untersuchen, bei denen ein Fieber das typische EKG demaskierte.

1.2.3 Pathogenese

Anhand von human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes (Abkürzung: hiPSC-CM, zu deutsch: human-induzierte von pluripotenten Stammzellen abgeleitete Kardiomyozyten)- Modellen konnte gezeigt werden, dass diverse Mutationen als zugrunde liegende Pathologie bei BrS infrage kommen. Als hiPSC-CMs werden induzierte humane pluripotente kardiomyozytäre Stammzellen bezeichnet, welche mithilfe von verschiedenen endogenen Wachstumsfaktoren und Signalmolekülen³² induziert werden, sich zu Zellen zu entwickeln, die dem menschlichen Herzen sehr ähnlich sind. Dies kann auch genutzt werden, um spezielle Mutationen in vitro zu untersuchen. So konnte bereits mehrfach die pathologische Wirkung der Mutationen bei Patienten mit dem Brugada Syndrom demonstriert werden. So zeigt sich bei etwa 11-28% der BrS-Patienten eine Mutation im SCN5A-Gen, welches für den kardialen Nav1.5 Kanal codiert.¹⁰ Es gibt hunderte beschriebene Mutationen im SCN5A-Gen³³. Auch andere Mutationen in kardialen Natriumkanälen (z.B. SCN1B, SCN2B, SCN3B), welche für die beta-Untereinheit der Natriumkanäle (I_{Na}) kodieren, können pathologische elektrische Erregungsaus- und -weiterbildung bei BrS Patienten begründen. Es ist gut untersucht, dass ein Funktionsverlust des Natriumkanals den Spitzenfluss des Natriums mindert und somit die Grundlage für die Arrhythmien beim Brugada Syndrom bildet. So zeigte sich bei einer Untersuchung an nativen Kardiomyozyten mit der Mutation SNTB2-N167K, welches für beta-2-Syntropin kodiert, ein reduzierter Spitzenfluss über den Natriumkanal, sowie ein verspäteter Fluss über I_{Na} , und ein insgesamt verkürztes Aktionspotential³⁴. Auch in Mausmodell mit einer SCN5A-Mutation mit konsekutiver Funktionseinschränkung im Natriumkanal konnte eine verlängerte atrioventrikuläre Überleitung³⁵ und eine geringere Expression von Genen, die die Entwicklung des Erregungsreizweiterleitungssystems im RVOT zuständig sind gezeigt werden³⁶. Diese Ergebnisse konnten auch in Schweinemodellen und HEK293-Zellen mit SCN5A-Mutation reproduziert werden^{37, 38}. Zudem können Mutationen im Kalium- oder Calciumkanal zu elektrophysiologischen Veränderungen der kardialen Erregungsbildung und so zum pathophysiologischen Substrat eines BrS beitragen^{39, 40}. So konnte beispielweise ein reduzierter Strom von Calciumionen durch I_{Ca} in Zellen aus Ovarien des chinesischen Zwerghamsters (CHO-K1-Zellen) gezeigt werden, die eine Mutation in kardialen L-Typ-Calciumkanälen (z.B. CACNA1C) trugen. Prinzipiell ist die Pathogenese des Brugada Syndroms noch nicht abschließend geklärt, zur Diskussion stehen im Wesentlichen zwei Hypothesen. Zum einen die Hyperpolarisationshypothese, die besagt, dass durch einen verminderten Natriumeinfluss bzw. einen erhöhten Kaliumausfluss (z.B. durch den s.g. $I_{(to)}$ -Kanal) vermehrt positive Ladung an die äußere Zellmembran verloren geht und der sonst balancierte Prozess des Aktionspotentials im Myokard gestört wird. Normalerweise würde, nach initialer schneller Depolarisation in Phase 0 (v.a. durch Natriumkanäle, aber auch Calciumkanäle), in Phase I eine Repolarisation durch einen Auswärtsstrom, von Kalium durch den $I_{(to)}$ -Kanal erfolgen, letzteres wird auch als Notch bezeichnet⁴¹. Im Hinblick auf Kaliumkanäle spielen im Gegensatz zu Natriumkanälen vor allem Gain of function Mutationen eine Rolle, z.B. Mutationen im KCND3 und KCNE3 oder auch ATP-sensitive Kaliumkanäle (z.B. KCNJ8 und ABCC9)^{36, 42-44}. Durch eine Mutation im $I_{(to)}$ -Kanal, die

bewirkt, dass vermehrt Kaliumionen in Phase I nach außen strömen, wird die Repolarisation/ das Notching verstärkt und es kann zu einer derart starken Repolarisation kommen, sodass das gesamte AP verkürzt wird⁴⁵. Im gleichen Sinne wie der verstärkte Kaliumausstrom würde auch ein verminderter Natriumeinstrom zu einem verstärkten Notch, sowie auch zu einer insgesamt verminderten Überleitungsgeschwindigkeit im Myokard führen⁴⁶. Diese kann das Myokard anfällig machen für Re-Entry-Mechanismen. Daraus wiederum resultieren Extrasystolen, welche zu Arrhythmien führen können⁴⁷. Durch die o.g. Mechanismen, die die pathologische Ausbildung des epikardialen APs begünstigen, wird dieses durch verstärktes Notching anfällig für den Verlust oder zumindest der Verminderung seiner AP-Kuppel. Aufgrund dessen bildet sich ein transmuraler Gradient zwischen dem Endo- und Epikard, der sich im EKG als ST-Streckenhebung zeigt⁴⁸. Im Gegensatz dazu besagt die Depolarisations-Theorie, dass es im Bereich des RVOT zu einer verzögerten Depolarisation während der Ausbildung^{49, 50}, sowie zu einer gestörten Überleitung^{46, 51} des Aktionspotentials kommt. Dies bewirkt eine Überleitung vom rechten Ventrikel zum RVOT, sowie jedoch auch einen Rückfluss vom RVOT zum rechten Ventrikel⁵². Durch die Lokalisation des pathologischen Substrats im Bereich des RVOT kommt es somitentsprechend in den rechten präkardialen Ableitungen zur charakteristischen ST-Streckenhebung im typischen Brugada-Typ 1-EKG. Nachdem historisch zunächst davon ausgegangen wurde, dass keine strukturellen Grundlagen ursächlich für die Pathogenese wären so zeigten sich in späteren Untersuchungen auch histologische Auffälligkeiten. Eine Untersuchung fand z.B. in 100% der untersuchten Patienten strukturelle Veränderungen, darunter Myokarditis, Mikroaneurysmen und eine signifikante Erhöhung apoptotischer Kardiomyozyten⁵³. Zudem scheinen auch die gap junctions im RVOT vermindert zu sein⁵⁴. Auch epikardiale Fibrosen⁵⁴ und Fibrosen des RVOT und eine Kollagenvermehrung im gesamten Herzen sind als zu Grunde liegendes antirhythmisches Potential in der Literatur beschrieben^{54, 55}. Zudem lässt sich eine mechanische Asynchronie im rechten Ventrikel nachweisen^{56, 57}.

1.3 Diagnostik

1.3.1 EKG

Die Diagnose des Brugada Syndroms stützt sich insbesondere auf das EKG: Es gibt zwei verschiedene Typen des Brugada-Syndrom-EKGs. Diagnostisch relevant ist jedoch nur das s.g. Typ 1 EKG (gewölbt, engl. „coved type“). Dieses ist charakterisiert durch ST-Strecken-Hebung über 2 mm in mindestens einer rechts-präkardialen Ableitung (V1, V2 oder V3), wobei die Elektroden im zweiten, dritten oder vierten Interkostalraum positioniert sein müssen, auf die gewölbte ST-Strecke folgt dabei eine negative asymmetrische T-Welle. Ein r' ist zumeist nicht erkennbar. Der schnelle Anstieg der ST-Strecke muss zeitlich nicht mit dem J-Punkt übereinstimmen. Der höchste Punkt des ST-Strecken-Anstiegs ist dabei über 2mm höher als nach 40ms, wobei die Verminderung der Amplitude bis zu diesem Zeitpunkt nicht mehr als 0,4 mV betragen sollte, um diese von einem Rechtschenkelblock abgrenzen zu können. Außerdem sollte die Amplitude bei 40ms wiederum höher sein als nach 80ms. Als Zeichen der

Leitungsverzögerung im ROVT ist die QRS-Komplex-Dauer länger in V1 und V2 als in den anderen präkordialen Ableitungen⁶³. Dieses Typ-1-BrS-EKG kann sowohl spontan auftreten, als auch nach Provokation durch Natriumkanal-blockierende Substanzen, wie z.B. Ajmaline oder Flecainide demaskiert werden. Bevor die Diagnose gestellt werden, sollten andere Ursachen für eine ST-Streckenhebung ausgeschlossen werden⁶⁴. Auch ein Typ-2-BrS Muster, welches durch eine sattelförmige ST-T-Konfiguration gekennzeichnet ist, kann nach einer solchen Provokation in ein Typ-I-Muster übergehen. Es ist möglich, dass ein Brugada-EKG durch andere reversible Ursachen, wie in etwa durch Hypokaliämie nachgeahmt wird, dieses wird auch Brugada-EKG-Phänokopie genannt (BrP)⁶⁵. Obwohl dies von besonderer klinischer Relevanz (Reversibilität) ist, fällt es dabei selbst erfahrenen Kardiologen schwer, diese beiden zu unterscheiden⁶⁶.

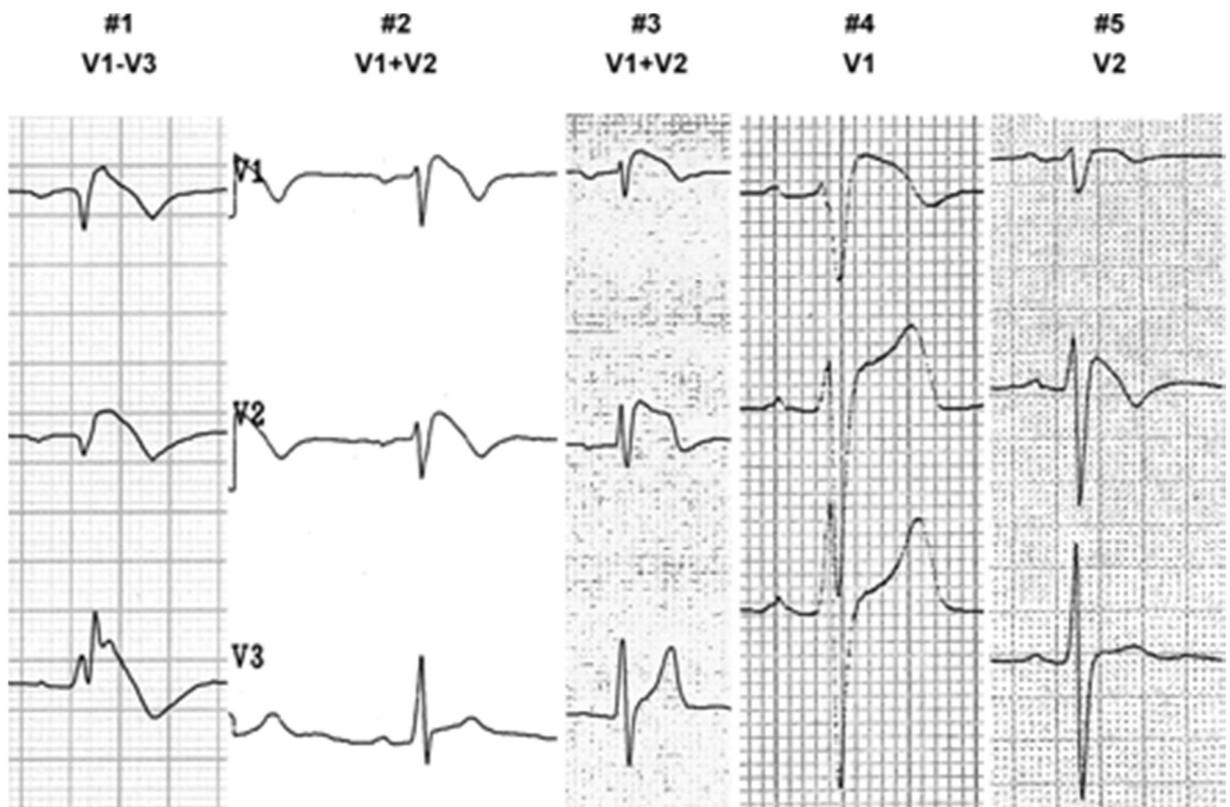


Abb.1 Rechtspräkardiale Ableitungen V1-V3, welche ein spontanes gewölbtes EKG aufweisen. Eine biphasische T-Welle ist bei #3 in V2 zu sehen.
Quelle: Richter, et al., 2010. European Heart Journal, 31: 1357-1364, ¹

1.3.2 Natrium-Kanal-Blocker (medikamenteninduziert)

Um die Diagnose eines Brugada-Syndroms zu sichern ist es möglich Natriumkanal-blockierende Medikamente intravenös zu applizieren, um so bei Patienten, bei denen das Syndrom vermutet wird, das diagnostisch beweisende Typ-I-Brugada Muster im EKG zu provozieren⁶⁷. Ajmalin- ein Klasse-Ia-Antiarrhythmikum, und Flecainide wirken dabei neben der Blockade von Natriumkanälen⁶⁸ auch über die Blockade andere Ionenkanäle. z.B. von Kalium-Kanälen, wie den I(to)-Kanälen⁶⁹⁻⁷¹. Obwohl Ajmalin in diesem Fall als das

entsprechende Medikament empfohlen ist, so ist es international nur eingeschränkt verfügbar, weshalb auch Flecainide oder Procainamide verwendet werden können, die jedoch eine geringere Sensitivität aufzuweisen scheinen^{67, 72, 73}. Die geringere Sensitivität von Flecainide beruht möglicherweise auf dessen stärkeren Inhibierung von I(to)-Kanälen⁷³. Die Applikation der von Natriumkanal-blockierenden Medikamenten kann zu ventrikulären Arrhythmien führen. Durchschnittlich liegt deren Auftreten bei der Applikation von Ajmalin bei etwa 2,4%⁷⁴. Dennoch gilt diese Art der Diagnostik als sicher⁷⁵ und es wird empfohlen diese durchzuführen, um die Diagnose sichern zu können³¹. Um trotz dessen Komplikationen zu vermeiden, sollte die Applikation der Medikamente abgebrochen werden, wenn ventrikuläre Extrasystolen oder Arrhythmien auftreten und sobald sich der QRS-Komplex auf über 130% des Ausgangswertes ausweitet⁷⁶.

1.3.3 Risikostratifizierung und elektrophysiologische Untersuchungen

Im klinischen Alltag werden verschiedene Faktoren berücksichtigt, die bei dem jeweiligen Patienten Aufschluss darüber geben können in wie weit der betreffende Patient ein erhöhtes Risiko für arhythmogene kardiale Ereignisse aufweist, welches wichtig im Hinblick auf mögliche Therapieoptionen sein kann (z.B. ICD-Implantation vs. Beobachtung). Hierbei werden neben der klinischen Präsentation des Patienten z.B. auch elektrophysiologische Untersuchungen (EPU), sowie EKG-Daten herangezogen. Im Rahmen von EPU ist u.a. die s.g. programmierte Ventrikelstimulation (PVS) durchführbar. So zeigte sich, dass bei PVS ausgelöste Arrhythmien mit einem erhöhten Risiko adverser kardiogener Ereignisse assoziiert zu sein scheint^{77, 78}. Dabei gibt es jedoch auch Untersuchungen, die dies widerlegen⁷⁹ bzw. lediglich einen positiven Vorhersagewert von 50% aufzeigen¹¹. Eine Meta-Analyse, die verschiedene Studien hinsichtlich der relativen Risikoerhöhung durch einzelne Risikofaktoren untersuchte fand hierbei keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchung und des Outcomes der Patienten. Ebenso wenig konnte eine Risikoerhöhung bei Vorliegen einer SCN5A Mutation oder einer positiven Familienanamnese gezeigt werden¹⁸. Darüber hinaus scheinen auch keine durch Ajmalin-induzierte ventrikuläre Arrhythmie im Anschluss mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein⁷⁴. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass auch eine asynchrone Mechanik des rechten Ventrikels als möglicher Risikofaktor in Betracht kommt⁵⁶. Die klinische Präsentation und Anamnese des Patienten bietet ebenfalls eine gute Möglichkeit der Risikostratifizierung⁹. So steigt Risiko eines Brugada-Patienten wiederholt Kammerflimmern zu erleiden, wenn ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte erlitten hat^{19, 80-82}, mit einer Rate von 48% bei einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren⁸². Gerade bei medikamentös-induziertem Brugada-I-EKG besteht nur ein geringes Risiko von plötzlichem Herztod, allerdings steigt dieses bei Patienten, die ein spontanes Brugada-I-EKG aufweisen, einen vorangegangenen verhinderten plötzlichen Herztod erlitten hatten oder bereits zuvor unter Synkopen litten. Jeder der Risikofaktoren weißt für sich nur einen geringen positiven Vorhersagewert zwischen 1,9 und 3,3% auf. Eine Kombination der einzelnen Risikofaktoren bedeutet das größte Risiko für den Patienten⁸³. Die günstigste Prognose wiederum zeigen asymptomatische Patienten, bei ihnen beträgt die jährliche Rate an arrhythmischen Ereignissen bei etwa 0,5%^{19, 80}.

1.4 Therapieoptionen

1.4.1 Implantierbarer Defibrillator (ICD)

Es wird empfohlen bei überlebtem Herzstillstand einen ICD zu implantieren, ebenso wie bei spontan auftretenden, anhaltenden Kammertachykardien, Kammerflimmern oder ES (Empfehlungsgrad I)^{27, 31}.

Bei Brugada-Syndrom-Patienten, die eine Synkope erlitten haben, bei der vermutet wird, dass ursächlich Kammerflimmern oder Kammertachykardien dafür gewesen sein könnten, kann eine ICD-Implantation erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa)^{27, 31}. Da bei asymptomatischen Patienten eine geringe Inzidenz von arrhythmischen Ereignissen vorliegt^{19, 80}, wird eine Implantation bei diesen nicht empfohlen (Empfehlungsgrad III)³¹. ICD-Implantationen sind mit einer hohen Rate an Komplikationen, wie z.B. inadäquater Schockabgabe (bis zu 37%) oder Elektrodendysfunktion (bis zu 29%) verbunden^{84, 85}.

1.4.2 Medikamentöse Therapie

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Verwendung von Chinidin bei Patienten, die sich für eine ICD-Implantation eignen würden, bei denen aber Kontraindikationen für eine Implantation bestehen oder bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien (Empfehlungsgrad IIa)³¹. Zudem sollte eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit elektrischem Sturm und bei Patienten mit ICD-Versorgung, die regelmäßigen adäquate Schockabgaben erleiden als ergänzende Maßnahme erwogen werden³¹. Das Medikament entfaltet seine Wirkung durch die Blockierung des I_{to} . In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass dadurch das Aktionspotential stabilisiert und die ST-Streckenhebung normalisiert werden kann.^{86, 87} Während einer Beobachtungszeit von ca. 7 bzw. 10 Jahren unter Chinidin-Behandlung trat kein arrhythmisches Ereignis auf^{88, 89}. Auch die durch elektrophysiologische Untersuchungen ausgelösten Arrhythmien konnten bei 76%⁹⁰ bzw. bei 90%⁸⁸ der Patienten unter Chinidin-Therapie mit 600-900mg täglich verhindert werden. Nebenwirkungen traten bei etwa 22% bis 68% der Patienten auf^{88, 89, 91}. Beschrieben werden vor allem Magen-Darm-Probleme und Photosensitivität⁸⁹, Durchfälle, aber auch Thrombozytopenie, Fieber, allergische Symptome, Ösophagitis, Sinusknoten-Dysfunktion, Lupus-erythematosus-ähnliche Symptome, Hepatitis, Hyperpigmentation, und Schwäche⁹². 4% bis 31% der Patienten litten dabei unter starken Nebenwirkungen, die ein Absetzen der Chinidin-Therapie erforderten^{88, 89, 91}. Eine Dosisreduktion von Chinidin unter 600 mg pro Tag zeigte, dass in 85% der Fälle Arrhythmien verhindert werden konnten, wobei keine Nebenwirkungen auftraten⁹³. Neben der Anwendung von Chinidin konnte lediglich bei der Anwendung von Isoprenalin-Infusionen bei Kammerflimmern und elektrischem Sturm auch in größeren Kohorten-Studien ein Vorteil bei Brugada Syndrom Patienten, auch bei Kindern⁹⁴ und Schwangeren⁹⁵ gezeigt werden⁹⁶⁻¹⁰¹. In den Leitlinien wird eine Verwendung von Isoprenalin bei BrS-Patienten mit elektrischem Sturm empfohlen³¹. Isoprenalin ist ein beta-adrenerger Agonist, der dem Calcium-Einstrom durch I_{CaL} erhöht und so zu einer Wiederherstellung der Plateauphase des Aktionspotentials führt^{86, 102}, sowie auch zu einer

Normalisierung der ST-Strecke und zum Verhindern von Kammerflimmern^{98, 103, 104}. Bei anderen Beta-adrenergen Agonisten, wie Dobutamin sind hingegen Therapieversagen in der Literatur beschrieben¹⁰⁵. Nach erfolgreicher Akut-Therapie des Kammerflimmerns durch intravenöse Applikation von Isoprenalin ist es meistens notwendig den Patienten langfristig auf orale Medikamente umzustellen, da nach Stoppen der Infusion das Kammerflimmern wieder auftreten kann. Dazu können neben Chinidin z.B. auch Denopamin⁹⁶, ein alpha und beta-adrenerger Agonist, Cilostazol¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, ein Phosphodiesterasehemmer, und Bepridil^{107, 110, 111}, ein Calciumkanalblocker herangezogen werden. Auch ein Nutzen von Disopyramin, einem Klasse-IA-Antiarrhythmikum konnte in Einzelfällen gezeigt werden¹¹²⁻¹¹⁴. Es sollen dem Patienten keine Medikamente verabreicht werden, die zu einer ST-Elevation in den rechtspräkardialen Ableitungen führen können (eine Auflistung dieser kann z.B. unter www.brugradadrugs.org gefunden werden)³¹. Ebenso ist von Seiten des Patienten auf einen exzessiven Alkoholkonsum zu verzichten (Empfehlungsgrad I) und auch Fieber sollte umgehend mittels antipyretischer Medikamente gesenkt werden (Empfehlungsgrad I)³¹.

1.4.3 Ablation

Bei einer Radiofrequenzablation wird mittels Strom Hitze erzeugt, die ein zuvor durch endokardiales oder epikardiales 3-dimensionales Mapping identifiziertes, pathologisches Gewebe zerstören und sowohl zu einer Normalisierung des EKGs führen kann, sowie einen potentiell kurativen Ansatz darstellt¹¹⁵. Ablation kann bei BrS-Patienten erwogen werden mit vorangegangenem ES, bzw. die mit mehrfachen adäquaten Schockabgaben durch einen ICD erlitten haben (Empfehlungsgrad IIb)³¹. Seit 2003 werden Ablationen beim Brugada-Syndrom durchgeführt¹¹⁶. Es konnte gezeigt werden, dass es beim Brugada-Syndrom zu einer verzögerten Depolarisation im vorderen/anterioren Bereich des rechten ventrikulären Ausflusstraktes (ROVT) kommt, was nahe legt, dass sich auch dort das arrhythmische Substrat befindet, welches ursächlich für die Entstehung von Kammertachykardien und Kammerflimmern ist^{117, 116, 118-120}, außerdem ist dieses Ursprungsgewebe in Teilen an der freien Wand des rechten Ventrikels nachweisbar¹²¹. Die Größe des pathologischen Substrats korreliert dabei mit der Anfälligkeit für Arrhythmien^{121, 122}. Nicht in allen Fällen ist eine Verhinderung erneuter Kammerarrhythmien durch Ablation möglich¹²³. Epikardiales Mapping kann eventuell durch die Anwendung von Natriumkanalblockern (wie Ajmalin oder Flecainide)^{121, 122, 124} sowie auch durch die epikardiale Instillation von warmen Wasser verbessert werden¹²⁵. Eine Metaanalyse ergab, dass epikardiale Ablations-Strategien einem rein endokardialen Vorgehen überlegen waren, Kammertachykardien bzw. Kammerflimmern zu verhindern¹²⁶. Selbst bei ES konnten erfolgreich Katheterablationen durchgeführt werden^{60, 61}. Des Weiteren kann es bei BrS-Patienten, die vornehmlich unter Vorhofflimmern leiden sinnvoll sein eine Pulmonalvenenisolation durchzuführen¹²⁷.

Diese Arbeit untersucht drei Themen, die im Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom stehen, nämlich „Das Brugada Syndrom bei Kindern“, „Die Prognose und klinische Eigenschaften der Patienten mit Brugada Syndrom unter Fieber“, und „Das Brugada Syndrom und ICD-Implantation“.

Das Ziel dieser Analyse ist es, Daten der vergangenen 20 Jahre zu diesem Thema im Rahmen einer gepoolten Analyse zu vergleichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Systematische Literaturrecherche

Es wurde eine Literaturrecherche der Datenbanken PubMed, Web of Science und Cochrane Library durchgeführt. Wir nutzen die PICO-Strategie, um signifikante Literatur zu identifizieren, in dem wir die erste Suche lediglich mit den Schlagwörtern ((Brugada) AND (Syndrom) durchführten und die Ergebnisse im Anschluss auf klinische Fragestellungen untersuchten¹²⁸. Grundsätzlich wurden zunächst alle Artikel in Betracht gezogen, die in zuvor gewählten Subgruppen passten, sowie Artikel in englischer und deutscher Sprache, die sich mit menschlichen Subjekten befassten. Somit wurden 3700 Artikel bzw. deren Abstracts auf Art der Studie und klinische Daten des Kollektivs gesichtet

2.1.1 Brugada Syndrom bei Kindern

In dieser Gruppe wurden alle Artikel, die sich mit Brugada-Patienten unter 18 Jahren beschäftigten mit einbezogen. Ausgeschlossen wurden Fallberichten. Insgesamt basieren unsere Daten für die Analyse auf vier Artikeln, die insgesamt 262 pädiatrische Patienten in einem Zeitraum von 1992 bis 2018 beschrieben^{7, 129-131}.

Durch die erste Suche wurden 23 Artikel identifiziert, die möglicherweise von Interesse gewesen wären. Durch eine zweite Sichtung wurden jedoch 19 Studien aufgrund doppeltem Auftreten, anderer klinischer Fragestellung und wegen der Tatsache, dass sich nur ein Abstrakt hinter der Publikation verbarg ausgeschlossen.

Demographische Daten, wie Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht, positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod oder Brugada-Syndrom, Ergebnisse von Medikamenten-induzierten und elektrophysiologischen Untersuchungen, wie programmierter Kammerstimulation (PVS), Genotyp und Ausgang während der Nachbeobachtungsperiode wurden erhoben.

Sofern in der jeweiligen Veröffentlichung erwähnt wurden die Indikationen für die Implantation eines ICDs ebenfalls überprüft, insbesondere Charakteristiken des EKG-Typs, rezidivierende Synkopen, die Möglichkeit der VT/VF-Induktion während PVS, vorangegangene VF oder abgewehrtem SCD und positive Familienanamnese von SCD oder BrS

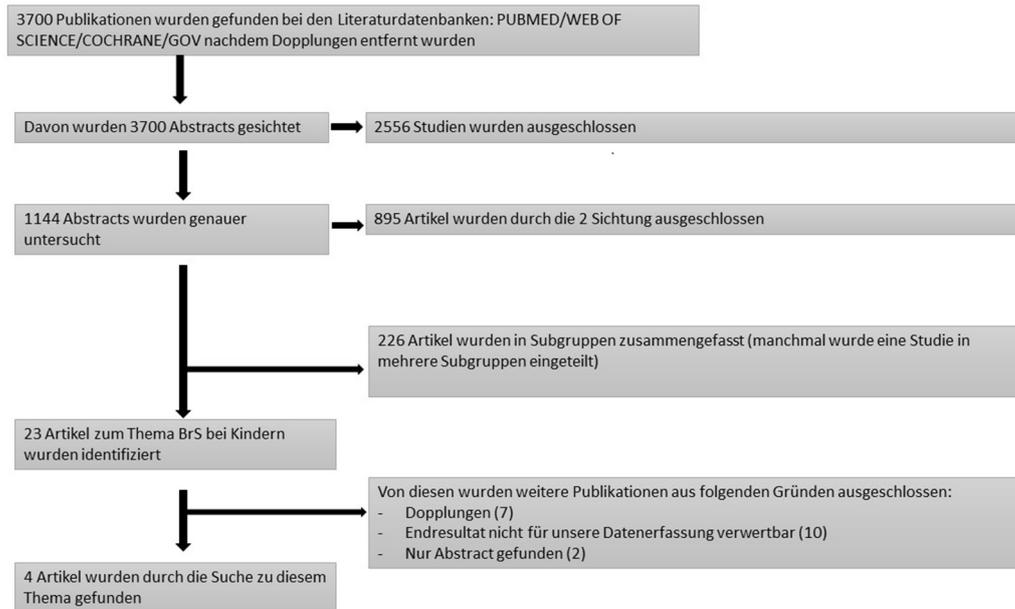


Abb. 2. Flowchart zur Literaturrecherche zu Bugada Syndrom bei Kinder

2.1.2 Brugada Syndrom, induziert durch Fieber

In dieser Untergruppe wurden alle Pateinten einbezogen, die ein Typ I Brugada Syndrom aufwiesen, nachdem dieses durch Fieber demaskiert worden war. Insgesamt umfasste das Kollektiv 53 Patienten, die in 17 Publikationen beschrieben wurden, darunter 14 Fallberichte.^{40, 47, 105, 132-151}

Es wurden Daten evaluiert, wie z.B. Alter bei Fieberereignis, Geschlecht, klinische Daten, wie Familiengeschichte von SCD und BrS, sowie Symptome vor und nach dem Fieberereignis, Ergebnisse der Medikamenten-induzierten Tests, Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen und auch Ergebnisse genetischer Untersuchungen. Während der Nachbeobachtungsperiode, sofern erfolgt, wurden die Daten schwerpunktmäßig auf das Wiedereintreten von Fieber sowie arrhythmischer Ereignisse untersucht. In der statistischen Analyse zu jenem Thema wurden anschließend nur diejenigen Studien untersucht, welche auch eine Nachbeobachtungsperiode aufgeführt hatten.

Für diese Subgruppe untersuchten wir die Artikel zunächst auf die Schlagworte „Brugada“ AND „syndrom“ AND „fever“ AND/OR „hyperthermia“.

Die statistische Analyse glich der, der anderen Themen (siehe Punkt 2.3. statistische Analyse) mit der zusätzlichen multivarianten Analyse, die angewandt wurde, um die Korrelation verschiedene Datensets mit dem Auftreten eines arrhythmischen Ereignisses in der Nachbeobachtungsperiode zu untersuchen.

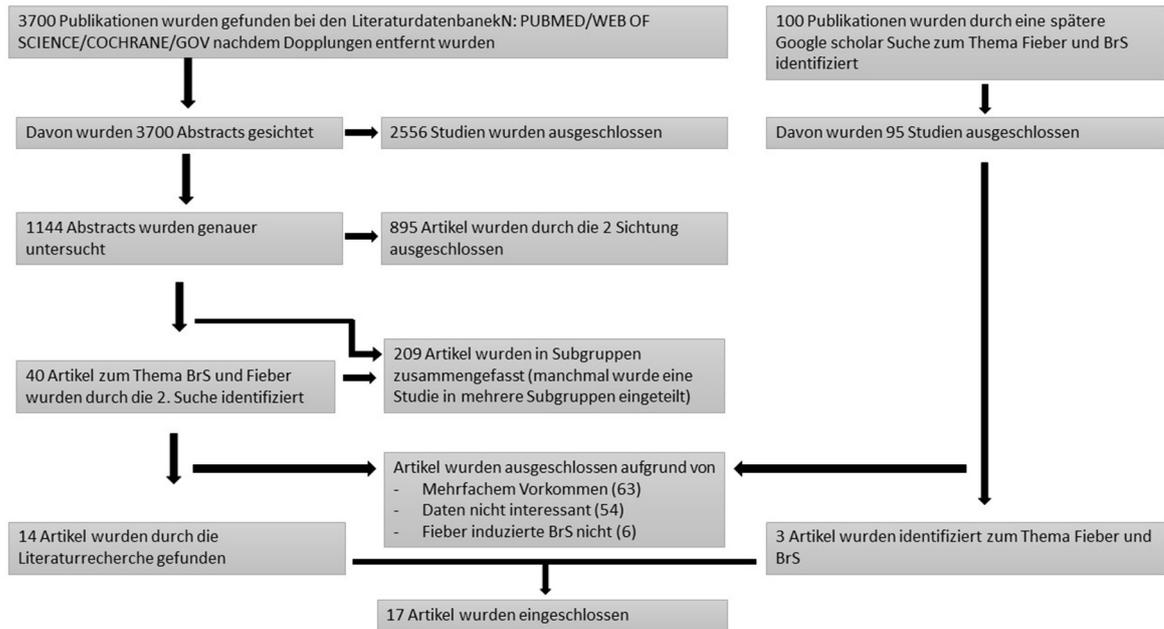


Abb. 3. Flowchart zur Literaturrecherche zum Thema „Brugada Syndrom induziert durch Fieber“

2.1.3 Brugada Syndrom und ICD

In dieser Analyse wurden 747 Patienten aus 11 Veröffentlichungen, die einen transvenösen ICD zwischen 2007 und 2018 implantiert bekommen hatten mit einbezogen. Die Patienten stellten sich jährlich in einer kardiologischen Praxis vor und nach 6 bis 12 Monaten in einer Klinik.

Demografische Daten, sowie Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht, familiäre Belastung durch SCD oder Brugada-Syndrom, Symptome vor Diagnosestellung (z.B. Vorhof- oder Kammerarrhythmien), als auch genetisches Profil, Ergebnisse elektrophysiologischer und Medikamenten-induzierten Untersuchungen und Ereignisse während der Nachbeobachtungsperiode wurden analysiert. Außerdem wurden verschiedene Indikationsstellungen für die Implantation des ICDs mit einbezogen.

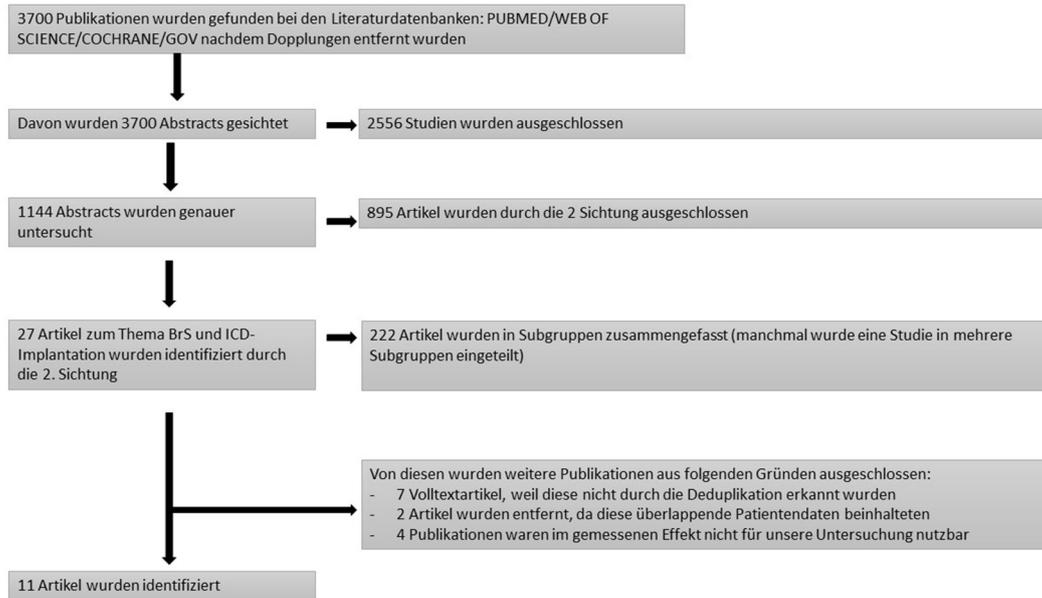


Abb.4: Flowchart zur Literaturrecherche zum Thema Brugada Syndrom und ICD-Implantation

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der gepoolten Literaturrecherche

Es wurden zunächst lediglich klinische Studien berücksichtigt, experimentelle Arbeiten und Review Artikel wurden ausgeschlossen. In der ersten Suche wurden auch Fallberichte ausgeschlossen, diese wurden später aber in einer zweiten Suche ergänzt, als sich themenbezogen einige die klinischen Studien als nicht ausreichend ergiebig erwiesen. Die Suchen wurden themenbezogen verfeinert und aktualisiert.

Einheitliche Diagnosekriterien beinhalteten ein Kleben der EKG-Elektroden im zweiten, dritten und vierten Interkostalraum, sowie die Kriterien eines Typ-I Brugada Syndroms, welche aus einem deszendierendes ST-Segment mit einer negativen T-Welle in mindestens einer präkordialen Ableitung (V1-V3) und einer terminalen r'-Welle mit einer J-Punkt-Elevation von $> 0,2$ mV bestehen¹⁵⁶. Natrium-Kanal-Blocker wurden über einen Zeitraum von 10 min intravenös appliziert, um das diagnostische Brugada-Muster im EKG nachweisen zu können, sofern dieses nicht schon als Grundmuster im EKG erkennbar war.

2.3 Statistische Analyse

Die Daten wurden als Durchschnittswert \pm Standardabweichung für kontinuierliche Variablen mit Normalverteilung, als Median (und Interquartilbereich) für kontinuierliche Variablen ohne Normalverteilung und als Frequenz in Prozent für kategoriale Variablen dargestellt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde zur Einschätzung der Normalverteilung genutzt, der Student's T-Test und der Mann-Whitney U-test zum Vergleich kontinuierlicher Variablen mit Normal- und nicht-

Normalverteilungen herangezogen. Der Chi-Quadrat-Test oder Fishers exakter Test wurden genutzt, um kategorische Variablen zu unterscheiden.

2.4 Ethische Genehmigung

Es liegt kein Interessenkonflikt vor. Diese Arbeit enthält keine Tierstudien, die von anderen Autoren durchgeführt worden sind. Es wird keine informierte Einwilligung bezüglich der Analyse gesammelter Daten benötigt. Eine ethische Genehmigung war nicht nötig, weil die Analyse sich auf bereits publizierte Daten im Online-System bezieht.

3 ERGEBNISSE

3.1 Brugada Syndrom bei Kindern

3.1.1 Demographische Daten

Das mediane Alter betrug 13,5 (8-18) Jahre mit einer männlichen Dominanz von 55%, **Tabelle 1**. 80,1% der Patienten wiesen ein Typ-1-Brugada-Muster im EKG auf, nachdem Natriumkanalblocker appliziert worden waren. 76% der Patienten waren bei Diagnosestellung asymptomatisch. 17,9% wurden in das Krankenhaus eingewiesen, weil sie wiederkehrende Episoden von Synkopen aufwiesen und 1,5% wegen abgewehrten SCD. 3% der Patienten zeigten Vorhof-Arrhythmien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In 44,3% lag eine positive Familienanamnese für SCD oder Brugada-Syndrom vor.

Die Synkopen waren vorrangig während Ruhephasen eingetreten (32,9%), nur 1,1% erlitten eine Synkope während körperlicher Anstrengung. Nach Applikation von Natriumkanal-Blockern erlitt keiner der Patienten eine nachhaltige Kammertachykardie.

Tabelle 1					
Studie	Gesamtanzahl	Sorgente et al (2011)	Aandorin et al (2016)	Corcia et al (1) (2017)	Corcia et al (2) (2017)
Demographie					
Anzahl der Patienten	262	28	106	88	40
Alter (DS± SD)	13,5 ± 9,7	<18	11,1 ± 5,7	15,9 ± 6,3	14,9 ± 6,8
Männer, n (%)	141 (53,8)	12 (43)	58 (55)	45 (51)	26 (65)
Symptome, n (%)					
Asymptomatisch	199 (76,0)	26 (93)	85 (80)	88 (100)	0 (0)
Synkope					
-in Ruhe	47 (17,9)	2 (7)	15 (14)	30 (34)	0 (0)
-während Belastung	29 (32,9)	k.A.	k.A.	29 (33)	k.A.
-während Belastung	1 (1,1)	k.A.	k.A.	1 (1)	k.A.
Fieber	0 (0)	k.A.	k.A.	0(0)	k.A.
SCD	4 (1,5)	0 (0)	4 (4)	7 (8)	0 (0)
Vorhoffarrhythmien (Flimmern, Flattern supraventrikuläre Tachykardie)	8 (3)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	7 (18)
Positive Familienanamnese für SCD	116 (44,3)	15 (54)	46 (43)	42 (48)	13 (33)
Medikamenteninduziertes BrS					
- Ajmaline	210 (80,1)	28 (100)	70 (66)	84 (95)	28 (70)
-Flecainide	182 (69,5)	28 (100)	42 (40)	84 (95)	28 (70)
-nicht andauernde KT	27 (10,3)	0 (0)	27 (25)	0 (0)	0 (0)
-nicht andauernde KT	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Spontaner BrS Typ I	52 (19,8)	0 (0)	36 (34)	4 (5)	12 (30)
Genetische Untersuchung, n(%)					
SCN5a	91/128 (71,2)	n.d.	58/75 (77)	24/33 (73)	9/20 (45)
Tod aufgrund Elektrischen Sturms	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Kardiale Todesursachen	5 (1,9)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	2 (6)
Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit (V)	59,5 (6,8-250)	k.A.	54 (15-99)	64 (0-376)	64 (0-376)
DS=Durchschnitt, SD=Standardabweichung, n=Anzahl, SCD=plötzlicher Herztod, k.A.= keine Angabe, BrS= Brugada-Syndrom, n.d.= nicht durchgeführt, V= Varianz					

3.1.2 Elektrophysiologische Untersuchungen bei Kindern

Eine elektrophysiologische Untersuchung (EP) und PVS wurden in 132 Patienten durchgeführt. Kammertachykardien oder Kammerflimmern wurde daraufhin in 16 Patienten beobachtet (12,1%), **Tabelle 2.** 56 wurde ein ICD implantiert und 11 Patienten auf Hydro-Chinidin eingestellt.

Tabelle 2					
	Gesamtanzahl	Sorgente et al (2011)	Aandorin et al (2016)	Corcia et al (1) (2017)	Corcia et al (2) (2017)
Elektrophysiologische Untersuchung n, (%)	132 (50,4)	12 (43)	22 (21)	70 (80)	28 (70)

Auslösen von KF or KT, n(%)	16 (12,1)	1 (8,3)	9 (40,9)	0 (0)	6 (21,4)
N= Anzahl, KF=Kammerflimmern, KT=Kammertachykardie					

3.1.3 ICD Komplikationen

Während einer Nachbeobachtungszeit von 59,5 (0-376) Monaten wurden adäquate Schocks in 9 Patienten beobachtet, während inadäquate Schocks an 4 Patienten abgegeben wurden. Damit ist die Rate an adäquaten Schocks mit 16% höher als die Inadäquaten Schocks (7,4%), **Tabelle 3**. Die Komplikationen bestanden unter anderem aus Fehlfunktion von Elektroden (7%), Endokarditis (3,6%), Hämatothorax (2%) und der Abgabe inadäquaten Schocks (7%).

Studie	Gesamt-Zahl	Sorgente et al (2011)	Aandorin et al (2016)	Corcia et al (1) (2017)	Corcia et al (2) (2017)
ICD Implantation					
Ja	56 (21)	0 (0)	22 (21)	0 (0)	34 (85)
ICD Komplikationen, n (%)	7 (12,5)	k.I.	7 (32)	k.I.	0 (0)
Inadäquate Schocks, n(%)	4 (7)	k.I.	4 (18)	k.I.	0 (0)
Adäquate Schocks, n (%)	9 (16,1)	k.I.	0 (0)	k.I.	9 (23)
Chinidin, n (%)	11 (19,6)	0 (0)	11 (10)	0 (0)	0 (0)
Schrittmacherimplantation					
Ja	4 (1,5)	0 (0)	4 (18)	0 (0)	0 (0)
ICD= Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, n= Anzahl, k.I.= kein ICD,					

3.2 Brugada Syndrom, demaskiert durch Fieber

3.2.1 Demographische Daten

Unsere Analyse der 53 Patienten ergab ein durchschnittliches Alter von 40,6±17,7 Jahren, wies mit 92% eine männliche Dominanz auf und zeigte, dass 58% der Patienten eine familiäre Belastung mit SCDs bzw. BrS hatten. In 8 von 10 Patienten (80%) wurde das BrS EKG nach Abklingen des Fiebers medikamentös induziert, welche entweder zur Risikostratifikation oder zur Sicherung der Diagnose durchgeführt wurden.

Zwei Patienten (4%) wiesen Synkopen und ein Patient (2%) wies eine VT/VF in der Vorgeschichte (vor dem Fieberereignis) auf.

Eine elektrophysiologische Untersuchung wurde in 3 Patienten (6%) durchgeführt, von welchen in 33% eine VF oder VT induzierbar war. Diese Untersuchung wurde in 2 Fällen (67%) aufgrund von Synkopen und in einem Fall (33%) wegen einer monomorphen VT durchgeführt.

Genetische Untersuchungen wurden bei 15 Patienten durchgeführt und ergaben eine SCN5A Mutation in 27% der Patienten. Von diesen wurden 2 der Mutationen nicht weiter kategorisiert, während sich in einem Patienten eine Missense-Mutation (c.931+1G>A) zeigte und in einem anderen die Mutation auf Exon 24 lokalisiert war. Keine weiteren Mutationen wurden nachgewiesen.

Ein ICD wurde bei 6 Patienten nach dem Fieberereignis implantiert (11%). In der Literatur wurde anschließend weder über inadäquate, noch adäquate Schocks berichtet. Die Indikationen zur Implantation wurden wie folgt gestellt: In 3 Patienten (50%) aufgrund von Synkopen, in 2 Patienten (33%) aufgrund

von VF und in einem Patient (17%) aufgrund von VF mit folgendem Herzstillstand. **Tabelle 4 (Teil1&2)**

Tabelle 4 Brugada-Syndrom bei Fieber (Teil 1)								
Studie	Gesamtanzahl	Chockalingam (2011)	Mendes (2017)	Junttila et al (2008)	Pincetti et al (2014)	Adler et al (2013)	Rattanawong et al (2016)	Aramaki et al (2004)
Demographische Daten von Patienten, bei denen sich das Brugada Syndrom bei Fieber demaskierte								
Anzahl der Patienten	53	1	1	16	1	7	6	2
Alter Durchschnitt±SA	40.6 ± 17.7	0.3	74	n.d.	40	n.d.	48.1 ± 25.2	55 ± 8.4
Männer, n (%)	33 (92)	0(0)	1 (100)	n.d.	1 (100)	6 (86)	5 (83)	2 (100)
Positive FA für SCD oder BrS, n (%)	7 (58)	1 (100)	0 (0)	n.d.	n.d.	0 (0)	2 (33)	0 (0)
Asymptomatisch vor Fieberausbruch	39 (75)	1 (100)	n.d.	6 (38)	1 (100)	7 (100)	3 (50)	2 (100)
Arrhythmisches Ereignis (gesamt)	20 (38)	1 (100)	1 (100)	10 (63)	1 (100)	0(0)	0(0)	1 (50)
Lebensbedrohliche Arrhythmie (VF und/oder VT)	9 (17)	1(100)	1 (100)	3 (19)	1 (100)	0(0)	0(0)	0(0)
Synkope	7 (13)	0 (0)	1 (100)	3 (19)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzstillstand/verhinderter Plötzlicher Herztod	7 (13)	1 (100)	1(100)	4 (25)	1 (100)	0(0)	0(0)	0(0)
Vorhof-Arrhythmie	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
EKG-Daten, n (%)								
Medikamentös-induziertes BrS	8 (80)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3/3(100)	n.d.	n.d.**
Spontanes/fortbestehendes BrS-Typ I	0 (0)	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	0 (0)	0(0)	0 (0)
Durch Fieber induzierter BrS-Typ I	53 (100)	1 (100)	1 (100)	16 (100)	1 (100)	7 (100)	6 (100)	2 (100)
ICD-Versorgung vor Fieberereignis, n (%)	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ICD-Versorgung nach Fieberereignis, n (%)	6 (11)	0(0)	1 (100)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)
Wiederkehrende Arrhythmien bei Wiederkehr von Fieber?								
Ja, n (%)	2 (40)	1 (100)	n.d.	n.d.	n.d.	0(0)	0(0)	n.d.
Adäquate ICD-Schocks, n (%)	0 (0)	No ICD	0(0)	No ICD	0(0)	No ICD	No ICD	No ICD
EPU (durchgeführt)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Auftreten von KT oder KF bei EPU	1 (33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Genetische Untersuchung, n (%)								
SCN5a	4 (26.6)	1(100)	n.d.	2/12 (17)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Mortalität bei Fieberereignis, n (%)	1 (2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ES bei Fieber, n (%)	1 (2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
inadäquater ICD-Schock bei Fieber, n (%)	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Nachbeobachtungsperiode Durchschnitt (Monate±SA)	6.4 ± 7.2	24	0	0	0	30 ± 13	12	0
SA=Standardabweichung; n=Anzahl; n.d.=nicht dokumentiert; BrS=Brugada-Syndrom; ICD=Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; EPU=elektrophysiologische Untersuchung; KT=Kammertachykardie; KF=Kammerflimmern; ES=elektrischer Sturm								

Tabelle 4, Brugada Syndrom bei Fieber (Teil 2)											
Studie	Gesamt-Anzahl	Dickal et al (2003)	Gotz et al (2009)	Grogan et al (2011)	Keller et al (2006)	Skinner et al (2007)	Tsarouhas (2010)	Barra (2013)	Erdogan et al (2013)	Ortega-Carnicer (2003)	Baranchuk (2011)
Demographische Daten von Patienten, bei denen sich das Brugada Syndrom bei Fieber demaskierte											
Anzahl der Patienten	53	1	1	1	1	1	1	1	10	1	1
Alter Durchschnitt±SA	40.6 ± 17.7	55	27	20	42	1	57	30	38.8 ± 9.9	35	49
Männer, n (%)	33 (92)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0(0)	1(100)	1 (100)	10 (100)	1 (100)	1 (100)
Positive FA für SCD oder BrS, n (%)	7 (58)	n.d.	0(0)	1 (100)	1(100)	0(0)	n.d.	1(100)	0(0)	n.d.	1(100)
Asymptomatisch vor Fieberausbruch	39 (75)	1(100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1(100)	1(100)	1(100)	10(100)	1(100)	1(100)
Arrhythmisches Ereignis (gesamt)	10 (38)	1(100)	1(100)	1(100)	1(100)	1 (100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1 (100)
Lebensbedrohliche Arrhythmie (VF und/oder VT)	9 (17)	1(100)	0(0)	0(0)	1(100)	1 (100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Synkope	7 (13)	0(0)	1(100)***	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)***	0(0)	0(0)	1 (100)
Herzstillstand/verhinderter Plötzlicher Herztod	7 (13)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Vorhof-Arrhythmie	1 (2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
EKG-Daten, n (%)											
Medikamentös-induziertes BrS	8 (80)	n.d.	1(100)	n.d.	1(100)	1(100)	0/1 (0)	0/1(0)	n.d.	1(100)	1(100)
Spontanes/fortbestehendes BrS-Typ I	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Durch Fieber induzierter BrS-Typ I	53 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
ICD-Versorgung vor Fieberereignis, n (%)	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ICD-Versorgung nach Fieberereignis, n (%)	6 (11)	0(0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1 (100)
Wiederkehrende Arrhythmien bei Wiederkehr von Fieber?											
Ja, n (%)	2 (40)	n.d.	n.d.	1(100)	0(0)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Adäquate ICD-Schocks, n (%)	0/0	No ICD	0(0)	0(0)	0(0)	No ICD	No ICD	No ICD	No ICD	No ICD	0(0)
EPU (durchgeführt)	3	1(100)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1(100)	n.d.	n.d.	1(100)
Auftreten von KT oder KF bei EPU	1/3 (33)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Genetische Untersuchung, n (%)											
SCN5a	4 (26.6)	n.d.	0/1	n.d.	n.d.	1 (100).	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Mortalität bei Fieberereignis, n (%)	1 (2)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ES bei Fieber, n (%)	1 (2)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
inadäquater ICD-Schock bei Fieber, n (%)	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Nachbeobachtungspériode Durchschnitt (Monate±SA)	6.4 ± 7.2	0	0	n.d.	28	0	0	0	0	0	0
***= hatte bereits Synkope, aber nicht während Fieber											
SA=Standardabweichung; n=Anzahl; n.d.= nicht dokumentiert; BrS=Brugada-Syndrom; ICD=Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; EPU=elektrophysiologische Untersuchung; KT=Kammertachykardie; KF=Kammerflimmern; ES=elektrischer Sturm											

3.2.2 Ursachen für Fieber

Bei 14 Patienten gab die Literatur keine Aufschlüsse über die Ursache des Fiebers. In 38% war das Fieber auf eine Pneumonie zurückzuführen, in weiteren 36% war die Ursache eine Infektion der oberen Atemwege, in 7% eine Cholezystitis, in 7% eine Gastroenteritis, in 7% eine Infektion der Harnwege und in 7% eine Appendizitis.

3.2.3 Symptome während des Fiebers

In zwei Fällen waren in der Literatur keine Angabe über die tatsächliche Höhe des Fiebers gemacht worden, außer dass in diesen Fieber als eine Körpertemperatur über 38°C (100,4° Fahrenheit) definiert worden waren.

Während des Fiebers hatten 38% der Patienten ein arrhythmisches Ereignis. Vier Patienten wiesen mehr als nur ein Symptom während des Fiebers auf. 9 Patienten (17%) hatten lebensbedrohliche Ereignisse wie Kammerflimmern (VF) oder VT. 7 Patienten (13%) litten unter Synkopen während des Fiebers und weitere 7 Patienten (13%) hatten entweder einen Herzinfarkt, einen abgewehrten SCD oder SCD. Ein Patient entwickelte nach zunehmender monomorpher Tachyarrhythmie elektrischem Sturm, welcher letztlich tödlich endete. Nur ein Patient (2%) entwickelte Vorhofflimmern.

In der statistischen Analyse zeigte sich keine Korrelation zwischen der Höhe des Fiebers und der Gravität arrhythmischer Ereignisse.

3.3 Brugada Syndrom und implantierbare Defibrillatoren

3.3.1 Demografische Daten

Das durchschnittliche Alter der Patienten, denen ein ICD implantiert wurde war $48,6 \pm 14,9$ Jahre mit einer männlichen Dominanz von 82,5%. 46,6% der Patienten wiesen ein spontanes Typ-I Brugada Muster im EKG auf, bei weiteren 50,3% wurde das typische EKG-Muster durch die Applikation von Natriumkanalblockern demaskiert. Nur 21,7% der Patienten waren asymptomatisch zum Zeitpunkt der ICD Implantation, bei 48,3% war eine Synkope aus der Vorgeschichte bekannt, 15,3% hatten einen abgewehrten SCD erlitten und 9,4% wiesen Vorhoffarrhythmien auf. **Tabelle 5** Elektrophysiologische Untersuchungen wurden an 588 Patienten durchgeführt, von denen bei 362 Patienten (61,6%) dabei eine Kammertachykardie bzw. ein Kammerflimmern auslösbar war.

Tabelle 5: Demografische Daten der Patienten mit ICD-Implantation

Studie	Conte.G et al. 2015 N= 176	Sarkozy . A et al. 2007 N= 47	Veltman. C. et al. 2010 N=61	Steven. D. et al. 2011 N=33	Daoulah .A. et al. 2012 N=25	Miyazak i. S. et al. 2013 N=41	Son. M. et al. 2014 N=69	Kamakura. T. et al. 2015 N=120	Dores. H. et al. 2015 N=36	Hernandez-Ojeda. J. et al. 2017 N=104	Corcia. M. et al 2018 N=35	Gesamt - kollektiv N= 747
Demografische Daten												
Alter, Durchschnitt \pm SA	43.3 \pm 16.8	44.5 \pm 15	42.6 \pm 12.9	46.4 \pm 11.7	32 \pm 10	48 \pm 12	46.2 \pm 13.5	46.6 \pm 12.2	41.7 \pm 12.1	46.2 \pm 13.0	13.9 \pm 6.2	48.6 \pm 14.9
Männer, n (%)	118 (67)	35 (74.5)	41 (87.2)	30 (90.1)	25 (100)	38 (92.7)	68 (98.6)	115 (95.8)	30 (83.3)	91 (87.5)	25 (71.4)	616 (82.5)
Asymptomatisch. n (%)	46 (26.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (20.0)	0 (0)	14 (20.3)	30 (25)	19 (52.8)	45 (43.3)	3 (8.6)	162 (21.7)
Symptome: n (%)												
Synkope	105 (60)	26 (55.3)	25 (41)	23 (70)	14(56.0)	15 (36.6)	17 (24.6)	54 (45.0)	11(30.6)	49 (47.1)	22 (62.9)	361 (48.3)
Abgewendeter plötzlicher Herztod oder Herzinfarkt	25 (14.2)	0 (0)	7 (11.5)	3 (9.1)	6 (24.9)	9 (22.0)	38 (55.1)	0 (0)	6(16.7)	10 (9.6)	10 (28.6)	114 (15.3)
Vorhoffarrhythmien	24 (13.6)	12 (25.5)	6 (9.8)	18 (54.5)	3 (12.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	7 (20.0)	70 (9.4)
Positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod	90 (51.1)	26(55.3)	17 (27.9)	18(54.5)	8 (32.0)	3 (7.3)	13 (18.8)	28 (23.3)	14(38.9)	35 (33.7)	13 (37.1)	265 (35.5)
Auslösbare Kammerarrhythmien während programmierter Kammer Stimulation	72/165 (43.6)	14/46 (30.4)	40/52 (76.9)	14/25 (56.0)	18/18 (100)	33/35 (94.3)	n.d.	80/100 (80.0)	22/26 (84.6)	65/95 (68.4)	4/26 (15.4)	362/588 (61.5)
ECG Data. n (%)												
Medikamenten-induziertes BrS	139 (79)	41 (87.2)	34 (55.7)	16 (48.5)	4 (16)	25 (61)	2 (2.9)	35 (29.2)	11 (30.5)	39 (37.5)	30 (85.7)	376 (50.3)
Spontaners BrS-Typ-1-EKG	37 (21)	6 (12.8)	26 (42.6)	18 (54.5)	22 (88)	15 (36.6)	44 (63.8)	85 (70.8)	25 (69.4)	65 (62.5)	5 (14.3)	348 (46.6)
ICD-Implantation. n (%)												
Ja	176 (100)	47(100)	61(100)	33(100)	25(100)	41(100)	69(100)	120(100)	36(100)	104(100)	35 (100)	747 (100)
Nein	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ICD-Komplikationen. n (%)												
Ja	28 (21.6)	10 (21.3)	13 (21.3)	8 (24.2)	2 (8)	8 (19.5)	0 (0)	28 (23.3)	2 (5.5)	34 (32.7)	5 (14.3)	138 (18.5)
Nein	148 (84.1)	37 (78.7)	48 (78.7)	25 (75.8)	23 (92)	33 (80.5)	69 (100)	92 (76.7)	34 (94.4)	70 (67.3)	30 (85.7)	609 (81.5)
Adäquate Schocks. n (%)	28 (15.9)	7 (15.0)	7(11.5)	2 (6.1)	3 (12.0)	5 (12.2)	19 (27.5)	31 (25.8)	7(19.4)	21(20.2)	8 (22.9)	138 (18.5)
Elektrophysiologische Untersuchungen, Daten												
Durchgeführte EPU. n (%)	165 (93.8)	46 (97.9)	52 (85.2)	25 (75.8)	18 (72)	35 (85.4)	n.d.	100 (83.3)	26 (72.2)	95 (91.3)	26 (74.3)	588 (86.7)
Auslösbares KF oder KT, n (%)	72 (43.6)	14 (30.4)	40 (76.9)	14 (56)	18 (100)	33 (94.3)	n.d.	80 (80)	22 (84.6)	65 (68.4)	4 (15.4)	362 (61.6)
Genetisches Screening. n (%)												
SCN5a	23/176(21.9)	n.d.	14/61 (23)	n.p	n.d.	n.d.	n.d.	20/80 (25)	n.d.	16/68 (23.5)	6/19 (31.6)	79/404 (19.6)
Nachbeobachtungszeit Durchschnittswert \pm SD	83.8 \pm 57.3	47.5	47.6	94.8 \pm 43.2	41.2 \pm 17.6	76 (IQ 51- 98)	59 \pm 46	102 \pm 68	74 \pm 40	110.4 \pm 60.0	88 (V 7 - 238)	83,8 \pm 57,3
ICD=implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. - = keine Information vorliegend. n.d.= nicht durchgeführt, KT= Kammertachykardie, KF= Kammerflimmern, EPU= elektrophysiologische Untersuchung, SA= Standardabweichung, V= Variationsbreite, IQ= Interquartilabstand												

3.3.2 ICD-Komplikationen

Während einer Nachbeobachtungszeit von $83,8 \pm 57,3$ Monaten waren bei 18,5% der Patienten adäquate und in 18,1% der Fälle inadäquate ICD-Schocks zu verzeichnen. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von adäquaten Schocks

betrug durchschnittlich 22,3 Monate. Zu den ICD-Komplikationen zählten 5,4% Elektroden-Versagen, 0,7% Elektroden-Perforation, 1,7% Elektroden-Dislokation, 3,9% Infektion, 0,4% Schmerzen, 0,1% Thrombose der Vena subclavia, 0,1% Perikarderguss, 0,1% Endokarditis, 1,5% psychiatrische Probleme und 0,7% Pneumothorax, **Tabelle 6** Inadäquate Schocks waren in 14,3% auf supraventrikuläre Arrhythmien, in 3,7% auf Rauschen, in 2,5% auf T-Wellen Übersensibilität und in 0,4% auf andere Ursachen zurück zu führen. 4 Patienten verstarben aufgrund von Elektrische Sturm (0,5%).

Tabelle 6: ICD-Komplikationen												
Studie	Gesamt N=747	Conte, G et al., 2015 N=176	Sarkozy, A et al., 2007 N=47	Veltman, C. et al., 2010 N=61	Steven, D. et al., 2011 N=33	Daoulah, A. et al., 2012 N=25	Miyazaki, S. et al., 2013 N=41	Son, M. et al., 2014 N=69	Kamura, T. et al., 2015 N=120	Dores, H. et al., 2015 N=36	Hernandez- Ojeda, J. et al., 2017 N=104	Corcia, M. et al. 2018 N=35
ICD-Komplikationen, n (%)												
Komplikationen durch ICDs	143 (19,1%)	28 (15,9%)	10 (21,3%)	13 (21,3%)	8 (24,2%)	7 (28%)	8 (19,5%)	0(0%)	28 (23,3%)	2 (5,6%)	34 (32,7%)	5 (14,3%)
Elektroden-Versagen und Bruch	40 (5,4%)	14 (8,0%)	6 (12,8%)	2 (3,3%)	2 (6,1%)	1 (4%)	4 (9,8%)	0(0%)	10 (8,3%)	1 (2,8%)	12 (11,5%)	3 (8,6%)
Elektrodenperforation	5 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	2 (4,9%)	0(0%)	3 (2,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Elektroden-dislokation	13 (1,7%)	7 (4,0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	1 (4%)	1 (2,4%)	0(0%)	2 (1,7%)	0(0%)	0(0%)	1 (2,9%)
Impuls-generator-Wanderung	5 (0,7%)	2 (1,1%)	1 (2,1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 (1,0%)	1 (2,9%)
Infekt	29 (3,9%)	5 (9,1%)	0 (0%)	1 (1,6%)	2 (6,1%)	0(0%)	3 (7,3%)	0(0%)	10 (8,3%)	1 (2,8%)	7 (6,7%)	0(0%)
Schmerz	3 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3 (2,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Vena Subclavia-Thrombose	2(0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	1 (3,0%)	0(0%)	1 (2,4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Perikarderguss	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	1 (3,0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Endokarditis	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 (1,0%)	0(0%)
Herzperforation	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 (1,0%)	0(0%)
Batterie-Erschöpfung	310 (41,5%)	1,27 ± 0,5 per patient	0 (0%)	10 (16,4%)	4 (12,1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	73 (70,2%)	0(0%)
Psychiatrische Probleme	7 (1,5%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5 (20%)	2 (4,9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Hoher Defibrillations- Schwellenwert	3 (0,4%)	0 (0%)	2 (4,2%)	0(0%)	1 (3,0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Pneumothorax	5 (0,7%)	2 (1,1%)	1 (2,1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2 (1,9%)	0(0%)
Schock-Daten												
Inadäquate Schocks, n (%)	135 (18,1%)	33 (18,8%)	17 (36,2%)	5 (8,2%)	7 (21,1%)	3 (12%)	10 (24,4%)	15 (22,1%)	21 (17,5%)	8 (22,2%)	9 (8,7%)	7 (20,0%)
Grund inadäquater Schocks, n (%)												
Supraventrikuläre Arrhythmien (Sinus-Tachykardie, VHF, Vorhofflattern, supraventrikuläre Tachykardie)	101/706 (14,3%)	27 (15,3%)	19 (40,4%)	1 (1,6%)	5 (15,2%)	1 (4%)	>1 (>2,4%)	6 (8,7%)	32 (26,7%)	5 (13,9%)	3 (2,9%)	2 (5,7%)
Sinus-Tachykardie	27 (3,6%)	5 (2,8%)	8 (17,0%)	0(0%)	0(0%)	1 (4%)	0(0%)	Yes	6 (5,0%)	5 (13,9%)	1 (1,0%)	1 (2,9%)
Supraventrikuläre Tachykardie	32 (4,3%)	0 (0%)	6 (12,8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	?	No	26 (21,7%)	0(0%)	0(0%)	
VHF	27/637 (4,2%)	15 (8,5%)	3 (6,4%)	1 (1,6%)	5 (15,2%)	0(0%)	>1 (>2,4%)	Yes	0(0%)	0(0%)	2 (1,9%)	1 (2,9%)
Vorhofflattern	3 (0,4%)	0(0%)	2 (4,2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-	Yes	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Störgeräusch	28 (3,7%)	7 (4,0%)	5 (10,6%)	0(0%)	0(0%)	1 (4%)	0(0%)	2 (2,9%)	5 (4,2%)	0(0%)	5 (4,8%)	3 (8,6%)
T-Wellen Überstimulation	19 (2,5%)	6 (3,4%)	1 (2,1%)	4 (6,6%)	0(0%)	1 (4%)	>1 (2,4%)	0(0%)	3 (2,5%)	0(0%)	1 (1,0%)	2 (5,7%)
Abnorme Stimulation	2 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2 (2,9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
NSVT	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Vorzeitige ventrikuläre Herzschlag-Erfassung	2 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	2 (6,1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
unbekannt	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	1 (3,0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Andere	3 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3 (2,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

Management inadäquater Schocks, n (%)												
Pulmonalvenenisolation	4 (0,5%)	3 (1,7%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1 (2,9%)
Medikamentöse Therapie mit Sotalol	10 (1,3%)	10 (5,7%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Medikamentöse Therapie mit Sotalol+Betablocker	2 (0,3%)	2 (1,1%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Medikamentöse Therapie mit Hydrochinidin	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Daten adäquater Schocks												
Adäquate Schocks	138 (18,5%)	28 (15,9%)	7 (14,9%)	7 (11,5%)	2 (6,1%)	3 (12%)	5 (12,2%)	19 (27,5%)	31 (25,8%)	7 (19,4%)	21 (20,2%)	8 (22,9%)
Elektrischer Sturm	24 (3,2%)	4 (2,3%)	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	>=1 (4%)	0(0%)	0(0%)	11 (9,2%)	4 (11,1%)	1 (1,0%)	3 (8,6%)
Chinidin-Behandlung	21 (2,8%)	2 (1,1%)	2 (4,3%)	1 (1,6%)	0(0%)	1 (4%)	0(0%)	0(0%)	2 (1,7%)	4 (11,1%)	9 (8,7%)	0(0%)
Zeit bis zur adäquaten Schockabgabe	22,3	20,7 ± 25,9	13 (R: 3 Tage – 4 Jahre)	11 ± 12,6	-	17 ± 26	-	16 ± 22	-	17 (R: 3-51 Monate)	48,8 ± 54	7,2
Nachbeobachtungszeit in Monaten	83,8 ± 57,3	83,8 ± 57,3	47,5	47,6	94,8 ± 43,2	41,2 ± 17,6	76 (IQ: 51 to 98)	59 ± 46	102 ± 68	74 ± 40	110,4 ± 60	88 (R: 7- 238)
ICD=Implantierbarer Kardioverter Defibrillator; n=Anzahl; VHF= Vorhofflimmern; NSVT=nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie - = keine Information, n.d.= nicht durchgeführt, R=Reichweite; IQ=Interquartil-Abstand												

3.3.3 Management der Komplikationen

In 0,5% der Patienten wurde die Pulmonalvene isoliert 1,3% wurden mit Sotalol, einer Kombination aus Sotalol mit Betablockern (0,3%) oder Hydrochinidin (0,1%) behandelt. Insgesamt litten 24 Patienten (3,2%) an elektrischem Sturm, welcher in 21 (2,8%) von diesen mit Hydrochinidin (HQ) behandelt wurden.

4 DISKUSSION

4.1 Plötzlicher Herztod

In den USA sind bis zu 350.000 Tode auf plötzlichen Herztod zurückzuführen, das entspricht in etwa 50% aller kardiovaskulären Todesursachen, wobei sich in 25% der Fälle der plötzliche Herztod als das erste kardiale Erstereignis darstellt. Besonders häufige Gründe für plötzlichen Herztod sind vor allem ischämische Herzerkrankungen¹⁵⁷. Letztere betreffen vor allem ältere Menschen. Eine prospektive Untersuchung in Australien und Neuseeland fand 2016 eine jährliche Inzidenz von 1,3 pro 100.000 Einwohner bezogen auf das Vorliegen von plötzlichem Herztod bei jungen Erwachsenen unter 35 Jahren. Als häufige Ursachen zeigten sich koronare Herzerkrankungen. In 40% der Fälle blieb die Ursache für den Tod nicht erklärbar, davon war in 27% eine relevante Mutation in kardialen Genen nachweisbar¹⁵⁸. Gerade in jungen Athleten, kann oft der Grund für einen plötzlichen Herztod nicht geklärt werden, mögliche Erklärungsansätze sind Kanalerkrankungen des Herzen, wie z.B.: das Brugada Syndrom¹⁵⁹ oder auch das Long QT (LQT), das short QT(SQT) oder die katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (CPVT)^{160, 161}.

4.2 Ionenkanalerkrankungen

4.2.1 Long QT Syndrom

Das Long-QT-Syndrom ist eine seltene, kongenitale Erkrankung, die mit einer Inzidenz von 1:2500- 1:10.000 auftritt¹⁶². Es sind 16 verschiedene Typen des LQTS bekannt, welche ihrerseits mit speziellen Mutationen einhergehen. Die Typen LQTS1 bis 3 sind dabei für 75% aller LQTS verantwortlich^{160, 163}. Mutationen liegen in Untereinheiten von Kaliumkanälen (Typ1, 2, 5, 6, 7), in Natriumkanälen (Typ 3), aber auch in anderen Genen, die für z.B. Calmodulin oder Ankyrin, die im Zusammenhang mit den Ionenflüssen während der Ausbildung des Aktionspotentials stehen, kodieren vor¹⁶³. Bei der Pathogenese spielen Ionenverschiebungen entlang der Zellmembran eine Rolle, die in den ventrikulären Zellen eine verzögerte Repolarisation (durch geringeren Kaliumfluss durch mutierte Kaliumkanäle in der Repolarisationsphase) oder eine verstärkte Depolarisation während der Plateauphase des Aktionspotentials (durch Gain-of-function-Mutationen im Natriumkanal oder erhöhten Calciumstrom) zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen¹⁶⁴. Diese namensgebende Verlängerung des QT-Intervalls macht das Herz anfällig für Arrhythmien, Vorhoffarrhythmien, und ventrikuläre Arrhythmien, u.a. Torsade de pointes (Tdp) bis hin zu plötzlichem Herztod.^{165, 166} Zu den Symptomen zählen zudem Synkopen oder Palpitationen.²⁷ Laut den europäischen Leitlinien für Herzrhythmusstörungen 2013 kann die Diagnose gestellt werden, wenn der LQTS Risikoscore über 3,5 liegt, wenn eine pathognomonische Mutation in einem LQTS-Gen vorliegt oder wenn das QTc Intervall $\geq 500\text{ms}$ beträgt. Zudem kann bei einer QTc-Zeit von 480ms-499ms die Diagnose gestellt werden, wenn zudem eine unerklärbare Synkope stattgefunden hat²⁷. Die lebensbedrohlichen Arrhythmien treten vor allem unter besonderen Umständen oder bei Vorliegen spezieller Trigger auf. Dies scheint auch in Abhängigkeit vom betroffenen Genotyp unterschiedlich zu sein¹⁶⁷. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass im Falle von LQTS1 vor allem Schwimmen als Trigger eine Rolle zu scheinen spielt, während bei LQTS2 vor allem auditorische und emotionale Reize für das Auftreten

einer Arrhythmie verantwortlich waren^{168, 169}. Tödliche Arrhythmien scheinen bei LQTS1 vor allem während körperlicher Ertüchtigung und bei LQTS2 und 3 vor allem in Ruhe aufzutreten.¹⁶⁸ In 13% der Fälle treten die Arrhythmien bzw. der plötzliche Herztod vor dem 40. Lebensjahr auf.¹⁶⁴ Bezüglich der Risikostratifizierung erwies sich in einer Metaanalyse von 2018 das Intervall zwischen dem höchsten Punkt der T-Welle bis zum Ende der T.-Welle verlängert bei Patienten mit einer erhöhten Rate arrhythmischer Ereignisse¹⁷⁰. Zur Therapie des LQT-Syndroms werden vor allem beta-Blocker eingesetzt, diese erweisen sich jedoch in Abhängigkeit des vorliegenden Genotyps unterschiedlich wirksam. So wirken sie vor allem beim LQT1 Typ und werden als Mittel der ersten Wahl genutzt^{27, 168}. Bei LQT2 und LQT3 konnten sich auch Natriumkanalblocker wie z.B. Flecainide als wirksam erweisen¹⁷¹ und sind bei LQT3-Syndrom und einer QTc-Zeit über 500ms als Add-on empfohlen (Empfehlungsgrad IIa)²⁷. Neben der medikamentösen Therapie ist eine Implantation eines ICD bei Patienten empfohlen, die entweder einen Herzstillstand überlebt, trotz beta-Blocker-Therapie eine Synkope erlitten oder bei asymptomatische Patienten mit einer QT-Zeit von über 550ms und zusätzlichen Auffälligkeiten im EKG,²⁷.

4.2.2 Short QT –Syndrom

Nicht nur ein verlängertes QT-Intervall erhöht das Risiko eines plötzlichen Herztodes sondern auch ein verkürztes QT-Intervall¹⁷². Das Short-QT-Syndrom (SQTS), zu Deutsch das kurze QT-Syndrom, ist eine sehr seltene Erkrankung, so konnte beispielsweise in der koreanischen Bevölkerung lediglich eine Prävalenz von 0,0001% aufgezeigt werden¹⁷³. Typische Symptome sind Synkopen, Palpitationen, und Vorhofflimmern^{173, 174}. Als Komplikationen können auch hier lebensbedrohliche Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern bis hin zum plötzlichen Herztod auftreten^{173, 175}. Pathogenetische kommen Mutationen in Kaliumkanälen in Frage, die im Gegensatz zu der Funktionseinschränkung beim LQTS, die eine Reduktion des Kaliumflusses während der Repolarisation bewirkt, eine Zunahme des Kaliumflusses zur Folge haben und damit das QT Intervall verkürzen¹⁷⁴. Zu den betroffenen Genen zählen u.a. HERG beim SQTS Typ 1¹⁷⁵ oder Mutationen im KCNH2 Gen¹⁷⁶. Zudem sind auch Mutationen in Calciumkanälen beschrieben^{177, 178}.

4.2.3 Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

CPVT (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) ist eine seltene erblichen Erkrankung, die mit einer Inzidenz von 1:10.000 vorkommt und mit einem hohen Risiko an kardialen Arrhythmien eingeht^{27, 184}. Bei der CPVT liegt ein strukturell unauffälliges Herz vor und auch im Ruhe-EKG zeigen sich keine Auffälligkeiten. Durch emotionale Reize oder körperliche Belastung können jedoch bidirektionale Kammertachykardien bzw. polymorphe Kammertachykardien entstehen, die zum Herztod führen können¹⁸⁵. Die Diagnose kann unter der Voraussetzung eines strukturell normalem Herzens sowie unauffälligen EKGs bei Auftreten einer durch Belastung oder Katecholamin-induzierten bidirektionalen oder polymorphen Kammertachykardie unter 40 Jahren gestellt werden, darüber hinaus bei Patienten mit positiver Familienanamnese und pathogenetischer Mutation, alternativ bei positiver Familienanamnese und stress-induzierten bidirektionalen oder polymorphen Kammertachykardien. Bei Patienten über 40 Jahren müssen sowohl das Herz, das EKG als auch die Koronararterien unauffällig sein, wenn dann besagte Kammertachykardien bei Belastung oder unter Katecholamingabe auftreten, kann

auch hier die Diagnose gestellt werden²⁷. Genetische Mutationen, die zu dieser Erkrankung führen liegen vor allem in Proteinen vor, die die Calciumströme in Kardiomyozyten regulieren, zu 60% liegen diese im Ryanodin Rezeptor (RyR2) oder im Casequestrin (Casq2) vor.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Der Modus der Vererbung ist bei RyR2-Mutation autosomal dominant, bei der Mutation im Casq2-Gen liegt eine rezessive Vererbung vor^{27, 186, 189}. Die RyR2-Mutationen sind mit einer Funktionszunahme des Calciumkanals verbunden, welche bewirkt, dass Calcium während der Diastole aus dem sarkoplasmatischem Retikulum austritt und eine lokale Erhöhung der zytoplasmatischen Calciumkonzentration zu Folge hat, was wiederum zu einem vermehrten Austausch von Natrium gegen Calcium an der Zellmembran bewirkt, welches im Sinne einer Depolarisation zur Entstehung eines neuen Aktionspotentials führen kann^{186, 187}. Verstärkt werden diese Effekte unter adrenergen Einflüssen, da durch die Wirkung von Katecholaminen Phosphorylierungskaskaden in Gang gesetzt werden können, die die Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration bewirken sollen, da dies bei Belastung physiologischerweise die Zunahme der intrazellulären Calciumkonzentration zu einer Steigerung der Kontraktilität des Herzmuskels führen^{187, 190, 191}. Neben der allgemeinen Empfehlung zur Änderung der Lebensgewohnheiten mit Vermeidung von Leistungssport, und/oder Umgebungen, die ein hohes Stresspotential bergen, kommen bei der CPVT als therapeutische Optionen die Implantation eines ICDs sowie beta-Blocker-Therapie zunächst in Frage²⁷. Hierbei kann sich jedoch selbst unter Therapie noch Arrhythmien ausbilden und zu Arrhythmien führen.^{185, 192, 193} Eine multizentrische Analyse ergab, dass insbesondere bei Kindern die Verwendung eines nicht-selektiven Beta-Blockers eine Reduktion von Arrhythmien gegenüber der Verwendung eines selektiven Beta-Blockers hat¹⁹⁴. Insbesondere bei RyR2-Mutationen hat sich sowohl im Mausmodell als auch in klinischen Untersuchungen die Verwendung von Flecainid als therapeutische wirksam erwiesen und kommt somit bei Therapiedurchbrüchen unter beta-Blocker Therapie infrage^{191, 195, 196}.

4.3 Brugada Syndrom bei Kindern

Wir analysierten klinische Daten von 262 Kindern, die am Brugada-Syndrom erkrankt waren. Unsere Ergebnisse ließen die folgenden Schlussfolgerungen zu:

- (i) Die Mehrheit der Patienten (76%) ist bei Diagnosestellung asymptomatisch, trotzdem werden 1,5% der Kinder mit drohendem plötzlichem Herztod ins Krankenhaus eingewiesen.
- (ii) Die Diagnosestellung mittels Applikation den Natriumkanal-blockierenden Medikamenten mag in Kindern ohne Sicherheitsbedenken möglich sein.
- (iii) Kammerarrhythmien sind durch elektrophysiologische Studien in 12,1% der Patienten auslösbar.
- (iv) Die Rate adäquater Schocks (16%) war höher als die inadäquater Schocks (7,1%) über einen Zeitraum von 59,5 (6,8-250) Monaten.

Es fehlen weitgehend Daten zur Prävalenz des Syndroms bei Kindern. Da diese oft lange Zeit asymptomatisch sind, ist es schwer, die richtige Diagnose zu stellen. Dies mag damit zusammenhängen, dass die Penetranz einer SCN5A-Mutation beim Erwachsenen mit fast 100% vorliegt, während es bei Kindern lediglich 17% sind¹⁹⁷, auch wurde in der Literatur beschrieben, dass sich die Ausprägung des Brugada-Syndroms mit dem Alter verändert¹⁹⁸ und meist nach dem 5. Lebensjahr auftritt¹⁹⁹. Diese Zusammenhänge könnten sich eventuell aus hormonellen und epigenetischen Faktoren ergeben²⁰⁰. Auch wenn erste Schritte gemacht sind, so müssen doch die

entsprechenden Zusammenhänge in Zukunft durch experimentellen Studien noch eingehender untersucht werden.

Da durch die SCN5A-Mutation der Spitzen-Natriumfluss verändert wird geht das Brugada Syndrom auch oft mit einer Sinusknoten-Dysfunktion einher³⁰, welche bei Erwachsenen teilweise auch die Versorgung mit einem Schrittmacher nötig macht²⁰¹. In unsere Analyse fanden wir heraus, dass bei 1,9% der Kinder aufgrund ebenjener Problematik bzw. aufgrund eines AV-Blocks eine Schrittmacherimplantation nötig war. Damit ist die Frequenz einer Schrittmacherimplantation bei Kindern möglicherweise höher, als bei Erwachsenen beschrieben²⁰¹.

Um die Diagnose des Brugada-Syndroms zu sichern, können Natriumkanalblocker injiziert werden⁶⁷, dabei zeigt sich bei erwachsenen Probanden unter Verwendung von Ajmalin in etwa 20-40% der Fälle ein positives Ergebnis mit einer geringen Komplikationsrate von 0,1-1,5%⁷⁵. In unserer Analyse ergab sich für Kinder ein positives Ergebnis in etwa 80% der Fälle ohne Komplikationen. Dieser Unterschied mag in der Heterogenität der Kollektive liegen, darüber hinaus wurden die Kinder in den untersuchten Studien aufgrund ihres hohen Risikos für eine medikamenten-induzierte Untersuchung ausgewählt z.B. aufgrund von positiver Familienanamnese für BrS und SCD ergeben hatte, was eine solch hohe positive Rate erklären könnte. Die für die Risikostratifizierung genutzte elektrophysiologische Untersuchung wies in unserem Kollektiv lediglich eine positive Rate von etwa 12% auf, welches deutlich unter der, die bisher bei Erwachsenen, deren Rate mit 50 bis 70% beziffert wird, liegt^{202, 203}. Dies könnte ebenfalls auf die geringere Penetranz des Genotyps und der altersabhängigen Veränderungen des RVOTs des ausgeprägten Phänotyps zusammenhängen.

Zudem fanden wir in unserem Kollektiv eine weit höhere Rate an SCN5A-Mutationen bei fast 71% der Patienten vor, während diese bei Erwachsenen nur in etwa 20-30% der Fälle nachweisbar ist^{202, 204}. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der Tatsache begründet, dass die Kinder hinsichtlich ihrer familiären Belastung mit dem Brugada Syndroms bzw. plötzlichen Herztod ausgewählt wurden.

Wir beschreiben eine Rate an adäquaten ICD-Schocks von 16,1% und eine Komplikationsrate von 19,5%. Diese Ergebnisse sind schwer vergleichbar mit denen eines Erwachsenen-Kollektiv, da aufgrund der Heterogenität der beschriebenen Kollektive auch unterschiedliche Ergebnisse zu den ICD Therapien vorliegen. Diese reichen von keinen Therapien während einer Nachbeobachtungszeit von 2,3 bis 7,3 Jahren bis hin zu einer Rate von 4-13% während 3,2 bis 9,3 Jahren^{84, 205, 206}. Aufgrund der hohen Komplikationsrate scheint es bei asymptomatischen Kindern besonders wichtig alle verfügbaren klinischen Daten in die Risikostratifizierung mit ein zu beziehen, um eine optimale individuelle Therapie zu gewährleisten und sie nach Möglichkeit in kardiologischen Zentren zu behandeln. Regelmäßige EKG Kontrollen werden empfohlen um möglichst früh AV-Blöcke bzw. Sinusknoten-Dysfunktionen zu identifizieren, die bei Kindern häufiger ausgeprägt scheinen als bei Erwachsenen.

4.4 Brugada Syndrom, demaskiert durch Fieber

In dieser systematisch gepoolte Analyse wurden 53 Patienten beschrieben, die ein Brugada Typ 1 EKG aufwiesen, nachdem dieses durch Fieber demaskiert wurde. Aufgrund der beschriebenen Resultate gelangten wir zu folgenden Ergebnissen:

- (i) Die Inzidenz kardialer Ereignisse während Fieber bei Patienten, bei welchen durch dieses Fieber das typische Typ I Brugada EKG demaskiert wurde war hoch (38%).

- (ii) Durch die Tatsache, dass sich in einigen Fällen das Typ I-Brugada-EKG lediglich während einer fieberhaften Episode zeigt und mit der Senkung des Fiebers wieder maskiert wird, ist es für behandelnde Ärzte oft schwer zwischen dem arrhythmischen Ereignis und dem Brugada Syndrom eine Verbindung herzustellen.
- (iii) In einigen Fällen wiederholte sich mit einer erneuten fieberhaften Episode sich auch das arrhythmische Ereignis (40%).

In Fällen, in denen sich ein Patient mit kardialen Arrhythmien während Fiebers vorstellt, insbesondere dann, wenn eine positive Familienanamnese für BrS oder SCD vorliegt sollte das Brugada Syndrom als mögliche Diagnose in Betracht gezogen werden. Elektrophysiologische Untersuchungen könnten hilfreich sein, wenn es um symptomatische Patienten geht²⁰⁷, wenn das Typ I EKG spontan auftritt oder durch Medikamente induzierbar ist. Die Daten bezüglich elektrophysiologischer Untersuchungen sind jedoch limitiert und kontrovers diskutiert.

Einige Studien legen einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Temperatur und einer Fehlfunktion im Natriumkanal aufgrund einer Mutation im SCN5A Gen nah. Zellen, die von einem Patienten, der das Brugada-EKG während Fiebers aufwies wurden in ihrer Funktion den Natriumkanal betreffend bei einer Temperatur von 40,5°C untersucht. Es zeigten sich sowohl eine Verschiebung positiver Ladung bei halber Aktivierung sowie ein veränderter Steigungsfaktor während Aktivierung verglichen mit Wildtypmutationen. Die Autoren der Studie gingen davon aus, dass dies die Ursache für einen reduzierten Amplitude des Natriumstroms gewesen war und sich somit das typische Brugada-EKG während des Fiebers demaskierte⁴⁷.

Eine andere Studie zeigte, dass eine Missense-Mutation im SCN5A Gen zu einer langsameren Aktivierung der Natriumeinwärtsströme führten, wenn die Temperatur um 14°C erhöht wurde²⁰⁸.

Es gibt Hinweise, die darauf deuten, dass die Temperatur einen entscheidenden Einfluss auf die Leitungsgegebenheiten der Natriumkanäle nimmt³⁰. Eine 2016 veröffentlichte Studie untersuchte die Zusammenhänge antiarrhythmischer Medikamente und deren Interaktionen mit dem Natriumkanal während verschiedener Temperaturen. Es zeigte sich bei Erhöhung der Temperatur eine Verstärkung des hemmenden Effekts von Lidocain und Flecainide auf den maximalen Natrium-Einwärtsstrom, während die hemmenden Effekte des Ajmalins abgeschwächt wurden³⁰. Dies ist etwas, was in Zukunft näher erforscht werden könnte, da sich die Ergebnisse maßgeblich auf die Behandlung von Patienten mit Brugada Syndrom, die eine Arrhythmie während einer fieberhaften Episode präsentieren auswirken würden. Die Daten der Studie legen nahe, dass sich die Verkürzung der Aktionspotentialdauer durch Flecainide bei physiologischen Körpertemperaturen effektiver ist, als bei Fieber und aufgrund dessen während Fieber nur mit Vorsicht zu applizieren ist³⁰. Obwohl es viele beschriebene Fälle gibt, bei denen es zu Arrhythmien bei Fieber und gleichzeitigem Vorliegen eines Brugada Syndroms kommt, ist die Literatur auf Fallreporte und Analysen, wie diese hier beschränkt. Die einzigen multizentrischen Studien, die mit größeren Kohorten gearbeitet hatten waren die von Mizusawa et al. (2016, 88 Patienten)²⁰⁹ und die von Michowitz et al.²¹⁰ (2018, bei denen 35 von 588 Patienten sich mit Fieber präsentierten). Es müssen zukünftig noch weitere Studien und weitere Registerdaten gesammelt werden, um einen gemeinsamen Weg zu finden Brugada-Patienten, die während eines Fiebers Arrhythmien entwickeln zu behandeln, besonders deshalb, weil es Hinweise gibt darauf, dass in febrilen Patienten zu einer höheren Prävalenz kommt, als bei nicht-febrilen^{211, 212} mit einer Prävalenz ausgelöster Arrhythmien von 4%²¹².

4.5 Brugada Syndrom und ICD

Wir gelangten nach der Berücksichtigung von 747 Patienten aus 11 Studien zu folgenden Einschätzungen:

- (i) Das Risiko für Brugada-Syndrom-Patienten an plötzlichem Herztod zu versterben ist hoch und die Versorgung mittels ICD empfohlen.
- (ii) In bis zu 18,4% wurden adäquate ICD-Therapien beobachtet und in bis zu 3,2% Elektrischer Sturm.
- (iii) Es konnte eine hohe Komplikationsrate, inklusive unadäquater ICD-Schocks in 18,1% der Fälle gesehen werden.
- (iv) Die Behandlung von ICD Komplikationen stellt eine Herausforderung dar, wobei sich die Anwendung von HQ und Ablation als hilfreich erweisen kann.

ICD-Implantation wird bei Überlebenden von plötzlichem Herztod empfohlen³¹, wobei dies mit einer hohen Rate an unerwünschten Komplikationen einhergehen kann.¹⁵⁵ Auch in dieser Analyse wurde gezeigt, dass in 18,1% der Fälle unadäquate Schocks abgegeben wurden, während nur wenig mehr adverse Ereignisse in 18,4% der Fälle durch die korrekte Schockabgabe während einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 83,8 Monaten verhindert werden konnten. Diese unadäquaten Schocks wurden zumeist durch supraventrikuläre Arrhythmien, Rauschen, sowie durch T-Wellen-Oversensing ausgelöst. In der Literatur variieren die Angaben je nach Kollektiv, auch hinsichtlich des geografischen Hintergrunds der Patienten zu adäquater ICD-Therapie, sie reichen von 4% bis 13% während 3,2 bis 9,3 Jahren^{59, 82, 154, 218, 219} bis hin zu keiner beobachteten Therapie in einem Zeitrahmen von 2,3 bis 7,3 Jahren²²⁰⁻²²⁴

Ein interessantes Ergebnis unserer Analyse war, dass bei 61,6% der Patienten eine Tachyarrhythmie bzw. Kammerflimmern durch elektrophysiologische Untersuchungen ausgelöst werden konnten, was dafür spräche, dass durch solche Untersuchungen eine Risikostratifizierung durchgeführt werden kann²²⁵.

4.6 Limitationen der Literaturrecherche

Diese Analyse bezog vor allem retrospektive Studien mit ein. Unsere Analyse stützt sich auf die Daten anderer Studien, eine prospektive Datenerhebung unsererseits fand nicht statt. Das Vorliegen von Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Die klinische Datenerhebung und angewendeter Therapiealgorithmus der Patienten war verschieden und auch bei der Indikationsstellung der ICD-Implantation ergaben sich Unterschiede. Die Anzahl der Patienten ist gering, teilweise wurden lediglich Fallberichte analysiert, zudem gestaltet sich das Patientenkollektiv sowie die dazugehörigen Daten als heterogen. Außer der SCN5A-Mutation wurden keine anderen Mutationen mit einbezogen und auch neuere Therapiemethoden wie die Katheterablation wurden nicht evaluiert. Darüber hinaus waren keine subkutanen ICDs implantiert worden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der plötzliche Herztod wird durch zumeist durch koronare Herzerkrankungen verursacht. Darüber hinaus können Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien ursächlich sein. Eine seltene Ursache sind unter anderem auch Ionenkanalerkrankungen, die die Ausbildung und Ausbreitung des physiologischen Membranpotentials stören und darüber zu Arrhythmien führen können. Relevante Vertreter eben dieser Ionenkanalerkrankungen sind neben dem Brugada Syndrom, das Long-QT-Syndrom, das Short-QT-Syndrom und die Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie. Diagnostisch spielt das EKG eine wichtige Rolle, meistens sind serielle EKG Untersuchungen notwendig, um die Diagnose stellen zu können. Bei einer nicht unerheblichen erblichen Komponente sind ein genetisches Screening sowohl der Indexperson als auch der Familie erforderlich. Eine konventionelle Bildgebung dient zum Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung, durch neuere Verfahren wie das Mapping können mittlerweile Areale von arrhythmogenen Substraten im Herzen dargestellt werden. Zu den therapeutischen Optionen spielen neben der Vermeidung von Leistungssport und Stress die Implantation eines ICDs sowie verschiedene medikamentöse Ansätze eine Rolle

Obwohl das Brugada Syndrom in der Kindheit selten auftritt bleibt doch die Diagnosestellung und Therapieplanung eine Herausforderung. So zeigt sich, dass eine ICD Therapie bei Risikokonstellationen eine gute Möglichkeit ist, jedoch mit einer hohen Rate an Komplikationen verbunden ist.

Fieber ist ein großer Risikofaktor für Patienten mit Brugada Syndrom. Diese Analyse unterstützt die bereits verfügbaren wissenschaftliche Erkenntnisse und Leitlinien, die zu diesem Thema in der Literatur zu finden sind. Fieber kann sowohl das typische Brugada-EKG demaskieren, als auch zu Arrhythmien führen. Eine frühzeitige Senkung des Fiebers durch Antipyretika ist essentiell. Dies gilt auch für Brugada-Patienten, deren EKG sich nicht nur während Fiebers demaskiert, da die zugrunde liegenden biochemischen Prozesse, die das Myokard noch anfälliger für Arrhythmien machen auch bei diesen Patienten vorliegen.

ICD Therapie kann effektiv angewendet werden bei Hochrisiko-Brugada-Syndrom-Patienten. Aufgrund jedoch hoher Raten von adversen Ereignissen sollten regelmäßige Nachkontrollen erfolgen und individuelle Therapiestrategien verfolgt werden. Durch die Verwendung von subkutan implantierten ICDs mag die Komplikationsrate künftig gesenkt werden können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Richter, S, Sarkozy, A, Paparella, G, Henkens, S, Boussy, T, Chierchia, G-B, Brugada, R, Brugada, J, Brugada, P: Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *European Heart Journal*, 31: 1357-1364, 2010.
2. Brugada, P, Brugada, J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 20: 1391-1396, 1992.
3. Vutthikraivit, W, Rattanawong, P, Putthapiban, P, Sukhumthammarat, W, Vathesatogkit, P, Ngarmukos, T, Thakkinstian, A: Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin*, 34: 267-277, 2018.
4. Casado-Arroyo, R, Berne, P, Rao, JY, Rodriguez-Manero, M, Levinstein, M, Conte, G, Sieira, J, Namdar, M, Ricciardi, D, Chierchia, GB, de Asmundis, C, Pappaert, G, La Meir, M, Wellens, F, Brugada, J, Brugada, P: Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol*, 68: 614-623, 2016.
5. Papadakis, M, Papatheodorou, E, Mellor, G, Raju, H, Bastiaenen, R, Wijeyeratne, Y, Wasim, S, Ensam, B, Finocchiaro, G, Gray, B, Malhotra, A, D'Silva, A, Edwards, N, Cole, D, Attard, V, Batchvarov, VN, Tome-Esteban, M, Homfray, T, Sheppard, MN, Sharma, S, Behr, ER: The Diagnostic Yield of Brugada Syndrome After Sudden Death With Normal Autopsy. *J Am Coll Cardiol*, 71: 1204-1214, 2018.
6. Yamakawa, Y, Ishikawa, T, Uchino, K, Mochida, Y, Ebina, T, Sumita, S, Kobayashi, T, Matsushita, K, Matsumoto, K, Ohkusu, Y, Nishizawa, T, Takigiku, K, Iwamoto, M, Kimura, K, Umemura, S: Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circ J*, 68: 275-279, 2004.
7. Andorin, A, Behr, ER, Denjoy, I, Crotti, L, Dagradi, F, Jesel, L, Sacher, F, Petit, B, Mabo, P, Maltret, A, Wong, LC, Degand, B, Bertaux, G, Maury, P, Dulac, Y, Delasalle, B, Gourraud, JB, Babuty, D, Blom, NA, Schwartz, PJ, Wilde, AA, Probst, V: Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 13: 1274-1282, 2016.
8. Priori, SG, Napolitano, C, Giordano, U, Collisani, G, Memmi, M: Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*, 355: 808-809, 2000.
9. Antzelevitch, C, Yan, GX, Ackerman, MJ, Borggrefe, M, Corrado, D, Guo, J, Gussak, I, Hasdemir, C, Horie, M, Huikuri, H, Ma, C, Morita, H, Nam, GB, Sacher, F, Shimizu, W, Viskin, S, Wilde, AA: J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm*, 32: 315-339, 2016.
10. Kapplinger, JD, Tester, DJ, Alders, M, Benito, B, Berthet, M, Brugada, J, Brugada, P, Fressart, V, Guerchicoff, A, Harris-Kerr, C, Kamakura, S, Kyndt, F, Koopmann, TT, Miyamoto, Y, Pfeiffer, R, Pollevick, GD, Probst, V, Zumhagen, S, Vatta, M, Towbin, JA, Shimizu, W, Schulze-Bahr, E, Antzelevitch, C, Salisbury, BA, Guicheney, P, Wilde, AA, Brugada, R, Schott, JJ, Ackerman, MJ: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 7: 33-46, 2010.

11. Priori, SG, Napolitano, C, Gasparini, M, Pappone, C, Della Bella, P, Brignole, M, Giordano, U, Giovannini, T, Menozzi, C, Bloise, R, Crotti, L, Terreni, L, Schwartz, PJ: Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 102: 2509-2515, 2000.
12. Valdivia, CR, Tester, DJ, Rok, BA, Porter, CB, Munger, TM, Jahangir, A, Makielski, JC, Ackerman, MJ: A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. *Cardiovasc Res*, 62: 53-62, 2004.
13. Kyndt, F, Probst, V, Potet, F, Demolombe, S, Chevallier, JC, Baro, I, Moisan, JP, Boisseau, P, Schott, JJ, Escande, D, Le Marec, H: Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*, 104: 3081-3086, 2001.
14. Bezzina, C, Veldkamp, MW, van Den Berg, MP, Postma, AV, Rook, MB, Viersma, JW, van Langen, IM, Tan-Sindhunata, G, Bink-Boelkens, MT, van Der Hout, AH, Mannens, MM, Wilde, AA: A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res*, 85: 1206-1213, 1999.
15. Dumaine, R, Towbin, JA, Brugada, P, Vatta, M, Nesterenko, DV, Nesterenko, VV, Brugada, J, Brugada, R, Antzelevitch, C: Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*, 85: 803-809, 1999.
16. Akai, J, Makita, N, Sakurada, H, Shirai, N, Ueda, K, Kitabatake, A, Nakazawa, K, Kimura, A, Hiraoka, M: A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. *FEBS Lett*, 479: 29-34, 2000.
17. Lei, M, Huang, CL, Zhang, Y: Genetic Na⁺ channelopathies and sinus node dysfunction. *Prog Biophys Mol Biol*, 98: 171-178, 2008.
18. Gehi, AK, Duong, TD, Metz, LD, Gomes, JA, Mehta, D: Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17: 577-583, 2006.
19. Probst, V, Veltmann, C, Eckardt, L, Meregalli, PG, Gaita, F, Tan, HL, Babuty, D, Sacher, F, Giustetto, C, Schulze-Bahr, E, Borggrefe, M, Haissaguerre, M, Mabo, P, Le Marec, H, Wolpert, C, Wilde, AA: Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 121: 635-643, 2010.
20. Ciconte, G, Monasky, MM, Santinelli, V, Micaglio, E, Vicedomini, G, Anastasia, L, Negro, G, Borrelli, V, Giannelli, L, Santini, F, de Innocentiis, C, Rondine, R, Locati, ET, Bernardini, A, Mazza, BC, Mecarocci, V, Calovic, Z, Ghioldi, A, D'Imperio, S, Benedetti, S, Di Resta, C, Rivolta, I, Casari, G, Petretto, E, Pappone, C: Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. *Eur Heart J*, 42: 1082-1090, 2021.
21. Nishii, N, Ogawa, M, Morita, H, Nakamura, K, Banba, K, Miura, D, Kumagai, N, Matsunaga, A, Kawamura, H, Urakawa, S, Miyaji, K, Nagai, M, Satoh, K, Nakagawa, K, Tanaka, M, Hiramatsu, S, Tada, T, Murakami, M, Nagase, S, Kohno, K, Kusano, KF, Saku, K, Ohe, T, Ito, H: SCN5A Mutation Is Associated With Early and Frequent Recurrence of Ventricular Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome. *Circulation Journal*, 74: 2572-2578, 2010.
22. El-Battrawy, I, Lang, S, Zhou, X, Akin, I: Different genotypes of Brugada syndrome may present different clinical phenotypes: electrophysiology from bench to bedside. *Eur Heart J*, 42: 1270-1272, 2021.
23. Meregalli, PG, Tan, HL, Probst, V, Koopmann, TT, Tanck, MW, Bhuiyan, ZA, Sacher, F, Kyndt, F, Schott, JJ, Albuissou, J, Mabo, P, Bezzina, CR, Le Marec,

- H, Wilde, AA: Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*, 6: 341-348, 2009.
24. Bezzina, CR, Barc, J, Mizusawa, Y, Remme, CA, Gourraud, JB, Simonet, F, Verkerk, AO, Schwartz, PJ, Crotti, L, Dagradi, F, Guicheney, P, Fressart, V, Leenhardt, A, Antzelevitch, C, Bartkowiak, S, Borggrefe, M, Schimpf, R, Schulze-Bahr, E, Zumhagen, S, Behr, ER, Bastiaenen, R, Tfelt-Hansen, J, Olesen, MS, Kaab, S, Beckmann, BM, Weeke, P, Watanabe, H, Endo, N, Minamino, T, Horie, M, Ohno, S, Hasegawa, K, Makita, N, Nogami, A, Shimizu, W, Aiba, T, Froguel, P, Balkau, B, Lantieri, O, Torchio, M, Wiese, C, Weber, D, Wolswinkel, R, Coronel, R, Boukens, BJ, Bezieau, S, Charpentier, E, Chatel, S, Despres, A, Gros, F, Kyndt, F, Lecoite, S, Lindenbaum, P, Portero, V, Violleau, J, Gessler, M, Tan, HL, Roden, DM, Christoffels, VM, Le Marec, H, Wilde, AA, Probst, V, Schott, JJ, Dina, C, Redon, R: Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet*, 45: 1044-1049, 2013.
 25. Monasky, MM, Micaglio, E, Ciconte, G, Pappone, C: Brugada Syndrome: Oligogenic or Mendelian Disease? *Int J Mol Sci*, 21, 2020.
 26. Juang, JJ, Horie, M: Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythm*, 32: 418-425, 2016.
 27. Priori, SG, Wilde, AA, Horie, M, Cho, Y, Behr, ER, Berul, C, Blom, N, Brugada, J, Chiang, CE, Huikuri, H, Kannankeril, P, Krahn, A, Leenhardt, A, Moss, A, Schwartz, PJ, Shimizu, W, Tomaselli, G, Tracy, C: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 10: 1932-1963, 2013.
 28. Saura, D, Garcia-Alberola, A, Carrillo, P, Pascual, D, Martinez-Sanchez, J, Valdes, M: Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 25: 856-859, 2002.
 29. Morita, H, Nagase, S, Kusano, K, ... Spontaneous T wave alternans and premature ventricular contractions during febrile illness in a patient with Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular ...*, 2002.
 30. El-Battrawy, I, Lang, S, Zhao, Z, Akin, I, Yucel, G, Meister, S, Patocskai, B, Behnes, M, Rudic, B, Tulumen, E, Liebe, V, Tiburcy, M, Dworacek, J, Zimmermann, WH, Utikal, J, Wieland, T, Borggrefe, M, Zhou, XB: Hyperthermia Influences the Effects of Sodium Channel Blocking Drugs in Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *PLoS One*, 11: e0166143, 2016.
 31. Priori, SG, Blomstrom-Lundqvist, C, Mazzanti, A, Blom, N, Borggrefe, M, Camm, J, Elliott, PM, Fitzsimons, D, Hatala, R, Hindricks, G, Kirchhof, P, Kjeldsen, K, Kuck, KH, Hernandez-Madrid, A, Nikolaou, N, Norekval, TM, Spaulding, C, Van Veldhuisen, DJ: [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death]. *Kardiol Pol*, 73: 795-900, 2015.
 32. Burridge, PW, Keller, G, Gold, JD, Wu, JC: Production of de novo cardiomyocytes: human pluripotent stem cell differentiation and direct reprogramming. *Cell Stem Cell*, 10: 16-28, 2012.
 33. Patocskai, B, Yoon, N, Antzelevitch, C: Mechanisms Underlying Epicardial Radiofrequency Ablation to Suppress Arrhythmogenesis in Experimental Models of Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*, 3: 353-363, 2017.

34. Schmidt, C, Wiedmann, F, El-Battrawy, I, Fritz, M, Ratte, A, Beller, CJ, Lang, S, Rudic, B, Schimpf, R, Akin, I, Karck, M, Borggrefe, M, Katus, HA, Zhou, XB, Thomas, D: Reduced Na(+) Current in Native Cardiomyocytes of a Brugada Syndrome Patient Associated With beta-2-Syntrophin Mutation. *Circ Genom Precis Med*, 11: e002263, 2018.
35. Rivaud, MR, Marchal, GA, Wolswinkel, R, Jansen, JA, van der Made, I, Beekman, L, Ruiz-Villalba, A, Baartscheer, A, Rajamani, S, Belardinelli, L, van Veen, TAB, Basso, C, Thiene, G, Creemers, EE, Bezzina, CR, Remme, CA: Functional modulation of atrio-ventricular conduction by enhanced late sodium current and calcium-dependent mechanisms in Scn5a1798insD/+ mice. *Europace*, 22: 1579-1589, 2020.
36. Boukens, BJ, Sylva, M, de Gier-de Vries, C, Remme, CA, Bezzina, CR, Christoffels, VM, Coronel, R: Reduced sodium channel function unmasks residual embryonic slow conduction in the adult right ventricular outflow tract. *Circ Res*, 113: 137-141, 2013.
37. Zumhagen, S, Veldkamp, MW, Stallmeyer, B, Baartscheer, A, Eckardt, L, Paul, M, Remme, CA, Bhuiyan, ZA, Bezzina, CR, Schulze-Bahr, E: A heterozygous deletion mutation in the cardiac sodium channel gene SCN5A with loss- and gain-of-function characteristics manifests as isolated conduction disease, without signs of Brugada or long QT syndrome. *PLoS One*, 8: e67963, 2013.
38. Park, DS, Cerrone, M, Morley, G, Vasquez, C, Fowler, S, Liu, N, Bernstein, SA, Liu, FY, Zhang, J, Rogers, CS, Priori, SG, Chinitz, LA, Fishman, GI: Genetically engineered SCN5A mutant pig hearts exhibit conduction defects and arrhythmias. *J Clin Invest*, 125: 403-412, 2015.
39. Dinckal, M, Davutoglu, V, Akdemir, I, Soydinc, S, ... Incessant monomorphic ventricular tachycardia during febrile illness in a patient with Brugada syndrome: fatal electrical storm. *EP ...*, 2003.
40. Junttila, M, Gonzalez, M, Lizotte, E, Benito, B, ... *Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias*, Am Heart Assoc, 2008.
41. Santana, LF, Cheng, EP, Lederer, WJ: How does the shape of the cardiac action potential control calcium signaling and contraction in the heart? *J Mol Cell Cardiol*, 49: 901-903, 2010.
42. Delpon, E, Cordeiro, JM, Nunez, L, Thomsen, PE, Guerchicoff, A, Pollevick, GD, Wu, Y, Kanters, JK, Larsen, CT, Hofman-Bang, J, Burashnikov, E, Christiansen, M, Antzelevitch, C: Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1: 209-218, 2008.
43. Giudicessi, JR, Ye, D, Tester, DJ, Crotti, L, Mugione, A, Nesterenko, VV, Albertson, RM, Antzelevitch, C, Schwartz, PJ, Ackerman, MJ: Transient outward current (I_{to}) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 8: 1024-1032, 2011.
44. Hu, D, Barajas-Martinez, H, Terzic, A, Park, S, Pfeiffer, R, Burashnikov, E, Wu, Y, Borggrefe, M, Veltmann, C, Schimpf, R, Cai, JJ, Nam, GB, Deshmukh, P, Scheinman, M, Preminger, M, Steinberg, J, Lopez-Izquierdo, A, Ponce-Balbuena, D, Wolpert, C, Haissaguerre, M, Sanchez-Chapula, JA, Antzelevitch, C: ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *Int J Cardiol*, 171: 431-442, 2014.
45. Antzelevitch, C, Yan, GX: Cellular and ionic mechanisms responsible for the Brugada syndrome. *J Electrocardiol*, 33 Suppl: 33-39, 2000.

46. Morita, H, Kusano, KF, Miura, D, Nagase, S, Nakamura, K, Morita, ST, Ohe, T, Zipes, DP, Wu, J: Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 118: 1697-1704, 2008.
47. Keller, D, Huang, H, Zhao, J, Frank, R, ... A novel SCN5A mutation, F1344S, identified in a patient with Brugada syndrome and fever-induced ventricular fibrillation. *Cardiovascular ...*, 2006.
48. Shu, J, Zhu, T, Yang, L, Cui, C, Yan, GX: ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol*, 38: 26-32, 2005.
49. Nademanee, K, Veerakul, G, Chandanamattha, P, Chaothawee, L, Ariyachaipanich, A, Jirasirojanakorn, K, Likittanasombat, K, Bhuripanyo, K, Ngarmukos, T: Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*, 123: 1270-1279, 2011.
50. Postema, PG, van Dessel, PF, Kors, JA, Linnenbank, AC, van Herpen, G, Ritsema van Eck, HJ, van Geloven, N, de Bakker, JM, Wilde, AA, Tan, HL: Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in brugada syndrome a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J Am Coll Cardiol*, 55: 789-797, 2010.
51. Postema, PG, van Dessel, PF, de Bakker, JM, Dekker, LR, Linnenbank, AC, Hoogendijk, MG, Coronel, R, Tijssen, JG, Wilde, AA, Tan, HL: Slow and discontinuous conduction conspire in Brugada syndrome: a right ventricular mapping and stimulation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1: 379-386, 2008.
52. Meregalli, PG, Wilde, AA, Tan, HL: Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res*, 67: 367-378, 2005.
53. Frustaci, A, Priori, SG, Pieroni, M, Chimenti, C, Napolitano, C, Rivolta, I, Sanna, T, Bellocci, F, Russo, MA: Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*, 112: 3680-3687, 2005.
54. Nademanee, K, Raju, H, de Noronha, SV, Papadakis, M, Robinson, L, Rothery, S, Makita, N, Kowase, S, Boonmee, N, Vitayakritsirikul, V, Ratanarapee, S, Sharma, S, van der Wal, AC, Christiansen, M, Tan, HL, Wilde, AA, Nogami, A, Sheppard, MN, Veerakul, G, Behr, ER: Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 66: 1976-1986, 2015.
55. Coronel, R, Casini, S, Koopmann, TT, Wilms-Schopman, FJ, Verkerk, AO, de Groot, JR, Bhuiyan, Z, Bezzina, CR, Veldkamp, MW, Linnenbank, AC, van der Wal, AC, Tan, HL, Brugada, P, Wilde, AA, de Bakker, JM: Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*, 112: 2769-2777, 2005.
56. Mitroi, C, Garcia-Izquierdo, E, Garcia-Lunar, I, Castro-Urda, V, Toquero-Ramos, J, Monivas-Palomero, V, Mingo-Santos, S, Cavero, MA, Brugada, J, Fernandez-Lozano, I: Right ventricular function and dyssynchrony in Brugada syndrome: Highlighting the importance of the mechanical substrate in the right ventricular outflow tract. *Int J Cardiol*, 2021.
57. Steiner, R, Makarovic, S, Makarovic, Z, Bilic-Curcic, I: Brugada syndrome and right ventricle morphofunctional abnormalities on echocardiography in young male

- with family anamnesis of sudden cardiac death. *Coll Antropol*, 38: 363-366, 2014.
58. Pedersen, CT, Kay, GN, Kalman, J, Borggrefe, M, Della-Bella, P, Dickfeld, T, Dorian, P, Huikuri, H, Kim, YH, Knight, B, Marchlinski, F, Ross, D, Sacher, F, Sapp, J, Shivkumar, K, Soejima, K, Tada, H, Alexander, ME, Triedman, JK, Yamada, T, Kirchhof, P, Lip, GY, Kuck, KH, Mont, L, Haines, D, Indik, J, Dimarco, J, Exner, D, Iesaka, Y, Savelieva, I, Ep-Europace, UK: EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*, 11: e166-196, 2014.
59. Conte, G, Sieira, J, Ciconte, G, Asmundis, CD, ... *Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience*, Elsevier, 2015.
60. Jiang, S, Yin, X, Dong, C, Xia, Y, Liu, J: Epicardial radiofrequency catheter ablation of Brugada syndrome with electrical storm during ventricular fibrillation: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 96: e8688, 2017.
61. Nakagawa, E, Takagi, M, Tatsumi, H, Yoshiyama, M: Successful radiofrequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *Circ J*, 72: 1025-1029, 2008.
62. Shelke, A, Tachil, A, Saggi, D, Jesuraj, ML, Yalagudri, S, Narasimhan, C: Catheter ablation for electrical storm in Brugada syndrome: Results of substrate based ablation. *Indian Heart J*, 70: 296-302, 2018.
63. Bayes de Luna, A, Brugada, J, Baranchuk, A, Borggrefe, M, Breithardt, G, Goldwasser, D, Lambiase, P, Riera, AP, Garcia-Niebla, J, Pastore, C, Oreto, G, McKenna, W, Zareba, W, Brugada, R, Brugada, P: Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol*, 45: 433-442, 2012.
64. Baranchuk, A, Nguyen, T, Ryu, M, ... Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Annals of ...*, 2012.
65. Genaro, NR, Anselm, DD, Cervino, N, Estevez, AO, Perona, C, Villamil, AM, Kervorkian, R, Baranchuk, A: Brugada phenocopy clinical reproducibility demonstrated by recurrent hypokalemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 19: 387-390, 2014.
66. Gottschalk, BH, Anselm, DD, Brugada, J, Brugada, P, Wilde, AA, Chiale, PA, Perez-Riera, AR, Elizari, MV, De Luna, AB, Krahn, AD, Tan, HL, Postema, PG, Baranchuk, A: Expert cardiologists cannot distinguish between Brugada phenocopy and Brugada syndrome electrocardiogram patterns. *Europace*, 18: 1095-1100, 2016.
67. Wolpert, C, Echternach, C, Veltmann, C, Antzelevitch, C, Thomas, GP, Spehl, S, Streitner, F, Kuschyk, J, Schimpf, R, Haase, KK, Borggrefe, M: Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2: 254-260, 2005.
68. Kohlhardt, M, Fichtner, H, Fröbe, U, Herzig, JW: On the mechanism of drug-induced blockade of Na⁺ currents: interaction of antiarrhythmic compounds with DPI-modified single cardiac Na⁺ channels. *Circ Res*, 64: 867-881, 1989.
69. Bebarova, M, Matejovic, P, Pasek, M, Simurdova, M, Simurda, J: Effect of ajmaline on transient outward current in rat ventricular myocytes. *Gen Physiol Biophys*, 24: 27-45, 2005.
70. Fischer, F, Vonderlin, N, Zitron, E, Seyler, C, Scherer, D, Becker, R, Katus, HA, Scholz, EP: Inhibition of cardiac Kv1.5 and Kv4.3 potassium channels by the class Ia anti-arrhythmic ajmaline: mode of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 386: 991-999, 2013.

71. Singarayar, S, Bursill, J, Wyse, K, Bauskin, A, Wu, W, Vandenberg, J, Breit, S, Campbell, T: Extracellular acidosis modulates drug block of Kv4.3 currents by flecainide and quinidine. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14: 641-650, 2003.
72. Cheung, CC, Mellor, G, Deyell, MW, Ensam, B, Batchvarov, V, Papadakis, M, Roberts, JD, Leather, R, Sanatani, S, Healey, JS, Chauhan, VS, Birnie, DH, Champagne, J, Angaran, P, Klein, GJ, Yee, R, Simpson, CS, Talajic, M, Gardner, M, Yeung-Lai-Wah, JA, Chakrabarti, S, Laksman, ZW, Sharma, S, Behr, ER, Krahn, AD: Comparison of Ajmaline and Procainamide Provocation Tests in the Diagnosis of Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*, 5: 504-512, 2019.
73. Wolpert, C, Echternach, C, Veltmann, C, Antzelevitch, C, Thomas, GP, Spehl, S, Streitner, F, Kuschyk, J, Schimpf, R, Haase, KK, Borggrefe, M: Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2: 254-260, 2005.
74. Dobbels, B, De Cleen, D, Ector, J: Ventricular arrhythmia during ajmaline challenge for the Brugada syndrome. *Europace*, 18: 1501-1506, 2016.
75. Veltmann, C, Wolpert, C, Sacher, F, Mabo, P, Schimpf, R, Streitner, F, Brade, J, Kyndt, F, Kuschyk, J, Le Marec, H, Borggrefe, M, Probst, V: Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace*, 11: 1345-1352, 2009.
76. Antzelevitch, C, Brugada, P, Borggrefe, M, Brugada, J, Brugada, R, Corrado, D, Gussak, I, LeMarec, H, Nademanee, K, Perez Riera, AR, Shimizu, W, Schulze-Bahr, E, Tan, H, Wilde, A: Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 111: 659-670, 2005.
77. Sroubek, J, Probst, V, Mazzanti, A, Delise, P, Hevia, JC, Ohkubo, K, Zorzi, A, Champagne, J, Kostopoulou, A, Yin, XY, Napolitano, C, Milan, DJ, Wilde, A, Sacher, F, Borggrefe, M, Ellinor, PT, Theodorakis, G, Nault, I, Corrado, D, Watanabe, I, Antzelevitch, C, Allocca, G, Priori, SG, Lubitz, SA: Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome A Pooled Analysis. *Circulation*, 133: 622-630, 2016.
78. Brugada, P, Geelen, P, Brugada, R, Mont, L, Brugada, J: Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12: 1004-1007, 2001.
79. Priori, SG, Napolitano, C, Gasparini, M, Pappone, C, Della Bella, P, Giordano, U, Bloise, R, Giustetto, C, De Nardis, R, Grillo, M, Ronchetti, E, Faggiano, G, Nastoli, J: Natural history of Brugada syndrome - Insights for risk stratification and management. *Circulation*, 105: 1342-1347, 2002.
80. Kamakura, S, Ohe, T, Nakazawa, K, Aizawa, Y, Shimizu, A, Horie, M, Ogawa, S, Okumura, K, Tsuchihashi, K, Sugi, K, Makita, N, Hagiwara, N, Inoue, H, Atarashi, H, Aihara, N, Shimizu, W, Kurita, T, Suyama, K, Noda, T, Satomi, K, Okamura, H, Tomoike, H, Brugada Syndrome Investigators in, J: Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 2: 495-503, 2009.
81. Conte, G, Sieira, J, Ciconte, G, de Asmundis, C, Chierchia, GB, Baltogiannis, G, Di Giovanni, G, La Meir, M, Wellens, F, Czapla, J, Wauters, K, Levinstein, M, Saitoh, Y, Irfan, G, Julia, J, Pappaert, G, Brugada, P: Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*, 65: 879-888, 2015.
82. Sacher, F, Probst, V, Maury, P, Babuty, D, Mansourati, J, Komatsu, Y, Marquie, C, Rosa, A, Diallo, A, Cassagneau, R, Loizeau, C, Martins, R, Field, ME, Derval,

- N, Miyazaki, S, Denis, A, Nogami, A, Ritter, P, Gourraud, JB, Ploux, S, Rollin, A, Zemmoura, A, Lamaison, D, Bordachar, P, Pierre, B, Jais, P, Pasquie, JL, Hocini, M, Legal, F, Defaye, P, Boveda, S, Iesaka, Y, Mabo, P, Haissaguerre, M: Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*, 128: 1739-1747, 2013.
83. Delise, P, Probst, V, Allocca, G, Sitta, N, Sciarra, L, Brugada, J, Kamakura, S, Takagi, M, Giustetto, C, Calo, L: Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Europace*, 20: f77-f85, 2018.
84. Sacher, FP, V.; Maury, P.; Babuty, D.; Mansourati, J.; Komatsu, Y.; Marquie, C.; Rosa, A.; Diallo, A.; Cassagneau, R.; Loizeau, C.; Martins, R.; Field, M. E.; Derval, N.; Miyazaki, S.; Denis, A.; Nogami, A.; Ritter, P.; Gourraud, J. B.; Ploux, S.; Rollin, A.; Zemmoura, A.; Lamaison, D.; Bordachar, P.; Pierre, B.; Jais, P.; Pasquie, J. L.; Hocini, M.; Legal, F.; Defaye, P.; Boveda, S.; Iesaka, Y.; Mabo, P.; Haissaguerre, M.: Outcome After Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Brugada Syndrome A Multicenter Study-Part 2. *Circulation*, 128: 1739-1747, 2013.
85. Sacher, FP, V.; Bessouet, M.; Wright, M.; Maluski, A.; Abbey, S.; Bordachar, P.; Deplagne, A.; Ploux, S.; Lande, G.; Jais, P.; Hocini, M.; Haissaguerre, M.; Le Marec, H.; Clementy, J.: Remote implantable cardioverter defibrillator monitoring in a Brugada syndrome population. *Europace*, 11: 489-494, 2009.
86. Antzelevitch, C: Ion channels and ventricular arrhythmias: cellular and ionic mechanisms underlying the Brugada syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, 14: 274-279, 1999.
87. Antzelevitch, C, Patocskai, B: Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Current Problems in Cardiology*, 41: 7-57, 2016.
88. Belhassen, BR, M.; Michowitz, Y.; Glick, A.; Viskin, S.: Management of Brugada Syndrome Thirty-Three-Year Experience Using Electrophysiologically Guided Therapy With Class 1A Antiarrhythmic Drugs. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*, 8: 1393-1402, 2015.
89. Bouzeman, A, Traulle, S, Messali, A, Extramiana, F, Denjoy, I, Narayanan, K, Marijon, E, Hermida, JS, Leenhardt, A: Long-term follow-up of asymptomatic Brugada patients with inducible ventricular fibrillation under hydroquinidine. *Europace*, 16: 572-577, 2014.
90. Hermida, JSD, I.; Clerc, J.; Extramiana, F.; Jarry, G.; Milliez, P.; Guicheney, P.; Di Fusco, S.; Rey, J. L.; Cauchemez, B.; Leenhardt, A.: Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 43: 1853-1860, 2004.
91. Andorin, AG, J. B.; Mansourati, J.; Fouchard, S.; le Marec, H.; Maury, P.; Mabo, P.; Hermida, J. S.; Deharo, J. C.; Delasalle, B.; Esnault, S.; Sadoul, N.; Davy, J. M.; Leenhardt, A.; Klug, D.; Defaye, P.; Babuty, D.; Sacher, F.; Probst, V.: The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm*, 14: 1147-1154, 2017.
92. Belhassen, B, Rahkovich, M, Michowitz, Y, Glick, A, Viskin, S: Management of Brugada Syndrome: Thirty-Three-Year Experience Using Electrophysiologically Guided Therapy With Class 1A Antiarrhythmic Drugs. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 8: 1393-1402, 2015.
93. Marquez, MFB, A.; Hernandez-Castillo, E.; De Sisti, A.; Gomez-Flores, J.; Nava, S.; Hidden-Lucet, F.; Iturralde, P.; Cardenas, M.; Tonet, J.: Long-term efficacy

- of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: A case series and literature review. *Heart Rhythm*, 9: 1995-2000, 2012.
94. Mehrotra, S, Juneja, R, Naik, N, Pavri, BB: Successful Use of Quinine in the Treatment of Electrical Storm in a Child with Brugada Syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 22: 594-597, 2011.
 95. Sharif-Kazemi, MB, Emkanjoo, Z, Tavoosi, A, Kafi, M, Kheirkhah, J, Alizadeh, A, Sadr-Ameli, MA: Electrical Storm in Brugada Syndrome during Pregnancy. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 34: e18-e21, 2011.
 96. Ohgo, TO, H.; Noda, T.; Satomi, K.; Suyama, K.; Kurita, T.; Aihara, N.; Kamakura, S.; Ohe, T.; Shimizu, W.: Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 4: 695-700, 2007.
 97. Jongman, JY, Jepkes-Bruin, N, Misier, ARR, Beukema, WP, Delnoy, P, Luttkhuis, HO, Dambrink, JHE, Hoorntje, JCA, Elvan, A: Electrical storms in Brugada syndrome successfully treated with isoproterenol infusion and quinidine orally. *Netherlands Heart Journal*, 15: 151-154, 2007.
 98. Miyazaki, T, Mitamura, H, Miyoshi, S, Soejima, K, Aizawa, Y, Ogawa, S: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 27: 1061-1070, 1996.
 99. Vega, J, Enriquez, A, Bittner, A, Vergara, I, Frangini, P, Baeza, M, Millapan, I, Gonzalez, R: Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated with isoproterenol. Report of a case. *Revista Medica De Chile*, 141: 1340-1343, 2013.
 100. Omiya, TS, A.; Ueyama, T.; Yoshiga, Y.; Doi, M.; Hiratsuka, A.; Fukuda, M.; Yoshida, M.; Matsuzaki, M.: Effects of isoproterenol and propranolol on the inducibility and frequency of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Journal of Cardiology*, 60: 47-54, 2012.
 101. Mittadodla, P, Salen, P, Traub, D: Isoproterenol as an adjunct for treatment of idiopathic ventricular fibrillation storm in a pregnant woman. *The American journal of ...*, 2012.
 102. Aiba, T, Shimizu, W, Hidaka, I, Uemura, K, Noda, T, Zheng, C, Kamiya, A, Inagaki, M, Sugimachi, M, Sunagawa, K: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model - High-resolution optical mapping study. *Journal of the American College of Cardiology*, 47: 2074-2085, 2006.
 103. Maury, P, Couderc, P, Delay, M, Boveda, S, Brugada, J: Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace*, 6: 130-133, 2004.
 104. Watanabe, AK, K. F.; Morita, H.; Miura, D.; Sumida, W.; Hiramatsu, S.; Banba, K.; Nishii, N.; Nagase, S.; Nakamura, K.; Sakuragi, S.; Ohe, T.: Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *European Heart Journal*, 27: 1579-1583, 2006.
 105. Dinckal, MH, Davutoglu, V, Akdemir, I, Soydinc, S, Kirilmaz, A, Aksoy, M: Incessant monomorphic ventricular tachycardia during febrile illness in a patient with Brugada syndrome: fatal electrical storm. *Europace*, 5: 257-261, 2003.
 106. Hasegawa, K, Ashihara, T, Kimura, H, Jo, H, Itoh, H, Yamamoto, T, Aizawa, Y, Horie, M: Long-term Pharmacological Therapy of Brugada Syndrome: Is J-wave Attenuation a Marker of Drug Efficacy? *Internal Medicine*, 53: 1523-1526, 2014.

107. Shinohara, T, Ebata, Y, Ayabe, R, Fukui, A, Okada, N, Yufu, K, Nakagawa, M, Takahashi, N: Combination therapy of cilostazol and bepridil suppresses recurrent ventricular fibrillation related to J-wave syndromes. *Heart Rhythm*, 11: 1441-1445, 2014.
108. Szel, T, Koncz, I, Antzelevitch, C: Cellular mechanisms underlying the effects of milrinone and cilostazol to suppress arrhythmogenesis associated with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 10: 1720-1727, 2013.
109. Tsuchiya, T, Ashikaga, K, Honda, T, Arita, M: Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 13: 698-701, 2002.
110. Aizawa, YY, H.; Takatsuki, S.; Katsumata, Y.; Nishiyama, T.; Kimura, T.; Nishiyama, N.; Fukumoto, K.; Tanimoto, Y.; Tanimoto, K.; Mitamura, H.; Ogawa, S.; Fukuda, K.: Efficacy and safety of bepridil for prevention of ICD shocks in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 168: 5083-5085, 2013.
111. Chinushi, M, Iijima, K, Sato, A, Furushima, H: Short-coupling premature ventricular complexes from the left ventricle triggered isoproterenol-resistant electrical storm in a patient with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 10: 916-920, 2013.
112. Chinushi, M, Aizawa, Y, Ogawa, Y, Shiba, M, Takahashi, K: Discrepant drug action of disopyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome. *Journal of Electrocardiology*, 30: 133-136, 1997.
113. Brodie, OT, Michowitz, Y, Belhassen, B: Pharmacological Therapy in Brugada Syndrome. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 7: 135-142, 2018.
114. Sumi, S, Maruyama, S, Shiga, Y, Kodama, S, Miyoshi, K, Tojou, H, Yamanouchi, Y, Urata, H: High efficacy of disopyramide in the management of ventricular fibrillation storms in a patient with Brugada syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 33: e53-56, 2010.
115. Wilde, AA, Nademanee, K: Epicardial Substrate Ablation in Brugada Syndrome: Time for a Randomized Trial! *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8: 1306-1308, 2015.
116. Haissaguerre, M, Extramiana, F, Hocini, M, Cauchemez, B, Jais, P, Cabrera, JA, Farre, J, Leenhardt, A, Sanders, P, Scavee, C, Hsu, LF, Weerasooriya, R, Shah, DC, Frank, R, Maury, P, Delay, M, Garrigue, S, Clementy, J: Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*, 108: 925-928, 2003.
117. Nademanee, KV, G.; Chandanamattha, P.; Chaothawee, L.; Ariyachaipanich, A.; Jirasirojanakorn, K.; Likittanasombat, K.; Bhuripanyo, K.; Ngarmukos, T.: Prevention of Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada Syndrome by Catheter Ablation Over the Anterior Right Ventricular Outflow Tract Epicardium. *Circulation*, 123: 1270-U1238, 2011.
118. Nagase, S, Kusano, KF, Morita, H, Fujimoto, Y, Kakishita, M, Nakamura, K, Emori, T, Matsubara, H, Ohe, T: Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome - Using the epicardial lead. *Journal of the American College of Cardiology*, 39: 1992-1995, 2002.
119. Tukkie, R, Sogaard, P, Vleugels, J, de Groot, I, Wilde, AAM, Tan, HL: Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation*, 109: 1272-1277, 2004.
120. Antzelevitch, C: Brugada syndrome, report of the Second Consensus Conference (vol 2, pg 429, 2005). *Heart Rhythm*, 2: 905-905, 2005.

121. Brugada, J, Pappone, C, Berruezo, A, Vicedomini, G, Manguso, F, Ciconte, G, Giannelli, L, Santinelli, V: Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*, 8: 1373-1381, 2015.
122. Pappone, C, Ciconte, G, Manguso, F, Vicedomini, G, Mecerocci, V, Conti, M, Giannelli, L, Pozzi, P, Borrelli, V, Menicanti, L, Calovic, Z, Della Ratta, G, Brugada, J, Santinelli, V: Assessing the Malignant Ventricular Arrhythmic Substrate in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 71: 1631-1646, 2018.
123. Zhang, P, Tung, R, Zhang, Z, Sheng, X, Liu, Q, Jiang, R, Sun, Y, Chen, S, Yu, L, Ye, Y, Fu, G, Shivkumar, K, Jiang, C: Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 13: 2151-2158, 2016.
124. Pappone, C, Santinelli, V: Brugada Syndrome: Progress in Diagnosis and Management. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 8: 13-18, 2019.
125. Chung, FP, Raharjo, SB, Lin, YJ, Chang, SL, Lo, LW, Hu, YF, Tuan, TC, Chao, TF, Liao, JN, Lin, CY, Chang, YT, Hung, Y, Te, A, Yamada, S, Tasaka, H, Wang, CT, Chen, SA: A novel method to enhance phenotype, epicardial functional substrates, and ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 14: 508-517, 2017.
126. Fernandes, GC, Fernandes, A, Cardoso, R, Nasi, G, Rivera, M, Mitrani, RD, Goldberger, JJ: Ablation strategies for the management of symptomatic Brugada syndrome: A systematic review. *Heart Rhythm*, 15: 1140-1147, 2018.
127. Yamada, T, Yoshida, Y, Tsuboi, N, Murakami, Y, Okada, T, McElderry, HT, Yoshida, N, Doppalapudi, H, Epstein, AE, Plumb, VJ, Inden, Y, Murohara, T, Kay, GN: Efficacy of pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients with a Brugada electrocardiogram. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 72: 281-286, 2008.
128. da Costa Santos, CM, de Mattos Pimenta, CA, Nobre, MR: The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*, 15: 508-511, 2007.
129. Sorgente, A, Sarkozy, A, De Asmundis, C, Chierchia, GB, Capulzini, L, Paparella, G, Henkens, S, Brugada, P: Ajmaline Challenge in Young Individuals with Suspected Brugada Syndrome. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 34: 736-741, 2011.
130. Corcia, MCG, Sieira, J, Sarkozy, A, de Asmundis, C, Chierchia, GB, Ojeda, JH, Pappaert, G, Brugada, P: Brugada syndrome in the young: an assessment of risk factors predicting future events. *Europace*, 19: 1864-1873, 2017.
131. Corcia, MCGS, J.; Pappaert, G.; de Asmundis, C.; Chierchia, G. B.; La Meir, M.; Sarkozy, A.; Brugada, P.: Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 71: 148-157, 2018.
132. Aramaki, K, Okumura, H, Shimizu, M: Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Brugada syndrome Fever and chest pain in Brugada syndrome. *International Journal of Cardiology*, 103: 338-339, 2005.
133. Baranchuk, A, Simpson, CS: Brugada syndrome coinciding with fever and pandemic (H1N1) influenza. *Canadian Medical Association Journal*, 183: 582-582, 2011.

134. Gotz, O, Beckmann, B, Kaab, S, Hinterseer, M: Brugada-syndrome - diagnosis via 12-lead-ECG in a patient with fever and syncope. *Notfall & Rettungsmedizin*, 12: 37-39, 2009.
135. Grogan, SP, Cube, RP, Edwards, JA: Brugada Syndrome Unmasked by Fever. *Military Medicine*, 176: 946-949, 2011.
136. Mendes, SL, Elvas, L, Ramos, D, Pego, M: Fever in an elderly patient unmasks Brugada syndrome. *Revista Portuguesa De Cardiologia*, 36: 317-318, 2017.
137. Picetti, E, Zoerle, T, Cattani, L, Caspani, ML: Fever and Brugada syndrome: a dangerous combination. *Minerva Anestesiologica*, 80: 512-513, 2014.
138. Probst, V, Denjoy, I, Meregalli, PG, Amirault, JC, Sacher, F, Mansourati, J, Babuty, D, Villain, E, Victor, J, Schott, JJ, Lupoglazoff, JM, Mabo, P, Veltmann, C, Jesel, L, Chevalier, P, Clur, SA, Haissaguerre, M, Wolpert, C, Le Marec, H, Wilde, AA: Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*, 115: 2042-2048, 2007.
139. Skinner, JR, Chung, SK, Nel, CA, Shelling, AN, Crawford, JR, McKenzie, N, Pinnock, R, French, JK, Rees, MI: Brugada syndrome masquerading as febrile seizures. *Pediatrics*, 119: E1206-E1211, 2007.
140. Sovari, AA, Prasun, MA, Kocheril, AG, Brugada, R: Brugada syndrome unmasked by pneumonia. *Texas Heart Institute Journal*, 33: 501-504, 2006.
141. Tsarouhas, K, Papalexis, P, Kafantaris, I, Tsitsimpikou, C, Vavetsi, S, Rentoukas, E: Electrocardiographic findings compatible with Brugada syndrome in a patient with febrile respiratory infection. *Hippokratia*, 14: 221-223, 2010.
142. Adler, A, Topaz, G, Heller, K, Zeltser, D, Ohayon, T, Rozovski, U, Halkin, A, Rosso, R, Ben-Shachar, S, Antzelevitch, C, Viskin, S: Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? *Heart Rhythm*, 10: 1375-1382, 2013.
143. Barra, S, Providencia, R, Nascimento, J: Fever outperforms flecainide test in the unmasking of type 1 Brugada syndrome electrocardiogram. *Europace*, 15: 394-394, 2013.
144. Chockalingam, P, Rammeloo, L, Postema, P, ... Fever-Induced Life-Threatening Arrhythmias in Children Harboring an SCN5A Mutation. *Pediatrics*, 2011.
145. Erdogan, O, Hunuk, B: Frequency of Brugada type ECG pattern in male subjects with fever. *Int J Cardiol*, 165: 562-563, 2013.
146. Ortega-Carnicer, J, Benezet, J, Ceres, F: Fever-induced ST-segment elevation and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *Resuscitation*, 57: 315-317, 2003.
147. Rattanawong, P, Vutthikraivit, W, Charoensri, A, Jongraksak, T, Prombandankul, A, Kanjanahattakij, N, Rungaramsin, S, Wisaratapong, T, Ngarmukos, T: Fever-Induced Brugada Syndrome Is More Common Than Previously Suspected: A Cross-Sectional Study from an Endemic Area. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 21: 136-141, 2016.
148. Samani, K, Wu, G, Ai, T, Shuraih, M, Mathuria, NS, Li, ZH, Sohma, Y, Purevjav, E, Xi, YT, Towbin, JA, Cheng, J, Vatta, M: A novel SCN5A mutation V1340I in Brugada syndrome augmenting arrhythmias during febrile illness. *Heart Rhythm*, 6: 1318-1326, 2009.
149. Rebollo, JMG, Madrid, AH, Garcia, A, de Castro, AG, Mejias, A, Moro, C: Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome. *Revista Espanola De Cardiologia*, 53: 755-757, 2000.

150. McIntyre, WF, Femenia, F, Arce, M, Trucco, E, Palazzolo, J, Perez-Riera, AR, Baranchuk, A: Ventricular flutter triggered by fever in a patient with Brugada syndrome. *Journal of Electrocardiology*, 45: 199-202, 2012.
151. Daimi, H, Khelil, AH, Ben Hamda, K, Aranega, A, Chibani, JB, Franco, D: Absence of family history and phenotype-genotype correlation in pediatric Brugada syndrome: more burden to bear in clinical and genetic diagnosis. *Pediatr Cardiol*, 36: 1090-1096, 2015.
152. Kaneko, Y, Horie, M, Niwano, S, Kusano, KF, Takatsuki, S, Kurita, T, Mitsuhashi, T, Nakajima, T, Irie, T, Hasegawa, K, Noda, T, Kamakura, S, Aizawa, Y, Yasuoka, R, Torigoe, K, Suzuki, H, Ohe, T, Shimizu, A, Fukuda, K, Kurabayashi, M, Aizawa, Y: Electrical Storm in Patients With Brugada Syndrome Is Associated With Early Repolarization. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*, 7: 1122-1128, 2014.
153. Ohgo, T, Okamura, H, Noda, T, Satomi, K, ... Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart ...*, 2007.
154. Schukro, C, Berger, T, Stix, G, ... Regional prevalence and clinical benefit of implantable cardioverter defibrillators in Brugada syndrome. *International ...*, 2010.
155. Hernandez-Ojeda, J, Arbelo, E, Borrás, R, Berne, P, Tolosana, JM, Gomez-Juanatey, A, Berruezo, A, Campuzano, O, Sarquella-Brugada, G, Mont, L, Brugada, R, Brugada, J: Patients With Brugada Syndrome and Implanted Cardioverter-Defibrillators: Long-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*, 70: 1991-2002, 2017.
156. Antzelevitch, C, Brugada, P, Borggrefe, M, Brugada, J, ... *Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association*, Am Heart Assoc, 2005.
157. Al-Khatib, SM, Stevenson, WG, Ackerman, MJ, Bryant, WJ, Callans, DJ, Curtis, AB, Deal, BJ, Dickfeld, T, Field, ME, Fonarow, GC: 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 72: e91-e220, 2018.
158. Bagnall, RD, Weintraub, RG, Ingles, J, Dufloy, J, Yeates, L, Lam, L, Davis, AM, Thompson, T, Connell, V, Wallace, J, Naylor, C, Crawford, J, Love, DR, Hallam, L, White, J, Lawrence, C, Lynch, M, Morgan, N, James, P, du Sart, D, Puranik, R, Langlois, N, Vohra, J, Winship, I, Atherton, J, McGaughan, J, Skinner, JR, Semsarian, C: A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*, 374: 2441-2452, 2016.
159. Kewcharoen, J, Rattanawong, P, Kanitsoraphan, C, Mekritthikrai, R, Prasitlumkum, N, Putthapiban, P, Mekraksakit, P, Pattison, RJ, Vutthikraivit, W: Atrial fibrillation and risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 24: e12676, 2019.
160. Singh, M, Morin, DP, Link, MS: Sudden cardiac death in Long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). *Prog Cardiovasc Dis*, 62: 227-234, 2019.
161. Martin, CA, Matthews, GD, Huang, CL: Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease. *Heart*, 98: 536-543, 2012.

162. Moss, AJ, Kass, RS: Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J Clin Invest*, 115: 2018-2024, 2005.
163. Arking, DE, Pulit, SL, Crotti, L, van der Harst, P, Munroe, PB, Koopmann, TT, Sotoodehnia, N, Rossin, EJ, Morley, M, Wang, X, Johnson, AD, Lundby, A, Gudbjartsson, DF, Noseworthy, PA, Eijgelsheim, M, Bradford, Y, Tarasov, KV, Dörr, M, Müller-Nurasyid, M, Lahtinen, AM, Nolte, IM, Smith, AV, Bis, JC, Isaacs, A, Newhouse, SJ, Evans, DS, Post, WS, Waggott, D, Lytikäinen, LP, Hicks, AA, Eisele, L, Ellinghaus, D, Hayward, C, Navarro, P, Ulivi, S, Tanaka, T, Tester, DJ, Chatel, S, Gustafsson, S, Kumari, M, Morris, RW, Naluai Å, T, Padmanabhan, S, Kluttig, A, Strohmer, B, Panayiotou, AG, Torres, M, Knoflach, M, Hubacek, JA, Slowikowski, K, Raychaudhuri, S, Kumar, RD, Harris, TB, Launer, LJ, Shuldiner, AR, Alonso, A, Bader, JS, Ehret, G, Huang, H, Kao, WH, Strait, JB, Macfarlane, PW, Brown, M, Caulfield, MJ, Samani, NJ, Kronenberg, F, Willeit, J, Smith, JG, Greiser, KH, Meyer Zu Schwabedissen, H, Werdan, K, Carella, M, Zelante, L, Heckbert, SR, Psaty, BM, Rotter, JI, Kolcic, I, Polašek, O, Wright, AF, Griffin, M, Daly, MJ, Arnar, DO, Hólm, H, Thorsteinsdóttir, U, Denny, JC, Roden, DM, Zuvich, RL, Emilsson, V, Plump, AS, Larson, MG, O'Donnell, CJ, Yin, X, Bobbo, M, D'Adamo, AP, Iorio, A, Sinagra, G, Carracedo, A, Cummings, SR, Nalls, MA, Jula, A, Kontula, KK, Marjamaa, A, Oikarinen, L, Perola, M, Porthan, K, Erbel, R, Hoffmann, P, Jöckel, KH, Kälisch, H, Nöthen, MM, den Hoed, M, Loos, RJ, Thelle, DS, Gieger, C, Meitinger, T, Perz, S, Peters, A, Prucha, H, Sinner, MF, Waldenberger, M, de Boer, RA, Franke, L, van der Vleuten, PA, Beckmann, BM, Martens, E, Bardai, A, Hofman, N, Wilde, AA, Behr, ER, Dalageorgou, C, Giudicessi, JR, Medeiros-Domingo, A, Barc, J, Kyndt, F, Probst, V, Ghidoni, A, Insolia, R, Hamilton, RM, Scherer, SW, Brandimarto, J, Margulies, K, Moravec, CE, del Greco, MF, Fuchsberger, C, O'Connell, JR, Lee, WK, Watt, GC, Campbell, H, Wild, SH, El Mokhtari, NE, Frey, N, Asselbergs, FW, Mateo Leach, I, Navis, G, van den Berg, MP, van Veldhuisen, DJ, Kellis, M, Krijthe, BP, Franco, OH, Hofman, A, Kors, JA, Uitterlinden, AG, Witteman, JC, Kedenko, L, Lamina, C, Oostra, BA, Abecasis, GR, Lakatta, EG, Mulas, A, Orrú, M, Schlessinger, D, Uda, M, Markus, MR, Völker, U, Snieder, H, Spector, TD, Ärnlöv, J, Lind, L, Sundström, J, Syvänen, AC, Kivimäki, M, Kähönen, M, Mononen, N, Raitakari, OT, Viikari, JS, Adamkova, V, Kiechl, S, Brion, M, Nicolaidis, AN, Paulweber, B, Haerting, J, Dominiczak, AF, Nyberg, F, Whincup, PH, Hingorani, AD, Schott, JJ, Bezzina, CR, Ingelsson, E, Ferrucci, L, Gasparini, P, Wilson, JF, Rudan, I, Franke, A, Mühleisen, TW, Pramstaller, PP, Lehtimäki, TJ, Paterson, AD, Parsa, A, Liu, Y, van Duijn, CM, Siscovick, DS, Gudnason, V, Jamshidi, Y, Salomaa, V, Felix, SB, Sanna, S, Ritchie, MD, Stricker, BH, Stefansson, K, Boyer, LA, Cappola, TP, Olsen, JV, Lage, K, Schwartz, PJ, Kääb, S, Chakravarti, A, Ackerman, MJ, Pfeufer, A, de Bakker, PI, Newton-Cheh, C: Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat Genet*, 46: 826-836, 2014.
164. Lu, JT, Kass, RS: Recent progress in congenital long QT syndrome. *Current opinion in cardiology*, 25: 216, 2010.
165. Kirchhof, P, Eckardt, L, Franz, MR, Mönnig, G, Loh, P, Wedekind, H, Schulze-Bahr, E, Breithardt, G, Haverkamp, W: Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14: 1027-1033, 2003.
166. Zellerhoff, S, Pistulli, R, Mönnig, G, Hinterseer, M, BECKMANN, BM, Koebe, J, Steinbeck, G, Kaeae, S, Haverkamp, W, Fabritz, L: Atrial arrhythmias in long-

- QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 20: 401-407, 2009.
167. Fosdal, I, Wettrell, G, Christiansen, M, Kanters, JK, Larsen, LA: [Molecular genetics of the long QT syndrome. Genes causing syncope and sudden death]. *Lakartidningen*, 98: 810-815, 2001.
168. Schwartz, PJ, Priori, SG, Spazzolini, C, Moss, AJ, Vincent, GM, Napolitano, C, Denjoy, I, Guicheney, P, Breithardt, G, Keating, MT, Towbin, JA, Beggs, AH, Brink, P, Wilde, AA, Toivonen, L, Zareba, W, Robinson, JL, Timothy, KW, Corfield, V, Wattanasirichaigoon, D, Corbett, C, Haverkamp, W, Schulze-Bahr, E, Lehmann, MH, Schwartz, K, Coumel, P, Bloise, R: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 103: 89-95, 2001.
169. Marstrand, P, Almatlouh, K, Kanters, JK, Graff, C, Christensen, AH, Bundgaard, H, Theilade, J: Long QT syndrome type 1 and 2 patients respond differently to arrhythmic triggers: The TriQarr in vivo study. *Heart Rhythm*, 18: 241-249, 2021.
170. Tse, G, Gong, M, Meng, L, Wong, CW, Georgopoulos, S, Bazoukis, G, Wong, MCS, Letsas, KP, Vassiliou, VS, Xia, Y, Baranchuk, AM, Yan, GX, Liu, T: Meta-analysis of T(peak)-T(end) and T(peak)-T(end)/QT ratio for risk stratification in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol*, 51: 396-401, 2018.
171. Yang, Y, Lv, TT, Li, SY, Zhang, P: Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 32: 3057-3067, 2021.
172. Algra, A, Tijssen, J, Roelandt, J, Pool, J, Lubsen, J: QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Heart*, 70: 43-48, 1993.
173. Kim, DY, Uhm, JS, Kim, M, Kim, IS, Jin, MN, Yu, HT, Kim, TH, Kim, JY, Joung, B, Pak, HN, Lee, MH: Long-term prognosis of short QT interval in Korean patients: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 21: 17, 2021.
174. Gaita, F, Giustetto, C, Bianchi, F, Wolpert, C, Schimpf, R, Riccardi, R, Grossi, S, Richiardi, E, Borggrefe, M: Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*, 108: 965-970, 2003.
175. Giustetto, C, Schimpf, R, Mazzanti, A, Scrocco, C, Maury, P, Anttonen, O, Probst, V, Blanc, J-J, Sbragia, P, Dalmasso, P: Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 58: 587-595, 2011.
176. El-Battrawy, I, Lan, H, Cyganek, L, Zhao, Z, Li, X, Buljubasic, F, Lang, S, Yücel, G, Sattler, K, Zimmermann, WH: Modeling Short QT Syndrome Using Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Journal of the American Heart Association*, 7: e007394, 2018.
177. Mazzanti, A, Kanthan, A, Monteforte, N, Memmi, M, Bloise, R, Novelli, V, Miceli, C, O'Rourke, S, Borio, G, Zienciuk-Krajka, A, Curcio, A, Surducun, AE, Colombo, M, Napolitano, C, Priori, SG: Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 63: 1300-1308, 2014.
178. Hong, K, Hu, J, Yu, J, Brugada, R: Concomitant Brugada-like and short QT electrocardiogram linked to SCN5A mutation. *European journal of human genetics*, 20: 1189-1192, 2012.
179. Raschwitz, LS, El-Battrawy, I, Schlenrich, K, Besler, J, Veith, M, Roterberg, G, Liebe, V, Schimpf, R, Lang, S, Wolpert, C, Zhou, X, Akin, I, Borggrefe, M:

- Differences in Short QT Syndrome Subtypes: A Systematic Literature Review and Pooled Analysis. *Front Genet*, 10: 1312, 2019.
180. Bjerregaard, P: Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 15: 1261-1267, 2018.
181. Suzuki, H, Horie, M, Ozawa, J, Sumitomo, N, Ohno, S, Hoshino, K, Ehara, E, Takahashi, K, Maeda, Y, Yoshinaga, M, Tateno, S, Takagi, J, Doi, S, Hoshina, S, Sato, I, Ishikawa, T, Makita, N, Chinushi, M, Akazawa, K, Nagashima, M: Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents. *Europace*, 23: 2029-2038, 2021.
182. Mazzanti, A, Maragna, R, Vacanti, G, Kostopoulou, A, Marino, M, Monteforte, N, Bloise, R, Underwood, K, Tibollo, V, Pagan, E: Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 70: 3010-3015, 2017.
183. El-Battrawy, I, Besler, J, Ansari, U, Liebe, V, Schimpf, R, Tülümen, E, Rudic, B, Lang, S, Odening, K, Cyganek, L, Wolpert, C, Zhou, X, Borggrefe, M, Akin, I: Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillators in Short QT syndrome. *Clin Res Cardiol*, 108: 1140-1146, 2019.
184. Veith, M, El-Battrawy, I, Roterberg, G, Raschwitz, L, Lang, S, Wolpert, C, Schimpf, R, Zhou, X, Akin, I, Borggrefe, M: Long-Term Follow-Up of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Clin Med*, 9, 2020.
185. Postma, AV, Denjoy, I, Kamblock, J, Alders, M, Lupoglazoff, JM, Vaksman, G, Dubosq-Bidot, L, Sebillon, P, Mannens, MM, Guicheney, P, Wilde, AA: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet*, 42: 863-870, 2005.
186. Priori, SG, Napolitano, C, Tiso, N, Memmi, M, Vignati, G, Bloise, R, Sorrentino, V, Danieli, GA: Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 103: 196-200, 2001.
187. Kallas, D, Lamba, A, Roston, TM, Arslanova, A, Franciosi, S, Tibbits, GF, Sanatani, S: Pediatric Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Translational Perspective for the Clinician-Scientist. *Int J Mol Sci*, 22, 2021.
188. Ackerman, MJ, Priori, SG, Willems, S, Berul, C, Brugada, R, Calkins, H, Camm, AJ, Ellinor, PT, Gollob, M, Hamilton, R: 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). *Europace*, 13: 1077-1109, 2011.
189. Lahat, H, Pras, E, Olender, T, Avidan, N, Ben-Asher, E, Man, O, Levy-Nissenbaum, E, Khoury, A, Lorber, A, Goldman, B: A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *The American Journal of Human Genetics*, 69: 1378-1384, 2001.
190. Priori, SG, Chen, SW: Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circulation research*, 108: 871-883, 2011.
191. Kryshtal, DO, Blackwell, DJ, Egly, CL, Smith, AN, Batiste, SM, Johnston, JN, Laver, DR, Knollmann, BC: RYR2 Channel Inhibition Is the Principal Mechanism of Flecainide Action in CPVT. *Circulation Research*, 128: 321-331, 2021.
192. Sy, RW, Gollob, MH, Klein, GJ, Yee, R, Skanes, AC, Gula, LJ, Leong-Sit, P, Gow, RM, Green, MS, Birnie, DH, Krahn, AD: Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 8: 864-871, 2011.

193. Bers, DM: Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature*, 415: 198-205, 2002.
194. Peltenburg, PJ, Kallas, D, Bos, JM, Lieve, KVV, Franciosi, S, Roston, TM, Denjoy, I, Sorensen, KB, Ohno, S, Roses-Noguer, F, Aiba, T, Maltret, A, LaPage, MJ, Atallah, J, Giudicessi, JR, Clur, SB, Blom, NA, Tanck, M, Extramiana, F, Kato, K, Barc, J, Borggrefe, M, Behr, ER, Sarquella-Brugada, G, Tfelt-Hansen, J, Zorio, E, Swan, H, Kammeraad, JAE, Krahn, AD, Davis, A, Sacher, F, Schwartz, PJ, Roberts, JD, Skinner, JR, van den Berg, MP, Kannankeril, PJ, Drago, F, Robyns, T, Haugaa, KH, Tavacova, T, Semsarian, C, Till, J, Probst, V, Brugada, R, Shimizu, W, Horie, M, Leenhardt, A, Ackerman, MJ, Sanatani, S, van der Werf, C, Wilde, AAM: An International Multi-Center Cohort Study on β -blockers for the Treatment of Symptomatic Children with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*, 2021.
195. Hwang, HS, Hasdemir, C, Laver, D, Mehra, D, Turhan, K, Faggioni, M, Yin, H, Knollmann, BC: Inhibition of cardiac Ca²⁺ release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4: 128-135, 2011.
196. Pott, C, Dechering, DG, Reinke, F, Muszynski, A, Zellerhoff, S, Bittner, A, Köbe, J, Wasmer, K, Schulze-Bahr, E, Mönnig, G, Kotthoff, S, Eckardt, L: Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: a case report and review of the current literature. *Europace*, 13: 897-901, 2011.
197. Schulze-Bahr, E, Eckardt, L, Breithardt, G, ... Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Human ...*, 2003.
198. Makita, N, Sumitomo, N, Watanabe, I, Tsutsui, H: Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm*, 4: 516-519, 2007.
199. Beaufort-Krol, GCM, van den Berg, MP, Wilde, AAM, van Tintelen, JP, Viersma, JW, Bezzina, CR, Bink-Boelkens, MTE: Developmental aspects of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome on the basis of a single SCN5A mutation in childhood. *Journal of the American College of Cardiology*, 46: 331-337, 2005.
200. Matsuo, K, Akahoshi, M, Seto, S, ... Disappearance of the Brugada-Type Electrocardiogram After Surgical Castration. *Pacing and clinical ...*, 2003.
201. Sumiyoshi, M, Nakazato, Y, Tokano, T, Yasuda, M, Mineda, Y, Nakata, Y, Daida, H: Sinus node dysfunction concomitant with Brugada syndrome. *Circulation Journal*, 69: 946-950, 2005.
202. Conte, GS, J.; Ciconte, G.; de Asmundis, C.; Chierchia, G. B.; Baltogiannis, G.; Di Giovanni, G.; La Meir, M.; Wellens, F.; Czapla, J.; Wauters, K.; Levinstein, M.; Saitoh, Y.; Irfan, G.; Julia, J.; Pappaert, G.; Brugada, P.: Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Brugada Syndrome A 20-Year Single-Center Experience. *Journal of the American College of Cardiology*, 65: 879-888, 2015.
203. Hernandez-Ojeda, JA, E.; Borrás, R.; Berne, P.; Tolosana, J. M.; Gomez-Juanatey, A.; Berruezo, A.; Campuzano, O.; Sarquella-Brugada, G.; Mont, L.; Brugada, R.; Brugada, J.: Patients With Brugada Syndrome and Implanted Cardioverter-Defibrillators Long-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 70: 1991-2002, 2017.
204. Veltmann, CK, J.; Schimpf, R.; Streitner, F.; Schoene, N.; Borggrefe, M.; Wolpert, C.: Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clinical Research in Cardiology*, 99: 37-44, 2010.

205. Conte, G, Dewals, W, Sieira, J, de Asmundis, C, Ciconte, G, Chierchia, GB, Di Giovanni, G, Baltogiannis, G, Saitoh, Y, Levinstein, M, La Meir, M, Wellens, F, Pappaert, G, Brugada, P: Drug-Induced Brugada Syndrome in Children Clinical Features, Device-Based Management, and Long-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 63: 2272-2279, 2014.
206. Sacher, F, Meregalli, P, Veltmann, C, Field, ME, Solnon, A, Bru, P, Abbey, S, Jais, P, Tan, HL, Wolpert, C, Lande, G, Bertault, V, Derval, N, Babuty, D, Lacroix, D, Boveda, S, Maury, P, Hocini, M, Clementy, J, Mabo, P, Lemarec, H, Mansourati, J, Borggrefe, M, Wilde, A, Haissaguerre, M, Probst, V: Are Women with Severely Symptomatic Brugada Syndrome Different from Men ? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 19: 1181-1185, 2008.
207. Sroubek, J, Probst, V, Mazzanti, A, Delise, P, Hevia, JC, Ohkubo, K, Zorzi, A, Champagne, J, Kostopoulou, A, Yin, XY, Napolitano, C, Milan, DJ, Wilde, A, Sacher, F, Borggrefe, M, Ellinor, PT, Theodorakis, G, Nait, I, Corrado, D, Watanabe, I, Antzelevitch, C, Allocca, G, Priori, S, Lubitz, SA: Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*, 132, 2015.
208. Amin, A, Meregalli, P, Bardai, A, Wilde, A, ... *Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome*, pure.uva.nl, 2008.
209. Mizusawa, Y, Morita, H, Adler, A, Havakuk, O, ... Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart ...*, 2016.
210. Michowitz, Y, Milman, A, Sarquella-Brugada, G, Andorin, A, Champagne, J, Postema, PG, Casado-Arroyo, R, Leshem, E, Juang, JJM, Giustetto, C, Tfelt-Hansen, J, Wijeyeratne, YD, Veltmann, C, Corrado, D, Kim, SH, Delise, P, Maeda, S, Gourraud, JB, Sacher, F, Mabo, P, Takahashi, Y, Kamakura, T, Aiba, T, Conte, G, Hochstadt, A, Mizusawa, Y, Rahkovich, M, Arbelo, E, Huang, Z, Denjoy, I, Napolitano, C, Brugada, R, Calo, L, Priori, SG, Takagi, M, Behr, ER, Gaita, F, Yan, GX, Brugada, J, Leenhardt, A, Wilde, AAM, Brugada, P, Kusano, KF, Hirao, K, Nam, GB, Probst, V, Belhassen, B: Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*, 2018.
211. Adler, A, Topaz, G, Heller, K, Zeltser, D, ... Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? *Heart ...*, 2013.
212. Rattanawong, P, Vutthikraivit, W, Charoensri, A, Jongraksak, T, Prombandankul, A, Kanjanahattakij, N, Rungaramsin, S, Wisaratapong, T, Ngarmukos, T: Fever-Induced Brugada Syndrome Is More Common Than Previously Suspected: A Cross-Sectional Study from an Endemic Area. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 21: 136-141, 2016.
213. Antzelevitch, C, Brugada, P, Borggrefe, M, Brugada, J, Brugada, R, Corrado, D, Gussak, I, LeMarec, H, Nademanee, K, Riera, ARP, Shimizu, W, Schulze-Bahr, E, Tan, H, Wilde, A: Brugada syndrome - Report of the second consensus conference - Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 111: 659-670, 2005.
214. Guerra, F, Shkoza, M, Scappini, L, Flori, M, Capucci, A: Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace*, 16: 347-353, 2014.
215. Sweeney, MO, Sherfese, L, DeGroot, PJ, Wathen, MS, Wilkoff, BL: Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm*, 7: 353-360, 2010.
216. Chatzidou, S, Kontogiannis, C, Tsilimigras, DI, Georgiopoulos, G, Kosmopoulos, M, Papadopoulou, E, Vasilopoulos, G, Rokas, S: Propranolol Versus Metoprolol

- for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol*, 71: 1897-1906, 2018.
217. Nademanee, K, Taylor, R, Bailey, WE, Rieders, DE, Kosar, EM: Treating electrical storm : sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation*, 102: 742-747, 2000.
218. Sacher, FP, V.; Iesaka, Y.; Jacon, P.; Laborderie, J.; Mizon-Gerard, F.; Mabo, P.; Reuter, S.; Lamaison, D.; Takahashi, Y.; O'Neill, M. D.; Garrigue, S.; Pierre, B.; Jais, P.; Pasquie, J. L.; Hocini, M.; Salvador-Mazenq, M.; Nogami, A.; Amiel, A.; Defaye, P.; Bordachar, P.; Boveda, S.; Maury, P.; Klug, D.; Babuty, D.; Haissaguerre, M.; Mansourati, J.; Clementy, J.; Le Marec, H.: Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome - A multicenter study. *Circulation*, 114: 2317-2324, 2006.
219. Son, MK, Byeon, K, Park, SJ, Kim, JS, Nam, GB, Choi, KJ, Kim, YH, Park, SW, Kim, YH, Park, HW, Cho, JG, On, YK: Prognosis after implantation of cardioverter-defibrillators in Korean patients with Brugada syndrome. *Yonsei Med J*, 55: 37-45, 2014.
220. Rosso, R, Glick, A, Glikson, M, Wagshal, A, Swissa, M, Rosenhek, S, Shetboun, I, Khalamizer, V, Fuchs, T, Boulos, M, Geist, M, Strasberg, B, Ilan, M, Belhassen, B, Israeli Working Group on Cardiac, P, Electrophysiology: Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 10: 435-439, 2008.
221. Steven, D, Roberts-Thomson, KC, Inada, K, Seiler, J, Koplun, BA, Tedrow, UB, Sweeney, MO, Epstein, LE, Stevenson, WG: Long-term follow-up in patients with presumptive Brugada syndrome treated with implanted defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22: 1115-1119, 2011.
222. Daoulah, A, Alsheikh-Ali, AA, Ocheltree, AH, Ocheltree, S, Al-Kaabi, S, Malik, M, Al-Habib, AK, Hamed, A, Al-Rawahi, N, Al-Sayegh, A, Al-Hasaniah, S, Ul-Haq, E: Outcome after implantable cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: the Gulf Brugada syndrome registry. *J Electrocardiol*, 45: 327-332, 2012.
223. Flamee, P, De Asmundis, C, Bhutia, JT, Conte, G, Beckers, S, Umbrain, V, Verborgh, C, Chierchia, GB, Van Malderen, S, Casado-Arroyo, R, Sarkozy, A, Brugada, P, Poelaert, J: Safe single-dose administration of propofol in patients with established Brugada syndrome: a retrospective database analysis. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 36: 1516-1521, 2013.
224. Makarawate, P, Chaosuwannakit, N, Vannaprasaht, S, Tassaneeyakul, W, Sawanyawisuth, K: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with Brugada syndrome in northeastern Thailand. *Singapore Med J*, 55: 217-220, 2014.
225. Kusumoto, FM, Bailey, KR, Chaouki, AS, Deshmukh, AJ, Gautam, S, Kim, RJ, Kramer, DB, Lambrakos, LK, Nasser, NH, Sorajja, D: Systematic Review for the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 72: 1653-1676, 2018.
226. Cochella, S, Johnson, C: Cardiac issues in the young athlete. *Curr Sports Med Rep*, 5: 309-314, 2006.
227. Behere, SP, Shubkin, CD, Weindling, SN: Recent advances in the understanding and management of long QT syndrome. *Curr Opin Pediatr*, 26: 727-733, 2014.

228. Campuzano, O, Beltran-Alvarez, P, Iglesias, A, Scornik, F, Perez, G, Brugada, R: Genetics and cardiac channelopathies. *Genet Med*, 12: 260-267, 2010.
229. Hershberger, RE: Cardiovascular genetic medicine: evolving concepts, rationale, and implementation. *J Cardiovasc Transl Res*, 1: 137-143, 2008.
230. Vincent, GM, Zhang, L: The role of genotyping in diagnosing cardiac channelopathies : progress to date. *Mol Diagn*, 9: 105-118, 2005.
231. Adler, A, Viskin, S: Clinical Features of Genetic Cardiac Diseases Related to Potassium Channelopathies. *Card Electrophysiol Clin*, 8: 361-372, 2016.
232. Basso, C, Carturan, E, Pilichou, K, Rizzo, S, Corrado, D, Thiene, G: Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol*, 19: 321-325, 2010.
233. Jenewein, T, Neumann, T, Erkapic, D, Kuniss, M, Verhoff, MA, Thiel, G, Kaufenstein, S: Influence of genetic modifiers on sudden cardiac death cases. *Int J Legal Med*, 132: 379-385, 2018.
234. Li, X, Liu, N, Bai, R: Variant frequencies of KCNQ1, KCNH2, and SCN5A in a Chinese inherited arrhythmia cohort and other disease cohorts undergoing genetic testing. *Ann Hum Genet*, 84: 161-168, 2020.
235. Roberts, R, Brugada, R: Genetics and arrhythmias. *Annu Rev Med*, 54: 257-267, 2003.
236. Baroudi, G, Napolitano, C, Priori, SG, Del Bufalo, A, Chahine, M: Loss of function associated with novel mutations of the SCN5A gene in patients with Brugada syndrome. *Can J Cardiol*, 20: 425-430, 2004.
237. Kinoshita, K, Takahashi, H, Hata, Y, Nishide, K, Kato, M, Fujita, H, Yoshida, S, Murai, K, Mizumaki, K, Nishida, K, Yamaguchi, Y, Kano, M, Tabata, T, Nishida, N: SCN5A(K817E), a novel Brugada syndrome-associated mutation that alters the activation gating of NaV1.5 channel. *Heart Rhythm*, 13: 1113-1120, 2016.
238. Liatakis, I, Pantou, MP, Gourzi, P, Bazoukis, G, Millilis, P, Saplaouras, A, Vlachos, K, Prappa, E, Degiannis, D, Efremidis, M, Letsas, KP: KCNE2 gene mutation and Brugada syndrome. *J Electrocardiol*, 65: 143-145, 2021.
239. van den Berg, MP, Bezzina, CR: KCND3 mutations in Brugada syndrome: the plot thickens. *Heart Rhythm*, 8: 1033-1035, 2011.
240. Wang, QI, Ohno, S, Ding, WG, Fukuyama, M, Miyamoto, A, Itoh, H, Makiyama, T, Wu, J, Bai, J, Hasegawa, K, Shinohara, T, Takahashi, N, Shimizu, A, Matsuura, H, Horie, M: Gain-of-function KCNH2 mutations in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25: 522-530, 2014.
241. Ten Sande, JN, Coronel, R, Conrath, CE, Driessen, AH, de Groot, JR, Tan, HL, Nademanee, K, Wilde, AA, de Bakker, JM, van Dessel, PF: ST-Segment Elevation and Fractionated Electrograms in Brugada Syndrome Patients Arise From the Same Structurally Abnormal Subepicardial RVOT Area but Have a Different Mechanism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 8: 1382-1392, 2015.
242. Kamga, MVK, Reppel, M, Hescheler, J, Nguemo, F: Modeling genetic cardiac channelopathies using induced pluripotent stem cells - Status quo from an electrophysiological perspective. *Biochem Pharmacol*, 192: 114746, 2021.

7 VERÖFFENTLICHUNGEN

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

- 1) Titel: Implantable cardioverter-defibrillator in Brugada syndrome: Long-term follow-up
Autoren: Ibrahim El-Battrawy, Gretje Roterberg, Volker Liebe , Uzair Ansari , Siegfried Lang , Xiaobo Zhou, Martin Borggrefe, Ibrahim Akin
Journal: Clinical Cardiology
Erstveröffentlichung: 22 August 2019
- 2) Titel: Clinical Profile and Long-Term Follow-Up of Children with Brugada Syndrome
Autoren: Ibrahim El-Battrawy, Gretje Roterberg, Kim Schlenrich, Volker Liebe, Siegfried Lang, Boris Rudic, Erol Tülümen, Xiaobo Zhou, Martin Borggrefe & Ibrahim Akin
Journal: Pediatric Cardiology
Erstveröffentlichung: 20 November 2019
- 3) Titel: Arrhythmic events in Brugada syndrome patients induced by fever
Autoren: Gretje Roterberg MD, Ibrahim El-Battrawy MD, Michael Veith MD, Volker Liebe MD, Uzair Ansari MD, Siegfried Lang MD, Xiaobo Zhou MD, Ibrahim Akin MD, Martin Borggrefe MD
Journal: Annals of Noninvasive Electrocardiology
Erstveröffentlichung: 20 November 2019

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Roterberg,
Gretje.....

Geburtsdatum: 26.02.1997.....

Geburtsort: Berlin.....

Familienstand: ledig.....

Vater: Wolfgang
Roterberg.....

Mutter: Katy
Roterberg.....

SCHULISCHER WERDEGANG

2003 – 2005 Ameisenschule Grundschule Meinersen, (1. Und 3. Klasse).....

2005 - 2006 Adam-Riese-Schule Gifhorn (4. Klasse)

2006 - 2008 Otto-Hahn-Gymnasium, Gifhorn (5. Und 6. Klasse)

2008 - 2011 Johann-Conrad-Schlaun-Gymnasium (7. Bis 9. Klasse)

2011 - 2012 Taradale-High-School, Taradale Neuseeland (10. Klasse)

2012 – 2014 Albert-Einstein-Gymnasium, Neubrandenburg (10. Bis 12. Klasse)

25.07.2014 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2015/16 Beginn des Studiums Medizin
An der Universität Heidelberg, medizinische Fakultät
Mannheim

Herbst 2017 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

(2017) – (2021) Hauptstudium

WS2019/20 Erasmus-Semester an der Medizinischen Universität
Warschau

Frühjahr 2021	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.05.2021 01.05.2022	bis Praktisches Jahr
11.05.2022	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit einer Gesamtnote von 1,83
Ab 01.08.2022	Beginn Tätigkeit als Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätskrankenhaus Mannheim

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. El-Battrawy danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. Weiß vom Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Universität Heidelberg, die mir in der statistischen Ausarbeitung dieser Arbeit zur Seite stand.

Zudem danke ich ausdrücklich den Mitarbeitern der Bibliothek der Medizinischen Fakultät Mannheim, die mich insbesondere bei der Literaturrecherche unterstützen.

Ebenso danke ich Frau Dr. Katy Roterberg für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.