Lewalter · Lüderitz

Herzrhythmus-störungen

Diagnostik und Therapie

6. Auflage

unter Mitarbeit von
J. W. Schrickel
J. O. Schwab
C. Wolpert

Springer

Thorsten Lewalter • Berndt Lüderitz

Herzrhythmusstörungen

Diagnostik und Therapie

Thorsten Lewalter • Berndt Lüderitz

Herzrhythmusstörungen

Diagnostik und Therapie

6., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

unter Mitarbeit von
J. W. Schrickel, J. O. Schwab, C. Wolpert

Springer

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz
em. Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 23
53105 Bonn
e-mail: b.luederitz@uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Th. Lewalter
Chefarzt der Medizinischen Klinik
Rheinisches Herz-, Gefäß- und Arrhythmie Zentrum Bonn
St. Marienhospital Bonn
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Bonn
Robert Koch Str. 1
53115 Bonn
e-mail: th.lewalter@uni-bonn.de

ISBN 978-3-540-76754-1 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2010

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literarturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Peter Bergmann
Projektmanagement: Ina Conrad
Lektorat: Ursula Illig, Stockdorf
Zeichnungen: E.W. Hanns, Gundelfingen; Bitmap, Mannheim
Einbandgestaltung: deblik Berlin
Satz, Reproduktion und digitale Bildbearbeitung: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

SPIN: 11810551

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2111 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort zur 6. Auflage

Die 1998 erschienene 5. Auflage der *Herzrhythmusstörungen* hatte, ebenso wie die vorangegangenen Auflagen einschließlich diverser Nachdrucke und der spanischen Ausgabe, ein überaus positives Echo bei der fachorientierten Leserschaft gefunden. Der ursprüngliche Titel *»Therapie der Herzrhythmusstörungen – Leitfaden für Klinik und Praxis«* war dem erweiterten Inhalt entsprechend der allgemeinen Bezeichnung »Herzrhythmusstörungen« gewichen, der nun Diagnostik *und* Therapie der Arrhythmien umfasste. Der Charakter eines Leitfadens für klinische und praktisch-ärztliche Belange war jedoch bewahrt worden. Dem Wissenszuwachs folgend hatte sich eine Zunahme des Umfangs von anfänglich 184 auf nunmehr fast 400 Seiten ergeben.

Die Gliederung in einen historischen, einen allgemein-elektrophysiologischen und einen in medikamentöse und elektrische Behandlung unterteilten speziellen Teil hatte sich bewährt, ebenso wie die zusammenfassende Darstellung spezieller Rhythmusstörungen und Syndrome sowie besonderer Therapieprobleme und Behandlungsindikationen. Von Nutzen war auch das als Anhang angefügte ausführliche elektrophysiologische Glossar.

Das bewährte Konzept wurde auch in der nun vorliegenden 6. Auflage beibehalten, nachdem sich aufgrund der dynamischen Entwicklung der Rhythmologie eine grundlegende Neubearbeitung der Monographie als unumgänglich erwiesen hatte. Diese Aufgabe erforderte die Mitarbeit der Fachexperten der Bonner Medizinischen Universitätsklinik Jan Wilko Schrickel, Joerg Otto Schwab und Christian Wolpert jetzt Klinikum Ludwigsburg. Alle Kapitel (einschließlich der Abbildungen und Tabellen) wurden von Grund auf überarbeitet und zum Teil gänzlich neu verfasst. Die aktuelle Studienlage wurde themenzentriert in den Text einbezogen und bei Therapieempfehlungen berücksichtigt. Darüber hinaus wurde der therapeutische Teil um die neuesten Entwicklungen der Elektrotherapie, namentlich der Ablationsverfahren, erweitert. Berücksichtigung fanden zudem die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK).

Unverändert bleibt es das Anliegen der Autoren, der ärztlichen Leserschaft den gültigen Kenntnisstand der Arrhythmiebehandlung für die praktische Nutzanwendung im medizinischen Alltag zu vermitteln. Das Buch wendet sich damit an Internisten, Kardiologen, Kinderkardiologen, Kardiochirurgen, Intensivmediziner und alle Kolleginnen und Kollegen, die mit der Arrhythmiebehandlung im weiteren Sinne befasst sind. Wir hoffen, dass auch diese völlig neu bearbeitete Auflage eine freundliche Aufnahme erfährt.

Für Anregungen und Kritik aus dem Kollegenkreis werden wir weiterhin dankbar sein. Unser Dank gilt der rhythmologischen Arbeitsgruppe in Bonn, der zahlreiche neue Ergebnisse entstammen. Dem Springer-Verlag schulden wir Dank für umfassende Hilfe bei der Vorbereitung und Erstellung des Buches.

Bonn, Januar 2010
Berndt Lüderitz
Thorsten Lewalter

Vorwort zur 5. Auflage

Die 1993 erschienene 4. Auflage dieses Buches – einschließlich des korrigierten Nachdrucks von 1994 – fand eine sehr freundliche Aufnahme bei der Leserschaft und erfuhr damit eine durchaus erfreuliche Verbreitung im ärztlichen Kollegenkreis. Zwischenzeitlich ergaben sich nun zahlreiche, wesentliche Fortschritte in der Rhythmologie bzw. Arrhythmologie, namentlich auf therapeutischem Gebiete. So sind wir gerne der Bitte des Verlages gefolgt, eine erweiterte und völlig neu bearbeitete 5. Auflage vorzulegen. Dabei war es unser Ziel, trotz mannigfacher Ergänzungen, Umstellungen und Neuformulierungen den Umfang (und damit auch den Preis) dieses Leitfadens für Klinik und Praxis weitgehend zu wahren.

Neu aufgenommen wurde auf vielfältigen Leserwunsch ein kurzer geschichtlicher Abriß, der die Entwicklung der Rhythmologie nachvollziehbar macht. Selbstverständlich wurden die aktuellen meinungsbildenden Therapiestudien zur medikamentösen und nichtmedikamentösen Arrhythmiebehandlung berücksichtigt. Die rasante Entwicklung auf dem Felde der Elektrotherapie wurde – soweit für die Indikationskonkretisierung und das Überweisungsziel von Bedeutung – eingehend dargestellt.

Im Anhang finden sich neben einem aktualisierten elektrophysiologischen Glossar zu Begriffen und Definitionen der Rhythmologie die neuen Richtlinien zur Herzschrittmachertherapie der klinischen Kommission der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung*.

So hoffen wir, den interessierten Kolleginnen und Kollegen, die mit der Behandlung von Herzrhythmusstörungen befaßt sind, wieder ein modernes Vademekum an die Hand zu geben, das sich im praktisch-ärztlichen Alltag ebenso bewähren möge wie in der Klinik.

Mein herzlicher Dank gebührt erneut unserer rhythmologischen Arbeitsgruppe, in der zahlreiche Befunde zur Arrhythmiebehandlung, die Eingang in den vorliegenden Text fanden, erarbeitet wurden. Dankbar bin ich zudem meiner Mitarbeiterin Hildegard Schilling für die große Hilfe bei der Manuskripterstellung. Der Springer-Verlag hat uns wiederum in allen Belangen der Vorbereitung und Herstellung des Buches in dankenswerter Weise unterstützt.

Bonn, im März 1998 Berndt Lüderitz

Grenzen und Möglichkeiten eines therapeutischen Leitfadens*

»Das Büchlein erbietet sich nun, demjenigen, der einen Heilplan entworfen und in diesem irgendeinem Arzneimittel eine aktive Rolle zugedacht hat, zu zeigen, wie er die Verordnung desselben einrichten könne.

Zu diesem Behufe sind die einzelnen Arzneikörper, wie ich hoffe, so eingehend charakterisiert worden, daß es nicht schwerfallen kann, passende Verordnungsformeln je nach Bedarf selbst zu konstruieren.

Die mitgeteilten Rezeptformeln beanspruchen durchaus nicht, dem Gedächtnis eingeprägt und so in die Praxis mitgenommen zu werden, damit sie immer wieder am Krankenbett zu Papier gebracht werden ohne weitere Veränderung als die des Namens des jeweiligen Patienten. Sie sollen nichts weiter sein als Paradigmata, die jederzeit durch ebenso gute, ja bessere Formeln ersetzt werden können. Ich bitte dringend, dies zu beachten; denn auch das Rezeptschreiben erheischt sorgfältiges Individualisieren von Fall zu Fall.

Für die sachliche Zweckmäßigkeit jeder einzelnen Verordnung kann ich die Verantwortung nicht übernehmen.«

»Wenn ich bei den ›heroischen‹ Mitteln auch die Intoxikationserscheinungen mitteilte, so geschah dies hauptsächlich in der Absicht, daran zu mahnen, wann der Arzt dem Weitergebrauche eines Medikamentes unbedingt Einhalt zu gebieten habe, weil dasselbe Heilmittel zu sein aufgehört, Gift zu werden angefangen hat. Demgemäß ist eine ganz besondere Aufmerksamkeit gerade den unscheinbaren Symptomen beginnender Intoxikation zu widmen.

…

Die Mängel dieses Versuches nicht verkennend, werde ich jeden auf Abstellung derselben hinzielenden Ratschlag für einen etwa notwendig werdenden Neudruck mit Freuden entgegennehmen.«

* *Quelle:* »Arzneiverordnungen der Tübinger Klinischen Anstalten« von Dr. med. F. Keller, I. Assistenzarzt an der Univ.-Poliklinik zu Tübingen, Februar 1883.

Inhaltsverzeichnis

1 Historische Entwicklung der Arrhythmiebehandlung . . . 1
B. Lüderitz

1.1 Antiarrhythmika . . . 6
1.1.1 Chinidin . . . 6
1.1.2 Cocain als Lokalanästhetikum . . . 6
1.1.3 Procainamid . . . 7
1.1.4 Lidocain . . . 7
1.1.5 Disopyramid . . . 8
1.1.6 Ajmalin . . . 8
1.1.7 Flecainid . . . 8
1.1.8 Propafenon . . . 9
1.1.9 β-Rezeptorenblocker . . . 9
1.1.10 Amiodaron . . . 9
1.1.11 Sotalol . . . 10
1.1.12 Kalziumantagonisten . . . 10
1.1.13 CAST-Studien (Flecainid, Encainid, Moricizin) . . . 10
1.1.14 Magnesium . . . 11
1.2 Elektrotherapie . . . 11
1.3 Kardioversion/Defibrillation . . . 16
Literatur . . . 20

2 Kardiale Elektrophysiologie . . . 25
J. Schrickel, B. Lüderitz

2.1 Die zelluläre Struktur des Herzens als elektrisch leitfähiges Gewebe . . . 26
2.2 Ruhemembranpotenzial, kardiale Konduktion und Determinanten der kardialen Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit . . . 27
2.3 Aktionspotenzial und Refraktärzeit des Kardiomyozyten . . . 28
2.4 Die molekulare Basis des Aktionspotenzials . . . 30
2.4.1 Natriumkanäle . . . 32
2.4.2 Kalziumkanäle . . . 34
2.4.3 Kaliumkanäle . . . 36
2.4.4 I_f: »Funny«- oder Schrittmacherströme . . . 39
2.4.5 Ionentransporter und Ionenpumpen . . . 39
2.4.6 Interzelluläre Ionenkanalverbindungen – Connexine und Connexone . . . 40
2.5 Die molekulare Grundlage der Aktivation und Inaktivierung des Herzens . . . 42
2.6 Mechanismen der Arrhythmieentstehung . . . 44
2.6.1 Bradykarde Rhythmusstörungen . . . 44
2.6.2 Tachykarde Rhythmusstörungen . . . 45
Literatur . . . 52

3 Systematik und klinisches Bild der Herzrhythmusstörungen . . . 57
T. Lewalter, B. Lüderitz

3.1 Bradyarrhythmien . . . 58
3.2 Extrasystolie . . . 59
3.3 Tachyarrhythmien . . . 59

4 Diagnostische Methoden . . . 61
4.1 Allgemeine Diagnostik . . . 62
Literatur . . . 63
4.2 Oberflächen-EKG . . . 63
J. Schwab
4.2.1 Ruhe-EKG (12-Kanal-EKG) . . . 63
4.2.2 Belastungs-EKG . . . 63
4.2.3 Langzeit-EKG . . . 63
4.2.4 Parameter zur nichtinvasiven Risikostratifikation 66
Literatur . . . 70
4.2.5 Ereignisrecorder und Abklärung unklarer Palpitationen . . . 71
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur . . . 76
4.3 Intrakardiale Ableitung und Stimulation . . . 77
T. Lewalter, B. Lüderitz
4.3.1 Atriale Ableitungen . . . 78
4.3.2 His-Bündel-Elektrographie . . . 79
4.3.3 Ventrikuläre Stimulation und Ableitung . . . 80
4.3.4 Elektroanatomisches dreidimensionales Mapping . . . 81
4.3.5 Assistenzsysteme zur intrakardialen Katheter-manipulation . . . 85
Literatur . . . 85
4.4 Diagnostikspeicher implantierter Herzschrittmacher . . . 86
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur . . . 87

5 Therapieverfahren . . . 89
5.1 Vorbemerkungen . . . 91
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur . . . 92
5.2 Allgemeiner Behandlungsplan . . . 92
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur . . . 94
5.3 Antiarrhythmika . . . 95
T. Lewalter, B. Lüderitz
5.3.1 Sympathomimetika und Parasympathomimetika 95
5.3.2 Parasympatholytika . . . 95
5.3.3 Klasse-IA-Antiarrrhythmika . . . 96
5.3.4 Klasse-IB-Antiarrhythmika . . . 100

5.3.5 Klasse-IC-Antiarrhythmika . . . 103
5.3.6 Klasse-II-Antiarrhythmika (β-Rezeptoren-blocker) 106
5.3.7 Klasse-III-Antiarrhythmika . . . 111
5.3.8 Klasse-IV-Antiarrhythmika (Kalziumantagonisten) 120
5.3.9 Adenosin . . . 123
5.3.10 Magnesium . . . 125
5.3.11 Dronedarone . . . 128
5.3.12 Investigative Antiarrhythmika . . . 133
5.3.13 Kombinationen antiarrhythmischer Arzneistoffe 134
Literatur . . . 138
5.4 Transthorakaler Elektroschock . . . 143
T. Lewalter, B. Lüderitz
5.4.1 Prinzip . . . 143
5.4.2 Anwendung . . . 143
5.4.3 Komplikationen . . . 144
Literatur . . . 144
5.5 Antibradykarde Herzschrittmachertherapie . . 145
J. Schrickel, B. Lüderitz
5.5.1 Anwendung und Prognose . . . 145
5.5.2 Ergebnisse klinischer Studien . . . 146
5.5.3 Indikationen . . . 148
5.5.4 Determinanten der Schrittmacher-langzeittherapie . . . 153
5.5.5 Hämodynamik nach Schrittmacherimplantation im Langzeitverlauf . . . 154
5.5.6 Indikationsüberprüfung und Aggregatentfernung 154
5.5.7 Schrittmachertypen . . . 155
5.5.8 Schrittmacherüberwachung . . . 166
5.5.9 Schrittmacherbatterie und Schrittmachersonden 168
5.5.10 Reizschwellen . . . 168
5.5.11 Wahrnehmungsschwellen . . . 169
5.5.12 Diagnostikfunktionen . . . 169
5.5.13 Therapieoptionen . . . 170
5.5.14 Wiederverwendung Schrittmacherbatterie und Schrittmachersonden . . . 170
5.5.15 Sonderfälle . . . 171
5.5.16 Aggregatwechsel/Sondenwechsel . . . 173
5.5.17 Schrittmacherexplantation . . . 173
5.5.18 Komplikationen . . . 174
5.5.19 Schrittmachersyndrom . . . 176
5.5.20 Der Herzschrittmacherzwischenfall . . . 177
Literatur . . . 179
5.6 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator . . . 180
C. Wolpert
5.6.1 Grundlagen . . . 180
5.6.2 Stimulation . . . 181
5.6.3 Erkennung . . . 181
5.6.4 Zweikammerdetektion . . . 182
5.6.5 Antitachykarde Stimulation . . . 183
5.6.6 Intrakardiale Kardioversion und Defibrillation . . 183
5.6.7 Speicherelektrogramme und Datenspeicher . . . 183
5.6.8 Follow-up-Prozeduren . . . 184
5.6.9 ICD-Implantation . . . 184
5.6.10 Defibrillationsschwellentestung . . . 187
5.6.11 Geräteprogrammierung . . . 187
5.6.12 Indikationen zur ICD-Implantation . . . 188
5.6.13 Gerätebezogene Komplikationen der ICD-Therapie . . . 192
5.6.14 Geräteprogrammierung: Ergebnisse klinischer Studien . . . 196
5.6.15 Führen eines Fahrzeugs mit ICD . . . 197
5.6.16 Psychosoziale Aspekte der Defibrillatortherapie 198
5.6.17 Telemedizin und ICD-Therapie . . . 198
Literatur . . . 199
5.7 Katheterablation . . . 200
T. Lewalter, B. Lüderitz
5.7.1 Grundlagen . . . 200
5.7.2 Komplikationen der Katheterablation . . . 202
Literatur . . . 202
5.8 Antiarrhythmische Kardiochirurgie . . . 202
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur . . . 204
5.9 Biologischer Herzschrittmacher und Zellersatztherapie . . . 205
J. Schrickel
5.9.1 Gen- und Zelltherapie zur Generierung »biologischer« Schrittmacher . . . 205
Literatur . . . 208

6 Therapie der bradykarden Herzrhythmusstörungen . . . 209
T. Lewalter, B. Lüderitz
6.1 Sinusbradykardie, Sinusarrest, SA-Blockierung 210
6.2 Sinusknotensyndrom . . . 210
6.2.1 Begriffe und Definitionen . . . 210
6.2.2 Ätiologie und Pathogenese . . . 211
6.2.3 Klinik . . . 212
6.2.4 Diagnostik . . . 212
6.2.5 Verlauf und Prognose . . . 213
6.2.6 Therapie . . . 214
6.3 Karotissinussyndrom . . . 215
6.4 Atrioventrikuläre Leitungsstörungen . . . 216
Literatur . . . 217

7 Tachykarde Herzrhythmusstörungen . . . 219
7.1 Einführung . . . 221
Literatur . . . 223
7.2 Atriale Tachyarrhythmie . . . 223
T. Lewalter, B. Lüderitz
7.2.1 Inadäquate Sinustachykardie . . . 223
Literatur . . . 226
7.2.2 Fokale atriale Tachykardie . . . 226
Literatur . . . 229
7.2.3 Vorhofflattern (»atriale Makro-Reentry-tachykardie«) . . . 229
Literatur . . . 233

7.2.4 Vorhofflimmern 233
Literatur 250
7.3 Atrioventrikuläre Knoten-Reentrytachykardie 251
T. Lewalter, B. Lüderitz
7.3.1 Grundlagen 251
7.3.2 Elektrophysiologie und Tachykardieformen 252
7.3.3 Therapie 252
Literatur 254
7.4 Atrioventrikuläre Reentrytachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn 254
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur 263
7.4.1 Mahaim-Syndrom 264
7.4.2 Permanente junktionale Reentrytachykardie . . 264
Literatur 266
7.5 Ventrikuläre Tachyarrhythmie 266
T. Lewalter, B. Lüderitz
7.5.1 Grundlagen 266
7.5.2 EKG-Bild und Mechanismus 266
7.5.3 Ventrikuläre Extrasystolie und nicht-anhaltende Kammertachykardie 267
Literatur 268
7.5.4 Anhaltende Kammertachykardie und Sekundärprophylaxe des überlebten plötzlichen Herztodes 268
Literatur 270
7.5.5 Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung . 271
Literatur 274
7.5.6 Langes QT-Syndrom 275
C. Wolpert
Literatur 281
7.5.7 Kurzes QT-Syndrom 282
C. Wolpert
Literatur 288
7.5.8 Brugada-Syndrom 288
C. Wolpert
Literatur 296
7.5.9 Katecholaminerge ventrikuläre Tachykardie . . . 297
C. Wolpert
Literatur 301
7.5.10 Ventrikuläre Tachyarrhythmie bei Mitralklappenprolaps, Mitral- und Aortenvitien sowie nach Herzklappenersatz 302
C. Wolpert
Literatur 304
7.5.11 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie 304
C. Wolpert
Literatur 311
7.5.12 Rechts- und linksventrikuläre Ausflusstrakttachykardien 312
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur 317
7.5.13 Schenkel- und Faszikel-Reentrytachykardien . . . 317
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur 319

8 Notfallbehandlung 321
T. Lewalter, B. Lüderitz
8.1 Notfallbehandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen 323
8.2 Notfallbehandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen 325
Literatur 328

9 Besondere Therapieprobleme und Therapieindikationen 329
9.1 Antiarrhythmische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit 330
T. Lewalter, B. Lüderitz
9.1.1 Physiologische Änderungen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwangerschaft 330
9.1.2 Herzrhythmusstörungen während einer Schwangerschaft bei Herzgesunden 330
9.1.3 Herzrhythmusstörungen während einer Schwangerschaft bei Herzkranken 330
9.1.4 Besonderheiten der Pharmakotherapie während Schwangerschaft 330
9.1.5 Antiarrhythmika 331
9.1.6 Antiarrhythmische Differenzialtherapie in der Schwangerschaft 332
9.1.7 Antiarrhythmische Therapie in der Stillzeit 334
9.1.8 Schlussfolgerungen 335
Literatur 336
9.2 Herzrhythmusstörungen bei Kindern 337
J. Schrickel, B. Lüderitz
Literatur 340
9.3 Herzrhythmusstörungen bei Sportlern 341
T. Lewalter, B. Lüderitz
9.3.1 Bradykardien 341
9.3.2 Supraventrikuläre Tachykardien 342
9.3.3 Plötzlicher Herztod beim Athleten 342
Literatur 343

Anhang 345
Elektrophysiologisches Glossar 347
Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie 359
B. Lemke, B. Nowak, D. Pfeiffer
WPW-Syndrom – Der »Rosetta-Stein« der Rhythmologie 377
B. Lüderitz
Sachverzeichnis 383

Abkürzungsverzeichnis

AC	alternating current
ACT	activated clotting time
AF	atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
AFL	atrial flutter (Vorhofflattern)
ANF	atrial natriuretic factor
APD	action potential duration, atrial premature depolarization
ARVD	arrhythmogenic right ventricular dysplasia
AT	atriale Tachykardie
ATP	antitachycardia pacing
AV	Atrioventrikularknoten
AVNRT	AV-Knoten-Reentrytachykardie
BBRT	bundle-branch-reentry-tachycardia (Faszikel-Reentry-Tachykardie)
BOL	beginning of life
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CE	Conformité Européenne
CMP	Kardiomyopathie
CO	cardiac output
CPR	cardiopulmonary resuscitation
CS	Koronarvenensinus
CSNRT	corrected sinus node recovery time
CT	Computertomographie
DC	direct current
DFT	defibrillation threshold
EAT	ektope atriale Tachykardie
EF	Ejektionsfraktion
EOL	end of life
EPS	elektrophysiologische Studie
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
ERP	effektive Refraktärperiode
HBE	His-Bündel-Elektrogramm
HF-Ablation	Hochfrequenzablation
HRA	high right atrium
HRT	heart rate turbulence
HRV	heart rate variability
HZV	Herzzeitvolumen
IACT	intra atrial conduction time
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LAA	left atrial appendage (linkes Vorhofohr)
LAH	linksanteriorer Hemiblock
LAO	left anterior oblique
LGL	Lown-Ganong-Levine-Syndrom
LLPV	left lower pulmonary vein
LPH	Linksposteriorer Hemiblock
LQTS	langes QT-Syndrom
LSB	Linksschenkelblock
LUPV	left upper pulmonary vein
LV	linker Ventrikel
LVOT	left ventricular outflow tract (linksventrikulärer Ausflusstrakt)
MAP	monophasisches Aktionspotential
MPG	Medizinproduktegesetz
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	nuclear magnetic resonance imaging
NN-Intervalle	normal-to-normal-Intervalle
NPV	negativer prädiktiver Wert
NSR	normaler Sinusrhythmus
nsVT	non-sustained (nicht anhaltende) ventrikuläre Tachyarrhythmie
PA	Pulmonalarterie
PAT	paroxysmal atrial tachycardia
PES	programmed electrical stimulus
PJRT	permanent junctional reciprocating tachycardia
PM	pacemaker
PSVT	Paroxysmale supraventrikulären Tachykardie
PV	Pulmonalvene
PVC	premature ventricular complex
RA	rechtes Atrium
RAO	right anterior oblique
RF	Radiofrequenz (-strom)
RLPV	right lower pulmonary vein
RRP	relative Refraktärperiode
RSB	Rechtsschenkelblock
RUPV	right upper pulmonary vein
RV	rechter Ventrikel
RVA	right ventricle apex
RVOT	right ventricular outflow tract (rechtsventrikulärer Ausflusstrakt)
SA	sinoatrial
SACT	sinoatrial conduction time
SAECG	signal averaged electrocardiogram (Signal-gemitteltes EKG)
SCD	sudden cardiac death
SKEZ	Sinusknotenerholungszeit
SNRT	Sinusknoten-Reentry-Tachykardie
SQTS	short (kurzes) QT-Syndrom
SSS	sick sinus syndrome
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TCL	tachycardia cycle length (Tachykardie-Zykluslänge)
Tdp	Torsade-de-pointes-Tachykardie
TO	turbulence onset
TS	turbulence slope

TWA	T-Wellen-Alternans
VA	ventrikuloatrial
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VF	ventricular fibrillation (Kammerflimmern)
VP	ventricular pacing
VS	ventricular sensing
VT	ventrikuläre Tachyarrhythmie
WPW	Wolff-Parkinson-White-(Syndrom)

Mitarbeiterverzeichnis

Prof. Dr. med. Th. Lewalter
Chefarzt der Medizinischen Klinik
Rheinisches Herz-, Gefäß- und Arrhythmie Zentrum Bonn
St. Marienhospital Bonn
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Bonn
Robert Koch Str. 1
53115 Bonn
e-mail: th.lewalter@uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz
em. Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
e-mail: berndt.luederitz@ukb.uni-bonn.de

Dr. med. J. Schrickel
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
e-mail: jan.schrickel@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Jörg O. Schwab
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
e-mail: joerg.schwab@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Ch. Wolpert
Klinikum Ludwigsburg
Klinik für Innere Medizin, Kardiologie
Nephrologie und internistische Intensivmedizin
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Heidelberg
Posilipostraße 4
71640 Ludwigsburg
e-mail: christian.wolpert@kliniken-lb.de

1 Historische Entwicklung der Arrhythmiebehandlung

B. Lüderitz

1.1 Antiarrhythmika – 6
1.1.1 Chinidin – 6
1.1.2 Cocain als Lokalanästhetikum – 6
1.1.3 Procainamid – 7
1.1.4 Lidocain – 7
1.1.5 Disopyramid – 8
1.1.6 Ajmalin – 8
1.1.7 Flecainid – 8
1.1.8 Propafenon – 9
1.1.9 β-Rezeptorenblocker – 9
1.1.10 Amiodaron – 9
1.1.11 Sotalol – 10
1.1.12 Kalziumantagonisten – 10
1.1.13 CAST-Studien (Flecainid, Encainid, Moricizin) – 10
1.1.14 Magnesium – 11

1.2 Elektrotherapie – 11

1.3 Kardioversion/Defibrillation – 16
Literatur – 20

1

Die Rhythmologie hat ebenso wie andere Gebiete der Medizin ihre Geschichte. Der aktuelle Wissensstand ist nicht das Ergebnis einer konsequenten Entwicklung, genausowenig wie das Fach einen statischen, monolithischen Gedankenkomplex darstellt. Die heutige Rhythmologie ist vielmehr das Resultat zahlreicher kompetitiver wissenschaftlicher Ansätze, oft zufälliger Natur, von denen einzelne sich als brauchbar erwiesen, weiterverfolgt wurden und so zu einem Erkenntnisgewinn führten.

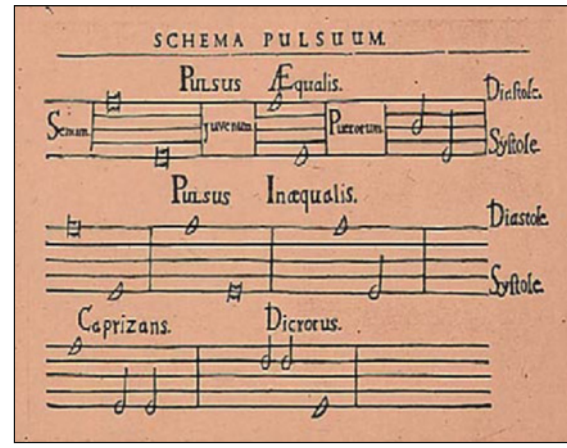
Der häufig reizvolle Blick in die Vergangenheit erleichtert nicht nur die Beurteilung zahlreicher Details und dadurch die Orientierung in der Fülle wichtiger und weniger wichtiger Fakten, sondern erschließt dem Betrachter auch den Zeithorizont des gesamten Fachgebiets. Die Rhythmologie ist also kein geschichtloses Faktenwissen, sondern ein evolutionäres, aus dem Wettstreit unterschiedlicher Lösungsansätze entstandenes dynamisches Fachgebiet, für das das vorliegende Kapitel nur eine bescheidene Zwischenbilanz darstellen kann.

Am Anfang der Rhythmologie stehen nicht nur die Anatomie und die Physiologie des Herzens, sondern auch die Evaluation des Pulses, der die Herztätigkeit reflektiert. Die Analyse des (peripheren) Pulses als mechanischer Ausdruck der Herztätigkeit reicht mehrere Jahrtausende zurück. Um 280 n. Chr. schrieb in China Wang Chu Ho 10 Bücher über den Puls. Bei den alten Griechen wurde der Puls als Sphygmos bezeichnet. Die Sphygmologie umfasste dementsprechend die Lehre dieser Naturerscheinung.

Der alexandrinische Arzt **Herophilus** soll um 300 v. Chr. eine Wasseruhr dazu verwendet haben, den erhöhten Puls fiebrig erkrankter Patienten zu messen, während die komplizierte Pulslehre von **Galen** (ca. 130–200) in römischer Zeit – die in gewisser Hinsicht bis in das 19. Jahrhundert fortdauerte – die unterschiedlichen Pulsformen in der seinerzeit verbreiteten Annahme interpretierte, jedes Organ und jede Erkrankung habe eine eigene Pulsform. Galen versuchte, Abweichungen von einer mittleren Norm des einzelnen Schlages mit relativen Kriterien zu definieren, empfahl aber noch nicht, ganze Pulsationen in bestimmten Zeitintervallen zu zählen.

Als man Anfang des 16. Jahrhunderts damit begann, quantitative Methoden in die Naturwissenschaften einzuführen, lag es nahe, den Puls als vitales Maß bzw. als natürliche Meßeinheit zu verwenden. Für das gesamte 17. Jahrhundert blieb die Pulsmessung nur innerhalb der physiologischen Forschung wichtig, ein Instrument der ärztlichen Praxis war sie noch immer nicht geworden (◘ Abb. 1.1 und 1.2).

Auch für **William Harvey** (1578–1657), der 1628 unsere heutigen Vorstellungen vom Kreislauf und seinen peripheren Pulsen begründete, war die Frequenz des Pulses lediglich eine rechnerische Größe. Zudem waren die mitunter erheblich abweichenden Werte, welche in der Literatur veröffentlicht worden sind, jeweils für ganze oder halbe Stunden angegeben (Fuchs 1992, Harvey 1970).



◘ **Abb. 1.1.** Pulsschema aus der Medicina nov-antiqua (Frankfurt 1713) des Gießener Mediziners Michael Bernhard Valentini (1657–1729)

◘ **Abb. 1.2.** Titelseite der Medicina nov-antiqua (Frankfurt 1713)

Die Prüfung des Pulses stellte also bereits im Altertum und im Mittelalter eine wesentliche medizinische Maßnahme dar, die jedoch mehr der allgemeinen klinischen Beurteilung als der Rhythmusanalyse im engeren Sinne diente. Obwohl die Messung der Pulse seit Galen in Mitteleuropa allgemein bekannt war, konnte der Puls erst nach der um das Jahr 1700 gemachten Erfindung von Uhren mit Sekundenzeigern genau quantifiziert werden.

In der Mitte des 19. Jahrhunderts ist mit dem Durchbruch der experimentellen Physiologie auch im diagnostischen Bereich das anatomische vom funktionellen Den-

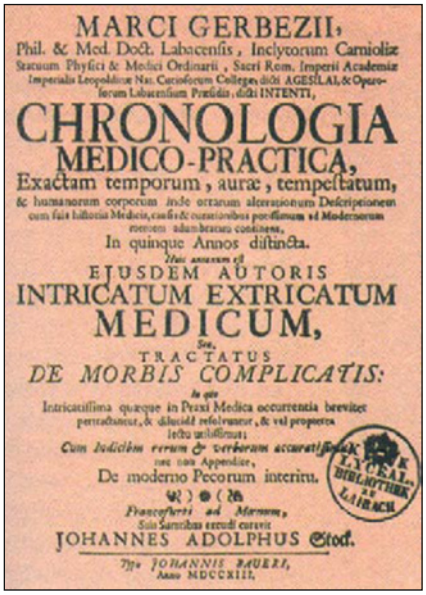

MARCI GERBEZII,
Phil. & Med. Doct. Labacensis, Inclytorum Carniolix
Statuum Physici & Medici Ordinarii, Sacri Rom. Imperii Academiæ
Imperialis Leopoldinæ Nat. Curiosorum Collegæ, dicti AGESILAI, & Operosorum Labacensium Præsidis, dicti INTENTI,
CHRONOLOGIA
MEDICO-PRACTICA,
Exactam temporum, aurarum, tempestatum,
& humanorum corporum inde orturum alterationum Descriptionem
cum tali historia Medicis, cautis & curationibus peculiarium & Modernorum
eorum adumbratam continens,
In quinque Annos distincta.
Hujus accessit ejusdem Autoris
EJUSDEM AUTORIS
INTRICATUM EXTRICATUM
MEDICUM,
Seu,
TRACTATUS
DE MORBIS COMPLICATIS:
In quo
Intricatissima quæque in Praxi Medica occurrentia brevitèr
pertractantur, & dilucidè resolvuntur, & vel proponuntur
lectu utilissima;
Cum Indicibus rerum & verborum accuratissimis
tum hujus Appendice,
De moderno Pecorum interitu.
Francofurti ad Mœnum,
Sumptibus eruditi curavit
JOHANNES ADOLPHUS Stock.
Typis JOHANNIS BAUERI,
Anno MDCCXIII.

Abb. 1.3. Titelseite des 1718 in Frankfurt am Main erschienenen Werkes »Chronologia Medico-Practica« von Marcus Gerbecius (1658–1718)

ken abgelöst worden. Damit gewann die Pulsmessung ihre Bedeutung im heutigen Sinne.

Stand somit die Pulsmessung am Anfang der Rhythmologie, so war es die rhythmogene Synkope, die erstmals den Kausalzusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und Herzrhythmusstörung offenbarte.

Bereits 1580 schrieb **Geronimo Mercuriale** (1530–1606) aus Forli, Dozent in Padua: »Ubi pulsus sit rarus semper expectanda est syncope« (beachtenswerterweise 150 Jahre vor Morgagni). Dabei unterschied der Autor bereits zwischen kardial und neurologisch bedingten Synkopen. Es war dann aber erst Morgagni, dessen Name mit der rhythmusbedingten Synkope untrennbar verbunden wurde (Cammilli u. Feruglio 1981). 1761 publizierte **Giovanni Battista Morgagni** (1682–1771), Lehrstuhlinhaber für Anatomie in Padua und schon zu Lebzeiten führender Anatom ganz Europas, sein berühmtes Werk »De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis«. Im LXIV. anatomisch-medizinischen Brief (»ad thoracis morbos pertinet«) aus dem oben genannten Schriftstück beschreibt Morgagni exakt das klinische Bild der kreislaufbedingten Synkopen (wörtlich: der Krisen durch Kreislaufstillstand), wie wir sie auch heute bei unseren Patienten mit höhergradigen AV-Blockierungen beobachten können.

Morgagni protokollierte die Bradykardien, die Krampfaktionen sowie die vasomotorischen Reaktionen und Phänomene der Gesichtsfarbe, die dieser Krise folgten. Ihm waren die Kreislaufsituationen weder bei Bradykardie noch bei extremer Tachysystolie entgangen (vgl. Lüderitz 1993).

Von Bedeutung ist im Zusammenhang mit der AV-Blockierung auch die von Morgagni im 7. Kapitel seines klassischen Buches: »De sedibus et causis morborum« wiedergegebene Krankengeschichte des 68-jährigen Priesters Anastasio Poggi. G. B. Morgagni hielt die Anfälle für Störungen im Bereich der Medulla oblongata und dachte an eine Sklerose der Bulbärgefäße. Demgegenüber lokalisierten die beiden Iren **Robert Adams** und **William Stokes** Anfang des vorigen Jahrhunderts das Krankheitsgeschehen im Herzen selbst (Adams 1827, Stokes 1846).

Nach einem lange Zeit wenig beachteten Schriftstück war die komplette atrioventrikuläre Blockierung bereits 1717 von **Marcus Gerbezius** (1658–1718) in Laibach beschrieben worden in dem Buch »Constitutio Anni 1717 a D.D. Marco Gerbezio Labaco 10. Decem. descripta. Miscellanea-Ephemerides Academiae Naturae Curiosorum. Cent. VII, VIII. 1718: in Appendice« (Abb. 1.3). Die Beobachtungen von Gerbezius fanden denn auch mehrfache Erwähnung in den Werken Morgagnis (Volavsek 1977).

Zu Beginn dieses Jahrhunderts erfolgten auch die entscheidenden Entdeckungen in bezug auf das morphologische Substrat der Automatie des Herzens selbst (Tab. 1.1).

Johann Evangelista Purkinje (1787–1869) hatte bereits im Jahre 1839 mit dem Nachweis eines faserigen Netzwerks in den subendokardialen Lagen der Muskulatur einen Bestandteil des Erregungsleitungssystems identifiziert (diese Endstücke werden heute Purkinje-Fäden genannt) (Purkinje 1845; Abb. 1.4 und 1.5).

40 Jahre später traten die Untersuchungen zur Reizbildung und Erregungsleitung mit dem Auffinden eines weiteren Bauelements in die entscheidende Phase ein. **Wilhelm His d. J.** (1863–1934) beschrieb das nach ihm benannte, auf dem First der Kammerscheidewand liegende His-Bündel. Schon bald nach seinem Durchtritt in den rechten Ventrikel

Tab. 1.1. Chronologische Übersicht der Entdeckung des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems

Jahr	Entdecker	System
1845	J. E. Purkinje	Purkinje-Fasern
1876/93	G. Paladino; A.F.S. Kent	Kent-Paladino-Bündel
1893	W. His jr.	His-Bündel
1906	L. Aschoff; S. Tawara	AV-Knoten
1906/07	K.F. Wenckebach	Wenckebach-Bündel
1907	A. Keith; M.W. Flack	Sinusknoten
1916	J.G. Bachmann	Bachmann-Bündel
1932	I. Mahaim	Mahaim-Fasern
1961	T.N. James	James-Bündel

Abb. 1.4. Johann Evangelista Purkinje (1787–1869). Ölgemälde von Peter Maixner aus dem Jahre 1869 (Physiologisches Institut der Karls-Universität, Prag)

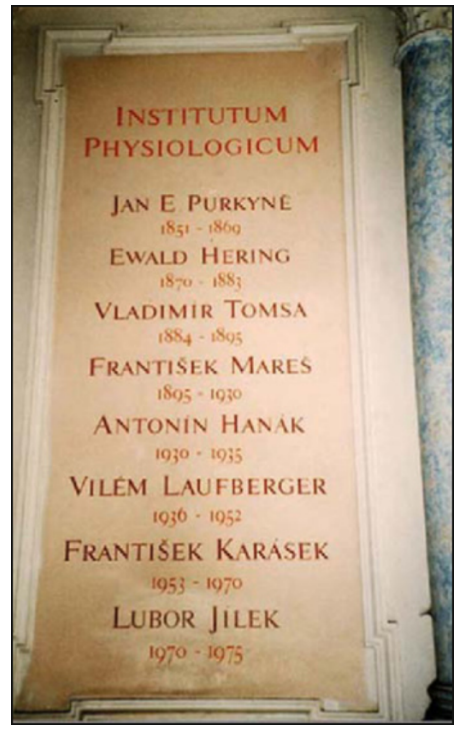


Abb. 1.5. Erinnerungstafel im »Institutum Physiologicum« der Karls-Universität, Prag. Johann Evangelista Purkinje war Direktor dieses Instituts von 1851–1869. Sein Nachfolger war Prof. Ewald Hering von 1870 bis 1883, der 1928 die 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – leitete

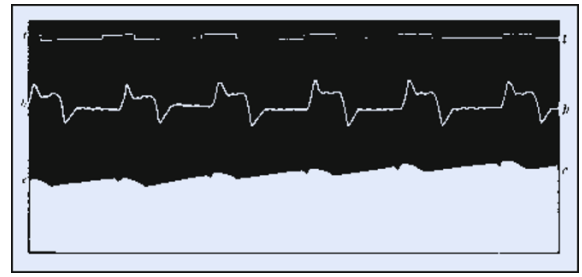


Abb. 1.6. Reproduktion der ersten bekannten elektrokardiographischen Registrierung durch Waller (1887)

teilt es sich am tiefsten Punkt der Pars membranacea septi in einen rechten und einen linken Schenkel (His 1933).

Ludwig Aschoff (1866–1942) und sein japanischer Mitarbeiter **Sunao Tawara** (1873–1952) erkannten 1906 den Vorhof- und Atrioventrikularknoten als das sekundäre, und die beiden Engländer **Arthur Keith** (1866–1955) und **Martin William Flack** (1882–1931) ein Jahr später den Sinusknoten als das primäre Zentrum der Reizbildung (Aschoff u. Tawara 1906, Keith u. Flack 1997).

Doch weniger die morphologischen Erkenntnisse als vielmehr Einthovens Arbeiten zur Elektrokardiographie wurden Grundlage der modernen Arrhythmiediagnostik.

Obwohl die qualitative und quantitative Messung des Pulses als Anfang der Arrhythmiediagnostik verstanden werden kann, wurde die eigentliche Erfassung von Herzrhythmusstörungen erst durch die Elektrokardiographie mittels des von **Willem Einthoven** (1860–1927) weiterentwickelten Saitengalvanometers eingeleitet. Einthoven gilt heute zu Recht als Begründer der Elektrokardiographie. Gleichwohl wurde das erste (unvollkommene) Elektrokardiogramm bereits 1887 von **Waller** beschrieben (Abb. 1.6) – allerdings ohne dass die klinischen Konsequenzen erkannt wurden. Die Entdeckung des Saitengalvanometers geht auf **Ader** und das Jahr 1897 zurück (Cooper 1986).

1895 hatte Einthoven ein in seinem Labor mit dem Kapillarelektrometer gegen Schwefelsäure aufgezeichnetes und ein konstruiertes Elektrokardiogramm angegeben, das alle Details heutiger Elektrokardiogramme aufwies (Abb. 1.7). Das konstruierte Elektrokardiogramm zeigte 5 Wellen, für die Einthoven die Bezeichnungen P, Q, R, S, T einführte, die noch heute verwendet werden. 1902 leitete Einthoven erstmals Elektrokardiogramme mit dem Saitengalvanometer ab, wobei er eine sehr gute Übereinstimmung mit den zuvor konstruierten Kurven fand (Tab. 1.2). 1924 erhielt Einthoven für seine Pionierarbeiten über den Mechanismus des Elektrokardiogramms den Nobelpreis.

Als Pionier der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen gilt **Karl Frederik Wenckebach** (1864–1940). 1903 wird Wenckebach international bekannt durch die Veröffentlichung seines ersten Buches »Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens«, eine physiologisch-klinische Studie, die auf der Analyse von Kardio-

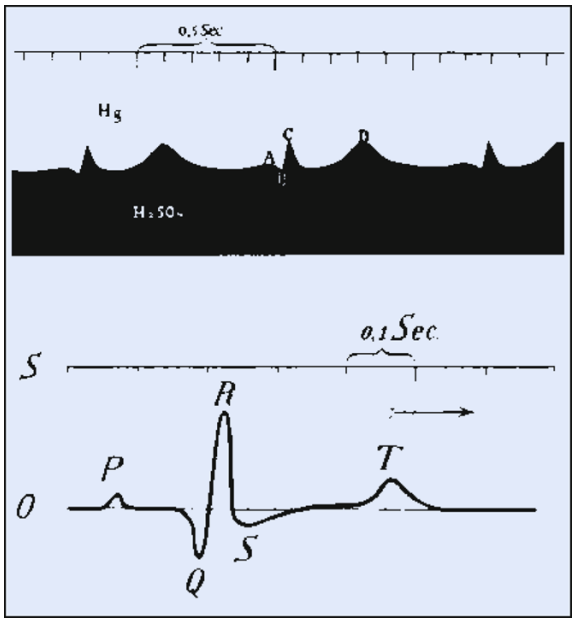


Abb. 1.7. Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms mit Kapillarelektrometer (gegen Schwefelsäure) mit den ursprünglichen Bezeichnungen A, B, C und D (oben) und konstruiertes Elektrokardiogramm mit den dann als P, Q, R, S und T benannten Auslenkungen (unten). (Nach Einthoven 1903)

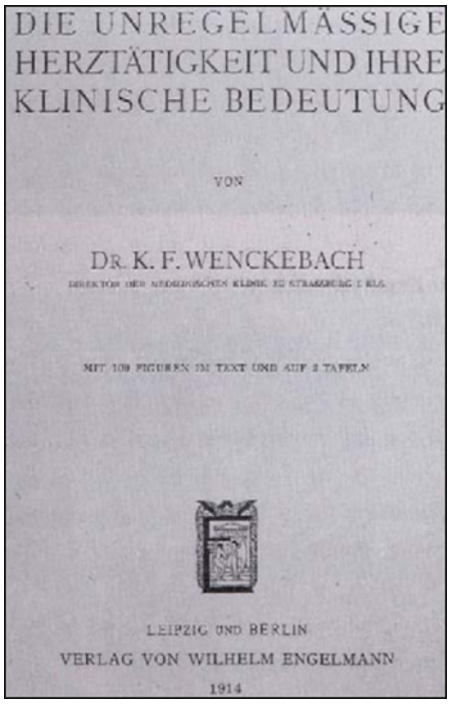


Abb. 1.8. Titelblatt des 1914 erschienenen Buches »Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung« von K.F. Wenckebach

Tab. 1.2. Chronologie der elektrokardiographischen Registriertechnik

Jahr	Technik	Erster Anwender
1903	Extremitätenableitungen	W. Einthoven
1906	Ösophagus-EKG	M. Cremer
1933	Unipolare Brustwandableitungen	F. N. Wilson
1936	Vektorkardiographie	F. Schellong
1938	Kleines Herzdreieck	W. Nehb
1942	Unipolare verstärkte (augmentierte) Extremitätenableitungen	E. Goldberger
1956	Korrigiertes orthogonales Ableitungssystem	E. Frank
1960	Endokavitäre Katheterableitungen	G. Giraud, P. Puech
1969	His-Bündel-Elektrographie	B. J. Scherlag

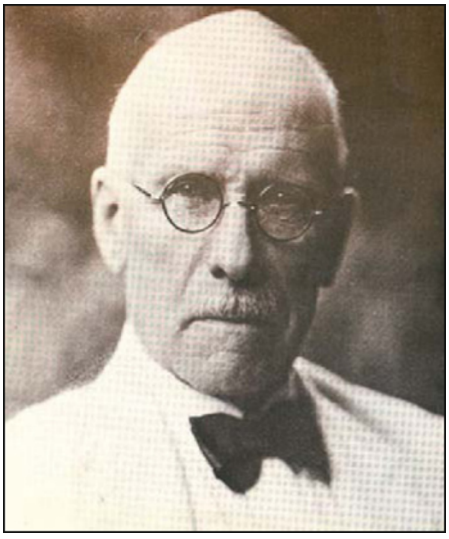


Abb. 1.9. Karl Frederik Wenckebach (1864–1940)

grammen und Sphygmogrammen beruht. In Straßburg erarbeitet er als Professor der Kaiser-Wilhelm-Universität sein zweites Buch »Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung« (Abb. 1.8). Dieses 1914 erschienene Werk gilt aufgrund seiner Originalität und seiner scharfen Analysen als Klassiker der rhythmologischen Literatur (Wenckebach 1914). Die fast 40-jährige Forschungserfahrung von Wenckebach (Abb. 1.9) fand danach ihren Niederschlag in dem 1927 gemeinsam mit Winterberg verfassten Buch »Die unregelmäßige Herztätigkeit«. Dieses fast ausschließlich auf Elektrokardiogrammen basierende Werk kann noch heute als Grundpfeiler der modernen Arrhythmiediagnostik gelten.

1.1 Antiarrhythmika

Die heute in der Therapie kardialer Rhythmusstörungen eingesetzten Antiarrhythmika wurden erst viel später als die Herzglykoside in die Therapie eingeführt. Mit der Entdeckung der kardiologischen Wirksamkeit der Alkaloide begann eine neue Ära in der antiarrhythmischen Therapie.

1.1.1 Chinidin

Die Chinarinde mit ihrer Vielzahl von Arten wie Cinchona ledgeriana, Cinchona succirubra (Chinarindenbaum; ◘ Abb. 1.10) u. a., die als peruvianische Rinde oder Jesuitenrinde bekannt war, erhielt ihren Gattungsnamen Cinchona nach der Gräfin Cinchon (Starkenstein 1930).

Mitte des 17. Jahrhunderts wurde die Rinde von Jesuiten aus Peru nach Europa eingeführt und hier zur Malariatherapie eingesetzt.

1744 berichtete Georg Ernst Stahl (1660–1734) über die Herzwirksamkeit der Chinarinde bei Patienten, bei denen es wegen exzessiver Einnahme der Chinarinde zum Auftreten von Ödemen aufgrund verminderter Herzleistung gekommen war (Stahl 1714).

1749 wurde bereits von Jean-Baptiste Senac (1693–1770) auf die günstige Wirkung der Chinarinde bei Herzklopfen hingewiesen (Senac 1749, Lüderitz 1993, Willius 1942). Von William Saunders (1743–1817) (Saunders 1783) sowie dem Österreicher Johann Oppolzer (1808–1871) (Stoffela 1807) wurde Chinarinde zur Therapie von Herzrhythmusstörungen eingesetzt.

1811 gelang es dem Portugiesen Gomes, ein kristallines Produkt aus der Chinarinde zu gewinnen, das »Cinchonin« genannt wurde, und 1820 isolierten Pierre Joseph Pelletier und Joseph-Bienaimé Caventou das Chinin (Toellner 1986). Schließlich waren es 1833 Etienne O. Henry und Auguste Delondre (Toellner 1986), die das Chinidin isolierten, ebenfalls ein Chinarindenalkaloid, das zu einem Prototypen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie wurde.

1914 beschrieb Wenckebach die Wirkung von Chinin bei Vorhofflimmern, das er bei einem Patienten durch Gabe von 1 g Chinin beseitigen konnte. Durch Walter Frey (Frey 1918) (◘ Abb. 1.11) wurde dann 1918 das Chinidin, ein optisches Isomer des Chinins, endgültig in die antiarrhythmische Therapie eingeführt, nachdem er verschiedene Chininpräparate (Chinin, Chinidin-Conchinin, Cinchonin) systematisch bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt hatte und den Nachweis erbringen konnte, dass Chinidin das wirksamste aller eingesetzten Präparate war.

1.1.2 Cocain als Lokalanästhetikum

Ein weiteres Alkaloid, das Cocain, ist in den Blättern der südamerikanischen Pflanze Erythroxylon coca (Cocastrauch; ◘ Abb. 1.12) enthalten. Blätter dieser Pflanze, die in den Anden auf einer Höhe von 1000–3000 m wächst,

◘ **Abb. 1.10.** Cinchona succirubra

BERLINER

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Organ für praktische Aerzte.

Montag, den 6. Mai 1918. № 18. Fünfundfünfzigster Jahrgang

Aus der Kgl. Medizinischen Universitäts-Klinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm, zurzeit im Felde).

Ueber Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin.

Von

Prof. Dr. Walter Frey.

1. Zur Theorie des Vorhofflimmerns.

Die sog. Arhythmia perpetua beruht nicht, wie man früher annahm, auf Lähmung der Vorhöfe (Mackenzie), nicht auf atrioventrikulärer Extrasystolie bei erhaltenem Sinusrhythmus (Wenckebach), auch nicht auf gleichzeitigem Schlagen von Vorhöfen und Ventrikeln (nodaler Rhythmus, Mackenzie), sondern auf dem Vorhandensein von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Cushny, Rothberger und Winterberg, Lewis 1907—1909).

◘ **Abb. 1.11.** Titelseite der Arbeit von Walter Frey: »Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin«

Abb. 1.12. Erythroxylon Coca (Cocastrauch)

wurden durch sog. Coca-Kauen über Jahrhunderte von den Inkas als Anregungsmittel und als Mittel zur Ausschaltung von Hunger- und Durstgefühlen verwendet (Ritchie u. Greene 1990).

1860 wurde zum erstenmal von Niemann das reine Alkaloid hergestellt. Er stellte fest, dass es einen bitteren Geschmack hatte und ein eigenartiges Gefühl auf der Zunge hinterließ, die taub und nahezu empfindungslos wurde. 1880 empfahl Anrep, Cocain klinisch als Lokalanästhetikum einzusetzen, nachdem er beobachtet hatte, dass Cocain nach subkutaner Injektion die Haut unempfindlich gegenüber Nadelstichen machte. Sein Vorschlag wurde allerdings nicht befolgt. Der klinische Gebrauch von Cocain wurde durch die Wiener Ärzte Sigmund Freud und Karl Koller 1884 eingeleitet. Freud, der Untersuchungen über die physiologischen Effekte des Cocains durchführte und von den zentralen Wirkungen der Droge beeindruckt war, setzte diese bei einem seiner Kollegen ein, um ihn von seiner Morphinabhängigkeit zu heilen. Koller, ein Kollege Freuds, der nach tierexperimentellen Untersuchungen die lokalanästhetische Wirkung des Cocains erkannte, führte es zum erstenmal bei ophthalmologischen Operationen als Lokalanästhetikum ein. Im gleichen Jahr wurde es durch Hall in der Zahnheilkunde eingesetzt. 1885 erkannte Halsted, dass Cocain die nervale Transmission blockieren konnte, und begründete damit die Leitungsanästhesie. Durch Corning wurde im gleichen Jahr eine Spinalanästhesie an Hunden durchgeführt; es vergingen allerdings Jahre bis zur Anwendung dieser Technik in der Chirurgie. Die Suche nach synthetischen Ersatzstoffen für Cocain begann 1892 mit der Arbeit von Einhorn und seinen Mitarbeitern und führte 1905 zu der Synthese von Procain, das lange Zeit der Prototyp für lokalanästhetische Substanzen war (Ritchie u. Greene 1990).

1.1.3 Procainamid

1936 wurde erstmals von Mautz darüber berichtet, dass Procain die ventrikuläre Erregungsleitung beschleunigte und eine Wirkung ähnlich der des Chinidins entfaltete.

Jedoch wurde der Wert von Procain als Antiarrhythmikum durch die rasche enzymatische Hydrolyse und die beobachteten Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem deutlich eingeschränkt. Daraufhin wurden chemisch verwandte Substanzen sowie Metaboliten des Procains systematisch untersucht, was zur Entdeckung des Procainamids im Jahre 1951 durch Mark et al. führte. Die Neigung des Procainamids, ein Syndrom ähnlich dem des systemischen Lupus erythematodes hervorzurufen, belastete über längere Zeit die Suche nach Substanzen mit procainamidähnlicher Struktur (Bigger jr. u. Hoffman 1990).

1.1.4 Lidocain

Ein weiteres Lokalanästhetikum mit antiarrhythmischer Wirkung ist Lidocain, ein Derivat des Gramins. Gramin ist ein Alkaloid, das zuerst aus einem in Zentralasien vorkommenden Teichrohrgewächs isoliert und nach der Pflanzenfamilie Gramineae (Süßgräser) benannte wurde.

1935 synthetisierten die beiden schwedischen Chemiker v. Euler und Erdtman im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Aufklärung der Molekülstruktur des Alkaloids Gramin das Isogramin und stellten dabei im Gegensatz zum Gramin lokalanästhetische Eigenschaften fest. Weitere lokalanästhetische Wirkstoffe wurden 1937 von v. Euler und Erdtman sowie von Erdtman und Löfgren entwickelt, von denen sich jedoch keiner aufgrund von Hautreizungen und anderen Nebenwirkungen zum klinischen Gebrauch eignete (Wiedling 1964).

Untersuchungen durch Löfgren führten 1943 zur Synthese von Lidocain (Xylocain) (Löfgren 1948), das nach umfangreichen Studien 1948 in Schweden und in den USA zugelassen wurde. 1950 wurde es zunächst zur Prävention ventrikulärer Tachyarrhythmien und 1962 erfolgreich bei Arrhythmien während und im Anschluß an Herzoperationen und nach Myokardinfarkten eingesetzt.

Da Lidocain nur intravenös angewendet werden kann, wurden Lidocain-Analoga wie **Mexiletin** (Chew et al. 1979) (ursprünglich als Antiepileptikum) und **Tocainid** (Danilo 1979) entwickelt, die seit 1979 bzw. 1982 in Deutschland verfügbar sind.

1.1.5 Disopyramid

Disopyramid wurde bereits 1954 in den USA synthetisiert. Jedoch wurde es erst viele Jahre später in den Handel gebracht (z. B. in Deutschland 1977), nachdem seine antiarrhythmische Wirkung im Tierversuch (Mokler u. van Armann 1962) und am Menschen (Katz et al. 1963) nachgewiesen wurde und die toxikologischen Eigenschaften sich als zufriedenstellend erwiesen hatten.

1.1.6 Ajmalin

Im Jahre 1931 wurde aus der Rauwolfia serpentina (Schlangenwurzel; ◘ Abb. 1.13) von dem Pakistaner Siddiqui ein Alkaloid isoliert, welches eine chinidinartige membranstabilisierende Wirkung aufwies (Siddiqui u. Siddiqui 1931). Diese Substanz erhielt den Namen Ajmalin, nach dem indischen Arzt Hakim Azmal Khan, dem Gründer des Research Institute in Delhi, der die Anregungen zur Entdeckung der Substanz gab.

Nach Jahren experimenteller und klinischer Untersuchungen wurde Ajmalin, das zu der Klasse I A der Antiarrhythmika gehört von Kleinsorge und Zipf 1958 in die Therapie der Herzrhythmusstörungen eingeführt und hat seitdem einen festen Platz in der Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen erworben (Kleinsorge 1959, Zipf 1957).

Kleinsorge, der wesentlichen Anteil an der Verbreitung des Ajmalin hatte, schreibt dazu: »Zunächst hatte ich einen Selbstversuch ausgeführt, der den folgenden klinischen Prüfungen vorausging. Seinerzeit spürte ich sofort (supraventrikuläre) Extrasystolen mit kompensatorischen Pausen, wenn ich mich in Konfliktsituationen bzw. gravierenden Auseinandersetzungen befand.« Ajmalin erwies sich hier als hilfreich.

◘ **Abb. 1.13.** Rauwolfia serpentina (Schlangenwurzel)

Da Ajmalin bei oraler Verabreichung nicht optimal wirksam war, wurde später Prajmaliumbitartrat, das Salz einer quartären Ajmalinbase, entwickelt (Kleinsorge 1990).

Phenytoin (Diphenylhydantoin)

Eine hiervon chemisch verschiedene Substanz ist Phenytoin, das 1908 von Biltz synthetisiert und ab 1938 zunächst als Antikonvulsivum in die Klinik eingeführt wurde (Merritt u. Putnam 1938). 1950 fanden Harris und Kokernot, dass Phenytoin eine therapeutische Wirksamkeit bei ventrikulären Tachykardien zeigte, die bei Tieren durch experimentell hervorgerufene Myokardinfarkte induziert worden waren (Harris u. Kokernot). Klinische Studien zeigten darüber hinaus die erfolgreiche Anwendung von Phenytoin beim Menschen, insbesondere bei Digitalisüberdosierung (Rall u. Schleifer 1990).

1.1.7 Flecainid

Im Jahre 1966 begann in den Riker Laboratories, USA, die Entwicklung von Flecainid mit einer breit angelegten Untersuchung, in der die Auswirkungen der Substitution von Wasserstoffatomen durch Fluor in medizinisch-organischen Produkten untersucht wurde. Eines der Ausgangsmoleküle, das für diese Untersuchungen benutzt wurde, um neue Moleküle mit lokalanästhetischen Eigenschaften zu finden, war Procainamid (Hudak et al. 1984). Einige dieser Verbindungen mit lokalanästhetischen Eigenschaften wurden dann seit 1968 auf ihre antiarrhythmische Wirkung hin tierexperimentell getestet, woraus schließlich 1972 die Synthese von Flecainid, Prüfname R 818, resultierte. Im Anschluß an ausgedehnte präklinische Programme begannen im Jahre 1975 an der Universität Münster durch Bender Studien an gesunden Probanden; die antiarrhythmische Wirkung an Patienten konnte erstmals 1978 nachgewiesen werden (Hudak et al. 1984). Die Erforschung von Flecainid erfolgte parallel in Deutschland und den USA, wobei v.a. wesentliche Multiple-dose-Studien (Anderson et al. 1981, Duff et al. 1981, Hodges et al. 1982) in den USA erfolgten. 1982 wurde für Flecainid in Deutschland und 1985 in den USA die Zulassung erteilt.

Weitere Antiarrhythmika, die mit den elektrophysiologischen Eigenschaften von Flecainid, einem Antiarrhythmikum der Klasse IC, vergleichbar sind und in den 70er Jahren entwickelt wurden, sind **Encainid** (Gibson et al. 1978) und **Lorcainid** (Carmeliet et al. 1978). Zur Chronologie der Einführung von Antiarrhythmika in Deutschland ◘ Tab. 1.3.

Tab. 1.3. Chronologie der Antiarrhythmika in Deutschland

Jahr	Antiarrhythmikum
1918	Chinidin
1936	Procainamid
1948	Lidocain
1950	Phenytoin (DPH)
1954	Disopyramid
1958	Ajmalin
1962	β-Rezeptorenblocker
1964	Kalziumantagonisten (Verapamil)
1978	Propafenon
1982	Flecainid
1982	Amiodaron
1994	Adenosin
1995	Ibutilide
1999	Dofetilide
2009/2010	Dronedarone

Abb. 1.14. Ammi visnaga (Doldenblütler)

1.1.8 Propafenon

1978 kam in Deutschland mit Propafenon ein weiteres Antiarrhythmikum auf den Markt. Im Rahmen der Suche nach Koronardilatatoren führte der Weg vom Etafenon (Hapke u. Sterner 1969) schließlich zu Propafenon, einer antiarrhythmisch wirksamen Substanz. Mit Hilfe von Mikroelektroden konnte die Wirkung von Propafenon auf Myokardzellen und Purkinje-Fasern des Hundes aufgezeigt werden (Zeiler et al. 1981). Dabei wird dosisabhängig die Reizschwelle erhöht und die Überleitung verlangsamt; gleichzeitig wird die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials von Myokardzellen erniedrigt. Insgesamt zeigt Propafenon damit elektrophysiologische Effekte, die zu einer Einordnung in die Klasse der IC-Antiarrhythmika führte. Darüber hinaus sind β-blockierende Eigenschaften von Propafenon beschrieben, deren Bedeutung für die antiarrhythmische Therapie mit Propafenon kaum abschätzbar sind (Hammill 1985).

1.1.9 β-Rezeptorenblocker

Nachdem 1905 durch Ehrlich und Langley der Rezeptorbegriff eingeführt worden war, wurde 1948 durch Ahlquist, der die Wirkung von Adrenalin an zahlreichen Organen untersuchte, die Unterteilung in α- und β-Rezeptoren vorgenommen. 1958 wurde durch Powell und Slater sowie durch Moran und Perkins die erste β-blockierende Substanz Dichlorisoproterenol beschrieben, die aufgrund von Nebenwirkungen jedoch nie in die Therapie eingeführt wurde.

Die von Black und Stephenson (Black u. Stephenson 1962) entwickelte Substanz **Pronethalol** (Alderlin) wurde 1962 eingeführt und u. a. erfolgreich bei Herzrhythmusstörungen eingesetzt. 1965 wurde **Propranolol** (Dociton) in Deutschland in den Handel gebracht und gilt bis heute als Standardvertreter der Klasse-II-Antiarrhythmika.

1.1.10 Amiodaron

Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron wurde durch eine Zufallsbeobachtung 1946 im Labor von G.V. Anrep entdeckt. Einer der technischen Assistenten von Anrep behandelte sich selbst mit dem damals bekannten Heilmittel Khella, das aus der Mittelmeerpflanze Ammi visnaga, einem Doldenblütler (Abb. 1.14), gewonnen wurde. Bei dem Assistenten, der zudem an einer ernsthaften Angina pectoris litt, stellte Anrep fest, dass sich die Symptome der Angina pectoris durch die Behandlung mit Khella deutlich verbesserten. Dies führte dazu, dass Anrep das Wirkstoffprinzip von Khellin als Koronardilatator entdeckte.

Nach weiteren Untersuchungen in Belgien erfolgte die Synthese ähnlicher, auf dem Benzofuran-Anteil von Khellin basierenden Substanzen und schließlich 1961 die

Entwicklung von Amiodaron (Charlier et al. 1962). 1967 wurde Amiodaron als Koronartherapeutikum zur Behandlung der Angina pectoris (Charlier et al. 1969) in die Therapie eingeführt, wobei sich zeigte, dass gleichzeitig vorbestehende Rhythmusstörungen unter der Amiodarontherapie nach einiger Zeit verschwanden. Durch präklinische und klinische Untersuchungen (Rosenbaum et al. 1974) konnten die antiarrhythmischen Eigenschaften, deren physiologische Grundlage sich deutlich von anderen verfügbaren Antiarrhythmika unterscheidet, bestätigt werden. Dabei zeigte sich, dass Amiodaron auch in Fällen wirksam war, in denen andere bisher eingesetzte Antiarrhythmika versagt hatten. 1982 wurde Amiodaron, der Prototyp der Klasse-III-Antiarrhythmika, in Deutschland eingeführt.

1.1.11 Sotalol

Ebenfalls zu den Klasse-III-Antiararhythmika zählt der β-Rezeptorenblocker Sotalol. Der Wirkstoff wurde 1964 von Dungan und Lish beschrieben. Sotalol wurde zunächst als β-Rezeptorenblocker eingesetzt, zeigte jedoch später zusätzliche Effekte hinsichtlich seiner Wirkung auf das Aktionspotenzial (Repolarisationsverlängerung) (Kaufmann u. Olson 1968), was diesen Wirkstoff unter den vielen verfügbaren β-Rezeptorenblockern auszeichnete und zur Einordnung in die Klasse III der Antiarrhythmika führte (Singh u. Vaughan Williams 1970).

1.1.12 Kalziumantagonisten

Die Geschichte der Klasse-IV-Antiarrhythmika (Kalziumantagonisten) begann 1964, als Fleckenstein postulierte, »... dass Verapamil am Myokard ähnliche Effekte auslöse wie der Entzug von Kalziumionen und dass es die kalziumabhängige Nutzung der energiereichen Phosphate durch den Herzmuskel beeinträchtige und den O_2-Verbrauch sowie die Kontraktilität vermindere« (Gross 1977).

Seit 1883 war durch Ringer (Ringer 1883) die wichtige Rolle des Kalziums bei der Herzmuskelkontraktion bekannt; nach Vorliegen von Pharmaka zur Beeinflussung des zellulären Kalziumtransports prägten Fleckenstein et al. den Begriff Kalziumantagonismus (Fleckenstein et al. 1969).

Als Fleckenstein und seine Mitarbeiter die Eigenschaften zweier neu entwickelter Gefäßdilatatoren (Verapamil, Prenylamin) untersuchten, stellten sie fest, dass beide einen zusätzlichen negativ-inotropen Effekt auf das Myokard hatten. Rein zufällig entdeckten sie, dass diese negative Inotropie vom Kalzium antagonisiert wurde und interpretierten die negative Inotropie dieser Substanzen als die Fähigkeit, den erregungsbedingten Kalziumeinstrom zu blockieren.

Abb. 1.15. Papaver somniferum (Mohngewächs)

Verapamil als klassischer Kalziumantagonist (Singh u. Vaughan Williams 1972) ist ein Papaverinderivat; lediglich 1% der Alkaloide im Rohopium, das aus Papaver somniferum (Mohngewächs; Abb. 1.15) gewonnen wird, besteht aus Papaverin. Daneben werden v. a. noch den Kalziumantagonisten Gallopamil und Diltiazem antiarrhythmische Eigenschaften zugesprochen.

1.1.13 CAST-Studien (Flecainid, Encainid, Moricizin)

Die am 13. August 1989 veröffentlichten vorläufigen Ergebnisse der CAST-Studie (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial 1989) haben weltweit zu einer Aufsehen erregenden Diskussion geführt. Die durch die CAST-Studie zu beantwortende Frage lautete: »Kann durch Suppression asymptomatischer ventrikulärer Arrhythmien nach Herzinfarkt (mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion) mit Flecainid, Encainid oder Moricizin die Rate rhythmogener Todesfälle gesenkt werden?«

Dabei wurden also die Klasse-I-Antiarrhythmika Flecainid, Encainid und das in den 60er-Jahren in der damaligen UdSSR entwickelte Moricizin zur pharmakologischen Unterdrückung der Arrhythmien verwendet.

Die Studie wurde bezüglich Flecainid und Encainid (Echt et al. 1991) und auch bezüglich Moricizin (CAST II) abgebrochen, da es unter der Therapie der mit diesen Substanzen behandelten Patienten im Gegensatz zu Placebo zum vermehrten Auftreten von Todesfällen kam.

Die Auswertung der CAST-Studie (Echt et al. 1991) hat die Aufmerksamkeit verstärkt auf alternative Therapieverfahren gerichtet.

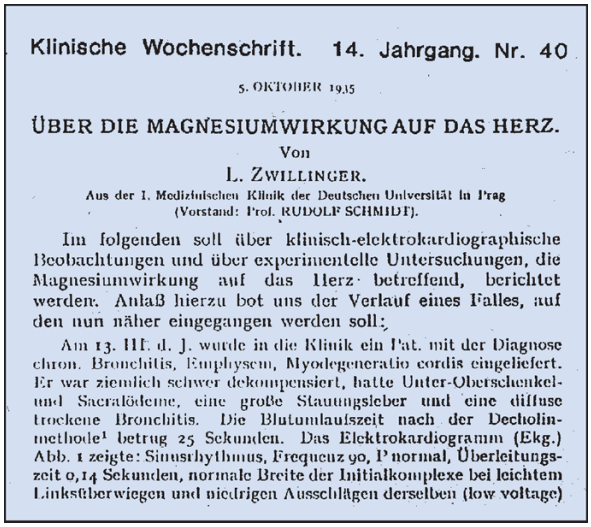
Hinsichtlich der Frage, ob es nach CAST einen Wechsel in der antiarrhythmischen Strategie gegeben habe, muss die Antwort lauten: ja! Die praktische Folge für den Kliniker ist – basierend auf CAST – dass weder Encainid, Flecainid noch Moricizin bei Patienten mit asymptomatischen ventrikulären Extrasystolen nach Myokardinfarkt (und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion) eingesetzt werden sollte; allerdings sind weitere Plazebo-kontrollierte Mortalitätsstudien an Patienten, welche ein hohes Risiko für den plötzlichen Herztod haben, notwendig. CAST hat den Anstoß gegeben, die Elektrophysiologie des plötzlichen Herztodes und den Mechanismus der Wirkung bzw. der proarrhythmischen Effekte antiarrhythmischer Substanzen vertiefend zu untersuchen (Lüderitz 1993).

Zweifellos ist die Behandlung kardialer Arrhythmien durch die CAST-Ergebnisse und ihre Folgen schwieriger geworden. Dennoch bleibt die Therapie symptomatischer Herzrhythmusstörungen in den meisten Fällen eine dankbare Aufgabe und wird bei Schwinden hämodynamisch bedingter Beschwerden vom Patienten als überaus hilfreich empfunden.

1.1.14 Magnesium

Durch die bis heute anhaltende Verunsicherung durch die CAST-Studie (s. oben) hat die Magnesiumtherapie, die über Jahre in den Hintergrund getreten war, in der kardiologischen Therapie einen neuen Impuls erhalten. Der erste Bericht über den Einsatz von Magnesium in der kardiologischen Therapie liegt aus dem Jahre 1935 vor, als Zwillinger über die Magnesiumtherapie bei digitalisinduzierten Arrhythmien berichtete (Abb. 1.16).

1958 wies Malkiel-Shapiro (Malkiel-Shapiro 1958) in einer Arbeit auf die Bedeutung des Magnesiums bei der Behandlung von Patienten nach Herzinfarkt hin, und Bajusz (Bajusz u. Selye 1959, 1960) konnte nach experimentell ausgelösten Infarkten nachweisen, dass nach Vorbehandlung mit Magnesium das Auftreten nekrotischer Herzmuskelzellen weniger häufig war.



Klinische Wochenschrift. 14. Jahrgang. Nr. 40

5. OKTOBER 1935

ÜBER DIE MAGNESIUMWIRKUNG AUF DAS HERZ.

Von

L. ZWILLINGER.

Aus der I. Medizinischen Klinik der Deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. RUDOLF SCHMIDT).

Im folgenden soll über klinisch-elektrokardiographische Beobachtungen und über experimentelle Untersuchungen, die Magnesiumwirkung auf das Herz betreffend, berichtet werden. Anlaß hierzu bot uns der Verlauf eines Falles, auf den nun näher eingegangen werden soll:

Am 13. III. d. J. wurde in die Klinik ein Pat. mit der Diagnose chron. Bronchitis, Emphysem, Myodegeneratio cordis eingeliefert. Er war ziemlich schwer dekompensiert, hatte Unter-Oberschenkel- und Sacralödeme, eine große Stauungsleber und eine diffuse trockene Bronchitis. Die Blutumlaufszeit nach der Decholinmethode[1] betrug 25 Sekunden. Das Elektrokardiogramm (Ekg.) Abb. 1 zeigte: Sinusrhythmus, Frequenz 90, P normal, Überleitungszeit 0,14 Sekunden, normale Breite der Initialkomplexe bei leichtem Linksüberwiegen und niedrigen Ausschlägen derselben (low voltage)

Abb. 1.16. Originalpublikation von L. Zwillinger (Prag) zur antiarrhythmischen Wirkung von Magnesium

1.2 Elektrotherapie

Die Anfänge der Elektrotherapie reichen bis in das 16. Jahrhundert zurück (Tab. 1.4; Lüderitz 1993, 1996).

Bereits 1580 hatte Mercuriale den Begriff der **Synkope** formuliert und dabei auf den Zusammenhang zwischen Synkope und langsamen Puls hingewiesen (Abb. 1.17). Nachdem 1771 Gerbezius die Symptome der bradykarden Form eines kompletten AV-Blockes beschrieben hatte (s. S. 3), postulierte Morgagni 1761 eine kausale Beziehung zwischen langsamem Puls und synkopalem Anfall (s. S. 3).

Im Jahre 1745 hatte Christian Gottlieb Kratzenstein eine Eigenbeobachtung publiziert (Abb. 1.18), die die elektrisch induzierte Frequenzbeschleunigung (»entrainment«) beim Menschen zum Inhalt hatte: Zunahme der Pulsfrequenz von 80/min auf 96/min durch »Electrification«.

Abb. 1.17. Geronimo Mercuriale (1530–1606)

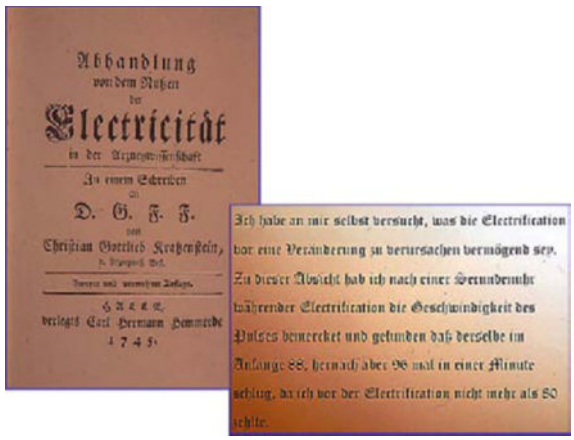


Abb. 1.18. Titelblatt und Textausschnitt zur elektrisch induzierten Frequenzzunahme aus dem Werk »Abhandlung von dem Nutzen der Electricität in der Arzneywissenschaft« von Christian Gottlieb Kratzenstein (Halle 1745)

Abb. 1.19. Darstellung der Froschmuskelexperimente des Luigi Galvani (Oettingen 1894)

1774 findet sich in den »Registers of the Royal Human Society of London« der erste Hinweis über eine externe Stimulation des Herzens durch **elektrische Stromstöße**, die durch Squires bei einem Mädchen angewandt wurden (Naumann d'Alnoncourt 1983). Ein Jahr später, 1775, wurden durch den dänischen Physiker Abildgaard (1740–1801) die ersten Untersuchungen über die Auswirkungen und Anwendungsmöglichkeiten von elektrischen Spannungen auf den menschlichen Organismus durchgeführt (Abildgaard 1775).

1791 veröffentlichte der italienische Naturforscher Luigi Galvani (1773–1798) unter dem Titel »De viribus electricitatis in motu musculari commentarius« seine experimentellen Entdeckungen elektrischer Phänomene am Froschmuskel (Abb. 1.19) und Froschherzen und leistete damit einen essenziellen Beitrag für die Grundlagen der kardialen Elektrostimulation.

Zu Ende des 18. und Beginn des 19. Jahrhunderts, zur Zeit der französischen Revolution, berichteten 1800 Bichat (1771–1802) und 1802 Nysten (1774–1817) (Nysten 1802) über Versuche, die Herzen Enthaupteter durch elektrischen Strom zu stimulieren und wieder zum Schlagen zu bringen.

1804 beschrieb Aldini (1762–1834), ein Neffe Galvanis, anhand eigener Versuche und Beobachtungen Dritter an Tier und Leichenversuchen die Möglichkeiten, mittels **galvanischer Energie** kardiale Synkopen auszulösen (Aldini 1804).

Durch Hoffa und Ludwig war seit 1859 bekannt, dass durch elektrischen Strom Kammerflimmern ausgelöst werden kann; 1882 wurde durch den Engländer Walshe die Bedeutung der elektrischen Stimulation bei der Behandlung des Herzstillstandes beschrieben (Walshe 1862).

Nach vorausgegangenen Tierversuchen gelang Steiner (Steiner 1871) die erste erfolgreiche Elektrostimulation des Herzens mittels einer zur Herzspitze geführten Nadelelektrode bei einer Patientin, bei der es während einer Chloroformnarkose zu einem Herzstillstand gekommen war. Nachdem 1872 durch Duchenne de Boulogne (1806–1875) über die Behandlung einer Tachykardie einer an Diphtherie erkrankten Patientin mit Elektrostimulation berichtet wurde, gelang 1874 dem aus Deutschland stammenden Physiologen Schiff (1823–1896) (Schiff 1896) in Florenz die Stimulation eines Hundeherzens am geöffneten Thorax. 1882 beschrieb Hugo von Ziemssen Veränderungen der Herzfrequenz durch Anwendung der externen Elektrostimulation bei der 46-jährigen Patientin Catharina Serafin (Abb. 1.20 und 1.21).

Im Jahre 1893 veröffentlichte Strübing (Greifswald) eine wegweisende pathophysiologisch-diagnostische Arbeit über die Bradykardie bei Erkrankungen des Herzens (Deutsche Medicinische Wochenschrift) (Abb. 1.22).

1899 publizierten die beiden Genfer Physiologen Prevost und Batelli ihre tierexperimentellen Untersuchungen, in denen sie Kammerflimmern durch Stromstöße hatten sowohl auslösen als auch beenden können; die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten der Defibrillation erkannten Prevost und Batelli jedoch nicht (Effert 1981).

1927 berichtete Marmorstein über eine erfolgreiche **transvenöse Stimulation** des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels, und 1928 wurde durch den australischen Anästhesisten Lidwill ein mit Herzstillstand geborenes Kind durch Elektrostimulation gerettet (Mond 1982).

Nach jahrelanger Forschung beschrieb im Jahre 1932 der New Yorker Physiologe Hyman die erste erfolgreiche Anwendung eines **externen Schrittmachers**. Hyman entwickelte ein Gerät zur rhythmischen Reizung des Herzens, das er selbst als »artificial pacemaker« bezeichnete (Abb. 1.23); der Strom wurde in diesem Schrittmacher

Tab. 1.4. Historische Entwicklung der Elektrotherapie vom 16. bis zum 20. Jahrhundert

Jahr	Publikation
1580	Mercuriale G. (1530–1606): »Ubi pulsus sit rarus semper expectanda est syncope« (Hirsch 1929)
1717	Gerbezius M. (1658–1718): »Constitutio Anni 1717 a.A.D. Marco Gerbezio Labaco 10. Decem. descripta. Miscellanea-Emphemerides Academiae Naturae Curiosorum. Cent. VII, VIII. 1718: in Appendice« (Volavsek 1977)
1761	Morgagni G.B. (1682–1771): »De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis« (Cammilli u. Feruglio 1981)
1791	Galvani L. (1937–1798): »De viribus electricitatis in motu musculari commentarius« (Galvani 1791)
1800	Bichat M.F.X. (1771–1802): »Recherches physiologiques sur la vie et la mort« (Bichat 1800)
1804	Aldini G. (1762–1834): »Essai theorique et experimental sur le galvanisme, avec une serie d'experiences faites en presence des commissaires de l'institut national de France, et en divers amphitheatres de Londres« (Aldini 1804)
1827/1846	Adams R. (1791–1875); Stokes, W. (1804–1878): »Cases of diseases of the heart accompanied with pathological observations: Observations of some cases of permanently slow pulse« (Adams 1827, Stokes 1846)
1872	Duchenne de Bologne G.B.A. (1806–1875): »De l'ectrisation localisée et de son application à la pathologie et à la thérapeutique par courants induits et par courants galvaniques interrompus et continues« (Duchenne de Boulogne 1872)
1882	Ziemssen H. von (1829–1902): »Studien über die Bewegungsvorgänge am menschlichen Herzen sowie über die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Herzens und des Nervus phrenicus, angestellt an dem freiliegenden Herzen der Catharina Serafin« (v. Ziemssen 1882)
1890	Huchard H.: »La maladie de Adams-Stokes«
1932	Hyman A.S.: »Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. II. Experimental use of an artificial pacemaker« (Hyman 1932)
1952	Zoll P.M.: »Resuscitation of heart in ventricular standstill by external electrical stimulation« (Zoll 1952)
1958	Elmquist R.; Senning, A.: »An implantable pacemaker for the heart« (Elmquist u. Senning 1960)
1958	Furman S., Robinson G.: »The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block« (Furman u. Robinson 1958)
1961	Bouvrain Y., Zacouto F.: »L'entrainement électrosystolique du coeur« (Bouvrain u. Zacouto 1961)
1962	Lown B. et al.: »New method for terminating cardiac arrhythmias« (Lown et al. 1962)
1962	Nathan D.A. et al.: »An implantable synchronous pacemaker for the long-term correction of complete heart block« (Nathan et al. 1963)
1969	Berkovits B.V. et al.: »Bifocal demand pacing« (Berkovits et al. 1969)
1969	Scherlag B.J. et al.: »Catheter technique for recording His bundle activity in man« (Scherlag et al. 1969)
1972	Wellens H.J.J. et al.: »Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia« (Wellens 1971)
1975	Zipes D.P. et al.: »Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium« (Zipes et al. 1975)
1978	Josephson M.E. et al.: »Recurrent sustained ventricular tachycardia« (Josephson et al. 1978)
1980	Mirowski M. et al.: »Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillation in human beings« (Mirowski et al. 1980)
1982	Gallagher J.J. et al.: »Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system: A therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia« (Gallagher et al. 1982)
1982	Scheinman M.M. et al.: »Transvenous catheter technique for induction of damage to the atrioventricular junction in man« (Scheinman et al. 1982)
1982	Lüderitz B. et al.: »Therapeutic pacing in tachyarrhythmias by implanted pacemakers« (Lüderitz et al. 1982)
1985 ▼	Manz M. et al.: »Antitachycardia pacemaker (Tachylog) and automatic implantable defibrillator (AID): Combined use in ventricular tachyarrhythmias« (Manz et al. 1985)

Tab. 1.4 (Fortsetzung)

Jahr	Publikation
1987	Borggrefe M. et al.: »High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans« (Borggrefe et al. 1987)
1988	Saksena S., Parsonnet V.: »Implantation of a cardioverter defibrillator without thoracotomy using a triple electrode system« (Saksena et al. 1988)
1991	Jackman W.M. et al.: »Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White Syndrome) by radio-frequency current« (Jackman et al. 1991)
1991	Kuck K.H. et al.: »Radiofrequency current catheter ablation of accessory atrioventricular pathways« (Kuck et al. 1991)
1995	Camm A.J. et al.: »Implantable atrial defibrillator« (Lau et al. 1996)
1997	Jung W. et al.: »First worldwide implantation of an arrhythmia management system« (Jung u. Lüderitz 1997)
1998	Haissaguerre M. et al.: »Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats orginating in the pulmonary veins«
1999	Josephson M. et al.: »Hybrid pharmacologic and ablative therapy: A novel and effective approach for the management of atrial fibrillation«
2006	Allessie M.A.: »Mechanism of atrial fibrillation – an anatomical 3D-labyrinth of multiple narrow wavelets« (World Congress of Cardiology, Barcelona, Spain)
2007	Calkins H.G. et al.: »HRS/EHRA/ECAS Consensus Statement of Atrial Fibrillation«
2009	Hohnloser S.H. et al.: «Effect of Dronedarone in Atrial Fibrillation«

von einem mit einem Uhrwerk betriebenen Generator erzeugt. Mit diesem Gerät gelang es Hyman, zunächst tierexperimentell und später am Patienten über eine transthorakal in den rechten Ventrikel vorgeführte Nadel das Herz zu stimulieren.

1947 gelang es in Cleveland durch Beck et al., die seit Hoffa und Ludwig sowie Prevost und Batelli (s. oben) vorliegenden Erkenntnisse zur **Defibrillation** klinisch nutzbar zu machen. Bei einem 14-jährigen Jungen mit Kammerflimmern wurde am freiliegenden Herzen eine erfolgreiche Defibrillation vorgenommen, die später durch Beck et al. auch außerhalb des Operationssaals erfolgreich eingesetzt wurde (Beck et al. 1947).

Nach der ersten klinischen Anwendung der Defibrillation setzte eine experimentelle Phase zur Erforschung der therapeutischen Möglichkeiten ein. Aber erst durch die Erkenntnisse von Zoll et al., die 1956 über die ersten Therapieerfolge nach Anbringung von Elektroden am äußeren Thorax berichteten (Zoll et al. 1956, 1956a), und seit den veröffentlichten Untersuchungen von Lown et al. kam es zur routinemäßigen klinischen Anwendung (Lown et al. 1962).

Nach dem 2. Weltkrieg nahm die klinische Bedeutung der elektrischen Schrittmacheranwendung immer mehr zu, als es dem Kanadier Callaghan 1951 gelang, eine erfolgreiche **Katheterstimulation** des rechten Vorhofs mit einem externen Schrittmacher vorzunehmen (Callaghan 1951), und 1952 Zoll die erfolgreiche Wiederbelebung durch externe Elektrostimulation bei einem Patienten mit Herz-

Abb. 1.20. Bildnis der Tagelöhnerin Catharina Serafin, bei der erstmals die Elektrostimulation des Herzens durchgeführt und eingehend analysiert werden konnte

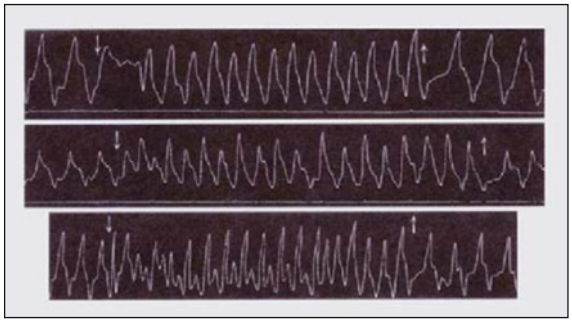


Abb. 1.21. Die externe Stimulation des Herzens der Patientin erhöht die Frequenz

Donnerstag № 4. 26. Januar 1893.

DEUTSCHE
MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Neunzehnter Jahrgang.

Redacteur Geh. Sanitäts-Rath Dr. S. Guttmann in Berlin W. Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

1. Ueber die Bradycardie bei Erkrankungen des Herzens.

Von Prof. Sirkling in Greifswald.

Abb. 1.22. Bradykardie: Erstdruck über das Symptom des verlangsamten Herzschlags bei Erkrankungen des Herzens (Dtsch. Med. Wschr. 1893)

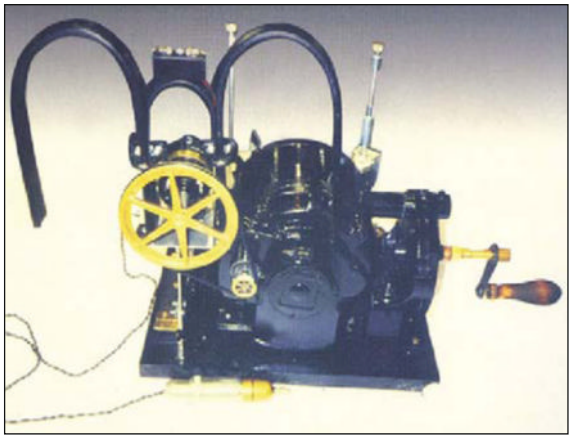


Abb. 1.23. Hymans erster Schrittmacher mit Uhrwerkgenerator und Handbetrieb. (Nach Hyman 1932)

Abb. 1.24. Der erste implantierbare Herzschrittmacher. (Nach Elmquist u. Senning). Zu erkennen sind die große Batterie und 2 Transistoren damaliger Bauart sowie mehrere Kondensatoren (für Periodendauer und Impulsbreite)

stillstand vornahm, indem er 2 Plattenelektroden zur transthorakalen elektrischen Stimulation benutzte (Zoll 1952).

Da die Methode von Zoll sehr schmerzhaft war und nur eine kurzfristige Anwendung erlaubte, wurde durch Rosenbaum und Hansen das Verfahren weiterentwickelt, indem sie die differente Elekrode herznah ans Perikard mittels eines Troikarts plazierten und dadurch die benötigte Reizintensität deutlich verminderten (Rosenbaum u. Hansen 1954, Maisch 1983).

Am 8. Oktober 1958 gelang in Schweden dem Physiker Elmquist und dem Chirurgen Senning als erste, ein komplettes **Schrittmachersystem** bei einem Patienten mit Adams-Stokes-Anfällen zu **implantieren** (Elmquist u. Senning 1960). Das in Epoxidharz eingegossene Schrittmachersystem (Abb. 1.24 und 1.25) musste jedoch in wöchentlichen Abständen von außen neu aufgeladen werden.

Im gleichen Jahr wurde von Furman und Robinson (Furman u. Robinson 1958) die Methode der transvenösen Schrittmacherimplantation wieder aufgegriffen, die seit Marmorstein viele Jahre unberücksichtigt geblieben war.

1960 implantierten Chardack und Greatbatch einem Patienten mit AV-Block den ersten **volltransistorisierten**, durch Zink-Quecksilber-Batterien betriebenen Schrittmacher, der in die Subkutis der Bauchdecke implantiert wurde und bei der die stromableitenden Sonden auf das Herz aufgenäht wurden (Chardack u. Greatbatch 1960). Damit legten sie den Grundstein für die Entwicklung der

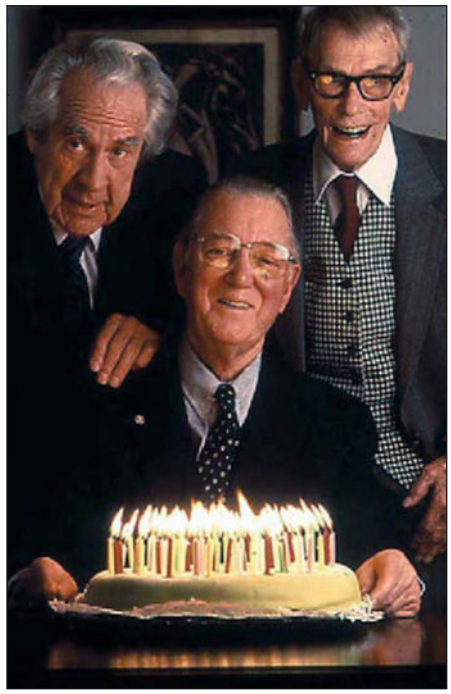


Abb. 1.25. 1995 feierte Arne Larsson, der erste Schrittmacherpatient (Mitte) seinen 80. Geburtstag mit Åke Senning, Chirurg (links) und Rune Elmquist, Physiker (rechts)

modernen Schrittmachertherapie. Am 6. Oktober 1961 wurde in Düsseldorf durch Sykosch und Effert erstmals ein **Chardack-Greatbatch-Pacemaker** bei einem 19-jährigen Patienten mit traumatischem AV-Block III. Grades und Adams-Stokes-Anfällen implantiert.

Zeitgleich wurde in Deutschland durch Sunder-Plassmann eine komplette Schrittmachereinheit implantiert (Sunder-Plassmann 1962).

Im Jahre 1963 berichteten Nathan und Center (Nathan et al. 1963a, b) über den ersten implantierten **vorhofsynchronen ventrikelstimulierenden Herzschrittmacher** (VAT), der atriale Reize wahrnahm und die Kammer depolarisierte. Mit diesem VAT-Schrittmacher wurde erstmals die Synchronisation von Vorhof und Ventrikel verwirklicht.

Lagergreen und Johannson sowie Siddons und Davies kombinierten 1963 den transvenösen Zugang mit einem **subkutan gelegenen batteriebetriebenen Impulsgeber**, bei dem eine Thorakotomie überflüssig wurde.

Schließlich lösten ab 1963 die noch heute verwendeten ventrikulären Demandschrittmacher (VVI) (Sykosch et al. 1963) die bis dahin vorwiegend verwendeten vorhofsynchronen Impulsgeber ab (Castellanos et al. 1964). 1969 wurde von Berkovits et al. (1969) der sog. **bifokale Schrittmacher** beschrieben.

Im gleichen Jahr wurde mit der Einführung der **His-Bündel-Elektrographie** durch Scherlag et al. (1969) ein

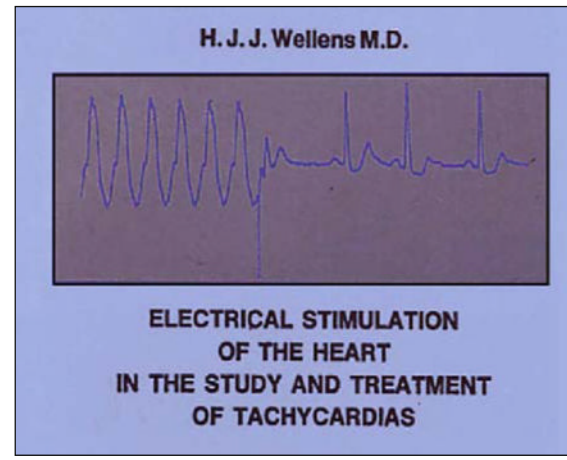


Abb. 1.26. Prinzip der antitachykarden Stimulation durch zeitgerechte Depolarisation der »erregbaren Lücke« der pathologischen Kreiserregung

entscheidender Entwicklungsschritt für die Diagnostik und Therapie verwirklicht.

1978 führte Funke den ersten DDD-Schrittmacher ein, der sowohl im Vorhof als auch in der Kammer Eigenaktionen wahrnahm und auch dort stimulieren konnte, nachdem Irnich 1975 die Idee eines AV-universellen DDD-Schrittmachers entwickelt hatte (Irnich 1975).

Das Prinzip der antitachykarden Stimulation ist auf der Umschlagseite der Habilitationsschrift (»Thesis«) von H.J.J. Wellens (1971) wiedergegeben: Eine ventrikuläre Tachykardie wird durch eine zeitgerecht einfallenden elektrischen Impuls beendet (Unterbrechung einer zugrunde liegenden Kreiserregung), anschließend besteht (wieder) Sinusrhythmus (Abb. 1.26).

1.3 Kardioversion/Defibrillation

Die Kardioversion/Defibrillation stellt eine wichtige Alternative, aber auch eine Ergänzung der medikamentösen Therapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen dar.

Als Kardioversion bezeichnet man die elektrische Unterbrechung tachykarder Rhythmusstörungen durch einen transthorakal applizierten Gleichstromstoß. Im Fall der Coupierung von Vorhofflimmern bzw. Kammerflimmern spricht man von Defibrillation (Lüderitz 1983, Steinbeck 1991).

Seit den Publikationen von Lown et al. aus dem Jahre 1962, in der er über seine experimentellen Erfahrungen und klinischen Anwendungen von Wechselstomschocks (AC) bzw. Gleichstromschocks (DC) zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus berichtete, wird das Verfahren der Kardioversion/Defibrillation weltweit klinisch angewandt.

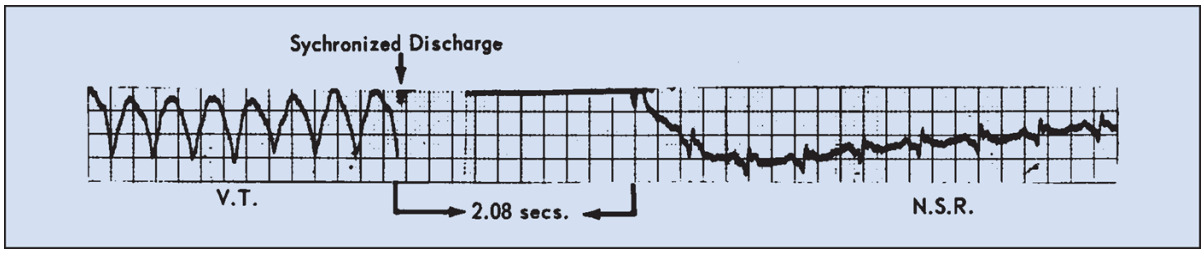


Abb. 1.27. Kardioversion bei einem Patienten mit einer ventrikulären Tachykardie (*V.T.*). Nach einer Kondensatorenentladung von 100 Ws stellt sich nach einer asystolischen Pause von 2,08 s wieder ein normaler Sinusrhythmus (*N.S.R*) ein. (Originalregistrierung Lown et al. 1962)

Der erste Einsatz erfolgte bei einem 59-jährigen Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, der zuvor mit verschiedenen antiarrhythmischen Substanzen erfolglos behandelt worden war; durch Lown wurde erfolgreich eine mehrmalige Anwendung eines Wechselstromschocks (AC) mit 250 V, kombiniert mit einer intravenösen Anästhesie, durchgeführt.

Durch tierexperimentelle Untersuchungen mit Anwendung von Gleichstromschocks (DC) konnte die erfolgreiche Wiederherstellung der Schrittmacherfunktion des Sinusknotens bestätigt werden.

Da Lown die Gefahr erkannte, dass es durch einen Stromstoß in der Phase der Kammerrepolarisation zur Auslösung von Kammerflimmern kommen kann, entwickelte er einen Defibrillator, der von der R-Zacke des Oberflächen-EKG getriggert war und dadurch die Entladung während der vulnerablen Phase der Herzaktion verhinderte (Abb. 1.27; Lown 1962).

Als Indikation zur Kardioversion/Defibrillation, deren Wirkungsmechanismus nach Untersuchungen von Antoni (Antoni 1972a, b) auf eine synchrone Depolarisation aller zum Zeitpunkt der Kardioversion/Defibrillation nichtrefraktären Myokardbezirke zurückgeführt wird, kommen Formen der frequenten ektopen Reizbildung wie supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie sowie Vorhofflimmern und Kammerflimmern in Frage.

Lown und seine Arbeitsgruppe hatten auch die Kardioversion bei Vorhofflimmern als erste beschrieben (Abb. 1.28).

Die Meilensteine in der Entwicklung des heute »ICD« (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) genannten Therapieprinzips sind in Tab. 1.5 wiedergegeben (Abb. 1.29).

Die transvenöse Radiofrequenzablation stellt bei symptomatischen Patienten mit AV-Knoten-Reentrytachykardien oder atrioventrikulären Reentrytachykardien – vor allem dem WPW-Syndrom (▶ Kap. 7.3.4) – ein kurativ es Verfahren dar und hat sich aufgrund der hohen Erfolgs- und niedrigen Komplikationsraten als Therapieoption der ersten Wahl etabliert. Die Radiofrequenzablation kann weiterhin bei Patienten mit Vorhofflattern und bei Patienten

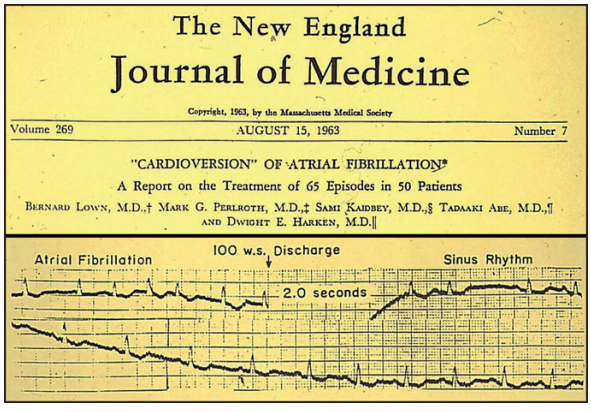

The New England
Journal of Medicine
Copyright, 1963, by the Massachusetts Medical Society
Volume 269 AUGUST 15, 1963 Number 7
"CARDIOVERSION" OF ATRIAL FIBRILLATION*
A Report on the Treatment of 65 Episodes in 50 Patients
Bernard Lown, M.D.,† Mark G. Perlroth, M.D.,‡ Sami Kaidbey, M.D.,§ Tadaaki Abe, M.D.,¶ and Dwight E. Harken, M.D.‖
Atrial Fibrillation
100 w.s. Discharge
Sinus Rhythm
2.0 seconds

Abb. 1.28. Erstbeschreibung der Kardioversion von Vorhofflimmern mittels Elektroschock (100 Wattsekunden) durch Bernard Lown u. Mitarb. 1963: Vorhofflimmern (»Atrial Fibrillation«), 2 Sekunden nach der Kondensatorentladung stellt sich (wieder) Sinusrhythmus ein

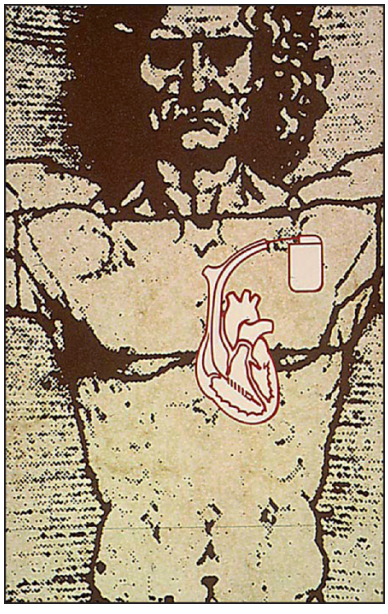


Abb. 1.29. In das berühmte Bild von Leonardo da Vinci inkorporiertes, d. h. pektoral implantiertes ICD-System, Elektrode im rechten Ventrikel und Generator in sog. »Active-can«-Technologie; Metallumhüllung der Batterie fungiert als Anode, die Elektrodenspitze als Kathode

Tab. 1.5. Meilensteine in der Entwicklung des ICD

Jahr	Ereignis
1899	Konzept der Defibrillation (Prevost und Batelli)
1933	Tierexperimentelle Defibrillation (Hooker)
1956	Transthorakale Defibrillation mit Wechselstrom am offenen Herzen (Zoll)
1961	»Reanimationsblock« (Bouvrain und Zacouto)
1962	Transthorakale Defibrillation mit Gleichstrom (Lown)
1969	Erstes experimentelles Modell eines implantierbaren automatischen Defibrillators (Mirowski/Schuder)
1980	Erste Implantation beim Menschen (Mirowski)
1982	Zusätzliche Kardioversion (AID-B, AID-BR)
1987	Transvenöses 3-Elektroden-Defibrillator-System
1988	Erstes programmierbares Gerät (Ventak P)
1989	Erstes multiprogrammierbares System (PCD)
1993	Erster subpektoraler Defibrillator (PCD Jewel)
1995	Erster 2-Kammer-ICD (Defender)
1996	Erstimplantation eines atrialen Defibrillators (Metrix)
1997	Erstimplantation eines kombinierten atrialen-ventrikulären Defibrillators (Medtronic 7250)
2002	ICD mit kabelloser Telemetrieüberwachung (Belos)
2004	ICD mit Überwachung des Flüssigkeitsstatus in der Lunge (InSync Sentry, OptiVol)

mit ektopen atrialen Tachykardien als kuratives Verfahren angewendet werden. Während die kurative transvenöse Katheterablation bei Vorhofflimmern teilweise noch Gegenstand klinisch-wissenschaftlicher Forschung ist, kommen palliative Verfahren wie die AV-Knoten-Modulation oder AV-Knoten-Ablation bei symptomatischen Patienten mit medikamentös therapiefraktärem tachyarrhythmischen Vorhofflimmern routinemäßig in Betracht.

Die intraatriale Defibrillation ist eine sichere und effektive Methode zur Akutterminierung von Vorhofflimmern, insbesondere nach erfolgloser externer Kardioversion. Die Elektrotherapie mit dem implantierbaren atrialen Defibrillator (Metrix) stellt bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit symptomatischen, lang anhaltenden und medikamentös therapierefraktären Vorhofflimmerepisoden eine mögliche Alternative dar. Dieses innovative Behandlungskonzept befindet sich weiterhin in klinischer Erprobung. Allgemein hat sich diese solitäre Therapieform, ungeachtet ihres heuristischen Wertes, nicht durchgesetzt, u. a. wegen mangelnder Patienten-Akzeptanz.

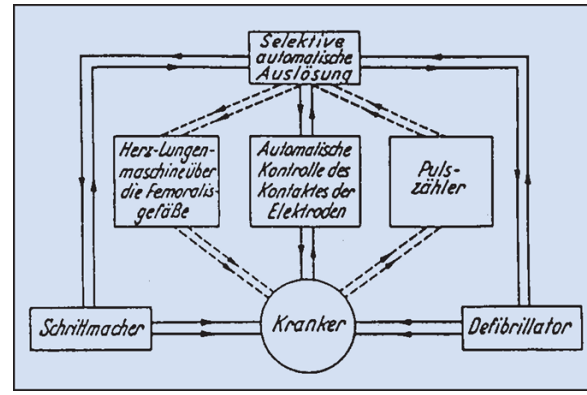


Abb. 1.30. Schematische Anordnung des Herzreanimationsblocks. *Mitte unten*: der Kranke; über Elektroden ist er mit dem »Herzüberwacher« (*Mitte oben*) verbunden, der den Kreislaufstillstand analysiert und automatisch einschreitet bei Kammerstillstand durch Schrittmacher (*links unten*), bei Kammerflimmern durch Defibrillator (*rechts unten*). *Mitte rechts*: hämodynamische (Puls-) Kontrolle der Effektivität der Maßnahmen. Sind die genannten Maßnahmen nicht ausreichend, um das Herz selbständig in Gang zu halten, erfolgt elektrische Dauerstimulierung über intrakardiale Elektroden bzw. hämodynamische Unterstützung des Kreislaufs durch die Herz-Lungen-Maschine (*Mitte links*). (Nach Hoffmann u. Zacouto 1961)

An der Universitätsklinik Bonn war am 3.4.1996 erstmals in Deutschland ein atriales Defibrillationssystem (Metrix 3000, Firma InControl) bei einer 64-jährigen Patientin mit symptomatischem, medikamentös therapierefraktärem Vorhofflimmern erfolgreich angewendet worden.

Auf Ventrikelebene erfolgt die Radiofrequenzkatheterablation noch nicht als Regelmaßnahme. Als Indikation gelten sog. idiopathische Kammertachykardien sowie unaufhörliche, maligne (»incessant«) Ventrikeltachykardien (▶ Kap. 7.4). Die antiarrhythmische Kardiochirurgie ist angesichts dieser Fortentwicklung mehr und mehr in den Hintergrund getreten.

Die elektrische Akuttherapie von Vorhofflimmern kann entweder durch externe oder interne Kardioversion erfolgen. Die bisherigen Erfahrungen mit der intraatrialen Defibrillation zeigen, dass diese Methode ein sicheres und wirksames Verfahren zur Terminierung von Vorhofflimmern darstellt und insbesondere bei solchen Patienten eingesetzt werden kann, die durch externe Elektroschockanwendung nicht in einen Sinusrhythmus überführt werden konnten (Jung u. Lüderitz 1997).

Implantierbarer Defibrillator

Nach mehrjährigen Tierversuchen zur Behandlung eines durch Kammerstillstand oder Kammerflimmern verursachten Kreislaufstillstandes veröffentlichten im Jahr 1961 Bouvrain und Zacouto (Bouvrain u. Zacouto 1961) die von ihnen als **»Reanimationsblock«** (Hoffmann u. Zacouto 1961) bezeichnete Gerätekombination aus »Herzüberwacher«, Defibrillator und Schrittmacher (Abb. 1.30).

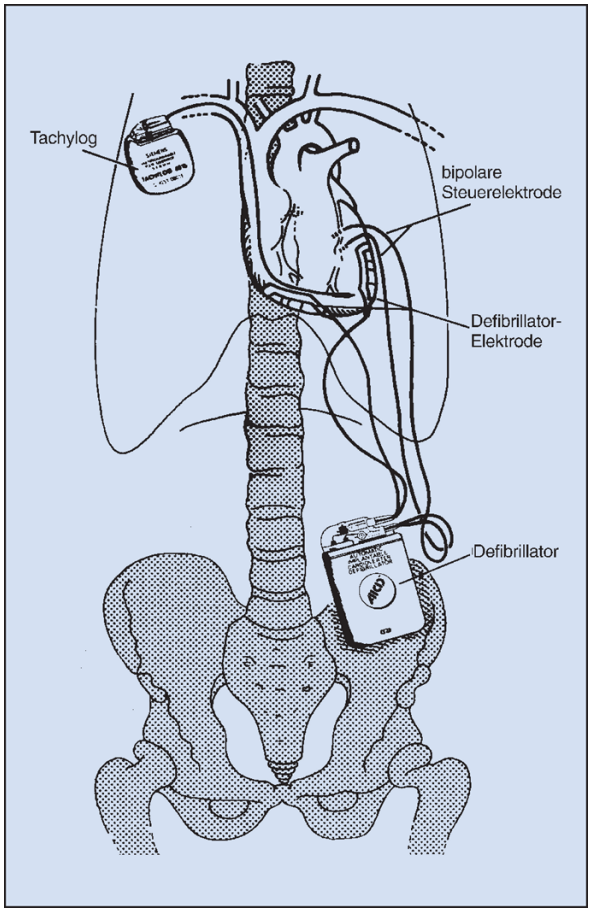


Abb. 1.31. Kombinierte Implantation von antitachykarden Aggregaten: antitachykarder Schrittmacher (Tachylog) mit transvernös intrakardialer rechtsventrikulärer Sondenlage sowie automatischer, implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (AICD) mit 2 extrakardial applizierten Flächenelektroden nebst bipolarer Steuerelektrode. (Nach Lüderitz et al. 1986)

Neu an diesem Aufbau war die Kombination der einzelnen Geräte miteinander sowie ihr automatischer Einsatz je nach Ursache des Kreislaufstillstandes.

Während implantierbare Schrittmacher bereits seit Ende der 50er-Jahre zur Verfügung standen, dauerte es noch 2 Jahrzehnte, bis auch implantierbare Defibrillatoren zum Routineeinsatz gelangten.

Das im wesentlichen von Mirowski entwickelte **AICD-System** (Mirowski 1970, 1972, 1978), das aus einem in die Bauchwand zu implantierenden Aggregat sowie einem Elektrodensystem zur Arrhythmieerkennung und zur Abgabe des Defibrillations- oder Kardioversionsschocks besteht (Abb. 1.31), ist indiziert bei vital gefährdeten Patienten, bei denen medikamentös refraktäre Kammertachykardien oder Kammerflimmern bestehen und bei denen ein antiarrhythmisch-kardiochirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt.

Erstmals wurde 1980 der von Mirowski et al. nach 10-jähriger Entwicklungsarbeit und tierexperimenteller Testung entwickelte automatische, implantierbare Kardioverter/Defibrillator (AICD) implantiert.

Ein wichtiger Entwicklungsschritt in der Elektrotherapie tachykarder Rhythmusstörungen stellt die von der eigenen Arbeitsgruppe beschriebene, kombinierte Anwendung von antitachykarder Stimulation und automatischer Kardioversion/Defibrillation dar (Abb. 1.31); für den Einsatz bei ventrikulären Tachykardien liegen zahlreiche Erfahrungsberichte vor (Lüderitz et al. 1986; Manz et al. 1985, 1986). Die modernen ICD-Systeme vereinen die antibradykarde, antitachykarde und antifibrillatorische Option in einem Gerät (S. 290/291).

Die **biventrikuläre Stimulation** (»cardiac resynchronization therapy«, CRT) geht u. a. auf Arbeiten von Befeler und Castellanos (1978/79) sowie De Teresa (1983) zurück

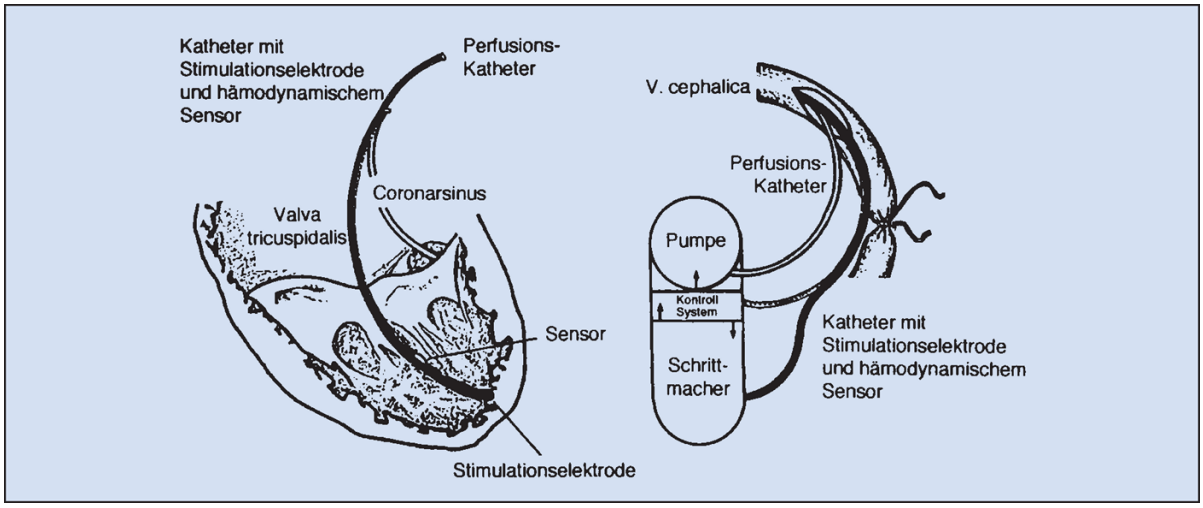


Abb. 1.32. Automatischer implantierbarer pharmakologischer Defibrillator (AIPhD). (Nach Cammilli)

Tab. 1.6. Elektrische Stimulation bei Herzinsuffizienz

1978/79	Befeler B., Castellanos A.	Programmed simultaneous biventricular stimulation
1983	De Teresa E.	Changing the sequence of ventricular activation
1990	Hochleitner M.	Dual chamber pacing in drug resistant idiopathic dilated cardiomyopathy
1992	Brecker S.J.D.	DDD pacing with short AV delay in dilated cardiomyopathy
1994	Cazeau S., Mugica J.	Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy
1999	Auricchio A.	Pacing parameters for congestive heart failure
2000	Kerwin W.F.	Contractile synchrony in dilated cardiomyopathy
2000	Bakker P.	Biventricular pacing in end-stage congestive heart failure

(Tab. 1.6). Die CRT wird als CRT-P mit Stimulationsoption (P = Pacing) oder CRT-D mit Defibrillationsmöglichkeit (D = Defibrillation) eingesetzt. Die Differenzialindikation richtet sich nach der individuellen Situation des jeweiligen Patienten.

Eine weitere Neuerung auf dem Gebiet der Elektrotherapie von Herzrhythmusstörungen stellt der implantierbare atrioventrikuläre Defibrillator (Modell 7250, Medtronic Inc.) dar, der am 10.1.1997 an der Universitätsklinik Bonn bei einer 61-jährigen Patientin weltweit zum ersten Mal erfolgreich angewendet wurde. Der entscheidende Fortschritt des neuen Elektroschocksystems besteht darin, dass es zwei Therapieprinzipien in einem Gerät vereint, indem es vollautomatisch Vorhof- und Kammersignale detektiert und in beiden Herzkammern elektrische Therapien zur Termination der Herzrhythmusstörung abgibt (Jung u. Lüderitz 1997).

Der Einsatz des implantierbaren Kardioverter/Defibrillators (ICD) darf insgesamt als ein wesentlicher Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit lebenbedrohlichen Kammertachykardien angesehen werden.

Noch im experimentellen Stadium befindet sich der **automatische implantierbare pharmakologische Defibrillator** (AIPhD) nach Cammilli et al. (1990, 1991), bei dem es sich um eine Kombination von Elektro- und Pharmakotherapie handelt (Abb. 1.32). Er stellt eine Alternative in der Behandlung therapierefraktärer Kammertachykardien dar, sofern er durch weitere ausführliche Untersuchungen und Entwicklungsarbeiten zur Anwendungsreife gebracht werden kann.

Ein Ende der dramatischen Schrittmacherentwicklung, die sich in den letzten Jahren mit zunehmender Geschwindigkeit vollzog, ist noch nicht abzusehen – eine Entwicklung, der man sich durchaus erinnern sollte, auch angesichts der mehr als 500.000 in Deutschland lebenden Schrittmacherpatienten (Irnich et al. 1996).

Literatur

Abildgaard PC (1775) Tentamina electrica animalibus instituta. Societatis Medicae Havniensis Collectanea 2:157

Adams R (1827) Cases of diseases of the heart, accompanied with pathological observations. Dublin Hosp Rep 4:353–453

Aldini G (1804) Essai théorique et expérimental sur le galvanisme, avec une série d'expériences faites en présence des commissaires de l'Institut National de France, et en divers amphitéâtres de Londres. Fournier, Paris

Anderson JL, Stewart JR, Perry AB et al. (1981) Oral flecainide acetate for the treatment of ventricular arrhythmias. N Engl J Med 305:473

Antoni H (1972 a) Physiologische Grundlagen bei der Erzeugung und Unterbrechung von Vorhof- und Kammerflimmern des Herzens durch elektrischen Strom. Herz/Kreisl 4:342

Antoni H (1972 b) Physiologische Grundlagen der Elektrostimulation und der Elektrokonversion des Herzens. Intensivmedizin 9:166

Aschoff L, Tawara S (1906) Die heutige Lehre von den pathologisch anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Kritische Bemerkungen aufgrund eigener Untersuchungen. Fischer, Jena

Bachmann G (1916) The inter-auricular time interval. Am J Phydiol 41:309–310

Bajusz E, Selye H (1959) Conditioning factors for cardiac necroses. Trans NY Acad Sci 21:659–667

Bajusz E, Selye H (1960) The chemical prevention of cardiac necroses following occlusion of coronary vessels. Can Med Assoc J 82:212–213

Beck CS, Pritchard WH, Feil HS (1947) Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. J Am Med Assoc 135:985–986

Berkovits BV, Castellanos A jr, Lemberg L (1969) Bifocal demand pacing. Circulation [Suppl] 40:III-44

Bichat MFX (1800) Recherches physiologiques sur la vie et la mort. Brosson, Gabon & Cie, Paris

Bigger JT Jr., Hoffman BF (1990) Antiarrhythmic drugs. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 8th edn. Pergamon Press, New York, pp 840–873

Black JW, Stephenson JS (1962) Pharmacology of a new adrenergic Beta-receptor-blocking compound (Nethalide). Lancet II:311–314

Borggrefe M, Budde T, Podczeck A, Breithardt G (1987) High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. J Am Coll Cardiol 10:576–582

Bouvrain Y, Zacouto F (1961) L'entrainement electrosystolique de coeur. Utilisation medicale. Presse Med 69:525–528

Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. (2007) HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendation for personnel, policy, procedures and follow-up. Europace. 9:335–379

Callaghan JC, Bigelow WG (1951) An electrical artificial pacemaker for standstill of the heart. Ann Surg 134:8–17

Cammilli L, Alcidi L, Grassi G, Melissano G, Massimo C, Montesi G, Menegazzo G, Silvestri V, Mugelli A (1990) Automatic implantable pharmacological defibrillator (AIPhD). Preliminary investigations in animals. New Trends Arrhyth 6:1131–1140

Cammilli L, Feruglio GA (1981) Breve cronistoria della cardiostimulazione elettrica date, uomini e fatti da ricordare. Publicazione Distribuita in Occasione del Secondo Simposio Europeo di Cardiostimolazione. Firenze, 3–6 Maggio 1981

Cammilli L, Mugelli A, Grassi G, Alcidi L, Melissano G, Menegazza G, Silvestro V (1991) Implantable pharmacological defibrillator (AIPhD): Preliminary investigations in animals. PACE 14:381–386

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators (1989) Preliminary Report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 321:406–412

Carmeliet E, Janssen PA, Marsboom R, Nueten JM van, Xhonneux R (1978) Antiarrhythmic, electrophysiologic and haemodynamic effects of Lorcainide. Arch Int Pharmacodyn Ther 231:104–130

Castellanos A jr, Lemberg L, Berkovitz BV (1964) The «demand« cardiac pacemaker: A new instrument for the treatment of a – v conduction disturbances. Proceedings of the Inter-Am. Coll. of Cardiol. Meeting, Montreal

Chardack WM, Gage AA, Greathbatch W (1960) A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. Surgery 48:643–654

Charlier R, Delaunois G, Bauthier J, Deltour G (1969) Recherches dans le séries des benzofurannes. XL. Propriétés antiarrhythmiques de l'amiodarone. Cardiologia 54:83–89

Charlier R, Deltour G, Tondeur R, Binon F (1962) Recherches dans la serie des benzofurannes. VII. Etude pharmacologique preliminaire du butyl-2(diiodo-3',5' b-N-diethylaminoethoxy-4' benzoyl)-3 benzofurannes. Arch Int Pharmacodyn 139:255–264

Chew CYC, Colett J, Singh BN (1979) Mexiletine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in arrhythmias. Drugs 17:161–181

Cooper JK (1986) Electrocardiography 100 years ago. Origins, pioneers and contributors. N Engl Med 315:461

Cremer M (1906) Über die direkte Ableitung der Aktionsströme des menschlichen Herzens vom Ösophagus und über das EKG des Fötus. MMW 53:811–813

Danilo P (1979) Tocainide. Am Heart J 97:259–262

Duchenne de Boulogne GBA (1872) De l'ectrisation localisée et de son application à la pathologie et à la thérapeutique par courants induits et par courants galvaniques interrompus et continus. Baillière. Paris

Duff JH, Roden DM, Maffucci RJ et al. (1981) Suppression of resistant ventricular arrhythmias by twice daily dosing with flecainide. Am J Cardiol 48:1133

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. and the CAST investigators (1991) Mortality and morbidity in patients receiving Encainid, Flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). Baseline preditors of highest mortality. N Engl J Med 324:781–788

Effert S (1981) Die Entwicklung der Elektrotherapie des Herzens aus historischer Sicht. In: Lüderitz B (Hrsg) Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Pathophysiologie – Klinik – Therapie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 337–343

Einthoven W (1895) Über die Form des menschlichen Elektrokardiogramms. Pflügers Arch Ges Physiol 60:101

Einthoven W (1903) Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurteilung der Anwendung des Kapillar-Elektrometers in der Physiologie. Pflügers Arch Ges Physiol 99:472

Einthoven W (1903) Ein neues Galvanometer. Ann Phys 12:1059–1071

Elmquist R, Senning A (1960) An implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN (ed) Medical electronics. 2. Int Conf Paris 1959. London

Fleckenstein A (1964) Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontraktilität und Tonus des Myokards. Verh Dtsch Ges Inn Med 70:81–99

Frank E (1956) An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. Circulation 13:737–749

Frey W (1918) Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berl Klin Wochenschr 55:417–419, 450–452

Fuchs T (1992) Die Mechanisierung des Herzens. Suhrkamp, Frankfurt

Furman S (1958) Natural history of cardiac pacing. In: Pérez Gómez F (ed) Cardiac pacing, Electrophysiology. Tachyarrhythmias. Editorial Grouz, Madrid

Furman S, Robinson G (1958) The use of an intercardiac pacemaker in the correction of total heart block. Surg Forum 9:245–248

Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G (1982) Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system: A therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia. N Engl J Med 306:194–200

Galvani L (1791) De viribus electricitatis in motu musculari commentarius. Bologna Inst Sci

Gibson JK, Somani P, Bassett AL (1978) Electrophysiologic effects of encainide (MJ 9067) on canine Purkinje fibres. Eur J Pharmacol 52:161–169

Giraud G, Puech P, Latour H, Hertault E (1960) Variations de potentiel liées à l'activité du systéme auriculoventriculaire chez l'homme (enregistrement électrocardiographique endocavitaire). Arch Mal Coeur 53:757–776

Goldberger E (1942) A simple, indifferent, electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented unipolar, extremity leads. Am Heart J 23:483–492

Gross F (ed) (1977) Antihypertensive agents. Springer, Berlin Heidelberg New York (Handbook of experimental pharmacology, vol 39)

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 339:659–666

Hammill SC (1985) New antiarrhythmic agents: Part V – Propafenone for the treatment of supraventricular and ventricular rhythm disturbances. Prac Cardiol 11:75–90

Hapke HJ, Sterner W (1969) Pharmakologische und toxikologische Untersuchungen zur Wirkungscharakterisierung von Etafenon. Arzneimittelforschung 19:1664–1672

Harris AS, Kokernot RH (1950) Effects of diphenylhydantoin sodium (dilantin sodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. Am J Physiol 163:505–516

Harvey W (1970) Anatomical studies on the motion of the heart and blood (Translation: Leake CD). Thomas, Springfield

Hirsch A (Hrsg) (1929) Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker, 3. Aufl, Bd. IV. Urban & Schwarzenberg, München Berlin

His W (1933) Zur Geschichte des Atrioventrikularbündels nebst Bemerkungen über die embryonale Herztätigkeit. Klin Wochenschr 12:569–574

His W (1893) Die Tätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arb Med Klin 14–49

Hodges M, Haugland JM, Granrud GJ, Asinger RW, Mikell FL, Krejci J (1982) Suppression of ventricular ectopic depolarizations by flecainide acetate, a new antiarrhythmic agent. Circulation 65:879–885

Hoffa M, Ludwig C (1850) Einige neue Versuche über Herzbewegung. Z Rationelle Med 9:107–144

Hoffmann T, Zacouto F (1961) Über den Mechanismus des Herzstillstandes und seine Beseitigung durch kontrollierte elektrische Stimulierung. Langenbecks Archiv und Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 298:762–765

Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M et al. (2009) Effect of Dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 360:668–78

Hudak JM, Banitt EH, Schmid JR (1984) Discovery and development of flecainide. Am J Cardiol 53:17 B–20 B

Hyman AS (1932) Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. II. Experimental use of an artificial pacemaker. Arch Int Med 50:283–305

Irnich W, Batz L (1996) Jahresbericht 1995 des Deutschen Zentralregisters Herzschrittmacher. Herzschrittmacher 16:236–244 (Suppl 12/96)

Irnich W, DeBakker JMT (1975) Konzept eines Optimal-Schrittmachers. Biomed Techn 20:89–90 (Ergänzungsband)

Jackman WM, Wang X, Friday KJ et al. (1991) Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. N Engl J Med 324:1605–1611

James TN (1961) Morphology of the human atrioventricular node, with remarks pertinent to its electrophysiology. Am Heart J 62:756–771

Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA (1978) Recurrent sustained ventricular tachycardia. Circulation 57:431–440

Jung W, Lüderitz B (1997) Implantation of an arrhythmia management system for patients with ventricular and supraventricular tachyarrhythmias. Lancet 349:853–854

Katz MJ, Meyer CE, El-Etr A, Sloodi SJ (1963) Clinical evaluation of a new antiarrhythmic agent, SC-7031. Cur Ther Res Clin Exp 5:343–350

Kaufmann AJ, Olson CB (1968) Temporal relation between long-lasting aftercontractions and action potentials in cat papillary muscles. Science 161:293–295

Keith A, Flack M (1907) The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. J Anat Physiol 41:172–189

Kleinsorge H (1959) Klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin bei Herzrhythmusstörungen, insbesondere der Extrasystolie. Med Klin 10:409–416

Kleinsorge H (1990) Zur Geschichte der Antiarrhythmika – unter besonderer Berücksichtigung von Ajmalin. In: Lüderitz B (Hrsg) Arrhythmiebehandlung und Hämodynamik. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 12–23

Kuck K-H, Schlüter M (1991) Die kurative Behandlung mit Hochfrequenzstrom. Dtsch Ärztebl. 88/43:B.–2408

Lagergreen H, Johannson L (1963) Intracardiac stimulation for complete heart block. Acta Chir Scand 125:562–566

Lau CP, Tse HF, Lee K, Lok NS, Ho DWS, Soffer M, Camm AJ (1996) Initial clinical experience of an human implantable atrial defibrillator. PACE 19:625

Löfgren N (1948) Studies on local anesthetic Xylocain, a new synthetic drug. Haeggstroms, Stockholm

Lown B, Amarasingham R, Neumann J (1962) New method for terminating cardiac arrythmias. Use of synchronized capacitor discharge. JAMA 182:548

Lüderitz B (1983) Präoperative Schrittmacherversorgung. Dtsch Med Wochenschr 108:1733

Lüderitz B (1986 a) Historische Entwicklung des Herzschrittmachers. Z Kardiol 75:57

Lüderitz B (1993) Geschichte der Herzrhythmusstörungen – Von der antiken Pulslehre zum implantierbaren Defibrillator. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

Lüderitz B (1996) A Historical Perspective on Arrhythmia Therapies. In: Saksena S, Lüderitz B (eds) Interventional electrophysiology. A Textbook, 2nd edn. Futura Publ. Armonk/NY

Lüderitz B, Naumann d'Alnoncourt, Steinbeck G, Beyer J (1982) Therapeutic pacing in tachyarrhythmias by implanted pacemakers. PACE 5:366–371

Mahaim I (1947) Kent fibers and the av paraspecific conduction through the upper connection of the bundle of His-Tawara. Am Heart J 33:651

Maisch B (1983) Moderne Herzschrittmachertherapie. Teil 1: Entwicklungsstand. Herz Gefäße 3:499–516

Manz M, Gerckens U, Funke HD, Kirchhoff PG, Lüderitz B (1986) Combination of antitachycardia pacemaker and automatic implantable cardioverter/defibrillator for ventricular tachycardia. PACE 9:676

Manz M, Lüderitz B (1985) Herzrhythmusstörungen: Arrhythmieerfassung und -quantifizierung. Inn Med 12:220

Mautz FR (1936) Reduction of cardiac irritability by the epicardial and systemic administration of drugs as a protection in cardiac surgery. J Thor Surg 5:612–628

Merritt HH, Putnam TJ (1938) Sodium diphenyl hydantoinate in treatment of convulsive disorders. J Am Med Assoc 111:1068–1073

Mirowski M, Mower MM, Langer A et al. (1978) A chronically implanted system for automatic defibrillation in conscious dogs. Experimental model for treatment of sudden death from ventricular fibrillation. Circulation 58:90–94

Mirowski M, Mower MM, Staeven WS, Denniston RH, Mendelhoff AI (1972) The development of the transvenous automatic defibrillator. Arch Intern Med 129:773–779

Mirowski M, Mower MM, Staeven WS, Tabatznik B, Mendelhoff AI (1970) Standby automatic defibrillator: an approach to prevention of sudden coronary death. Arch Intern Med 126:158–161

Mirowski M, Reid PR, Mower MM et al. (1980) Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillation in human beings. N Engl J Med 303:322

Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML (1980) Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med 303:322–324

Mokler CM, Armann CG van (1962) Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, t-diisopropylamio-phenyl-(2-pyridyl)-butyramide (SC-7031). J Pharmacol Exp Ther 136:114–124

Mond HG, Sloman JG, Edwards RH (1982) History. The first pacemaker. PACE 5:278–282

Moran NC, Perkins ME (1958) Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of Isoproterenol. J Pharmacol Exp Ther 124:223–237

Morgagni GB (1761) De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Venedig

Nathan DA, Center S, Wu CY, Keller W (1963 a) An implantable synchronous pacemaker for the long-term correction of complete heart block. Circulation 27:682–685

Nathan DA, Center S, Wu CY, Keller W (1963 b) An implantable synchronous pacemaker for the long-term correction of complete heart block. Am J Cardiol 11:362–367

Nysten PH (1802) Nouvelles expériences galvaniques, faites sur les organes musculaires de l'homme et des animaux à sang rouge, dans lesquelles, en classant ces divers organes sous le rapport de la durée de leur excitabilité galvanique, on prouve que le coeur est celui qui conserve le plus longtemps cette propriété. An XI, Levrault, Paris

Paladino G (1876) Contribuzione all'anatomia, istologia e fisiologia del cuore. Movim Med Chir, Napoli

Powell CE, Slater IH (1958) Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analogue of isoproterenol. J Pharmacol 122:480–488

Prevost JL, Batelli F (1899) La mort par les courants électriques – courant alternatif à bas voltage. J Physiol Pathol Gen 1:399–412

Purkinje JE (1845) Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen. Arch Anat Physiol Wiss Med II/III:281–295

Rall TW, Schleifer LS (1990) Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 8th edn. Pergmon Press, New York, pp 436–462

Ringer S (1883) A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J Physiol 4:29–42

Ritchie JM, Greene NM (1990) Local Anesthetics. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 8th edn. Pergamon Press, New York, pp 311–331

Rosenbaum JB, Hansen D (1954) Simple cardiac pacemaker and defibrillator. J Am Med Assoc 155:1151

Rosenbaum MB, Chiale PA, Ryba D, Elizari MV (1974) Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. Am J Cardiol 34:215–223

Saksena S, Parsonnet V (1988) Implantation of a cardioverter defibrillator without thoractomy using a triple electrode system. J Am Med Assoc 259:69–72

Saunders W (1783) Beobachtungen über die vorzüglichen Heilkräfte der rothen peruanischen Rinde (dt. Übersetzung). Fritsch, Leipzig

Scheinman MM, Morady F, Hess D, Gonzales R (1982) Transvenous catheter technique for induction of damage to the atrioventricular junction in man. Am J Cardiol 49:1013

Schellong F, Heller S, Schwingel E (1937) Das Vektordiagramm, eine Untersuchungsmethode des Herzens, I. Mitteilung. Z Kreislaufforsch 29:497

Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato AN (1969) Catheter technique for recording His bundle activity in man. Circulation 39:13

Schiff M (1896) Beiträge zur Physiologie. Benda, Lausanne

Senac JB de (1749) Traité de la structure du coeur, de son action et de ses maladies, vol 2. Vincent, Paris

Siddiqui S, Siddiqui RH (1931) Chemical examination of the roots of Rauwolfia serpentina. Benth J Indian Chem Soc: 667–680

Siddons H, Davies JG (1963) A new technique for internal cardiac pacing. Lancet II:1204–1205

Singh BN, Vaughan Williams EM (1970) A third class of antiarrhythmic action. Effects on atrial and ventircular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle of MJ 1999 and AH 3474. Br J Pharmacol 39:675–687

Stahl GE (1714) Materia Medica; das ist, Zubereitung, Krafft und Würckung, deren sonderlich durch chemische Kunst erfundenen Arztneyen. Gerlach, Dresden

Starkenstein E (1930) Die Chinarinde und ihre Alkaloide. Zum 300jährigen Jubiläum ihrer Einführung in den Arzneischatz. Beitr Ärztl Fortb 9:37–52

Steinbeck G, Meinertz T, Andresen D et al. (1991) Empfehlungen zur Implantation von Defibrillatoren. Z Kardiol 80:475–477

Steiner F (1871) Über die Electropunctur des Herzens als Wiederbelebungsmittel in der Chloroformsyncope, zugleich eine Studie über Stichwunden des Herzens. Arch Klin Chir 12:741–790

Stoffella E (1807) Oppolzer's Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens und der Gefäße, Enke, Erlangen

Stokes W (1846) Observations on some cases of permanently slow pulse. Dublin Quart J Med Sci 2:73–85

Sunder-Plassmann P (1962) Pacemaker-Implantation bei totalem a. v.-Block. Thoraxchirurgie 10:220–221

Sykosch J, Effert S, Pulver KG, Zacouto F (1963) Zur Therapie mit elektrischem Schrittmacher. Ein implantierbarer, induktiv ausschaltberer elektrischer Schrittmacher. Elektromedizin 8:139–142

Toellner R (1986) Illustrierte Geschichte der Medizin. Dtsch Ausg, Bd 1, Bd 2, Bd 3 and Bd 6. Andreas & Andreas, Salzburg

Volavsek B (Hrsg) (1977) Marko Gerbec. Marcus Gerbezius 1658–1718. Syndroma Gerbezius-Morgagni-Adams-Stokes. Ljubljana

Waller AD (1887) A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. J Physiol (Lond) 8:229

Walshe WH (1862) A practical treatise on the diseases of the heart and great vessels, including the principles of physical diagnoses. Blanchard & Lea, Philadelphia

Wellens HJJ (1971) Electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardia. Kroese, Leiden

Wenckebach KF (1903) Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Engelmann, Leipzig

Wenckebach KF (1906) Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. Arch Anat Physiol (Physiol Abt):297–354

Wenckebach KF (1914) Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Engelmann, Leipzig Berlin

Wiedling S (1964) Xylocaine. The pharmacological basis of its clinical use, 2nd edn. Almqvist & Wiksell, Stockholm Göteborg Uppsala, pp 13–15

Willius FA, Keys TE (1942) Cardiac clinics. XCIV A remarkable early reference to the use of cinchona in cardiac arrhythmias. Proc Staff Meet Mayo Clin 17:294–296

Wilsons FN, Johnston FD, MacLeod AG, Barker PS (1993) Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode. Am Heart J 9:447–458

Zeiler RH, Gough WB, Sung R, El-Sherif N (1981) Electrophysiologic effects of propafenone on canine ischemic cardiac cells (abstract). Am J Cardiol 47:483

Ziemssen H von (1882) Studien über die Bewegungsvorgänge am menschlichen Herzen sowie über die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Herzens und des Nervus phrenicus, angestellt an dem freiliegenden Herzen der Catharina Serafin. Arch Klin Med 30:270–303

Zipes DP, Fischer J, King RM, Nicoll ADB, Jolly WW (1975) Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium. Am J Cardiol 36:37–44

Zipf K (1957) Zur Pharmakologie Blutdruck-wirksamer Rauwolfia-Alkaloide. Arzneimittelforschung 7:475–477

Zoll PM (1952) Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. N Engl J Med 247:768–771

Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR (1956) Termination of ventricular fibrillation by external applied electric countershock. N Engl J Med 254:727–732

Zoll PM, Paul MH, Linenthal AJ (1956a) The effects of external electric currents on the heart. Control for cardiac rhythm and induction and termination of cardiac arrhythmias. Circulation 14:745–756

Zwillinger L (1935) Über die Magnesiumwirkung auf das Herz. Klin Wochenschr 14:1429–1433

2 Kardiale Elektrophysiologie

J. Schrickel, B. Lüderitz

2.1 Die zelluläre Struktur des Herzens als elektrisch leitfähiges Gewebe – 26

2.2 Ruhemembranpotenzial, kardiale Konduktion und Determinanten der kardialen Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit – 27

2.3 Aktionspotenzial und Refraktärzeit des Kardiomyozyten – 28

2.4 Die molekulare Basis des Aktionspotenzials – 30

2.4.1 Natriumkanäle – 32

2.4.2 Kalziumkanäle – 34

2.4.3 Kaliumkanäle – 36

2.4.4 I_f: »Funny«- oder Schrittmacherströme – 39

2.4.5 Ionentransporter und Ionenpumpen – 39

2.4.6 Interzelluläre Ionenkanalverbindungen – Connexine und Connexone – 40

2.5 Die molekulare Grundlage der Aktivation und Inaktivierung des Herzens – 42

2.6 Mechanismen der Arrhythmieentstehung – 44

2.6.1 Bradykarde Rhythmusstörungen – 44

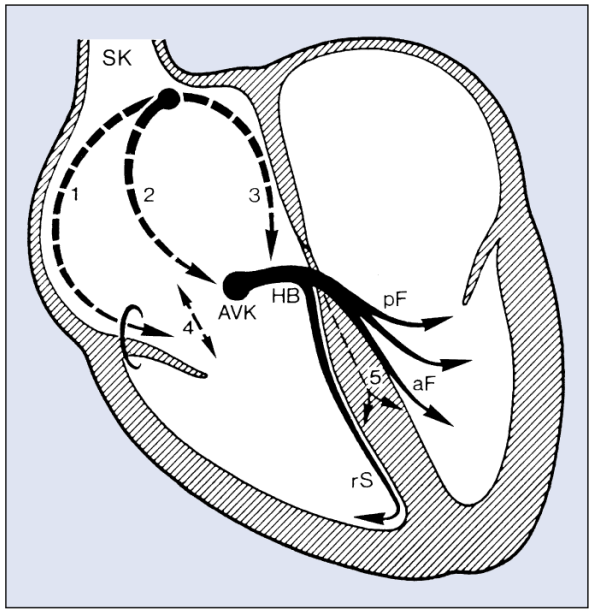
2.6.2 Tachykarde Rhythmusstörungen – 45

Literatur – 52

2.1 Die zelluläre Struktur des Herzens als elektrisch leitfähiges Gewebe

Das Myokard ist aus unterschiedlichen Zelltypen aufgebaut, die eine elektrisch leitfähige und kontraktile Funktionseinheit bilden. **Kardiomyozyten** sind hochgradig spezialisierte Zellen, die die elektrische Konduktivität und Kontraktilität des funktionellen kardialen Synzitiums gewährleisten. Obwohl sie mehr als 60% des strukturellen Volumens im Herzen beanspruchen, beträgt ihre Anzahl doch nur ca. 1/3 aller kardialen Zellen. Nicht-myozytäre Zellen werden in der Hauptsache durch **kardiale Fibroblasten** repräsentiert, die auch die extrazelluläre Matrix bilden. Diese besteht vor allem aus Kollagen vom Typ I und III und trägt zur strukturellen Integrität, aber auch zur gerichteten Erregungsleitung im Herzen bei. Andere Zelltypen sind Endothelzellen und glatte Muskelzellen der intramyokardialen Gefäße, neuronale autonome und vegetative Zellelemente sowie unter bestimmten Bedingungen inflammatorische Zellen.

Nicht kardiomyozytäre Elemente bilden mikro- und makroanatomische Barrieren für die elektrische Erregungsausbreitung, sowohl im Myokard, wo sie als arrhythmogenes Substrat fungieren können, als auch anatomisch im kardialen Zytoskelett auf Klappenebene. Dieses bildet die Leitstruktur, die die Vorhöfe von den Ventrikeln elektrisch isoliert und nur vom AV-Knoten durchbrochen wird, wodurch die physiologisch essenzielle Filterfunktion des AV-Knotens erklärbar ist (◘ Abb. 2.1).



◘ **Abb. 2.1.** Schematische Darstellung des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens. *SK* Sinusknoten, *AVK* Atrioventrikularknoten, *HB* His-Bündel, *rS* rechter Schenkel, *aF* anteriorer Faszikel, *pF* posteriorer Faszikel des linken Schenkels. *1* Thorel-Bündel, *2* Wenckebach-Bündel, *3* James-Bündel, *4* Kent- und Paladino-Fasern, *5* Mahaim-Fasern. (Nach Knieriem u. Mecking 1983)

Kardiale Myozyten sind eine Familie von Zellen, die unterschiedliche funktionelle Eigenschaften haben. So unterliegen **Schrittmacherzellen** im Sinus- und AV-Knoten einer spontanen Depolarisation und bilden somit die zelluläre Grundlage der autonomen elektrischen Aktivität des Herzens. Diese Zellen gehören zum spezifischen, kardialen Erregungsleitungssystem und exprimieren als solche ebenso wie die Zellen der Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern nahezu keine kontraktilen Elemente aus. Den Gegensatz dazu bilden die Kardiomyozyten des atrialen und ventrikulären Myokards mit Aktin- und Myosinfilamenten, die sich kalziumabhängig im Rahmen der elektrischen Depolarisation der Zelle kontrahieren und somit die Funktion des Herzen als muskuläre Pumpe gewährleisten.

Diese **kontraktilen Kardiomyozyten** haben einen Durchmesser von ca. 20 µm und eine Länge von ca. 100 µm. Die Länge/Durchmesser-Ratio der gesunden Herzmuskelzelle liegt somit bei ca. 1/5; hierunter ist eine ideale intrazelluläre elektrische Konduktion gewährleistet. Hyper- oder hypotrophe Kardiomyozyten, die von dieser Ratio relevant abweichen, weisen eine gestörte Erregungsausbreitung von Pol zu Pol auf. Da sie wie jede eukaryote Zelle von der Zellmembran, einer lipophilen Doppelmembranstruktur, umgeben sind, sind Kardiomyozyten per se elektrisch gegenüber der Umgebung isoliert. Dies ist essenziell notwendig zur Aufrechterhaltung des **Ruhemembranpotenzials**, das über aktive Ionentransportersysteme aufrechterhalten wird. **Kardiale Ionenkanäle** sind transmembranäre Proteine, die einen konduktiven Austausch zwischen dem intra- und extrazellulären Raum ermöglichen. Dadurch können Ionen und elektrische Ladung über die Membran fließen. Dies ermöglicht unter bestimmten Bedingungen die myozytäre Depolarisation und damit die kardiale Erregungsausbreitung. Der Stoffaustausch größerer Moleküle über diese Membran hingegen findet durch endo- und exozytotische Prozesse statt.

Die für die kardiomyozytäre Exzitation notwendigen Ionenkanäle und Ionenaustauschersysteme werden in den folgenden Kapiteln im Einzelnen behandelt. Eine Besonderheit der kardiomyozytären Funktionseinheit, insbesondere im Gegensatz zum auch elektrisch aktiven Skelettmuskel besteht im Vorhandensein eines Ionen- und somit Ladungsflusses zwischen einzelnen Kardiomyozyten. Dies wird durch eine direkte intrazelluläre Kopplung der Zellen über **Connexine** in den sog. »gap junctions« gewährleistet, die als Strukturen mit niedrigem Widerstand einen Ionenaustausch und Ladungsausgleich über benachbarten Zellmembranen ermöglichen. Im Gegensatz zu Skelettmuskelzellen verschmelzen mehrere Kardiomyozyten also nicht zu großen Myotuben (im Sinne eine wahren Synzitiums), sondern bilden als funktionell verbundene Einzelzellen ein elektrisch verbundenes Gewebe.

2.2 Ruhemembranpotenzial, kardiale Konduktion und Determinanten der kardialen Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit

Die Ionenkonzentration und der Ladungsgradient über die Zellmembran zeichnen für das Membranpotenzial des Kardiomyozyten verantwortlich. Diese transmembranären Ionen- und Ladungsgradienten werden durch verschiedene, ATP-abhängige Ionenpumpen und -austauscher aufrechterhalten. Diese führen zur **Akkumulation von Kalium** (ca. 150 mM) und **Depletion von Natrium** (<10 mM) in der Zelle. Darüber hinaus wird die für die elektromechanische Kopplung und Kontraktion wichtige intrazelluläre Kalziumkonzentration über diese Transportersysteme streng reguliert (10–200 nM). Die Energie verbrauchende, hauptsächlich für die Aufrechterhaltung dieses Gradienten verantwortliche Ionenpumpe ist die **Na^+-K^+-ATPase**, die neben anderen Ca^{2+}-, Na^+- und H^+-Pumpen den Hauptanteil an der Aufrechterhaltung des monovalenten Kationengradienten trägt.

Ionenkanäle sind demgegenüber passive, aber hochselektive Konduits für die Passage von Ionen über die Membran, die entlang von elektrischen und chemischen Gradienten erfolgt, welche durch die oben beschriebenen aktiven Ionenaustauschersysteme etabliert werden. Das Membranpotenzial für ungleich über einer biologischen Membran verteilte Ionen kann durch die **Nernst-Gleichung** berechnet werden:

$$Ex = RT/zF \times \ln[(C_{außen})/C_{innen}]$$

(R = Gaskonstante; T= Temperatur; F= Faraday Konstante; z= Valenz der Ionenspezies; C= Ionenkonzentration)

Bei einem intrazellulären K^+ von 150 mM und einem extrazellulären K^+ von 4 mM errechnet sich hieraus das typische kardiomyozytäre **Ruhemembranpotenzial für Kalium** von –90 mV. Bei diesem sog. **Nernst-Potenzial** kommt es selbst über geöffnete Kaliumkanäle aufgrund des Ladungsunterschiedes zu keinem Kaliumfluss über die Membran; man spricht daher auch vom **Null-Fluss-Potenzial**.

Im Gegensatz dazu liegt in der ruhenden Zelle das **Membranpotenzial für Natrium** bei ca. +60 mV, so dass bei geöffneten Natriumkanälen ein Natriumstrom von extranach intrazellulär und somit ein Natriumeinstrom auftritt; dieses Phänomen mit Öffnung der Natriumkanäle ist verantwortlich für die Phase 0 des Aktionspotenzials und führt durch den massiven Natriumeinstrom zur zellulären Depolarisation. Das Netto-Ruhemembranpotenzial des Kardiomyozyten liegt nahe beim Nernst-Potenzial von Kalium und wird durch Ströme mit weniger niedrigem Potenzial nur leicht beeinflusst. Dies ist bedingt durch die generell sehr gute Permeabilität der kardiomyozytären Zellmembran für Kalium.

Im Verlauf des Aktionspotenzials kommt es durch Ein- und Ausstrom verschiedener Ionenspezies zu einem dynamischen Prozess mit ladungsabhängiger, konsekutiver Aktivierung verschiedener Ionenkanäle und somit zur Ausbildung des zelltypischen **Aktionspotenzials**. Dieses ist je nach Spezifität des Kardiomyozyten in funktionell differenten Einheiten unterschiedlich ausgeprägt. Hierbei bestimmt der Ionenfluss über die Membran die Ladung und die sich hieraus ergebenden Ladungsunterschiede wiederum den Ionenfluss über Aktivierung und Deaktivierung ladungsabhängiger Ionenkanäle. Diese ionenabhängigen Ladungsunterschiede werden durch die Connexin-abhängigen Zell-zu-Zell-Kontakte von Zelle zu Zelle propagiert; so kommt es zur **interzellulären Erregungsausbreitung**. Diese ist im Gegensatz zur linearen Ausbreitung in einem idealen Kabel (sog. **»Kabeltheorie«**) nicht uniform ausgebildet, sondern ist vielmehr durch die variable interzelluläre Kopplung via »Gap-junction«-Proteine, die globale kardiale Anatomie sowie mikro- und makroanatomische Diskontinuitäten durch Gefäße und Bindegewebe eine vielfältig beeinflusste Größe. Die mikro- und makroanatomischen Gegebenheiten können unter pathologischen Zuständen die Entstehung und Unterhaltung von Rhythmusstörungen begünstigen. Dennoch konnte die Kabeltheorie als vereinfachendes Modell essenzielle Aufschlüsse über die elektrische Leitfähigkeit des Herzens und die Genese kardialer Arrhythmien geben (Weidmann 1951).

Die lokale Depolarisation des kardialen Muskels führt zur Entwicklung eines Aktionspotenzials (Draper et al. 1951) und eines Ladungsgradienten zwischen der Zelle und ihren Nachbarzellen. Der durch das Aktionspotenzial verursachte Strom fungiert als exzitatorischer Strom für die Nachbarzelle, wodurch diese ebenfalls depolarisiert und ihrerseits die weiteren Nachbarzellen erregt. Dieses Phänomen und der Zeitablauf der Erregungsausbreitung hängen zum einen von der Stärke und der Kinetik der vorhandenen Ströme und des zellulären Aktionspotenzials und des Weiteren vom interzellulären Widerstand ab. Eine Beeinflussung verschiedener Ionenkanäle, welche die Exzitabilität der Einzelzelle verändern, bildet eine der Grundlagen der pharmakologischen antiarrhythmischen Therapie (▶ Kap. 5.3).

Ein indirekter Parameter für die Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit ist die sog. **»membrane responsiveness«** (Weidmann 1955); sie ist definiert als Abhängigkeit der maximalen Depolarisationsgeschwindigkeit von der Höhe des Membranpotenzials, aus dem ein Aktionspotenzial initiiert wird (Startpotenzial, »activation voltage«). Diese Messgröße charakterisiert die Reaktion der Zelle auf frühe Zusatzerregung und gibt Hinweise auf den Reaktivierungsgrad des Natriumsystems während der Repolarisationsphase (Weidmann 1955).

Wesentliche Bedeutung für die Ausbreitung der Erregung kommt den strukturbedingten passiven Membraneigenschaften zu, d. h. der Membrankapazität und dem elektrischen Widerstand der Membran. Eine lokale Erregung (»local response«) erfolgt durch einen elektrischen Strom (Woodbury u. Crill 1961), der durch ein Potenzialgefälle zwischen einem erregten und einem unerregten Myokardareal ausgelöst wird (Sperelakis et al. 1960). Die Erregung wird fortgeleitet, wenn der lokale Strom ausreicht, die Kapazität der angrenzenden Zellmembran zu entladen und das Membranpotenzial auf das Schwellenniveau anzuheben (»lokale« und »fortgeleitete« Erregung). Während die **Kapazität der Membran** den zeitlichen Verlauf dieses »local circuit current flow« determiniert, bestimmt der **Membranwiderstand**, charakterisiert durch die Längenkonstante λ, seine räumliche Verteilung.

Wichtig

Je größer der Membranwiderstand, desto größer die Längenkonstante und desto größer die lokale Erregung und Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit.

Am spontan aktiven Vorhofgewebe konnte unter dem Einfluss einer erhöhten extrazellulären Kaliumkonzentration die Synchronisation eines größeren Zellareals nachgewiesen werden, die möglicherweise auf einer Zunahme der Längenkonstante λ beruht.

Unterschiede im interzellulären Widerstandsindex finden sich an Stellen mit abrupten anatomischen Veränderungen, so am Übergang von den Purkinje-Fasern zum Arbeitsmyokard oder an der Grenzfläche von Myokard zu Gefäßen oder Bindegewebe. Im ersten Fall wird durch diese unterschiedlichen Widerstände eine gerichtete Erregungsausbreitung vom spezifischen Erregungsleitungssystem zum Myokard und somit eine relevante physiologische Funktion dieser Grenzfläche gewährleistet; im zweiten Fall können an diesen mikroanatomischen Grenzen Zonen langsamer Leitung entstehen mit einem Nebeneinander erregter und nicht erregter Zellen. Dies kann ein Substratfaktor für die Entstehung von Arrhythmien sein, insbesondere auch im Rahmen der ischämischen Narbenbildung.

Die **Anisotropie der kardialen Erregungsausbreitung** wird auch in relevanter Weise durch die komplexe kardiale Anatomie bedingt. So kommt es im Herzmuskel zu longitudinaler und transversaler, sowie transmuraler, endo- zu epikardial gerichteter Ausbreitung der Erregungsfront. Eine organisierte Erregungsausbreitung wird global durch das spezialisierte Erregungsleitungssystem (Sinusknoten, atriale Leitungsstrukturen wie das Bachmann-Bündel, den AV-Knoten, das His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern; ◘ Abb. 2.1) und zellulär durch die kardiomyozytäre Zellform (s. oben) und die Ausrichtung der Kardiomyozyten gewährleistet. Die Myozyten sind in Bündeln angeordnet und orientieren sich an der langen Achse der Einzelzelle. Transmural können diese Zellbündel je nach kardialer Anatomie ihre Orientierung ändern (bis zu einer Deviation von max. 120° (LeGrice et al. 1995)).

Molekularbiologisch wird die gerichtete Erregung durch die bevorzugte, nicht uniforme Anordnung von **»gap junctions«** an den Polen der Kardiomyozyten mit deutlicher Aussparung der Zellmembran der langen Achse unterstützt, was eine longitudinale Erregungsausbreitung begünstigt und eine transversale »Seit-zu-Seit-Erregung« von Zellen erschwert (Spach et al. 1995). Dies verhindert das Auftreten ungerichteter Erregungsausbreitung. Eine Störung dieses Mechanismus, insbesondere im Narbengewebe, wird als wesentlicher arrhythmogener Substratfaktor in der Arrhythmieentstehung angesehen (Spach et al. 1982). Ein Feedback zwischen Ionenkanälen und den interzellulären Verbindungsstrukturen in der geordneten globalen Erregungsausbreitung wird zudem aufgrund von Versuchsergebnissen in kardialen Gewebepräparaten postuliert (Spach et al. 1995). Es konnte gezeigt werden, dass im gesunden Gewebe die Fluktuation lokaler Konduktionsgeschwindigkeiten, der Ionenströme sowie der Aktionspotenzialamplitude und -morphe durch die oben genannten Faktoren gering gehalten wird und mit zunehmender Störung, entsprechend einer progredienten Zellentkopplung, zunimmt.

Anatomische Diskontinuitäten, so z. B. die Trabekel der Vorhöfe und Ventrikel (Spach et al. 1982), die Schichten der Ventrikelwand (LeGrice et al. 1995) und der Purkinje-Muskel-Übergang bilden Prädilektionsstellen für das Auftreten inhomogener Leitung und Substrate für die Arrhythmogenese, analog zu den Verhältnissen im krankhaft verändertem Myokard, wie z. B. unter den Bedingungen der Ischämie, der Narbe oder der Hypertrophie. In diesen Bereichen mit langsamer Leitung übernehmen L-Typ-Ca^{2+}-Ströme eine essenzielle Rolle in der residualen Erregungsweiterleitung (s. unten).

2.3 Aktionspotenzial und Refraktärzeit des Kardiomyozyten

Das Aktionspotenzial stellt die elektrophysiologische Reaktion des kardialen Myozyten (oder jeder anderen elektrisch erregbaren Zelle) auf einen adäquaten Reiz dar. Das Aktionspotenzial repräsentiert also die durch einen elektrischen Stimulus ausreichender Amplitude hervorgerufenen stereotypischen Änderungen des Membranpotenzials der Zelle. Die Auslenkung des Ruhemembranpotenzials und der anschließende charakteristische Potenzialverlauf beruhen kumulativ auf verschiedenen zelleinwärts und zellauswärts gerichteten Ionenströmen. Die Erforschung dieser Membranströme und somit der molekularen Basis dieser Ionenströme wurde durch die sog. **»Voltage-clamp«-Tech-**

nik in der Mitte des letzten Jahrhunderts revolutioniert (Hodgkin et al. 1949a; Hodgkin et al. 1949b; Marmont 1949). Mit dieser Technik kann der Untersucher das Ruhemembranpotenzial kontrollieren und somit bei definierter Ladung globale Ionenströme über die Membran messen.

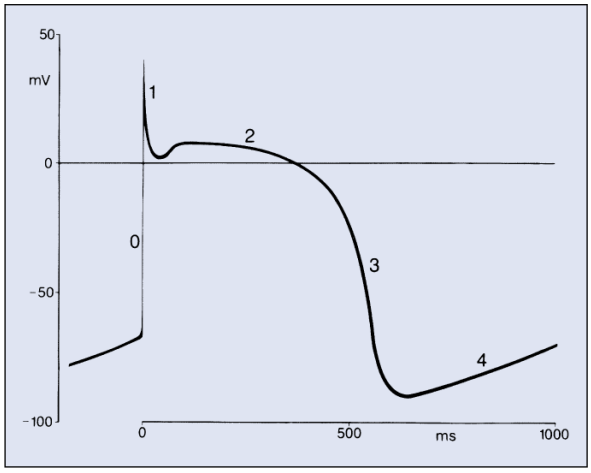
Die exakte Charakterisierung von Einzelströmen ermöglichte die Weiterentwicklung dieser Technik zur sog. **»Patch-clamp«-Methode**, bei der die Messung über eine Mikrokanüle auch die Evaluation von Ionenströmen einzelner Ionenkanäle erlaubt (Hamill et al. 1981). Mittels molekularer Klonierung gelingt die Expression von Ionenkanälen in normalerweise nicht exzitablen Zellen und somit eine noch genauere Charakterisierung von spezifischen Strömen in der Abwesenheit anderer, potenziell parallel aktivierter Ionenkanäle. Durch Kombination der beiden letztgenannten Methoden erfolgte die detaillierte Evaluation der Ionenströme und Kanalsysteme, die an der Entstehung des typischen Aktionspotenzials im Kardiomyozyten beteiligt sind. Diese werden in ▶ Kap. 2.4 genauer dargestellt.

Der rasche Anstieg des Aktionspotenzials innerhalb Millisekundendauer ist Folge eines raschen Natriumeinstroms, der das Membranpotenzial in die Nähe des Natriumgleichgewichtspotenzials bringt. Gleichzeitige Aktivierung von langsamen Kalziumströmen und langsamen Natriumströmen hält das Potenzial für Bruchteile von Sekunden oberhalb der Null-Linie. Anschließend kehrt es, im Wesentlichen aufgrund der Inaktivierung der langsamen Ströme sowie zunehmender auswärtsgerichteter Kaliumströme, wieder auf das ursprüngliche Ruhemembranpotenzial zurück. Das zeitliche Zusammenspiel sowie die Amplitude der verschiedenen Einzelströme sind eine Funktion des augenblicklichen Membranpotenzials und werden von den Permeabilitätseigenschaften der Zellmembran mitbestimmt.

Wichtig

Aktionspotenziale von Herzmuskelfasern unterscheiden sich besonders hinsichtlich ihrer Dauer von Aktionspotenzialen des Skelettmuskels oder der Nervenfaser. Depolarisation und Repolarisation an Skelettmuskelfasern und Nervenzellen erfolgen innerhalb weniger Millisekunden (1–5 ms), während das Aktionspotenzial der Herzmuskelfaser mehrere hundert Millisekunden währt (200–400 ms).

Das Aktionspotenzial folgt im Herzen einem determinierten Ablauf. ◘ Abb. 2.2 beschreibt die typischen Phasen, die ein kardiales Aktionspotenzial durchläuft. Aktionspotenziale des Sinusknotens und des atrioventrikulären Knotens sind in ihrer Anstiegsgeschwindigkeit (Phase 0) um fast 2 Größenordnungen langsamer als Aktionspotenziale des Arbeitsmyokards von Vorhof und Kammer; Purkinje-Fasern erreichen die höchsten Anstiegsgeschwindigkeiten. Eine weitere Besonderheit zeigen Schrittmacherzellen des Sinusknotens und Purkinje-Fasern: Sie sind zur spontanen Impulsbildung fähig und beginnen erneut zu depolarisieren, sobald die Phase 3 (rasche Repolarisation) abgeschlossen ist (◘ Abb. 2.2). Unter pathologischen Bedingungen ändert sich der Verlauf der Aktionspotenziale; so können geschädigte Purkinje-Fasern Aktionspotenziale produzieren, die in ihrer Form den Aktionspotenzialen von Sinusknotenschrittmacherzellen sehr ähnlich sind (Naumann d'Alnoncourt u. Lüderitz 1983).



◘ **Abb. 2.2.** Die Phasen des Aktionspotenzials der kardialen Purkinje-Faser, *Phase 0*: schnelle Depolarisation; *Phase 1*: frühe Repolarisation; *Phase 2*: Plateau; *Phase 3*: schnelle Repolarisation; *Phase 4*: diastolische Depolarisation

Das Aktionspotenzial ist also die Antwort auf einen adäquaten Reiz. Eine Erregung tritt ein, wenn die Faser depolarisiert wird, d. h. wenn das Ruhemembranpotenzial um einen kritischen Betrag abgesenkt wird (sog. **kritisches Potenzial**). Erreicht das Membranpotenzial durch den depolarisierenden Impuls diesen kritischen Wert, das Schwellenpotenzial, so nimmt die Natriumleitfähigkeit der Zellmembran stark zu; es resultiert ein **Natriumeinstrom**, der die Depolarisation der Einzelfaser bewirkt. Bei ausreichender Amplitude des depolarisierenden Impulses, aber zu langsamem Amplitudenanstieg bleibt ein Aktionspotenzial allerdings aus. Als Ursache wird die unterschiedliche zeit- und potenzialabhängige Aktivierung und Reaktivierung des Natriumsystems angesehen (Hodgkin et al. 1952).

Das Aktionspotenzial unterliegt dem **Alles-oder-nichts-Gesetz**. Bei Reizstärken unterhalb des Schwellenniveaus bleibt die spezifische Zellantwort aus, während das Aktionspotenzial oberhalb des Schwellenwertes von der Reizstärke unabhängig ist. Unter physiologischen Bedingungen ist das fortgeleitete Aktionspotenzial selbst der adäquate Reiz für die elektrische Aktion der Zelle. Daneben kann auch elektrische, thermische oder mechanische Stimulation zu Aktionspotenzialen führen, oder es kann bei Ausbleiben von stimulierend auslösenden Reizen in prinzipiell allen

Herzabschnitten Spontanaktivität auftreten. Das Aktionspotenzial kann über lange Strecken im Herzmuskel ohne Abschwächung transportiert werden, da immer neue Funktionseinheiten, also Kardiomyozyten, bei Erreichen des Schwellenpotenzials ein eigenes, vollständiges Aktionspotenzial entwickeln, welches die Nachbarzelle als analoge Einheit per continuitatem stimuliert.

Zellen mit hohem Ruhemembranpotenzial (Purkinje-Fasern) erzeugen Aktionspotenziale mit größerer Amplitude und höherer Depolarisationsgeschwindigkeit und leiten die Erregung schneller als Zellen niedrigen Ruhemembranpotenzials, wie z. B. des AV-Knotens (Draper et al. 1951). Auch die Höhe des Schwellenpotenzials wirkt mitbestimmend auf die Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit: Je größer die Differenz zwischen Schwellenpotenzial und Ruhemembranpotenzial, desto länger das Intervall bis zur Erniedrigung des Membranpotenzials auf das Schwellenniveau durch den depolarisierenden Reiz (Dominguez et al. 1970).

Während des Plateaus eines Aktionspotenzials und zu Beginn der späten Repolarisationsphase lösen auch starke Stimuli keine fortgeleiteten Aktionspotenziale aus: Die myokardiale Faser ist während dieser Zeit absolut refraktär. Das Intervall, während dessen die Zelle zwar erregbar ist, zur Ausbildung jedoch wesentlich größere diastolische Schwellenreize erforderlich sind, wird als **relative Refraktärzeit** bezeichnet. An die Phase der relativen Refraktärzeit schließt sich zeitlich die sog. **»supernormale Phase«** (Weidmann 1956) an: Während dieser Phase der Hyperreagibilität bedarf es zur Auslösung einer Zusatzerregung geringerer diastolischer Reizstärken.

Wichtig

Die »funktionelle« Refraktärzeit ist definiert als der kürzeste Abstand vom Beginn eines Aktionspotenzials bis zum Auftreten eines mit der doppelten Reizstromstärke auslösbaren zweiten Aktionspotenzials.

Ursächlich liegt dem Refraktäritätsverhalten der Einzelfaser der unterschiedliche Funktionszustand des Natriumsystems zugrunde; es kann inaktiviert (**absolute Refraktärzeit**; Phase 1 und Plateauphase), teilweise aktiviert (relative Refraktärzeit; Phase 3) oder vollständig aktiviert sein (Lüderitz 1979a). In der relativen Refraktärzeit kann eine Aktivierung erfolgen, es werden aber wesentlich höhere Schwellenströme benötigt und der Natriumkanal muss zumindest wieder ein negatives Ladungsniveau erreicht haben. In dieser Phase kann ein früh einfallender Reiz die Heterogenität des Aktionspotenzials auch durch Fehlaktivierung diverser Ionenströme erhöhen und zur Arrhythmieentstehung beitragen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieses Phänomens kann innerhalb der relativen Refraktärphase in einigen Geweben erhöht sein (sog. **supranormale Erregbarkeit**), die unter diesen Bedingungen zu einer erhöhten Spontanaktivität neigen können, so z. B. im Purkinje-System. Die ausgeprägte Refraktärität des Myokards ist eine direkte Folge der langen Aktionspotenzialdauer des Kardiomyozyten. Die Refraktärität ist essenziell für die normale mechanische Funktion des Herzmuskels, da sie eine entsprechend adäquat lange diastolische Entspannungs- und Füllungsphase gewährleistet, bevor der Muskel erneut elektrisch erregbar wird und wieder kontrahiert.

Im Folgenden soll auf die Ionenkanalsysteme, die die Charakteristik des kardialen Ruhemembran- und Aktionspotenzials determinieren, näher eingegangen werden.

2.4 Die molekulare Basis des Aktionspotenzials

Das Aktionspotenzial wird durch die zeit- und ladungsabhängige Überlagerung multipler Ionenströme unterschiedlicher Direktion und Amplitude determiniert. Diese Ströme fließen durch transmembranäre Proteinmoleküle (Tab. 2.1), die

- Ionen selektiv entlang ihres elektrochemischen Gradienten leiten (**klassische Ionenkanäle**),
- Ionen aktiv und energieverbrauchend (ATP) gegen den assoziierten Gradienten transportieren (**Ionenpumpen, Ionentransporter**) oder
- unterschiedliche Ionenspezies über die Membran austauschen (**Ionenaustauscher**).

Die regional unterschiedlichen zellulären Aktionspotenziale in den verschiedenen funktionellen Kompartimenten des Herzens (Abb. 2.3) variieren aufgrund lokaler Unterschiede betreffend Anzahl und Funktionalität dieser Ionenkanäle in den kardiomyozytären Zelltypen. Zusätzlich werden in einigen spezialisierten Zellen wie den Schrittmacherzellen des Sinusknotens im Gegensatz zur kontraktilen Muskelzelle spezifische Ionenströme ausgebildet. Die Ionenströme können aber auch in gleichartigen Zellen mit unterschiedlicher anatomischer Lokalisation differieren (Antzelevitch et al. 1991, Drouin et al. 1995).

Die Ionenkanalproteine bilden somit die molekulare Basis der elektrischen Erregung und Impulsweiterleitung in der kardialen Zelle (Tab. 2.1). Die kardialen Ionenkanäle sind komplexe, üblicherweise aus mehreren Untereinheiten aufgebaute transmembranäre Glykoproteine, die **ionenspezifische Poren** bilden. Diese Poren können auf adäquate Stimuli geschlossen oder geöffnet werden und ermöglichen bzw. verhindern auf diese Weise den membranären Ionendurchtritt. Als Stimuli können eine Ladungsänderung, die Bindung eines spezifischen Liganden (direkte Bindung an das Kanalprotein oder via Kopplung über G-Proteine) und auch mechanischer bzw. physikalischer Stress auf die Zell-

Tab. 2.1. Humane kardiale Ionenkanäle, -austauscher und -transporter sowie ihre Genlokalisation

Kanal	Gen	Chromosom	Literatur
Kaliumkanäle – α-Untereinheiten			
KvLQT1	KCNQ1	11p15.5	Wang et al. 1996b
Kv1.4	KCNA4	11p14	Philipson et al. 1990
Kv1.5	KCNA5	12p13	Tamkun et al. 1991
Kv4.3	KCND3	1p13	Ashen et al. 1995
GIRK4 (Kir3.4, CIR)	KCNJ5	11q24	Ashford et al. 1994
GIRK1 (Kir3.1)	KCNJ3	2q24.1	Chan et al. 1996
Kir6.2	KCNJ11	11p15.1	Inagaki et al. 1995
HA-HCN2	HCN2	19p13.3	Vaccari et al. 1999
hHCN4	HCN4	15q24-q25	Ludwig et al. 1999
Kaliumkanäle – ergänzende Untereinheiten			
Mink	KCNE1	21q22.1-q22.2	Murai et al. 1989
MiRP1	KCNE2	21q22.12	Abbott et al. 1999
KChIP2	KCNIP2	10	An et al. 2000
SUR2A	ABCC9	12p12.1	Inagaki et al. 1996
Kalziumkanäle			
Cavα1C	CACNA1C	12p13.3	Powers et al. 1991
Cavα1H	CACNA1H	16p13.3	Cribbs et al. 1998
Cavβ1	CACNB1	17q21-q22	Powers et al. 1992
Kalziumkanäle			
Cavβ2	CACNB2	10p12	Rosenfeld et al. 1993
Cavα2δ	CACNA2D	3p21.3	Nagase et al. 1998
Natriumkanäle			
hH1	SCN5A	3pq21	Gellens et al. 1992
HNavβ1	SCN1B	19q13.1	Makita et al. 1994
HNavßβ2	SCN2B	11q23	Eubanks et al. 1997
Transporter/Austauscher			
NaCa3	NCX1	2p22-p23	Komuro et al. 1992
Na-K-ATPasen			
– α1	ATP1A1	1q13	Kawakami et al. 1986b
– α2	ATP1A2	1q21-23	Yang-Feng et al. 1988
– α3	ATP1A3	19q13.2	Ovchinnikov Yu et al. 1988
– β1	ATP1B1	1q22-25	Kawakami et al. 1986a
– β2	ATP1B2	17p13.1	Martin-Vasallo et al. 1989
»Gap-junction«-Proteine			
Cx43	GJA1	6q21-q23.2	Fishman et al. 1990
Cx40	GJA5	1q21.1	Kanter et al. 1994
Cx45	GJA7	17	Kanter et al. 1994
Cx31.9	GJD3	17q21.2	Nielsen et al. 2002

membran fungieren. Aktive Ionentransporter tragen in erheblicher Weise zur Aufrechterhaltung der kardialen Exzitabilität bei, indem sie durch aktiven Ionentransport den elektrischen Gradienten über der Membran und somit das Ruhemebranpotenzial aufrechterhalten. Solche Ionenpumpen oder -transporter sind auch in der Lage, elektrisch geladene Teilchen nicht elektrisch neutral zu transportieren (z. B. Austausch von 3 Na^+ gegen 1 Ca^{2+}).

Die wichtigste Untergruppe der Ionenkanäle repräsentiert die Gruppe der **ladungsabhängigen Kanäle** (»voltage-gated«). Der Aufbau aller dieser Kanäle zeigt strukturelle Gemeinsamkeiten, unabhängig von der Ionenspezifität:

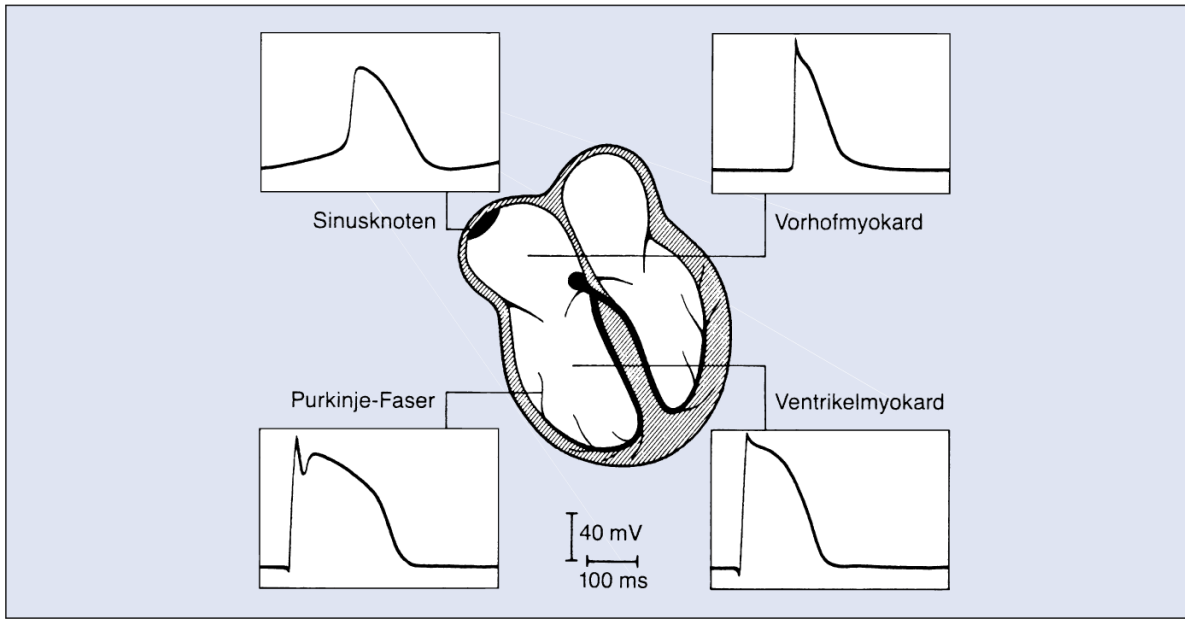


Abb. 2.3. Aktionspotenziale verschiedener myokardialer Strukturen. Registrierungen vom isolierten Kaninchenherzen. Im Gegensatz zu den Aktionspotenzialen des Vorhofmyokards, des Ventrikelmyokards und der Purkinje-Faser zeigen die Aktionspotentiale am Schrittmachereareal in der Diastole einen instabilen Verlauf. Die Dauer der Depolarisationsphase ist strukturspezifisch; die längsten Aktionspotentiale werden an der Purkinje-Faser gemessen

- Solche Kanäle sind durch einen modularen Aufbau gekennzeichnet, bestehend entweder aus 4 homologen **Untereinheiten** oder 4 innerhalb des Kanals homologen **Domänen** (Natrium- und Kalziumkanäle).
- Die Proteine sind um eine zentral gelegene Pore angeordnet. Die porenbildende Region wird **P-Segment** genannt und besitzt eine außerordentlich hohe Konservation innerhalb der Kanalfamilie in Bezug auf die Ionenselektivität, welche auch Spezies-übergreifend nachzuweisen ist. So exprimieren u. a. Natriumkanäle der Qualle, des Aals und der Fruchtfliege sehr ähnliche P-Segmente wie die humanen Kanäle.
- Der Mechanismus der ladungsabhängigen Kanalöffnung ist konserviert: Das vierte transmembranäre Segment (**S4**) weist eine stereotypisch determinierte positive Ladung auf. Dieses Segment liegt innerhalb des Membranfeldes und kann sich in Abhängigkeit der Ladung bzw. bei Depolarisation bewegen, was zur Öffnung des Kanals führt (Stuhmer et al. 1989).
- Solche Kanäle weisen innerhalb des Proteinkomplexes nicht nur porenformende Einheiten, die sog. **α-Untereinheiten**, auf, sondern auch zusätzliche Proteinstrukturen (z. B. β-Untereinheiten), die die Funktion der Kanäle essenziell modifizieren können.

2.4.1 Natriumkanäle

Natriumkanäle sind evolutionär in allen Spezies von der Qualle bis zum Menschen vorhanden. Sie garantieren die schnelle elektrische Reizübermittlung (nerval, muskulär) in großen Organismen. Daher sind Natriumkanäle in Axonen und in Muskeln stark exprimiert und bilden in diesen erregbaren Zellen die prädominante Kanalspezies. So können in Herzmuskelzellen von Säugetieren bis zu 100.000 funktionelle Natriumkanäle gefunden werden (Makielski et al. 1987), deutlich mehr als Kalium- oder Kalziumkanäle (Rose et al. 1992). Natriumkanäle konnten als erste Ionenkanäle kloniert werden (Noda et al. 1984). Die Genlokalisation der wichtigsten Natriumkanäle kann Tab. 2.1 entnommen werden.

Natriumkanäle bestehen aus verschiedenen Untereinheiten, aber nur die **α-Untereinheit** ist von funktioneller Relevanz (Abb. 2.4a). Die α-Untereinheit besteht aus 4 **pseudohomologen Domänen** (I–IV) von denen jede 6 **transmembranäre Segmente** besitzt. Die 4 Proteine sind so gefaltet, dass sie eine zentrale Pore formen, die für die Funktion und Natriumselektivität verantwortlich ist (im Bereich der Segmente S5–S6, sog. **P-Segmente**). Die unterschiedlichen Domänen erfüllen in dieser Pore verschiedene Aufgaben, so ist Lysin in Position K1418 der Domäne III kritisch für die Diskrimination zwischen monovalentem Natrium und bivalentem Kalzium (Heinemann et al. 1992). Mutationen in Domäne IV führen zum Verlust der Natri-

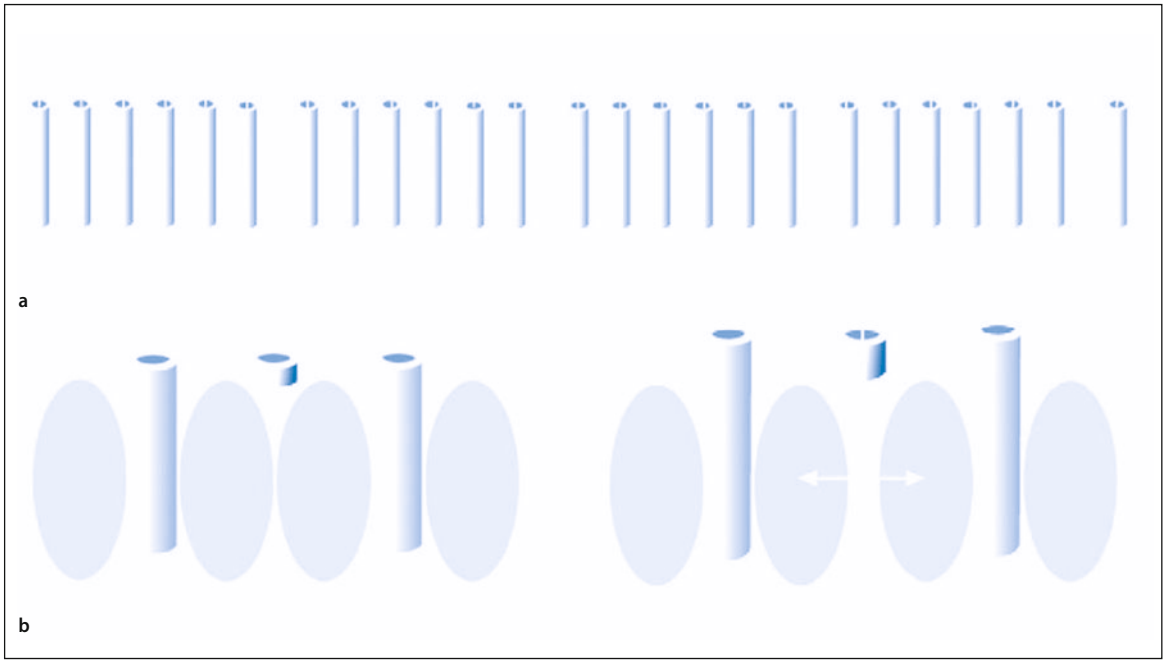


Abb. 2.4a, b. Schematische Darstellung von Natriumkanälen. **a** Schema der α-Untereinheit des Natriumkanals mit ihren 4 pseudohomologen Domänen (I–IV). Eine oder auch mehrere β-Untereinheiten interagieren mit der α-Untereinheit, um einen aktiven Kanal zu generieren. Das vierte transmembranäre Segment S4 ist elektrisch geladen und fungiert als Ladungssensor für die Aktivation des Kanals. Die Segmente zwischen S5 und S6 bilden die sog. P- oder Permeabilitätssegmente, die die äußere Pore bilden und sich für die Ionenselektivität verantwortlich zeigen. Die Verbindung zwischen Domäne III und IV ist für die schnelle Inaktivierung essenziell und ist bei Mutationen im Rahmen der Long-QT-Syndrome betroffen. An S6 binden Lokalanästhetika. **b** Schematische Darstellung der Kanalöffnungssequenz durch Bewegung des Segments S4. Hierbei wird eine parallele Auswärtsbewegung des S4 postuliert

umselektivität und erhöhter Permeabilität gegenüber anderen Kationen (Chiamvimonvat et al. 1996).

Hodgkin und Mitarbeiter beschrieben erstmals, dass Natriumkanäle in unterschiedlichen »Zuständen« auftreten können. Heutzutage werden diese Zustände als die Konformation des Kanals bezeichnet, die den Unterschied der Proteinausrichtung und -anordnung während des Öffnungsprozesses (»Aktivation«) und dem Schluss der Pore bei der Depolarisation (»Inaktivation«) kennzeichnet (Hodgkin et al. 1952). Es ist heute bekannt, dass hierbei die **S4-Segmente** als aktivierende Ladungssensoren fungieren, da ladungstragende Teile dieser Proteine im Rahmen der **Aktivierung** transmembranär wandern und so die Konformation der Pore ändern (Abb. 2.4b). Hierbei spielen einige Segmente eine dominantere Rolle als andere, homologe Segmente (Stuhmer et al. 1989). Der Zeitverlauf der Aktivierung bedingt durch die mit der Depolarisation assoziierte zelluläre Ladungsänderung den Zeitpunkt der Kanalinaktivierung (Aldrich et al. 1983). Hierbei kann, insbesondere bei kardialen Natriumkanälen, der Zeitpunkt der Inaktivierung in Abhängigkeit von der Ausgangsladung des Ruhemembranpotenzials deutlich variieren (Yue et al. 1989).

Im Gegensatz zu den S4-Segmenten als elektrische Ladungssensoren ist die Identität der porenbildenden Strukturen der Kanäle noch nicht eindeutig geklärt. Neuere Studien belegen allerdings, dass das **Segment S6** eine Schlüsselrolle in der physikalischen Aktivierung der Natriumkanäle spielt.

Ebenso wie die Aktivierung der Kanäle ist die **Inaktivierung** ein komplexer, multifaktoriell beeinflusster Prozess. Üblicherweise wird funktionell zwischen schneller Inaktivierung eines Kanals innerhalb von Bruchteilen von Millisekunden und langsamer Inaktivierung unterschieden, welche mehrere 100 ms dauern kann (Chandler et al. 1970). Die schnelle Inaktivierung scheint insbesondere von der zytoplasmatischen Verbindung zwischen Domäne III und IV abhängig zu sein (Stuhmer et al. 1989, Moorman et al. 1990). Daher kann die schnelle Inaktivierung auch durch intrazelluläre Proteasen, die diese Verbindung lösen, inhibiert werden. Daneben zeigen aber unterschiedliche Mutationen in allen Bereichen der Kanalproteine verschiedene Effekte auf die schnelle Inaktivierung. Demgegenüber sind die strukturellen Determinanten der langsamen Inaktivierung wesentlich schlechter lokalisierbar. So beeinflussen Mutationen in der P-Region der Domäne I nicht nur die Aktivierung, sondern auch die langsame Inaktivierung (Tomaselli et al. 1995); unterschiedliche Mutationen im gesamten Natriumkanalprotein sind mit

Alterationen der langsamen Inaktivierung assoziiert (Hayward et al. 1997).

Die Aktivierung und Funktion von Natriumkanälen wird aber nicht nur durch die α-Untereinheiten, sondern auch durch ebenfalls transmembranären **β-Untereinheiten** (β1 und β2) determiniert. Hierbei spielen Glykosylierungsprozesse eine entscheidende Rolle. Das Vorhandensein dieser Untereinheiten bedingt eine verstärkte Aktivierung bzw. Aktivierbarkeit der α-Einheiten (Isom et al. 1992, Bennett et al. 1993, Isom et al. 1995). Die Rolle dieser Untereinheiten in Skelettmuskel und Neuron ist gut belegt, im Herzmuskel ist ihre Funktion noch weitgehend unklar. So ist die Assoziation der Expression von α- und β-Untereinheiten im Herzen nicht belegt, und der β2-Untereinheit konnte noch keine spezifische Rolle im kardialen Natriumkanal zugeordnet werden.

Eine weitere Beeinflussung der Kanalfunktion erfolgt durch die **Phosphorylierung** der zytoplasmatischen Verbindungsregionen der einzelnen Domänen. Hierbei handelt es sich um komplexe Vorgänge durch AMP-abhängige Aktivierung der **Proteinkinase A** (PKA), die letztlich allerdings noch nicht vollständig geklärt sind (Patton et al. 1994). Gerade im Skelettmuskel und im Kardiomyozyten scheint diesen Phosphorylierungsprozessen in der Verbindungsregion zwischen den Domänen I–II im Gegensatz zum neuronalen Kanal eine wichtige Funktion zuzukommen, wobei durch die PKA-assoziierte Phosphorylierung kardialer Natriumkanäle eine Zunahme der zelluläre Konduktion durch verstärkte Aktivierung der Natriumkanalsysteme zu beobachten ist (Murphy et al. 1996, Frohnwieser et al. 1997). Demgegenüber verändert die **Proteinkinase C** (PKC) die Funktion aller eukaryoten Natriumkanäle durch Phosphorylierung im Verbindungssegment III–IV. Hierdurch wird die Konduktivität des Kanals vermindert. Speziell in kardialen Natriumkanälen kommt es dadurch zu einer Verstärkung der Inaktivierung im geschlossenen Status, verursacht durch eine verstärkte Hyperpolarisation (Qu et al. 1996).

Alle Untereinheiten des Natriumkanals sind solchen **Glykosylierungprozessen** unterworfen, insbesondere β1, β2 sowie die Skelettmuskel-spezifischen und axonalen α-Untereinheiten, so dass ca. 40 % der Molekularmasse von diesen Carbonanhydraten gestellt werden. Demgegenüber weisen kardiale Natriumkanäle nur 55 dieser Zuckerverbindungen auf, was insgesamt auf einen niedrigeren Stellenwert der Glykosylierungsprozesse schließen lässt (Messner et al. 1985, Cohen et al. 1993). Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die Anbindung überwiegend stark geladener Carbonanhydrate an ladungsabhängige Kanäle die elektrische Funktion dieser Strukturen essenziell beeinflusst.

Alterationen der Funktion von Natriumkanälen durch Pharmaka, insbesondere 1C-Antiarrhythmika, aber auch Mutationen und assoziierte elektrische Erkrankungen des Myokards werden in den folgenden Kapiteln im Detail behandelt (▶ Kap. 5.3).

2.4.2 Kalziumkanäle

Der Aufbau der porenformenden α1-Untereinheit der Kalziumkanäle ist analog dem der Natriumkanäle (Tanabe et al. 1987). Sie werden ebenfalls durch verschiedene Gene kodiert. Die prädominanten Kalziumkanäle des kardialen Sarkolemms sind die **L-Typ-** und **T-Typ-** (»tiny«, »transient«) Kalziumkanäle. Die Charakteristika dieser Kanäle sind im Folgenden sowie den kommenden Unterkapiteln näher erläutert. Antiarrhythmika der Klasse IV, die Kalziumantagonisten, wirken vornehmlich auf diese Kalziumkanalstrukturen. Ihre Wirkungsweise wird in den nachfolgenden Kapiteln diskutiert (▶ Kap. 2.4.2). Die unterschiedlichen Wirkungen der Kalziumantagonisten werden auch durch unterschiedliche Beeinflussung der verschiedenen Kalziumkanäle mediiert (◘ Tab. 2.2): hauptsächlich vasodilatierend

◘ **Tab. 2.2.** Eigenschaften der Kalziumkanäle

	L-Typ-Kalziumkanal	T-Typ-Kalziumkanal
Porenformende α-Untereinheit	α1C	α1H
Zusätzliche Untereinheiten	β, α2, δ	Unbekannt
Permeabilität	$Ba^{2+} > Ca^{2+}$	$Ba^{2+} = Ca^{2+}$
Aktivationsreizschwelle	>–30 mV	>–60 mV
Inaktivationsreizschwelle	>–40 mV	>–90 mV
Inaktivierungsrate	Langsam	Schnell
Kalziumabhängigkeit	Ja	Nein
Lokalisation in kardialen Zellen	Alle	Nodal > Purkinje > Atrium
Sensitivität auf Ca^{2+}-Blocker		
Dihydropyridine	Ja (+++)	Nein
Benzothiazepine	Ja (+++)	Nein
Phenylalkylamine	Ja (+++)	Nein
Tetralol	Ja (++)	Ja (+++)
Ni^{2+}	Ja (+)	Ja (+++)
Cd^{2+}	Ja (+++)	Ja (+)

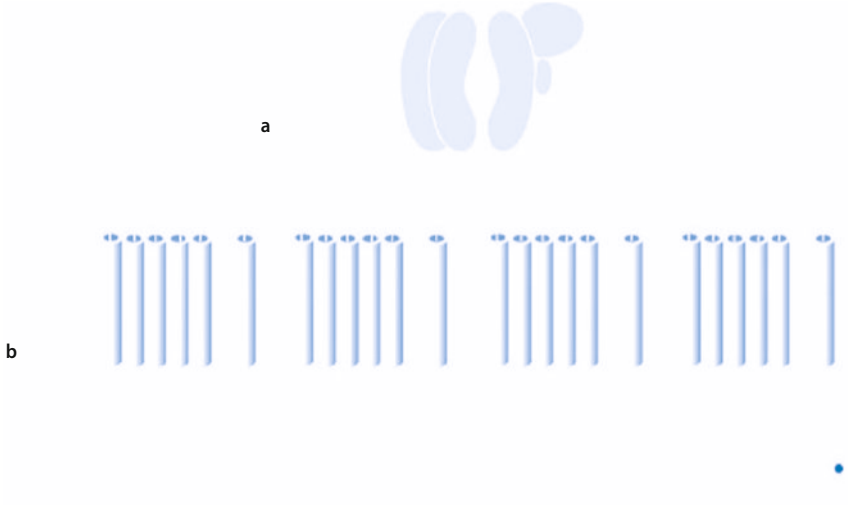
durch Beeinflussung der T-Typ-Kalziumkanäle in glatten Muskelzellen; hauptsächlich leitungsverzögernd und bradykardisierend durch Beeinflussung der L-Typ Kalziumkanäle in Sinus- und AV-Knoten (Welling et al. 1993, Hockerman et al. 1997).

L-Typ Kalziumkanäle

Der kardiale L-Typ-Kalziumkanal ist ein aus multiplen Untereinheiten bestehendes transmembranäres Protein. Die relevante α-Untereinheit wird durch 3 Gene kodiert, von denen im Herzmuskel das **$\alpha_1$1.2-Gen** exprimiert wird (◘ Tab. 2.1 und 2.2). Variationen in diesem Gen tragen zur funktionellen Diversität der Funktion dieses Kanalproteins bei (Koch et al. 1990). Analog zum Natriumkanal bilden die P-Segmente im Bereich der transmembranären S5–S6-Segmente die selektive Pore dieses Kanals (◘ Abb. 2.5a). Im Gegensatz zum Natriumkanal erfolgt aber die Bindung von Ca^{2+} an ein Cluster von Glutaminsäuremolekülen, das von jedem der P-Segmente exprimiert wird (Yang et al. 1993). Die β-Untereinheit ist komplett zytoplasmatisch lokalisiert und bindet nicht-kovalent an die **α1C-Untereinheit**, wodurch deren Funktion modifiziert wird und ein adäquater Einbau in die zytoplasmatische Membran gewährleistet wird (Chien et al. 1995). Neben der prädominanten β_{2a}-Untereinheit werden im Herzmuskel auch $ß_{1b}$, $ß_{1c}$ und $ß_3$ gefunden (Haase et al. 1996). Fünf Gene kodieren für die **α2-δ-Untereinheit**, die posttranslational modifiziert wird. Die extrazelluläre α2-Einheit ist über die membranär lokalisierte δ-Einheit verankert (Wiser et al. 1996, Klugbauer et al. 2000). α2-δ trägt zur beschleunigten Aktivierung und Deaktivierung im Zusammenspiel mit α1- und β-Einheit bei (Singer et al. 1991).

Die molekulare Funktion der Kalziumkanäle ist weniger gut charakterisiert als die der Natrium- und Kaliumkanäle. Die S4-Segmente der α_1-Untereinheit sollen in Analogie zu den oben dargestellten Natriumkanälen als Ladungssensoren fungieren. Es ist bekannt, dass die Aktivierung von Kalziumkanälen im Skelettmuskel (langsam) unterschiedlich zu derjenigen der kardialen Kanäle (schnell) ist. Obgleich strukturell differente α1-Untereinheiten gefunden wurden (kardial: $\alpha_1$1.2; muskulär: $\alpha_1$1.1), ist nicht klar, ob Unterschiede in den S4-Segmenten für diese Aktivierungsunterschiede verantwortlich sind (Tanabe et al. 1991).

Die **Inaktivierung von Kalziumkanälen** ist ladungsabhängig, aber auch von der Ca^{2+}-Konzentration determiniert, wodurch ein komplexes Zusammenspiel dieser Faktoren den Aktivitätszustand dieser Kanäle bestimmt. Die strukturellen Bausteine, die für die ladungsabhängige Inaktivierung verantwortlich sind, sind bisher ungeklärt. Die Ca^{2+}-induzierte Deaktivierung erfolgt Calmodulin-abhängig. **Calmodulin** muss hierzu an das Kanalprotein binden und bleibt permanent gebunden. Bei Eintritt von Ca^{2+} über die Pore bindet Calmodulin Ca^{2+} und interagiert dadurch mit einer sog. IQ-Domäne im carboxylterminalen Ende des Kanals (◘ Abb. 2.5b). Dies terminiert den Kalziumstrom durch Okklusion des inneren Mundes der Ka-



◘ **Abb. 2.5a, b.** Kardialer Kalziumkanal. **a** Struktur der Untereinheiten des kardialen Kalziumkanals. Die $\alpha_1$1.2-Untereinheit bildet die Pore (▶ Text). **b** Die transmembranäre Topologie des Kalziumkanals entspricht der des Natriumkanals mit vier homologen Domänen mit jeweils 6 transmembranären Segmenten. Kalziumkanäle werden sowohl Ladungs- aber auch Ca^{2+}-abhängig inaktiviert. Für letztere ist Calmodulin (*CAM*) notwendig, das am carboxyterminalen Ende des Proteins gebunden ist. Die Inaktivation des Kanals wird durch Bindung von Ca^{2+} an CAM mediiert und benötigt das CAM-bindende Protein IQ sowie »EF-hand« (▶ Text). Diese Strukturen bilden zusammen die Ca^{2+}-Inaktivierungs Region des Kanals

nalpore. Dadurch kann trotz anhaltender Depolarisation ein einwärts gerichteter Ca^{2+}-Strom unterbunden werden. Mit fallender Ca^{2+}-Konzentration wird die Bindung von Calmodulin an Ca^{2+} und IQ gelöst, wodurch die kalziumabhängige Inaktivierung beendet wird (Peterson et al. 1999, Zuhlke et al. 1999). Ein weitere Bindungspartner für Ca^{2+} am C-terminalen Ende der α1-Untereinheit nennt sich »EF-hand« und ist ebenfalls am Ca^{2+}-abhängigen Inaktivierungsprozess beteiligt (Peterson et al. 2000).

L-Typ-Kalziumkanäle kommen in allen Kardiomyozyten vor und haben verschiedene wichtige elektrophysiologische Funktionen in diesen hoch spezialisierten Zellen. Im Sinusknotengewebe tragen L- zusammen mit T-Typ-Kalziumkanälen zur diastolischen Depolarisation bei und sind so mit verantwortlich für die spontane Impulsformation und Schrittmacherfunktion (Irisawa et al. 1993). Hierbei wird durch Modulation der L-Typ-Kalziumkanäle durch das autonome Nervensystem die Frequenz der sinuatrialen Spontandepolarisation reguliert. Der verlangsamenden Wirkung von Kalziumantagonisten auf den Sinusrhythmus liegt die Beeinflussung von L-Typ-Kanälen zugrunde. Im AV-Knoten sind die Kalziumkanäle beteiligt an der Impulsweiterleitung, wodurch der profunde Effekt von Kalziumantagonisten auf die nodale Überleitung erklärbar ist. In Myozyten ist der Kalziumstrom der wichtigste depolarisierende Ionenstrom währen der Plateauphase. Inhibierung dieser Kanäle führt zur Verminderung der Amplitude des Plateaus und verkürzt dadurch die Refraktärzeit. In diesem Zusammenhang ist eine »Down«-Regulation von L-Typ-Kalziumkanälen im Rahmen des perpetuierten Vorhofflimmerns beschrieben (Van Wagoner et al. 1999).

T-Typ Kalziumkanäle

Der zweite relevante Kalziumkanal im kardialen Myozyten (hauptsächlich aber in der glatten Muskelzelle) ist der T-Typ-Kalziumkanal. Im Unterschied zum L-Typ-Kalziumkanal öffnet dieser bei negativeren Ladungswerten, wird schneller inaktiviert und hat eine niedrigere spezifische Konduktionskapazität für Ca^{2+} (Vassort et al. 1994). Der L-Typ-Kalziumkanal wird hauptsächlich in Zellen des spezifischen Erregungsleitung- und Reizbildungssystems exprimiert (Tab. 2.2), nicht aber im ventrikulären Kardiomyozyten. Der T-Typ-Kalziumstrom spielt eine relevante Rolle in der Phase 4 des Aktionspotenzials und beim spontanen Aktionspotenzialanstieg in Schrittmacherzellen (Beuckelmann et al. 1991, 1992). Die $\alpha_1$3.2-Untereinheit des T-Typ-Kalziumkanäle exprimiert weder IQ noch »EF-hand«, so dass im Gegensatz zum L-Typ-Kalziumkanal andere, bisher aber noch nicht eindeutig identifizierte Inaktivierungsmechanismen diskutiert werden (Cribbs et al. 1998).

2.4.3 Kaliumkanäle

Kaliumkanalströme sind die Hauptursache für die Repolarisation im Herzmuskelgewebe. Das Ausmaß variiert mit der Komposition der unterschiedlichen Kaliumkanäle des einzelnen Kardiomyozyten. Kaliumkanäle bilden die heterogenste Gruppe von Kanalproteinen mit 3 verschiedenen molekularen Architekturen. Der einwärts gleichgerichtete Strom (»inward rectifier current«; IK1, IKACh, IKAdo), auch genannt **Kir**, wird durch einen Kaliumkanal kodiert, der zu den evolutionär primitivsten Kanalstrukturen mit nur 2 transmembranären Domänen (analog zu S5-S6 der Natriumkanäle) und einem P-Segment gehört (Abb. 2.6a). Letzteres zeichnet sich durch die Selektivität des Kanals gegenüber Kalium aus (Heginbotham et al. 1992).

Der typische Aufbau der unterschiedlichen Kaliumkanäle des Säugetierherzens ist in Abb. 2.6 dargestellt. Die ladungsaktivierten Kaliumkanäle (**Kv**; Abb. 2.6c) sind analog zu den Natriumkanälen aus 6 **transmembranären Domänen** einschließlich eines basischen S4-Segmentes aufgebaut (Yeola et al. 1996). Kir- und Kv-Kanäle bilden funktionelle Tetramere um intakte Kanäle zu bilden und besitzen häufig noch zusätzliche Untereinheiten. Diese können in einigen Untergruppen (z. B. Kv1.x) heteromultimerisieren. Den meisten identifizierten Untereinheiten (z. B. Kvβ, minK, MiRP-1, KChip) werden modulierende Effekte auf die konduktive Kanalfunktion zugeschrieben, die isoformspezifisch sein kann. Die genauen Mechanismen dieser Interaktionen sind noch nicht für alle Untereinheiten geklärt (Snyders 1999). Andere Untereinheiten können direkt die Kaliumkanalpore beeinflussen (Tai et al. 1998). Im Herzen sind diesbezüglich die Genprodukte von **KCNE1** (minK; Murai et al. 1989) und **KCNE2** (MiRP-1) von größter Bedeutung. Ein Zusammenwirken mit den Komponenten **KvLQT1** (Barhanin et al. 1996, Sanguinetti et al. 1996) und **HERG** (Abbott et al. 1999) konnte nachgewiesen werden. Dies ermöglicht die Ausbildung der langsamen gerichteten Einwärtsströme I_{KS} und I_{KR}.

Aufgrund der einfacheren Struktur der Kaliumkanäle wird postuliert, dass evolutionär primär 2 gekoppelte Kopien dieser Kanäle an der Bildung der komplexeren Kalzium- und Natriumkanäle beteiligt waren. Eine ähnliche Genese wird für die Entwicklung des selektiven zweiporigen Kaliumkanals angenommen (Abb. 2.6b). Als Antwort auf einen depolarisierenden Impuls treten in Kaliumkanälen analog zu anderen ladungsabhängigen Kanälen multiple konformelle Veränderungen auf, die den Funktionszustand des Kanals verändern. Hierbei ist erneut das S4-Segment kritisch für die Aktivierung. Unter anhaltender Depolarisation schließen Kaliumkanäle, ebenso wie die oben beschriebenen Natrium- und Kalziumkanäle. Der molekulare Mechanismus, der dieser Inaktivierung zugrunde liegt, ist inhomogen in den unterschiedlichen

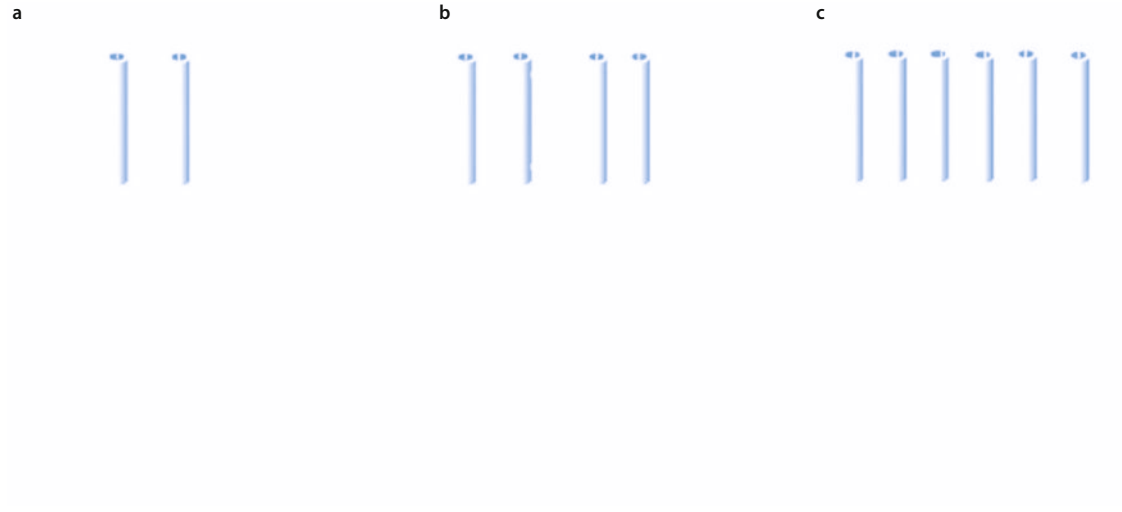


Abb. 2.6a–c. Die Familie der kardialen Kaliumkanäle im Säugetier. Die transmembranäre Topologie ist für (**a**) einwärts gerichtete Kaliumkanäle, (**b**) zweiporige Kaliumkanäle und (**c**) ladungsabhängige Kanäle humaner Kanalstrukturen gegeben

Kanalfamilien. Je nach Mechanismus entscheidet man zwischen zytoplasmatischer N-Terminus (**N-Typ**; Armstrong 1969, Hoshi et al. 1990, Zagotta et al. 1990) und extrazellulärer Carboxyl-Terminus (**G-Typ;** Lopez-Barneo et al. 1993) abhängiger Inaktivierung über stochastische Konformitätsänderungen am inneren bzw. äußeren Mund der Pore.

Tab. 2.1 kann die Vielzahl der Subtypen von Kaliumkanälen entnommen werden. Diese Heterogenität bedingt, dass Kaliumkanäle etliche Aufgaben in der zellulären Elektrophysiologie übernehmen. Ladungsabhängige Kaliumkanäle verursachen den transienten Auswärtsstrom (**A-Typ**) und teilweise auch den verzögerten Gleichrichterstrom. Der **auswärts gerichtete Kaliumstrom** zeichnet sich durch schnelle Aktivierung und Inaktivierung aus und ist kritisch für die Entwicklung der Phase 1 der Depolarisation des ventrikulären Aktionspotenzials. Diese Ströme sind teilweise Ca^{2+}-unabhängig (I_{to1}) oder Ca^{2+}-abhängig (I_{to2}) (Tseng et al. 1989, Zygmunt et al. 1991). I_{to1} kann u. a. durch Flecainid gehemmt werden (▶ Kap. 3.5).

Der ultraschnell aktivierte **verzögerte Gleichrichterstrom** (I_{Kur}) wird hauptsächlich im humanen Atrium gefunden und wird durch Kv1.5 verursacht (Feng et al. 1997). Die pharmakologische Beeinflussung von Kv1.5 scheint neue therapeutische Alternativen in der Behandlung von atrialen Tachyarrhythmien zu ermöglichen und ist derzeit Inhalt etlicher experimenteller und klinischer Studien. I_K als traditioneller verzögerter Gleichrichterstrom spielt die entscheidende Rolle bei der Terminierung der Repolarisation in kardiomyozytären Zellen. I_K ist ein zusammengesetzter Kaliumstrom mit einer schnellen (I_{Kr}) und langsamen Komponente (I_{Ks}) (Sanguinetti et al. 1990). Genetische Alteration und Mutationen der Gene, die für diese Ströme kodieren (KCNQ1 = KvLQT1 für I_{Ks}; KCNHZ = HERG für I_{Kr}) spielen eine Rolle bei der Entwicklung kongenitaler Long-QT-Syndrome (Curran et al. 1995, Wang et al. 1996b), ebenso Mutationen der Einheiten minK und MIRP-1, die den Kanal funktionell modulieren (▶ Kap. 7.4.6).

Hemmung von I_{Kr} (durch HERG-Mutation, Hypokaliämie oder pharmakologisch) stört den normalen Verlauf der Repolarisation. HERG-kodierte Kanäle inaktivieren üblicherweise sehr früh. Das Ausmaß dieser Inaktivierung wird gesteigert durch Erhöhung des Membranpotenzials und Erniedrigung des extrazellulären Kaliums. Dies erklärt den Abfall von I_{Kr} bei Aktionspotenzialprolongation und konsekutiver QT-Verlängerung, die mit Hypokaliämie assoziiert ist. In Phase 3 des Aktionspotenzials kommt es zu einer Erholung dieser Inaktivierung mit erneuter, relativ schneller Aktivierung, gefolgt von erneuter, langsamerer, aber endgültiger Inaktivierung (Gintant 2000). Dadurch wird am Beginn der Repolarisation des Aktionspotenzials durch Aktivierung von I_{Kr} die Repolarisation noch zusätzlich akzeleriert. HERG-Kanäle werden u. a. durch Sotalol und Dofetilide gehemmt, die Wirkung dieser Stoffe wird in ▶ Kap. 5.3.7 genauer erläutert.

Eine weitere Hauptklasse der myokardialen Kaliumkanäle ist für die einwärts gerichteten Gleichrichterströme (»inward rectifier«) verantwortlich. Diese Nomenklatur hat ihren Ursprung in der Charakteristik dieser Kanäle, nämlich dass der Strom eher in Richtung einwärts als auswärts des Zellinneren gerichtet ist. Alle **»Inward-rectifier«-Kanäle** sind aus nur 2 transmembranären Domänen und einer porenbildenden Schleife aufgebaut. Zur Bildung

funktioneller Kanäle müssen Tetramere dieser Strukturen gebildet werden. Die fundamentalen Funktionen dieser Kanäle wurden erstmalig 1998 bei einem Kanal namens KcsA von Streptomyces lividans (Abb. 2.7) beschrieben (Doyle et al. 1998). Die Entdeckung dieser Kanalstruktur erlaubte die detaillierte Charakterisierung der molekularen Strukturen, die die Selektivität dieser Kanäle für Kalium determinieren (Hille et al. 1999). Die Verbindung der beiden transmembranären P-Segmente formt den äußeren Mund der Kanalpore und bedingt die hohe Kaliumselektivität sowie einen hohen Ionenfluss trotz Bindung zweier positiv geladener Kaliumionen in dieser Selektivitätsregion. Der innere Mund ist analog zum S6-Segment von Kv aufgebaut. Daher wird postuliert, dass diese Region hauptverantwortlich für die Bindung und Wirkungsentfaltung von Antiarrhythmika ist. Die kodierende DNA dieser Kanalfamilie wird **Kir** genannt. I_{k1}, der Kaliumstrom, der verantwortlich ist für die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials und der Induktion der terminalen Repolarisation, wird durch die Kir2.x-Genfamilie kodiert. Wahrscheinlich wird I_{k1} in humanen ventrikulären Kardiomyozyten durch Kir2.1 kodiert (Kubo et al. 1993a, Ashen et al. 1995), aber einige weitere Kir2-Isoformen konnten im humanen Herzen detektiert werden (Wible et al. 1995).

»Inward rectifier« im Herzen erfüllen darüber hinaus eine spezialisierte Funktion in der Antwort auf neurohumorale Reize und metabolischen Stress. Die Kir3-Familie der »Inward-rectifier«-Kanäle unterliegt so einem Kaliumstrom, der mit **M_2-Muskarin-Rezeptoren** (I_{KACh}) oder **A_1-Adenosin-Rezeptoren** (I_{KAdo}) in nodalen Zellen und im Vorhof gekoppelt ist (Kubo et al. 1993b). Diese beiden Kanäle sind Heteromultimere zweier unterschiedliche Gene der Kir3-Familie, die initial als **GIRK** (»G-protein inwardly rectifying K^+-channel«, Kir3.1) oder **CIR** (»cardiac inward rectifier«, Kir3.4) identifiziert wurden (Krapivinsky et al. 1995). Kir 3.1 und Kir3.4 bilden mit einer 2:2-Ratio Tetramere und so das I_{KACh}-Kanalprotein. Der zugehörige Strom wird aktiviert durch eine βγ-Untereinheit eines inhibitorischen G-Proteins (Logothetis et al. 1987).

Wichtig

I_{KACh} ist der primäre Mediator der negativen dromotropen und chronotropen parasympathischen Wirkung am Herzen.

I_{KATP} ist ein weiterer »Inward-rectifier«-Strom, der die elektrische Aktivität des Kardiomyozyten an die metabolischen Gegebenheiten anpasst. Änderungen der Aktivität dieses Kanals beeinflusst auf profunde Weise die elektrophysiologische Funktion des Herzens unter Bedingungen der **Ischämie** und spielen eine zentrale Rolle als endogener, protektiver Mechanismus des »ischemic preconditioning« in der Zelle. Hierbei führen vorausgehende, subklinische Ischämien zu einer erhöhten Ischämietoleranz des betroffenen Myokards (Seino 1999).

Eine dritte strukturelle Klasse der Kaliumkanäle, die im Herzen detektiert wurde, besteht aus 4 transmembranären Domänen und 2 Poren. Ein doppelporiger, säuresensitiver Kaliumkanal (**TASK**) wird im Herz stark exprimiert (Duprat

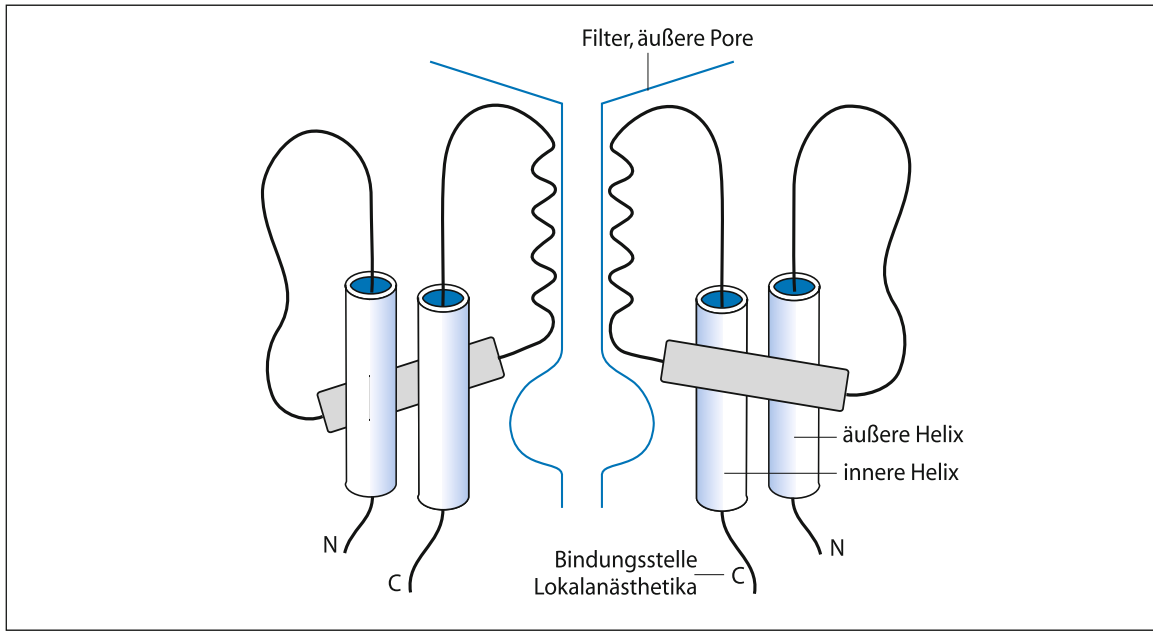


Abb. 2.7. Schematische Darstellung der Kristallstruktur des bakteriellen einwärts gerichteten Kaliumkanals KcsA (Doyle et al. 1998). Von den 4 Kanaluntereinheiten sind hier nur 2 repräsentativ gezeigt. Sie enthalten 2 transmembranäre α-Strukturen, ein porenformende Helix und eine Signatursequenz für die Kaliumselektivität

et al. 1997). TASK entwickelt nur eine geringe intrinsische Voltage und ist daher eher als Hintergrundstrom zu bezeichnen. Die exakte Rolle der doppelporigen Kaliumkanäle im Herzen ist noch ungeklärt.

2.4.4 I_f: »Funny«- oder Schrittmacherströme

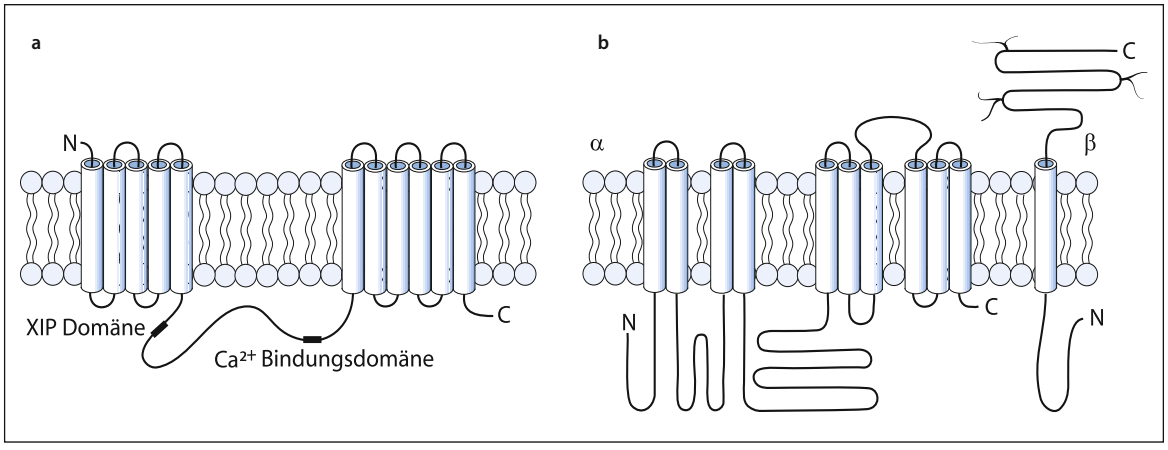
I_f ist ein Strom, der zur spontanen diastolischen Depolarisation in kardialen Schrittmacherzellen beiträgt. Dieser Strom wird in etlichen Zellen in unterschiedlicher Ausprägung vorgefunden. So ist I_f auch in ventrikulären Kardiomyozyten vorhanden, aber hier ist die Schwellenladung seiner Aktivierung so niedrig, das er nur von untergeordneter physiologischer Signifikanz ist (DiFrancesco 1995). I_f aktiviert langsam bei Hyperpolarisation und deaktiviert sehr schnell bei der Depolarisation. I_f bedingt einen gemischten monovalenten Kationenstrom von Na^+ und K^+ mit einem Potenzial von –20 bis –30 mV. Der Strom unterliegt einer strikten Regulation. Eine β-adrenerge Stimulation erhöht I_f und beschleunigt so die diastolische Depolarisation. Einige durch Hyperpolarisation aktivierte und durch zyklische Nukleotide gesteuerte Kanäle (HA-CNG) konnten im humanen Herzen kloniert werden, von denen verschiedene die generellen Eigenschaften von I_f in kardialen Schrittmacherzellen entwickeln. Daher wurde postuliert, dass I_f selbst ein zusammengesetzter Strom mit schnellen und langsamen Komponenten ist, der durch HA-HCN2 und HA-HCN4 kodiert wird (Ludwig et al. 1998). Die mutmaßliche wichtige Rolle von I_f in der Schrittmacherfunktion kardialer Zellen wird durch den Nachweis einer signifikanten Bradykardie im Zebrafischmodell mit herabregulierter I_f-Expression unterstützt (Baker et al. 1997).

2.4.5 Ionentransporter und Ionenpumpen

Na^+-Ca^{2+}-Austauscher

Der Na^+-Ca^{2+}-Austauscher (NCX) ist ein aktiver Ionentransporter, der 3 Na^+-Ionen gegen ein Ca^{2+}-Ion über die Zellmembran austauscht. Im Herzen weist dieser Kanal die stärkste Aktivität auf. Der Na^+-Ca^{2+}-Austauscher ist ein transmembranäres Glykoprotein, von dem ursprünglich angenommen wurde, dass es aus 11 oder 12 transmembranären Segmenten besteht (Nicoll et al. 1990, Komuro et al. 1992). Neuere Daten weisen aber darauf hin, dass nur 9 transmembranäre Einheiten vorhanden sind (Nicoll et al. 1999). Diese 9 Einheiten bilden 2 transmembranäre Domänen aus 5 bzw. 4 Segmenten, die durch einen langen zytoplasmatischen »loop« verbunden sind, der nahezu die Hälfte des Gesamtmoleküls ausmacht. Die intrazelluläre Region enthält die kalziumbindende Domäne und eine endogen NCX-deaktivierende Domäne (■ Abb. 2.8a, b), genannt XIP (Li et al. 1991).

Der Austausch von Kalzium und Natrium über die kardiomyozytäre Plasmamembran ist ein elektrochemischer Prozess, bei dem eine trivalente (3 Na^+) gegen eine bivalente positive Ladung (Ca^{2+}) ausgetauscht wird. Dieser Austausch kann in beide Richtungen erfolgen und erzeugt einen Strom über die Membran. Bei jeder Herzaktion wird im Rahmen der elektromechanischen Kopplung Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) liberiert, hauptsächlich durch den **Ryanodin-Kanal** RYR2. Der Ca^{2+}-Spiegel steigt hierbei intrazellulär um 2 Zehnerpotenzen von ca. 100 nM auf 1 µM während jedem Herzschlag. Unter physiologischen Bedingungen besteht daher ein Auswärtsfluss von Ca^{2+} über den Na^+-Ca^{2+}-Austauscher, so dass netto ein positiver Influx resultiert.



■ **Abb. 2.8a, b.** Struktur der Untereinheiten und transmembranäre Komponenten des Na^+-Ca^{2+}-Austauschers (NCX) und der Na^+-K^+-ATPase (Natriumpumpe). **a** Topologie von NCX. Der große zytoplasmatische Anteil (»loop«) ist essenziell für die physiologische Regulation des Austauschers und enthält die Ca^{2+}-Bindungsdomäne und die NCX-deaktivierende Domäne, die das inhibitorische Peptid XIP bindet. **b** Die Natriumpumpe ist heteromer aus einer größeren α-Einheit und einer kleinen, transmembranären β-Untereinheit aufgebaut

Dieser Auswärtstransport und die Wiederaufnahme von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum durch die **SR-Ca^{2+}-ATPase** (SERCA) sind die Hauptmechanismen bei der Wiederherstellung einer normalen, diastolischen Ca^{2+}-Konzentration und der konsekutiven Relaxation der Muskelzelle. Hierbei ist der Na^+-Ca^{2+}-Austauscher sensitiv gegenüber der intrazellulären Konzentration von Na^+ und Ca^{2+}, durch die seine Aktivität, aber auch die Richtung des Transportes streng kontrolliert wird. Der Na^+-Ca^{2+}-Austauscher ist zeitunabhängig und seine Aktivität repräsentiert hauptsächlich die intrazelluläre Kalziumkonzentration während des Aktionspotenzials. Hierdurch hat er einen relevanten Einfluss auf die Ladungsverteilung über der Membran sowohl in Ruhe als auch während des Aktionspotenzials. Bei stark depolarisiertem Potenzial kann der Na^+-Ca^{2+}-Austauscher die Transportrichtung umkehren mit einem konsekutiven Ca^{2+}-Influx bei funktionellem Auswärtsstrom. Die exakte physiologische Relevanz dieser Funktion in Depolarisation und Kontraktion ist aber noch unklar.

Die oben dargelegten Eigenschaften erklären das potenzielle arrhythmogene Potenzial dieses Kanals unter Bedingungen der Kaliumüberladung der Zelle: Die hierdurch induzierte verstärkte Aktivität des Na^+-Ca^{2+}-Austauschers führt hierbei zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotenzials in die positive Richtung und erniedrigt somit die Reizschwelle für die Induktion eines Aktionspotenzials. Der Na^+-Ca^{2+}-Austauscher ist eine wichtige Komponente des transienten Einwärtsstroms I_{TI}, der relevant für die Entwicklung früher **Nachdepolarisationen** ist (Fozzard 1992). Unter physiologischen Bedingungen kommen solche Nachdepolarisationen nicht vor. Gehäuft werden sie beobachtet unter Bedingungen der zellulären Ca^{2+}-Überladung, so z. B. bei schneller Aktivierungssequenz (sehr hohen Herzfrequenzen; Fozzard 1992), Digitalisintoxikation (Kass et al. 1978) oder Ischämie/Reperfusion (Benndorf et al. 1991). Erreichen solche Nachdepolarisationen eine adäquate Amplitude, können sie Arrhythmien durch früh einfallende Aktionspotenziale auslösen. Ein zweiter arrhythmogener Mechanismus ist die Veränderung der zellulären Exzitabilität und eine dadurch bedingte lokale Konduktionsverzögerung. Dieses Phänomen kann auch bei Nachdepolarisationen unterhalb der Exzitationsschwelle auftreten (January et al. 1988).

Na^+-K^+-ATPase

Wichtig

Die Na^+-K^+-ATPase oder auch Natriumpumpe ist verantwortlich für die Etablierung und Aufrechterhaltung des wichtigsten Ionengradienten über der Zellmembran.

Die Na^+-K^+-ATPase gehört zu einer Familie, die P-Typ-ATPase genannt wird. Diese sind verantwortlich für den zellulären Transport unterschiedlicher Kationen. P-Typ Pumpen repräsentieren eine Gruppe von Enzymen, die im Rahmen des katalytischen Kreislaufes ein phosphoryliertes Zwischenprodukt (Aspartyl) bilden. Die Na^+-K^+-ATPase hydrolysiert ein Molekül ATP und transportiert dadurch 2 K^+ in die Zelle und drei Na^+ aus der Zelle heraus. Dadurch entsteht ein zeitabhängiger Auswärtsstrom positiver Valenzen. Die Na^+-K^+-ATPase ist ein Oligomer, das aus α, β und möglicherweise auch aus γ-Untereinheiten besteht (Abb. 2.8c). Es gibt 4 verschiedene α- und drei 3 β-Einheiten (Blanco et al. 1998). Die mutmaßlich zum Komplex gehörende γ-Einheit (Mercer et al. 1993) ist ein kleines, transmembranäres Molekül, das Phospholemman beinhaltet und den Ionenfluss unterstützt (Palmer et al. 1991).

Na^+-K^+-ATPase-Isoformen haben unterschiedliche Verteilungsmuster in verschiedenen Geweben. Die **α1β1-Isoform** ist weit verbreitet, wohingegen **α2-Untereinheiten** hauptsächlich im Herzen, Skelettmuskel und Gehirn vorkommen; **α3** kommt fast ausschließlich zerebral vor und **α4** im Hoden (Blanco et al. 1998). Die Gene, die die α- und β Unterformen kodieren weisen viele Variationen auf, die eine hohe Variabilität in der individuellen Kanalformation bedingen. Die α-Einheit ist katalytisch und bindet Digitalisglykoside extrazellulär an der Verbindung zwischen erster und zweiter transmembranärer Region. Im menschlichen Herzen kommen α1-, α2- und α3-Untereinheiten vor (Wang et al. 1996a). Die β-Einheiten sind verantwortlich für eine adäquate Pumpenfunktion, beeinflussen die Affinität von K^+ und Na^+ zur den α-Untereinheiten und fungieren als Chaperone, die den regelrechten Transport der α-Untereinheit zum Sarkolemm regeln (Blanco et al. 1998). Nur β2 wird in relevanter Mange im humanen Herzen vorgefunden (Wang et al. 1996a).

Im Rahmen des **Herzversagens** wird im humanen Herzen die Expression und somit die Dichte der Na^+-K^+-ATPase deutlich herabreguliert (Nachweis durch ^{3}[H]-Ouabain-Bindung), was allerdings keinen Einfluss auf die positiv-inotrope Wirkung von Digitalisglykosiden im Ventrikel hat (Schwinger et al. 1990). Dennoch wird angenommen, dass diese Reduktion in der Dichte der Na^+-K^+-ATPase einen relevanten Einfluss auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Kardiomyozyten hat, insbesondere bei Exzess von extrazellulärem Kalium, wie z. B. im Rahmen der Ischämie/Reperfusion.

2.4.6 Interzelluläre Ionenkanalverbindungen – Connexine und Connexone

»Gap junctions« sind hochspezialisierte Membranstrukturen, die aus multiplen interzellulären Ionenkanälen aufgebaut sind. Diese fördern die direkte elektrische und

chemische Kommunikation zweier benachbarter Zellen. Eukaryote »Gap-junction«-Kanäle entstehen durch Oligopolymerisation der Genprodukte einer Familie verwandter Gene, die die Connexine kodieren. Connexine sind Proteine, die aus 4 transmembranären α-Helices sowie zwei extra- und einem intrazellulären »loop« aufgebaut (Abb. 2.9) sind (Kumar et al. 1996). Drei Connexine werden hauptsächlich im humanen Herzen exprimiert, Connexin40 (Cx40), Connexin43 (Cx43) und Connexin45 (Cx45), ein weiteres, Connexin31.9 (Cx31.9), wurde kürzlich beschrieben (Tab. 2.1). Connexin37 (Cx37) findet sich in der glatten Gefäßmuskulatur und im atrialen und ventrikulären Endokard (Dhein 1998). Die Zahlenkennung der Connexine bezeichnet ihre molekulare Masse.

Die Connexine sind hexagonal um eine zentrale Pore angeordnet und bilden so einen Halbkanal (Connexon) in der Zellemembran. Zwei dieser Halbkanäle benachbarter Zellen schließen sich Kopf zu Kopf zusammen und überbrücken so den Interzellulärspalt (Abb. 2.9a). Die Interaktion der Halbkanäle im interzellulären Raum ist determiniert durch extrazelluläre »loops«, die relativ speziesspezifisch sind. Dies ermöglicht den Zusammenschluss von Halbkanälen unterschiedlicher Connexine. Die dadurch entstehende Diversität der »Gap-junction«-Kanäle wird noch erhöht durch die Fähigkeit der Connexine, Halbkanäle selbst aus unterschiedlichen Connexinuntereinheiten zu bilden (Abb. 2.9c). Connexone, die aus einer einzigen Connexineinheit aufgebaut sind, nennen sich **homomer**, die mit unterschiedlichen Connexinen in jedem Halbkanal **heterotypisch** und diejenigen, die in den einzelnen Halbkanälen unterschiedliche Connexintypen exprimieren, **heteromer**.

Homomere Kanäle existieren wahrscheinlich in solchen eukaryoten Zellen, die nur ein Connexin exprimieren. Viele Zellen können aber mehrer Connexintypen bilden und mittels Immunofluoreszenz- (Risek et al. 1994) und Westernblot-Untersuchungen (Jiang et al. 1996, Bevans et al. 1998) konnte eine Heteromultimerisation nachgewiesen werden. Kolokalisieren unterschiedliche Connexine in **»gap junctions«** auf diese Art, ist allerdings die Unterscheidung von heteromeren und heterotypischen Kanälen mit den aktuell zur Verfügung stehenden Mitteln nicht ausreichend möglich. Die Fähigkeit zur Bildung von heterotypischen Kanälen hängt bimodal vom C-Terminus sowie dem extra- und intrazellulären »loop« ab (White et al. 1995). Die prädominanten Connexine des humanen Herzmuskels, Cx43 und Cx40, scheinen aber untereinander keine heterotypischen »gap junctions« zu formen.

»Gap junctions« sind frei durchlässig für Ionen und kleine Moleküle bis zu einem Molekulargewicht bis ca. 5 kDa. Hierbei hängt die Permeabilität für ein bestimmtes Molekül von der Größe und der Ladung ab, wird aber zusätzlich noch von der Aktivität von »Second-messenger-Systemen« wie Ca^{2+}, cAMP und Inositoltriphosphat bestimmt. Die verschiedenen kardialen Gewebe sind untereinander und intern verbunden durch »gap junctions«, deren Aufbau und räumliche Verteilung stark differiert (Kanter et al. 1992, Gourdie et al. 1993, Kanter et al. 1993). Die Komposition einer »Gap-junction«-Region in den Zonae adherentes bestimmt die Ionenselektivität, die globale Konduktivität des Gewebes, die mögliche Ladungsab-

Abb. 2.9a, b. Struktur der interzellulären »Gap-junction«-Kanäle. **a** Es handelt sich um Ionenkanäle, welche eine direkte Zell-zu-Zell-Verbindung etablieren. Sie sind aus zwei Halbkanälen, den Connexonen zweier benachbarter Zellen aufgebaut. Jedes dieser Connexone ist aus 6 Untereinheiten, den Connexinen, aufgebaut, die aus 4 transmembranären Segmenten, 2 extrazellulären und einem zytoplasmatischem »loop« sowie einem zytoplasmatischen N- und C-Terminus aufgebaut sind. **b** Unterschiedliche Subtypen von Connexinen können sich zusammenfügen und so homomere (nur ein Connexin-Typ in beiden Connexonen vorhanden), heterotypische (unterschiedliche Connexine in den Connexonen) oder heteromer-heterotypische (mehr als ein Connexin im einzelnen Connexon) Kanäle bilden

hängigkeit und Regulation der Exzitation. Im humanen Ventrikel wird hauptsächlich Cx43 und nur zu einem geringeren Grad Cx45 exprimiert, im Atrium und den Purkinje-Fasern finden sich alle kardialen Connexine. Im AV-Knoten und proximalen His-Bündel zeigen sich Cx45, Cx31.9 und Cx40 nebeneinander. Monomere Cx40 »gap junctions« entwickeln die höchste, Cx31.9 Kanäle die niedrigste Konduktivität (Kreuzberg et al. 2006). Sowohl Cx40 als auch 45 sind hochgradig selektiv für Kationen, das Ausmaß ihrer Konduktivität ist ladungsabhängig. Cx43 ist demgegenüber ladungsunselektiv (Veenstra 1996).

Die **Distribution von »gap junctions«** schwankt in den verschiedenen Herzregionen (Saffitz et al. 1994, 1997). So ist im humanen Ventrikel ein Kardiomyozyt mit durchschnittlich 11 benachbarten Zellen durch »gap junctions« hauptsächlich in End-zu-End-, aber geringgradiger auch in Seit-zu-Seit-Junktionen verbunden. Durch die kleinere Fläche der End-zu-End-Verbindung durchläuft die elektrische Wellenfront mehr »gap junctions« in longitudinaler als transversaler Richtung. Daher ist die Leitung im gesunden Myokard in der transversalen Richtung deutlich langsamer als longitudinal. Störungen der Zellarchitektur oder der Connexindistribution führen zu einer größeren Anisotropie dieser interzellulären Leitung und somit zu potenziell arrhythmogenen Konduktionsstörungen.

Der ventrikuläre Muskel leitet die elektrische Erregung mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,75 m/s in longitudinaler und lediglich 0,24 m/s in transversaler Richtung. Er weist also bezüglich der bevorzugten Ausbreitungsrichtung der Erregung physiologischerweise eine deutliche Anisotropie auf. Diese kann durch die sog. **anisotrope Ratio** (Konduktionsgeschwindigkeit longitudinal/Konduktionsgeschwindigkeit transversal) beschrieben werden, die im gesunden Gewebe einen Wert von 3–4:1 hat. Abweichungen dieses Parameters weisen auf Störungen der gerichteten Erregungsausbreitung hin (Kadish et al. 1988). Allerdings können unterschiedliche Regionen des Herzens aufgrund ihrer Connexindistribution unterschiedliche Werte dieser Ratio aufweisen, so z. B. die Crista terminalis als Struktur mit einer anisotropen Ratio von ca. 10:1. Dadurch können in transversaler Richtung leichter Blockierungen auftreten, was in der Rolle als Leitungsstruktur der Crista beim typischen Vorhofflattern von Bedeutung ist (▶ Kap. 7.2.3). Hierbei spielen auch die Form und Ausrichtung des einzelnen Kardiomyozyten eine relevante Rolle (s. oben).

2.5 Die molekulare Grundlage der Aktivation und Inaktivierung des Herzens

Im normalen Sinusrhythmus beginnt die elektrische Aktivierung des Herzens im Sinusknoten, welcher anatomisch zwischen Crista terminalis und oberer Hohlvene lokalisiert ist. Die spezialisierten Zellen das Sinusknotens depolarisieren spontan, wodurch repetitiv der Rest des Herzens elektrisch aktiviert wird. Hierbei ist das Ruhemembranpotenzial dieser Zellen erheblich negativer als das anderer kardiomyozytärer Zelltypen, weshalb die Sinusknoten- oder auch Schrittmacherzellen am frühesten zu einer spontanen Depolarisation neigen und daher die Schrittmacherrolle im gesunden Herzen übernehmen. Dies ist bedingt durch den kontinuierlichen Einwärtsstrom von **I_{k1}**, die spontane Depolarisation ist abhängig von **I_f**. Dies führt zu einer langsamen, kontinuierlichen Depolarisation, ausgehend von einem Membranpotenzial von ca. –60 mV, das nicht einem wahren stabilen Ruhepotenzial entspricht.

Die Aktivität von I_f und die Abnahme von I_{K1} führen zu einem Anstieg auf ca. –40 mV; bei diesem Schwellenpotenzial werden ladungsabhängige Kalziumkanäle aktiviert, zunächst transiente T-Typ-Kanäle ($I_{Ca,T}$), gefolgt von der länger dauernden Aktivierung von L-Typ-Kanälen. Simultan kommt es zu Aktivierung des entgegen (also auswärts) gerichteten Kaliumstroms I_K, so dass schließlich die Kalziumkanäle deaktiviert werden, wodurch das erreichte positive Kalziummembranpotenzial E_{Ca} wieder in Richtung auf das negative Kaliumpotenzial E_K zurückgeführt wird (das allerdings in diesen Zellen aufgrund von I_f nicht vollständig erreicht wird). Hierdurch kann der Zyklus mit Aktivierung von I_{k1} und von I_f wieder von neuem beginnen. Die Höhe und die Richtung des Stroms über der Membran hängt bei diesen Aktionen von der intrazellulären Konzentration von Na^{2+} und Ca^{2+} ab, wobei der Na^+-Ca^{2+}-Austauscher eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase hat. Im Sinusknoten kommen die Connexine Cx40 und Cx45 vor, wodurch eine Synchronisierung der Schrittmachertätigkeit und eine suffiziente Weiterleitung auf das benachbarte Gewebe gewährleistet sind.

Wie in der hochspezialisierten Schrittmacherzelle ist auch die Ausprägung und Charakteristik des rein myozytären Aktionspotenzials von einer Vielzahl unterschiedlicher Ströme abhängig (◘ Abb. 2.10). Die **5 Phasen des Aktionspotenzials** werden folgendermaßen benannt:

- 0 schneller Aufstrich
- 1 frühe Repolarisation
- 2 Plateau
- 3 späte Repolarisation
- 4 Ruhemembranpotenzial/diastolische Depolarisation

Anders als in den nodalen Zellen bilden kontraktile kardiale Muskelzellen ein stabiles Ruhmembranpotenzial von ca. –90 mV aus, nahe an E_K. Dies wird bedingt durch die hohe Aktivität von I_{K1}. Unter den Bedingungen des Ruhemembranpotenzials weist die Plasmamembran dank der Aktivität von I_{K1} eine hohe Permeabilität für Kalium auf. Die Exzitabilität ist vom Natriumeinstrom abhängig. Nor-

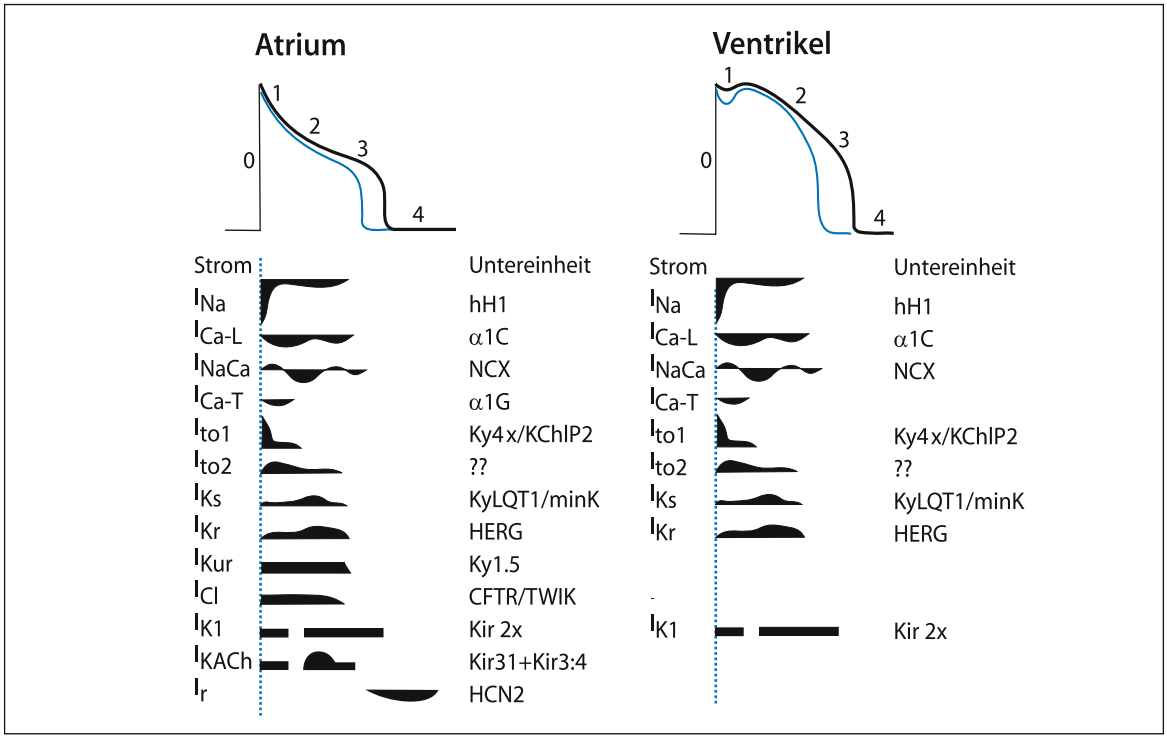


Abb. 2.10. Aktionspotenzial und Membranströme während eines atrialen und ventrikulären Aktionspotenzial. (Nach Akar 2006)

male, gesunde Zellen werden durch ein Schrittmacherpotenzial von außen erregt. Das Aktionspotenzial wird initiiert, wenn hierdurch ein Schwellenpotenzial von ca. –65 mV überschritten wird. Hierdurch wird ein massiver, transienter Natriumeinwärtsstrom aktiviert (**Phase 0**), der das Membranpotenzial gegen E_{Na} verschiebt (+65 bis +70 mV). Diese Natriumkanäle werden schnell wieder inaktiviert, so dass der Natriumgradient über der Membran aktiv wieder hergestellt werden kann. Die Natriumkanäle können erst nach Erreichen eines deutlich negativen Potenzials nahe am Ruhemembranpotenzial wieder aktiviert werden; auch dies ist ein Schutz vor überschießender Aktivierung und Verlust des essenziellen Natriumgradienten. Diese späte Wiederaktivierbarkeit bedingt die Refraktärität der Muskelzelle.

Nach dem schnellen Aufstrich fällt das Aktionspotenzial kurz und schnell durch Inaktivierung der Natriumkanäle und gleichzeitige Aktivierung des auswärts gerichteten Kaliumstromes (I_{to1}) und evtl. auch eines Ca^{2+}-abhängigem Cl^--Stroms wieder ab (**Phase 1**). Die Depolarisation aktiviert eine Vielzahl anderer Ströme, die langsamer sind als die Natrium-Ströme und I_{to1}. So wird in ventrikulären Kardiomyozyten $I_{Ca,L}$ aktiviert, der die Hauptdeterminante für den depolarisierenden Strom in der Plateau-Phase (**Phase 2**) ist. Dieser Strom bildet die Grundlage für den Aktionspotenzial-induzierten Ca^{2+}-Einstrom und die konsekutiven Ca^{2+}-induzierte Ca^{2+}-Liberation aus dem sarkoplasmatischem Retikulum (CICR). Durch den so entstehenden zytoplasmatischen Ca^{2+}-Anstieg wird die Kontraktion der kontraktilen Zellelemente im Rahmen der elektromechanischen Kopplung ausgelöst. $I_{Ca,L}$ depolarisiert zustätzlich die Zellmembran, dieser Effekt wird im weiteren Verlauf durch repolarisierende verzögerte Kalium-Gleichrichterströme in der Plateauphase und **Phase 3** antagonisiert.

Die zunehmende Inaktivierung der Kalziumströme bei gleichbleibend aktivem verzögertem Kaliumstrom (I_{Kr}) bewirkt das Ende der Plateauphase und den Beginn der Phase 3 oder späten Depolarisation. Im atrialen Gewebe zeichnet der Kaliumstrom I_{Kur} für dieses Phänomen der Beendigung der Plateauphase hauptverantwortlich (Spach et al. 1981). Solche Kaliumströme sind wichtig für die Beendigung der Plateauphase, können aber das Ruhemembranpotenzial nicht vollständig wieder herstellen, da sie nur bis ca. –40 mV repolarisieren (Gintant 2000). Die abschließende, vollständige Repolarisation wird von der Auswärtskomponente von I_{K1} mediiert. Dies trifft auch für das atriale Gewebe zu, obgleich es durch eine niedrige Dichte dieser Kanäle gekennzeichnet ist.

Tab. 2.3. Molekularbiologische Determinanten der Arrhythmieentstehung

	Molekulare Komponente	Mechanismus	Typische Arrhythmie
Automatie	I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$, I_K, I_{K1}	Suppression/Akzeleration	Sinusbradykardie Sinustachykardie Digitalistoxizität Reperfusions-VT, IVR Idiopathische VT TdP Ischämisches VF
Getriggerte Automatie	I_{TI}	DAD	TdP
	$I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{Na}, I_{Na}, $I_{K\text{-}ATP}$	EAD	Ischämisches VF
Exzitation	$I_{Ca\text{-}L}$	AP-Verlängerung	AV-Blockierungen
	I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, Kaliumkanäle	AP-Verlängerung	Polymorphe VT
Repolarisation	Ca^{2+}-Homöostase	EAD	(Hypertrophie, HI)
	I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, Kaliumkanäle, Ca^{2+}-Homöostase	AP-Verkürzung	Vorhofflimmern
Multizelluläre Faktoren	Connexine	Kopplungsverlust	Ischämische VT/VF
	I_{Na}, $I_{K\text{-}ATP}$	Konduktionsverzögerung/-block, funktionelles Reentry	Ischämische VT/VF
Zellkopplung	Extrazelluläres Matrix-Kollagen	Reentry	Häufig monomorphe VT

AP Aktionspotenzial; *DAD* »delayed after-depolarization«; *EAD* »early after-depolarization«; *HI* Herzinsuffizienz; *IVR* idioventrikulärer Rhythmus; *TdP* Torsade de pointes-Tachykardie; *VF* Kammerflimmern; *VT* ventrikuläre Tachykardie

2.6 Mechanismen der Arrhythmieentstehung

Kardiale Arrhythmien entstehen durch abnormale Impulsgeneration, Impulsleitung oder ein Mischbild dieser Phänomene. Es ist häufig schwierig, eine klinische Arrhythmie nur einer dieser beiden Ätiologien sicher zuzuordnen. Hier werden Kriterien wie Initiierung, »Entrainment«, Termination durch schnelle Stimulation im klinischen Umfeld angewendet (▶ Kap. 7). Es ist bekannt, dass verschiedene molekulare Abnormalitäten zur Arrhythmieentstehung in entscheidendem Maße beitragen. Der rein molekulare Zugang zum Verständnis der Arrhythmieentstehung bleibt aber unvollständig, da er zelluläre Faktoren außer Acht lässt und das Kardioymozytennetzwerk in seiner Komplexität nicht vollständig berücksichtigen kann. Wesentliche molekularbiologische Ursachen der Arrhythmogenese sind in Tab. 2.3 zusammengestellt, darüber hinaus sollen die folgenden Unterkapitel eine Übersicht der unterschiedlichen arrhythmogenen Mechanismen geben.

2.6.1 Bradykarde Rhythmusstörungen

Wichtig

Bradykardien entstehen entweder durch eine Dysfunktion der Reizbildung oder aufgrund einer gestörten Erregungsleitung.

Eine Abnahme der Reizfrequenz im Sinusknoten als dem natürlichen Impulsgeber des Herzens kann ihre Ursache in einer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer haben, in einer Zunahme des maximalen diastolischen Potenzials, d. h. einer Hyperpolarisation, die ein verzögertes Erreichen des kritischen Schwellenpotenzials bedingt, oder in einer verminderten Anstiegssteilheit der diastolischen Depolarisation. Umgekehrt führen hierzu gegensinnige Veränderungen zu einer Zunahme der Impulsfrequenz des natürlichen Herzschrittmachers.

Die **Erregungsleitungsgeschwindigkeit** wird im Wesentlichen determiniert durch Aktionspotenzialamplitude, maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials, Schwellenpotenzial und durch die Glanzstreifen in den Zonae adherentes, in der die »gap junctions« lokalisiert sind (»intercalated discs«). Die Leitungsgeschwindigkeit ist umso größer, je höher die Aktionspotenzialamplitude und -an-

stiegsgeschwindigkeit, je negativer das Schwellenpotenzial, je zahlreicher die »gap junctions« und je niedriger deren elektrischer Widerstand sind (Steinbeck 1978). Maximale Anstiegsgeschwindigkeit und Amplitude des Aktionspotenzials werden weitgehend durch den schnellen Einstrom von Natriumionen bestimmt. Eine Depolarisation der Membran oder eine durch pharmakologische Maßnahmen (z. B. Antiarrhythmika mit lokalanästhetischer Wirkung) bedingte Hemmung des Natriumeinstroms führt über eine Abnahme von Anstiegssteilheit und Aktionspotenzialamplitude zu einer Senkung der Leitungsgeschwindigkeit (▶ Kap. 5.3.3). Auch eine Verminderung der funktionellen Verknüpfung des Herzmuskelgewebes durch Nekrose, Dehiszenz oder fibrotische Einlagerungen kann zu einer Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit führen.

Störungen der Erregungsleitung unterscheiden sich naturgemäß in ihrem Ausmaß, das zwischen einer graduellen Leitungsverzögerung und einer kompletten Blockierung der Erregungsleitung variieren kann. Unter klinischen Bedingungen gewinnen Störungen der Reizbildung und Erregungsleitung vor allem beim sog. Sinusknotensyndrom, bei den sinuatrialen sowie atrioventrikulären Blockierungen und Schenkelblockierungen verschiedener Schweregrade besondere Relevanz.

2.6.2 Tachykarde Rhythmusstörungen

Als Ursache tachykarder Rhythmusstörungen sind 2 unterschiedliche pathogenetische Prinzipien zu diskutieren: die fokale Impulsbildung und die kreisende Erregung (◘ Tab. 2.4). Während die kreisende Erregung vorwiegend pathologische Veränderungen der Erregungsleitung zur Voraussetzung hat, ist die ektope Impulsbildung im besonderen Maße mit umschriebenen Störungen der Depolarisations- und Repolarisationsvorgänge der Zellmembran verknüpft.

Fokale Impulsbildung

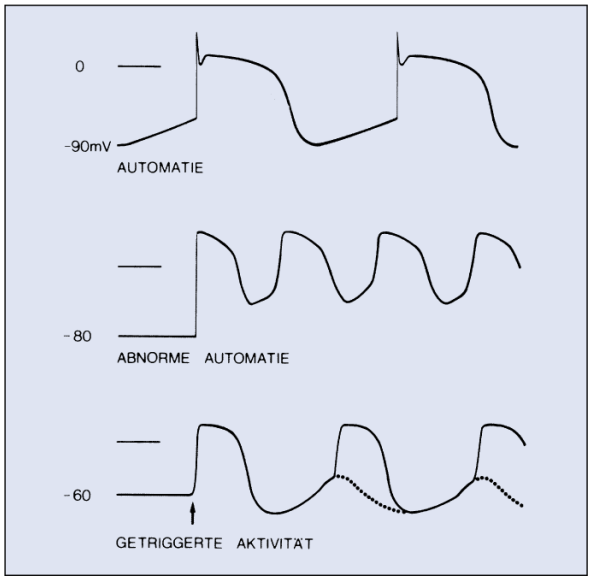
Vielfältige Einflüsse wie Hypoxie, Ischämie, Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentration, Verminderung der extrazellulären Kaliumkonzentration und Überdehnung können zu einer fokalen Impulsbildung führen. Es ist hierbei zu unterscheiden zwischen der gesteigerten Automatie – als einem pathologisch beschleunigten physiologischen Vorgang –, der abnormen Automatie (Imanishi u. Surawicz 1976) und der sog. »getriggerten Aktivität«, einer Störung der Repolarisation der Zellmembran (Wit et al. 1972a; ◘ Abb. 2.11).

Gesteigerte Automatie

Neben Sinusknoten und AV-Knoten besitzen Purkinje-Fasern und bestimmte atriale Fasern die Fähigkeit zur spontanen Reizbildung (latente Schrittmacherzellen). Dieser automatische Vorgang kann unter dem Einfluss körpereigener Wirkstoffe oder pharmakologischer Substanzen, unter pathologischen Bedingungen, aber auch bei Ausbleiben der »Overdrive-Wirkung« des nomotopen Schrittmachers beschleunigt sein. Automatische Impulsbildung beruht auf der langsamen spontanen Abnahme des Membranpotenzials im Anschluss an die Repolarisationsphase des Aktionspotenzials (**diastolische Depolarisation**). Die diastolische Depolarisationsphase verläuft im Herzen in 2 unterschiedlichen Potenzialbereichen: –60 bis –40 mV im Sinusknoten und im AV-Knoten, und – 90 bis – 70 mV in Purkinje-Fasern und latenten atrialen Schrittmachern (◘ Abb. 2.9; Carpentier u. Vassalle 1971, Hogan u. Davis 1971).

◘ **Tab. 2.4.** Pathogenese tachykarder Rhythmusstörungen

Reizbildung	Erregungsleitung
Gesteigerte Automatie	Kreisende Erregung in einem präformierten Leitungsweg
Abnorme Automatie, getriggerte Aktivität	Abnorme lokale Erregung ohne präformierten Leitungsweg



◘ **Abb. 2.11.** Mechanismen gesteigerter Impulsbildung im Herzen. Schematische Darstellung intrazellulärer Potenzialableitungen. *Oben*: Purkinje-Faser; gesteigerte Automatie beruht auf erhöhter diastolischer Depolarisationsgeschwindigkeit. Das diastolische Membranpotenzial verläuft dabei noch im physiologischen Bereich von –90 bis –70 mV. *Mitte*: Abnorme Automatie tritt im Ventrikelmyokard, in Purkinje-Fasern und atrialer Muskulatur nach Teildepolarisation der Membran auf – 50 mV auf. *Unten*: Getriggerte Aktivität kann durch Auslösen eines Aktionspotenzials (↑) initiiert werden und beruht auf oszillierenden Nachpotenzialen im Anschluss an die Repolarisationsphase

Die Reizbildungsfrequenz spontanaktiver Fasern wird von 3 Größen bestimmt (Abb. 2.12):

- Diastolische Depolarisationsgeschwindigkeit
- Differenz zwischen dem maximalen diastolischen Potenzial und dem Schwellenpotenzial
- Aktionspotenzialdauer

Normalerweise besteht hinsichtlich der Reizbildungsdominanz, vom Sinusknoten ausgehend, eine graduelle Abstufung, da die Geschwindigkeit der diastolischen Depolarisation im Erregungsleitungssystem in Richtung auf die peripheren Purkinje-Fasern abnimmt. Darüber hinaus werden die subsidiären Schrittmachermechanismen aufgrund des »Overdrive-Effekts« der höheren Sinusknotenfrequenz effektiv supprimiert.

Der Sinusknoten unterliegt der Einwirkung des **autonomen Nervensystems**. Die Frequenzregulation erfolgt über die kreislaufregulierenden Zentren der Medulla oblongata, mit der er über die efferenten Fasern des Sympathikus und Vagus verbunden ist. An physiologischen Frequenzänderungen sind immer beide vegetativen Nervensysteme beteiligt. Die pharmakologische Blockade des Vagus oder Sympathikus bewirkt eine deutliche Erhöhung bzw. Senkung der Reizbildungsfrequenz. In Ruhe überwiegt die frequenzsenkende Wirkung des Vagus.

Die vom Vagus freigesetzte Transmittersubstanz **Azetylcholin** bewirkt am Sinusknoten eine Erhöhung der Leitfähigkeit für Kaliumionen (Hutter u. Trautwein 1956). Es resultiert eine Zunahme des Kaliumstroms aus dem Intrazellulärraum mit nachfolgender Abnahme der Aktionspotenzialdauer und Hyperpolarisation der Zellmembran. Die Hyperpolarisation ist die Ursache der Frequenzabnahme. **Adrenalin** und **Noradrenalin**, die Transmittersubstanzen des Sympathikus, entfalten ihren positiv-chronotropen Effekt durch Verringerung der Kaliumleitfähigkeit der Zellmembran (Hutter u. Trautwein 1956). Die diastolische Depolarisation wird beschleunigt.

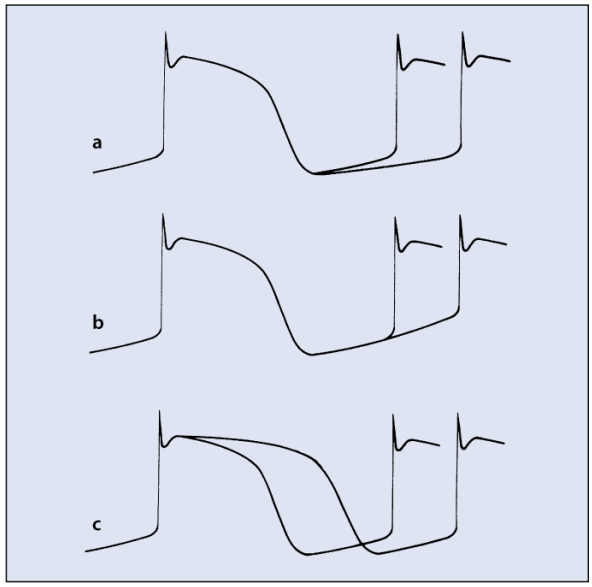


Abb. 2.12a–c. Diastolische Anstiegssteilheit (**a**), Schwellenpotenzial (**b**) und Aktionspotenzialdauer (**c**) bestimmen die Reizbildungsfrequenz

Das Erregungsleitungssystem der Ventrikel unterliegt nicht der negativ-chronotropen Wirkung des Vagus. Ein erhöhter Vagotonus kann somit die Reizbildung im Sinusknoten supprimieren, ohne gleichzeitig Einfluss auf die subsidiären Schrittmacher der Kammern zu nehmen. Die an diesen Strukturen überwiegende Sympathikuswirkung kann so zur Ausbildung von Extrasystolen und Kammertachykardien beitragen (Naumann d'Alnoncourt 1983).

In Purkinje-Fasern ist die diastolische Depolarisation u. a. Folge der Abnahme eines zeitabhängigen Kaliumauswärtsstroms I_{K2} gegen einen konstanten Einstrom positiver Ladungsträger. Der Strom I_{K2} tritt ausschließlich im Potenzialbereich zwischen –90 und –60 mV auf und kann daher für die Reizbildung im Sinusknoten oder AV-Knoten nicht verantwortlich sein (Noble 1975). Bei Erreichen des Natriumschwellenpotenzials geht die langsame diastolische Depolarisationsphase in die schnelle Depolarisationsphase über. Die schnelle Depolarisation wird in Purkinje-Fasern überwiegend von Natriumionen getragen, wobei die rasche Potenzialänderung während des Ionenflusses die schnelle Erregungsfortleitung garantiert.

Durch Erniedrigung der Kaliumkonzentration kommt es an der Purkinje-Faser aufgrund einer verminderten Kaliumpermeabilität der Zellmembran zu einer Steigerung der Automatie und einem Anstieg der Spontanfrequenz.

Abnorme Automatie

Während gesteigerte Automatie die pathologische Beschleunigung eines physiologischen Vorganges darstellt, handelt es sich bei abnormer Automatie um eine Reizbildungsstörung, die auf der Veränderung der transmembranären Ionenflüsse selbst beruht (Abb. 2.11). Abnorme Automatie kann auch in Strukturen auftreten, die unter Normalbedingungen keine diastolische Depolarisation aufweisen, also auch in der Arbeitsmuskulatur der Ventrikel (Imanishi u. Surawicz 1976) und der Vorhöfe. Ursache der Instabilität des Membranpotenzials ist eine Abnahme des Ruhepotenzials auf Werte um –50 mV. Die diastolische Depolarisation beruht zwar, wie die normale Automatie der Purkinje-Faser, ebenfalls auf der Abnahme eines Kaliumauswärtsstroms aus der Zelle, dieser Strom wird jedoch in einem Potenzialbereich zwischen –60 und +10 mV aktiviert und hat damit andere elektrophysiologische Eigenschaften als der physiologische Kaliumschrittmacherstrom I_f. Eine Folge der Abnahme des Ruhemembranpotenzials ist

die Inaktivierung des schnellen Natriumeinwärtsstroms; die Depolarisation wird jetzt in erster Linie von Kalziumionen (L-Typ Kanal) getragen (Noble 1975).

Getriggerte Aktivität

Als ein weiterer Mechanismus ektoper Impulsbildung wird die getriggerte Aktivität diskutiert (Wit et al. 1972a). Sie beruht auf pathologischen Nachpotenzialen am Ende der Repolarisationsphase eines Aktionspotenzials. Bei ausreichender Amplitude lösen diese Nachpotenziale das folgende Aktionspotenzial aus. Cranefield prägte für diese Art der Reizbildung den Begriff »triggered activity« (Cranefield u. Aronson 1974; ◘ Abb. 2.11 und 2.13). Es soll damit angedeutet werden, dass ein Aktionspotenzial aufgrund eines Nachpotenzials naturgemäß nur Folge eines vorangegangenen Impulses sein kann und in diesem Sinne »getriggert« ist. Bleibt ein initialer Impuls aus (z. B. ein elektrischer Stimulus oder ein spontanes, an den potenziellen Fokus geleitetes Aktionspotenzial), so bleibt auch getriggerte Aktivität aus (Cranefield et al. 1973).

Getriggerte Aktivität wurde an Purkinje-Fasern in natriumfreier Tyrodelösung (Cranefield et al. 1973) und unter dem Einfluss toxischer Glykosidkonzentrationen (Ferrier et al. 1973) nachgewiesen. Dieses Phänomen konnte später auch unter physiologischen Bedingungen im Mitralklappengewebe gezeigt werden (Wit et al. 1975). Diese Art ektoper Impulsbildung wurde sowohl in Strukturen mit erniedrigtem wie auch mit normalem Ruhemembranpotenzial gefunden und scheint abhängig von Natriumkanälen und deren Aktivierungsgrad zu sein.

Wichtig

Zusammenfassend lässt sich also festhalten: Die verschiedenen Reizbildungsmechanismen unterscheiden sich hinsichtlich der Strukturen, in denen sie auftreten, bezüglich der Potenzialbereiche und der Art und der Charakteristik der beteiligten transmembranären Ionenströme und damit auch hinsichtlich ihrer medikamentösen Beeinflussbarkeit (»slow channel blocker«, »fast channel blocker« – Wirkstoffe, die den Kaliumausstrom während und nach der Repolarisation modifizieren) und der Beeinflussbarkeit durch Elektrostimulationsmethoden (Naumann d'Alnoncourt u. Lüderitz 1980).

Einflüsse, die den Kalziumeinstrom in die Zelle erhöhen (Katecholamine, Hyperkalzämie und Hyperkaliämie) können die Ausbildung fokaler Oszillationen fördern, während Substanzen, die den Kalziumeinstrom reduzieren (z. B. Verapamil), einen hemmenden Einfluss haben können.

Kreisende Erregung (Reentry, circus movement)

Reizbildung und Erregungsleitung vollziehen sich im Herzen nach einem zeitlichen und räumlichen Muster, das durch die unterschiedlichen elektrophysiologischen Eigenschaften der beteiligten Strukturen vorgegeben ist. Selbst bei Ausbreitung der Erregungswelle in nur eine Richtung wird die Wiedererregung eines Myokardareals durch die gleiche Erregungswelle aufgrund der im Verhältnis zur Erregungsausbreitungszeit langen Refraktärzeit verhindert (dieses Verhältnis liegt in der Größenordnung 1:2). Ist jedoch neben der unidirektionalen Leitung lokal die Erregungsausbrei-

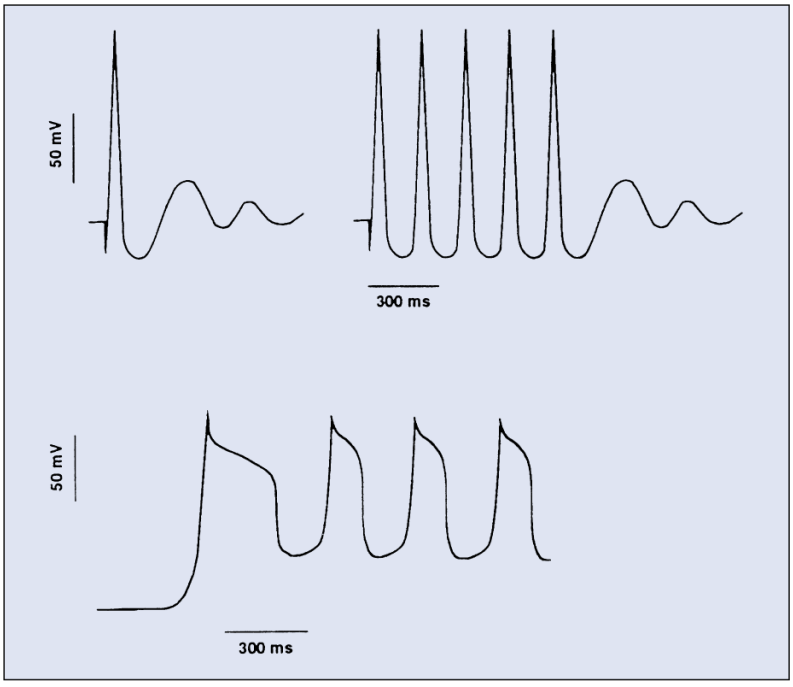


Abb. 2.13. *Oberer Teil*: Schematische Darstellung (links) eines Vorhofaktionspotenzials mit typischen Nachschwankungen (»delayed afterdepolarizations«) des Membranpotenzials, die als getriggert bezeichnet werden, weil sie nur nach einem Aktionspotenzial, jedoch nicht spontan auftreten. Falls eine der Nachschwankungen die kritische Potenzialschwelle erreicht (rechts), entsteht eine Salve von Aktionspotenzialen. Ähnliche Phänomene werden auch im spezifischen Erregungsleitungssystem der Ventrikel beobachtet. *Unterer Teil*: Nachschwankungen des Membranpotenzials, die aus dem Plateau des ursprünglichen Potenzials hervorgehen (»early afterdepolarizations«). (Nach Kleber 1992)

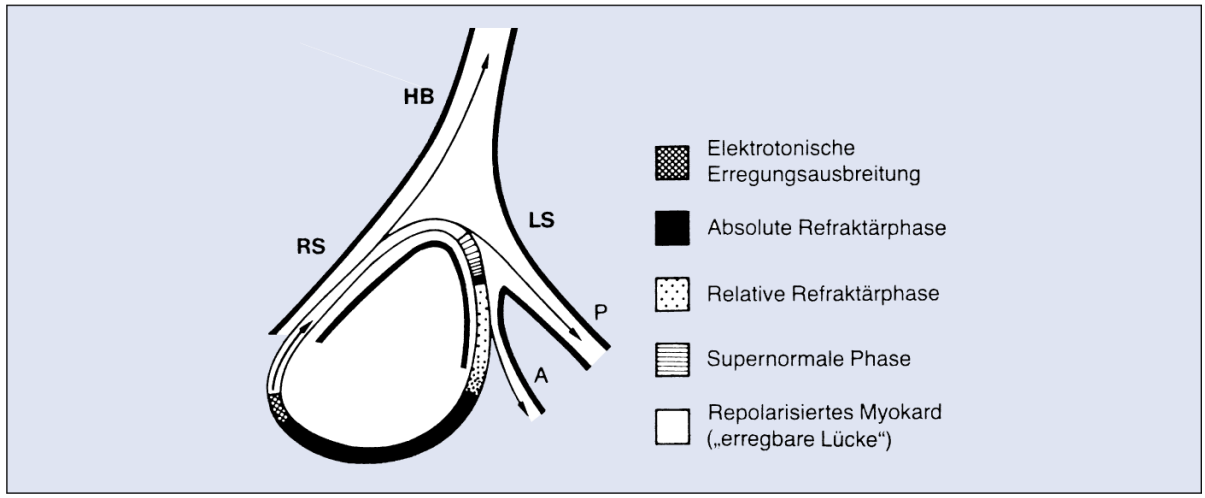


Abb. 2.14. Schematische Darstellung einer Reentrytachykardie mit präformiertem Leitungsweg (antegrader Rechtsschenkelblock). *Schwarzes Areal*: Länge des absolut refraktären Teilabschnitts des Leitungsweges (Dauer von absoluter Refraktärzeit multipliziert mit Leitungsgeschwindigkeit). Die Erregung verläuft in diesem Modell über den anterioren (*A*) und posterioren (*P*) Faszikel des linken Tawara-Schenkels (*LS*) und erregt retrograd den rechten Tawara-Schenkel (*RS*). *HB* His-Bündel. Es erfolgt ein Wiedereintritt der Erregung in das linke Tawara-System vor Eintreffen der nächsten retrograd übergeleiteten Sinuserregung. Somit resultiert die Perpetuierung einer kreisenden Erregung

tung verzögert – so lange bis angrenzende Myokardareale ihre Erregbarkeit wiedererlangt haben – so ist die Voraussetzung für eine Wiedererregung oder sogar eine Perpetuierung der Erregungswelle gegeben (Abb. 2.14).

Erstmalig wurde das Konzept der Kreiserregung 1906 von Mayer formuliert, der kreisende Erregung in der Hydromeduse sowie in Ringen von Taubenherzen darstellte. Mayer erkannte, dass als Voraussetzung einer Kreiserregung die Leitungszeit länger sein muss als die Refraktärzeit an einem beliebigen Ort im Leitungsweg und dass die Erregungsausbreitung unidirektional erfolgen muss. Er wies auch darauf hin, dass durch einen fokalen Mechanismus mit unidirektionaler Fortleitung Reentry initiiert werden kann. 1913 beschrieb Mines das Phänomen des Echos oder der Umkehrsystole. Er stellte fest, dass durch einen zeitgerecht einfallenden Vorhof- oder Ventrikelstimulus eine Tachykardie unterbrochen werden kann. Eine Erregungsumkehr über den AV-Knoten war für ihn nur durch die Annahme eines funktionellen Blocks eines Teils der Überleitungsfasern denkbar. Die atrioventrikuläre Leitung erfolgte nur über einen Teil der AV-Knotenfasern, die restlichen Fasern waren aufgrund der hohen Frequenzbelastung noch refraktär; nachdem die Erregungswelle jedoch die Kammern erreicht hatte, war ausreichend Zeit vergangen; die Fasern hatten ihre Wiedererregbarkeit zurückgewonnen, und die ventrikuläre Erregungswelle konnte den Vorhof erneut erreichen.

Das Reentrykonzept wurde nicht nur zur Erklärung von Tachykardien herangezogen, sondern von Garrey bereits 1914 auch als Ursache von Vorhof- und Kammerflimmern diskutiert.

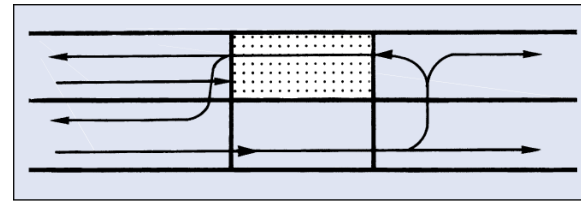


Abb. 2.15. Reentry bei funktioneller Längsdissoziation. Das Diagramm zeigt den möglichen Weg einer Erregungswelle im Myokard bei Vorliegen benachbarter Zonen mit unterschiedlichen Leitungseigenschaften. Im oberen Leitungsweg befindet sich eine Zone mit unidirektionaler Blockierung und herabgesetzter Leitungsgeschwindigkeit. Im unteren Leitungsweg liegen normale Leitungsverhältnisse vor. Die nach rechts gerichteten Pfeile stellen die ankommende Erregungswelle dar, die nach links gerichteten Pfeile demonstrieren, wie durch Reentry eine Extrasystole entstehen kann. (Nach Schmitt u. Erlanger 1928)

Die Vorstellung einer kreisenden Erregung gewann weiter an Bedeutung, als Schmitt u. Erlanger 1928 eine funktionelle Längsdissoziation im Myokard experimentell darstellen konnten (Abb. 2.15; Naumann d'Alnoncourt 1983).

Als **Substrate**, die unter den genannten Voraussetzungen an Kreiserregungen beteiligt sein können, kommen nicht nur präformierte lineare Leitungsstrukturen wie das intraventrikuläre Leitungssystem und akzessorische Leitungsbahnen zwischen Vorhof und Ventrikel in Betracht, sondern auch Sinusknoten (Narula 1974), Vorhof (Allessie et al. 1973), AV-Knoten (Janse et al. 1971) sowie infarziertes und fibrotisches Ventrikelmyokard (Wellens et al. 1972).

Besonders bei akuter regionaler Ischämie sind die Voraussetzungen für Reentryerregungen erfüllt: Neben herabgesetzter Leitungsgeschwindigkeit und unidirektionalen Blockierungen finden sich zusätzlich vollständig unerregbare Myokardareale und Areale mit extrem langen Refraktärzeiten in Nachbarschaft mit normalem Myokard. Dies sind ideale Bedingungen für das Auftreten von Reentryerregungen (Janse et al. 1980).

Für die **Entstehung einer kreisenden Erregung** müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein (Mines 1914):

- Unidirektionale Blockierung eines Impulses in einer oder in mehreren Herzregionen
- Erregungsfortleitung über eine alternative Leitungsbahn
- Verzögerte Erregung distal der Blockierung
- Wiedererregung der proximal des Blocks gelegenen Bezirke

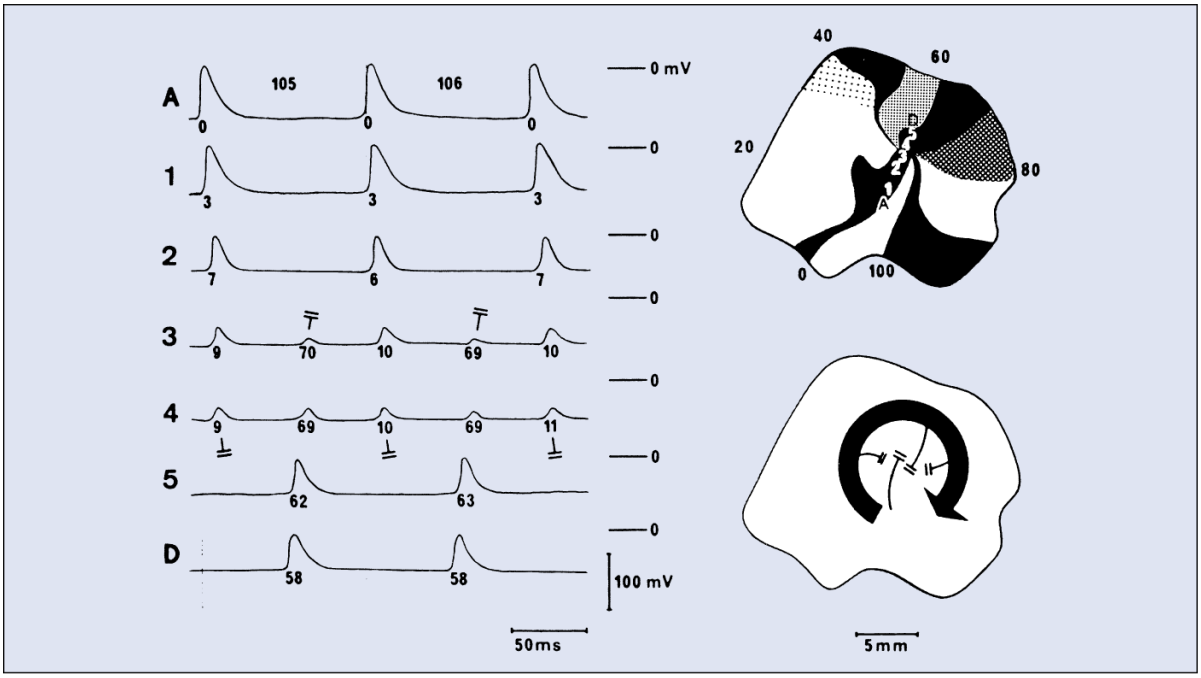
Zur **Aufrechterhaltung einer kreisenden Erregung** muss die Wellenlänge der Erregung (Dauer der absoluten Refraktärzeit multipliziert mit der Leitungsgeschwindigkeit) kürzer sein als die Kreisbahn, damit die Erregungsfront stets in ein Gebiet eindringen kann, das nicht refraktär ist.

Die schematische Darstellung einer kreisenden Erregung am Modell eines antegraden Rechtsschenkelblocks ist in ◘ Abb. 2.14 wiedergegeben.

Als Ansatzpunkte für die **Unterbrechung einer kreisenden Erregung** ergeben sich:

- Verlängerung der Refraktärperiode im atypischen Leitungskreis (z. B. durch Pharmaka oder spezielle elektrische Stimulation)
- Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit
- Verkleinerung des Radius des Leitungskreises
- Depolarisation der erregbaren Lücke durch Elektrostimulation

Neben kreisender Erregung in einem anatomisch vorgegebenen Leitungskreis (◘ Abb. 2.14) oder um ein anatomisches Hindernis wird auch die Kreiserregung um ein funktionelles Hindernis als Ursache von Vorhoftachykardien und Vorhofflattern diskutiert (Allessie et al. 1977; ◘ Abb. 2.16). In tierexperimentellen Untersuchungen konnten Allessie et al. zeigen, dass im isolierten rechten Vorhof des Herzens durch vorzeitige Stimulation eine kreisende Erregungswelle ausgelöst werden kann. Dabei kreist die Erregungswelle um ein funktionelles Hindernis, das aus



◘ **Abb. 2.16.** Reentry ohne präformierten Leitungsweg. Konzept des »leading circle«. Mapping der Erregungsausbreitung am isolierten rechten Vorhof des Kaninchenherzens während einer Tachykardie. Die Erregungsausbreitung wurde aus Ableitungen von Aktionspotenzialen von 94 Fasern rekonstruiert. Die Erregungswelle kreist im Uhrzeigersinn mit einer Zyklusdauer von 105 ms. Links sind Aktionspotenziale von 7 Fasern (A, 1–5, D) dargestellt, die auf einer Geraden im Zentrum der Kreiserregung liegen. Die Registrierungen demonstrieren die Aktivierung des Zentrums durch zentripetale Erregungswellen. Die Fasern im Kreiszentrum (3 und 4) weisen niedrige Aktionspotenzialamplituden auf, die im Zentrum blockiert werden, so dass ein Kurzschluss des Leitungskreises verhindert wird. Die Erregungswelle kreist um ein funktionelles Hindernis aus refraktären Fasern. Unter dem »Aktivierungsmap« ist die Erregungsausbreitung schematisch dargestellt. Das Schema stellt den »leading circle« dar, von dem zentripetal Erregungswellen ausgehen, die im Zentrum kollidieren. Die Doppelbalken kennzeichnen einen Leitungsblock, die Zahlen geben den Zeitpunkt der Aktivierung in ms an. (Nach Allessie et al. 1977)

refraktärem Vorhofmyokard besteht. Die Länge der Kreisbahn liegt unter 3 cm entsprechend einem Durchmesser der refraktären Zone von 6–8 mm. Der kleinstmögliche Kreis, auf den die Erregungsfront geleitet wird, ist definiert durch die **»führende« Kreisbahn**, den »leading circle«. Von dieser Kreisbahn aus erfolgt die Erregung von jedem Ort aus in Richtung auf das Kreiszentrum, wo die zentripetalen Erregungswellen von allen Seiten kommend miteinander kollidieren. Auf diese Weise etabliert sich ein funktionelles Hindernis, das den Kurzschluss der zirkulierenden Erregung verhindert. Der führende Erregungskreis ist der kleinstmögliche, so dass zwischen Erregungsfront und Erregungsrückbildung keine Lücke besteht. Die Länge der »führenden« Kreisbahn ist somit gleich dem Produkt aus Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärperiode. Außerhalb der führenden Kreisbahn wird das Vorhofmyokard von zentrifugalen Erregungswellen depolarisiert.

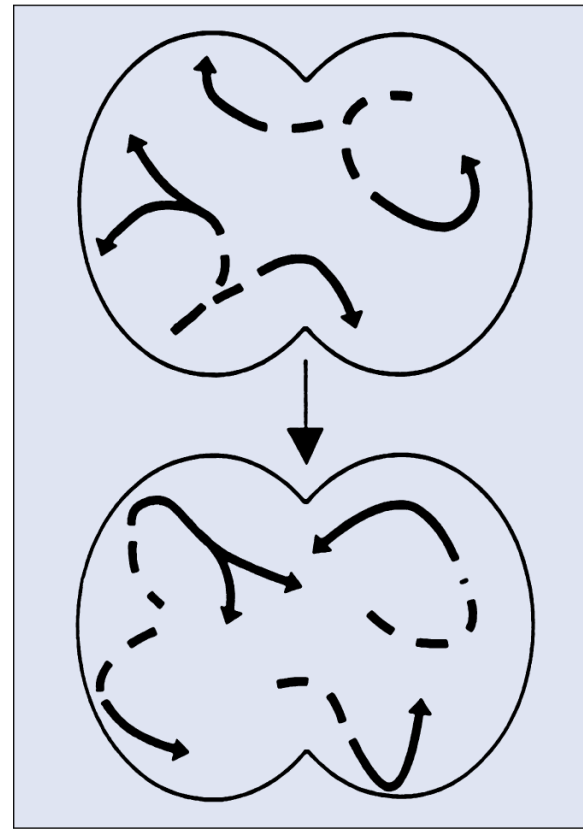
Lage und Größe des führenden Kreises sind nicht immer konstant. Bei Verkürzung der Refraktärzeit z. B. durch einen pharmakologischen Wirkstoff wird ein kleinerer Erregungskreis möglich, bei Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit muss der Kreis größer werden. Im Unterschied zur Kreiserregung in anatomisch vorgegebenen Leitungsbahnen wird die Kreisfrequenz einer funktionell determinierten Kreisbahn von der Refraktärperiode und nicht von der Leitungsgeschwindigkeit bestimmt. Einer Änderung der Leitungsgeschwindigkeit folgt eine Änderung des Kreisdurchmessers.

Ein Kurzschluss des Kreises, der zu einer Selbstterminierung der Kreiserregung führen würde, wäre möglich, wenn die Leitungsgeschwindigkeit so stark abnähme, dass die Leitungszeit in Richtung auf das Zentrum die Refraktärzeit der gegenüberliegenden Fasern überträfe. Eine Unterbrechung der kreisenden Erregung durch einen vorzeitig einfallenden Elektrostimulus konnte am Vorhofpräparat demonstriert werden. Zur Erklärung der Unterbrechung muss eine erregbare Lücke angenommen werden, so dass die vorzeitige Zusatzerregung einen Teil der Kreisbahn depolarisieren kann und die Front der Erregungswelle auf refraktäres Gewebe trifft. Voraussetzung ist, dass die Zusatzerregung an die Kreisbahn geleitet wird und dort auf eine erregbare Lücke zwischen Anfang und Ende der Erregungswelle trifft (Naumann d'Alnoncourt 1983).

Klinisch ist ein **Sinusknoten-Reentry** als Ursache atrialer Echoschläge supraventrikulärer Tachykardien postuliert worden (Narula 1974). Tierexperimentell konnte der Beweis geführt werden, dass einzelnen Echoschlägen ein Sinusknoten-Reentry zugrunde liegen kann (Allessie u. Bonke 1978, Han et al. 1966). Andererseits weisen intrazelluläre Potenzialableitungen vom Sinusknoten während Vorhoftachykardie darauf hin, dass diese intraatrial entstehen und der Sinusknoten nicht beteiligt ist an der Aufrechterhaltung derartiger perpetuierender Kreiserregungen.

Im **Vorhofbereich** konnten kreisende Erregungen als Ursache von Tachykardien nachgewiesen werden. **Vorhofflimmern** beruht laut einer gängigen These auf mehreren gleichzeitig bestehenden Kreiserregungen innerhalb der Vorhöfe. Der Mechanismus besteht somit in multiplen Mikroreentryerregungen (◘ Abb. 2.17; **»Multiple-wavelet«-These**), aber auch eine Mutterkreiserregung im Sinne eines Makroreentry wurde als Mechanismus postuliert. Man muss aber auf die Tatsache hinweisen, dass nach den bahnbrechenden Arbeiten von Haissaguerre et al. (Haissaguerre et al. 1998) fokale Auslösemechanismen des Vorhofflimmerns mit arrhythmogenen Foci in den Pulmonalvenen eine immer größer werdende Bedeutung in der Pathogenese des Vorhofflimmerns einnehmen (▶ Kap. 7.2.4).

Demgegenüber basiert das **Vorhofflattern** sicher auf Makroreentrymechanismen. Am Beispiel von Vorhofflattern zeigte Lewis, das es sich um Erregungen handelt, die um die Einmündungen der oberen und unteren Hohlvene



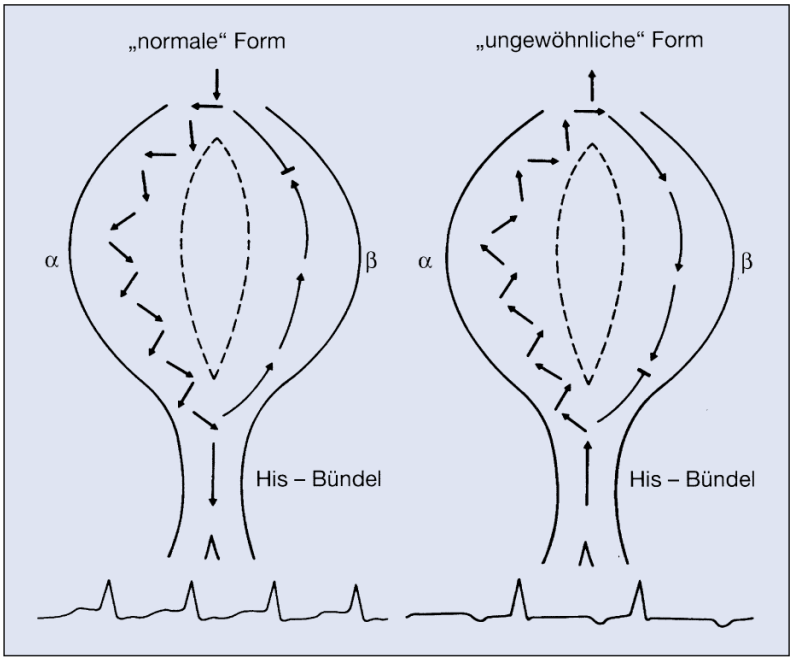
◘ **Abb. 2.17.** Vorhoferregung beim Vorhofflimmern nach der »Multiple-wavelet«-Hypothese. Schematische Darstellung des atrialen Erregungsmusters während Vorhofflimmern. Multiple kleine Erregungswellen (*Pfeile*) bewegen sich in den Vorhöfen mit wechselnden Erregungsmustern. Vollständige Kreiserregungen finden sich nur ausnahmsweise. (Nach Murgatroyd u. Camm 1993)

im rechten Vorhof kreisen (Lewis et al. 1920). Es wurde darüber hinaus der Nachweis erbracht, dass Kreiserregungen im Vorhofmyokard ohne Vorliegen eines anatomischen Hindernisses, um das die Erregung kreist, auftreten können (Allessie et al. 1973). Bedeutung haben zudem postoperative oder postablative **Narben-Reentrytachykardien**.

Für atriale und ventrikuläre Echoschläge sowie supraventrikuläre Tachykardien mit Ursprungsort im **AV-Knotenareal** dient das Konzept der **funktionellen Längsdissoziation** (Moe et al. 1956) als Erklärungsmöglichkeit (◘ Abb. 2.18). Es besagt, dass der AV-Knoten 2 funktionelle getrennte Leitungsbahnen mit unterschiedlicher Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit aufweist. Damit wären die Bedingungen für eine kreisende Erregung gegeben; z. B. ein vorzeitiger atrialer Impuls wird in einer Leitungsbahn blockiert und verläuft auf der Alternativbahn nach distal, vermag jedoch retrograd die zunächst blockierte, nun aber nicht mehr refraktäre Leitungsbahn zu penetrieren und imponiert als atriales Echo. Durch Mikroglaselektrodenuntersuchungen konnte bewiesen werden, dass ein AV-Knotenreentry zu atrialen Echoschlägen bzw. Tachykardien nach vorzeitiger Vorhofstimulation führen kann (Janse et al. 1971, Mendez u. Moe 1966).

Auch am **Ventrikel** werden Reentryphänomene anatomischer Strukturen als Kausalfaktor von Tachykardien angenommen, wenngleich der experimentelle Nachweis sehr viel schwerer zu führen ist als am Vorhof. Als Leitungsbahnen kommen die **Tawara-Schenkel**, das **Purkinje-System** mit oder ohne benachbartes Ventrikelmyokard sowie **infarziertes und fibrotisches Arbeitsmyokard** in Frage (Wellens et al. 1972). Eine relativ lange Aktionspotenzialdauer und Refraktärzeit des Ventrikelmyokards lassen einen großen Reentrykreis vermuten (»macro re-entry«). Andererseits konnte gezeigt werden, dass es beim Auftreten einer Blockierung am Übergang vom Purkinje-System zum Ventrikelmyokard proximal des Blocks zu einer ausgeprägten Verkürzung der Aktionspotenzialdauer der Purkinje-Zellen kommt (Sasyniuk u. Mendez 1971), ein Ereignis, das das Auftreten von »micro re-entry« an den peripheren Einmündungsstellen des Purkinje-Systems in das Kammermyokard begünstigt. Daneben kommt einer Erniedrigung der Leitungsgeschwindigkeit eine bedeutende Rolle für das Auftreten von Reentryphänomenen zu. Wit et al. gelang es, in einem Netzwerk aus Purkinje-Fäden und Ventrikelmyokard Reentry mit einer Länge von nur 20–30 mm direkt nachzuweisen (Wit et al. 1972b).

Unter klinischen Bedingungen werden Kreiserregungen sehr häufig verursacht durch ischämisches ventrikuläres Narbengewebe mit Zonen der Leitungsblockierung und der verlangsamten Leitung. Aufgrund der räumlichen Vorstellung (◘ Abb. 2.19) werden auch die Bezeichnungen **»figure-8-model«** oder **»Brezelphänomen«** gebraucht (El-Sherif et al. 1987, Schoels u. El-Sherif 1991, Manz u. Lüderitz 1990). Hierbei kann es zu elektrischen **»bystandern«** kommen. Dabei handelt es sich um Abzweigungen leitfähigen Gewebes z. B. in die Narbe herein, die periodisch mit Tachykardiefrequenz miterregt werden, aber keinen funktionellen Teil des Reentrykreises bilden. Diese Strukturen können Ablationsversuche von ventrikulären Tachykardien erheblich erschweren und machen häufig den Einsatz dreidimensionaler Mapping-Systeme notwendig.



◘ Abb. 2.18. Bei Patienten mit AV-Knoten-Reentrytachykardien kommt es zu einer funktionellen Trennung des AV-Knotens in eine langsam leitende α-Bahn und eine schnell leitende β-Bahn. Bei der üblichen Reentrytachykardie wird die Erregung antegrad über die α- und retrograd über die β-Bahn geführt (»Slow-fast-Typ«). Die Vorhof- und Kammerdepolarisation erfolgt gleichzeitig, so dass im Oberflächen-EKG keine P-Welle abgegrenzt werden kann. In seltenen Fällen erfolgt die Erregungsausbreitung antegrad über die schnell leitende Bahn und retrograd über die langsam leitende Bahn, so dass eine negative P-Welle in weitem Abstand auf den QRS-Komplex folgt (abzugrenzen von der permanenten junktionalen Reentrytachykardie, ◘ Abb. 2.19)

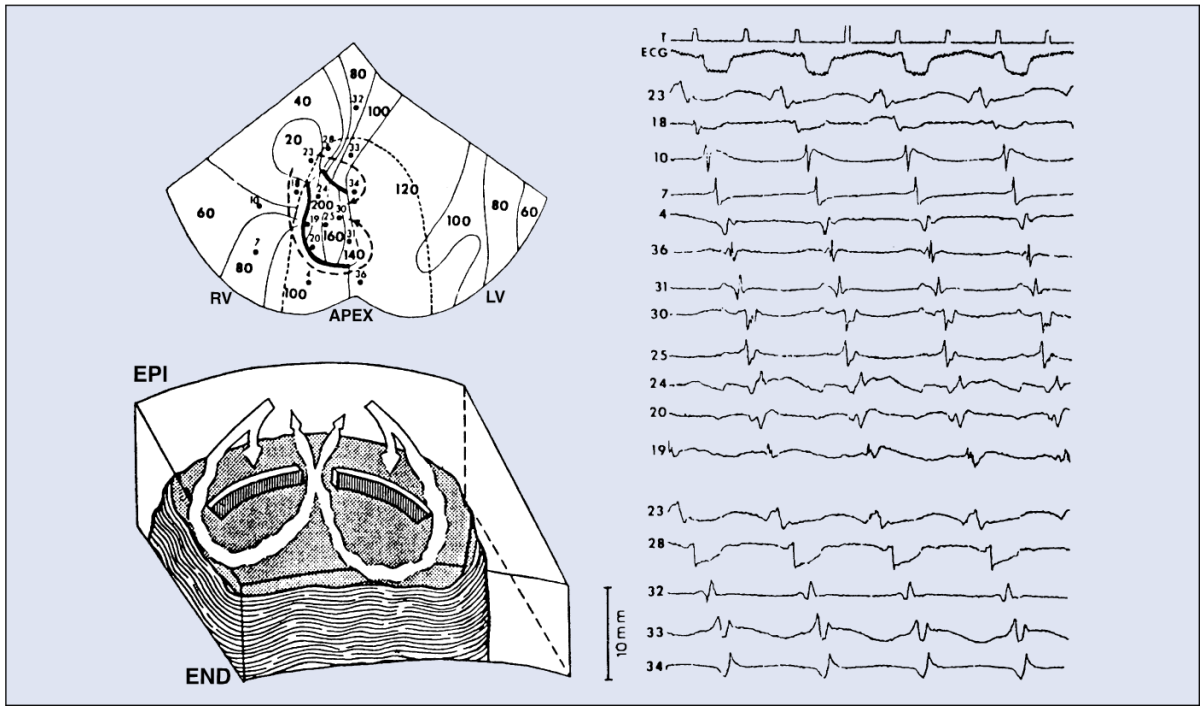


Abb. 2.19. »Figur Acht«: Modell einer Kreiserregung, basierend auf einer isochronen Aktivierungskartographie während monomorpher ventrikulärer Reentrytachykardie (Untersuchungen am Hundeherzen 4 Tage nach Unterbindung des Ramus interventricularis anterior der linken Herzkranzarterie). Der Reentrykreis zeigt das charakteristische Aktivierungsmuster in der Form einer Acht, wegen der formalen Ähnlichkeit auch »Brezelphänomen« genannt, wobei sich 2 kreisende Bewegungsfronten im Uhrzeiger- und Gegenuhrzeigersinn bzw. um 2 bogenförmige Zonen eines Leitungsblocks bewegen. Die epikardiale Oberfläche ist in der Form aufgefalteter Ventrikel dargestellt nach einem Schnitt von der Crux zur Apex cordis (*oben links*). Die rechte Bildhälfte gibt die simultane elektrokardiographische Registrierung entlang der beiden bogenförmigen funktionellen Leitungsblockierungen und die gemeinsame Kreiserregungsfront bei diastolischer Verknüpfung der Reentryimpulse wieder. Eine dreidimensionale diagrammatische Darstellung des ventrikulären Erregungsmusters während der Kreiserregung ist links unten abgebildet. Bei diesem experimentellen Modell läuft die Kreiserregung in der überlebenden dünnen epikardialen Schicht oberhalb des Infarktareals ab. *RV* rechter Ventrikel, *LV* linker Ventrikel, *EPI* Epikard, *END* Endokard, *T* Zeitmessintervalle (100 ms). (Nach El-Sherif 1988)

Literatur

Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA (1999) MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. Cell 97:175–87

Aldrich RW, Corey DP, Stevens CF (1983) A reinterpretation of mammalian sodium channel gating based on single channel recording. Nature 306:436–41

An WF, Bowlby MR, Betty M, Cao J, Ling HP, Mendoza G, Hinson JW, Mattsson KI, Strassle BW, Trimmer JS, Rhodes KJ (2000) Modulation of A-type potassium channels by a family of calcium sensors. Nature 403:553–6

Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW (1991) Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. Circ Res 69:1427–49

Armstrong CM (1969) Inactivation of the potassium conductance and related phenomena caused by quaternary ammonium ion injection in squid axons. J Gen Physiol 54:553–75

Ashen MD, O'Rourke B, Kluge KA, Johns DC, Tomaselli GF (1995) Inward rectifier K+ channel from human heart and brain: cloning and stable expression in a human cell line. Am J Physiol 268:H506–11

Ashford ML, Bond CT, Blair TA, Adelman JP (1994) Cloning and functional expression of a rat heart KATP channel. Nature 370:456–9

Baker K, Warren KS, Yellen G, Fishman MC (1997) Defective »pacemaker« current (Ih) in a zebrafish mutant with a slow heart rate. Proc Natl Acad Sci U S A 94:4554–9

Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G (1996) K(V)LQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current. Nature 384:78–80

Benndorf K, Friedrich M, Hirche H (1991) Reoxygenation-induced arrhythmogenic transient inward currents in isolated cells of the guinea-pig heart. Pflugers Arch 418:248–60

Bennett PB, Jr., Makita N, George AL, Jr. (1993) A molecular basis for gating mode transitions in human skeletal muscle Na+ channels. FEBS Lett 326:21–4

Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E (1991) Characteristics of calcium-current in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. J Mol Cell Cardiol 23:929–37

Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E (1992) Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. Circulation 85:1046–55

Bevans CG, Kordel M, Rhee SK, Harris AL (1998) Isoform composition of connexin channels determines selectivity among second messengers and uncharged molecules. J Biol Chem 273:2808–16

Blanco G, Mercer RW (1998) Isozymes of the Na-K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. Am J Physiol 275:F633–50
Chan KW, Langan MN, Sui JL, Kozak JA, Pabon A, Ladias JA, Logothetis DE (1996) A recombinant inwardly rectifying potassium channel coupled to GTP-binding proteins. J Gen Physiol 107:381–97
Chandler WK, Meves H (1970) Slow changes in membrane permeability and long-lasting action potenzials in axons perfused with fluoride solutions. J Physiol 211:707–28
Chiamvimonvat N, Perez-Garcia MT, Ranjan R, Marban E, Tomaselli GF (1996) Depth asymmetries of the pore-lining segments of the Na+ channel revealed by cysteine mutagenesis. Neuron 16:1037–47
Chien AJ, Zhao X, Shirokov RE, Puri TS, Chang CF, Sun D, Rios E, Hosey MM (1995) Roles of a membrane-localized beta subunit in the formation and targeting of functional L-type Ca2+ channels. J Biol Chem 270:30036–44
Cohen SA, Levitt LK (1993) Partial characterization of the rH1 sodium channel protein from rat heart using subtype-specific antibodies. Circ Res 73:735–42
Cribbs LL, Lee JH, Yang J, Satin J, Zhang Y, Daud A, Barclay J, Williamson MP, Fox M, Rees M, Perez-Reyes E (1998) Cloning and characterization of alpha1H from human heart, a member of the T-type Ca2+ channel gene family. Circ Res 83:103–9
Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT (1995) A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. Cell 80:795–803
Dhein S (1998) Gap junction channels in the cardiovascular system: pharmacological and physiological modulation. Trends Pharmacol Sci 19:229–41
DiFrancesco D (1995) Cardiac pacemaker: 15 years of »new« interpretation. Acta Cardiol 50:413–27
Dominguez G, Fozzard HA (1970) Influence of extracellular K+ concentration on cable properties and excitability of sheep cardiac Purkinje fibers. Circ Res 26:565–74
Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R (1998) The structure of the potassium channel: molecular basis of K+ conduction and selectivity. Science 280:69–77
Draper MH, Weidmann S (1951) Cardiac resting and action potenzials recorded with an intracellular electrode. J Physiol 115:74–94
Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H (1995) Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for presence of M cells. J Am Coll Cardiol 26:185–92
Duprat F, Lesage F, Fink M, Reyes R, Heurteaux C, Lazdunski M (1997) TASK, a human background K+ channel to sense external pH variations near physiological pH. Embo J 16:5464–71
Eubanks J, Srinivasan J, Dinulos MB, Disteche CM, Catterall WA (1997) Structure and chromosomal localization of the beta2 subunit of the human brain sodium channel. Neuroreport 8:2775–9
Feng J, Wible B, Li GR, Wang Z, Nattel S (1997) Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kv1.5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K+ current in cultured adult human atrial myocytes. Circ Res 80:572–9
Fishman GI, Spray DC, Leinwand LA (1990) Molecular characterization and functional expression of the human cardiac gap junction channel. J Cell Biol 111:589–98
Fozzard HA (1992) Afterdepolarizations and triggered activity. Basic Res Cardiol 87 Suppl 2:105–13
Frohnwieser B, Chen LQ, Schreibmayer W, Kallen RG (1997) Modulation of the human cardiac sodium channel alpha-subunit by cAMP-dependent protein kinase and the responsible sequence domain. J Physiol 498 (Pt 2):309–18
Gellens ME, George AL, Jr., Chen LQ, Chahine M, Horn R, Barchi RL, Kallen RG (1992) Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel. Proc Natl Acad Sci U S A 89:554–8
Gintant GA (2000) Characterization and functional consequences of delayed rectifier current transient in ventricular repolarization. Am J Physiol Heart Circ Physiol 278:H806–17
Gourdie RG, Severs NJ, Green CR, Rothery S, Germroth P, Thompson RP (1993) The spatial distribution and relative abundance of gap-junctional connexin40 and connexin43 correlate to functional properties of components of the cardiac atrioventricular conduction system. J Cell Sci 105 (Pt 4):985–91
Haase H, Kresse A, Hohaus A, Schulte HD, Maier M, Osterziel KJ, Lange PE, Morano I (1996) Expression of calcium channel subunits in the normal and diseased human myocardium. J Mol Med 74:99–104
Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 339:659–66
Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflugers Arch 391:85–100
Hayward LJ, Brown RH, Jr., Cannon SC (1997) Slow inactivation differs among mutant Na channels associated with myotonia and periodic paralysis. Biophys J 72:1204–19
Heginbotham L, Abramson T, MacKinnon R (1992) A functional connection between the pores of distantly related ion channels as revealed by mutant K+ channels. Science 258:1152–5
Heinemann SH, Terlau H, Stuhmer W, Imoto K, Numa S (1992) Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. Nature 356:441–3
Hille B, Armstrong CM, MacKinnon R (1999) Ion channels: from idea to reality. Nat Med 5:1105–9
Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA (1997) Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. Ann Rev Pharmacol Toxicol 37:361–96
Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 117:500–44
Hodgkin AL, Katz B (1949a) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol 108:37–77
Hodgkin AL, Katz B (1949b) The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol 109:240–9
Hoshi T, Zagotta WN, Aldrich RW (1990) Biophysical and molecular mechanisms of Shaker potassium channel inactivation. Science 250:533–8
Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Seino S (1996) A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K+ channels. Neuron 16:1011–7
Inagaki N, Gonoi T, Clement JPt, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, Bryan J (1995) Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. Science 270:1166–70
Irisawa H, Brown HF, Giles W (1993) Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. Physiol Rev 73:197–227
Isom LL, De Jongh KS, Patton DE, Reber BF, Offord J, Charbonneau H, Walsh K, Goldin AL, Catterall WA (1992) Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. Science 256:839–42
Isom LL, Ragsdale DS, De Jongh KS, Westenbroek RE, Reber BF, Scheuer T, Catterall WA (1995) Structure and function of the beta 2 subunit

of brain sodium channels, a transmembrane glycoprotein with a CAM motif. Cell 83:433–42

January CT, Fozzard HA (1988) Delayed afterdepolarizations in heart muscle: mechanisms and relevance. Pharmacol Rev 40:219–27

Jiang JX, Goodenough DA (1996) Heteromeric connexons in lens gap junction channels. Proc Natl Acad Sci U S A 93:1287–91

Kadish A, Shinnar M, Moore EN, Levine JH, Balke CW, Spear JF (1988) Interaction of fiber orientation and direction of impulse propagation with anatomic barriers in anisotropic canine myocardium. Circulation 78:1478–94

Kanter HL, Laing JG, Beyer EC, Green KG, Saffitz JE (1993) Multiple connexins colocalize in canine ventricular myocyte gap junctions. Circ Res 73:344–50

Kanter HL, Saffitz JE, Beyer EC (1992) Cardiac myocytes express multiple gap junction proteins. Circ Res 70:438–44

Kanter HL, Saffitz JE, Beyer EC (1994) Molecular cloning of two human cardiac gap junction proteins, connexin40 and connexin45. J Mol Cell Cardiol 26:861–8

Kass RS, Tsien RW, Weingart R (1978) Ionic basis of transient inward current induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibres. J Physiol 281:209–26

Kawakami K, Nojima H, Ohta T, Nagano K (1986a) Molecular cloning and sequence analysis of human Na,K-ATPase beta-subunit. Nucleic Acids Res 14:2833–44

Kawakami K, Ohta T, Nojima H, Nagano K (1986b) Primary structure of the alpha-subunit of human Na,K-ATPase deduced from cDNA sequence. J Biochem (Tokyo) 100:389–97

Klugbauer N, Dai S, Specht V, Lacinova L, Marais E, Bohn G, Hofmann F (2000) A family of gamma-like calcium channel subunits. FEBS Lett 470:189–97

Koch WJ, Ellinor PT, Schwartz A (1990) cDNA cloning of a dihydropyridine-sensitive calcium channel from rat aorta. Evidence for the existence of alternatively spliced forms. J Biol Chem 265:17786–91

Komuro I, Wenninger KE, Philipson KD, Izumo S (1992) Molecular cloning and characterization of the human cardiac Na+/Ca2+ exchanger cDNA. Proc Natl Acad Sci USA 89:4769–73

Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirovic B, Krapivinsky L, Clapham DE (1995) The G-protein-gated atrial K+ channel IKACh is a heteromultimer of two inwardly rectifying K(+)-channel proteins. Nature 374:135–41

Kreuzberg MM, Schrickel JW, Ghanem A, Kim JS, Degen J, Janssen-Bienhold U, Lewalter T, Tiemann K, Willecke K (2006) Connexin30.2 containing gap junction channels decelerate impulse propagation through the atrioventricular node. Proc Natl Acad Sci USA 103:5959–64

Kubo Y, Baldwin TJ, Jan YN, Jan LY (1993a) Primary structure and functional expression of a mouse inward rectifier potassium channel. Nature 362:127–33

Kubo Y, Reuveny E, Slesinger PA, Jan YN, Jan LY (1993b) Primary structure and functional expression of a rat G-protein-coupled muscarinic potassium channel. Nature 364:802–6

Kumar NM, Gilula NB (1996) The gap junction communication channel. Cell 84:381–8

LeGrice IJ, Smaill BH, Chai LZ, Edgar SG, Gavin JB, Hunter PJ (1995) Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. Am J Physiol 269:H571–82

Li Z, Nicoll DA, Collins A, Hilgemann DW, Filoteo AG, Penniston JT, Weiss JN, Tomich JM, Philipson KD (1991) Identification of a peptide inhibitor of the cardiac sarcolemmal Na(+)-Ca2+ exchanger. J Biol Chem 266:1014–20

Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE (1987) The beta gamma subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K+ channel in heart. Nature 325:321–6

Lopez-Barneo J, Hoshi T, Heinemann SH, Aldrich RW (1993) Effects of external cations and mutations in the pore region on C-type inactivation of Shaker potassium channels. Receptors Channels 1:61–71

Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, Hofmann F, Biel M (1998) A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. Nature 393:587–91

Ludwig A, Zong X, Stieber J, Hullin R, Hofmann F, Biel M (1999) Two pacemaker channels from human heart with profoundly different activation kinetics. Embo J 18:2323–9

Makielski JC, Sheets MF, Hanck DA, January CT, Fozzard HA (1987) Sodium current in voltage clamped internally perfused canine cardiac Purkinje cells. Biophys J 52:1–11

Makita N, Bennett PB, Jr., George AL, Jr. (1994) Voltage-gated Na+ channel beta 1 subunit mRNA expressed in adult human skeletal muscle, heart, and brain is encoded by a single gene. J Biol Chem 269:7571–8

Marmont G (1949) Studies on the axon membrane; a new method. J Cell Physiol 34:351–82

Martin-Vasallo P, Dackowski W, Emanuel JR, Levenson R (1989) Identification of a putative isoform of the Na,K-ATPase beta subunit. Primary structure and tissue-specific expression. J Biol Chem 264:4613–8

Mercer RW, Biemesderfer D, Bliss DP, Jr., Collins JH, Forbush B, 3rd (1993) Molecular cloning and immunological characterization of the gamma polypeptide, a small protein associated with the Na,K-ATPase. J Cell Biol 121:579–86

Messner DJ, Catterall WA (1985) The sodium channel from rat brain. Separation and characterization of subunits. J Biol Chem 260:10597–604

Moorman JR, Kirsch GE, Brown AM, Joho RH (1990) Changes in sodium channel gating produced by point mutations in a cytoplasmic linker. Science 250:688–91

Murai T, Kakizuka A, Takumi T, Ohkubo H, Nakanishi S (1989) Molecular cloning and sequence analysis of human genomic DNA encoding a novel membrane protein which exhibits a slowly activating potassium channel activity. Biochem Biophys Res Commun 161:176–81

Murphy BJ, Rogers J, Perdichizzi AP, Colvin AA, Catterall WA (1996) cAMP-dependent phosphorylation of two sites in the alpha subunit of the cardiac sodium channel. J Biol Chem 271:28837–43

Nagase T, Ishikawa K, Miyajima N, Tanaka A, Kotani H, Nomura N, Ohara O (1998) Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. IX. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins in vitro. DNA Res 5:31–9

Nicoll DA, Longoni S, Philipson KD (1990) Molecular cloning and functional expression of the cardiac sarcolemmal Na(+)-Ca2+ exchanger. Science 250:562–5

Nicoll DA, Ottolia M, Lu L, Lu Y, Philipson KD (1999) A new topological model of the cardiac sarcolemmal Na+-Ca2+ exchanger. J Biol Chem 274:910–7

Nielsen PA, Beahm DL, Giepmans BN, Baruch A, Hall JE, Kumar NM (2002) Molecular cloning, functional expression, and tissue distribution of a novel human gap junction-forming protein, connexin-31.9. Interaction with zona occludens protein-1. J Biol Chem 277:38272–83

Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi H, Nakayama H, Kanaoka Y, Minamino N, et al. (1984) Primary structure of Electrophorus electricus sodium channel deduced from cDNA sequence. Nature 312:121–7

Ovchinnikov Yu A, Monastyrskaya GS, Broude NE, Ushkaryov Yu A, Melkov AM, Smirnov Yu V, Malyshev IV, Allikmets RL, Kostina MB, Dulubova IE, et al. (1988) Family of human Na+, K+-ATPase genes. Structure of the gene for the catalytic subunit (alpha III-form) and

its relationship with structural features of the protein. FEBS Lett 233:87–94
Palmer CJ, Scott BT, Jones LR (1991) Purification and complete sequence determination of the major plasma membrane substrate for cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C in myocardium. J Biol Chem 266:11126–30
Patton DE, Isom LL, Catterall WA, Goldin AL (1994) The adult rat brain beta 1 subunit modifies activation and inactivation gating of multiple sodium channel alpha subunits. J Biol Chem 269:17649–55
Peterson BZ, DeMaria CD, Adelman JP, Yue DT (1999) Calmodulin is the Ca2+ sensor for Ca2+ -dependent inactivation of L-type calcium channels. Neuron 22:549–58
Peterson BZ, Lee JS, Mulle JG, Wang Y, de Leon M, Yue DT (2000) Critical determinants of Ca(2+)-dependent inactivation within an EF-hand motif of L-type Ca(2+) channels. Biophys J 78:1906–20
Philipson LH, Schaefer K, LaMendola J, Bell GI, Steiner DF (1990) Sequence of a human fetal skeletal muscle potassium channel cDNA related to RCK4. Nucleic Acids Res 18:7160
Powers PA, Gregg RG, Lalley PA, Liao M, Hogan K (1991) Assignment of the human gene for the alpha 1 subunit of the cardiac DHP-sensitive Ca2+ channel (CCHL1A1) to chromosome 12p12-pter. Genomics 10:835–9
Powers PA, Liu S, Hogan K, Gregg RG (1992) Skeletal muscle and brain isoforms of a beta-subunit of human voltage-dependent calcium channels are encoded by a single gene. J Biol Chem 267:22967–72
Qu Y, Rogers JC, Tanada TN, Catterall WA, Scheuer T (1996) Phosphorylation of S1505 in the cardiac Na+ channel inactivation gate is required for modulation by protein kinase C. J Gen Physiol 108:375–9
Risek B, Klier FG, Gilula NB (1994) Developmental regulation and structural organization of connexins in epidermal gap junctions. Dev Biol 164:183–96
Rose WC, Balke CW, Wier WG, Marban E (1992) Macroscopic and unitary properties of physiological ion flux through L-type Ca2+ channels in guinea-pig heart cells. J Physiol 456:267–84
Rosenfeld MR, Wong E, Dalmau J, Manley G, Posner JB, Sher E, Furneaux HM (1993) Cloning and characterization of a Lambert-Eaton myasthenic syndrome antigen. Ann Neurol 33:113–20
Saffitz JE, Green KG, Schuessler RB (1997) Structural determinants of slow conduction in the canine sinus node. J Cardiovasc Electrophysiol 8:738–44
Saffitz JE, Kanter HL, Green KG, Tolley TK, Beyer EC (1994) Tissue-specific determinants of anisotropic conduction velocity in canine atrial and ventricular myocardium. Circ Res 74:1065–70
Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT (1996) Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. Nature 384:80–3
Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK (1990) Two components of cardiac delayed rectifier K+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. J Gen Physiol 96:195–215
Schrickel JW, Brixius K, Herr C, Clemen CS, Sasse P, Reetz K, Grohe C, Meyer R, Tiemann K, Schroder R, Bloch W, Nickenig G, Fleischmann BK, Noegel AA, Schwinger RH, Lewalter T (2007) Enhanced heterogeneity of myocardial conduction and severe cardiac electrical instability in annexin A7-deficient mice. Cardiovasc Res 76:257–68
Schwinger RH, Bohm M, Erdmann E (1990) Effectiveness of cardiac glycosides in human myocardium with and without »downregulated« beta-adrenoceptors. J Cardiovasc Pharmacol 15:692–7
Seino S (1999) ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies. Annu Rev Physiol 61:337–62
Singer D, Biel M, Lotan I, Flockerzi V, Hofmann F, Dascal N (1991) The roles of the subunits in the function of the calcium channel. Science 253:1553–7
Snyders DJ (1999) Structure and function of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res 42:377–90
Spach MS, Heidlage JF (1995) The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level. Electrical description of myocardial architecture and its application to conduction. Circ Res 76:366–80
Spach MS, Miller WT, 3rd, Dolber PC, Kootsey JM, Sommer JR, Mosher CE, Jr. (1982) The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. Circ Res 50:175–91
Spach MS, Miller WT, 3rd, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA (1981) The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. Circ Res 48:39–54
Sperelakis N, Hoshiko T, Keller RF, Jr., Berne RM (1960) Intracellular and external recording from frog ventricular fibers during hypertonic perfusion. Am J Physiol 198:135–40
Stuhmer W, Conti F, Suzuki H, Wang XD, Noda M, Yahagi N, Kubo H, Numa S (1989) Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. Nature 339:597–603
Tai KK, Goldstein SA (1998) The conduction pore of a cardiac potassium channel. Nature 391:605–8
Tamkun MM, Knoth KM, Walbridge JA, Kroemer H, Roden DM, Glover DM (1991) Molecular cloning and characterization of two voltage-gated K+ channel cDNAs from human ventricle. Faseb J 5:331–7
Tanabe T, Adams BA, Numa S, Beam KG (1991) Repeat I of the dihydropyridine receptor is critical in determining calcium channel activation kinetics. Nature 352:800–3
Tanabe T, Takeshima H, Mikami A, Flockerzi V, Takahashi H, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Hirose T, Numa S (1987) Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. Nature 328:313–8
Tomaselli GF, Chiamvimonvat N, Nuss HB, Balser JR, Perez-Garcia MT, Xu RH, Orias DW, Backx PH, Marban E (1995) A mutation in the pore of the sodium channel alters gating. Biophys J 68:1814–27
Tseng GN, Hoffman BF (1989) Two components of transient outward current in canine ventricular myocytes. Circ Res 64:633–47
Vaccari T, Moroni A, Rocchi M, Gorza L, Bianchi ME, Beltrame M, DiFrancesco D (1999) The human gene coding for HCN2, a pacemaker channel of the heart. Biochim Biophys Acta 1446:419–25
Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM (1999) Atrial L-type Ca2+ currents and human atrial fibrillation. Circ Res 85:428–36
Vassort G, Alvarez J (1994) Cardiac T-type calcium current: pharmacology and roles in cardiac tissues. J Cardiovasc Electrophysiol 5:376–93
Veenstra RD (1996) Size and selectivity of gap junction channels formed from different connexins. J Bioenerg Biomembr 28:327–37
Wang J, Schwinger RH, Frank K, Muller-Ehmsen J, Martin-Vasallo P, Pressley TA, Xiang A, Erdmann E, McDonough AA (1996a) Regional expression of sodium pump subunits isoforms and Na+-Ca++ exchanger in the human heart. J Clin Invest 98:1650–8
Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Toubin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT (1996b) Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. Nat Genet 12:17–23
Warmke JW, Ganetzky B (1994) A family of potassium channel genes related to eag in Drosophila and mammals. Proc Natl Acad Sci USA 91:3438–42
Weidmann S (1951) Effect of current flow on the membrane potenzial of cardiac muscle. J Physiol 115:227–36

Weidmann S (1955) The effect of the cardiac membrane potenzial on the rapid availability of the sodium-carrying system. J Physiol 127:213–24

Weidmann S (1956) Shortening of the cardiac action potenzial due to a brief injection of KCl following the onset of activity. J Physiol 132:157–63

Welling A, Kwan YW, Bosse E, Flockerzi V, Hofmann F, Kass RS (1993) Subunit-dependent modulation of recombinant L-type calcium channels. Molecular basis for dihydropyridine tissue selectivity. Circ Res 73:974–80

White TW, Paul DL, Goodenough DA, Bruzzone R (1995) Functional analysis of selective interactions among rodent connexins. Mol Biol Cell 6:459–70

Wible BA, De Biasi M, Majumder K, Taglialatela M, Brown AM (1995) Cloning and functional expression of an inwardly rectifying K+ channel from human atrium. Circ Res 76:343–50

Wiser O, Trus M, Tobi D, Halevi S, Giladi E, Atlas D (1996) The alpha 2/delta subunit of voltage sensitive Ca2+ channels is a single transmembrane extracellular protein which is involved in regulated secretion. FEBS Lett 379:15–20

Yang-Feng TL, Schneider JW, Lindgren V, Shull MM, Benz EJ, Jr., Lingrel JB, Francke U (1988) Chromosomal localization of human Na+, K+-ATPase alpha- and beta-subunit genes. Genomics 2:128–38

Yang J, Ellinor PT, Sather WA, Zhang JF, Tsien RW (1993) Molecular determinants of Ca2+ selectivity and ion permeation in L-type Ca2+ channels. Nature 366:158–61

Yeola SW, Rich TC, Uebele VN, Tamkun MM, Snyders DJ (1996) Molecular analysis of a binding site for quinidine in a human cardiac delayed rectifier K+ channel. Role of S6 in antiarrhythmic drug binding. Circ Res 78:1105–14

Yue DT, Lawrence JH, Marban E (1989) Two molecular transitions influence cardiac sodium channel gating. Science 244:349–52

Zagotta WN, Hoshi T, Aldrich RW (1990) Restoration of inactivation in mutants of Shaker potassium channels by a peptide derived from ShB. Science 250:568–71

Zuhlke RD, Pitt GS, Deisseroth K, Tsien RW, Reuter H (1999) Calmodulin supports both inactivation and facilitation of L-type calcium channels. Nature 399:159–62

Zygmunt AC, Gibbons WR (1991) Calcium-activated chloride current in rabbit ventricular myocytes. Circ Res 68:424–37

3 Systematik und klinisches Bild der Herzrhythmusstörungen

T. Lewalter, B. Lüderitz

3.1 Bradyarrhythmien – 58

3.2 Extrasystolie – 59

3.3 Tachyarrhythmien – 59

3.1 Bradyarrhythmien

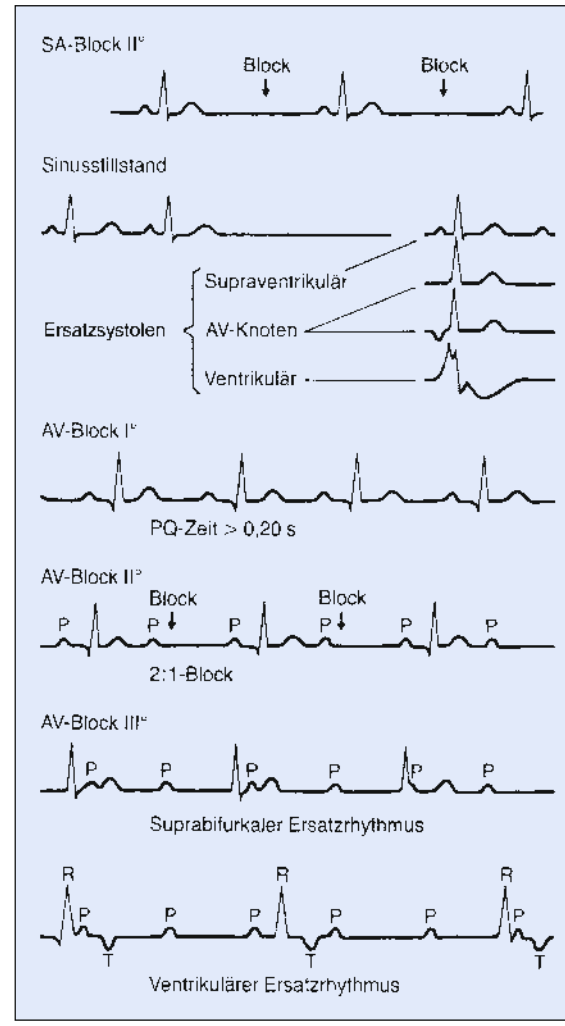
Herzrhythmusstörungen können in abnormer Reizbildung und in Überleitungsstörungen begründet sein. Es ist daher sinnvoll, zwischen Reizbildungs- und Erregungsleitungsstörungen zu differenzieren. Zu den **nomotopen Reizbildungsstörungen** sind die Sinusbradykardie (Frequenz <60/min), die Sinustachykardie (Frequenz >100/min) und die Sinusarrhythmie zu rechnen. Die sog. **passiven heterotopen Reizbildungsstörungen** treten bei Verlangsamung oder Ausfall der Reizbildung im Sinusknoten oder bei Blockierung der AV-Überleitung auf. Hierher gehören die Knotenersatzsystolen und -ersatzrhythmen; ferner die Kammerersatzsystolen und -ersatzrhythmen; weiterhin der wandernde Schrittmacher.

Die Differenzialdiagnose von Bradyarrhythmien ist in den meisten Fällen durch das Oberflächenelektrokardiogramm möglich. Das klinische Bild wird in der Regel zur Erstellung eines **Ruhe-EKG** führen, das in typischen Fällen die Diagnose zulässt. Wegen der oft nur intermittierend auftretenden Rhythmusstörungen führt häufig aber auch erst die **24-h-Langzeit-Elektrokardiographie** (Bandspeicher-EKG) weiter (s. oben). Ein Belastungselektrokardiogramm eignet sich zur Objektivierung einer pathologischen Bradykardie, d. h. einer langsamen Herzschlagfolge ohne ausreichende Frequenzzunahme unter Belastung. Eine solche Form der Bradykardie liegt bei den meisten Patienten mit Sinusknotensyndrom vor.

Zu den nichtinvasiven diagnostischen Maßnahmen gehört der **Karotisdruckversuch** (Karotis-Sinus-Massage). Überdurchschnittliche Frequenzsenkungen bzw. Asystolie sprechen für einen hyperaktiven Karotis-Sinus-Reflex.

Erregungsleitungsstörungen (◘ Abb. 3.1) betreffen die sinuatrialen, intraatrialen, atrioventrikulären und intraventrikulären Verzögerungen bzw. die Unterbrechung der normalen Erregungsausbreitung und können je nach dem Sitz der Störung differenziert werden.

Wir unterscheiden den **Sinusstillstand** mit möglichem supraventrikulärem, junktionalem (AV-Knoten) oder ventrikulärem Ersatzrhythmus, der die sonst lebensbedrohliche Rhythmusstörung überbrückt. Der **sinuatriale (SA-)Block** II. Grades ist nur erkennbar bzw. von einer Bradykardie differenzierbar, wenn intermittierend eine normale Herzschlagfolge beobachtet werden kann. Der sinuatriale Block II. Grades Typ I (Wenckebach) geht mit einer fortlaufenden Zunahme der Leitungsverzögerung bis zum Leitungsausfall einher. Die PP-Perioden sind häufig, aber keineswegs regelhaft, durch ein Zusammenrücken der P-Zacken gekennzeichnet. Allgemein gilt, dass das Pausen-PP-Intervall am längsten ist, aber nicht den doppelten Wert eines der übrigen PP-Intervalle erreicht, und dass das erste PP-Intervall nach der Pause länger als das letzte vor ihr ist. Der SA-Block II. Grades Typ II ist durch SA-Leitungsausfälle bei gleichbleibender Überleitungszeit charakterisiert. Der SA-Block I. Grades ist nur durch intrakardiale Stimulation und Potenzialableitung zu erkennen.



◘ **Abb. 3.1.** Die wichtigsten Erregungsleitungsstörungen

Die **atrioventrikulären Blockbilder** umfassen die verschiedenen Formen einer gestörten Erregungsleitung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln. Eine Blockierung kann im AV-Knoten, im His-Bündel und innerhalb der ventrikulären Faszikel des Erregungsleitungssystems lokalisiert sein. Die effektive Herzfrequenz wird bei höhergradigen Leitungsstörungen durch die Automatie eines Ersatzzentrums distal der Blockierung bestimmt. Je peripherer das Ersatz-Automatie-Zentrum, desto niedriger wird die Kammerfrequenz in der Regel sein. Hinsichtlich der prognostischen und therapeutischen Bedeutung der einzelnen Blockbilder ist die konventionelle Einteilung in AV-Blockierung I., II. und III. Grades (analog zur Einteilung der SA-Blockierung) oft nicht ausreichend. Wichtiger ist die exakte Lokalisation der durch das Oberflächen-EKG nicht

objektivierbaren Leitungsstörungen durch die His-Bündel-Elektrographie:

- Die AV-Blockierungen I. Grades (PQ-Zeit über 0,2 s) sind meist oberhalb des His-Bündels lokalisiert.
- Atrioventrikuläre Blockierungen II. Grades scheinen in der Mehrzahl der Fälle proximal des His-Bündels gelegen zu sein, sofern es sich um Blockierungen vom Wenckebach-Typ handelt. Beim sog. Mobitz-ll-Typ (AV-Block II. Grades ohne Wenckebach-Periodik) liegt die Blockierung meist distal des His-Bündels.
- Die Blockierung beim AV-Block lll. Grades kann sowohl proximal wie distal des His-Bündels lokalisiert sein.

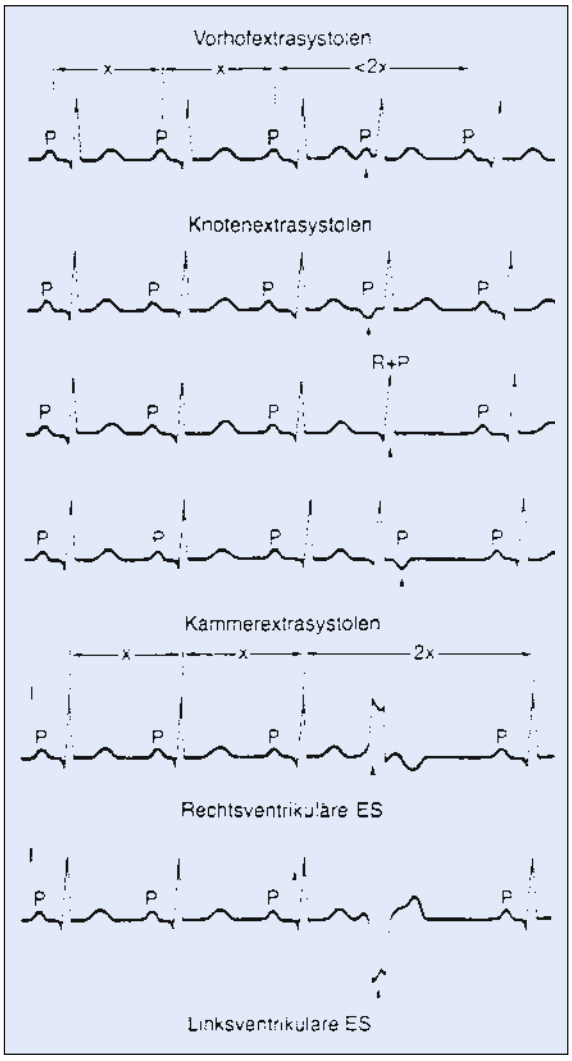
Atrioventrikuläre Blockierungen II. und III. Grades können infolge einer hämodynamisch wirksamen Verminderung der effektiven Kammerfrequenz zu Adams-Stokes-Anfällen (Bradykardie-bedingte Bewusstlosigkeit) führen.

Erregungsleitungsstörungen unterhalb des His-Bündels werden in Rechts- und Linksschenkelblockierungen unterschieden. Die isolierte Unterbrechung des links-anterioren oder links-posterioren Schenkels wird als **Hemiblock** bezeichnet, so dass Leitungsstörungen des linken Schenkels also nicht nur als (kompletter) Linksschenkelblock, sondern auch als links-anteriorer (LAH) und links-posteriorer Hemiblock (LPH) in Erscheinung treten können.

3.2 Extrasystolie

Von den passiven heterotopen Reizbildungsstörungen sind die sog. aktiven heterotopen Reizbildungsstörungen zu unterscheiden, zu denen die Extrasystolen unterschiedlichen Reizursprungs zu rechnen sind (◘ Abb. 3.2); ferner die paroxysmalen Tachykardien, das Kammerflattern und Kammerflimmern.

Die **supraventrikulären Extrasystolen** sind erkennbar an schmalen Kammerkomplexen und je nach Reizursprung (z. B. im AV-Knotenareal) unterschiedlichen P-Wellen. Demgegenüber weisen in aller Regel schenkelblockartig deformierte Kammerkomplexe auf **ventrikuläre Extrasystolen** hin, wobei gelegentlich, je nach Blockbild, eine Differenzierung zwischen rechts- und linksventrikulären Heterotopien möglich ist. Multiplen, vorzeitigen sowie polytopen ventrikulären Extrasystolen kommt naturgemäß ein höherer Krankheitswert zu als vereinzelt auftretenden monotopen Kammerextrasystolen. Meist sind die ventrikulären Extrasystolen von einer kompensatorischen Pause gefolgt, wohingegen supraventrikuläre Extrasystolen infolge ihrer Rückleitung zum Sinusknoten zu einer Änderung des Grundrhythmus führen.



◘ **Abb. 3.2.** Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolie (*ES*)

3.3 Tachyarrhythmien

Als Hauptgruppen werden **atriale Tachyarrhythmien**, bei denen die Ventrikel nicht essenzieller Bestandteil des arrhythmogenen Substrates, sondern der Rhythmusstörung lediglich passiv angekoppelt sind (»innocent bystander«) von **ventrikulären Tachyarrhythmien** unterschieden. Ventrikuläre Arrhythmien sind durch ihr im Ventrikel gelegenes Arrhythmiesubstrat sowie durch die Unabhängigkeit der Arrhythmie vom Vorhofmyokard gekennzeichnet. Für **atrioventrikuläre Tachykardien** als dritte Hauptgruppe ist eine nomodrome atrioventrikuläre Leitung für die Aufrechterhaltung der Tachykardie erforderlich. Der klinisch gebräuchliche Begriff der **supraventrikulären Tachykardie** umfasst die Gruppe der atrialen Tachyarrhythmien sowie die atrioventrikulären Tachykardien. Die folgende Unterteilung innerhalb der drei Hauptgruppen berücksichtigt neben

dem Mechanismus, klinische, elektrokardiographische sowie elektrophysiologische Gesichtspunkte und hat zum Ziel nach erfolgter Arrhythmieklassifikation direkt zu einem möglichst kausalen Therapiekonzept überzuleiten.

Atriale Tachyarrhythmien. Von Störungen der nomotopen Automatie im Sinusknoten mit den klinischen Erscheinungsformen der Sinustachykardie und der inadäquaten Sinustachykardie (»inappropriate sinus tachycardia«) sind heterotope Automatiestörungen zu unterscheiden, die als sog. ektope automatische Tachykardien in beiden Vorhöfen entstehen können. Reentrytachykardien können entweder als Mikroreentrytachykardien, in Form der atrialen Reentrytachykardie (Sonderform: sinuatriales Reentry) oder aber als Makroreentrytachykardien (typisches oder atypisches Vorhofflattern) auftreten. Die klinisch wichtigste weil häufigste Arrhythmie ist das **Vorhofflimmern**, was nach einer meist extrasystolischen Induktion durch das Vorliegen multipler Kreiserregungen gekennzeichnet ist.

Atrioventrikuläre Tachykardien. Diese Tachykardien benötigen für ihre Perpetuierung die atrioventrikuläre Leitung. Hierzu zählen alle Tachykardievarianten des Wolff-Parkinson-White (WPW)-Syndroms, Tachykardie bei Mahaim-Bahn und die permanente junktionale Reentrytachykardie (PJRT). Alle genannten Tachykardien durchlaufen eine akzessorische Bahn entweder in ventrikuloatrialer (»orthodromes Reentry«) oder atrioventrikulärer Richtung (»antidromes Reentry). Bei den AV-Knoten-Reentrytachykardien, die auf einer funktionellen Längsdissoziation des AV-Knotens beruhen sind neben der häufigsten »Slow-fast« Variante (antegrade Leitung über die langsame und retrograde Leitung über die schnelle AV-Knotenbahn) auch der umgekehrte Erregungsablauf (»fast-slow«) sowie Sonderformen (u. a. »slow-slow«) bekannt.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien. Im Gegensatz zu den supraventrikulären Tachykardien sind ventrikuläre Tachyarrhythmien potenziell lebensbedrohlich und weisen oftmals einen Wechsel unterschiedlicher Tachykardieformen auf. Wie bei den atrialen und atrioventrikulären Tachykardien existiert auch für die ventrikuläre Tachyarrhythmie noch keine definitive Einteilung. Die hier vorgestellte Klassifikation integriert mechanistische sowie klinische Gesichtspunkte und ist auf die Anwendung einer möglichst kausalen Therapie ausgerichtet. Neben der klinisch häufigsten ventrikulären Tachyarrhythmie, der ventrikulären Reentrytachykardie (intraventrikuläres Reentry; z. B. nach Myokardinfarkt oder bei dilatativer Kardiomyopathie) unterscheiden wir **Kammerflattern** (regelmäßige elektrokardiographische Aktivität, ohne dass Erregungsausbreitung von Erregungsrückbildung differenziert werden kann) von dem bedrohlichen **Kammerflimmern**, das im EKG als ungeordnete elektrische Aktivität mit meist geringer Amplitude gekennzeichnet ist. Sonderformen der ventrikulären Tachyarrhythmie sind die interfaszikuläre Reentrytachykardie (»bundle branch reentrant tachycardia«), die »Torsade de pointes«-Tachykardie meist bei verlängerter QT-Zeit, die polymorphe Kammertachykardie oder Kammerflimmern ohne kardiale Grunderkrankung, das Brugada-Syndrom, ventrikuläre Tachyarrhythmien bei rechtsventrikulärer Dysplasie, die idiopathische rechts- sowie linksventrikuläre Tachykardie und der akzelerierte ventrikuläre Rhythmus (»idioventrikuläre Tachykardie«).

4 Diagnostische Methoden

4.1 Allgemeine Diagnostik – 62
Literatur – 63

4.2 Oberflächen-EKG – 63
J. O. Schwab
4.2.1 Ruhe-EKG (12-Kanal-EKG) – 63
4.2.2 Belastungs-EKG – 63
4.2.3 Langzeit-EKG – 63
4.2.4 Parameter zur nichtinvasiven Risikostratifikation – 66
Literatur – 70
4.2.5 Ereignisrecorder und Abklärung unklarer Palpitationen – 71
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 76

4.3 Intrakardiale Ableitung und Stimulation – 77
T. Lewalter, B. Lüderitz
4.3.1 Atriale Ableitungen – 78
4.3.2 His-Bündel-Elektrographie – 79
4.3.3 Ventrikuläre Stimulation und Ableitung – 80
4.3.4 Elektroanatomisches dreidimensionales Mapping – 81
4.3.5 Assistenzsysteme zur intrakardialen Kathetermanipulation – 85
Literatur – 85

4.4 Diagnostikspeicher implantierter Herzschrittmacher – 86
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 87

4.1 Allgemeine Diagnostik

Vielfältige Ursachen können kardialen Arrhythmien zugrundeliegen (■ Übersicht 4.1). Häufig sind sie entzündlich (z. B. Myokarditis) oder mechanisch bedingt (z. B. Mitralstenose); sie können ischämische (z. B. Myokardinfarkt) oder metabolische Ursachen (z. B. Schilddrüsendysfunktion) haben oder auch toxisch induziert sein (z. B. Glykosidintoxikation); ferner kommen genetische (u. a. langes QT-Syndrom und Brugada-Syndrom) oder elektrische Ursachen in Frage (z. B. Schrittmacherfehlfunktion); besonders sei auf Elektrolytstörungen (z. B. Hypo- und Hyperkaliämie) hingewiesen. Zudem werden auch psychogene Ursachen im Zusammenhang mit dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien diskutiert (Orth-Gomér et al. 1980). In einer Studie von Katz et al. konnte nachgewiesen werden, dass überdurchschnittlich viele Patienten ohne Myokardinfarkt, jedoch mit ventrikulären Heterotopien (mehr als 30 Extrasystolen/h) psychiatrische Symptome aufweisen. Im Einzelnen fanden sich Hinweise auf Hysterie, Haltlosigkeit, Ängstlichkeit, Depressionen und soziale Entfremdung (Katz et al. 1985).

Die internistisch-kardiologische Abklärung muss daher all diesen Faktoren Rechnung tragen, so dass die diagnostische Palette von der Bestimmung des Serum-Kaliumspiegels über die Echokardiographie bis zur Koronarangiographie reicht. Im Anschluss an diese Übersicht werden die Methoden zur Erfassung und weiteren Abklärung von Arrhythmien im engeren Sinne besprochen.

Übersicht 4.1. Ursachen von Herzrhythmusstörungen

- Ischämie (koronare Herzkrankheit)
- Infektion (Myokarditiden)
- Intoxikation (Glykoside, Alkohol, Nikotin)
- Elektrolytstörungen (Hyper-, Hypokaliämie)
- Endokrine Erkrankungen (Hyper-, Hypothyreose)
- Mechanische Faktoren (Herzfehler, Trauma)
- Schrittmacherfunktionsstörungen
- genetische Faktoren (z. B. Langes-QT-Syndrom)

Von besonderer Bedeutung ist es, nachzuweisen, ob ein Beschwerdebild mit dem Vorhandensein einer Herzrhythmusstörung zusammenfällt und ob sich ein kausaler Charakter der Arrhythmie für das Beschwerdebild plausibel machen lässt. Wie schwierig das Verhältnis von Symptomatik und zugrunde liegender Arrhythmie sein kann, zeigt sich bei den Erkenntnissen im Bereich des Symptoms »Palpitationen«: Die Empfindung »Palpitation« ist nur in einem Teil dieser Angabe tatsächlich mit Störungen des Herzrhythmus verbunden; umgekehrt können immer wieder Arrhythmien erfasst werden, ohne dass der Patient ein begleitendes Symptom angibt.

Grundsätzlich gliedert sich die Diagnostik von Herzrhythmusstörungen nach der in ■ Übersicht 4.2 wiedergegebenen Reihenfolge.

Übersicht 4.2. Stufenplan der Arrhythmiediagnostik

- Klinische Symptomatik und weitere Abklärung einer evtl. Grunderkrankung
- Nichtinvasive Untersuchungsverfahren
  - Ruhe-EKG (12-Kanal)
  - Ereignisrekorder
  - Langzeit-EKG
  - Spätpotenziale, Herzfrequenzvariabilität, Baroreflexsensitivität
  - Karotisdruckversuch
  - Belastungs-EKG (mit/ohne pharmakologische Funktionsprüfungen: Sympathomimetika, Antiarrhythmika)
- Intrakardiale Stimulation und Ableitung
  - Vorhofstimulation
  - His-Bündel-Elektrographie
  - Programmierte Ventrikelstimulation
  - endokardiale EKG-Ableitung
  - Mapping, Pacemapping (mit/ohne pharmakologische Funktionsprüfungen)

Wichtig

Die häufigste supraventrikuläre Rhythmusstörung stellt das Vorhofflimmern dar.

Bei entsprechenden Hinweisen wird die klinische Symptomatik zur Erstellung eines Elektrokardiogramms führen, das in vielen Fällen diagnostisch wegweisend ist. Das einfache EKG als Dokumentation der Arrhythmie kann ergänzt werden durch das **Belastungs-EKG** zur Objektivierung einer sog. pathologischen Bradykardie oder zur Induzierung belastungsabhängiger ventrikulärer Heterotopien. Unter den nichtinvasiven Methoden kommt dem **24-h-EKG** die größte Bedeutung zu (s. unten).

Da die meisten Herzrhythmusstörungen nur intermittierend auftreten, wächst die Zahl pathologischer Befunde mit der zeitlichen Dauer der Dokumentation. Vielfach ist in diesem Zusammenhang ein sog. **Rhythmusstreifen** hilfreich, d. h. mehrere Minuten währende EKG-Ableitungen mit möglichst gut erkennbaren Vorhoferregungen (vorzugsweise V1) und niedriger Papiervorschubgeschwindigkeit (10 oder 25 mm/s). Gelingt mit dem Rhythmusstreifen die Diagnose nicht, so ist ein 24-h-Langzeit-EKG anzufertigen, das in den meisten Fällen dann die Diagnose zulässt. Auf die Abklärung unklarer Palpitation mittels Event-Rekorder wird in ▶ Kap. 4.2.5 eingegangen.

Bei bradykarden Rhythmusstörungen werden die diagnostischen Möglichkeiten ergänzt durch **Provokationstests** (Karotisdruckversuch, Atropintest). In einem kleineren Teil der mit nichtinvasiven Maßnahmen nicht klärbaren Fälle ist eine **elektrophysiologische Diagnostik** indiziert (Vorhofstimulation, His-Bündel-Elektrographie, programmierte Ventrikelstimulation).

Voraussetzung für eine rationale antiarrhythmische Behandlung ist somit die Erfassung und korrekte Klassifikation einer therapiepflichtigen Herzrhythmusstörung. Die Charakterisierung wird bekanntermaßen dadurch erschwert, dass Herzrhythmusstörungen oft nur paroxysmal auftreten.

Literatur

Katz C, Martin RD, Landa B, Chadda KD (1985) Relationship of psychologic factors to frequent symptomatic ventricular arrhythmia. Am J Med 78:589

Orth-Gomér K, Edwards ME, Erhardt L, Sjögren A, Theorell T (1980) Relation between ventricular arrhythmias and physiological profile. Acta Med Scand 207:31

4.2 Oberflächen-EKG

J. O. Schwab

4.2.1 Ruhe-EKG (12-Kanal-EKG)

Bei der Registrierdauer von weniger als 1 min werden mit dem Standard-Ruhe EKG lediglich Arrhythmien erfasst, die ständig nachweisbar sind oder zumindest für einige Zeit persistieren. So können mit dem Standard-EKG persistierendes Vorhofflimmern, Sinusbradykardien, Sinusstillstand und AV-Blockierungen aufgezeichnet werden. Indirekte Zeichen für eine latente Rhythmusstörung sind eine Verbreiterung der P-Zacke bei Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern, eine ausgeprägte Verlängerung der PQ-Zeit bei intermittierend höhergradigen AV-Blockierungen oder der QT-Dauer beim »Long/short«-QT-Syndrom.

Zur Erfassung von ventrikulären Extrasystolen kommt dem Ruhe-EKG jedoch keine Bedeutung zu, da diese im Standard-EKG nicht sinnvoll quantifizierbar sind und komplexe ventrikuläre Extrasystolen (Paare und Salven) nur sporadisch registriert werden. Durch einfache Interventionen kann die Aussagekraft des Standard-EKG jedoch erweitert werden (z. B. Karotisdruckversuch).

4.2.2 Belastungs-EKG

Die Sensitivität des Langzeit-EKG ist allgemein der des Belastungs-EKG überlegen. Rhythmusstörungen wie die pathologische Bradykardie (die bei Belastung keinen adäquaten Frequenzanstieg zeigt), ischämieinduzierte Arrhythmien und frequenzkorrelierte Herzrhythmusstörungen, lassen sich jedoch im Einzelfall besser mit dem Belastungs-EKG erfassen). Bei der Therapiekontrolle einschließlich der Beurteilung einer proarrhythmischen Wirkung, ist die außerordentlich hohe Spontanvariabilität belastungsabhängiger Rhythmusstörungen zu berücksichtigen.

Wichtig

Es sollten nur wiederholte Belastungsuntersuchungen an verschiedenen Tagen zur Therapiekontrolle herangezogen werden (Bethge u. Gonska 1996).

4.2.3 Langzeit-EKG

Durch kontinuierliche Langzeit-EKG-Aufzeichnung und automatische Analyse wurde die Erkennung vereinzelt auftretender Herzrhythmusstörungen wesentlich erweitert. Die Analysesysteme bestehen prinzipiell aus Aufnahmegerät und Wiedergabeeinheit. Mittlerweile sind Geräte mit einer Chip-Speicherkarte Standard, mit deren Hilfe man in der Regel über 72 h ein EKG aufzeichnen kann. Trotzdem sollte auf folgende **Anforderungen** geachtet werden:

- Registrierdauer von mindestens 24 h bei Aufzeichnung des vollständigen EKG
- Aufzeichnung von wenigstens 2 EKG-Ableitungen, getrennte zusätzliche Aufzeichnung eines Zeitkanals oder ggf. 12-Kanal-EKG
- Möglichkeit der Ereignismarkierung durch den Probanden
- Frequenzbereich der Aufzeichnung zwischen 0,05 und 25 Hz
- Lineare Registrierung im Amplitudenbereich ±5 mV mit der Möglichkeit, Eichsignale zu geben
- Abtastrate (»sampling rate«) von 256–1024 Hz

Je nach Analysesystem werden unterschiedliche Merkmale (Vorzeitigkeit, Breite, Höhe, Frequenz, Spektrum, Kontur oder Fläche) eines jeden QRS-Komplexes bei der Analyse beurteilt und mit Merkmalkonstellationen eines oder mehrerer gespeicherter Referenzkomplexe verglichen. Nach Maßgabe des Grades der Übereinstimmung der Merkmale erfolgt dann die Unterscheidung normaler und extrasystolischer Komplexe, wobei die Grenzen häufig einstellbar sind und/oder sich automatisch einregeln. Das Analyseergebnis wird in Form von Zahlenwerten oder graphisch in Form von Trendschreibungen oder Histogrammen ausgegeben. Aus-

gewählte Abschnitte können zur Überprüfung und Dokumentation 1:1 auf das EKG-Papier ausgeschrieben werden.

Alle Systeme sind während der Analyse auf die Mitarbeit eines **qualifizierten Untersuchers** angewiesen. Diese Funktion ist von besonderer Bedeutung bei der Differenzierung zwischen ventrikulären Extrasystolen und aberrierend fortgeleiteten supraventrikulären Extrasystolen und zur Vermeidung der Fehlinterpretationen von Artefakten. Der Untersucher kann darüber hinaus gelegentlich Ereignisse erkennen, die der Arrhythmiecomputer übersehen hat.

Geht man davon aus, dass die qualitative und quantitative Bestimmung der Herzrhythmusstörungen entscheidend für die Diagnostik und Therapie sowie der Behandlungskontrolle der Arrhythmien ist, so kommt dem Langzeit-EKG überragende Bedeutung zu. Die 24-stündige EKG-Speicherung bietet einen eindeutigen Informationsgewinn gegenüber dem Kurzzeit-(Routine)-EKG und dem Belastungs-EKG mit weitaus geringerer Sensitivität (Bethge u. Lichtlen 1981).

Technik und Auswertung

Die Langzeitelektrokardiographie umfasst nicht mehr nur die Registrierung des spontanen EKG-Verlaufs und seine Auswertung hinsichtlich auftretender Arrhythmien. Moderne Geräte gestatten neben einer

- differenzierten Arrhythmiebeurteilung eine
- ST-Streckenvermessung und eine
- Analyse der Herzfrequenzvariabilität, -turbulenz und -veränderungen der T-Welle.

Einzelne Geräte bieten darüber hinaus die Möglichkeit des hochverstärkten EKG, die Langzeitblutdruckmessung und weitere Funktionen an.

Die angebotenen Recorder zur Langzeitelektrokardiographie zeichnen das EKG in 2–3 Kanäle über 24–48 h kontinuierlich (»full disclosure«) auf. Der Patient kann Ereignisse durch ein Signal (**Ereignismarker**) kennzeichnen. Andere Geräte registrieren nur den Ereignisfall und bedürfen daher einer kleineren Batterie- und Speicherkapazität. Die Recorder haben eine automatische Kalibrierung, eigene Basislinienkorrektur, große Gleichlaufstabilität und sind meist mit einer Digitaluhr ausgerüstet. Manche Geräte beginnen die Vorverarbeitung der Daten bereits mit einem im Recorder integrierten Rechner.

Die **Auswertung** erfolgt mit Hilfe hochleistungsfähiger Computer und damit kurzen Bearbeitungszeiten. Die »Software« enthält eine Frequenzanalyse (Fast-Fourier-Transformation) zur Artefakterkennung, erlaubt eine rasche automatische Auswertung nach vorgegebenen oder variierten Kriterien und gestattet ebenso eine zeitgeraffte manuelle Analyse (»High-speed-Verfahren«: meist 60- bis 120-fache Geschwindigkeit mit Superposition der Komplexe) oder Stapelverarbeitung. Einzelne Aktionen können unter Nutzung der »Zoomfunktion« betrachtet werden. Häufig sind spezielle Programme für die Analyse von pädiatrischen Elektrokardiogrammen mit ihren hohen Herzfrequenzen und schmalen Kammerkomplexen oder für das Schrittmacher-EKG enthalten. Neuere Auswertungssysteme sind für die Bearbeitung von Langzeitblutdruckmessungen, die Analyse der Lungenfunktion, für Vernetzungen oder als Praxiscomputer vorgesehen.

Die Ergebnisse des Langzeit-EKG können als Vollausschrieb (»total review«, »full disclosure«), als Musterelektrokardiogramme, numerisch als Herzfrequenz, als Anzahl bestimmter Arrhythmien, Pausen oder Schrittmacheraktionen im gesamten Untersuchungszeitraum oder in bestimmten Intervallen (z. B. pro Stunde), in vielen Geräten auch als **Trendkurven** (»trend review«, Histogramme) ausgegeben werden. Die Daten können in digitaler und häufig komprimierter Form auf Festplatten zwischengelagert und letztlich komplett oder in ausgewählter Form auf Datenspeichern (externe Computer, DVD-Platten) gesammelt werden. Damit ist ein direkter Vergleich von Aufzeichnungen über ein längeres Beobachtungsintervall, z. B. vor und während einer Behandlung möglich.

Eine schnelle Ausgabe eines standardisierten oder individuell erstellten **Protokolls**, die einen vollständigen EKG-Ausdruck, Beispiele signifikanter Episoden oder stündliche Muster enthält, einschließlich eines verbalen Kommentars und Bewertung bei Vorliegen von klinischen Angaben des Untersuchers, schließt die Auswertung einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung ab. Art und Zahl spontan auftretender Arrhythmien (Extrasystolen, Salven, »runs«, Tachykardien) können in Abhängigkeit von Ruhe-, Belastungs- oder Erholungsphasen, in ihrer zirkadianen Rhythmik, in ihrer Beziehung zu subjektiven Symptomen und hinsichtlich ihres Verhaltens unter einer Behandlung beurteilt werden (◘ Abb. 4.1). Wichtig ist eine klare konsistente Standardisierung, die folgende Parameter einschließt:

- Maximale, minimale und mittlere Herzfrequenz,
- SVES und VES/nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (nsVT) sowie
- bradykarde Phasen inklusive Pausen.

Die unkontrollierte automatische Arrhythmieanalyse ist nach wie vor durch Fehler belastet. Funktionelle Blockierungen, Parasystolien, Schrittmacher-EKG oder eine intermittierende Präexzitation werden häufig nicht erkannt. Während die 24-h-Aufzeichnung klinisch gut validiert ist, trifft dies auf die Ereignisregistrierung nicht im selben Maße zu.

Besondere Bedeutung erlangte die auf dem Kongress des American College of Cardiology (1992) vorgestellte sog. **ESVEM-Studie** (»Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring«), die Langzeit-EKG versus programmierte Stimulation in der Kontrolle einer Antiarrhyth-

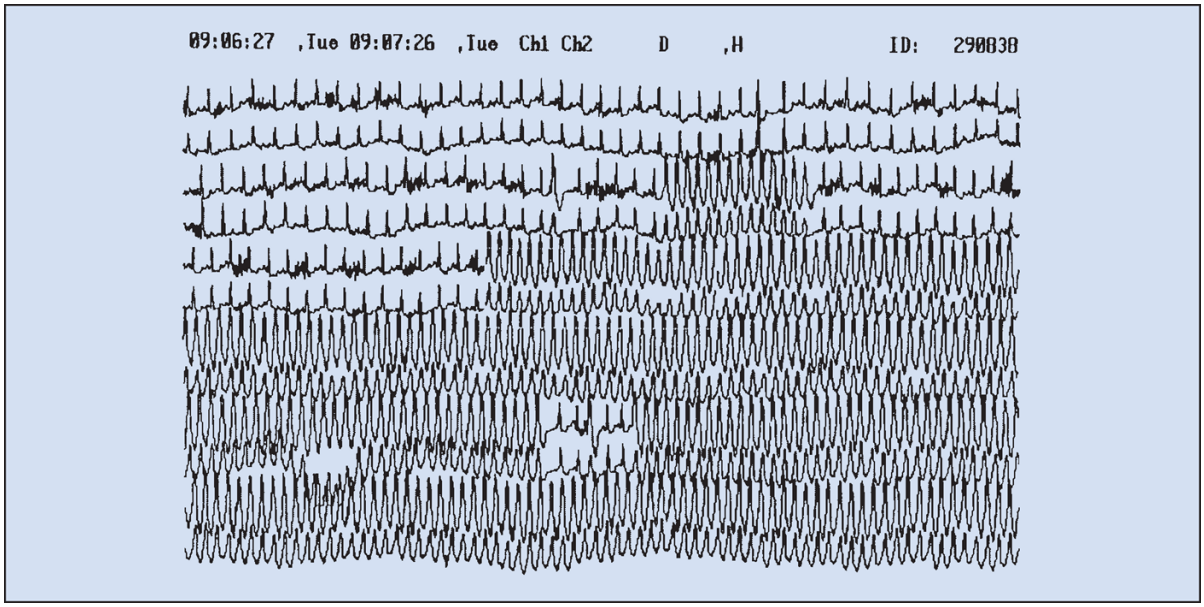


Abb. 4.1. Langzeit-EKG bei einem 52-jährigen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bekannten ventrikulären Tachykardien. Unter einer antiarrhythmischen Behandlung werden die Rhythmusstörungen subjektiv nicht mehr bemerkt, sind jedoch in Form nicht anhaltender Kammertachykardien weiterhin nachweisbar. Es werden jeweils 2 Kanäle simultan registriert (Sonotron DMI Eclipse Holter Analyzer)

mikabehandlung vergleicht (The ESVEM Investigators 1993, Mason 1993). Sie kommt zu dem Ergebnis, dass die Vorhersage von Rezidiven unter Antiarrhythmika bei den Patienten identisch ist, die beiden Kontrollverfahren zugänglich sind. Dieses Ergebnis wird als Argument für die Therapiekontrolle mittels Langzeit-EKG gewertet und ist derzeit v. a. bei Patienten mit Vorhofflimmern zum »Monitoring« immer noch Standard.

Neben dem Belastungs-EKG hat sich die **ST-Streckenanalyse** aus dem Langzeitelektrogramm in der Diagnostik der stummen Ischämie (v. Arnim 1985) und der vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina) bewährt (Abb. 4.2).

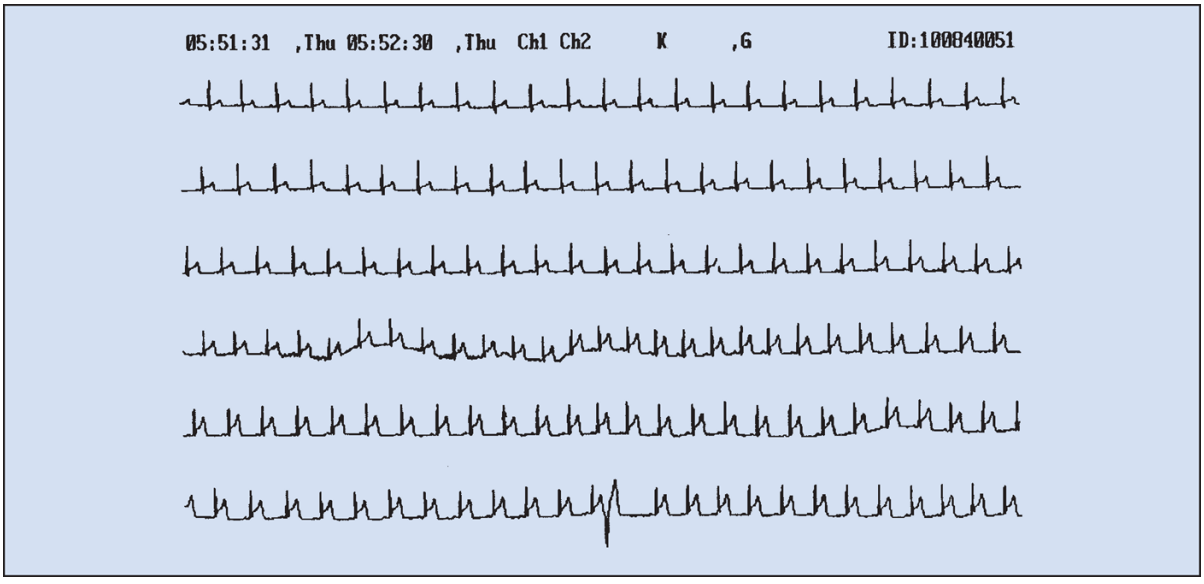


Abb. 4.2. Langzeit-EKG-Registrierung bei einem 54-jährigen Patienten mit Prinzmetal-Angina zu Beginn eines Anfalls. Die Registrierung zeigt in einer singulären Ableitung eine progressive ST-Elevation im Verlauf von 1 min mit Einfallen einer ventrikulären Extrasystole (Sonotron DMI wie Abb. 4.1)

Technische Voraussetzungen sind eine hohe Nulllinienstabilität, weitgehend fehlende Phasenverschiebungen und große Genauigkeit der Geräte, besonders im unteren Frequenzbereich. Während die Ableitpunkte für die Arrhythmieanalyse nur von sekundärer Bedeutung sind, ist für die Suche nach einer stummen Ischämie ein definierter Ableitpunkt Voraussetzung (Schrader et al. 1990). Dafür haben sich CM 5 (bipolare Ableitung zwischen oberem Sternum und V 5) und CC 5 (bipolar zwischen V5 rechts und links) bewährt. Dabei gestattet CC besonders die Beurteilung der Hinterwandischämie. Die Software der Geräte bietet die automatische Vermessung der ST-Strecke zu definierten Zeiten (meist J-Punkt plus 60–80 ms) und deren Amplitude (in mV) am einzelnen Herzschlag als auch in Mittelung über z. B. 32 Aktionen sowie die Messung der Dauer der ST-Veränderung. Nach üblichen (>1 min Dauer, >0,1 mV und mit >1 min Intervall) oder individuell variierten Kriterien (z. B. 15-s-Messungen, Dauer der Minimum-ST-Streckensenkung, Herzfrequenz vor der ischämischen Episode, Intervall zwischen Ereignissen) können Einzelaktionen, Muster oder Trends analysiert werden (Balasubramanian et al. 1980). Ausmaß und Dauer transitorischer ST-Veränderungen lassen die ischämische Gesamtbelastung (»total ischemic burden«) erkennen (Lancet, Editorial 1987).

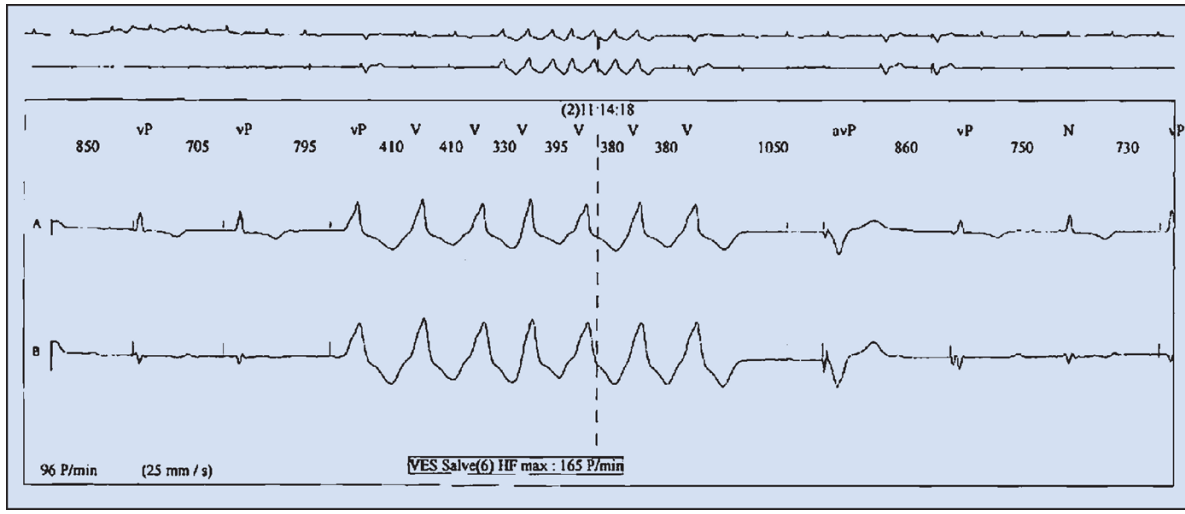
4.2.4 Parameter zur nichtinvasiven Risikostratifikation

Patienten, die an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, sind vom Auftreten lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmien bedroht. Insbesondere, wenn z. B. durch den Myokardinfarkt die linksventrikuläre Pumpleistung eingeschränkt ist, muss diesen Menschen eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Darüber hinaus besitzen alle Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion ein erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben (Zipes u. Hellens 1998).

Die Therapie dieser Patienten mit erhöhtem Risiko besteht in der Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD). Wichtig ist es nun herauszufinden, welcher der an einer koronare Herzerkrankung (KHK) oder dilatativen Kardiomyopathie (CMP) leidenden Menschen, ein deutlich erhöhtes Risikopotenzial tragen. Die nichtinvasive Risikostratifikation benutzt überwiegend Daten aus der Aufnahme eines 24-h (Langzeit-)EKG, um Parameter zu generieren, die das Risiko quantifizieren sollen. Weiterhin bestehen additive, apparative Untersuchungsverfahren, um Veränderungen des kardialen autonomen Tonus zu bestimmen. Im nun folgenden Abschnitt soll nun etwas genauer auf die jeweiligen Test-/Untersuchungsverfahren und deren Aussagekraft eingegangen werden.

24-h-Langzeit-EKG

Die Aufzeichnung eines Langzeit-EKG dient der Detektion ventrikulärer Tachyarrhythmien. Diese wurden früher nach der Lown-Klassifikation eingeteilt. Diese Einteilung ist jedoch nicht mehr von Relevanz. Aktuell wird zwischen dem Fehlen und dem Vorhandensein **nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien** (»non sustained ventricular arrhythmia«; nsVT). Eine nsVT stellt eine Folge ventrikulärer Extrasystolen (VES, mindestens drei) mit einer Herzfrequenz über 120 min^{-1} dar (◘ Abb. 4.3). Diese nsVT stellen ein



◘ **Abb. 4.3.** Ein Ausschnitt aus dem Langzeit-EKG demonstriert eine nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT). Die Schläge der ventrikulären Salve sind mit *V* gezeichnet. *Vp* ventrikuläre Stimulation. Die Zahlen zwischen den QRS-Komplexen spiegeln die Zykluslängen wieder. *N* Normalschlag. Aufzeichnungsgeschwindigkeit 25 mm/s

wesentliches Einschlusskriterium vieler ICD-Studien dar (Moss et al. 1996, Buxton et al. 1999).

Neben dem Nachweis supra- oder ventrikulärer Tachyarrhythmien kann man aus dem 24-h-EKG verschiedene Daten extrahieren. In Abb. 4.3 ist der Ausdruck während der Aufzeichnung dargestellt. Klar zu erkennen sind die Benennung der QRS-Komplex sowie der Abstand zwischen den Schlägen. Letzterer wird auch als **Zykluslänge** (»cycle length«; CL) bezeichnet. Aus diesen Daten kann die Herzfrequenzvariabilität bestimmt werden. Die Bezeichnungen der Schläge und deren CL können auch elektronisch exportiert und weiterverrechnet werden. Aus diesen Analysen entstammen dann die **Herzfrequenzvariabilität** (HRV), **Herzfrequenzturbulenz** (HRT) und **Dezelerationskapazität** (DC) (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996, Schmidt et al. 1999, Bauer et al. 2007). Aus den Daten der Zykluslängen und Bezeichnungen/Art des QRS-Komplexes können dann – je nach Hersteller der EKG-Rekorder – die HRV, HRT und Dezelerationskapazität (DC) berechnet werden. In den beiden letzteren ist der Export der Daten in ein besonderes Datenformat notwendig.

Cave: Grundvorrausetzung für die Bestimmung der HRV oder HRT ist das Vorliegen eines Sinusrhythmus. Patienten, die an einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern leiden, sind von dieser Analyse ausgeschlossen.

Weitere Testverfahren. Die Bestimmung des **T-Wellen-Alternans** (s. unten) sowie der **Wedenski-Modulation** erfordern einen zusätzlichen Testaufbau (Weber u. Schwab 2007, Elgarhi et al. 2007). Beide apparative Untersuchungsverfahren sind aufwändig und erfordern einen erfahrenen Untersucher. Daher sollten diese nur erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben.

Herzfrequenzvariabilität

Bei der Berechnung der HRV unterscheidet man eine sog. zeit- und frequenzbezogene (Spektral-)Analyse. Tab. 4.1 zeigt die unterschiedlichen Abkürzungen der Parameter aus der zeitbezogenen Analyse (»time domain analysis«), deren Erklärungen sowie Kommentar auf.

Spektralanalyse. Bei der Spektralanalyse werden die RR-Intervalle einer modifizierten Fast-Fourier-Transformation unterzogen. Hiermit wird die Anzahl der unterschiedlichen Schwingungshäufigkeiten einzelner Normal-zu-Normal-Intervalle (NN-Intervalle) berechnet. Es werden innerhalb der dann entstandenen Dichtefunktion unterschiedliche Frequenzbereiche differenziert. Abb. 4.4 stellt eine solche Dichtefunktion mit Unterteilung in die unterschiedlichen Spektren dar.

Unterteilung der Dichtefunktion. Die Frequenzspektren werden in 4 verschiedene Abschnitte bezüglich des Bereiches klassifiziert: einen ultraniedrigen (ULF, <0,003 Hz), einen sehr niedrigen (VLF, <0,04 Hz), einen niedrigen (LF, <0,15 Hz) und einen hohen Frequenzbereich (HF, <0,4 Hz). Zudem lässt sich aus dieser Kurve auch die Dichte des Gesamtspektrums (TP, ≤0,4 Hz) berechnen. Sie beschreibt approximativ die Varianz aller NN-Intervalle. Das Verhältnis von LF zu HF spiegelt die Modulationen von Sympathotonus und Parasympathotonus wider, d. h. je größer das Verhältnis, desto mehr überwiegen die Modulationen des Sympathotonus. HF repräsentiert die vagale Modulation des autonomen Tonus, wohingegen die sympathotonen Veränderungen nicht allein durch LF beschrieben werden können.

Herzfrequenzturbulenz

Die HRT quantifiziert die Oszillationen der RR-Intervalle nach dem Auftreten einer ventrikulären Extrasystole. Bei Gesunden beschleunigt der Herzschlag innerhalb der ers-

Tab. 4.1. »Time domain analysis«

Parameter	Erklärung	Kommentar
SDNN	Standardabweichung aller Normal-zu-Normal (NN)-Intervalle	Sehr stark von der Aufzeichnungsdauer abhängig
SDANN	Standardabweichung aller aus einem Zeitfenster von 5-min-gemittelten NN-Intervalle	Abschätzung über einen längeren Zeitraum besser möglich
Rmssd	Quadratwurzel der mittleren quadrierten Differenzen von sukzessiven NN-Intervallen	Quantifiziert Kurzzeitvariationen
pNN50	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen	Kurzzeitparameter
HRV – Triangular Index	Quotient aus Integral der Dichteverteilung der NN-Intervalle (Fläche unter Kurve) und dem Maximum der NN-Intervalle	Nur noch selten benutzt

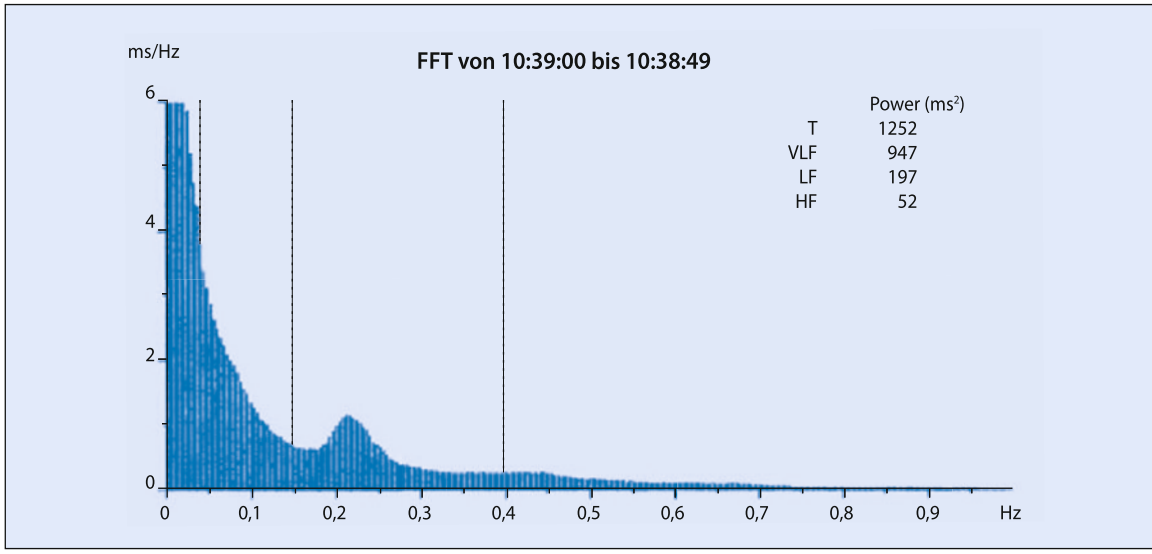


Abb. 4.4. Verrechnung der NN-Intervalle mittels Fast-Fourier-Transformation über einen Zeitraum von 24 h. Auf der x-Achse sind die Frequenzen und deren Anteile markiert auf der y-Achse ist die Dichte in ms/Hz aufgetragen. Das jeweilige System liefert automatisch die errechneten Werte für die unterschiedlichen spektralen Parameter VLF, LF, HF und TP. (Abkürzungen ▶ Text)

ten fünf Schläge nach der VES, um danach wieder auf das vorangegangene Niveau zurückzupendeln. Zwei Parameter, **»turbulence onset«** (TO) und **»turbulence slope«** (TS), werden herangezogen, um die postextrasystolische Beschleunigung zu bestimmen. Kurz zusammengefasst beschreibt TO die kurzfristige Akzeleration der Herzfrequenz nach der VES. TS hingegen analysiert das Maß der »Schwingung« der RR-Intervalle innerhalb der ersten 20 Schläge nach der VES.

Abb. 4.5 zeigt die Reaktion der Herzfrequenz/RR-Intervalle auf eine VES bei einer gesunden (Abb. 4.5a) und einer kranken Person (Abb. 4.5b) auf. Patienten, bei denen die charakteristische Veränderung abgeschwächt ist, zeigten in einer großen Studie eine erhöhte Gesamtmortalität auf (Schmidt et al. 1999). Alle Teilnehmer dieser Untersuchung litten an einer koronaren Herzerkrankung und wiesen folgende pathologische Werte für TO und TS auf (»Grenzwerte«): TO >0%, d. h. die Herzfrequenz nimmt nach der VES innerhalb der ersten beiden Schlägen ab, und TS <2,5 ms/RRI.

Spätpotenziale

Weiterhin sind spezielle Langzeit-EKG-Geräte in der Lage, kontinuierlich, d. h. während der Aufzeichnung, niedrigamplitudige Potenziale am Ende des QRS-Komplexes, aufzuzeichnen. Diese elektrischen Alterationen werden als Spätpotenziale (»signal averaged electrocardiogram«; SAECG) bezeichnet. Vor einigen Jahren waren zur Aufzeichnung dieser Veränderungen spezielle Geräte notwendig. Während dieser Messung lag der Patient in Rückenlage und musste über eine Zeitdauer von etwa 10–15 min ruhig liegen und atmen. Zur Definition eines Nachweises von Spätpotenzial werden insgesamt drei Charakteristika herangezogen (Simson 1981):

- Länge des QRS-Komplexes (pathologisch >120 ms)
- Dauer der niedrig-amplitudigen Signale nach unterschreiten der 40-µV-Grenze (LAS_{40})
- Mittleres Potenzial während der letzten 40 ms des Signals (RMS_{40}).

Abb. 4.6 illustriert die unterschiedlichen Parameter. Zeigen zwei der drei einen pathologischen Wert auf, so spricht man vom positiven Nachweis von Spätpotenzialen. Ausgeschlossen von dieser Methodik sind Patienten, die im Ruhe-EKG (Oberflächen-EKG) eine QRS-Dauer von >120 ms aufweisen.

Die Wertigkeit des Auftretens von Spätpotenzialen ist aktuell umstritten. In früheren Untersuchungen wurde der Nachweis von Spätpotenzialen als Risikomarker benutzt (CABG-Patch). Jedoch ist dieser in der Ära der Akut-PTCA und kompletten Revaskularisation in den Hintergrund getreten. Einheitliche signifikante Ergebnisse bei Patienten mit primär dilatativer Kardiomyopathie liegen nicht vor.

T-Wellen-Alternans

Unter der Alternation der T-Welle versteht man Veränderungen der T-Welle im Mikrovolt-Bereich (mTWA) unter Belastung. Diese sehr aufwändige Analyse erfordert einen erfahrenen Untersucher, ein Aufnahmegerät inklusive Ergometer sowie spezialisierte Elektroden, um die minimalen Spannungsschwankungen im Mikrovolt-Bereich aufzeichnen und mittels eines komplexen Analysegerätes auch sinn-

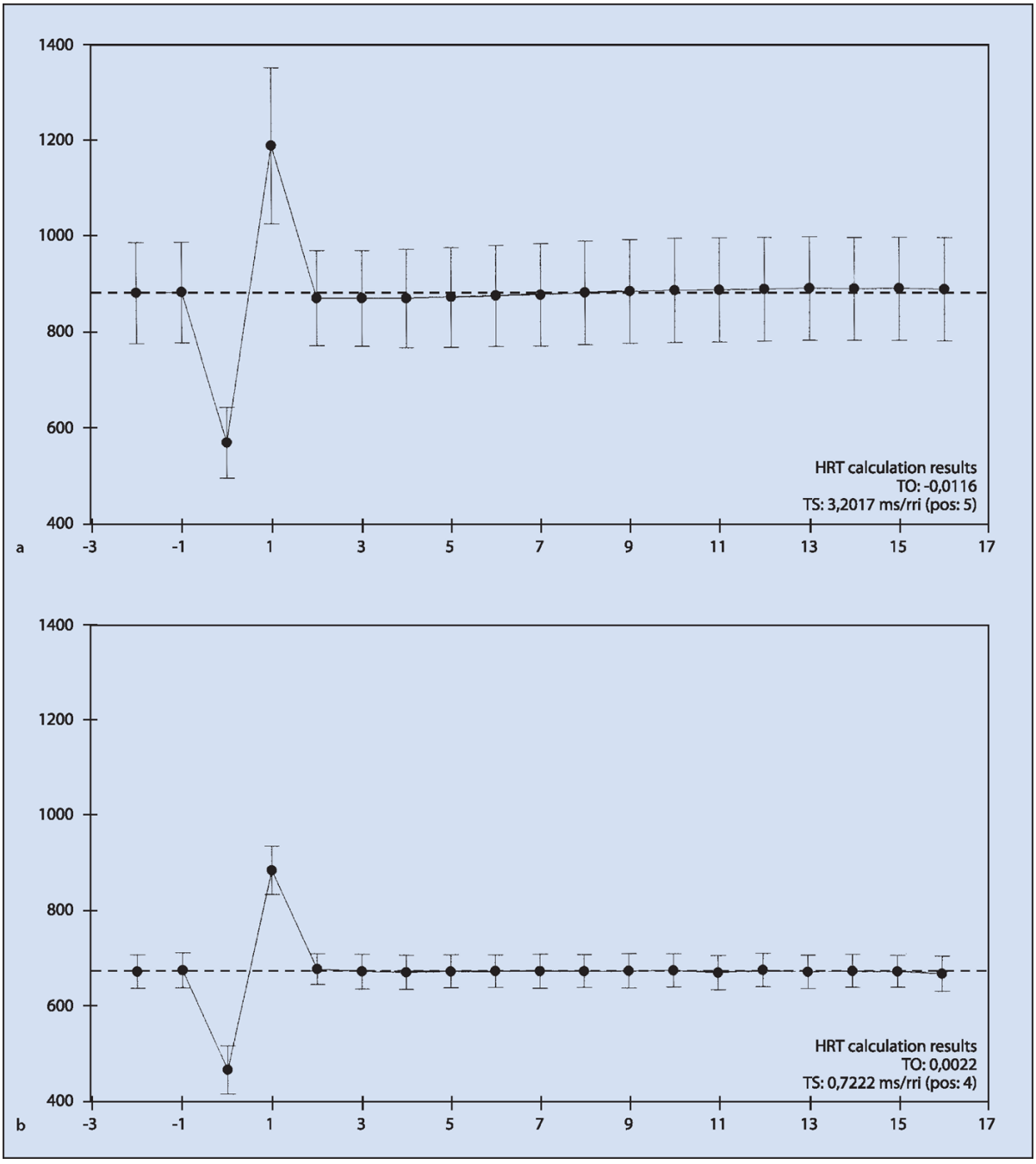


Abb. 4.5a,b. Normale (**a**) und pathologisch veränderte (**b**) Herzfrequenzturbulenz. Auf der x-Achse befindet sich die Schlagfolge in Relation zur einfallenden ventrikulären Extrasystole. Auf der y-Achse ist das RR-Intervall in ms wiedergegeben. Postextrasystolisch kommt es zu einer kompensatorischen Pause. Hiernach verkürzt sich die Zykluslänge (die Herzfrequenz nimmt zu), um nach 15–17 Schlägen wieder das vor der VES bestehende Niveau zu erreichen

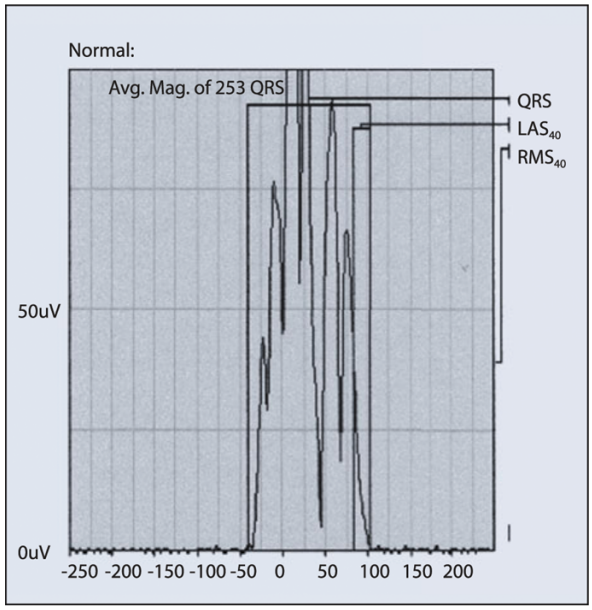


Abb. 4.6. Die dargestellte Figur zeigt das hochverstärkte, gemittelte Signal von 253 QRS-Komplexen. Die drei Parameter QRS, LAS_{40} und RMS_{40} sind zu erkennen

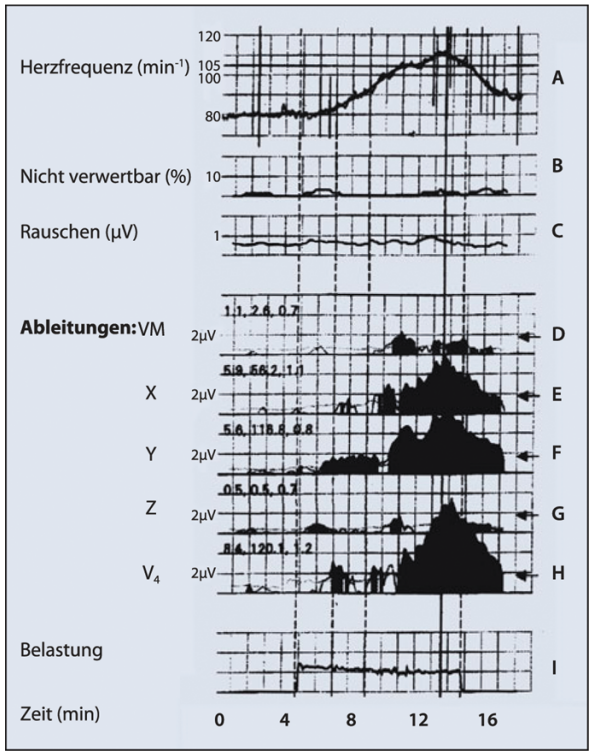


Abb. 4.7. Der Nachweis einer pathologischen Alternation der T-Welle während der Ergometrie ist hier abgebildet. Die y-Achse spiegelt die Amplitude der Signale in µV wider. A–E stellen unterschiedliche, genormte Ableitungen dar

voll analysieren zu können. Bei dieser Untersuchung muss der Patient mittels Belastungs-Ergometer eine Herzfrequenz von mindesten 105 min^{-1} erreichen. Erst ab dieser Frequenz kann ein mTWA nachweisbar werden. Ein Beispiel einer pathologischen Alternation der T-Welle ist in Abb. 4.7 dargestellt.

Besonders gut geeignet erscheint dieser Test bei Patienten, die im Sinne einer Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes einen ICD erhalten sollen. Hier fand sich ein hoher negativer prädiktiver Wert (npv), d. h. die Wahrscheinlichkeit beim fehlenden Nachweis des mTWA eine maligne ventrikuläre Tachyarrhythmie zu erleiden war extrem gering (npv >95%; Hohnloser et al. 2003). Ähnliche Ergebnisse fanden sich für Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion von <40%, NYHA II/III beim Vorliegen einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie.

Literatur

Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P et al. (2006) Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Lancet 367:1674–1681

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. (1999) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. N Engl J Med 341:1882–1890

De Ferrari GM, Klersy C et al. (2007) Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. J Am Coll Cardiol 50:1896–904

De Ferrari GM, Sanzo A (2009) T-wave altemans in risk stratification of patients with non ischemic dilated cardiomyopathy. Heart Rhythm 6 (Suppl. 3): 29–35

Elgarhi, N, Kreuz J, Balta O et al. (2008) Significance of Wedensky modulation testing in the evaluation of non-invasive risk stratification for ventricular tachyarrhythmia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter defibrillator. Heart 94:e16

Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Eur Heart J 17:354–381

Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM et al. (2003) T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. Lancet 362:125–6

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med 335:1933–1940

Schmidt G, Malik M, Barthel P et al. (1999) Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 353:1390–1396

Simson MB (1981) Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation 64:235–42

Weber S, Schwab JO (2007) Comparison of microvolt T-wave alternans measurements using atrial pacing compared to atropine administration. Pacing Clin Electrophysiol 30:1487–92

Zipes DP, Hellens HJJ (1998) Sudden cardiac death. Circulation 98:2334–2351

4.2.5 Ereignisrecorder und Abklärung unklarer Palpitationen

T. Lewalter, B. Lüderitz

Mit der Verfügbarkeit von Eventrecordern wurde in den letzten Jahren eine relevante diagnostische Lücke zwischen dem klassischen Langzeit-EKG und dem Anfalls-EKG in 12-Kanal-Technik geschlossen. Die klinische Domäne des Eventrecordings ist zum einen die EKG-Erfassung bei rezidivierenden Synkopen unklarer Genese sowie die Abklärung unklarer Palpitationen. Insbesondere bei der Synkopendiagnostik war das Langzeit-EKG, auch wenn es bis zu einer Dauer von 72 h erweitert wurde, nur bei 4% der Patienten mit Synkope diagnostisch (Bass et al. 1990). Falls sich bei dieser Patientengruppe mit unklarer Synkope auch nach Anwendung der Testverfahren zur Erfassung der autonomen Puls- und Blutdruckregulation (v. a. Kipptischdiagnostik) keine sichere Diagnose ergab, war es v. a. durch den implantierbaren Ereignisrecorder in den letzten Jahren möglich geworden entsprechend lange EKG-Monitorintervalle zu gewährleisten.

Darüber hinaus ist die Kipptischdiagnostik mit einer relevanten Problematik behaftet: Die erhobenen Befunde sind nur begrenzt spezifisch und reproduzierbar und erlauben nur unzureichend Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko für weitere Synkopen zu identifizieren (Connolly et al. 2003; Raviele et al. 2004). Durch die Erfassung der spontan auftretenden Episode scheint der implantierbare Eventrecorder den konventionellen Abklärungsstrategien überlegen zu sein (Giada et al. 2007).

Grundsätzlich unterscheidet man den externen Eventrecorder vom implantierbaren Eventrecorder, der eine kontinuierliche Ereigniserfassung über einen längeren Zeitraum ermöglicht. Die überwiegende Zahl der Hersteller von Eventrecordern verbindet diese Technik inzwischen auch mit der Möglichkeit einer transtelephonischen Datenübertragung.

Externe Eventrecorder. Ein externes Eventrecording kann entweder in Form einer intermittierenden Registrierung oder aber als kontinuierliche Überwachung erfolgen. Bei der Anwendung von externen Ereignisrekordern mit **intermittierender Überwachung** wird der Patient aufgefordert, bei einer Episode den externen Eventrecorder auf die Haut im Thoraxbereich zu drücken und ein EKG über einen Zeitraum von 30 s bis wenige Minuten aufzuzeichnen. Die externen Ereignisrekorder besitzen in aller Regel im Gerät integrierte Kontaktelektroden, die eine 1- bis 3-Kanal-EKG-Registrierung ermöglichen (Abb. 4.8). Um einen externen Eventrecorder mit intermittierender Registrierung erfolgreich einzusetzen, ist es erforderlich, dass der

Abb. 4.8. Externer Eventrecorder (CardioCall, Reynolds). Der abgebildete Eventrecorder ist entweder als externer Eventrecorder mit kontinuierlicher Überwachung (Anwendung erfordert Klebeelektroden, 1) oder als diskontinuierlicher Eventrecorder (2) anwendbar. Eine transtelefonische Übertragung der dokumentierten EKG ist möglich (3)

Patient beim Einsetzen der Episode bei Bewusstsein bleibt, die Episode selbst natürlich symptomatisch verläuft und die Dauer der Episode dem Patienten die Zeit gibt, den Eventrecorder ordnungsgemäß anzuwenden (also in aller Regel eine Dauer von mehr als 20–30 s aufweist). Der Vorteil dieser Form der Ereigniserfassung ist, dass der Patient zwischen den Episoden durch das Gerät nicht eingeschränkt ist und von daher eine Ereigniserfassung durchaus auch über einen längeren Zeitraum versucht werden kann (Schuchert et al. 2002).

Externe Eventrecorder mit **kontinuierlicher Überwachung** werden mit Klebeelektroden direkt an der Haut fixiert, so dass das Gerät permanent den Herzrhythmus erfassen kann; im Falle eines entsprechenden Ereignisses aktiviert der Patient den Rekorder und speichert somit das EKG vor (bis zu 20 min) sowie im Anschluss an die Aktivierung. In einigen Geräten ist auch eine automatische Aktivierung und EKG-Erfassung nach Maßgabe vordefinierter Arrhythmien möglich. Der Vorteil des externen Eventrecorders mit kontinuierlicher Überwachung ist im Gegensatz zur intermittierenden Erfassung die Möglichkeit, Ereignisse mit nur kurzer Dauer zu erfassen sowie vor allem die EKG-Registrierung vor der Patienten-initiierten oder aber automatischen Auslösung. Diese Charakteristik erlaubt daher den Einsatz der externen kontinuierlichen Überwachung auch zur Synkopenabklärung im Falle häufiger Attacken. Die Notwendigkeit zur Anwendung von Hautelektroden limitierte die Anwendung dieser Recordingform jedoch auf maximal 2–3 Monate.

Implantierbarer Eventrecorder. Die Limitationen des externen Eventrecordings werden duch implantierbare Eventrecorder weitgehend überwunden, allerdings um den Preis eines invasiveren Vorgehens mit subkutaner Geräteimplantation. Die derzeit verfügbaren Gerätetypen (Reveal DX, Medtronic, USA (Abb. 4.9) sowie der Confirm, St. Jude, USA (Abb. 4.10) werden in Lokalanästhesie linkspara-sternal implantiert (Abb. 4.11) und nutzen in das Gehäuse eingelassene Elektroden, um die bipolare 1-Kanal-EKG-Erfassung durchzuführen; eine intrakardiale Elektrodenimplantation ist nicht erforderlich. Die Lebenszeit der Geräte beträgt bis zu 3 Jahren, neben der automatischen Erkennung von präspezifizierten Ereignissen besteht wie beim externen Eventrecording die Möglichkeit zur Patienten-initiierten EKG-Dokumentation. Die Datenabfrage erfolgt mit einem Schrittmacherprogrammiergerät; mit dem Confirm-Recorder besteht darüber hinaus die Möglichkeit, die Daten transtelephonisch zu übertragen.

Indikationen für das externe Eventrecording und den implantierbaren Eventrecorder

Unklare Palpitationen

Korrelation »Palpitation – Herzrhythmusstörung«. Die Empfindung »Palpitation« ist nur bei einem Teil der Patienten, die diese Angabe machen, tatsächlich mit Störungen des Herzrhythmus verbunden; umgekehrt können immer wieder Arrhythmien erfasst werden, ohne dass der Patient ein begleitendes Symptom angibt: Zeldis und Mitarbeiter untersuchten an 518 konsekutiven 24-h-Langzeit-EKG-Registrierungen die Korrelation von Symptomatik und elektrokardiographisch nachweisbarer Rhythmusstörung. Von 371 Patienten mit einem korrekt geführten Patiententagebuch gaben 176 oder 47% ihre typischen Symptome in der Monitoring-Periode an. Bei 50 Patienten (13%) fielen Palpitationen und Arrhythmienachweis zusammen, dagegen gaben 126 Patienten (34%) Palpitationen an, ohne dass sich eine kardiale Arrhythmie nachweisen liess (Zeldis et al. 1980). Beide Phänomeme, also ein »oversensing« (Palpitationen ohne Arrhythmie) wie auch ein »undersensing« (Arrhythmie ohne Palpitation) können wechselnd bei einem Individuum beobachtet werden: Kunz und Mitarbeiter be-

Abb. 4.9a–c. Loop-Recorder Reveal. Der erste kommerziell verfügbare Ereignisrecorder (Reveal; Volumen 8 cm^3, 17 g) wird von der Fa. Medtronic hergestellt; die aktuelle Version verfügt über die Möglichkeit, im automatischen oder aber patientenaktivierten Modus bis zu 42 min an EKG-Registrierung durchzuführen. **a** Patientenaktivator, **b** Reveal Plus ILR, **c** Programmierer

Abb. 4.10a–c. Loop-Recorder Confirm. Der implantierbare Ereignisrecorder Confirm der Fa. St. Jude, USA, ist das derzeit kleinste auf dem Markt verfügbares Gerät (Volumen: 6,5 cm^3/12 g/56×198 mm; **b**). Er ermöglicht die Speicherung von 48 min EKG (maximal 147 Episoden). Neben einer automatischen Auslösung werden patientenaktivierte Episoden gespeichert (**a**). Die Abfrage mit dem Patientenaktivator erlaubt eine transtelefonische Übertragung der EKG (**c**)

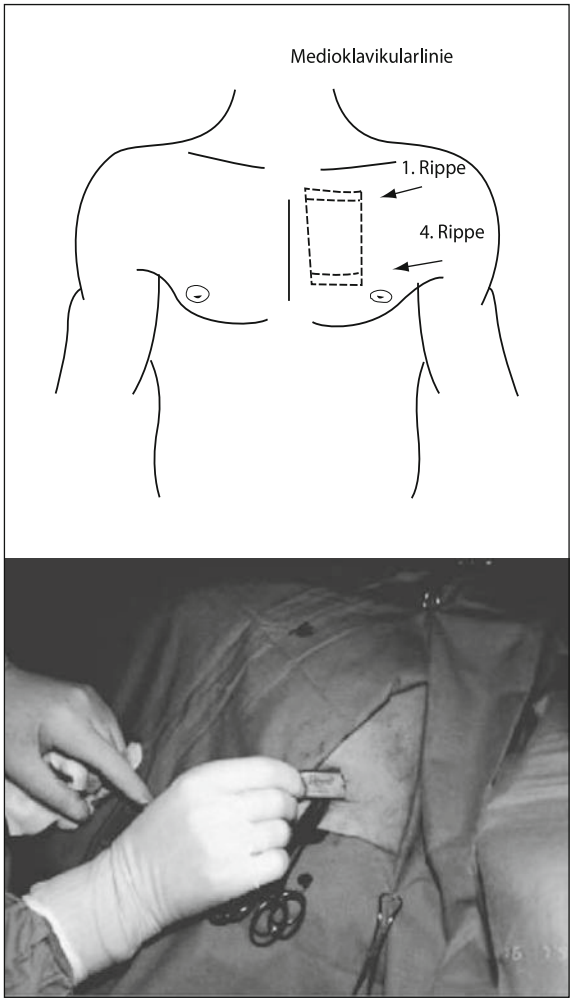


Abb. 4.11. Implantation Loop-Recorder. Die Ereignisrecorder werden üblicherweise linksparasternal zwischen der 1. und 4. Rippe subkutan implantiert

schrieben nach Analyse von 319 24-h-Langzeit-EKG bei 167 Patienten, dass 20 Episoden von Palpitationen (39% der berichteten Palpitations-Episoden) nicht mit einer Arrhythmie in Verbindung gebracht werden konnten; dagegen wurden 39 Arrhythmieereignisse von diesen Patienten »verpasst« und nicht in Form von Symptomen bemerkt bzw. berichtet (Kunz 1977).

Sensitivität der EKG-Diagnostik bei unklaren Palpitationen. Man differenziert:

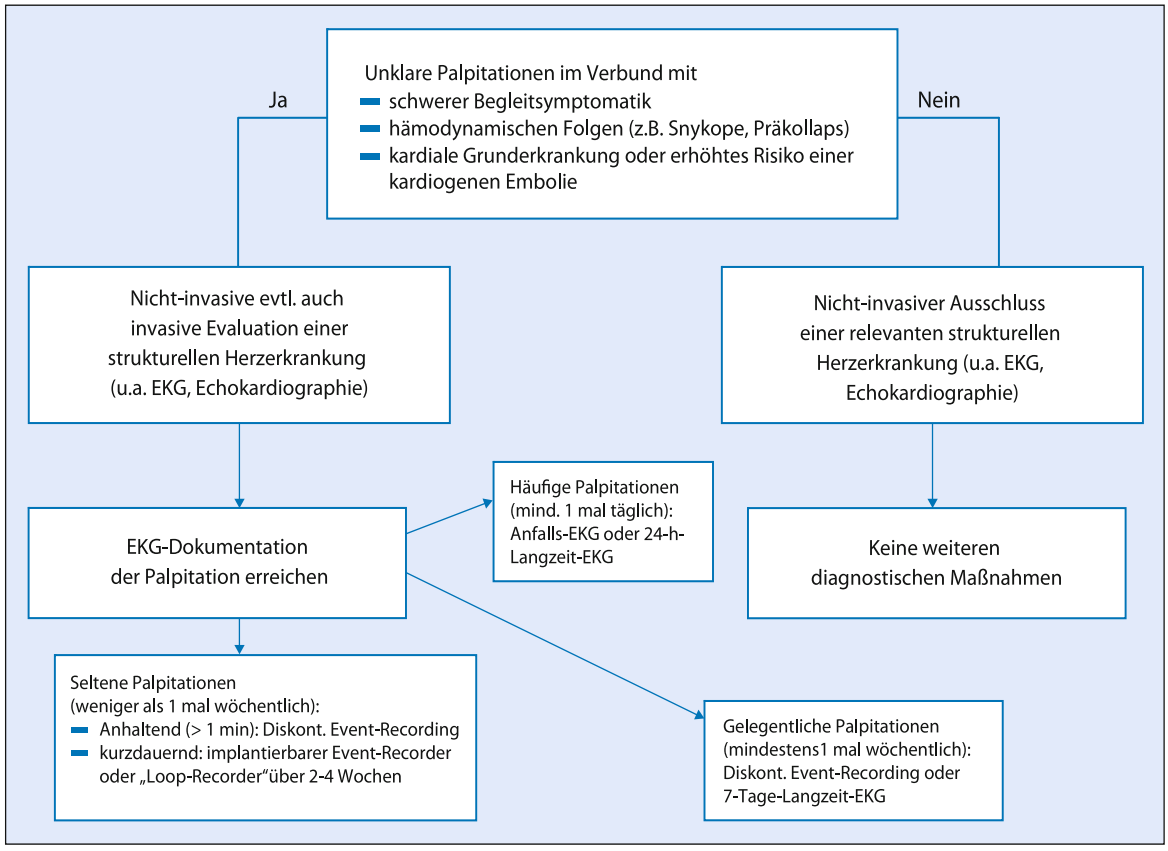
- **Patienten mit häufigen Palpitationen.** Bei häufigen Palpitationen gelingt es entweder mit dem Ruhe-EKG (Rhythmusstreifen) oder aber mit dem 24-h-Langzeit-EKG die zugrunde liegende Arrhythmie zu erfassen. In Einzelfällen kann das 24-h-EKG auf ein Mehrtage-EKG (bis zu 7 Tage sind derzeit technisch realisiert) erweitert werden (Wehr et al. 2003). Bei einer mittleren Häufigkeit von gelegentlichen Episoden/Woche konnte in einem prospektiven Vergleich eine Überlegenheit eines diskontinuierlichen Eventrecordings gegenüber dem 24-h-Langzeit EKG nachgewiesen werden: 310 Patienten mit intermittierenden Palpitationen wurden auf die Durchführung eines 24-h-Langzeit-EKG oder aber die Anwendung eines Eventrecorders über 7 Tage randomisiert. In der Gruppe mit Eventrecording gelang es bei 119

Patienten ein EKG unter laufender Symptomatik abzuleiten, im Rahmen des Holter-Monitorings dagegen konnten lediglich 74 Anfall-EKG dokumentiert werden (Scalvini et al. 2005). Diese wie auch weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei Palpitationen, die nicht täglich auftreten, der diagnostische Wert des diskontinuierlichen Eventrecordings den eines konventionellen Langzeit-EKG überschreitet. Dies kann sicherlich mit der Durchführung von Mehr-Tage-Langzeit-EKG ausgeglichen werden, diese haben aber den Nachteil, dass Sie mit einer mehrtägigen und von daher unkomfortableren Elektrodenanlage verbunden sind (Giada et al. 2005). Zur Frage, wie lange Patienten mit Palpitationen ein Eventrecording erfolgen sollte wurden 132 Patienten über insgesamt 30 Tage untersucht: 78% wiesen im Untersuchungszeitraum eine korrelierende Arrhythmie auf, der Großteil (75%) konnte innerhalb der ersten 14 Tage erfasst werden (Hoefman et al. 2007). Nach diesem Ergebnis sollte der Eventrecordergebrauch mindestens 2 Wochen betragen.

- **Patienten mit seltenen Palpitationen.** Bei seltenen aber lang anhaltenden Palpitationen sollte versucht werden über ein klassisches 12-Kanal-Anfalls-EKG eine Arrhythmiedokumentation zu erreichen. Bei den seltenen aber nur kurz anhaltenden Episoden ist am ehesten mit einem diskontinuierlichen Eventrecording eine Anfallsdokumentation möglich (Patten et al. 1999, Blücher et al. 2000). Bei seltenen aber schwerwiegenden Palpitationen (z. B. im Verbund mit Synkope oder Prä-Synkope) ist die Implantation eines kontinuierlichen Eventrecorders empfehlenswert (Giada et al. 2005).

Praktisch-klinisches Vorgehen

Für das praktische Vorgehen kann folgender Algorithmus gewählt werden (◘ Abb. 4.12): Der Patient, der über Palpitationen klagt, sollte einer Evaluierung des kardiovaskulären Status unterzogen werden. Dabei stellt die Erfassung einer relevanten kardialen sowie Arrhythmie-fördernden extrakardialen Erkrankung die vordringliche Aufgabe dar: Falls sich im Rahmen dieser Abklärung der Hinweis auf eine entsprechende Grunderkrankung ergeben sollte, müssen ggf. weitergehende Untersuchungen wie invasive Abklärung einer koronaren Herzerkrankung bei pathologischer Ergmetrie etc. durchgeführt werden, aus deren Nachweis sich dann ganz eigene weitere diagnostische und therapeutische Konsequenzen ergeben. Der nächste bzw. parallel ablaufende Schritt ist der Versuch, die bis dato unklare



◘ **Abb. 4.12.** Algorithmus zur Abklärung unklarer Palpitationen

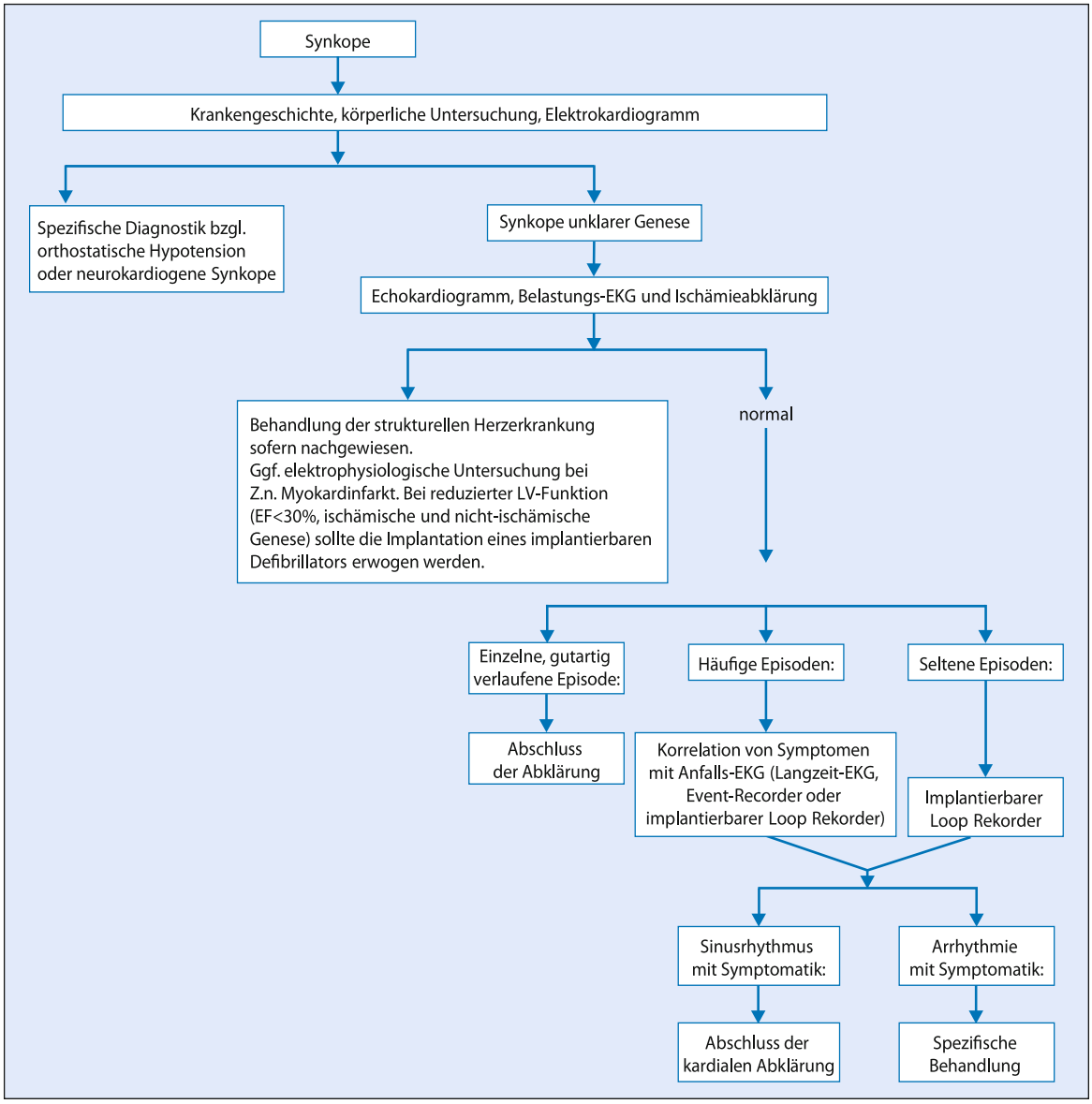


Abb. 4.13. Algorithmus zur Abklärung einer Synkope unklarer Genese

Palpitation zu erfassen und diese mit einer EKG-abgesicherten Diagnose zu versehen. Die Intensität dieser Abklärung sollte individualisiert werden.

Synkopendiagnostik

Nach dem beigefügten Algorithmus (Abb. 4.13) haben insbesondere implantierbare Eventrecorder ein wichtige Rolle bei der Abklärung von Synkopen unklarer Genese gewonnen. Hiernach erfolgt der Einsatz in der klinischen Praxis insbesondere bei rezidivierenden Synkopen z. B. mit Verletzungsfolge deren Frequenz aber so gering ist, dass eine Erfassung mittels 24-h-EKG, 7-Tage-Holter oder aber externem kontinuierlichem Recording nicht möglich bzw. unwahrscheinlich ist (Abb. 4.14).

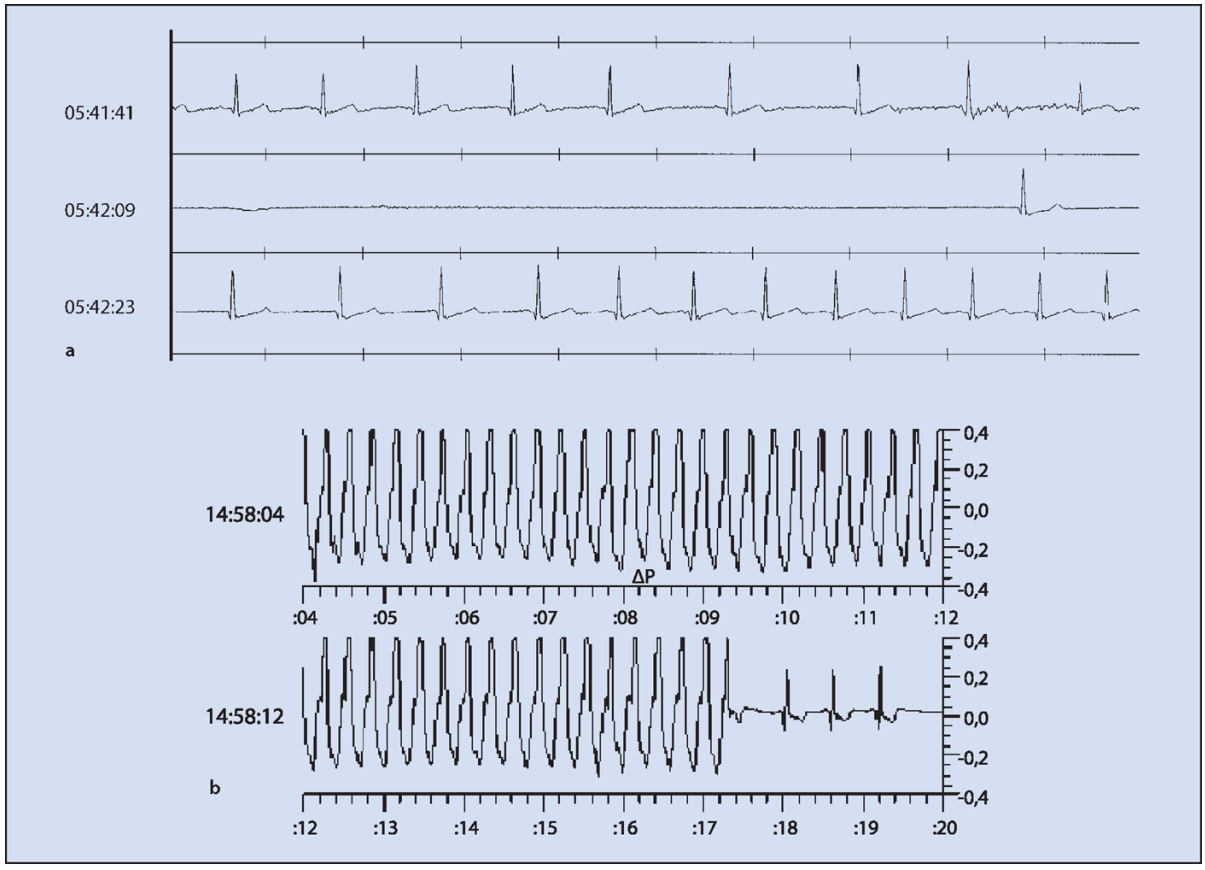


Abb. 4.14a,b. Ereignis-EKG (implantierbarer Eventrecorder). **a** Dokumentation einer 25-sekündigen Asystolie als Ursache einer Synkope unklarer Ursache abgebildet. **b** Spontan terminierende ventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 190/min für die Dauer von ca. 100 Schlägen

Literatur

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 (2005) Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference. Heart Rhythm 2/4:429–440

Bass EB, Curtiss EJ, Arena VC et al. (1990) The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24 hours enough? Arch Intern Med 150:1073–1078

Blücher S, Kämmerer H, Lammers A, Brodherr-Heberlein S, Hess J (2000) Event-Rekorder zur ätiologischen Abklärung sporadisch auftretender kardialer Beschwerden und Symptome. Herz:643–650

Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M (2003) VPSII Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second vasovagal pacemaker study (VPS II): a randomised trial. JAMA 289:2224–2229

Giada F, Gulizia M, Francese M, Croci F, Santangelo L, Santomauro M, Occhetta E, Menozzi C, Raviele A (2007) Recurrent unexplained palpitations (RUP) study comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. J Am Coll Cardiol 49:1951–6

Giada F, Raviele A (2004) Diagnostic management of patients with palpitations of unknown origin. Ital Heart J 5(8):581–6

Hoefman E, van Weert HC, Boer KR, Reitsma J, Koster RW, Bindels PJ (2007) Optimal duration of event recording for diagnosis of arrhythmias in patients with palpitations and light-headedness in the general practice. Fam Pract 24(1):11–3

Kunz G, Raeder E, Burckhardt D (1977) What does the symptom »palpitation« mean? Correlation between symptoms and the presence of cardiac arrhythmias in the ambulatory ECG. Z Kardiol 66:138–141

Patten M, Maas R, Meinertz T (1999) Event Recorder Monitoring zur Evaluation symptomatischer und asymptomatischer paroxysmaler Vorhofflimmer-Episoden. Z Kardiol 88:229–235 (suppl I)

Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M (2004) Vasovagal snycope and pacing trial investigators. A randmised, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). Eur Heart J 25:1741–1748

Scalvini S, Zanelli E, Martinelli G, Baratti D, Giordano A, Glisenti F (2005) Cardiac event recording yields more diagnoses than 24-hour Holter monitoring in patients with palpitations. J Telemed Telecare 11 (suppl 1):14–16

Schuchert A, Behrens G, Meinertz T (2002) EKG-Aufzeichnung bei Patienten mit seltenen Episoden von Palpitationen mit einem Patienten-aktivierten Ereignisrekorder. Z Kardiol 91:62–67

Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein AE, Friedman P, Goldberger J, Heidenreich PA, Klein GJ, Knight BP, Morillo CA, Myerburg RJ, Sila CA (2006) AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the

American Heart Association Councils on the Clinical Cardiology, Cardiovascular Care and Outcomomes Research Interdisciplinary working group; and the American College of Cardiology Foundation: In collaboration with the Heart Rhythm Society: Endorsed by the American Autonomic Society. Circulation 113:316–327

Wehr MH, Schoels W, Lewalter Th, Bethge KP, Gonska BD, Brachmann J (2002) Ambulantes EKG-Monitoring auf dem Wege zur Telemedizin. Dtsch Med Wochenschr 127:2679–2681

Zeldis SM, Levine BJ, Michelson EL, Morganroth J (1980) Cardiovascular complaints: correlation with cardiac arrhythmias on 24-hour electrocardiographic monitoring. Chest 78:456–461

4.3 Intrakardiale Ableitung und Stimulation

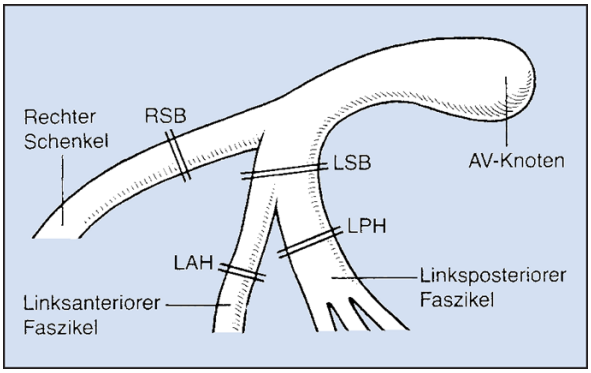
T. Lewalter, B. Lüderitz

Erregungsleitungsstörungen können die sinuatrialen, intraatrialen, atrioventrikulären und intraventrikulären Verzögerungen bzw. die Unterbrechung der normalen Erregungsausbreitung betreffen und sind durch elektrophysiologische Techniken je nach Sitz der Störung zu unterscheiden (◘ Abb. 4.15 sowie ◘ Abb. 3.2). Der SA-Block I. Grades ist nur durch intrakardiale Stimulation und Potenzialableitung zu erkennen (Steinbeck et al. 1974, s. o., ◘ Übersicht 4.3).

Die intrakardiale Stimulation und Ableitung stellt eine wesentliche Bereicherung in der Erfassung von Arrhythmien dar (Scherlag et al. 1969, Wellens 1978). Während der elektrophysiologischen Untersuchung ist es möglich, unter kontrollierten Bedingungen eine »latente« Arrhythmieneigung aufzudecken und die klinisch auftretende Arrhythmie zu induzieren (◘ Übersicht 4.3).

Übersicht 4.3. Invasive elektrographische Methoden

- Vorhofstimulation
  - Schnelle atriale Stimulation: Sinusknotenerholungszeit
  - Vorzeitige atriale Einzelstimulation: sinuatriale Leitungszeit, Reentrydiagnostik, Refraktärzeitbestimmung (mit/ohne pharmakologische Funktionsprüfung)
- His-Bündel-Elektrographie (meist verbunden mit Vorhofstimulation): Diagnostik atrioventrikulärer, paranodaler und intraventrikulärer Leitungsstörungen (mit/ohne pharmakologische Funktionsprüfung)
- Programmierte Ventrikelstimulation
  - Schnelle ventrikuläre Stimulation: präautomatische Pause
  - Vorzeitige ventrikuläre Stimulation: Reentrydiagnostik, Refraktärzeitbestimmung, Therapieeinstellung und Therapiekontrolle
  - Intra-/epikardiale EKG-Ableitung bzw. Mapping, Pacemapping (mit/ohne pharmakologische Funktionsprüfung)
  - Elektroanatomisches dreidimensionales-Mapping



◘ **Abb. 4.15.** Schematische Darstellung von Hemiblock und faszikulären Blockbildern. *LAH* links-anteriorer Hemiblock, *LPH* links-posteriorer Hemiblock, *RSB* Rechtsschenkelblock, *LSB* Linksschenkelblock

Apparative Voraussetzungen. Die erforderlichen apparativen Bedingungen sind in ◘ Übersicht 4.4 aufgelistet (Willems et al. 2007).

Übersicht 4.4. Notwendige apparative Voraussetzungen

- Qualitativ hochwertige Einrichtungen unter Berücksichtigung der modernen Erfordernisse des Strahlenschutzes mit gepulster Durchleuchtung. Ein Einebenenbetrieb mit variabler Projektion. Für spezielle Fragestellungen, insbesondere bei Mapping-Untersuchungen komplexer Substrate, ist eine biplane Durchleuchtung von Vorteil.
- Möglichkeiten der Angiographie und deren Dokumentationen (z. B. links- und rechtsventrikuläre Angiographie, Koronarangiographie, Koronarvenenangiographie, Pulmonalvenenangiographie).
- Mehrkanal-Registriereinheit. Die Möglichkeit der bipolaren und der unipolaren Ableitung sowie geeignete Hoch- und Tiefpassfilter sind erforderlich. Die Geräte sollen Registriergeschwindigkeiten von 25, 50, 100 und 200 mm/s ermöglichen, 400 mm/s ist wünschenswert. Bei vielen Mapping-Untersu-

chungen ist die Registrierung und Darstellung der elektrischen Signale von Multielektrodenkathetern erforderlich. In diesen Fällen ist die simultane Registrierung von 16 oder mehr intrakardialen und/oder Oberflächen-EKG-Signalen wünschenswert. Die Grundsätze zur Vermeidung von elektrischen Störfeldern sollten bei der Planung von EPU-Messplätzen beachtet werden.

- Mehrkanal-Monitor zur simultanen, Online-Darstellung von Oberflächen- und intrakardialen EKG-Ableitungen.
- Programmierbares Stimulationsgerät mit variablen Stimulationsmodi (z. B. starrfrequente Stimulation, Demand-Funktion, vorzeitige Stimulation bei Sinusrhythmus und stimulierten Grundrhythmen, Applikation von 1–3 vorzeitigen Stimuli bei ständig ansteigendem oder absteigendem Kopplungsintervall).

Personelle Voraussetzungen. Für die Durchführung invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen ist ein hoher und spezieller Ausbildungsstand des Untersuchers einschließlich intensivmedizinischer Erfahrung erforderlich. Der ärztlich verantwortliche Leiter der EPU muss in Anlehnung an die Empfehlungen der ACC/AHA-Task (Tracy et al. 2000) die Weiterbildung zum »Facharzt für Innere Medizin« abgeschlossen und die Teilgebietsbezeichnung »Kardiologie« erlangt haben. Im Rahmen der speziellen elektrophysiologischen Fortbildung muss der weiterzubildende Arzt elektrophysiologische Untersuchungen selbstständig durchgeführt und beurteilt haben. Diese Weiterbildung muss an einem erfahrenen Zentrum mit einer hohen Zahl an EPU und Katheterablationen erfolgen.

Untersuchungsablauf. Folgende Punkte müssen beachtet werden (Willems et al. 2007):

- Die EPU sollte von einem ausgebildeten Elektrophysiologen durchgeführt werden, ein weiterer Arzt muss unmittelbar verfügbar sein. Zusätzlich muss bei einer EPU entsprechend ausgebildetes Assistenzpersonal anwesend sein (mindestens eine Assistenzkraft).
- Bei Patienten mit implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) sollten während der EPU die Therapiefunktionen des Gerätes passager deaktiviert und nach Beendigung der Untersuchung wieder aktiviert werden. Bei Patienten mit Herzschrittmacher ist häufig eine zeitweilige Umprogrammierung des Gerätes während der EPU für den Erhalt regelrechter Ergebnisse notwendig.
- Die wichtigsten Befunde der EPU einschließlich Dauer, Strahlendosis und Durchleuchtungszeit müssen in einem übersichtlichen Untersuchungsprotokoll dokumentiert und archiviert werden.

4.3.1 Atriale Ableitungen

Im Hinblick auf die klinische Relevanz komplizierter Arrhythmien, die auf eine Störung der Sinusknotenfunktion zurückgeführt werden (Sinusknotensyndrom, Bradykardie-Tachykardie-Syndrom), ist vielfach über Methoden zur Analyse der Reizbildung im Sinusknoten und der sinuatrialen Überleitung berichtet worden (Seipel et al. 1975, Steinbeck u. Lüderitz 1977, Strauss et al. 1973, Lüderitz 1976, ▶ Kap. 6.1).

Der Charakter derartiger Rhythmusstörungen lässt sich häufig anhand der konventionellen EKG-Ableitungen nicht klären. Durch die Analyse der Vorhoferregung im Oberflächen-EKG ist nämlich nur eine summarische Beurteilung der Sinusknotentätigkeit am Patienten möglich, in die die elektrische Generatorfunktion und die sinuatriale Überleitung eingehen. Die SA-Leitungszeit stellt die Latenz zwischen Impulsentstehung im Schrittmacherzentrum des Sinusknotens und dem Auftreten der im EKG darstellbaren Vorhoferregung dar. Diese Latenz kann als Leitungszeit eines funktionellen, anatomisch nicht einheitlichen Überleitungsgewebes verstanden werden.

Die sog. **Sinusknotenerholungszeit** wird als Maß für die Funktion des Sinusknotens als elektrischer Generator angesehen. Sie ist definiert als der zeitliche Abstand von der letzten künstlich induzierten atrialen Depolarisation bis zum Auftreten der ersten spontan vom Sinusknoten übergeleiteten Vorhoferregung (s. unten). Allerdings erlaubt der komplexe Parameter der Sinusknotenerholungszeit nicht in jedem Fall eine Unterscheidung zwischen normaler und gestörter Reizbildung und ist damit keine allein aussagefähige Messgröße. Gleichwohl stellt die Sinusknotenerholungszeit eine wesentliche Entscheidungshilfe für die Schrittmacherindikation beim Sinusknotensyndrom dar. Daneben scheinen SA-Blockierungen eine häufige Ursache von Sinusknotenfunktionsstörungen zu sein. Vorwiegend wissenschaftliche Bemühungen konzentrierten sich daher auch auf die Bestimmung der **sinuatrialen Leitungszeit** (Einzelheiten s. Sinusknotensyndrom, ▶ Kap. 6.2 S. 343; Lüderitz 1975, 1976).

Bei den Provokationsmethoden durch Vorhofstimulation wird ein mehrpoliger Elektrodenkatheter über die Femoral- oder Kubitalvenen in den rechten Vorhof eingeführt. Das distale Elektrodenpaar liegt der lateralen Wand des rechten Vorhofs an und dient zur Stimulation. Von einem proximalen Elektrodenpaar, das sinusknotennah am Übergang von der V. cava superior zum rechten Vorhof liegt, wird ein bipolares kraniales Vorhofpotenzial abgeleitet. Einzelstimuli von 2 ms Dauer und doppelter diasto-

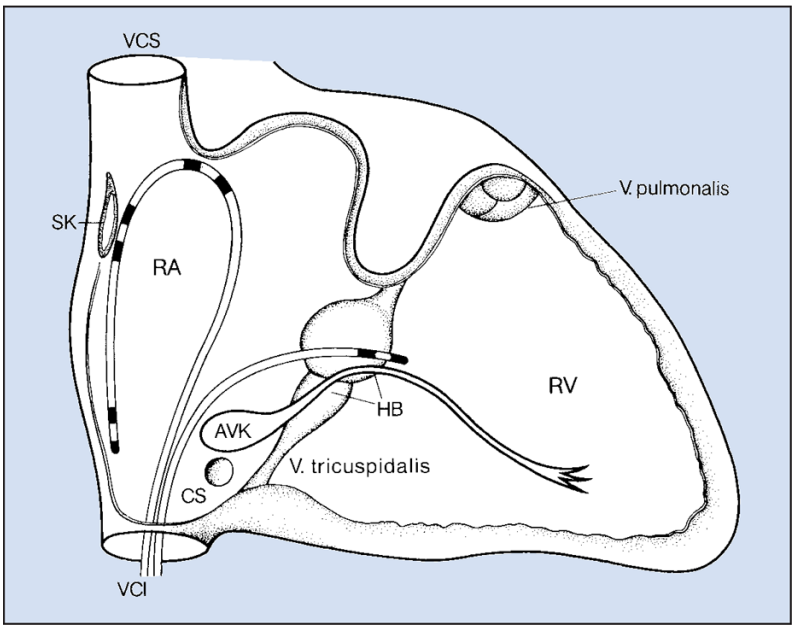


Abb. 4.16. Schematische Darstellung der Elektrodenkatheter im rechten Herzen zur His-Bündel-Elektrographie und Vorhofstimulationo. *HB* His-Bündel, *RA* rechter Vorhof, *RV* rechter Ventrikel, *VCS* Vena cava superior, *VCI* Vena cava inferior, V. *tricuspidalis* Trikuspidalklappe, *V. pulmonalis* Pulmonalklappe, *SK* Sinusknoten, *AVK* Atrioventrikularknoten, *CS* Koronarsinus

lischer Schwellenreizstromstärke werden auf das distale Elektrodenpaar abgegeben (Abb. 4.16; Einzelheiten Steinbeck 1986, Willems 2007).

4.3.2 His-Bündel-Elektrographie

Erstmals gelang Puech (1957) die Registrierung von Potenzialen des His-Bündels am Menschen. Die Ableitung erfolgte im Rahmen einer Katheteruntersuchung bei Fallot-Trilogie (Giraud et al. 1960). Nach ausgedehnten tierexperimentellen Studien wurde die His-Bündel-Elektrographie 1969 durch Scherlag in die Klinik eingeführt (Scherlag et al. 1972).

Bei der heutigen routinemäßig durchgeführten Elektrographie des His-Bündels wird gewöhnlich ein Elektrodenkatheter über die rechte V. femoralis eingeführt und so gelegt, dass die Elektroden kurz unterhalb des septalen Segels dem Ventrikelseptum im rechten Ventrikel anliegen (Abb. 4.16). Bei Verwendung von Kathetern mit 4 oder 6 Elektroden werden durch Selektorschaltung 2 benachbarte Elektroden angewählt, die eine optimale Aufzeichnung der His-Bündel-Potenziale ermöglichen. Zumeist wird die His-Bündel-Elektrographie mit atrialer Stimulation verbunden. Ein transvenöser, vom rechten oder linken Arm (oder über die rechte V. femoralis) in den rechten Vorhof eingeführter Katheter erlaubt die Vorgabe wählbarer Frequenzen.

Die Ableitungen vom His-Bündel erfolgen zusammen mit konventionellen EKG-Ableitungen (Abb. 4.17). Es stellen sich hierbei die elektrodennahen Potenziale des

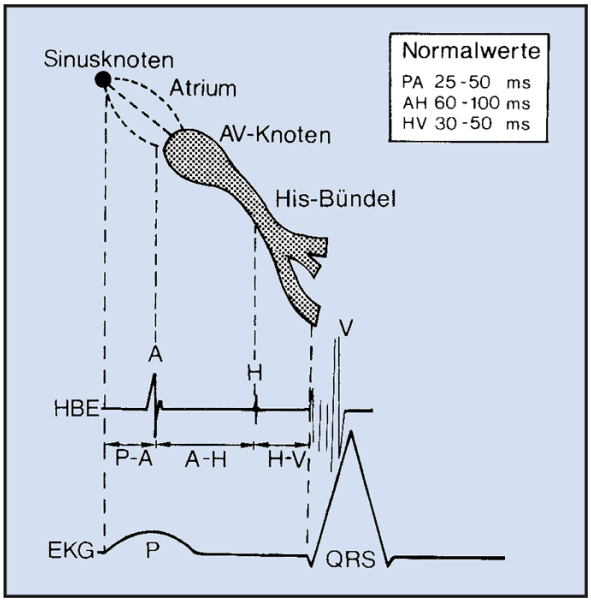


Abb. 4.17. Zeitliche Beziehung zwischen His-Bündel-Elektrogramm (*HBE*) und Oberflächenelektrogramm (*EKG*) sowie die Abschnitte des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens, die zum entsprechenden Zeitpunkt erregt werden

rechten Vorhofs als eine Gruppe von »spikes« dar (A), die innerhalb der P-Dauer des EKG liegen. Diesen Potenzialen folgt nach 60–100 ms ein einzelner »spike« (H) von etwa 15 ms Dauer, der dem Elektrogramm des His-Bündels entspricht. Nach dem »spike« folgt in einem Abstand von 30–50 ms eine Gruppe von Potenzialen, die innerhalb des QRS-Komplexes des EKG liegen und Ausdruck der Depo-

larisation des elektrodennahen Septummyokards sind (Einzelheiten Seipel 1987, Lüderitz 1983).

Wichtig

Die His-Bündel-Elektrographie ist vornehmlich zur diagnostischen Abklärung alterierter Leitungsverhältnisse des spezifischen Erregungsleitungssystems geeignet, die durch das Oberflächen-EKG nicht zu objektivieren sind. Es lassen sich ferner Rückschlüsse auf die orthograde Leitung und auf retrograde Leitungsanomalien gewinnen.

Die AV-Blockierungen I. Grades sind meist oberhalb des His-Bündels lokalisiert. Die PQ-Verlängerung im EKG beruht somit auf einer Zunahme des AH-Intervalls. Atrioventrikuläre Blockierungen II. Grades scheinen in der Mehrzahl der Fälle proximal des His-Bündels gelegen zu sein, sofern es sich um Blockierungen vom Wenckebach-Typ handelt. Beim sog. Mobitz-II-Typ (AV-Block II. Grades ohne Wenckebach-Periodik) liegt die Blockierung meist distal des His-Bündels. Die Blockierung beim AV-Block II. Grades kann sowohl proximal wie distal des His-Bündels lokalisiert sein (Neuss u. Schlepper 1971).

Durch die His-Bündel-Elektrographie konnte gezeigt werden, dass supraventrikuläre Rhythmen, die zuvor als mittlerer oder oberer Knotenrhythmus bezeichnet wurden, dem His-Bündel entstammen. Weiterhin ließ sich eine Differenzierung ventrikulärer Extrasystolen von aberrierend geleiteten atrialen Erregungen bei Vorhofflimmern durch das His-Bündel-Elektrogramm (HBE) erreichen. Bei ventrikulären Extrasystolen fehlt ein vorangehendes H-Potenzial. Auch supraventrikuläre Tachykardien mit funktionellem Schenkelblock lassen sich mit dem HBE identifizieren.

Besonders wichtig ist die His-Bündel-Elektrographie für die Diagnostik paranodaler atrioventrikulärer Verbindungen geworden: Der Erregungsablauf beim typischen **Wolff-Parkinson-White-Syndrom** ist dadurch gekennzeichnet, dass der His-Bündel-Spike im Bereich der Δ-Welle und damit innerhalb der im Oberflächen-EKG erkennbaren Ventrikelerregung liegt. Dieser Befund wird als Bestätigung eines Erregungsablaufs unter Umgehung der AV-Leitungsbahnen angesehen (Castellanos et al. 1979).

Schließlich hat sich die His-Bündel-Elektrographie für die Interpretation unterschiedlicher **Schenkelblockbilder** als nützlich erwiesen. Mit Hilfe des HBE wurde eine getrennte Analyse der Erregungsleitung im AV-Knoten und im übrigen intraventrikulären Leitungssystem möglich. Durch zusätzliche Frequenzbelastung lassen sich latente intraventrikuläre Leitungsstörungen demaskieren. Damit stellt die His-Bündel-Elektrographie eine Hilfe für die Indikationsstellung zur Implantation eines elektrischen Schrittmachers dar.

Diese Anwendungsbereiche haben das HBE auch für **wissenschaftliche Fragestellungen** und für **klinische Spezialindikationen** zu einer brauchbaren Untersuchungsmethode gemacht. Wegen der seltenen und oft sehr speziellen Fragestellungen ist der Indikationskatalog zur obligaten Durchführung eines HBE jedoch relativ klein. Bei AV-Blockierungen kann das Ergebnis in den meisten Fällen vorausgesagt werden. Somit ist auch die Entscheidung über eine Schrittmacherindikation aufgrund des klinischen Bildes und des Oberflächen-EKG meist ohne invasive Diagnostik möglich. Auf den derzeitigen Stellenwert der His-Bündel-Elektrokardiographie zur Indikationsstellung einer Herzschrittmacherbehandlung wird in ▶ Kap. 5.5.3 näher eingegangen.

4.3.3 Ventrikuläre Stimulation und Ableitung

Ventrikuläre Tachykardien treten in extrasystolischer und permanenter Form auf; gewöhnlich gehen sie mit einer manifesten kardialen Grunderkrankung (zumeist koronare Herzkrankheit mit Zustand nach Myokardinfarkt, Herzwandaneurysma) einher. Bei diesen bedrohlichen Rhythmusstörungen kann die invasive elektrophysiologische Untersuchung zu folgenden Zwecken eingesetzt werden:

- Differenzialdiagnose zwischen ventrikulärer Tachykardie und supraventrikulärer Tachykardie mit aberrierender Überleitung
- Auslösung ventrikulärer Tachykardie aus diagnostischen Gründen bzw. zur Therapiekontrolle unter antiarrhythmischer Therapie
- Unterbrechung ventrikulärer Tachykardien (Einzelheiten s. Steinbeck 1983)
- Als Voraussetzung für weiterführende elektrotherapeutische Maßnahmen (implantierbare Kardioverter-Defibrillator, ICD)

Methodik der programmierten Ventrikelstimulation

Die Methode ist in Abb. 4.18 und 4.19 erläutert. Über einen in der Spitze des rechten Ventrikels platzierten Elektrodenkatheter wird z. B. nach jeder 8. bis 10. Basisstimulation des rechten Ventrikels eine vorzeitige Kammererregung induziert. Die Reizung erfolgt bipolar und mit der doppelten Schwellenreizstromstärke. Es wird zunächst mit einem langen Kopplungsintervall (Intervall zum vorangegangenen Grundrhythmus) begonnen, so dass der vorzeitige Impuls spät in die ventrikuläre Diastole einfällt. Daraufhin wird das Kopplungsintervall in konsekutiven Stimulationsversuchen in 5- bis 10-ms-Schritten verkürzt, bis der Extrareiz in die Refraktärphase des rechten Ventrikels fällt (effektive Refraktärzeit 220 ms, s. 3. Registrierung in Abb. 4.16).

Die vorzeitige Einfachstimulation wird meist bei der Basisfrequenz von 100, 120 und 150/min vorgenommen. Ist

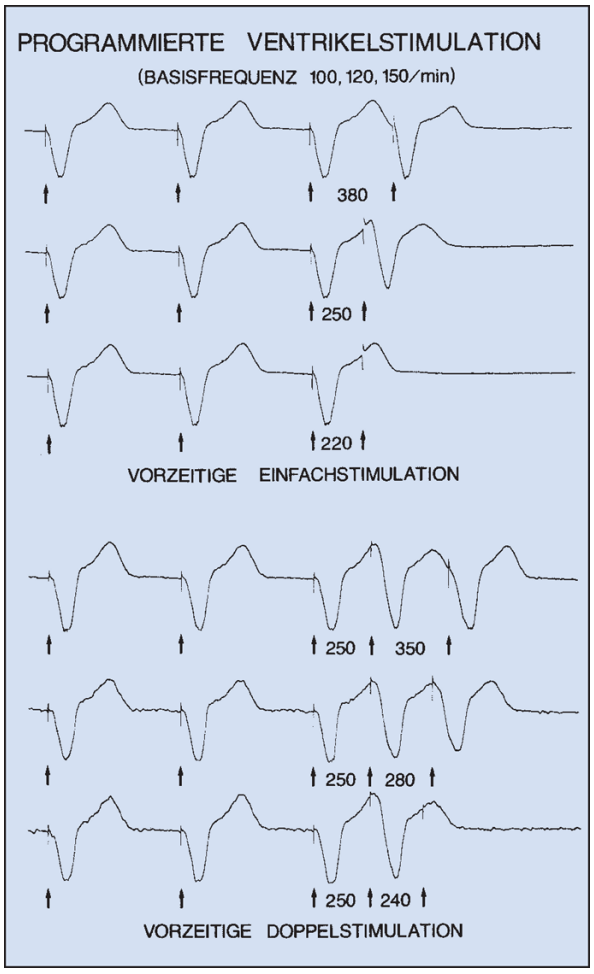


Abb. 4.18. Programmierte Ventrikelstimulation. *Oben*: Einzelstimulation. Bei vorgegebener Einzelstimulation wird ein vorzeitiger Impuls angekoppelt (380 ms). Dieses Intervall wird konsekutiv in 5- bis 10-ms-Schritten verkürzt, bis der Impuls (in diesem Beispiel bei 220 ms) in die effektive Refraktärzeit fällt. *Unten*: Bei der vorzeitigen Doppelstimulation wird an den 1. frühzeitigen, jedoch noch übernommenen Impuls (hier: 250 ms) ein zweiter angekoppelt, dessen Vorzeitigkeitsintervall ebenfalls in 5- bis 10-ms-Schritten verkürzt wird, bis er (in diesem Beispiel bei 240 ms) nicht mehr übernommen wird. Ausgewertet wird die Auslösung spontaner Echoschläge der Kammer bzw. die Induzierung extrasystolischer Salven oder Tachykardien. (Nach Steinbeck et al. 1981a)

damit eine Tachykardieauslösung nicht möglich, so wird, wiederum mit der niedrigsten Basisstimulationsfrequenz beginnend, an einen ersten kritisch einfallenden Impuls, der noch von der Kammer übernommen wird, ein zweiter Impuls angekoppelt, dessen Vorzeitigkeitsintervall ebenfalls in 5- bis 10-ms-Schritten verkürzt wird (vorzeitige Doppelstimulation, s. die 3 unteren Registrierungen der Abb. 4.18). Ist durch eine der genannten Maßnahmen eine ventrikuläre Tachykardie zu induzieren, so ist nach deren Terminierung das Stimulationsprotokoll beendet. In Abb. 4.19 ist die programmierte Stimulation bei Mono- und Kombinationstherapie dargestellt.

Vergleicht man in der Diagnostik ventrikulärer Rhythmusstörungen die programmierte Stimulation mit dem Langzeit-EKG, so ist zu konstatieren, dass die programmierte Stimulation wohl eher als das **Holter-EKG** in der Lage ist, Patienten zu identifizieren, die von Rezidiven ventrikulärer Tachyarrhythmien im Langzeitverlauf seltener bedroht sind (Manz u. Lüderitz 1985). In einer prospektiven Studie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit und ventrikulären Tachykardien ergab der Vergleich von Langzeit-EKG und programmierter Kammerstimulation eine therapeutisch wegweisende Überlegenheit der letztgenannten Methode gegenüber dem Holter-EKG (Swerdlow u. Peterson 1985). Demgegenüber kommt die ESVEM-Studie (Mason 1993) zu dem Resultat, dass die Vorhersage von Rezidiven unter Antiarrhythmika bei Patienten, die beiden Kontrollverfahren zugeführt wurden (Holter, programmierte Stimulation), identisch ist.

Eine kritische Einstellung zur programmierten Stimulation ergab sich auch aus einer Untersuchung von Steinbeck et al. (1992). Die Autoren gelangen in einer Studie über symptomatische anhaltende Kammertachykardien zu dem Schluss, dass eine elektrophysiologisch geleitete Behandlung mit Antiarrhythmika gegenüber einer allgemeinen β-Blocker-Therapie (Metoprolol) keine Vorteile bietet. Heutzutage hat die stimulationsgeführte Antiarrhythmika-Testung aufgrund der weitgefassten Indikationen zur ICD-Therapie praktisch keine Bedeutung mehr (Wilhems 2007). Hierzu hat auch die MUSTT-Studie beigetragen, die eine Unterlegenheit der stimulationsgeführten antiarrhythmischen Therapie im Vergleich zu den mit einem ICD versorgten Patienten zeigten (Buxton 2000).

4.3.4 Elektroanatomisches dreidimensionales Mapping

Zur erfolgreichen Behandlung von komplexen Herzrhythmusstörungen wie z. B. ventrikuläre Tachykardien, atriale Makroreentrytachykardien und Vorhofflimmern durch eine Katheterablation muss der Untersucher nicht nur die kardiale Aktivierung während der Arrhythmie, sondern auch die individuelle Herzanatomie des Patienten verstehen. Noch vor wenigen Jahren beschränkte sich die Erfassung der kardialen Aktivierung auf Elektrogramm-Ableitungen von multipolaren Elektrodenkathetern, und die Bestimmung der Herzanatomie auf Informationen von der Röntgendurchleuchtung in Verbindung mit der Angiographie. Heute stehen hingegen 3D-Mapping-Systeme zur Verfügung, die es ermöglichen, die Herzhöhlen anatomisch dreidimensional darzustellen und gleichzeitig auf deren

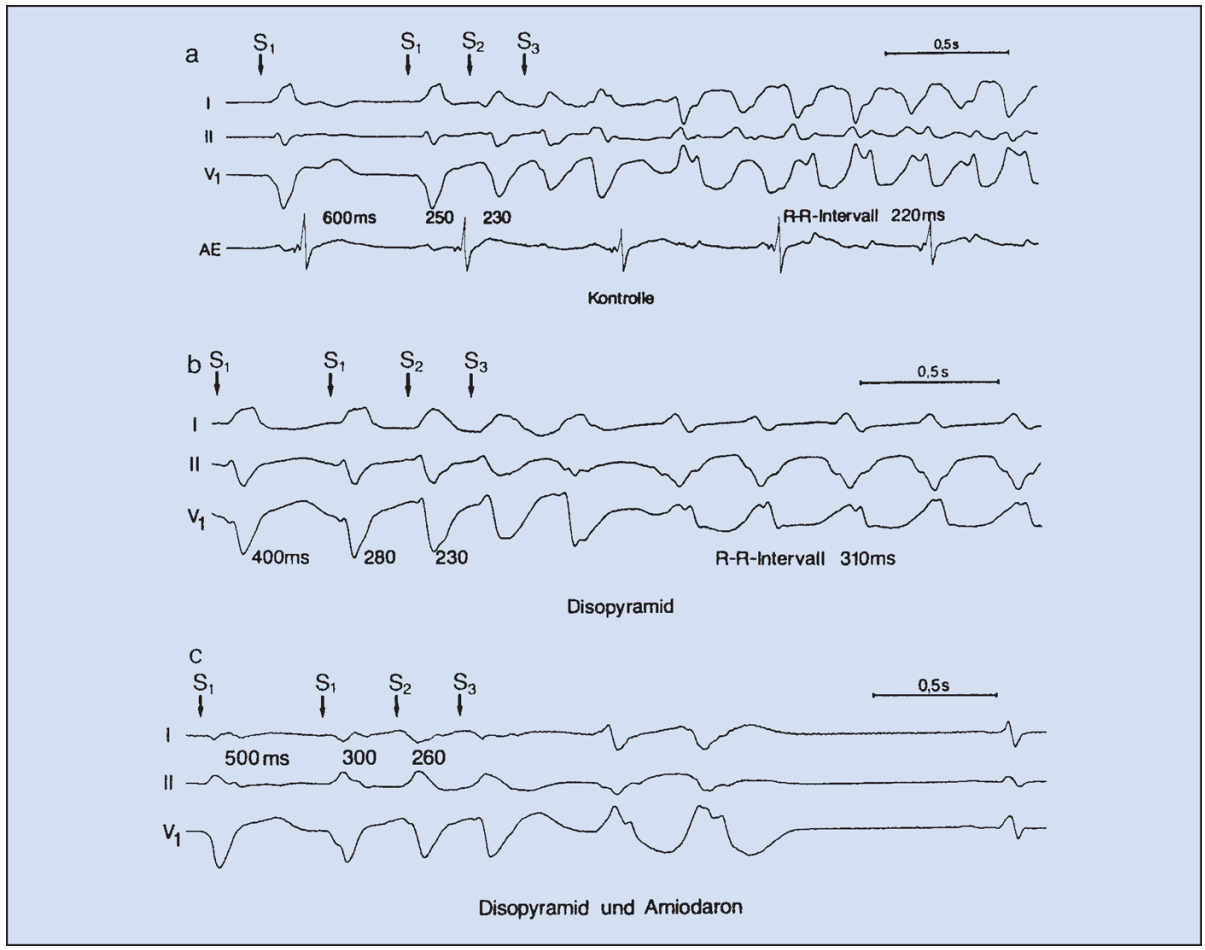


Abb. 4.19a–c. **a** Programmierte Ventrikelstimulation ohne antiarrhythmische Therapie bei einem 52-jährigen Patienten mit spontanem Auftreten von Kammertachykardien auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit. Registrierung von I, II, V_1 sowie einer rechtsatrialen Ableitung (*AE*). Basisstimulationsintervall (S_1–S_1) 600 ms; durch zwei vorzeitige Impulse (S_1–S_2 250 ms; S_2–S_3 220 ms) wird eine Tachykardie mit Rechtsschenkelblockbild (RSB) (s. V_1) und einer Zykluslänge von 230 ms induziert. Die Frequenz und QRS-Morphologie entsprechen der spontan aufgetretenen Tachykardie dieses Patienten. Unterbrechung durch Bolusinjektion von Lidocain 60 mg i. v. **b** Programmierte Ventrikelstimulation unter oraler Dauertherapie mit Disopyramid 600 mg täglich per os; gleicher Patient wie in **a.** Registriert sind I, II und V_1. Basisstimulationsintervall (S_1–S_1) 400 ms; durch zwei vorzeitige Impulse (S_1–S_2 280 ms; S_2–S_2 230 ms) wird wiederum eine persistierende Tachykardie mit RSB-Bild (s. V_1) ausgelöst; die Zykluslänge hat auf 310 ms zugenommen (Kammerfrequenz 194/min). Unterbrechung durch kurzfristige höherfrequente rechtsventrikuläre Stimulation (»overdrive«). **c** Programmierte Ventrikelstimulation unter Disopyramid 600 mg täglich per os und Amiodaron 600 mg täglich per os für 14 Tage, gleicher Patient wie in **a.** Registriert sind I, II und V_1. Basisstimulationsintervall (S_1–S_1) 500 ms; durch zwei vorzeitige Impulse (in diesem Beispiel S_1–S_2 300 ms; S_2–S_3 260 ms) werden maximal zwei konsekutive spontane ventrikuläre Echos ausgelöst, jedoch keine persistierende Tachykardie. (Nach Steinbeck 1986)

Oberfläche die kardiale Aktivierung farblich kodiert darstellen. Die am häufigsten eingesetzten 3D-Mapping-Systeme sind CARTO und NavX/EnSite-Array.

CARTO. Das CARTO-System erfasst die kardiale Aktivierung sequenziell und bildet diese farbkodiert auf der Herzhöhle ab. CARTO benutzt ein magnetisches Feld, um die Lokalisation und Orientierung eines speziellen Katheters (Navistar) zu bestimmen: Ein Lokalisationsdreieck unterhalb des Untersuchungstisches enthält 3 Spulen, die ultraniedrige Magnetfelder (0,02–0,5 G) aussenden, deren Stärke mit der Distanz zur Spule abnehmen (Gepstein 1997). Der Navistar-Katheter ist einem konventionellen steuerbaren 7F-Ablationskatheter sehr ähnlich, besitzt aber proximal von seiner Spitzenelektrode einen Miniatursensor, der magnetische Felder wahrnehmen kann. Der Sensor misst die Stärke der magnetischen Felder und so den Abstand von jeder Spule. Dies erlaubt die Abbildung des Katheters im dreidimensionalen Raum und zwar dessen Position (x-, y- und z-Koordinaten) sowie dessen Orientierung (»roll, pitch and yaw«). Die anatomische Referenz für den Mappingkatheter ist ein Sensor, der auf den Rücken des

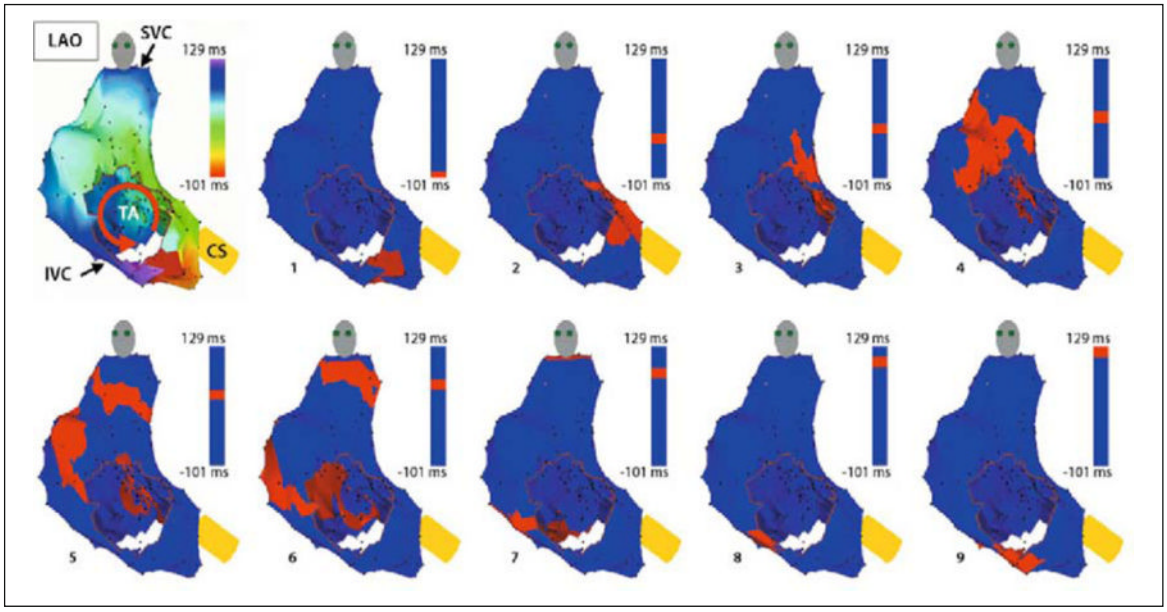


Abb. 4.20. CARTO-Map. *Links oben*: Darstellung der rechtsatrialen Aktivierung bei typischem Vorhofflattern in einem elektroanatomisches CARTO-Map des rechten Vorhofs (linksanteriore Schrägposition, *LAO*). Die elektrische Aktivierung ist farblich als statisches Aktivierungsmap dargestellt und verläuft um den Trikuspidalklappenannulus (TA) herum (rot → gelb → grün → blau → lila → erneut rot → gelb usw.). Man beachte, dass die regenbogenfarbige Aktivierungszeit-Skala oben rechts die gesamte Zykluslänge der Tachykardie abdeckt (230 ms). *SVC* superiore Vena cava; *IVC* inferiore Vena cava, *CS* Koronarvenensinus. *Bilder 1–9:* Darstellung des Aktivierungsverlaufs um den Trikuspidalklappenannulus (gegen den Uhrzeigersinn) im laufenden Aktivierungsmap (»Propagation«-Map). Aktivierung wird schrittweise in rot dargestellt, nicht aktiviertes Myokard in blau

Patienten geklebt wird, d. h. direkt unterhalb des Herzens und oberhalb des Mittelpunkts der 3 Magnetspulen. Die Katheterlokalisationen und intrakardialen Elektrogramme werden getriggert aufgezeichnet, d. h. zu einem vorgegebenen Zeitpunkt im Herzzyklus, der im Oberflächen-EKG oder einer intrakardialen Ableitung (meist vom Koronarvenensinus-Katheter) festgelegt wird (zeitliche Referenz). Diese Daten werden mit einer Rate von 1 kHz aufgezeichnet, in Echtzeit rekonstruiert und dargestellt in einem dreidimensionalen geometrischen Map, dessen elektrophysiologische Informationen farblich abgebildet werden. Der Katheter wird vom Untersucher über das Endokard bewegt und sequenziell die Lokalisation der Katheterspitze mit dem abgeleiteten lokalen Elektrogramm aufgezeichnet (sog. Kontaktpunkt). Mappingpunkte werden erfasst, bis die gesamte Herzkammer »gemappt« ist. Viele Kontaktpunkte (hochauflösendes Map) werden in besonders interessanten Regionen aufgezeichnet. Das angefertigte Map kann dann als statisches Aktivierungsmap, laufendes Aktivierungsmap (Abb. 4.20) oder als Spannungsmap dargestellt werden, so dass der kritische Anteil einer Tachykardie identifiziert werden kann. Zur Ablation wird der Katheter an diese kritische Stelle navigiert und zwar weitgehend unabhängig von Röntgendurchleuchtung.

NavX und EnSite-Array. Im Unterschied zu CARTO appliziert **NavX** über 3 Hautelektrodenpaare ein 5,64-MHz-Lokalisationssignal durch den Brustkorb des Patienten, und zwar in 3 orthogonalen Richtungen (antero-posterior, lateral-lateral, kranio-kaudal). Dieses Signal wird nicht gleichzeitig über alle 3 Hautelektrodenpaare abgegeben, sondern mit einer Frequenz von 93 Hz von Paar zu Paar geschaltet, so dass jedes Paar 31-mal pro Sekunde das Signal aussendet. Dieses elektrische Feld wird von Standardelektrodenkathetern detektiert und ein Computer berechnet zeitgleich die Katheterposition im dreidimensionalen Raum. Dies macht die Lokalisation von bis zu 12 Elektrodenkathetern auf dem Computerbildschirm sichtbar und erlaubt die 3D-Bewegung des Ablationskatheters auch ohne Röntgendurchleuchtung. Die 3D Form der Herzhöhlen kann bestimmt werden, indem der Untersucher mit einem Mappingkatheter die Herzwände abtastet und die jeweiligen Punkte gespeichert werden, wobei fixe anatomische Orte als »Ankerpunkte« gesichert werden können. Wenn genügend Punkte gesichert wurden, wird ein sog. »Bicubic-spline«-Algorithmus angewandt, um das Modell in seine endgültige Form zu glätten. Die kardiale Aktivierung kann entweder sequenziell erfasst und als Aktivierungsmap oder Amplitudenmap dargestellt werden oder aber mit Hilfe des EnSite-Array.

Der **EnSite-Array** kommt ohne Wandkontakt aus (»non-contact«). Er basiert auf einer Multielektroden-An-

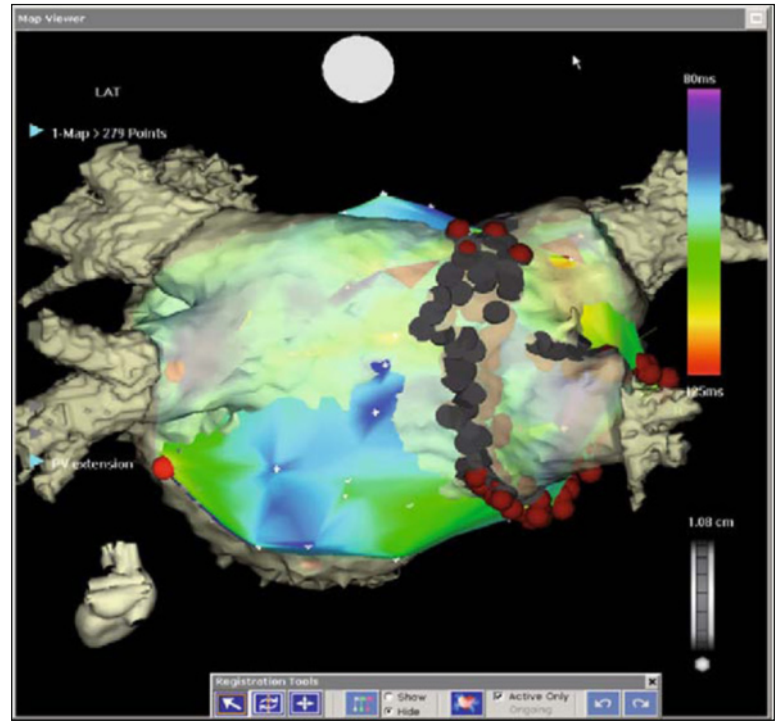


Abb. 4.21. Elektroanatomisches Mapping des linken Vorhofes: CARTO-Map in posteroanteriore Projektion mit Integration von CT und Aktivierung sowie mit Markierung der Ablationslinie rund um die lateralen Pulmonalvenen

ordnung (MEA) mit 64 gehärteten Draht-Elektroden (jeder Draht hat einen Durchmesser von 0,077 mm, ist isoliert, und je eine Unterbrechung (0,64 mm) in dieser Isolierung dient als unipolare Elektrode). Die MEA ist angebracht auf einem 9F Katheter mit einem befüllbaren (meist mit einer Mischung aus Kontrastmittel und physiologischer Kochsalzlösung) 7,5 ml Polyurethan-Ballon, der klein genug ist, um eine normale Herzfunktion zu gewährleisten. Drei 5,64-MHz-Lokalisationssignale werden von 2 Ringen des MEA sowie vom Array ausgesendet, vom Mappingkatheter detektiert und der Computer berechnet zeitgleich die Katheter-Position im dreidimensionalen Raum. Die Anatomie der Herzkammer wird in 3D rekonstruiert, indem der Mappingkatheter an der endokardialen Oberfläche der Herzhöhle entlang bewegt und jeder Punkt außerhalb der Grenzen des bisherigen Modells gesichert wird. Während sich das MEA in der Herzkammer befindet, zeichnet es das entfernte elektrische Feld auf, das die endokardiale Aktivierung aussendet – selbst von Regionen, die keinen Kontakt zur MEA haben. Die Rohdaten des elektrischen Feldes werden mit 1,2 kHz aufgezeichnet, mit einer Bandbreite von 0,1–300 Hz gefiltert und in einen Computer eingespeist. Das System benutzt dann inverse mathematische Berechnungen (inverse Laplace-Transformation) um virtuelle unipolare Elektrogramme für 3360 Orte zu berechnen, die auf die generierte 3D-Rekonstruktion der Herzhöhle projiziert werden. Ein Computer zeigt dann auf dem 3D-rekonstruierten Endokard die Aktivierungssequenz als berechnetes Isopotenzial-Map. Die klinische Arrhythmie kann anhand eines einzigen Schlages analysiert werden, was insbesondere bei Patienten mit instabilen oder nicht anhaltenden Arrhythmien von Vorteil ist. Sobald der kritische Anteil einer Tachykardie identifiziert ist, können die Lokalisationssignale benutzt werden, um den Ablationskatheter an diese kritische Stelle zu navigieren und zwar weitgehend Unabhängigkeit von Röntgendurchleuchtung. Wenn die Katheterposition mit dem vormals identifizierten Ziel übereinstimmt, wird die Ablation durchgeführt (Schilling 1998).

Integration der individuellen Anatomie des Patienten (CT oder NMR). Moderne Computer- und Kernspintomographien (1,5 Tesla) erlauben die dreidimensionale Rekonstruktion des Herzens. Dies geschieht EKG-getriggert in tiefer Inspiration nach intravenöser Gabe von Gadolinium (NMR) oder konventionellem ionischem Kontrastmittel (CT). Die gespeicherten Daten können dann direkt im CARTO- oder NavX/EnSite-Array-System bearbeitet und in ein 3D-Bild umgewandelt werden (Abb. 4.21). Die extrakardialen Strukturen werden entfernt, und auch die Herzkammern, die nicht »gemappt« werden sollen. Die so importierten dreidimensionalen Darstellungen der individuellen Anatomie können dann mit der Darstellung der 3D-Anatomie der durch Abtastung des Endokards mit einem Katheter gewonnenen Information fusioniert werden. Auf diese anatomische Information kann dann die elektrische Aktivierung oder auch Amplitudenstärke übertragen werden (elektroanatomische Fusion). Die diagnosti-

schen wie auch therapeutischen Katheter können dann in dieser elektroanatomischen 3D-Darstellung in Echtzeit bewegt werden um so die Sicherheit und Effizienz der Prozedur zu erhöhen und Röntgendurchleuchtung einzusparen (Macle 2009, Reithmann 2009).

4.3.5 Assistenzsysteme zur intrakardialen Kathetermanipulation

Die **magnetische Navigation** (Niobe, Stereotaxis Inc.) beruht auf 2 computergesteuerten permanenten Magneten, die an beiden Seiten des Untersuchungstisches im Katheterlabor installiert sind (Ernst 2004). Diese produzieren ein schwaches magnetisches Feld (0,08 Tesla) im Brustkorb des Patienten. Ein spezieller Mapping/Ablationskatheter ist sehr flexibel (verhindert u. a. Perforationen) und besitzt in seiner Spitze 1–3 kleine Magneten, die sich parallel zum äußeren magnetischen Feld ausrichten. Durch Änderung der Orientierung der äußeren Magneten relativ zueinander ändert sich die Orientierung des Magnetfeldes und der Katheter kann so in jede beliebige Richtung gekrümmt werden. Alle magnetischen Feld-Vektoren können gespeichert und erneut abgerufen werden, so dass der Katheter auch zu einem späteren Zeitpunkt wieder an die vorherige Stelle navigiert werden kann. Ein computergesteuerter externer Motor (Cardiodrive, Stereotaxis Inc.) erlaubt das Vorschieben und Zurückziehen des Katheters. Die präzise Navigation des Katheters erfolgt »ferngesteuert« vom Kontrollraum über einen »Joy-Stick« oder eine Computer-Maus und der Untersucher ist keiner Röntgenstrahlung mehr ausgesetzt.

Das **Sensei-Robotersystem** ermöglicht es, auf mechanischem Wege über ein spezielles Schleusensystem fern vom Patienten den Ablationskatheter intrakardial zu manövrieren. Durch die Integration von Robotermanipulation und elektronanatomischem Mappingsystem konnte in ersten wissenschaftlichen Untersuchungen eine deutliche Reduktion der Durchleuchtungszeit gegenüber dem konventionellen Angang demonstriert werden (Kautzner 2009).

Literatur

Altschuler H, Fisher JD, Furman S (1979) Significance of isolated H-V interval prolongation in symptomatic patients without documented heart block. Am Heart J 97:19

Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L et al. (2000) Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. N Engl J Med 342:1937–1945

Castellanos A Jr, Chapunoff E, Castillo C et al. (1979) His bundle electrograms in two cases of Wolff-Parkinson-White (pre-excitation) syndrome. Circulation 41:399

Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA (1997) A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. Circulation 95:1611–1622

Kautzner J, Peichl P, Cihak R et al. (2009) Early Experience with robotic navigation for catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. PACE 32:S163–166

Lüderitz B (1975) Fortschritte der Elektrokardiographie – einschließlich intrakardialer Ableitungen. Internist 17:137

Lüderitz B (1983) Tachykarde Rhythmusstörungen. In: Lüderitz B (Hrsg) Herzrhythmusstörungen. Handbuch der Inneren Medizin IX/1. Springer, Berlin Heidelberg New York

Lüderitz B (ed) (1976) Cardiac pacing, diagnostic and therapeutic tools. Springer, Berlin Heidelberg New York

Macle L, Novak P, Khairy P et al. (2009) Pulmonary vein isolation and left atrial catheter ablation using a three-dimensional navigation system for the treatment of atrial fibrillation. Can J Cardiol 25/6:169–72

Manz M, Lüderitz B (1985) Herzrhythmusstörungen: Arrthythmieerfassung und -quantifizierung. Inn Med 12:220

Mason JW (1993) A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. New Engl J Med 329:445–451

Narula OS (1978) Evaluation of the conduction system of the heart by His bundle recordings. In: Harthorne JW, Thalen HJTh (eds) To pace or not pace. Martinus Nijhoff, The Hague

Neuss H, Schlepper M (1971) Die Registrierung von Elektrogrammen des Hisschen Bündels beim Menschen. Herz/Kreisl 3:121

Reithmann C, Hahnefeld A, Ulbrich M et al. (2009) Different forms of ventricular tachycardia involving the left anterior fascicle in nonischemic cardiomyopathy: critical sites of reentrant circuit in low-voltage areas. J Cardiovasc Electrophysiol (epub ahead)

Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH et al. (1969) Catheter technique for recording His bundle activity in man. Circulation 39:13

Scherlag BJ, Samet P, Helfant RH (1972) His bundle electrogram. Circulation 46:601

Schilling RJ, Peters NS, Davies DW (1998) Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter. Comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. Circulation 98:887–898

Seipel L (1986) Atrioventrikuläre Erregungsleitung. In: Lüderitz B: Herzschrittmacher, Diagnostik und Therapie kardialer Rhythmusstörungen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

Seipel L (1987) Klinische Elektrophysiologie des Herzens. (2. Aufl.) Thieme, Stuttgart

Seipel L, Loogen F, Both A (1975) His-Bündel-Elektrographie. Schattauer, Stuttgart

Steinbeck G (1986) Diagnostische Elektrostimulation: Tachykarde Rhythmusstörungen. In: Lüderitz B (Hrsg) Herzschrittmacher – Theraple und Diagnostik kardialer Rhythmusstörungen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al. (1992) A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 327:987–992

Steinbeck G, Körber H-J, Lüderitz B (1974) Die Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit beim Menschen durch gekoppelte atriale Einzelstimulation. Klin Wochenschr 52:1151

Steinbeck G, Lüderitz B (1977) Störungen der Sinusknotenfunktion. Diagnostik und klinische Bedeutung. Dtsch Med Wochenschr 102:35

Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT, Giardina EGV (1973) Premature atrial stimulation as a key of the understanding of sinoatrial conduction in man. Circulation 47:88

Swerdlow CD, Peterson J (1985) Prospective comparison of Holter monitoring and electrophysiologic study in patients with coronary artery disease and sustained ventricular tachyarrhythmias. Am J Cardiol 56:57

Tracy CM, Akhtar M, DiMarco JP, et al. (2000) American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Competence Statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation, and cardioversion. Circulation 102:2309–1397

Wellens HJJ (1978) Value and limitations of programmed electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardias. Circulation 57:845

Willems S, Eckardt L, Hoffmann E et al. (2007) Leitlinie invasive elektrophysiologische Diagnostik. Clin Res Cardiol 96:634–651

4.4 Diagnostikspeicher implantierter Herzschrittmacher

T. Lewalter, B. Lüderitz

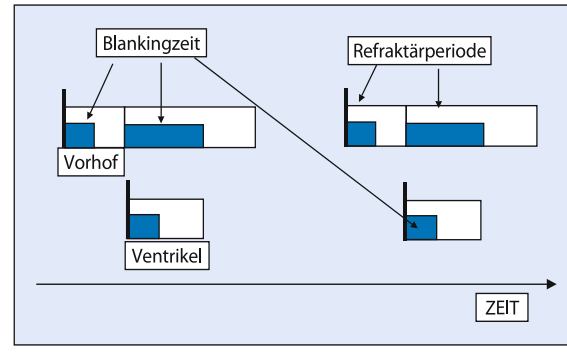
Die Diagnostikspeicher elektrisch aktiver Implantate (U. a. Herzschrittmacher, Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren) können zahlreiche biologische und technische Daten speichern (u.a. stimulierte sowie wahrgenommene Herzfrequenz, Anzahl ventrikulärer Extrasystolen, »Mole-switch«-Episoden). Beispielhaft soll in folgendem Text auf die Detektion von Vorhofflimmern bei Zweikammer-Herzschrittmachern eingegangen werden.

Zu einer korrekten Schrittmacherfunktion und adäquaten Bewertung von Wahrnehmungsereignissen in den diagnostischen Speichern ist es z. B. bei vorliegendem Vorhofflimmern erforderlich, möglichst viele Vorhofflimmerpotenziale auch tatsächlich endokardial wahrzunehmen. Im Vergleich zum Sinusrhythmus ist bei Vorhofflimmern mit einer Abnahme der Amplitude von ca. 40% bei einer großen interindividuellen Streubreite zu rechnen (Lewalter et al. 2000). Um auch in dieser Situation eine adäquate Signalwahrnehmung zu garantieren, wird die Programmierung hoher atrialer Sensitivitäten von z. B. 0,7–0,3 mV empfohlen. Eine solche Schrittmacherprogrammierung setzt jedoch zur Vermeidung von Myopotenzialwahrnehmung im Sinusrhythmus meist die Wahrnehmung im bipolaren Modus voraus. Eine weitere wichtige Determinante neben der Amplitude ist das »sensing window« (◘ Abb. 4.22): Ereignisse, die in die sog. Blankingzeit des Vorhofs fallen, innerhalb der keine atriale Aktivität wahrgenommen wird, werden vom Schrittmacher nicht erkannt und können somit zum »undersensing« führen (◘ Abb. 4.23). Ein solches »undersensing« ist durch den Einsatz der diagnostischen Speicher meist zu erkennen.

Die zurzeit verfügbaren diagnostischen Schrittmacherspeicher bieten zahlreiche Funktionen wie Arrhythmiezähler, Arrhythmie-Histogramme und detaillierte Berichte bezüglich der Induktionssequenz einzelner Vorhofflimmerepisoden zur Charakterisierung von Vorhofflimmern an:

- **Arrhythmiezähler** geben Auskunft über die Dauer der Speicherperiode, Anzahl der vom Schrittmacher detektierten Tachyarrhythmieepisoden (entweder als Anzahl atrialer Tachyarrhythmieepisoden oberhalb einer Detektionsfrequenz oder als Anzahl an ausgeführten »Mode-switch«-Episoden), Vorhofflimmergesamtbelastung (»AF-burden«) und Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen.
- **Arrhythmie-Histogramme** ermöglichen eine weitergehende Charakterisierung des Vorhofflimmerns: So kann neben der Zuordnung aller Vorhofflimmerepisoden zum tageszeitlichen Beginn auch die Verteilung der Arrhythmiedauer und die supraventrikuläre Extrasystoliehäufigkeit vor Vorhofflimmerinduktion erfasst werden.
- Zusätzlich kann über detaillierte **»Onset-Protokolle«** das Induktionsszenario einzelner Episoden abgebildet werden. Diese Protokolle ermöglichen unter Heranziehung der Tachykardiezykluslängen eine orientierende Differenzialdiagnose von beispielsweise Vorhofflimmern in Abgrenzung zu regelmäßigen Vorhoftachykardien wie auch die Möglichkeit zur internen Qualitätskontrolle, da Fehlwahrnehmungen des Herzschrittmachers erkannt und durch entsprechende Umprogrammierungen minimiert werden können.

Der klinische Nutzen derartiger Diagnosefunktionen liegt zum einen in der Langzeitbeobachtung von paroxysmalem Vorhofflimmern, z. B. zur Überprüfung der Effizienz einer antiarrhythmischen Therapie zur Rezidivprophylaxe (Yang 2005). Von besonderer Bedeutung kann der qualitative Hinweis auf das Auftreten von Vorhofflimmern bei einem diesbezüglich asymptomatischen Patienten (im Hinblick



◘ Abb. 4.22. Darstellung der Zeitzyklen im DDD-Schrittmachermodus. In der auf den jeweiligen Stimulus folgenden Blankingzeit von Vorhof und Ventrikel ist keine Signalwahrnehmung (»sensing«) möglich. Nach der Abgabe des ventrikulären Stimulus durchläuft auch der Vorhof nochmals eine Blankingperiode, um ein »oversensing« durch Fernfeld-R-Wellenwahrnehmung zu vermeiden. Während der Refraktärperiode kann keine Stimulation durchgeführt werden, nach Ablauf der Blankingzeit ist aber bereits wieder die Wahrnehmung aktiv

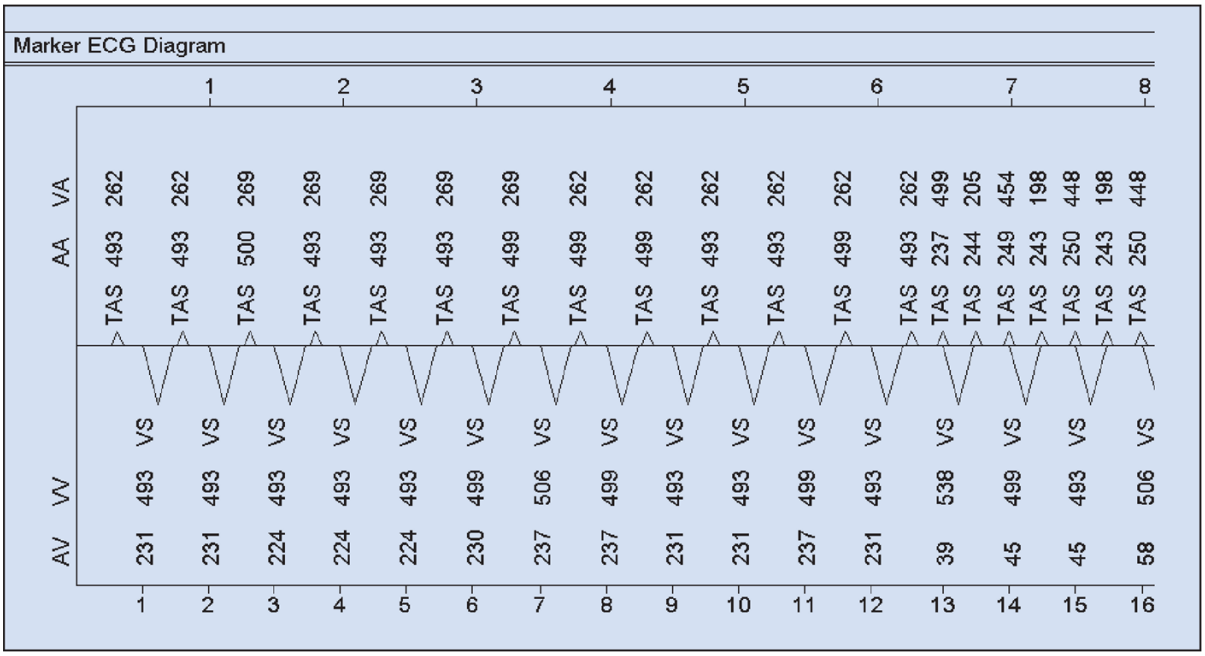


Abb. 4.23. Intermittierendes 2:1-Undersensing bei regelmäßiger atrialer Tachyarrhythmie. Bei der in der Abbildung rechts dargestellten Tachyarrhythmie handelt es sich um eine regelmäßige atriale Tachykardie mit einem konstanten AA-Intervall von rund 250 ms. Ihr geht scheinbar eine atriale Tachykardie niedrigerer Frequenz voraus. Es fällt auf, dass deren konstantes AA-Intervall mit ca. 500 ms genau doppelt so lang ist wie die nachfolgende Tachykardiezykluslänge. Dies spricht für ein intermittierendes 2:1-Undersensing im Vorhof, d. h. fehlende Wahrnehmung jeder zweiten Vorhofaktivität, da diese in die atriale Blankingzeit fällt *TAS* Wahrnehmung eines Vorhofereignisses oberhalb der eingestellten Arrhythmieerkennungsfrequenz, *VS* »ventricular sensing«, d. h. Wahrnehmung eines Ventrikelereignisses, *AA* atrioatriales Ereignisintervall, *VA* ventrikuloatriales Ereignisintervall, *VV* ventrikuloventrikuläres Ereignisintervall, *AV* atrioventrikuläres Ereignisintervall

auf die Indikationsstellung einer rechtzeitigen Antikoagulation) sein. In diesem Zusammenhang muss jedoch besondere Aufmerksamkeit auf die Interpretation von Speicherinformation und die Erwägung möglicher Wahrnehmungsstörungen gelegt werden (u. a. falsch-positive »Mode-switch«-Episoden bei z. B. Fernfeld-R-Wellenwahrnehmung).

Literatur

Lewalter T, Schimpf R, Kulik D, Wolpert C, Jung W, Lüderitz B (2000) Comparison of spontaneous atrial fibrillation electrogram potenzials to the p wave electrogram amplitude in dual chamber pacing with unipolar atrial sensing. Europace 2:136–140

Yang A, Lüderitz B, Lewalter T (2005) Atrial fibrillation: profit from cardiac pacing? Z Kardiol 94:141–151

5 Therapieverfahren

5.1 Vorbemerkungen – 91
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 92

5.2 Allgemeiner Behandlungsplan – 92
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 94

5.3 Antiarrhythmika – 95
T. Lewalter, B. Lüderitz
5.3.1 Sympathomimetika und Parasympathomimetika – 95
5.3.2 Parasympatholytika – 95
5.3.3 Klasse-IA-Antiarrrhythmika – 96
5.3.4 Klasse-IB-Antiarrhythmika – 100
5.3.5 Klasse-IC-Arrhythmika – 103
5.3.6 Klasse-II-Antiarrhythmika (β-Rezeptorenblocker) – 106
5.3.7 Klasse-III-Antiarrhythmika – 111
5.3.8 Klasse-IV-Antiarrhythmika (Kalziumantagonisten) – 120
5.3.9 Adenosin – 123
5.3.10 Magnesium – 125
5.3.11 Dronedaron – 128
5.3.12 Investigative Antiarrthymika – 133
5.3.13 Kombinationen antiarrhythmischer Arzneistoffe – 134
Literatur – 138

5.4 Transthorakaler Elektroschock – 143
T. Lewalter, B. Lüderitz
5.4.1 Prinzip – 143
5.4.2 Anwendung – 143
5.4.3 Komplikationen – 144
Literatur – 144

5.5 Antibradykarde Herzschrittmachertherapie – 145
J. Schrickel, B. Lüderitz
5.5.1 Anwendung und Prognose – 145
5.5.2 Ergebnisse klinischer Studien – 146
5.5.3 Indikationen – 148
5.5.4 Determinanten der Schrittmacherlangzeittherapie – 153
5.5.5 Hämodynamik nach Schrittmacherimplantation im Langzeitverlauf – 154
5.5.6 Indikationsüberprüfung und Aggregatentfernung – 154
5.5.7 Schrittmachertypen – 155
5.5.8 Schrittmacherüberwachung – 166
5.5.9 Schrittmacherbatterie und Schrittmachersonden – 168
5.5.10 Reizschwellen – 168

5.5.11 Wahrnehmungsschwellen – 169
5.5.12 Diagnostikfunktionen – 169
5.5.13 Therapieoptionen – 170
5.5.14 Wiederverwendung Schrittmacherbatterie und Schrittmachersonden – 170
5.5.15 Sonderfälle – 171
5.5.16 Aggregatwechsel/Sondenwechsel – 173
5.5.17 Schrittmacherexplantation – 173
5.5.18 Komplikationen – 174
5.5.19 Schrittmachersyndrom – 176
5.5.20 Der Herzschrittmacherzwischenfall – 177
Literatur – 179

5.6 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator – 180
C. Wolpert
5.6.1 Grundlagen – 180
5.6.2 Stimulation – 181
5.6.3 Erkennung – 181
5.6.4 Zweikammerdetektion – 182
5.6.5 Antitachykarde Stimulation – 183
5.6.6 Intrakardiale Kardioversion und Defibrillation – 183
5.6.7 Speicherelektrogramme und Datenspeicher – 183
5.6.8 Follow-up-Prozeduren – 184
5.6.9 ICD-Implantation – 184
5.6.10 Defibrillationsschwellentestung – 187
5.6.11 Geräteprogrammierung – 187
5.6.12 Indikationen zu ICD-Implantation – 188
5.6.13 Gerätebezogene Komplikationen der ICD-Therapie – 192
5.6.14 Geräteprogrammierung: Ergebnisse klinischer Studien – 196
5.6.15 Führen eines Fahrzeugs mit ICD – 197
5.6.16 Psychosoziale Aspekte der Defibrillatortherapie – 198
5.6.17 Telemedizin und ICD-Therapie – 198
Literatur – 199

5.7 Katheterablation – 200
T. Lewalter, B. Lüderitz
5.7.1 Grundlagen – 200
5.7.2 Komplikationen der Katheterablation – 202
Literatur – 202

5.8 Antiarrhythmische Kardiochirurgie – 202
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 204

5.9 Biologischer Herzschrittmacher und Zellersatztherapie – 205
J. Schrickel
5.9.1 Gen- und Zelltherapie zur Generierung »biologischer« Schrittmacher – 205
Literatur – 208

5.1 Vorbemerkungen

T. Lewalter, B. Lüderitz

Grundsätzlich sind 2 Formen von Rhythmusstörungen behandlungsbedürftig. Nämlich solche, die zu subjektiven Symptomen führen, und Arrhythmien, die mit einer **prognostischen Belastung** des Patienten verbunden sind. Zunächst ist zu fragen, inwieweit das klinische Bild tatsächlich durch eine Rhythmusstörung bestimmt ist. Hier werden Arzt wie Patient häufig fehlgeleitet. Herzrasen, Palpitationen, Schwindel werden nicht selten fälschlich als arrhythmiebedingt gewertet. Untersuchungen mit Langzeit-EKG-Registrierung und Telemetrie haben gezeigt, dass Palpitationen in über 50% der Fälle nicht durch Arrhythmien bedingt sind. Umgekehrt verursachten tatsächlich vorhandene Herzrhythmusstörungen bei weniger als der Hälfte der Patienten eine klinische Symptomatik (Senges u. Czygan 1985). Zwischen den subjektiven Beschwerden und der tatsächlichen Präsenz von Herzrhythmusstörungen besteht daher nur eine unsichere Beziehung.

Wichtig

Ist die Symptomatik eines Patienten als rhythmogen aufzufassen, so ist als nächstes die Dokumentation bzw. diagnostische Konkretisierung notwendig. Erst dann kann entschieden werden, ob eine Therapie erforderlich ist.

Die **Prognose bei supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien** wie auch die Gefährdung durch den plötzlichen Herztod war Gegenstand zahlreicher prospektiver Untersuchungen der zurückliegenden Jahre. Wesentlich ist in jedem Fall die Herzkrankheit, die der Arrhythmie zugrunde liegt. Ein sog. idiopathisches paroxysmales Vorhofflimmern zählt beispielsweise zu den unbedeutenden, d. h. relativ gutartigen Rhythmusstörungen, sofern man von der Thromboemboliegefährdung beim älteren Patienten einmal absieht. Eine prognostische Belastung hinsichtlich des plötzlichen Herztodes besteht zweifellos bei ventrikulären Tachyarrhythmien auf der Grundlage einer strukturellen kardialen Grunderkrankung wie z. B. koronare Herzkrankheit, dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie. Von Wichtigkeit ist in diesem Zusammenhang naturgemäß das Ausmaß der myokardialen Schädigung (Auswurffraktion, Infarktgröße, Umfang der Hypertrophie etc.).

Dagegen haben ausgedehnte Untersuchungen gezeigt, dass die **Langzeitprognose bei asymptomatischen, gesunden »Patienten«** mit häufigen und komplexen ventrikulären Heterotopien der der gesunden Bevölkerung ähnlich ist und dass kein wesentlich erhöhtes (kardiales) Letalitätsrisiko besteht (Kennedy et al. 1985). Voraussetzung freilich ist das Fehlen einer kardialen Grunderkrankung.

Die Definition der Patientengruppe, die von einer **prophylaktischen ICD-Implantation** zur Abwendung des plötzlichen Herztodes profitiert, gelang jüngst in mehreren prospektiven Untersuchungen: Die Verantwortlichkeit des behandelnden Arztes ist hier aufgrund der Schwere des abzuwendenden Ereingisses (plötzlicher Herztod) auf der einen Seite und der Invasivität des therapeutischen Verfahrens (ICD-Implantation) auf der anderen Seite besonders hoch.

Folgende Fragen sollten vor Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie gestellt und beantwortet werden:

Welche kardiale Grunderkrankung bzw. kardiale Funktionsstörung liegt vor und könnte Ursache bzw. Pathomechanismus der Arrhythmie sein?

Diese Frage zielt darauf, z. B. eine koronare Herzerkrankung bei ventrikulärer Tachykardie zu erfassen, da hier eine weitere antiarrhythmische Behandlung nur auf dem Boden einer optimal behandelten KHK erfolgen sollte. Die besondere Relevanz dieser Frage wird auch klar, wenn man etwa an die Einordnung einer ventrikulären Extrsystolie denkt, die zum einen einer benignen Ausflusstraktextrasystolie entsprechen kann, aber auch Folge einer Medikamentenüberdosierung oder einer signifikanten strukturellen Herzerkrankung wie beispielsweise einer rechtsventrikulären Kardiomyopathie sein könnte. Das Erkennen einer primär elektrischen Erkrankung (z. B. Brugada-Syndrom) als Ursache einer polymorphen Kammertachykardie hat nicht nur für den unmittelbar betroffenen Patienten Relevanz, sondern kann auch dazu führen, bisher asymptomatische aber betroffene Familienmitglieder zu identifizieren.

Diese Frage umfasst die Identifikation des arrhythmogenen Pathomechanismus, da dieser häufig Teil des Weges zum Erkennen einer Grunderkrankung ist: So ist die Torsade de pointes-Tachykardie bei verlängertem QT-Intervall pathognomonisch für das Vorliegen eines langen QT-Syndroms; die regelmäßige Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen bei jüngeren Patienten macht dagegen die Diagnose einer AV-Knoten-Reentrytachykardie oder einer Tachykardie bei WPW-Syndrom wahrscheinlich.

Große Bedeutung besitzt die Fahnung nach Arrhythmieursachen auch bei der Abklärung bradykarder Arrhythmien: So ist z. B. die symptomatische Sinusbradykardie beim älteren Patienten ohne kardiale Medikation meist nicht kausal therapierbar und führt zur Schrittmacherimplantation; die Bradykardie eines 60-jährigen Patienten dagegen mit hochdosierter ß-Blockerbehandlung bei arterieller Hypertonie ist am ehesten sekundär bedingt, eine Schrittmacherimplantation ist in aller Regel durch eine Modifikation der Medikation zu umgehen.

Handelt es sich um eine gutartige oder um eine faktisch oder potenziell maligne Arrhythmie?

Als gutartig wird in diesem Zusammenhang die hämodynamisch tolerierte Arrhythmie bezeichnet, die mit keiner erhöhten Gefahr des plötzlichen Herztodes einhergeht. Eine maligne Arrhythmie wird dagegen hämodynamisch nicht toleriert und birgt die Gefahr des plötzlichen arrhythmogenn Herztodes. An der Frage kann sich nicht nur das Therapieverfahren entscheiden, sondern es wird in aller Regel auch der Zeitablauf und das Ausmaß an Monitorbedürftigkeit bis zur Etablierung einer definitiven Behandlung ausgerichtet. So kann beispielsweise ein persistierendes normofrequent übergeleitetes Vorhofflattern beim älteren Patienten, der sich nur noch geringen körperlichen Belastungen aussetzt einen akzeptablen Status darstellen. Ein Patient mit persistierendem typischem Vorhofflattern und durchgemachter Synkope unter Belastung mit dokumentierter 1:1-Leitung dagegen muss einer definitiven Therapie in Form eine Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus unterzogen werden.

Wie lautet das Behandlungsziel der antiarrhythmischen Therapie?

Im Wesentlichen zielt diese Frage auf die symptomatische oder prognostische Beeinflussung. Darüberhinaus sollten auch spezifischere Therapieziele definiert werden: So kann beispielsweise bei einem Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine partielle Arrhythmiesuppression mit einer medikamentösen Behandlung ein akzeptiertes Therapieziel sein; falls der Patient dagegen auf eine komplette Arrhythmiesuppression Wert legt, muss evtl. ein invasives Therapieverfahren erwogen werden.

Gibt es besondere Therapieumstände?

Das Vorliegen einer Schwangerschaft beispielsweise erfordert die Berücksichtigung ganz besonderer Therapieumstände (▶ Kap. 9.1); dies gilt auch für die antiarrhythmische Therapie von Kindern, evtl. mit voroperiertem kongenitalem Herzfehler.

Literatur

Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ (1985) Longterm follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. N Engl J Med 213:193

Senges J, Czygan G (1985) Medikamentöse Therapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen, 2. Aufl. Pflaum, München

5.2 Allgemeiner Behandlungsplan

Herzrhythmusstörungen stellen keine eigene Erkrankung dar, sondern sind Symptom oder Komplikation eines – meist kardialen – Grundleidens. Zu behandeln sind Arrhythmien, die infolge gestörter Hämodynamik zu klinischen Symptomen führen wie Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Schwindel, kardiogener Schock und Synkope. Änderungen von Herzfrequenz und Ventrikelkontraktion bestimmen also die hämodynamischen Konsequenzen der Herzrhythmusstörungen und ihre Behandlung (◘ Tab. 5.1).

Hämodynamik

Die hämodynamische Ausgangssituation als modifizierender Faktor der Arrhythmiebehandlung ist von wesentlicher Bedeutung (◘ Übersicht 5.1).

Lebensalter. Eine wichtige und seit langem bekannte Einflussgröße ist das Lebensalter des Patienten. Von Robinson wurde an gesunden Männern die belastungsabhängige maximale Herzfrequenz als Funktion des Lebensalters bereits 1939 nachgewiesen (Robinson 1939). Die hämodynamisch bedeutsame Frequenzerhöhung ist demnach in zunehmendem Alter (>60 Jahre) deutlich eingeschränkt. Die al-

◘ **Tab. 5.1.** Fragen vor Beginn der Antiarrhythmikatherapie

Hämodynamische Situation während der Arrhythmie	Stabil	
	Kurzzeitig stabil (wenige Minuten)	
	Instabil (Adams-Stokes-Syndrom, Schock)	
Behandlungsziel	Terminierung der Arrhythmie	
	Frequenzreduktion einer Tachykardie	
	Terminierung und Rezidivprophylaxe	
Mechanismus der Arrhythmie	Bradykard	Vorhofstillstand
		AV-Block
	Tachykard	Atrial
		Atrioventrikulär
		Ventrikulär
Kardiale Grunderkrankheit bekannt?	Koronare Herzkrankheit (Herzinfarkt?)	
	Myokarditis	
	Kardiomyopathie	
	Long-QT-Syndrom	
	Präexzitationssyndrom und andere	
Situation vor der Arrhythmie	Erregungsleitungsstörungen	
	Linksventrikuläre Pumpfunktion	

Übersicht 5.1. Einflussgrößen bei der Hämodynamik von Herzrhythmusstörungen

- Lebensalter
- Grundkrankheit
- Auswurffraktion (EF)
- Kammerarrhythmie/-frequenz (ventrikuläre Extrasystolie bzw. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflattern/-flimmern)
- Intraventrikuläre Leitung
- Antiarrhythmika
- Hämatokrit, Viskosität u. a.

tersbedingte frequenzbezogene Abnahme des Herzzeitvolumens wurde 1955 von Brandfonbrener et al. beschrieben.

Frequenz. Das gesunde Herz ist in der Lage, über weite Frequenzbereiche ein normales Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten. Dabei besteht eine inverse Beziehung zwischen Frequenz und Schlagvolumen. Mit steigender Frequenz verringert sich das Schlagvolumen zunächst weniger, als dem Frequenzzuwachs entspricht, so dass das Herzzeitvolumen erst ansteigt, sodann gleichbleibt und erst bei Frequenzen um oder über 160/min infolge der Verkürzung der diastolischen Füllungsphase abnimmt, weil das Schlagvolumen nun stärker absinkt, als dem Frequenzzuwachs entspricht. Bei Herzkranken kann die obere (kritische) Herzfrequenz, jenseits derer das Herzzeitvolumen absinkt, deutlich niedriger als bei Gesunden liegen, denn die Kompensationsvorgänge zur Aufrechterhaltung einer normalen Herzauswurfleistung werden entscheidend von der myokardialen Ausgangslage bzw. Grundkrankheit bestimmt (koronare Herzkrankheit, Myokarditis, Kardiomyopathie, Klappenfehler).

Reizbildung und Erregungsleitung. Erregungsleitung bzw. Art und Ort der Reizbildung sind wesentliche, die Hämodynamik bestimmende Faktoren. An Schrittmacherpatienten ließ sich mit der Radionuklidventrikulographie die Überlegenheit der atrioventrikulären Stimulation (DDD) gegenüber der Kammerbedarfsstimulation (VVI) im Akutversuch und in der Langzeitbeobachtung zeigen (Bergbauer u. Sabin 1983, Nitsch et al. 1982, 1983). Die hämodynamischen Differenzen zwischen Kammer- und Sinusrhythmus gleicher Frequenz (bzw. bei Übergang von Kammertachykardien in Sinusrhythmus) bestehen in einer deutlichen Verminderung des systolischen Drucks während der Kammertachykardie mit breitem QRS-Komplex. Bei schmalem oder normalem QRS-Komplex kommt es trotz ventrikulärer Tachykardie zu einer Verbesserung der Hämodynamik (Lüderitz 1989).

Herzrhythmusstörungen. Naturgemäß bestimmen Art und Häufigkeit der Rhythmusstörungen das Ausmaß der Funktionseinbuße der Herzauswurfleistung und damit der Organdurchblutung. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen beeinträchtigen die Nierendurchblutung, die zerebrale Zirkulation und vor allem die Koronarzirkulation stärker als supraventrikuläre Arrhythmien. Schon vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen können zu einer signifikanten Abnahme des arteriellen Femoralisdrucks sowie des antegraden und retrograden Druckverhaltens führen. Eine Kammertachykardie lässt (frequenzabhängig) eine erhebliche Abnahme von systemischem Druck sowie antegradem und retrogradem Koronardruck erkennen.

Die zerebrale Zirkulation erfährt bei häufigen ventrikulären Extrasystolen eine Reduktion um 12% und bei ventrikulärer Tachykardie bis zu 70%. Die Nierendurchblutung ist bei ventrikulärer Extrasystolie um etwa 10% vermindert und um etwa 60% bei ventrikulären Tachykardien. Die Koronarzirkulation ist bei ventrikulären Extrasystolen (je nach Häufigkeit) zwischen 12 und 25% eingeschränkt; bei ventrikulären Tachykardien ist sie um etwa 60% vermindert. Bei Kammerflimmern als elektrokardiographischem und hämodynamischem Korrelat des Kreislaufstillstandes kommt die koronare Zirkulation zum Erliegen.

Auswurffraktion. Der besondere Zusammenhang von Hämodynamik und Herzrhythmusstörungen wird bei Betrachtung der linksventrikulären Auswurffraktion deutlich. In jüngster Zeit konnte nämlich nachgewiesen werden, dass bei primär nicht induzierbaren Tachyarrhythmien und bei Suppression zuvor durch programmierte Stimulation auslösbarer Tachykardien die Prognose hinsichtlich der kumulativen Überlebensrate relativ schlecht ist, wenn die Auswurffraktion unter 30% liegt. Für das Auftreten eines Herzstillstandes hat neben der Induzierbarkeit ventrikulärer Arrhythmien zusätzlich eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 30% als unabhängiger prognostischer Risikofaktor zu gelten.

Atriales natriuretisches Peptid. Eine nur mutmaßliche Einflussgröße auf die Hämodynamik bei Herzrhythmusstörungen ist das atriale natriuretische Peptid (ANP). Es wird in den Vorhofmuskelzellen gebildet, in kernnahen Granula gespeichert und bei Vorhofdehnung in den Kreislauf abgegeben. Die ANP-Konzentration ist bei Herzkranken höher als bei Herzgesunden, und bei akuten Tachyarrhythmien ist sie höher als bei chronischer Frequenzbeschleunigung. Dabei ist während ventrikulärer Tachykardie die ANP-Konzentration signifikant höher als bei supraventrikulären Tachykardien oder Vorhofflimmern (Crozier et al. 1987). Hierbei ist es denkbar, dass der bestimmende Parameter weniger die Pulsfrequenz als vielmehr der konsekutiv erhöhte atriale Druck ist. Das in diesem Zusam-

menhang erhöhte ANP könnte sehr wohl die Polyurie bedingen, die bei Tachykardie beobachtet wird. Messungen von Neyses et al. (1988) ergaben dementsprechend eine signifikante Erhöhung der ANP-Konzentration bei Patienten mit Kammertachykardie, verbunden mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens. ANP ist hier zumindest Indikator der Herzinsuffizienz mit möglicherweise regulativer polyurischer Wirkung (Lüderitz 1989).

Abb. 5.1 zeigt die Rangfolge therapeutischer Maßnahmen.

5

Wichtig

Die Therapie von Herzrhythmusstörungen – in der Klinik ebenso wie in der Praxis – gliedert sich in Kausaltherapie, in allgemeine Maßnahmen wie Bettruhe, Sedierung, ggf. Vagusreiz usw., in medikamentöse Therapie und ggf. interventionelle Therapieverfahren.

Die kausale Behandlung muss dabei naturgemäß auf die Krankheitsursache ausgerichtet sein, d. h. zum Beispiel Therapie einer koronaren Herzkrankheit, Behandlung einer Myokarditis, Beseitigung einer Glykosidintoxikation oder Elektrolytstörung, Normalisierung einer Hyperthyreose oder die Revision eines defekten Schrittmachers. Gerade bei bedrohlichen Arrhythmien kommt es jedoch häufig darauf an, akut und das heißt symptomatisch die Rhythmusstörung zu beseitigen, wozu in erster Linie medikamentöse und ggf. elektrische Maßnahmen in Frage kommen.

Literatur

Bergbauer M, Sabin G (1983) Hämodynamische Langzeitresultate der biofokalen Schrittmacherstimulation. Dtsch Med Wochenschr 108:545

Brandfonbrenner M, Landowne M, Schock NW (1955) Changes in cardiac output with age. Circulation 12:557

Crozier IG, Ikram H, Nicolls MG, Espiner EA, Yandle TG (1987) Atrial natriuretic peptide in spontaneous tachycardias. Br Heart J 58:96

Lüderitz B (1989) Hämodynamische Gesichtspunkte bei der Therapie mit Antiarrhythmika. Dtsch Med Wochenschr 114:30–33

Neyses L, Nitsch L, Manz M, Korus HC, Tüttenberg HP, Lüderitz B (1988) Bei essentieller Hypertonie wird der Spiegel des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) durch das Ausmaß der Herzbeteiligung bestimmt. Z Kardiol 77 Suppl 1:73

Nitsch J, Seiderer M, Büll U, Lüderitz B (1982) Individuelle Schrittmacherprogrammierung durch Äquilibrium Ventrikulographie (ÄRNV). Z Kardiol 71:240

Nitsch J, Seiderer M, Büll U, Lüderitz B (1983) Auswirkung unterschiedlicher Schrittmacherstimulation auf linksventrikuläre Volumendaten. Untersuchungen mit der Radionuklid-Ventrikulographie. Z Kardiol 72:178

Robinson S (1939) Experimental studies of physical fitness in relation to age. Arbeitsphysiologie 10:251

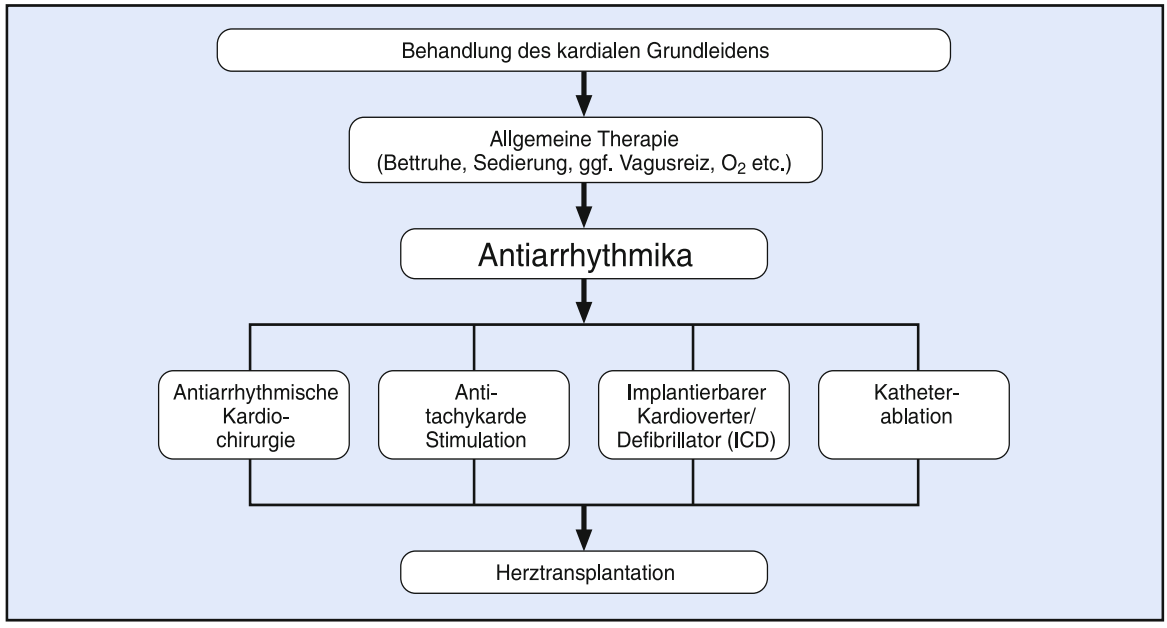


Abb. 5.1. Rangfolge therapeutischer Maßnahmen bei Herzrhythmusstörungen

5.3 Antiarrhythmika

T. Lewalter, B. Lüderitz

5.3.1 Sympathomimetika und Parasympathomimetika

Orciprenalin

Das Sympathomimetikum Orciprenalin steigert die Herzfrequenz über eine Stimulation der β-Rezeptoren. Die Impulsbildung des Sinusknotens wird beschleunigt, die Erregungsleitung in Vorhof, AV-Knoten und His-Purkinje-System nimmt zu, und die Erregbarkeit heterotoper Automatiezentren wird gesteigert. Fernerhin wirken Sympathomimetika positiv-inotrop und erhöhen den myokardialen O_2-Verbrauch, was insbesondere bei stenosierender Koronarsklerose zu berücksichtigen ist. Für die Behandlung von Bradykardien ist in der Regel der Einfluss auf die Reizbildung, insbesondere auf die der sekundären und tertiären Reizbildungszentren, von größerer Bedeutung als die Wirkung auf die Erregungsleitung. Bei vorbestehender, z. B. digitalogen gesteigerter myokardialer Erregbarkeit birgt die Anwendung von β-Sympathomimetika die Gefahr von Extrasystolen und Tachyarrhythmien bis hin zum Kammerflimmern. Auch O_2- und/oder Kaliummangel begünstigen die antibradykarde Wirkung der Sympathomimetika, wohingegen eine Azidose diesem Einfluss entgegenwirkt.

Indikationen. Die Hauptindikationen für Orciprenalin sind vornehmlich akute und weniger die chronischen Erregungsleitungs- und Reizbildungsstörungen, partielle oder totale AV-Blockierungen, wobei sowohl intranodale Blockierungen wie faszikuläre Blockbilder günstig beeinflusst werden. Es wird sowohl eine Abnahme des Blockierungsgrades wie eine Akzeleration primärer, sekundärer und tertiärer Ersatzzentren (bei totalem AV-Block) erreicht. Häufig gelingt es somit, das Intervall bis zur elektrischen Schrittmachertherapie zu überbrücken.

Applikation und Dosierung. Sympathomimetika sind vorzugsweise parenteral anzuwenden. Bei intravenöser Gabe tritt die Wirkung innerhalb weniger Sekunden ein. Eine exakte Dosierungsangabe lässt sich nicht geben, da die Dosierung nach dem erreichten Frequenzergebnis einzurichten ist. Bei der anzustrebenden Frequenz sind das Alter und das klinische Bild des Patienten zu berücksichtigen. Als Anhaltspunkt für die Dosierung sei genannt: für die Akuttherapie Alupent 0,5–1,0 mg i.v., für die nachfolgende Dauerinfusion, die bei weniger bedrohlichen Fällen auch primär eingesetzt werden kann: 5–50 µg/min (je nach effektiver Kammerfrequenz). Für die orale Dauerbehandlung werden 6-mal ½–1 Tbl./Tag empfohlen, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Alupentwirkung nach 3–4 h weitgehend abgeklungen ist. Es ist zu betonen, dass die pharmakologische Langzeittherapie von bradykarden Rhythmusstörungen nach wie vor problematisch ist.

Nebenwirkungen. An unerwünschten Wirkungen werden unter Orciprenalin Unruhe, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Parästhesien, Tremor und Extrasystolie beobachtet. Letztere kann bei relativer oder absoluter Orciprenalinüberdosierung zu bedrohlichen Arrhythmien und Tachykardien (evtl. Kammerflimmern) führen. Als Antidot sind β-Sympatholytika einzusetzen.

5.3.2 Parasympatholytika

Atropin

Als Parasympatholytikum = Vagolytikum hat in der antibradykarden Therapie das Atropin Bedeutung. Durch Parasympatholyse kommt es zu einem Überwiegen des Sympathotonus mit konsekutiver Zunahme der Sinusfrequenz und Verbesserung der atrioventrikulären Überleitung. Da das His-Purkinje-System und die Ventrikelmuskulatur parasympathisch praktisch nicht innerviert sind, werden die distalen Anteile des Erregungsleitungssystems durch Vagolytika auch nicht beeinflusst. Im Gegensatz zu den β-Sympathomimetika führt also Atropin nicht zu einer Steigerung der Irritabilität des Ventrikelmyokards, was insbesondere bei der Therapie digitalisinduzierter Bradykardien von Vorteil ist.

Indikationen. Atropin ist v. a. bei vagal bedingten Sinusbradykardien indiziert, ferner bei sinuatrialen Blockierungen und intermittierendem Sinusstillstand. Durch Erhöhung der Sinusfrequenz lassen sich zudem heterotope Reizbildungszentren supprimieren. Auch bei AV-Blockierung, z. B. Hinterwandinfarkt, kann Atropin wegen seiner leitungsverbessernden Wirkung im Intranodalbereich erfolgreich angewandt werden. Distale Leitungblockierungen lassen sich jedoch nicht mit Atropin angehen (s. oben); durch Erhöhung der Sinusfrequenz kann es sogar zu einer Zunahme des Blockierungsgrades kommen.

Applikation und Dosierung. Atropin ist bevorzugt parenteral zu applizieren. Mittlere Dosierung: 0,5–1,0 (2,0) mg Atropinsulfat i.v. Die Wirkdauer liegt bei 60 min. Zur oralen Dauertherapie (3- bis 6-stündlich, 0,25–0,5 mg) ist Atropin wegen seiner kurzen Wirkungsdauer und der nicht unerheblichen Nebenwirkungen nicht geeignet. Diese Feststellung muss wohl auch für den Tropasäureester Ipratropiumbromid (Itrop) mit einer angegebenen Wirkungsdauer von 2–4 h gelten (s. unten).

Nebenwirkungen. In Einzelfällen kann es als unerwünschte Wirkung zu supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien (evtl. auch Kammerflimmern) nach Atropingabe kommen. Die extrakardialen Nebenwirkungen des Atropins bestehen in Mundtrockenheit, Obstipation, Völlegefühl, Inappetenz, Sehstörungen, Miktionsstörungen, Hitzegefühl und Auslösung von Glaukomanfällen. Beim Glaukom und bei benigner Prostatahyperplasie ist Atropin daher kontraindiziert. Auch Halluzinationen sind beobachtet worden. Als Antidot stehen Parasympathomimetika und β-Sympatholytika zur Verfügung.

Ipratropiumbromid

Die Substanz kann intravenös und oral (½–1½ Filmtbl. à 10 mg; Langzeittherapie: 2- bis 3-mal 1–1½ Filmtbl. à 10 mg/Tag) angewendet werden. Die rasche i.v. Applikation von 0,5–1,0 mg führt nach 1–3 min zum vagolytisch bedingten Frequenzanstieg, der im Vergleich zu Atropin etwa doppelt so stark ist und deutlich länger anhält. Die Steigerung der Herzfrequenz beträgt bei Sinusbradykardien im Durchschnitt 82% (Brisse 1981). Die Dauer der Medikamentenwirkung erwies sich bei gesunden Probanden als deutlich länger im Vergleich zu Patienten mit dem Syndrom des kranken Sinusknotens. Die halbmaximale Frequenzsteigerung dauerte in der ersten Gruppe mehr als 120 min, in der Gruppe der Bradykardien im Durchschnitt 45 min. Bei der oralen Therapie werden 3-mal 10 bzw. 3-mal 15 mg/24 h in regelmäßigen 8-stündigen Intervallen verabreicht. Der zu erwartende Frequenzanstieg beträgt etwa 25–30% der maximalen Frequenzänderung nach intravenöser Applikation. Bestimmungen der Plasmaspiegel nach intravenöser Anwendung zeigten einen biphasischen Verlauf mit einer schnellen Phase ($t_{1/2}$=16 min) und einer langsamen 2. Phase von 3,6 h. Die Substanz wird bei oraler Verabreichung zu etwa 32% resorbiert.

Nach der akuten intravenösen Anwendung lässt sich durch Ipratropiumbromid eine Steigerung der Reizbildung und Erregungsleitung entsprechend seinem vagolytischen Wirkungsspektrum nachweisen. Die Sinusfrequenz wird nach 0,5–1,0 mg i.v. im Durchschnitt um 50 bzw. 82% gesteigert, das PA-Intervall zeigt nach Medikation unter Stimulation eine geringere Zunahme als unter Ausgangsbedingungen; der Unterschied beträgt etwa 16%. Das AH-Intervall wird in Ruhe ebenfalls um 16% reduziert, unter Stimulationsfrequenzen von 100/min um 17% verlängert im Vergleich zu 60% vor Medikation. Die Sinusknotenerholungszeit wird bei Frequenzen von 160 bzw. 130/min im Mittel um 36% reduziert, bei einer Stimulationsfrequenz von 100/min um 60%. Der Eintritt der Wenckebach-Periodik kann bei normalem und pathologischem Ausgangsbefund zu höheren Stimulationsfrequenzen verschoben werden.

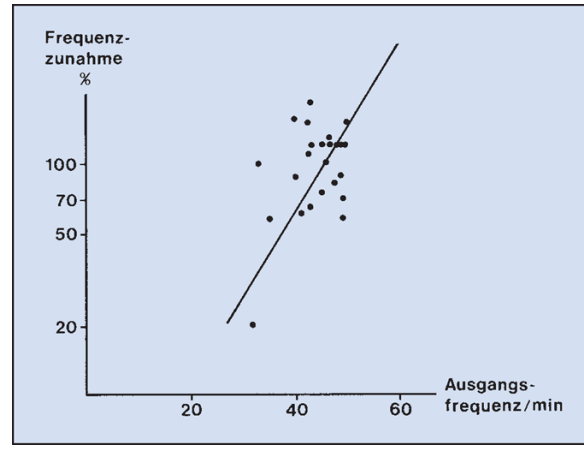


Abb. 5.2. Zunahme der Kammerfrequenz nach 1 mg Ipratropiumbromid i.v. 24 Patienten mit verschiedenen Formen bradykarder Rhythmusstörungen: Sinusbradykardie mit und ohne SA-Block, AV-Blockierungen II. und III. Grades, bradykardes Vorhofflimmern. (Nach Bender et al. 1975)

Entsprechend einer Verbesserung der AV-Überleitung wird auch bei Patienten mit bradykarder Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern eine Zunahme dieser ventrikulären Frequenz erzielt, die im Mittel 109% erreicht (Bender et al. 1975). Bei AV-Block II. und III. Grades nimmt die Vorhoffrequenz um durchschnittlich 52%, die Kammerfrequenz um 59% zu (Abb. 5.2; Brisse 1981).

5.3.3 Klasse-IA-Antiarrrhythmika

Chinidin

Chinidin gilt als Prototyp und Referenzsubstanz der Antiarrhythmika der sog. Klasse IA (direkter Membraneffekt und Membranabdichtung), die elektrophysiologisch an der Einzelfaser eine Refraktärzeitverlängerung und Abnahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials als Ausdruck einer Leitungsverzögerung bewirken. Weitere antiarrhythmische Substanzen der Klasse IA sind Procainamid, Ajmalin, Prajmalin und Disopyramid. Chinidin hat zudem einen atropinähnlichen (vagolytischen) Einfluss auf Sinusknoten und AV-Überleitung. Unter klinischen Bedingungen vermindert Chinidin aufgrund seines negativ bathmotropen Effektes die Aktivität heterotoper Reizbildungszentren in Vorhof- und His-Purkinje-System. Andererseits kann die herabgesetzte Erregungsleitung im His-Purkinje-System das Auftreten von Reentrymechanismen begünstigen, die klinisch als Extrasystolen bzw. Kammertachykardien (evtl. auch Kammerflimmern) in Erscheinung treten. QT-Verlängerung, QRS-Verbreiterung und QTU-Anomalien im EKG sind als prämonitorische Zeichen aufzufassen.

Tab. 5.2. Übersicht Chinidin

Indikationen	Vorhofflimmern
Anwendung	Oral
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	2–6 µg/ml
Halbwertszeit	5–9 h
Elimination	Hepatisch (renal 10–30%)
Dosierung Chinidinbisulfat Chinidingalacturonat	 1–1,5 g/Tag p.o. 3-mal 250–500 mg/Tag p.o.
Nebenwirkungen (extrakardial)	Übelkeit, Diarrhö, Blutbildschädigungen (Thrombozytopenie, Agranulozytose, Anämie), Hepatitis, Allergie, Tonic-Water-Unverträglichkeit

Cave: Eine länger währende Chinidinmedikation sollte unter EKG-Kontrolle vorgenommen werden.

Nebenwirkungen. Als toxische Wirkungen werden weiterhin Sinusbradykardien als Folge verminderter Spontanautomatie und intraatriale Leitungsverzögerungen beobachtet. Chinidin wirkt negativ-inotrop und senkt den arteriellen Blutdruck. Dieser Effekt ist bei oraler Applikation (und nur diese ist angebracht wegen der potenziellen Gefahren der i.v. Anwendung) gering ausgeprägt (Pharmakokinetik und Nebenwirkungen Tab. 5.2).

Indikationen. Die Indikation für Chinidin ist Vorhofflimmern, allerdings nur noch als Reserveantiarrhythmikum (Lewalter et al. 2008).

Kontraindikationen. Kontraindiziert ist Chinidin bei Bradykardie, AV-Blockierungen II. und III. Grades, bei Chinidinüberempfindlichkeit (die durch eine Probedosis zu prüfen ist) mit gastrointestinalen und toxischen Wirkungen, Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie. Bei der oralen Applikation wird Chinidin meist als Chinidinbisulfat verabreicht. Die mittlere Tagesdosis liegt zwischen 1 und 1,5 g Chinidinbisulfat. Der therapeutisch wirksame (relativ einfach fluorometrisch bestimmbare) Serumspiegel von Chinidin liegt bei 2–6 mg/l. Die Chinidinelimination ist bei herz- bzw. niereninsuffizienten Patienten weitgehend normal (Kessler et al. 1974).

Chinidin und chinidinartige Substanzen sind kontraindiziert bei angeborenen idiopathischen QT-Verlängerungen (Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom; Jervell u. Lange-Nielsen 1957; ▶ Kap. 7.4.6) und Romano-Ward-Syndrom (Romano et al. 1956, Ward 1964) sowie bei erworbenen Verlängerungen der QT-Strecke, z. B. akuter Myokardinfarkt, Erkrankungen des Zentralnervensystems, Antiarrhythmikaüberdosierung (Chinidin und chinidinartige Substanzen), Hirnblutung und Ventrikeleinbruch.

Die letzt genannte Kontraindikation (QT-Verlängerung) gilt für alle (leitungsverlängernden) Antiarrhythmika der Klasse IA nach Vaughan Williams, fernerhin für bestimmte Koronarmittel, Antidepressiva und durchblutungsfördernde Mittel sowie für alle Wirkstoffe, die eine Hypokaliämie induzieren können (Diuretika, Laxanzien, Reduktionsdiät, Dany et al. 1980).

Interaktionen. Chinidin verstärkt die Wirkung der Cumarine bei der Antikoagulanzienbehandlung. Auch eine Interaktion zwischen Chinidin und Rifampicin ist bekanntgeworden (Twum-Barima u. Carruthers 1981).

Große Beachtung fand eine Arbeit über die Wirksamkeit und Sicherheit der Chinidintherapie zur Erhaltung des Sinusrhythmus nach Kardioversion (Coplen et al. 1990). In dieser Meta-Analyse von 6 kontrollierten randomisierten Studien (insgesamt 808 Patienten) zeigte sich zwar eine überlegene antiarrhythmische Wirkung von Chinidin, die Sterblichkeit lag aber in den mit Chinidin behandelten Gruppen – als negativer Effekt der antiarrhythmischen Therapie – höher als in den Plazebokollektiven (Coplen et al. 1990). Dieser und andere Hinweise auf das antiarrhythmische Potenzial der Substanz haben in den 90er-Jahren zu einem anhaltenden massiven Rückgang in der Verwendung des Medikamentes geführt. Die Studien »Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion« (PAFAC, Fetsch et al. 2004) und »Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias« (SOPAT, Patten et al. 2004) ergaben dagegen für die Kombination aus Chinidin und Verapamil ein günstiges Effizienz und Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit Vorhofflimmern. Darüberhinaus gibt es Berichte über den erfolgreichen Einsatz bei spezifisch bedingten ventrikulären Arrhythmien im Rahmen eines Brugada-Syndroms, idiopathischem Kammerflimmern und dem kurzen QT-Syndrom (Yang et al. 2009).

In Deutschland ist Chinidin nur noch in der fixen Kombination mit Verapamil (Cordichin) als Arzneimittel erhältlich.

Procainamid

Procainamid ist wegen seiner kurzen Wirkungsdauer und zahlreicher Nebenwirkungen nicht mehr handelsüblich. Die Wirkungscharakteristika des Procainamids entsprechen weitgehend denen des Chinidins. Es dominiert die lokalanästhetische (membranabdichtende) Wirkung. Wie bei Chinidin, so besteht auch bei Procainamid eine ausgeprägte negativ-inotrope Wirkung. Bei intravenöser Applikation kann es zu einer erheblichen Blutdrucksenkung kommen (Tab. 5.3).

Tab. 5.3. Übersicht Procainamid

Indikationen	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Vorhofflimmern
Anwendung	Oral, i.v.
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	3–8 µg/ml
Halbwertszeit Procainamid N-Acetyl-Procainamid (NAPA)	 – ~4 h – ~7 h
Elimination	Hepatisch (renal 50–60%)
Dosierung	– 25–50 mg/min i.v., – 30–50 mg/kg KG p.o. alle 4–6 h
Nebenwirkungen (extrakardial)	Blutdruckabfall (i.v.), Depressionen, Agranulozytose, systemischer Lupus erythematodes

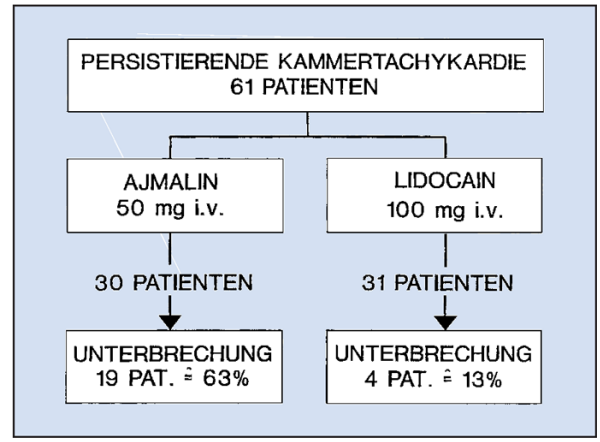


Abb. 5.4. Akute medikamentöse Intervention bei 61 Patienten mit persistierender ventrikulärer Tachykardie. Injektion von Ajmalin führt unmittelbar zur Unterbrechung der ventrikulären Tachykardie bei 19 von 30 Patienten, während Lidocain nur bei 4 von 31 Patienten die Tachykardie beendet

Ajmalin, Prajmalin

Ajmalin [Gilurytmal], Prajmalin [Neo-Gilurytmal] = Prajmaliumbitartrat, (weinsaures Salz des Propylajmalins)] ist ein Rauwolfiaalkaloid mit einer chinidinartigen membranstabilisierenden Wirkung (Abb. 5.3, Tab. 5.4). An der myokardialen Einzelfaser führt die Substanz zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials bzw. der Refraktärperiode und einer Abnahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials als Ausdruck einer Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit. Die heterotope Reizbildung wird stärker gehemmt als die Erregungsleitung. Am Patienten wird mit intrakardialen Ableitungen die vorzugsweise Beeinflussung der intraventrikulären Erregungsleitung beobachtet.

Indikationen. Das Indikationsgebiet sind Vorhofflimmern (als Reserveantiarrhythmikum) sowie in Einzelfällen paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, in Sonderheit Umkehrtachykardien im Zusammenhang mit Präexzitationssyndromen (Kleinsorge 1959). Beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom (▶ Kap. 7.3, s. S. 351 ff.) wird durch Ajmalin der akzessorische Bypass blockiert, und es kommt oft zu einem diagnostisch verwertbaren Verschwinden der Delta-Welle im Elektrokardiogramm. Dieser leitungsdepressive Effekt von Ajmalin auf die akzessorische Bahn wird daher als – nicht ganz zuverlässiger – sog. Ajmalintest beim WPW-Syndrom eingesetzt. Bei uns hat sich Ajmalin besonders in der Notfalltherapie ventrikulärer Tachykardien bewährt.

So konnten Manz et al. zeigen, dass Ajmalin zuverlässiger bei der Unterbrechung von persistierenden hämodynamisch stabilen Kammertachykardien als Lidocain wirkt (Abb. 5.4). Neben der besseren Effektivität in bezug auf die Tachykardieterminierung bewirkt die Abnahme der Tachykardiefrequenz unter Ajmalin einen Anstieg des Herzzeitvolumens, der sich auf die Hämodynamik stabilisierend auswirkt. Demzufolge ist Ajmalin u. E. besser geeignet als

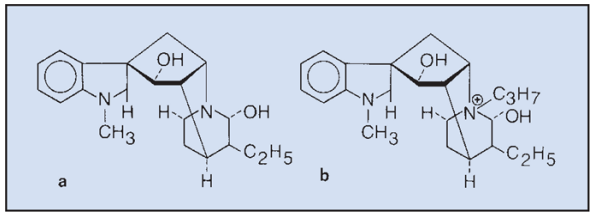


Abb. 5.3a, b. Strukturformeln von **a** Ajmalin (Gilurytmal); und **b** Prajmalin (Neo-Gilurytmal)

Tab. 5.4. Übersicht Ajmalin (Gilurytmal) und Prajmalin (Neo-Gilurytmal)

Indikationen	Supraventrikuläre, ventrikuläre Tachyarrhythmien
Anwendung	Oral (Prajmalin), i.v. (Ajmalin)
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	0,03–0,05 µg/ml
Halbwertszeit Ajmalin Prajmalin	 – 1 h – 5 h
Elimination	Hepatisch (renal)
Dosierung Ajmalin Prajmalin	 – 1 mg/kg i.v. – 3-mal 20 mg/Tag p.o.
Nebenwirkungen (extrakardial)	Übelkeit, Cholestase, Agranulozytose

z. B. Lidocain für die medikamentöse Notfalltherapie persistierender ventrikulärer Tachykardien (Manz et al. 1990).

Beim Brugada-Syndrom wird die Substanz aus diagnostischen Gründen für einen Provokationstest genutzt, wenn initial kein typisches EKG sondern z. B. Typ-2- oder 3- EKG's vorliegen (▶ Kap 7.4.8).

Applikation und Dosierung. Die intravenöse Applikation muss unter EKG-Kontrolle erfolgen. Die Dosis liegt bei 5 mg/min bis zu einer Gesamtdosis von 1 mg/kg Körpergewicht i.v. Die intravenöse Höchstdosis liegt bei 300 mg/12 h. Der Wirkungseintritt erfolgt nach ca. 1 min (i.v.), die Wirkdauer liegt bei 12–15 min (gute Steuerbarkeit!). Beim (oralen) Prajmalin ist von einem Wirkungseintritt nach 25 min und einer Wirkdauer von etwa 8 h auszugehen. Die Injektion ist bei Verbreiterung des QRS-Komplexes und naturgemäß bei Verschwinden der Tachykardie unverzüglich zu beenden. Nach Sistieren von supraventrikulären Tachykardien kann es zu längerwährenden präautomatischen Pausen kommen. In der oralen, ausreichend resorbierbaren Form (Prajmalin) wird Ajmalin zur Prophylaxe ventrikulärer Extrasystolen und Tachykardien (supraventrikulär, ventrikulär) verordnet.

Umfassende pharmakokinetische Untersuchungen über das Rauwolfiaalkaloid Ajmalin bzw. Prajmalinbitartrat gibt es bislang nicht. Die Elimination erfolgt überwiegend durch Biotransformation in der Leber und biliäre Exkretion. Die renale Ausscheidung der unveränderten Substanz Prajmalin und der Metaboliten liegt unter 30% (Schaumlöffel 1974). Somit ist davon auszugehen, dass es bei Herzinsuffizienz nicht zu einer Kumulation der Substanz kommt (Nitsch u. Lüderitz 1990).

Nebenwirkungen. Die toxischen kardialen Erscheinungen unter Einfluss von Ajmalin/Prajmalin bestehen v. a. in einer Zunahme der intraatrialen, atrioventrikulären und intraventrikulären Erregungsleitung. Es sind sowohl Asystolien wie auch Zustände mit Kammerflimmern beobachtet worden. Die negativ-inotrope Wirkung der Substanz scheint gering zu sein.

Extrakardiale Nebenwirkungen sind Übelkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, intrahepatische Cholestase und Leberschädigung – wahrscheinlich pharmakogenetisch bedingt (Zekorn et al. 1985) – sowie Lichtempfindlichkeit, Augenflimmern und Doppelbilder. Auch Agranulozytosen nach Ajmalinapplikation sind bekannt geworden.

Ajmalin ist naturgemäß kontraindiziert bei höhergradigen atrioventrikulären Erregungsleitungsstörungen sowie beim QT-Syndrom.

Disopyramid

Disopyramid wurde 1977 in der Bundesrepublik Deutschland unter den Namen Rythmodul und Norpace in den Handel gebracht. Der Arzneistoff ist mit keinem der bisher bekannten Antiarrhythmika chemisch verwandt (4-Diisopropyl-amino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramid-monophosphat). Die Substanz wird zu über 50% über die Nieren und zu 15% über den Darm ausgeschieden. Etwa 90% der oral verabreichten Dosis werden resorbiert. Die maximale Serumkonzentration wird in 30–180 min nach oraler Applikation erreicht und bleibt ca. 5 h im Wirkbereich (Tab. 5.5). Der Wirkungsmechanismus ist bislang nicht in allen Einzelheiten geklärt.

Tab. 5.5. Übersicht Disopyramid

Indikationen	Supraventrikuläre, ventrikuläre Tachyarrhythmien
Anwendungen	Oral, i.v.
Therapeutischer Bereich	2–8 µg/ml
Clearance	3,43 ml/min/kg
Halbwertszeit	$t_{1/2}\alpha$ 2 min, $t_{1/2}\beta$ 4,5 h*
Elimination	Renal (50–60%), hepatisch
Unveränderte Ausscheidung (Urin)	52%
Dosierung	– 4- bis 6-mal 100 mg täglich p.o. – 2 mg/kg KG <150 mg in 5–15 min
Nebenwirkungen (extrakardial)	Miktionsstörungen, Mundtrockenheit, Sehstörungen, Obstipation, Übelkeit, Agranulozytose, Cholestase

*αα-Phase (Verteilung); ββ-Phase (Elimination)

Disopyramid kam in oraler Form als Reservesubstanz zum Rhythmuserhalt beim Vorhofflimmern zum Einsatz. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (anticholinerge und negativ-inotrope Wirkung) und der Interaktionsgefahr mit Proarrhythmie ist die Substanz in Deutschland nicht mehr im Handel.

Für die noch verfügbare intravenöse Anwendung von Disopyramid gelten besondere Empfehlungen: Die Substanz (z. B. Rythmodul i.v.) soll nur unter Monitorüberwachung und bei entsprechender kardiologischer Ausrüstung verabreicht werden. Dabei ist die Dosierung dem individuellen Bedarf anzupassen. Eine rasche Bolusinjektion ist zu vermeiden. Als Anfangsdosis sollten 2 mg/kg KG (aber nicht mehr als insgesamt 150 mg, entsprechend 3 Amp. Rythmodul i.v.) langsam intravenös über einen Zeitraum von 5 min injiziert werden. Der Zeitraum der Injektion kann bis zu 15 min ausgedehnt werden (2 mg/kg KG über 15 min). Abweichungen von diesen Richtlinien können in Abhängigkeit von Erfahrung, Ausrüstung und individuellem Krankheitsverlauf vorgenommen werden.

5.3.4 Klasse-IB-Antiarrhythmika

Lidocain (Xylocain)

Der bevorzugte Wirkort von Lidocain (Xylocain), einem Antiarrhythmikum vom lokalanästhetischen Typ, ist der Ventrikelbereich. Die Wirkung besteht vorwiegend in einer Suppression heterotoper Reizbildungszentren im His-Purkinje-Bereich. Zu einer Sinusknotendepression kann es jedoch beim Sinusknotensyndrom kommen. Eine differenzialtherapeutisch wichtige Eigenschaft ist die im Gegensatz zu den vorgenannten Antiarrhythmika nur unwesentliche Beeinflussung der atrioventrikulären Erregungsleitung.

Die elektrophysiologischen Wirkungen von Lidocain zeigen ebenso wie bei anderen Antiarrhythmika eine deutliche Abhängigkeit von der extrazellulären Kaliumkonzentration. Unter klinischen Bedingungen lässt sich damit die Ineffizienz therapeutischer Konzentrationen bei Hypokaliämie erklären (Vaughan Williams 1973).

Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Lidocain die Degeneration von ventrikulären Tachykardien in Kammerflimmern verhindert und abnorme Reizbildung in Purkinje-Fasern supprimieren kann (Naumann d'Alnoncourt et al. 1981).

Indikationen. Die bevorzugte Indikation für Lidocain stellen ventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien bzw. deren Prophylaxe dar, wobei sich die prophylaktische Wirkung auch auf Kammerflattern und Kammerflimmern bezieht. Dies gilt insbesondere, wenn die Arrhythmien im Gefolge eines akuten Myokardinfarkts auftreten. Eine zwischenzeitlich diskutierte Prophylaktische Gabe von Lidocain wird nicht mehr empfohlen. Kammerflattern bzw. Kammertachykardien können mit Lidocain ggf. auch dann behandelt werden, wenn eine Defibrillation nicht möglich ist. Der Einsatz von Lidocain ist durch die breite Anwendung von Amiodaron deutlich zurückgegangen. Bei supraventrikulären Tachykardien ist Lidocain deutlich weniger wirksam.

Kontraindikationen. Relative Kontraindikationen für die Lidocainanwendung sind das Sinusknotensyndrom sowie AV-Blockierungen II. und III. Grades; bradykarden Komplikationen sollte hier durch eine elektrische Reizsonde vorgebeugt werden.

Nebenwirkungen. Die nicht selten beobachteten extrakardialen Nebenwirkungen von Lidocain betreffen v. a. das Zentralnervensystem und äußern sich in Benommenheit, Schwindel, Desorientiertheit, Seh- und Sprachstörungen. In schweren Fällen können Krämpfe und komatöse Zustände auftreten (Tab. 5.6).

Applikation und Dosierung. Die Applikation von Lidocain erfolgt parenteral, üblicherweise intravenös. Auch die Verabreichung großer Mengen per os hat zu keiner zuverlässigen Resorption geführt. Die intravenöse Therapie, die zu einem sofortigen Wirkungseintritt führt beginnt in der Regel mit einer Bolusinjektion von 50–100 mg (evtl. 200 mg), die gefolgt wird von einer kontrollierten Dauerinfusion von 2–4 mg/min. Die Wirkdauer wird bei intravenöser Anwendung mit 15–20 min angegeben.

Tab. 5.6. Übersicht Lidocain (Xylocain)

Indikationen	Ventrikuläre Extrasystolie, Kammertachykardie
Anwendung	Parenteral
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	2–6 µg/ml
Halbwertszeit	$t_{1/2}\alpha$ 8 min*, $t_{1/2}\beta$ 108 min*
Elimination:	Hepatisch (renal 5%)
Dosierung:	Bolus 50 mg (–100 mg)/5 min, Dauerinfusion 2–4 mg/min
Nebenwirkungen (extrakardial)	Zentralnervöse Störungen

* αα-Phase (Verteilung); ββ-Phase (Elimination)

Da der Abbau von Lidocain vorwiegend in der Leber erfolgt, ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen bzw. verminderter Leberdurchblutung (Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt) eine Dosisreduzierung geboten. In diesem Zusammenhang können Serumkonzentrationsbestimmungen von Lidocain hilfreich sein. Von Follath et al. (1980) wird aufgrund von Untersuchungen im akuten Stadium des Myokardinfarkts folgender Indikationskatalog zur Serumspiegelbestimmung vorgeschlagen (Follath et al. 1980):

- Verminderte Lidocainclearance (Herzinsuffizienz, Hypotonie, Hepatopathie)
- Bolusinjektion und Injektionsgeschwindigkeiten von 3–4 mg/min
- Infusionsdauer von Lidocain über 24 h

Der Einfluss einer verminderten kardialen Funktion auf die Lidocainserumkonzentration und Eliminationshalbwertszeit ist in Abb. 5.5 wiedergegeben.

Mexiletin

Mexiletin war seit 1979 in Deutschland als Mexitil verfügbar, seit kurzem ist es jedoch nicht mehr im Handel erhältlich. Die Substanz (1-Methyl-2-(2,6-xylyl-oxy)-äthylaminhydrochlorid) weist strukturelle Ähnlichkeit zum Lidocain auf (Abb. 5.6 und 5.8). Beide Pharmaka besitzen annähernd die gleiche lokalanästhetische Wirkung.

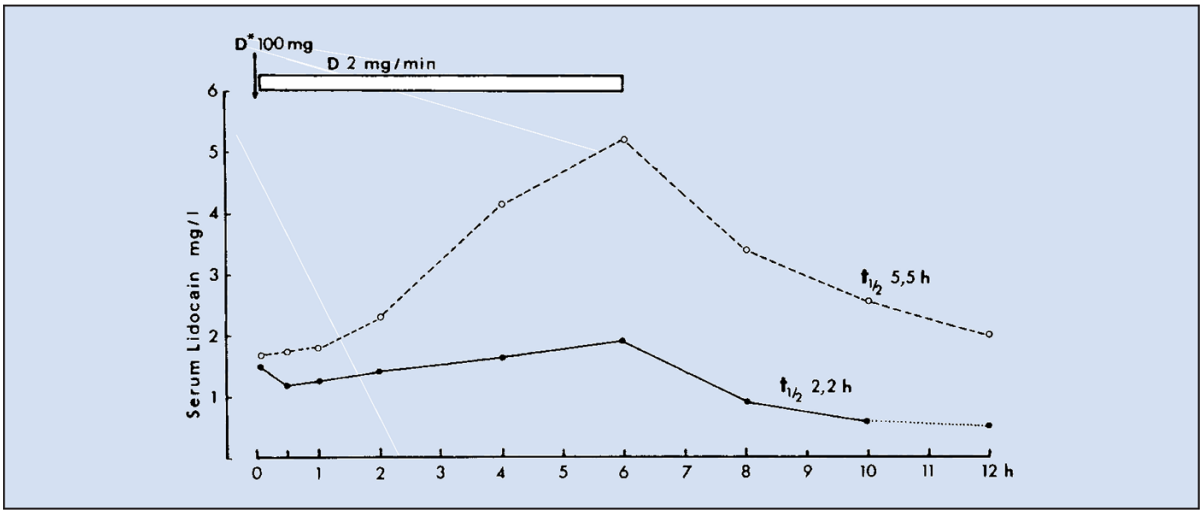


Abb. 5.5. Lidocainserumkonzentration und Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei Herzinsuffizienz (----) und bei normaler Herzfunktion (——). (Nach Follath et al. 1980)

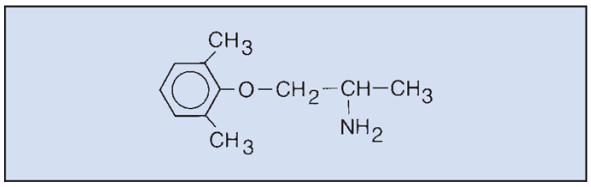


Abb. 5.6. Strukturformel von Mexiletin

Tierexperimentell führt Mexiletin zu einer Abnahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials als Ausdruck einer verminderten Erregungsleitungsgeschwindigkeit, ohne das Ruhemembranpotenzial zu beeinflussen. Die ventrikuläre Aktionspotenzialdauer wird verkürzt (Haap u. Antoni 1978). Die Dauer des monophasischen Aktionspotenzials der frühen ventrikulären Extrasystolen wird verlängert.

Am Patienten bewirkt die Substanz auch bei vorbestehender Leitungsstörung keine Änderung der Leitungszeit proximal des His-Bündels, während es distal der His-Brücke unter Einfluss von Mexiletin, insbesondere bei vorgeschädigtem Leitungssystem, zu Leitungsverzögerungen und faszikulären Blockbildern kommen kann (z. B. Rechtsschenkelblock und links-anteriorer Hemiblock). Die Sinusknotenerholungszeit wird in einzelnen Fällen (auch beim Sinusknotensyndrom) durch Mexiletin verlängert. Gleichwohl scheint die Substanz keine eindeutig gerichteten Wirkungen auf Sinusfrequenz und Vorhofrefraktärzeit zu entfalten. Trotz der speziellen Beeinflussung verschiedener Strukturen des Reizbildungs- und Erregungsleitungsgewebes dürfte Mexiletin ganz vorwiegend auf den Bereich distal des His-Bündels wirken.

Die klinischen Erfahrungen sprechen dafür, dass Mexiletin sowohl in intravenöser wie oraler Applikationsform besonders bei ventrikulären Tachykardien wirksam ist (Talbot et al. 1973). Der aktuelle klinische Einsatz beschränkt sich auf Einzelfälle, zum Teil in Kombination mit einer Amiodarontherapie.

Die therapeutischen Plasmaspiegel der Substanz liegen zwischen 0,5 und 2 µg/ml. Toxische Wirkungen gehen mit Plasmakonzentrationen von über 3,0 µg/ml einher. Die Serumhalbwertszeiten sind mit etwa 10 h beim Gesunden und mit ca. 19 h beim Herzkranken anzusetzen (Talbot et al. 1973, Tab. 5.7).

Applikation und Dosierung. Als Empfehlung für die orale Medikation wird als Erhaltungsdosis eine Mexiletingabe von 2- bis 3-mal 200 mg täglich vorgeschlagen. Am ersten

Tab. 5.7. Übersicht Mexiletin (Mexitil)

Indikationen	Ventrikuläre Extrasystolie und Tachykardie
Anwendung	Oral, i.v.
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	0,5–2 µg/ml
Clearance	≈5 ml/min/kg
Halbwertszeit	12 h
Elimination	Hepatisch (renal <10%)
Unveränderte Ausscheidung (Urin)	3–15%
Dosierung	100–250 mg langsam i.v., 600–900 mg/Tag p.o.
Nebenwirkungen (extrakardial)	ZNS-Symptomatik, Tremor, Doppelsehen, Verwirrtheitszustände, Krämpfe

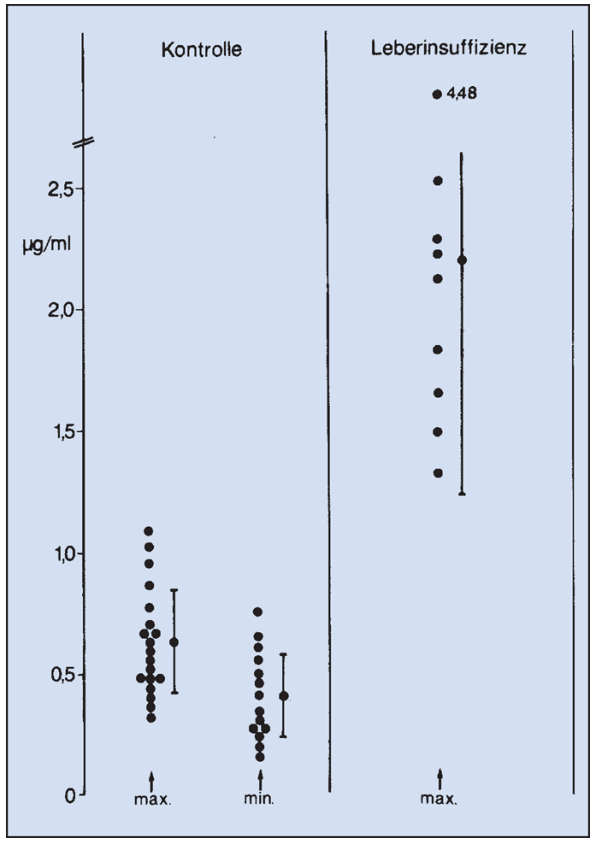


Abb. 5.7. Mexiletinserumspiegel bei einer täglichen Dosis von 600 mg. Gegenübergestellt sind maximale bzw. minimale Serumspiegel im Tagesprofil von Patienten der Kontrollgruppe (n=24) und Patienten mit Leberinsuffizienz (n=9). Die Gruppe mit gestörter Leberfunktion zeigt signifikant höhere Werte (p<0,01). (Nach Nitsch et al. 1982)

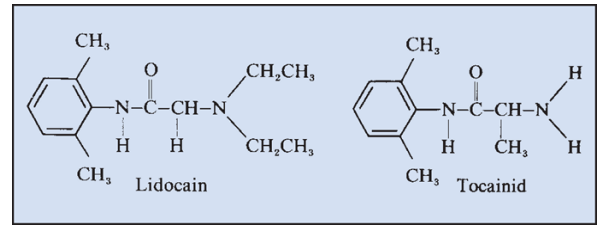


Abb. 5.8. Strukturformeln von Lidocain und Tocainid

Tab. 5.8. Übersicht Tocainid (Xylotocan)

Indikationen	Ventrikuläre Extrasystolie und Tachykardie
Anwendung	Oral (i.v.)
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	3–10 µg/ml
Halbwertszeit	Circa 13 h
Elimination	Renal (hepatisch)
Dosierung	3- bis 4-mal 400 mg/Tag p.o. (0,5 mg/kg/min i.v. über 15 min)
Nebenwirkungen (extrakardial)	ZNS-Störungen: Benommenheit, Tremor, Halluzinationen; Übelkeit; Agranulozytose, Lupus erythematodes; Lungenfibrose

Tag der Therapie empfiehlt sich wegen des großen fiktiven Verteilungsraums von Mexiletin (ca. 500 l; Prescott et al. 1977) eine höhere Dosierung: 4- bis 5-mal 200 mg. Für die intravenöse Applikation werden folgende Empfehlungen gegeben: initiale Bolusinjektion von 150–200 mg über 2–5 min; Sättigungsinfusion 250 mg über 30 min, 250 mg über 2,5 h, 500 mg über 8 h. Erhaltungsdosis der Infusion: 500–1000 mg über 24 h (Prescott 1977). Gravierende negativ-inotrope Wirkungen bestehen in diesem Dosisbereich offenbar nicht.

Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen können Bradykardie, Hypotension, Übelkeit, Schwindel, Benommenheit und Sehstörungen auftreten, d. h. zentralnervöse Störungen, wie sie auch anderen Antiarrhythmika vom lokalanästhetischen Typ eigen sind.

Tocainid (Xylotocan)

Die Substanz (2-Amino-2′,6′-propionoxilidid-HCl), ein Aminanalogon des Lidocains, besitzt im Gegensatz zu Lidocain aufgrund ihrer primären Aminstruktur eine niedrige hepatische Clearance, eine hohe systemische Bioverfügbarkeit sowie eine lange Halbwertszeit. Diese pharmakokinetischen Charakteristika bestimmen seine orale Wirksamkeit (Woosley u. Shand 1978; Abb. 5.8).

Ergebnisse klinischer Studien belegten die Wirksamkeit von Tocainid bei der Therapie ventrikulärer Arrhythmien. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt zwischen 3 und 10 µg/ml und wird durch Gaben von 400–600 mg (alle 8 h) erreicht (Tab. 5.8). Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (u.a. Lupuserythematodes und Agranulozytose) ist Tocainid nicht mehr handelsüblich.

Phenytoin

Phenytoin (Diphenylhydantoin) wird meist als Antikonvulsivum eingesetzt. Es wird den antiarrhythmischen Substanzen der Klasse IB (mit zentraldämpfender Wirkung) zugerechnet, obwohl der Wirkungsmechanismus der Substanz noch weitgehend unklar ist. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Phenytoin elektrophysiologisch wie hinsichtlich des intra-/extrazellulären Kaliumfluxes eine den Herzglykosiden entgegengesetzte Wirkung entfalten kann, woraus sich die klinische Indikation als Antiarrhythmikum bei digitalogenen Arrhythmien ableitet. Die Phenytoineffekte sind darüber hinaus dosisabhängig und werden durch die extrazelluläre (Serum)kaliumkonzentrat-

Tab. 5.9. Übersicht Phenytoin (Epanutin, Phenhydan, Zentropil)

Indikationen	Ventrikuläre Extrasystolie, Kammertachykardie (bei Digitalisintoxikation)
Anwendung	Oral (i.v.)
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	6–20 µg/ml
Halbwertszeit	8–60 h
Elimination	Hepatisch (renal 5%)
Dosierung	3- bis 100 mg/Tag p.o., 2 mg/kg i.v.
Nebenwirkungen (extrakardial)	Blutdruckabfall (i.v.), Neuropathie, Gingivahyperplasie, Hepatitis, LE, Agranulozytose, Anämie

ion – ebenso wie die Wirkung von Lidocain, Aprindin und Disopyramid – wesentlich beeinflusst. Unter therapeutischen Bedingungen ist eine herabgesetzte Phenytoinwirkung bei Hypokaliämie anzunehmen. Prinzipiell kann Phenytoin eine Verbesserung der atrioventrikulären Erregungsleitung bewirken und zu einer Verminderung der myokardialen Erregbarkeit und der Automatie heterotoper Reizbildungszentren führen.

Indikationen. Der Indikationsbereich richtet sich heute nurmehr auf die digitalisbedingten ventrikulären Extrasystolen und Tachykardien wie auch auf digitalogene atrioventrikuläre Leitungsstörungen. Die orale Dosierung liegt bei 3-mal 100 mg täglich per os bzw. 125–250 mg i.v. Wegen der langen Halbwertszeit (Tab. 5.9) muss Phenytoin als schlecht steuerbar angesehen werden (evtl. Blutspiegelkontrollen).

Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen sind – insbesondere bei intravenöser Phenytoingabe – der ausgeprägte negativ-inotrope Effekt zu berücksichtigen sowie eine periphere Vasodilatation, die zu einem Blutdruckabfall führen kann. Die extrakardialen Nebenwirkungen bestehen in Übelkeit, Nystagmus, Schwindel, Ataxie, Gingivahyperplasie, Lymphadenopathie, Lupus erythematodes, Hautallergie, cholestatischer Hepatose, Thrombopenie, Agranulozytose und Anämie.

Kontraindikationen. Phenytoin ist kontraindiziert bei schwerer Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz und vorbestehenden Knochenmarkschädigungen, ebenso bei Lebererkrankungen. Zurückhaltung ist auch geboten bei Sinusknotenerkrankungen, AV-Blockierungen II. und III. Grades.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Phenytoin in Einzelfällen, insbesondere bei digitalogenen Arrhythmien eine therapeutische Alternative darstellen kann, in der Langzeittherapie chronischer Herzrhythmusstörungen jedoch angesichts neuer effektiverer und v. a. nebenwirkungsärmerer Medikamente weitgehend in den Hintergrund getreten ist.

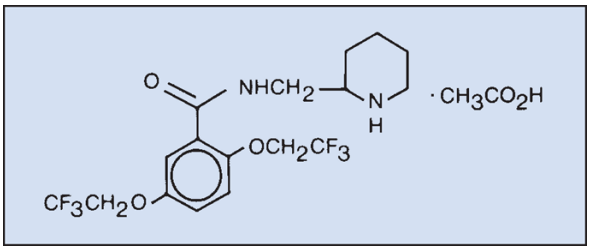


Abb. 5.9. Strukturformel von Flecainidacetat

5.3.5 Klasse-IC-Arrhythmika

Flecainid

Flecainid [2,5-Bis(2,2,2-trifluoräthoxy)-n-(2-piperidylmethyl)-benzamid-acetat] (Abb. 5.9) ist eine lokalanästhetische Substanz der Antiarrhythmikaklasse IC, die nach klinischen Erfahrungen günstige antiarrhythmische Wirkungen in der Behandlung von supraventrikulären Tachykardien entfaltet. Chemisch ist der Arzneistoff ein fluoriertes Analogon des Procainamids. Das Medikament wurde Ende 1982 in der Bundesrepublik Deutschland in den Handel gebracht.

Flecainid hat sich insbesondere in der Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns bewährt (Lewalter et al. 2008).

Der Wirkungseintritt von Flecainid ist nach oraler Therapie in 2–3 h zu erwarten (Tab. 5.10).

Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen treten bei einigen Patienten Doppelsehen auf. Weitere extrakardiale Nebenwirkungen sind Schwindel und Kopfschmerz. Auch über eine Flecainid-induzierte Hepatitis wurde berichtet (Kühlkamp et al. 1988).

Tab. 5.10. Übersicht Flecainid (Tambocor)

Indikationen	Paroxysmales Vorhofflimmern, supraventrikuläre, ventrikuläre Tachyarrhythmien
Anwendung	Oral, i.v.
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	245–980 ng/ml (im Mittel 631 ng/ml)
Halbwertszeit	12 h (i.v.), 13–20 h (p.o.)
Elimination	Renal/hepatisch
Dosierung	1 mg/kg (i.v.), 2-mal 100–150 mg/Tag p.o.
Nebenwirkungen (extrakardial)	Doppelsehen, Schwindel, Kopfschmerz

Tab. 5.11. Arrhythmieverstärkung durch Flecainid. (Nach Podrid u. Morganroth 1985)

	Patienten	Aggravation	
	n	n	%
Ventrikuläre Extrasystolie ohne hämodynamische Symptomatik (24-h-Langzeit-EKG)	334	14	4
Ventrikuläre Extrasystolie mit hämodynamischer Symptomatik (meist mit EPS)	254	30	11,8
Gesamt	588	44	Σ=7,5

Kardiale Nebenwirkungen beziehen sich auf mögliche ventrikuläre Tachyarrhythmien bis hin zum Kammerflimmern auf der mutmaßlichen Grundlage einer inhomogenen ventrikulären Repolarisation (Oetgen et al. 1983, Wehr u. Küllmer 1984; Tab. 5.11).

In einer Studie an 152 Patienten, die mit Flecainid oral (n=46) bzw. intravenös (n=106) behandelt wurden, zeigten sich bei 7 Patienten »proarrhythmische« Wirkungen ohne Korrelation zu den Blutspiegeln des Antiarrhythmikums (Nathan et al. 1984).

Grundsätzlich ist jedes Antiarrhythmikum in der Lage, schwere Arrhythmien zu provozieren. Die Häufigkeit derartiger Nebenwirkungen unter Flecainidtherapie ist in bestimmten Patientengruppen jedoch relativ hoch. Proarrhythmische Wirkungen kommen bei etwa 20% der Patienten mit deutlich eingeschränkter Ventrikelfunktion und einer Anamnese von Kammertachykardien vor, wenn sie mehr als 400 mg Flecainid pro Tag einnehmen (Morganroth u. Horowicz 1984, Roden u. Woosley 1986b). Zur Therapie einer Flecainidintoxikation kann Magnesium in hoher Dosierung intravenös appliziert empfohlen werden.

Die Inzidenz von proarrhythmischen Effekten und die Induktion maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien durch Flecainid nimmt bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zu (Morganroth et al. 1986, Roden u. Woosley 1986).

Applikation und Dosierung. Für die intravenöse Anwendung wird eine Initialdosis von 1 mg/kg KG empfohlen. Die Gesamtdosis von 2 mg/kg sollte nicht überschritten werden. Auch eine anschließende Dauerinfusion kann vorteilhaft sein: 0,05 mg/kg KG/min für 20–60 min oder 0,025 mg/kg KG/min für 2–3 h. Auch Flecainid ist negativ-inotrop (s. oben).

Cave: Flecainid sollte nicht gegeben werden bei Herzinsuffizienz und Hypotonie, fernerhin beim Sinusknotensyndrom und vorbestehenden intrakardialen Leitungsstörungen, insbesonders beim QT-Syndrom.

Interaktionen. Wegen möglicher additiver Effekte auf Herzfrequenz und Erregungsleitung sowie Inotropie sollte Flecainid nach Möglichkeit nicht mit Betablockern, Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ, Digitalisglykosiden und Amiodaron kombiniert werden. Darüber hinaus ist mit klinisch relevanten Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Verordnung von Antidepressiva (z. B. Fluoxetin, Paroxetin), Antipsychotika (z. B. Clozapin), Phenytoin, Carbamazepin, Barbituraten, Virostatika (z. B. Ritonavir, Lopinavir), Malariamitteln (Chinin, Halofantrin), Antihistaminika und Cimetidin zu rechnen (Trujillo u. Nolan 2000). Die genannten Interaktionen beruhen z. T. darauf, dass Flecainid vom Isoenzym CYP2D6 des Cytochrom P 450 metabolisiert wird (Ting et al. 2008).

Indikationen. Der klinische Einsatz des Flecainids liegt im Bereich der supraventrikulären Tachykardien, hier insbesondere bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern oder arterieller Hypertonie ohne Nachweis einer signifikanten Myokardhypertrophie mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle (▶ Kap. 7.2.4). Beim Vorliegen von idiopathischen ventrikulären Rhythmusstörungen (z. B. rechtsventrikuläre Ausflusstraktextrasystolie) kann Flecainid ebenfalls zum Einsatz gebracht werden (▶ Kap. 7.4.12). Flecainid sollte bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien und koronarer Herzkrankheit, Hypertrophiezeichen sowie reduzierter linksventrikulärer Funktion und/oder klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nicht angewendet werden (nochmals Verweis auf das Kapitel Vorhofflimmern). Bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und struktureller Herzkrankheit sollte Fleainid generell nicht zum Einsatz kommen; in Einzelfällen ist Flecainid zur Suppression symptomatischer ventrikulärer Tachykardien oder gehäufter Schockentladungen unter Schutz eines implantierten Kardioverter-Defibrillators angewendet werden.

Kontraindikationen. Zusätzliche Gegenanzeigen: Zustand nach Myokardinfarkt, eingeschränkte Herzleistung (linksventrikuläre Auswurffraktion <35%). Ausnahme für beides sind Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

Propafenon

Propafenon ist ein Antiarrhythmikum, das 1978 hierzulande als Rytmonorm in den Handel gebracht wurde. Chemisch zeigt die Substanz [2′-(2-Hydroxy-3-propylaminopropoxy)-3-phenylpropiophenon-Hydrochlorid] keine Verwandtschaft zu anderen Antiarrhythmika. Diprafenon ist ein dem Propafenon verwandtes Antiarrhythmikum, das sich nicht im Handel befindet (Abb. 5.10).

In tierexperimentellen Untersuchungen an Purkinje-Fäden und am Ventrikelmyokard des Kaninchenherzens wur-

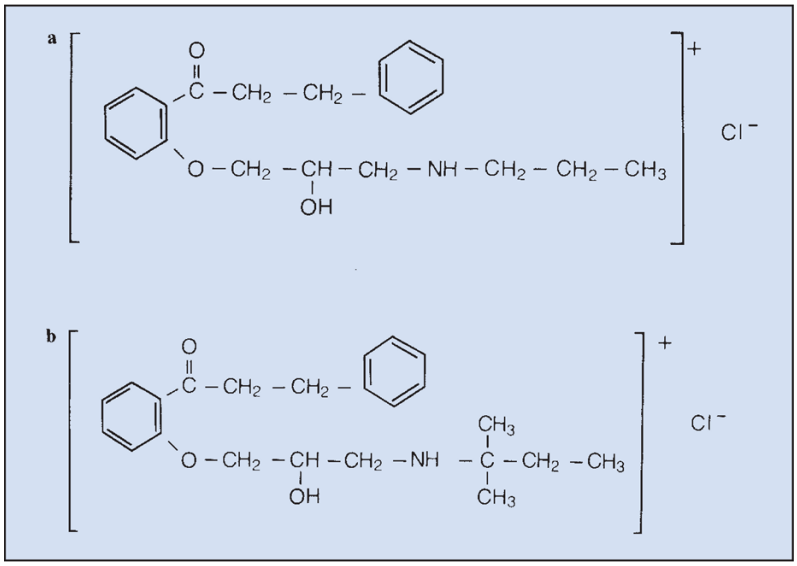


Abb. 5.10a, b. Strukturformeln von Propafenon (**a**) und Diprafenon (**b**)

de eine konzentrationsabhängige Reduktion der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials gefunden. Auch das sog. »Overshootpotenzial« zeigt eine konzentrationsabhängige Abnahme unter Propafenoneinfluss. Die Effekte treten am Purkinje-System wesentlich ausgeprägter als am Ventrikelmyokard in Erscheinung. Diese Ergebnisse ließen eine antiarrhythmische Wirkung in Fällen erwarten, in denen eine Verlangsamung der Erregungsleitung angestrebt wird (Bolte et al. 1976). Die Substanz scheint gleichsinnig auf Vorhöfe, Kammern und Erregungsleitungssystem im Sinne einer Frequenzerniedrigung ektoper und nomotoper Schrittmacherzentren zu wirken. In diesem Sinn ist auch eine propafenoninduzierte Sinusknotendepression zu sehen. Die atrioventrikuläre sowie die intraventrikuläre Erregungsleitung werden verzögert.

Applikation und Dosierung. In einer Studie von Manz et al. (1985) wurden 24 Patienten mit paroxysmalen supraventrikulären Reentrytachykardien (14 davon mit WPW-Syndrom) mittels programmierter Stimulation nach intravenöser und oraler Propafenongabe untersucht. Die Substanz führte zu einer Verlängerung der Refraktärperiode des AV-Knotens und der akzessorischen Leitungsbahn. Die Frequenz der Reentrytachykardie nahm nach Propafenongabe ab. Die Wirkung der intravenösen Medikation auf die Induzierbarkeit kreisender Erregungen entsprach dem Ergebnis nach oraler Applikation bei den meisten Patienten. In einigen Fällen war das orale Therapieergebnis sogar günstiger, als es aufgrund der akuten Testung mit Propafenon (i.v.) zu erwarten war (Abb. 5.11). Damit ergibt sich, dass die Wirkung in der akuten Propafenonaustestung die Effektivität der oralen Langzeittherapie in der Mehrzahl der Fälle vorauszusagen vermag.

Bei oraler Applikation liegt der Wirkungseintritt der Substanz zwischen 30 min und 1 h; die Wirkungsdauer wird mit >8 h angegeben. Als wirksame und verträgliche Initialdosis werden 450–750 mg Propafenon täglich per os vorgeschlagen (Tab. 5.12).

Nebenwirkungen. Bei Überdosierung mit Propafenon kann es zu Kammerflimmern und Asystolie kommen. Bei

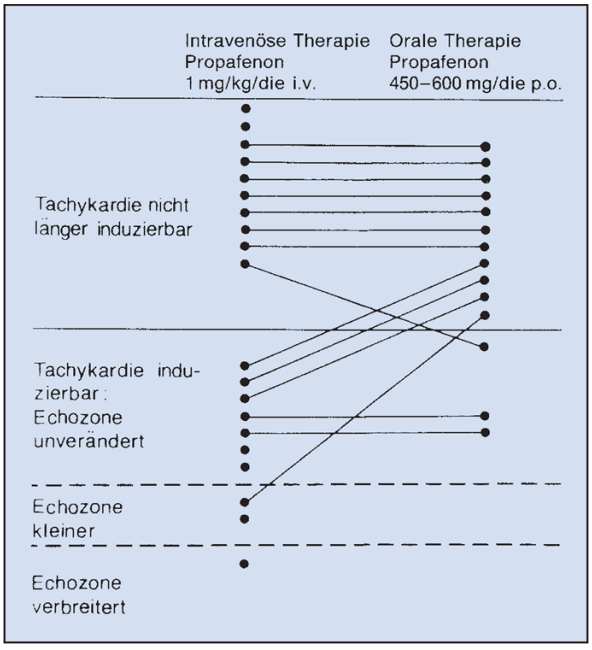


Abb. 5.11. Induzierbarkeit supraventrikulärer Reentrytachykardien durch programmierte Stimulation nach intravenöser und oraler Applikation von Propafenon (▶ Text). (Nach Manz et al. 1985)

Tab. 5.12. Übersicht Propafenon (Rytmonorm)

Indikationen	Supraventrikuläre, idiopathische ventrikuläre Tachyarrhythmien
Anwendung	Oral, i.v.
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	0,3–3 µg/ml
Halbwertszeit	?
Elimination	Hepatisch, renal;
Unveränderte Ausscheidung (Urin)	1%
Dosierung	450–750 mg/24 h p.o., 0,5–1 mg/kg KG i.v.
Nebenwirkungen (extrakardial)	Orthostatische Dysregulation, Tremor, Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, Mundtrockenheit; gastrointestinale Beschwerden, Cholestase

normaler Dosierung sind Nebenwirkungen relativ selten. Als wichtiger Parameter toxischer Wirkungen muss eine QRS-Verbreiterung angesehen werden. An extrakardialen Nebenwirkungen kommt es gelegentlich zu orthostatischer Dysregulation, Mundtrockenheit, Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindelzuständen, Tremor und Übelkeit. Bei entsprechend disponierten Patienten kann es zur Verstärkung einer bronchialen Obstruktion kommen. Es wurde ferner nach antiarrhythmischer Therapie mit Propafenon eine cholestatische Hepatitis beobachtet (Schuff-Werner u. Kaiser 1980). Miwa u. Jolson berichteten 1992 über die Propafenon-assoziierte Agranulozytose, die mindestens in einem Verhältnis von 1:10.000 Verschreibungen zu erwarten ist (Miwa u. Jolson 1992).

Siebenlist et al. (1982) beschrieben den Fall einer schweren Propafenonintoxikation (Plasmaspiegel 3737 µg/ml). Als Kriterien der Intoxikation zeigten sich klinisch: klonisch-tonische Krämpfe, Hypotonie, Somnolenz, Koma und Atemstillstand; die elektrokardiographischen Zeichen der Propafenonintoxikation bestehen in AV-Blockierungen, Störungen der intraatrialen und intraventrikulären Erregungsausbreitung, Depression der Sinusknotenautomatie, Kammertachykardien bzw. Kammerflattern und Kammerflimmern. Als Antiarrhythmikum der Klasse IC ist Propafenon auch von den Resultaten der CAST-Studien betroffen. In Analogie zu den Ergebnissen mit Flecainid und Encainid ist bei der Therapie (asymptomatischer) ventrikulärer Heterotopien bei Postinfarktpatienten (und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion) mit einer erhöhten Letalität auf der mutmaßlichen Grundlage einer proarrhythmischen Wirkung bei negativer Inotropie zu rechnen. Der Einsatz von IC-Substanzen kann unter dieser Indikation also nicht empfohlen werden.

Tab. 5.13. Übersicht Aprindin (Amidonal)

Indikationen	Supraventrikuläre, ventrikuläre Tachyarrhythmien
Anwendung	Oral, i.v.
Therapeutischer Bereich	1–2 µg/ml
Clearance	2,55 ml/min/kg
Halbwertszeit	$T_{1/2}\alpha$ 1,65 h, $t_{1/2}\beta$ 30 h*
Elimination	Hepatisch, renal
Unveränderte Ausscheidung (Urin)	<1%
Dosierung	50–100 mg/24 h p.o., 20 mg i.v., <300 mg/24 h i.v.
Nebenwirkungen (extrakardial)	ZNS-Störungen, Tremor, Agranuloytose, Leberschädigung

* αα-Phase (Verteilung); ββ-Phase (Elimination)

Cave: Die Anwendung von Propafenon (und naturgemäß auch von Flecainid und anderen IC-Substanzen) sollte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nicht erfolgen.

Indikationen. Zusammenfassend ist die Indikation für Propafenon (wie beim Flecainid) gegeben bei supraventrikulären Tachykardien bzw. Tachyarrhythmien einschließlich paroxysmalem Vorhofflimmern und symptomatischem WPW-Syndrom sowie bei idiopathischer ventrikulärer Extrasystolie (▶ Kap. 5.3.5, Absch. »Flecainid«).

Aprindin

Aprindin, das keiner Wirkungsklasse nach Vaughan Williams zuzuordnen ist, erwies sich als effektiv bei sonst therapierefraktären supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien incl. Präexzitations-Syndromen. Eine lange Halbwertszeit und die gute Bioverfügbarkeit ließen die Substanz geeignet erscheinen für eine orale Langzeit-Therapie. Wegen mehrfach berichteter schwerer, z. T. lethal verlaufender Nebenwirkungen (vom Typ der Agranulozytose) waren bereits frühzeitig Anwendungsbeschränkungen erlassen worden. Inzwischen ist das Präparat in Deutschland nicht mehr zugelassen (Tab. 5.13).

5.3.6 Klasse-II-Antiarrhythmika (β-Rezeptorenblocker)

Derzeit sind in der Bundesrepublik Deutschland weit mehr als 50 verschiedene β-Rezeptorenblockerpräparate – mit teilweise gleicher Wirksubstanz – im Handel, nicht mitge-

rechnet die Kombinationspräparate, die β-Sympatholytika enthalten.

Bei der Therapie der Angina pectoris, der essenziellen Hypertonie und des hyperkinetischen Herzsyndroms sind v. a. die spezifischen β-sympatholytischen Eigenschaften wesentlich. Die antiarrhythmische Wirkung der β-Rezeptorenblocker dürfte dagegen nicht nur auf der β-Sympatholyse beruhen, sondern auch auf den unspezifischen Membranwirkungen (Übersicht 5.2).

Übersicht 5.2. Kardiale Wirkungen der β-Rezeptorenblocker

- β-Sympatholyse
  - Negative Chronotropie – Frequenzabnahme
  - Negative Dromotropie – Verminderung der Erregungsleitung
  - Negative Inotropie – Kontraktilitätsabnahme
  - Herabsetzung des O_2- und Substratverbrauchs
  - Arteriolenverengung
- Antihypertensive Wirkung
- Lokalanästhetischer Effekt
- Kardiodepression (Kalziumantagonismus)
- Antiarrhythmische Wirkung (Membraneffekt)
  - Refraktärzeitverlängerung
  - Abnahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max})

Tab. 5.14. Plasmahalbwertzeit nach oraler Applikation verschiedener β-Rezeptorenblocker

1,5–3 h	Oxprenolol
10–12 h	Bisoprolol
3–4 h	Propranolol
2–14 h	Acebutolol
3–4 h	Metoprolol
2–5 h	Pindolol
6–10 h	Atenolol
6–18 h	Sotalol
10–24 h	Nadolol

Tab. 5.15. Wirkungscharakteristika einiger β-Rezeptorenblocker

Mit ISA	Ohne ISA
Kardioselektiv (β_1)	
Acebutolol (Prent)	Atenolol (Tenormin) Metoprolol (Beloc) Bisoprolol (Concor)
Nichtkardioselektiv ($\beta_1 + \beta_2$)	
Oxprenolol (Trasicor) Alprenolol (Aptin) Pindolol (Visken)	Propranolol (Dociton) Sotalol (Sotalex) Timolol (Temserin) Bupranolol (Betadrenol)

ISA intrinsische sympathische Aktivität
Handelsnamen in Klammern, zahlreiche Zweitanbieterpräparate verfügbar

Trotz gewisser substanzspezifischer Unterschiede hinsichtlich Plasmahalbwertszeit, die nicht der Wirkungsdauer am Rezeptor entspricht (Tab. 5.14), und Wirkungscharakteristik (Tab. 5.15) kommen in antiarrhythmischer Hinsicht den einzelnen β-Rezeptorenblockern keine differenzialtherapeutisch gravierenden Unterschiede zu.

Es ergibt sich daraus für die Arrhythmiebehandlung der Vorteil, bei Unverträglichkeit bzw. Nebenwirkungen des einen β-Rezeptorenblockers auf einen anderen übergehen zu können, ohne dem Patienten therapeutische Chancen vorzuenthalten.

Bei antianginöser und antihypertensiver Indikation sind gelegentlich wesentlich höhere Dosierungen notwendig. Bei der oralen Verabfolgung ist jedoch die quantitative Wirkungscharakteristik der einzelnen Substanzen zu berücksichtigen. Für eine intravenöse Applikation von β-Rezeptorenblockern besteht i. allg. keine Notwendigkeit. Außerhalb der Klinik wäre die intravenöse Gabe ohnehin wegen der zu befürchtenden Nebenwirkungen (negative Inotropie, AV-Leitungsstörungen etc.) kontraindiziert.

Grundlagen

Als erste kompetitive β-blockierende Substanz wurde das Dichlorisoprenalin (DCI) beschrieben, das mit dem Isoprenalin chemisch eng verwandt ist. Nach dem DCI wurden zahlreiche weitere β-Sympatholytika entwickelt, die ebenfalls eine bemerkenswerte Strukturähnlichkeit zum Isoprenalin aufweisen. Dies macht verständlich, dass β-Rezeptorenblocker neben ihrer β-sympatholytischen Hauptwirkung zusätzlich eine gewisse – je nach chemischer Konfiguration unterschiedliche – β-adrenerge Stimulationswirkung besitzen können (intrinsic sympathomimetic activity (ISA)). Abgesehen von dieser sympathotonen Eigenwirkung einzelner Substanzen (z. B. Acebutolol, Alprenolol, Oxprenolol, Pindolol) unterscheiden sich β-Rezeptorenblocker hinsichtlich ihrer negativen Inotropie, ihrer Kardioselektivität und ihrer für die antiarrhythmische Therapie möglicherweise relevanten »chinidinartigen« Membranwirkungen. Die lokalanästhetischen, kardiodepressiven, antiarrhythmischen und zentralen Effekte der β-Rezeptorenblocker gelten als unspezifische Wirkungen.

Die klinisch relevanten kardiodepressiven Eigenschaften, die alle β-Rezeptorenblocker besitzen, sind sowohl auf die β-Sympatholyse als auch auf unspezifische Membranwirkungen zu beziehen. Die (unspezifische) kardiodepressive Eigenwirkung wird auf einen Kalziumantagonismus zurückgeführt. Die antiarrhythmische Wirkung beruht nicht nur auf der β-Sympatholyse, die einem gesteigerten sympathischen Antrieb entgegenwirkt, sondern z. T. auch wohl auf den unspezifischen Membranwirkungen. Therapeutisch wichtig ist die Kardioselektivität einer β-blockierenden Substanz, d. h. die Eigenschaft, ganz überwiegend die β-Rezeptoren des Herzens zu beeinflussen bei nur unbeträchtlicher Wirkung auf die anderer Organe, was jedoch (dosisabhängig) nur unvollständig erreicht werden kann. Besonderheiten weisen Carvedilol, das sowohl β- als auch α_1-Rezeptoren blockiert, und Sotalol auf, dem auch eine Klasse III-Wirkung eigen ist.

Elektrophysiologie

Unter klinischen Bedingungen sind die spezifischen Wirkungen der β-Rezeptorenblocker naturgemäß vom Ausmaß der sympathischen Aktivität abhängig, die bei bestimmten Krankheitszuständen (z. B. Myokardinfarkt) in unterschiedlichem Maß erhöht ist.

Die **Sinusfrequenz** des Herzens wird durch Propranolol um etwa 10–20 % herabgesetzt; gelegentlich kommt es unter therapeutischer Dosierung auch zu schweren Bradykardien (Gibson u. Sowton 1969). Durch vergleichende Untersuchungen von d-Propranolol (das nur membranwirksam ist, ohne β-rezeptorenblockierend zu wirken) und d,l-Propranolol konnte gezeigt werden, dass die Wirkung auf den Sinusknoten ein β-blockierender Effekt ist, der von der Membranwirkung unabhängig ist. Inwieweit diese Ergebnisse auf den erkrankten Sinusknoten zu übertragen sind, ist ungeklärt. Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom kann es jedenfalls nach Propranololgabe in ausgeprägtem Maße zur Bradykardie kommen. Die effektive Refraktärzeit des Vorhofs nimmt nach Propranololgabe zu. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte unter Einfluss von Oxprenolol eine nur geringfügige Abnahme der Spontanfrequenz des Sinusknotens gemessen werden (Lüderitz 1978).

Im **AV-Knotenareal** schwächen β-Rezeptorenblocker die Effekte einer sympathischen Stimulation ab. Bei konstanter Herzfrequenz (atriale Stimulation) führen β-rezeptorenblockierende Dosen von Propranolol zu einer PQ-Verlängerung, die einer AH-Zunahme im His-Bündelelektrogramm entspricht. Auch bei therapeutischer Dosierung von Propranolol kann es zum Auftreten atrioventrikulärer Leitungsblockierungen kommen. Die AV-Leitungsverzögerung dürfte dabei auf den die β-Rezeptoren blockierenden Eigenschaften und nicht auf direkten Membraneffekten beruhen (Wit et al. 1975). Propranolol verlängert sowohl die funktionelle wie die effektive Refraktärzeit des AV-Knotens. Diese Wirkung ist klinisch insofern wichtig, als durch Propranolol damit nicht nur die ventrikuläre Antwort auf schnelle Vorhofrhythmen vermindert wird, sondern auch eine kreisende Erregung im AV-Knoten als Ursache einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie terminiert werden kann. Beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom führen β-Rezeptorenblocker im Bereich der akzessorischen Leitungsbahn zu keiner Leitungsverzögerung und Refraktärzeitverlängerung. Bei simultaner Erregung der Ventrikel über das normale AV-Überleitungsgewebe und den Bypass vergrößert Propranolol das Ausmaß der Präexzitation (Rosen et al. 1972).

Auf das spezifische **ventrikuläre Leitungsgewebe** haben β-Rezeptorenblocker in therapeutischer Dosierung keine signifikanten Wirkungen hinsichtlich Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärperiode (Wit et al. 1975). Am **Ventrikelmyokard** zeigen β-Rezeptorenblocker ebenso wie an den übrigen kardialen Strukturen antiadrenerge Wirkungen. Tierexperimentell wird unter Propranolol (und unter Oxprenolol) eine Abnahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials deutlich, die auf eine verminderte Erregungsleitungsgeschwindigkeit hinweist. Oxprenolol ist allerdings erst in sehr hohen Konzentrationsbereichen in diesem Sinne wirksam. Die Aktionspotenzialdauer findet sich selbst bei pharmakologischen Wirkstoffkonzentrationen nur geringfügig verlängert. Die mit Doppelreizen gemessene Refraktärperiode erfährt nach Oxprenololeinwirkung nur eine mäßiggradige Zunahme.

Indikationen

β-Rezeptorenblocker kommen bei verschiedenen klinischen Zustandsbildern, die mit Arrhythmien vergesellschaftet sind, in Frage, z. B. Sympathotonie (Stress), koronare Herzkrankheit, Hyperthyreose, Phäochromozytom und bei einigen medikamentös induzierten Herzrhythmusstörungen, z. B. durch Antiarrhythmika, Glykoside, trizyklische Antidepressiva, L-Dopa.

Die Indikation für β-Rezeptorenblocker konzentriert sich im engeren Sinne auf Arrhythmien im Rahmen einer Sympathotonie: Sinustachykardie, Vorhofextrasystolie, Vorhofflimmern und Vorhofflattern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie sowie ventrikuläre Extrasystolie (◘ Übersicht 5.3).

Übersicht 5.3. Indikationen für die Arrhythmiebehandlung mit β-Rezeptorenblockern

- Adrenerge Stimulation: Sinustachykardie; supraventrikuläre, ventrikuläre Extrasystolie
- Koronare Herzkrankheit: Belastungsextrasystolie, Reinfarktprophylaxe

▼

- Hyperthyreose (Sympathotonie): Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Extrasystolie
- QT-Syndrom
- LGL-, WPW-Syndrom
- Mitralklappenprolapssyndrom
- Glykosidinduzierte Arrhythmien
- Als Alternativantiarrhythmikum: Vorhofflimmern/-flattern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
- Als Additivantiarrhythmikum zu differenten Substanzen wie: Propafenon, Flecainid u. a. und deren Indikationen.

Somit erweisen sich die β-Sympatholytika als wichtiges Adjuvans für die klassische antiarrhythmische Therapie. Natürlich ist die Anwendung von β-Rezeptorenblockern in jedem Einzelfall indikationsbezogen zu prüfen. Dies gilt besonders für die **Sinustachykardie**, die mannigfache Ursachen haben kann. Ist ein **hyperkinetisches Herzsyndrom** als wesentlicher Kausalfaktor anzunehmen, so erweist sich meist ein β-Sympatholytikum als wirksam. Besonders eindrucksvoll ist die Wirkung von β-Rezeptorenblockern bei der **Hyperexzitationstachykardie**, wie sie z. B. bei Rednern, Autorennfahrern und Piloten auftritt. Auch die Auftrittsangst des Künstlers geht mit einer Tachykardie einher und kann sich bis zu einem unerträglichen Leidensdruck steigern. In derartig ausgeprägten Fällen ist ein Therapieversuch mit β-Rezeptorenblockern angebracht.

Vorhofextrasystolen sind nur bei klinischer Relevanz behandlungsbedürftig, eine Indikation für β-Rezeptorenblocker ist bei supraventrikulärer Extrasystolie im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit gegeben. β-Rezeptorenblocker können sich auch als vorteilhaft erweisen, wenn der Extrasystolie eine Digitalisintoxikation zugrunde liegt.

Bei **Vorhofflimmern** und **Vorhofflattern** sind v. a. die tachysystolischen Formen therapiepflichtig, wobei nach Digitalisierung die zusätzliche Gabe von β-Rezeptorenblockern effektiv sein kann. Eine Konversion in Sinusrhythmus gelingt nur in wenigen Fällen. Bei Hyperthyreose sind mit β-Rezeptorenblockern therapeutische Erfolge bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern mit schneller Überleitung zu erzielen.

Die symptomatische Therapie der **paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie** sollte mit physikalischen Maßnahmen begonnen werden, wie Sedierung und Vagusreiz (Karotisdruck, Preßatmung). Außer Verapamil und Herzglykosiden können hier β-Rezeptorenblocker hilfreich sein. Besonders in der Anfallsprophylaxe zeigen sie eine gute protektive Wirkung bei hypersympathoton bedingten funktionellen Störungen.

Kammerextrasystolen sind häufig Ausdruck einer organischen Herzerkrankung. β-Rezeptorenblocker sind besonders bei belastungsinduzierten Heterotopien auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit angezeigt.

Aufgrund prospektiver Studien mit β-Rezeptorenblockern empfehlen sich β-Rezeptorenblocker nach Myokardinfarkt zur Reduktion des plötzlichen Herztodes (Tab. 5.16).

Hyperthyreose. Die Erregbarkeit des Herzens ist bei der Hyperthyreose gesteigert. Zu den Leitsymptomen einer Schilddrüsenüberfunktion gehört die Sinustachykardie. Am häufigsten liegt die Ruhefrequenz zwischen Werten von 80–130 Schlägen/min; nur in 5 % der Fälle findet sich eine niedrigere Frequenz. Eine besonders wichtige kardiale Komplikation bei thyreotoxischen Erkrankungen ist das Vorhofflimmern. Die Kammerfrequenz lässt eine Abhängigkeit vom Grad der Toxikose erkennen. Je ausgeprägter die Hyperthyreose, um so besser ist die Überleitung für Flimmerimpulse. Als Vorläufer für ein Vorhofflimmern ist das Auftreten von Vorhofextrasystolen zu werten. Gelegentlich werden auch ventrikuläre Extrasystolen beobachtet. Pathogenetisch sind Rhythmusstörungen bei Hyperthyreose auf eine erhöhte Ansprechbarkeit des Herzens gegenüber Katecholaminen bezogen worden. Andererseits ist bemerkenswert, dass antiadrenerge Substanzen wie Propranolol zwar einen Rückgang der erhöhten Sinusfrequenz bewirken, jedoch nicht eine vollständige Frequenznormalisierung herbeiführen können. Tierexperimentell kann durch den β-Rezeptorenblocker Propranolol nur ein partieller Rückgang der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials nach Trijodthyroninvorbehandlung (10 µg/ml Inkubationsmedium) erreicht werden, und zwar in einer Konzentration, die beim normalen Papillarmuskel zu einer Reduzierung der Anstiegssteilheit unterhalb des Normwertes führt (1 µg/ml Inkubationsmedium) (Lüderitz et al. 1972).

Wichtig

Trotz der nur erreichbaren Partialwirkung hat sich klinisch die Gabe von Propranolol bei tachykarden Rhythmusstörungen im Rahmen einer Hyperthyreose neben der Therapie des Grundleidens als sinnvoll erwiesen (Lüderitz 1984).

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die unerwünschten **Nebenwirkungen**, welche nur teilweie auf der spezifischen β-Sympatholyse beruhen, sind von der Wirkungscharakteristik des jeweiligen β-Rezeptorenblockers und der Vorschädigung bestimmter Organe abhängig. Unspezifische Nebenwirkungen sind Schwindel, Müdigkeit, Nausea, Diarrhö, Mundtrockenheit, Pollakisurie, Exanthem, Konjunktivitis, Parästhesien und gelegentlich Sehstörungen (Übersicht 5.4).

Tab. 5.16. Auswahl prospektiver Studien mit β-Rezeptorenblockern im Hinblick auf die Beeinflussung des plötzlichen Herztodes

Studie	Patienten	Dauer (Monate)	Gesamtmortalität			Plötzliche Todesfälle		
			Plazebo	Verum	p	Plazebo	Verum	p
Alprenolol (Wilhelmsson et al. 1974)	230	24	14	7	n. s.	11	2	0,05
Practolol (Multicentre Intern. Study 1975)	3038	3–12	117	94	n. s.	52	30	0,02
Alprenolol (Andersen et al. 1979)	480	12	64	61	n. s.	–	–	–
	(65 Jahre: 282	12	29	13	0,01	–	–	–
Propranolol (Baber et al. 1980)	720	9	27	28	n. s.	–	–	–
Timolol (Norwegian Multicenter Study Group 1981)	1884	12–17	152	98	0,001	95	47	0,001
Metoprolol (Hjalmarson et al. 1981)	1377	3	62	40	0,03	17	6	0,05
Sotalol (Julian et al. 1982)	1456	12	64	52	n. s.	–	–	–
Propranolol (β-Blocker Heart Trial Res. Group 1982)	3837	25	188	138	0,005	89	64	0,05
Oxprenolol (Eur. Infarction Study Group 1984)	1741	12	45	57	n. s.	24	25	n. s.

Übersicht 5.4. Unspezifische Nebenwirkungen der β-Rezeptorenblocker

- Parästhesien
- Mundtrockenheit
- Nausea, Erbrechen
- Halluzinationen
- Depressionen, Albträume
- Thrombozytopenische Purpura
- Leukopenie
- Hämolytische Anämie
- Alopezie
- Psoriasiforme Hautveränderungen
- Exanthem
- Obstipation, Durst
- Libidoverminderung
- Potenzstörungen

Kontraindikationen. Bei Asthma bronchiale und anderen obstruktiven Lungenerkrankungen sollte kein β-Rezeptorenblocker gegeben werden. Auch mit den sog. kardioselektiven β-Rezeptorenblockern ist hier Vorsicht geboten, da dosisabhängig eine Verstärkung des obstruktiven Bildes möglich ist (Übersicht 5.5).

Wegen der bekannten elektrophysiologischen Eigenschaften sollte auf β-Rezeptorenblocker bei allen Formen von atrioventrikulären Leitungsstörungen wie auch beim Sinusknotensyndrom verzichtet werden.

Übersicht 5.5. Kontraindikationen für β-Rezeptorenblocker

- Absolute Kontraindikationen
  - Asthma bronchiale
  - Pathologische Bradykardie
  - Sinusknotensyndrom
  - SA-Block, AV-Block
  - Metabolische Azidose

▼

- Relative Kontraindikationen
  - schwere periphere AVK
  - Hypothyreose
  - Raynaud-Syndrom
  - Gravidität
  - Vorbestehende Depression
  - Insulinpflichtiger Diabetes mellitus

β-Rezeptorenblocker gelten auch bei metabolischer Azidose als kontraindiziert wegen der dabei stark verminderten Wirksamkeit von Adrenalin. Durch die Anwendung von β-Rezeptorenblockern kann es daher bei metabolischer Azidose zu einem akuten Kreislaufzusammenbruch kommen (Branch et al. 1973). Als relative Kontraindikationen sind Spontanhypoglykämie und der insulinpflichtige Diabetes mellitus zu nennen, da unter β-Rezeptorenblockern zum einen die Hypoglykämie verstärkt, zum andern deren klinische Symptomatik maskiert werden kann. Auch bei schwerer peripherer AVK sollten β-Rezeptorenblocker nicht oder allenfalls niedrig dosiert eingesetzt werden, hier kommen im Übrigen alternativ die Substanzen Celiprolol (Selectol) und Nebivolol (Nebilet) in Betracht, welche auch eine vasodilatierende Wirkkomponente besitzen.

Schlussfolgerungen

β-Rezeptorenblocker verhindern in elektrophysiologischer Hinsicht die katecholaminbedingten Veränderungen des Membranpotenzials der kardialen Einzelfaser und wirken damit der Entstehung adrenerg bedinger Arrhythmien entgegen. Die β-adrenergen Effekte werden spezifisch, kompetitiv und reversibel gehemmt. Trotz gewisser substanzspezifischer Unterschiede hinsichtlich Plasmahalbwertszeit und Wirkungscharakteristik kommen den einzelnen β-Rezeptorenblockern jedoch kaum differenzialtherapeutisch relevante Unterschiede in der Arrhythmiebehandlung zu (s. oben). Eine Ausnahme macht Sotalol, das zusätzlich elektrophysiologische Eigenschaften der Klasse III nach Vaughan Williams aufweist (»Repolarisationsverlängerung«).

Der Indikationsbereich der β-Rezeptorenblocker erstreckt sich innerhalb der differenzialtherapeutischen Arrhythmiebehandlung auf tachykarde supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen: Sinustachykardie, Vorhofflimmern/-flattern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolie im Rahmen unterschiedlicher klinischer Zustandsbilder, wie adrenerge Stimulation (Stress), koronare Herzkrankheit, Hyperthyreose, Phäochromozytom, hypertrophe Cardiomyopathie und einigen medikamentös (z. B. iatrogen) induzierten Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika, Glykoside, trizyklische Psychopharmaka, L-Dopa u. a.).

Nützlich erscheinen β-Rezeptorenblocker auch als Additivantiarrhythmikum zu differenten Substanzen wie z. B. Flecainid, da durch die Kombination häufig die Dosis der spezifischen nebenwirkungsbelasteten Substanzen niedrig gehalten werden kann. Hervorragende Bedeutung kommt den β-Rezeptorenblockern nach durchgemachtem Myokardinfarkt zu. Bei Syndromen mit verlängerter QT-Dauer bieten sich β-Rezeptorenblocker, die die intraventrikuläre Erregungsleitung nicht verzögern (d. h. ausgenommen Sotalol), auch für die Langzeitprophylaxe an.

Wichtig

Die β-Rezeptorenblockade stellt in der Therapie von Herzrhythmusstörungen eine wesentliche Bereicherung der medikamentösen Möglichkeiten dar. Spezifische Nebenwirkungen ergeben sich durch die β-Sympatholyse selbst. Die unspezifischen Nebenwirkungen sind im Vergleich zu den differenten Antifibrillanzien gering. Bei Überdosierung bzw. Intoxikation hat sich neben Orciprenalin u. a. Glukagon als wirksam erwiesen (Lüderitz 1983).

5.3.7 Klasse-III-Antiarrhythmika

Amiodaron (Cordarex)

Amiodaron [(2-n-Butyl-3-(3,5-dijod-4-beta-diäthylaminoäthoxybenzoyl)-benzofuran-Hydrochlorid] ist ein Antiarrhythmikum der Klasse III nach Vaughan Williams (◘ Abb. 5.12; ◘ Abb. 5.28). In der Bundesrepublik Deutschland wurde die Substanz 1982 in der oralen Applikationsform (Handelsname des Originalpräparates Cordarex) eingeführt (1 Tbl. enthält 200 mg Amiodaron-HCl). Zudem ist der Arzneistoff als Injektionslösung verfügbar (1 Ampulle enthält 150 mg Amiodaron-HCl und 60 mg Benzylalkohol).

Indikationen. Die Substanz, die seit längerer Zeit bei der Angina pectoris als nicht kompetitiver α- und β-Rezeptorenblocker eingesetzt wird, zeigte sich als Antiarrhythmikum bei folgenden Indikationen effektiv: Vorhofflimmern und Vorhofflattern, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien (einschließlich Präexzitationssyndrome) sowie ventrikuläre Extrasystolie und Kammertachyarrhythmien.

Die Sinusfrequenz nimmt unter Amiodaron ab. Die effektive Refraktärzeit akzessorischer Bahnen wird durch Amiodaron verlängert, wobei dieser Effekt auf die antegrade Leitung ausgeprägter ist als auf die retrograde Leitung.

In der Kombination mit anderen Antiarrhythmika (z. B. Mexiletin) kann Amiodaron auch bei anderweitig therapierefraktären malignen Kammertachykardien wirksam sein (Waleffe et al. 1980).

Die volle Wirksamkeit von Amiodaron setzt verzögert ein (nach 4–14 Tagen) mit deutlicher Tendenz zur Kumu-

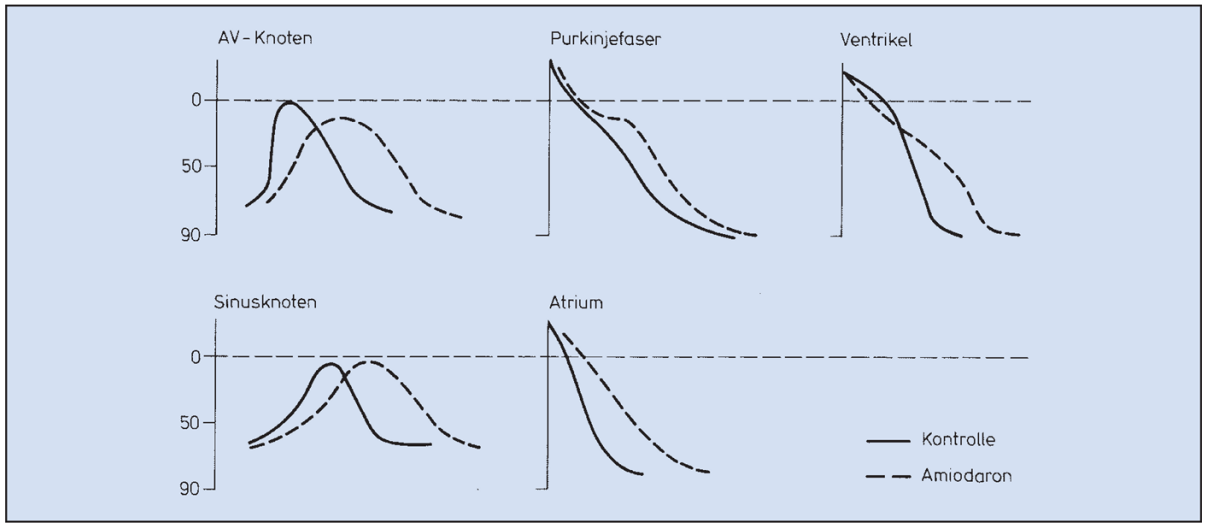


Abb. 5.12. Wirkung von Amiodaron auf das Aktionspotenzial verschiedener Strukturen des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens. (Nach Bexton u. Camm 1982)

lation und einer Wirkungsdauer von bis zu 45 Tagen nach Absetzen der Therapie als Ausdruck einer eingeschränkten Steuerbarkeit der Substanz. Die therapeutische Breite wird als relativ groß, die kardiodepressive Wirkung als gering bezeichnet.

Applikation und Dosierung. Die Dosierung liegt bei intravenöser Anwendung bei 5 mg/kg bis zu einer Dosis von 450 mg (langsam zu injizieren; cave Hypotonie). Die orale Sättigungsdosis (in den ersten 2 Wochen) beträgt 3- bis 5-mal 200 mg, die mittlere Erhaltungsdosis liegt bei 200 (bis 600) mg täglich (Tab. 5.17).

Tab. 5.17. Übersicht Amiodaron (Cordarex)

Indikationen	Supraventrikuläre, ventrikuläre Tachyarrhythmien
Anwendung	Oral i.v.
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	0,9–5,3 µg/ml
Halbwertszeit	2–4 Wochen
Wirkungsdauer	30–45 Tage
Elimination	Renal, hepatisch
Dosierung (bei ventrikulären Tachyarrhythmien) – Sättigung – Dauertherapie	 – 600–1000 mg/Tag p.o. – 200–400 (600) mg/Tag p.o. (5 mg/kg KG langsam i.v. <450 mg)
Nebenwirkungen (extrakardial)	Teilweise reversible Korneaablagerungen, Photosensibilität, Schilddrüsenstoffwechselstörungen, Lungenfibrose, Hepatopathie, Neuropathie

Kontraindikationen. Amiodaron ist kontraindiziert beim Sinusknotensyndrom wegen seiner sympatholytischen Eigenschaften; ferner beim AV-Block II. und III. Grades. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit vorbestehenden Schilddrüsenstörungen geboten.

Nebenwirkungen. Die (nicht seltenen) Nebenwirkungen bestehen in: z. T. reversiblen Korneaablagerungen (bis zu 90% der behandelten Patienten), Hyperthyreose sowie Hypothyreose und Photosensibilität der Haut sowie (prognostisch belasteten) Lungenfibrosen (vgl. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1997). Die klinischen Hyperthyreosezeichen können unter Amiodarontherapie sehr atypisch sein. So kann z. B. die Tachykardie fehlen, was vermutlich dem partiell β-blockierenden Effekt des Medikamentes zuzuschreiben ist (Stäubli u. Studer 1981). Das klinisch praktische Vorgehen zur Erfassung von Schilddrüsenfunktionsveränderungen nach Einleitung einer Amiodarontherapie ist in Abb. 5.8 dargestellt. Ferner wurde ein Anstieg von Transaminasen und Digoxinspiegel sowie eine Verstärkung der Marcumarwirkung bei gleichzeitiger Amiodarontherapie beobachtet (Moysey et al. 1981). Der Transaminasenanstieg unter Amiodaron ist in bis zu 40% aller Behandlungsfälle zu beobachten. Gelegentlich werden eine muskuläre Schwäche und neurologische Ausfallerscheinungen beobachtet. Auch Neuropathie und tödliche Hepatitis unter Amiodaron sind mitgeteilt worden (Lim et al. 1984).

In einer eigenen Beobachtung wurde ein vermehrtes Auftreten von polymorphen Kammertachykardien unter der medikamentösen Dreifachkombination aus Amiodaron, β-Blocker und Digitalisglykosiden beschrieben (Schrickel et al. 2006). Das nicht-kardiale Nebenwirkungsprofil von Amiodaron erfordert somit eine besonders sorgfältige Be-

Übersicht 5.6. Überwachung der antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron

- Vor Therapieeinleitung
  - Elektrolytkontrolle
  - Schilddrüsenfunktionsparameter
  - Lungenfunktion
  - Röntgenaufnahme des Thorax
- Kontrollen unter Therapie
  - Elektrolytkontrollen (3–6 Monate)
  - Schilddrüsenhormone (T_3/T_4) (3–6 Monate)
  - ggf. Röntgenaufnahme des Thorax (3–6 Monate)
  - Spaltlampenuntersuchung (12 Monate)
  - Neurologischer Status (3–6 Monate)
- Therapiebegleitende Maßnahmen
  - Vermeidung von Sonnenexposition
  - Sonnenschutz
  - Gegebenenfalls Elektrolytsubstitution

treuung des Patienten in Bezug auf pulmonale, kutane und thyreoidale Nebenwirkungen (Übersicht 5.6; Manz u. Lüderitz 1995, Lewalter et al. 2002).

Interaktionen. Neben den bekannten Interaktionen mit Digoxin, Warfarin (Wirkungsverstärkung) und Klasse-I-Antiarrhythmika wurde auch eine mögliche Interaktion zwischen Amiodaron und Phenytoin mit entsprechenden klinischen Konsequenzen mitgeteilt (McGovern et al. 1984). Zu erwähnen ist fernerhin die Beobachtung eines Sinusstillstandes bei Hypotonie unter der kombinierten Anwendung von Amiodaron und Diltiazem (Lee et al. 1984). Zurückhaltung ist geboten mit der gemeinsamen Gabe von Amiodaron und Substanzen der Klasse IA (Tartini et al. 1982). Desweiteren werden beim Einsatz von Lovastatin und Simvastatin vermehrt Myopathien beobachtet (Borders-Hemphil 2009). Eine Übersicht über die bekannten Medikamenteninteraktionen mit Amiodaron ist in Abb. 5.13 dargestellt.

Serumspiegel. Zur Bedeutung der Serumspiegelbestimmung wurde in eigenen Untersuchungen bei 56 Patienten mit rezidivierenden ventrikulären Tachykardien eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron in Tagesdosen von 400–600 mg (nach einer Sättigungsdosis von 1000 mg über 8–12 Tage) durchgeführt. Amiodaron- und Desäthylamiodaronkonzentrationen im Serum (Kontrollgruppe n=33) und Erythrozytenhämolysat (Kontrollgruppe n=13) wurden bei Rezidiven ventrikulärer Tachykardien (n=7) und bei Lungenfibrosen als gravierender Nebenwirkung (n=3) bestimmt. Dabei zeigte sich, dass der Amiodaronspiegel während der Sättigungsbehandlung kontinuierlich bis zum 8. bis 12. Tag ansteigt und Desäthylamiodaron nach dem 3. Tag der Therapie nachweisbar ist. Als mittlere Konzentrationen (± Standardabweichung) von Amiodaron und Desäthylamiodaron wurden im Serum 2,21±0,89 µg/ml bzw. 1,3±0,74 µg/ml und im Erythrozytenhämolysat 0,97±0,65 µg/ml bzw. 1,95±1,9 µg/ml gemessen. Die Amiodaronspiegel korrelierten nicht mit der Wirksamkeit und mit der Inzidenz von Nebenwirkungen. Bei Lungenfibrose fanden sich jedoch hohe Desäthylamiodaronkonzentrationen im Serum (>2,5 µg/ml) und im Erythrozytenhämolysat (>4 µg/ml). 4 von 7 Patienten mit Rezidiven der ventrikulären Tachykardie wiesen relativ niedrige Desäthylamiodaronkonzentrationen im Serum auf (Desäthylamiodaron/Amiodaron-Quotient <0,4). Die Kontrolle bei Amiodarontherapie kann somit durch Spiegelbestimmungen erweitert werden, da die Konzentrationen des Metaboliten Desäthylamiodaron bzw. des Quotienten Desäthylamiodaron/Amiodaron häufig mit Rezidiven ventrikulärer Tachykardien und schweren Nebenwirkungen korrelieren (Abb. 5.14; Nitsch u. Lüderitz 1984).

Wegen der hohen antiarrhythmischen Potenz wird von einigen Autoren die Wirksamkeit von Amiodaron so hoch eingeschätzt, dass eine Arrhythmie heute nicht mehr als medikamentös therapierefraktär bezeichnet werden kann, sofern sie nicht auf ihr Ansprechen gegenüber Amiodaron geprüft worden ist (Steinbeck et al. 1992).

Amiodaron und Schilddrüse. Die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion bzw. Veränderungen im thyreoidalen Me-

Amiodaron – Medikamenteninteraktionen

- Antimykotika (QT-Verlängerung)
- β-Blocker (Bradykardie, AV-Blockierung)
- Kalzium-Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp (Bradykardie, AV-Blockierung)
- Cimetidin (Erhöhung des Amiodaron-Spiegels)
- Cholestyramin (Erniedrigung des Amiodaronspiegels)
- Clonazepam (verstärkter Clonazepam-Effekt)
- Cyclosporin (Erhöhung des Cyclosporin-Spiegels)
- Digoxin (erhöht Digoxin Spiegel, Reduktion der Digoxin-Einnahme auf die Hälfte empfohlen)
- Fentanyl (Bradykardie, Hypotension)
- Fluorchinolone (QT-Verlängerung, Sparfloxacin ist kontraindiziert)
- Statine (Lovastatin, Simvastatin; erhöhtes Risiko einer Rhabdomyolyse oder Myopathie)
- Makrolidantibiotika (QT-Verlängerung)
- Rifampicin (Erniedrigung des Amiodaronspiegels)
- Theophyllin (Erhöhung des Theophyllin-Spiegels)
- Warfarin (Wirkverstärkung – Dosisreduktion der Warfarin-Dosis um 25–30% empfohlen)

Abb. 5.13. Amiodaron – Medikamenteninteraktionen (modifiziert nach Vassallo P, Trohman RG (2007))

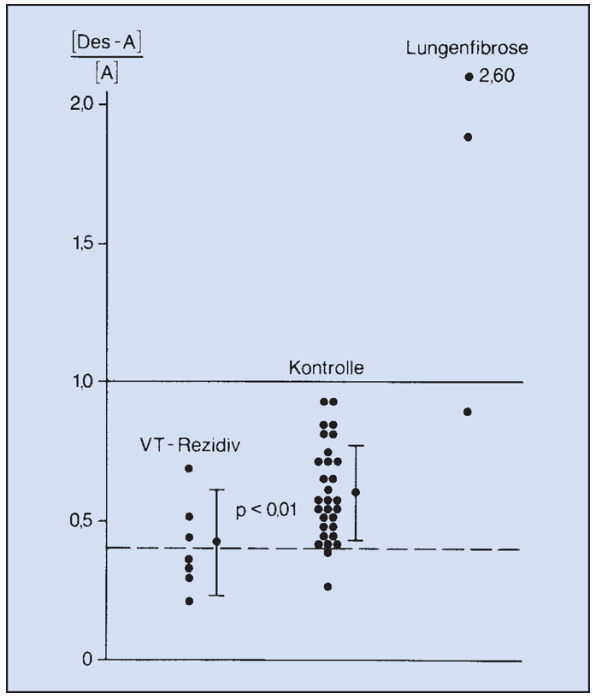


Abb. 5.14. Quotient aus Desäthylamiodaron (*Des-A*)- und Amiodaron(*A*)-Konzentrationen bei Patienten mit Rezidiven ventrikulärer Tachyarrhythmien (*VT*) während Amiodarontherapie und bei Patienten mit Lungenfibrose im Vergleich zur Kontrollgruppe (p<0,01)

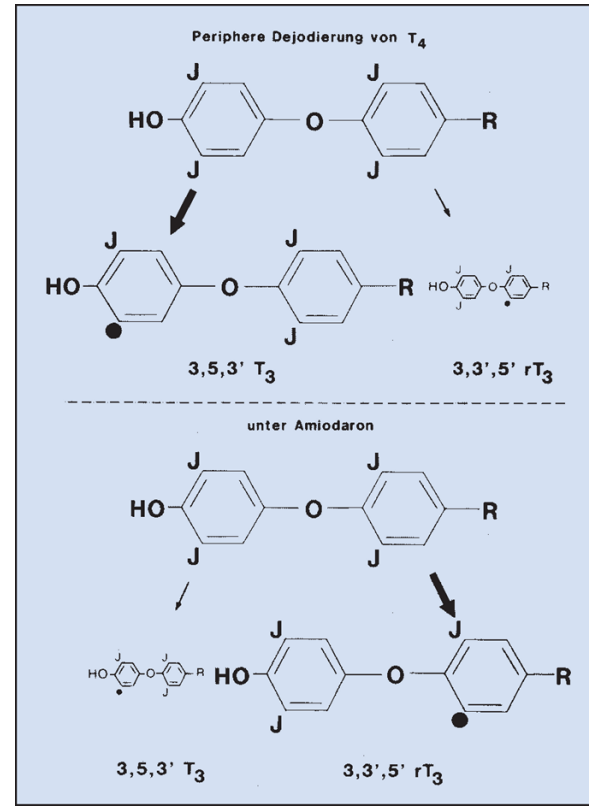


Abb. 5.15. Interaktion von Amiodaron mit der peripheren Monodejodierung des Thyroxinmoleküls: In den Zellen wird die Entstehung des metabolisch aktiven T_3 (Trijodthyronin) gebremst und die des metabolisch inaktiven rT_3 (reverse T_3) gefördert. (Nach Stäubli et al. 1981)

tabolismus gelten als gravierend, was sich limitierend auf die Anwendung des Medikaments auswirken kann. Da verschiedene Faktoren – u. a. der hohe Jodgehalt des Moleküls und die obligatorisch auftretende Interferenz der Substanz mit dem peripheren Schilddrüsenhormonstoffwechsel, die ein Low-T_3-Syndrom (d. h. niedrige T_3-, hohe T_4- und rT_3-Spiegel) bei den behandelten Patienten zur Folge hat – die Diagnostik solcher Störungen erschwert. Abb. 5.16 (Amiodaron-Thyreoidale Toxizität) stellt obligatorische und fakultative Veränderungen der Schilddrüsenfunktion gegenüber.

Wenngleich Amiodaron zu Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum, zu einem hohen intrathyreoidalen Gehalt an stabilem Jod und zu einer Änderung der Schilddrüsenhormonwirkung an Zielzellen des Organismus führt, so resultiert daraus in der Regel doch keine metabolisch relevante Schilddrüsenfunktionsstörung. Andererseits kann die hohe Dauerexposition des Organismus mit Jod gelegentlich zu Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne der Über-, seltener der Unterfunktion führen, und zwar auch bei Patienten, deren Risiko vor der Therapie nicht erkennbar war. Zur Differenzierung der beiden Formen einer Amiodaroninduzierten Hyperthyreose siehe Abb. 5.17 (klinische und laborchemische Differenzierungsmerkmale). Die Schilddrüsenfunktion der behandelten Patienten bedarf daher der dauerhaften Überwachung

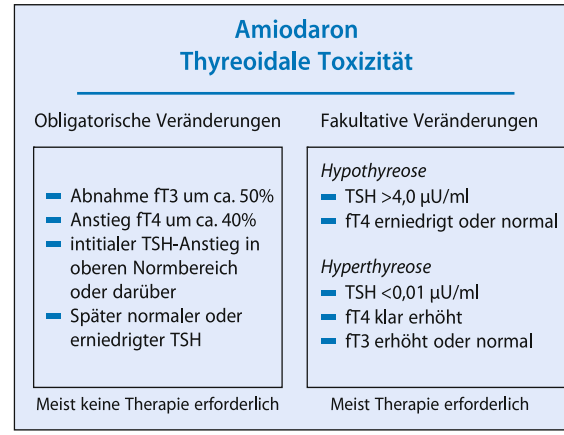


Abb. 5.16. Mögliche Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter unter Amiodarontherapie

unter besonderer Beachtung klinischer Kriterien für die Funktionsstörungen (Abb. 5.18, Heinfelder 1999).

Klinische Studien mit Amiodaron. Besondere Bedeutung hat Amiodaron letzthin in Zusammenhang mit der Prognose von Patienten nach Myokardinfarkt aufgrund anti-

	AIH Typ I	AIH Typ II
Alter	30–70 Jahre	30–70 Jahre
Frauen/Männer	1:2–5	1:2–5
Schilddrüsenvorerkrankungen	Morbus Basedow, Knotenstruma	keine
Hyperthyreose-Mechanismus	gesteigerte Bildung von SD-Hormonen	gesteigerte Freisetzung von SD-Hormonen
Sonographie	inhomogenes, echonormales bis echoarmes Parenchym	diffus, echoarmes Parenchym
Farbdoppler-Sonographie	fokal oder diffus, gesteigerter Blutfluss	kein darstellbarer Blutfluss
Interleukin-6-Serumspiegel	normal/leicht erhöht (150–200 fmol/l)	stark erhöht (> 250 fmol/l)
Radiojod-Aufnahme	normal oder erhöht	erniedrigt oder supprimiert
Zytologie	uncharakteristisch	viel Kolloid, Histiozyten, Zell-Vakuolen
Therapie	Kaliumperchlorat und hochdosiert Thionamide	Glukokortikoide
Beendigung der Amiodarongabe	zwingend	nicht zwingend
Risiko bei späterer Jodexposition	Hyperthyreose	Hypothyreose

Abb. 5.17. Klinische und laborchemische Differenzierungsmerkmale der durch Amiodaron induzierten Hyperthyreosen (AIH) Typ I und Typ II (Heufelder et al. DÄ 99/96:13)

arrhythmischer Behandlung erfahren. Wesentliche Studien unter Einfluss von Amiodaron wurden dazu durchgeführt. Von Belang ist die 1990 publizierte BASIS-Studie (Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival; Abb. 5.19; Burkart et al. 1990). In dieser prospektiven randomisierten Studie an 312 Patienten zeigte sich, dass die Überlebenschance unter Amiodaron signifikant (p=0,048) größer als in der Kontrollgruppe war, wohingegen die Patienten mit individueller Behandlung nicht signifikant verschieden von der Amiodaron- und der Kontrollgruppe waren.

Von Wichtigkeit ist auch die Amiodaronstudie bei Postinfarktpatienten von Ceremuzynski et al. (1992), da die Therapie mit Amiodaron nur dann erfolgte, wenn β-Rezeptorenblocker nicht toleriert wurden oder kontraindiziert waren. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf die Gesamtmortalität, die Rate plötzlicher Todesfälle und die Rate kardialer Todesfälle (Tab. 5.18).

Obwohl die beiden Amiodaronstudien einen positiven Effekt angedeutet hatten, waren sie für eine klare Beweisführung zu klein. In 2 großen multizentrischen Studien, der EMIAT- und der CAMIAT-Studie, wurde daher der Frage nachgegangen, inwieweit asymptomatische Patienten mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod nach Herzinfarkt von einer prophylaktischen Amiodarontherapie profitieren können (Camm et al. 1997, Cairns et al. 1997).

Tab. 5.18. Amiodaron bei Postinfarktpatienten

Autoren oder Studie:	BASIS-Studie Burkart et al. 1990		Ceremuzynski et al. 1992	
Gruppe	Kontrollgruppe	Amiodaron	Kontrollgruppe	Amiodaron
Zahl der Patienten	114	98	308	305
Auswurffraktion	42±18%[a]	46±15%[a]	>40–59% <40–41%	>40–61% <40–39%
Verlauf (Monate)	12	12	20	20
Mortalität (%)	13,0	5,1[b]	10,7	6,9
Plötzlicher Tod (%)	8,8	4,0	6,5	3,3
Kardialer Tod (%)	–	–	10,7	6,22[b]

[a] Mittelwert ± Standardabweichung
[b] p<0,05

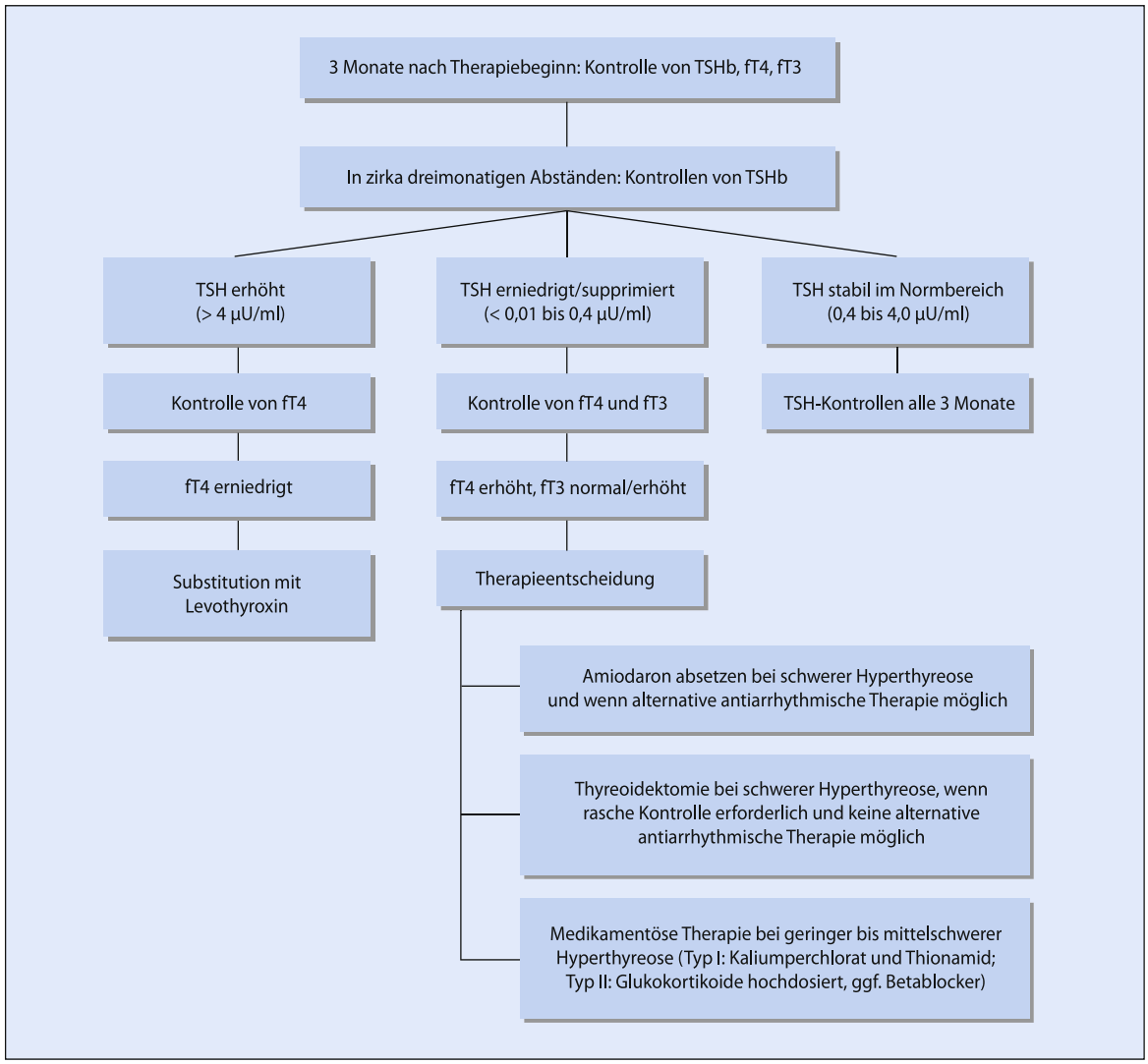


Abb. 5.18. Schilddrüsendiagnostik nach Einleitung einer Amiodarontherapie

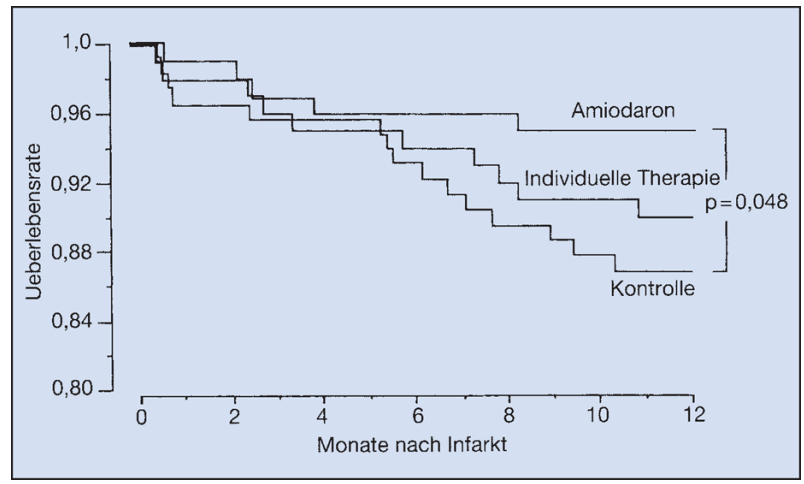


Abb. 5.19. Einfluss der antiarrhythmischen Therapie auf die Überlebensrate nach Myokardinfarkt, Resultate der BASIS-Studie. Während der einjährigen Beobachtungszeit zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate unter Amiodaron gegenüber der Kontrollgruppe, während die Resultate der Patienten mit individualisierter Behandlung (unterschiedliche Antiarrhythmika) dazwischen lagen. (Nach Burkart et al. 1990)

I. European Myocardial Infarct Amiodaron Trial (EMIAT). In EMIAT wurden von insgesamt 33 633 »gescreenten« Patienten schließlich 1486 Patienten zwischen 5 und 21 Tagen nach ihrem Herzinfarkt für eine Therapie mit Amiodaron oder Plazebo randomisiert zugeordnet (Camm et al. 1997). Wichtigstes Einschlusskriterium war eine verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion (<40%), die als Risikomarker für eine erhöhte Mortalität gilt (Übersicht 5.7). Die Patienten wurden doppelblind über 1–2 Jahre nach einer Aufsättigungsphase mit einer Tagesdosis von 800 mg Amiodaron mit 200 mg Verum oder Plazebo behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität; sekundäre Endpunkte waren die kardiale Mortalität, der arrhythmiebedingte Tod sowie ein kombinierter Endpunkt, zusammengesetzt aus arrhythmiebedingtem Tod und Kammerflimmern mit anschließender Reanimation. Die beiden Patientenkollektive mit je 743 Patienten waren bis auf einige wenige Imbalancen der klinischen Basischarakteristika hinsichtlich ihrer demographischen Daten und der meisten klinischen Parameter vergleichbar. In der Amiodarongruppe waren mehr Patienten, die bereits mehrere Myokardinfarkte überlebt hatten, mehr Patienten mit einer reduzierten Pumpfunktion <30% und mehr Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II und III.

Insgesamt verstarben 203 Patienten, 102 in der Amiodarongruppe und 101 im Plazeboarm. Die Zweijahresauswertung aller in die Studie aufgenommenen Patienten (»Intention-to-treat«-Analyse) ergab keinen signifikanten Unterschied für die Gesamtsterblichkeit (primärer Endpunkt). Auch bei der kardialen Mortalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (84 unter Amiodaron versus 88 in der Kontrollgruppe). Der Nutzen der Amiodaronbehandlung zeigte sich sehr deutlich bei den arrhythmiebedingten Todesfällen allein, beziehungsweise bei der Kombination Arrhythmietod/Reanimation: 33 Patienten unter Amiodaron vs. 50 unter Plazebo beziehungsweise 42 versus 61. Die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes wurde somit durch Amiodaron gegenüber Plazebo statistisch signifikant (p=0,052) um 35% herabgesetzt. Der positive Effekt von Amiodaron wurde in der Gesamtbilanz durch eine höhere Inzidenz anderer kardialer Todesfälle, z. B. höhere Reinfarktrate bei mit Amiodaron behandelten Patienten, ausgeglichen. Da bei relativ vielen Patienten die Studienmedikation vor Ablauf der geplanten 2 Jahre abgesetzt wurde (etwa 45% unter Verum und 20% unter Plazebo), wurde eine »Ontreatment«-Analyse durchgeführt, die dann zu einer hochsignifikanten (p=0,002) Reduktion arrhythmiebedingter Todesfälle von 50% unter der Therapie mit Amiodaron führte (Übersicht 5.7).

Übersicht 5.7. EMIAT: European Myocardial Infarct Amiodarone Trial. (Nach Camm et al. 1997)

- Studie: Plazebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie
  - Vergleich Low-dose-Amiodaron mit Plazebo
  - Follow-up 2 Jahre
- Patienten: 1486 Patienten
  - 5–21 Tage nach akutem Herzinfarkt
  - Mit eingeschränkter Ventrikelfunktion (EF <40%)
- Ergebnisse für Amiodaron
  - Signifikante Senkung von arrhythmiebedingten Todesfällen und reanimiertem Herzstillstand (p=0,049)
  - Senkung arrhythmiebedingter Todesfälle (p=0,052)
  - Kein Einfluss auf die Gesamtmortalität
  - Keine Proarrhythmien

II. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT). In CAMIAT wurden die Patienten zwischen dem 6. und 45. Tag nach Myokardinfarkt eingeschlossen (Cairns et al. 1997). Wichtigstes Einschlusskriterium waren häufige ventrikuläre Extrasystolen (>10/h) oder Salven (Übersicht 5.8). Im Durchschnitt lag die Zahl der Extrasystolen bei 100/h und die der Salven bei 1,3/h. Bei etwa 70% der Studienteilnehmer wurden mehr als 20 Extrasystolen/h dokumentiert. Von den insgesamt 1202 Patienten wurden 606 Patienten für Amiodaron und 506 Patienten für Plazebo randomisiert zugeordnet und doppelblind

Übersicht 5.8. CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial. (Nach Cairns et al. 1997)

- Studie: plazebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie
  - Vergleich Low-dose-Amiodaron mit Plazebo
  - Follow-up 2 Jahre
- Patienten
  - 1202 Patienten nach akutem Herzinfarkt
  - Mit gehäuften ventrikulären Extrasystolen (VES) oder Salven
- Ergebnisse für Amiodaron
  - 48% Senkung von arrhythmiebedingten Todesfällen und überlebtem Kammerflimmern (p=0,016)
  - 32% Senkung arrhythmiebedingter Todesfälle
  - 27% Senkung der kardialen Mortalität
  - 21% Senkung der Gesamtmortalität
  - 0% Proarrhythmien

über 2 Jahre behandelt. Nach einer 2-wöchigen Aufsättigungsphase mit im Mittel 770 mg Amiodaron/Tag wurde die Dosis zunächst auf 400 oder 300 mg/Tag bei höherem Alter oder einem Körpergewicht unter 55 kg reduziert. Danach war eine individuelle Anpassung der Studienmedikation erlaubt, wenn bei Langzeit-EKG-Kontrollen nach 4 oder 8 Monaten ein Rückgang der Ektopie beobachtet wurde. Kriterium war eine 80- bis 90%ige Reduktion der Extrasystolen, welches von 86% der Amiodaronpatienten erfüllt wurde. Im 2. Studienjahr lag die mittlere Tagesdosis für Amiodaron bei 200 mg und für Plazebo bei 300 mg.

Das Studienprotokoll sah primär eine On-treatment-Analyse vor, also nur die Auswertung von Patienten, die über 2 Jahre kontinuierlich ihre Studienmedikation eingenommen hatten (Cairns et al. 1977). Das waren 57,7% in der Amiodaron- und 71,5% in der Plazebogruppe.

Im Gegensatz zur EMIAT-Studie war der primäre Endpunkt in CAMIAT der kombinierte Endpunkt aus arrhythmiebedingtem Tod und Kammerflimmern mit Reanimation. Als sekundäre Endpunkte waren die kardiale Mortalität und die Gesamtmortalität definiert. Der primäre Endpunkt wurde statistisch signifikant (p=0,02) durch Amiodaron gegenüber Plazebo um 48,5% reduziert (von 6% in der Plazebo- auf 3,3% in der Amiodarongruppe). Bei der kardialen Mortalität und Gesamtmortalität ergab sich eine nichtsignifikante Reduktion um 27,4% und um 21,2% (◘ Übersicht 5.8). Die Analyse der Daten auf der Basis der gesamten Studienpopulation (Intention-to-treat-Analyse) bestätigte die Ergebnisse auf etwas niedrigerem Niveau.

Proarrhythmische Effekte, insbesondere das Auftreten von Torsade de pointes-Arrhythmien wurden weder in der EMIAT- noch in der CAMIAT-Studie beobachtet (Camm et al. 1997; Cairns et al. 1997). Schwerwiegende extrakardiale Nebenwirkungen wurden durch Amiodaron in plazebokontrollierten Studien nur selten dokumentiert. In EMIAT wurde im Vergleich zu anderen kontrollierten Studien eine ungewöhnlich hohe Rate pulmonaler Komplikationen festgestellt: Lungeninfiltrate 10% unter Amiodaron vs. 5% unter Plazebo (p=0,107); Lungenfibrose 3% unter Amiodaron vs. 1% unter Plazebo (p=0,624). Aufgrund von pulmonalen Komplikationen verstarben in der Plazebogruppe 2 und in der Amiodarongruppe 3 Patienten (Camm et al. 1997). Im Gegensatz zu EMIAT wurde in CAMIAT lediglich eine pulmonale Toxizität von 1% unter Amiodaron gegenüber 0% unter Plazebo beobachtet (Cairns et al. 1997). Die große Zahl der frühzeitigen Studienabbrüche ist in beiden Studien vorwiegend auf Veränderungen der Laborparameter, insbesondere von Schilddrüsenwerten und weniger auf manifeste Organstörungen, zurückzuführen. In CAMIAT führten in der Amiodarongruppe häufiger Hypothyreosen mit 3,5% im Vergleich zu Hyperthyreosen mit 0,5% zum vorzeitigen Therapieabbruch. Insgesamt betrug in der mit Amiodaron behandelten Patientengruppe die Rate extrakardialer Nebenwirkungen 26,1% im Vergleich zu 12,2% unter Plazebo.

Insgesamt hat sich die Gabe von Amiodaron weder in der Sekundär- noch in der Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes durchgesetzt; auf die entsprechenden Vergleichsstudien in diesem Bereich vornehmlich gegenüber der Therapie mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator wird in den Kapiteln 7.4.4 und 7.4.5 Stellung genommen. Die aktuellen Studien zur Behandlung des Vorhofflimmern werden im entsprechenden Kapitel (7.2.4) abgehandelt.

Sotalol (z. B. Sotalex)

Der β-Rezeptorenblocker Sotalol (Sotalex = d,l-Sotalol-Razemat) (◘ Tab. 5.19) besitzt – ebenso wie Amiodaron – sog. Klasse-III-Wirkungen (Vaughan-Williams 1970) im Sinne einer Repolarisationsverlängerung. Die wesentlichen Charakteristika dieser antiarrhythmischen Wirksubstanz sind in ◘ Tab. 5.19 wiedergegeben. Die Sotalolwirkungen auf Sinusknotenfunktion, Oberflächen-EKG und His-Bündel-Elektrogramm finden sich in ◘ Tab. 5.20 (Manz et al. 1985).

Sotalol weist eine klinisch relevante antiarrhythmische Potenz auf Kammer wie auch auf Vorhofebene auf (Senges et al. 1984; Nademanee et al. 1985; Manz et al. 1985; Borggrefe und Breithardt, 1985; Steinbeck et al. 1986b; Anderson et al. 1986), insbesondere auch bei der Suppression von ventrikulären Arrhythmien konnte es seine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Amiodaron beweisen (Wichter et al. 1992). Eine Beeinflussung der Defibrillationsschwelle eines implantierten Cardioverter-Defibrillator ließ sich nicht nachweisen (Hohnloser et al. 2006).

Ähnlich wie bereits beim Chinidin diskutiert (▶ Kap. 5.3.3, Abschn. »Chinidin«) ist der Gebrauch von Sotalol bei supraventrikulären wie auch ventrikulären Arrhythmien (Waldo et al. 1996) aufgrund des proarrhythmischen Potenzials in Westeuropa in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen, so hat Sotalol bei der Rhythmuskontrolle des Vorhofflim-

◘ **Tab. 5.19.** Übersicht Sotalol

Indikationen	Supraventrikuläre, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolie
Anwendung	Oral, i.v.
Therapeutischer Bereich (Plasmaspiegel)	1–3 µg/ml
Halbwertszeit	Circa 10 h
Elimination	Renal (60–90%)
Dosierung	20 mg i.v.; in 5 min, 2-mal 80–160 mg/Tag p.o.
Nebenwirkungen	Nausea, Schwindel, Diarrhö, Durchblutungsstörungen, Albträume, Hypotonie (kardial: Bradykardie!)

Tab. 5.20. Wirkung von Sotalol auf elektrophysiologische Parameter des Herzens

	Patienten (n)	Kontrolle	Sotalol	
Sinusfrequenz	19	92±15/min	75±9/min	p<0,01
Maximale Sinusknotenerholungszeit	15	961±187 ms	1127±175 ms	p<0,01
PQ-Intervall	19	0,13±0,02 s	0,15±0,02 s	p<0,01
QRS-Intervall	19	0,08±0,02 s	0,08±0,02 s	n. s.
QT-Intervall	19	0,34±0,03 s	0,38±0,03 s	p<0,01
QT_c-Intervall	19	0,41±0,04 s	0,42±0,03 s	n. s.

merns zunehmend den Rang eines Reserveantiarrhythmikums (▶ Kap. 7.2.4). An dieser Entwicklung hat auch das Ergebnis der SAFE-T-Studie nichts geändert, in der Sotalol eine gleichwertige Effizienz wie Amiodaron in Sinusrhythmuserhalt bei geringerer Kardioversionspotenz aufwies (Singh et al. 2005; Singh et al. 2009).

Kontraindikationen. Naturgemäß ist Sotalol, das eine leitungsverlängernde Wirkung besitzt, bei Syndromen mit verlängerter QT-Dauer kontraindiziert. Sotalol kann selbst eine QT-Verlängerung herbeiführen und die Auslösung von Torsade de pointes-Tachykardien provozieren.

Dofetilide (UK-68798)

Dofetilide (Abb. 5.20) wird den Klasse-III-Antiarrhythmika zugerechnet. Die Substanz gilt als hochselektiver Blocker des Kaliumeinwärtsstroms (»inward potassium current«) und scheint spezifisch die schnelle Komponente des »delayed rectifier current« (IKr) zu blockieren (▶ Kap. 2.4.3). Dofetilide bewirkt dementsprechend eine Zunahme der Aktionspotenzialdauer und eine konsekutive Verlängerung der myokardialen Refraktärzeit (»Repolarisationsverlängerer«). Erste Untersuchungen mit Dofetilide lassen eine präventive Wirkung der Substanz gegenüber ventrikulären Arrhythmien erkennen (Bashier et al. 1992). Eine Untersuchung mit Dofetilide i.v. weist auf die Effektivität des Arzneimittels bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern hin. Die besonderen elektrophysiologischen Eigenschaften (Refraktärzeitverlängerung ohne Leitungsverzögerung) lassen besonders an die Wirksamkeit bei Vorhofflattern denken.

In einer randomisierten multizentrischen Doppelblindstudie konnten Falk et al. (1997) an 91 Patienten (Vorhofflimmern, n=75; Vorhofflattern, n=16) die antiarrhythmische Wirkung von Dofetilide bei intravenöser Applikation nachweisen. Die Substanz zeigte in der Dosierung von 8 µg/kg KG eine Konversionsrate in Sinusrhythmus von 54% bei Vorhofflattern und von 14,5% bei Vorhofflimmern. Damit weist Dofetilide eine größere regularisierende Wirkung bei Vorhofflattern als bei Vorhofflimmern auf (Falk et al. 1997). In einer Untersuchung an 127 Patienten, die einer Katheterablation unterzogen wurden konnten Shamiss und Mitarbeiter dokumentieren, dass der Einsatz von Dofetilide periablativ sicher und effektiv war (Shamiss et al. 2009).

Dofetilide wird in den USA unter speziellen Auflagen klinisch eingesetzt; aufgrund des relevanten Proarrhythmierisikos ist es in Westeuropa nicht handelsüblich und wird hier voraussichtlich auch nicht in den klinischen Einsatz gelangen.

Azimilide

Diese Substanz wird ebenfalls den Klasse-III-Antiarrhythmika zugerechnet. Azimilide ist ein neuartiges Pharmakon (Abb. 5.21), das sowohl den schnellen wie den langsamen Kaliumkanal blockiert. Initiale Untersuchungen zur Suppression von Vorhofflimmern waren vielversprechend (Pritchett 2000), spätere Untersuchungen u. a. nach Kardioversion oder zur Sinusrhythmus-erhaltenden Therapie bei nicht-selektionierten Patienten zeigten geringere antiarrhythmische Effekte: So ergab sich bei persistierendem Vor-

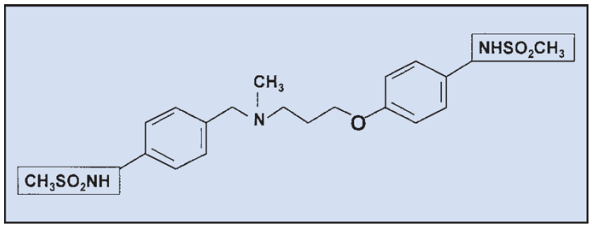


Abb. 5.20. Dofetilide (UK-68798)

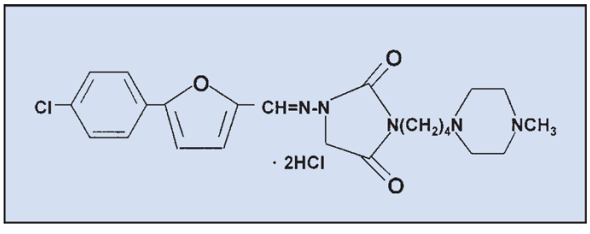


Abb. 5.21. Azimiide (NE-10064)

hofflimmern in der A-COMET I Studie (an 446 Patienten; Pritchett et al. 2006) und in der A-COMET II (an 658 Patienten; Lombardi et al. 2006) sowie bei paroxysmalem Vorhofflimmern (A-STAR-Studie, 220 Patienten, Kerr et al. 2006) kein relevanter Effekt der Substanz gegenüber Plazebo, es traten jedoch Proarrhythmien auf. Ein Einsatz dieser Substanz in der klinischen Praxis in Westeuropa wird voraussichtlich nicht zustande kommen.

Ibutilide

Ein weiteres Klasse-III-Antiarrhythmikum ist Ibutilide. Nach Untersuchungen von Kowey im Rahmen des »Post-CABG Atrial Fibrillation/Flutter Termination Trial« stellt stellt die intravenöse Gabe von Ibutilide ein effektives Therapeutikum zur Terminierung von postoperativem Vorhofflimmern und Vorhofflattern dar. Die Substanz scheint effektiver bei Vorhofflattern zu sein. Das Sicherheitsprofil gilt als akzeptabel (Giudici et al. 2008). Die Wirksamkeit nimmt mit steigender Dosierung zu (Kowey 1997). Die Kardioversionseffizienz dieser Substanz wird durch die begleitende Gabe von β-Rezeptorenblockern gesteigert (Fragakis et al. 2009).

5.3.8 Klasse-IV-Antiarrhythmika (Kalziumantagonisten)

Substanzen mit experimentell beobachteter kalziumantagonistischer Wirkung sind Verapamil, Gallopamil, ein Methoxyderivat des Verapamils, Nifedipin, Prenylamin, Fendilin, Diltiazem und viele Zweitanbieterpräparate.

Das klinische Wirkungsbild dieser Substanzen ist nicht einheitlich. Das Spektrum der Wirkungen, das bei den Einzelsubstanzen unterschiedlich ausgeprägt ist, ist in ◘ Übersicht 5.9 wiedergegeben.

Übersicht 5.9. Wirkungsspektrum der Kalziumantagonisten

- Senkung des myokardialen O_2-Verbrauchs
- Antianginöse Wirksamkeit
- Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes
- Senkung der Herzdruckarbeit
- Erhöhung des koronaren O_2-Angebots infolge Dilatation auch der epikardialen Koronararterien
- Prophylaxe von Koronarspasmen (Hemmung des transmembranären Kalziumioneninflux)
- Antiarrhythmische Wirkungen
- Prophylaxe von Koronarspasmen bei Kombination mit Herzglykosiden
- Senkung erhöhter Blutdruckwerte
- Reduktion der Nitratdosen

Antiarrhythmische Wirkungen und von daher auch klinisch-praktische Relevanz kommen v. a. dem Verapamil und dem Diltiazem zu. Nifedipin hat in vivo offenbar keine wesentlichen antiarrhythmischen Eigenschaften. Das pathophysiologische Konzept des Kalziumantagonismus auf Kanalebene ist in ▶ Kap. 2.4.2 geschildert.

Verapamil

Verapamil (z. B. Isoptin und viele Zweitanbieterpräparate) gilt als klassischer Kalziumantagonist. Die Substanz blockiert den transmembranären Kalziumeinstrom an der Myokardfaser und hemmt die Spontanentladung von Schrittmacherzellen. Durch Verapamil werden die Leitungseigenschaften am His-Purkinje-System nur geringfügig beeinflusst, im AV-Knotenbereich kommt es jedoch zu einer Leitungsverzögerung. Die depressorische Wirkung auf sinuatriale Strukturen ist geringer ausgeprägt (Seipel et al. 1973). Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom ist die depressorische Wirkung von Verapamil auf sinuatriale Strukturen etwa 4- bis 5-mal so stark wie bei Gesunden mit der Gefahr der Auslösung von Asystolie. Verapamil muss daher bei Sinusknotenkranken grundsätzlich als kontraindiziert gelten (Carrasco et al. 1978).

Indikation. Die Hauptindikation für Verapamil sind paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, ferner Vorhofflimmern und Vorhofflattern mit dem Ziel einer Verminderung der Ventrikelfrequenz (siehe auch ▶ Kap. 7.2.4 Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern). Die frequenzsenkende Wirkung erfolgt durch eine Blockierung im AV-Knoten. Neben der Frequenzsenkung ist bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Verapamil auch eine Tendenz der Regularisierung der RR-Abstände beschrieben worden, wobei das Auftreten von Ersatzrhythmen angenommen wird (Belz u. Bender 1974). Da eine Caliumüberladung eine wesentliche Rolle in der Ausbildung eines elektrischen Remodeling bei Vorhofflimmern spielt, wurde diese Substanzgruppe z. B. vor und nach Kardioversion zur Verminderung von Remodeling eingesetzt (Ohashi, N et al. 2004). Ein Einsatz in der klinischen Praxis zu diesem Zweck ist jedoch nicht etabliert.

Die Verhinderung von Remodeling stellt auch die wesentliche Triebfeder dar, neue kalziumantagonistisch wirksame Substanzen, wie z. B. das Efonidipine zu evaluieren (Ohashi 2009).

Applikation und Dosierung. Als Applikationsform ist die intravenöse Gabe von Verapamil zu bevorzugen (ggf. auch als Dauerinfusion), die insbesondere dann deutlich überlegen ist, wenn eine rasche Wirkung angestrebt wird: 1 Amp. = 5 mg (evtl. 2 Amp.) Isoptin i. v. (cave β-Rezeptorenblocker-Vorbehandlung). Die orale Gabe (z. B. 3-mal 80 bzw. 3-mal 120 mg Isoptin) ist wesentlich weniger wirksam.

Nach oraler Applikation wird Verapamil fast vollständig resorbiert. Wegen des ausgeprägten First-pass-Metabolismus in der Leber gelangen aber nur geringe Mengen in den systemischen Kreislauf. Die beim hepatischen Abbau entstehenden Metaboliten sind möglicherweise ihrerseits antiarrhythmisch wirksam.

Zur Prophylaxe supraventrikulärer Tachykardien ist die Retardform aufgrund der beschriebenen Pharmakokinetik nur in beschränktem Maß geeignet: 2- bis 3-mal 120 mg Isoptin retard/Tag p.o. Die Wirkungsdauer wird mit ca. 10 h angegeben. Vorzuziehen ist Verapamil 120 mg p. o. als Einzeldosis) in nicht retardierter Form.

Nebenwirkungen. Verapamil wirkt negativ-inotrop und führt zu einer peripheren Vasodilatation, die gelegentlich eine bedrohliche Blutdrucksenkung nach sich ziehen kann. Isoptin i. v. kann dementsprechend auch bei der akuten Hochdruckkrise erfolgreich eingesetzt werden. Die extrakardialen Nebenwirkungen von Verapamil resultieren z. T. aus der peripheren arteriellen Vasodilatation mit konsekutiver Hypotonie. Gastrointestinale Beschwerden (Obstipation) sind nicht allzu selten; dabei scheint eine Dosisabhängigkeit zu bestehen. Auch eine Verapamil-induzierte Gingivahyperplasie bei Kindern ist beschrieben worden (Mehta et al. 1992). Die toxischen kardialen Wirkungen bestehen in z. T. hochgradigen AV-Blockierungen, die die Gabe von Sympathomimetika notwendig machen.

Kontraindikationen. Als Kontraindikation für Verapamil gelten die manifesten Herzinsuffizienz, Schockzustände unterschiedlicher Genese und höhergradige AV-Blockierungen (Tab. 5.21). Auch eine Digoxin-Verapamil-Interaktion mit Erhöhung des Digoxinspiegels ist zu beachten.

Zwar muss die Kombination von Verapamil mit β-Rezeptorenblockern als grundsätzlich kontraindiziert gelten wegen der gemeinsamen suppressiven Eigenschaften auf den Sinusknoten und die AV-Überleitung; andererseits kann in Einzelfällen zur Senkung der Ventrikelfrequenz bei Patienten mit persistierendem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern der konstinuierte Einstieg unter entsprechenden Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden.

Tab. 5.21. Übersicht Verapamil (z. B. Isoptin und zahlreiche Zweitanbieterpräparate)

Anwendung	Oral, i. v.
Halbwertszeit	1,5–7 h
Elimination	Hepatisch, renal
Dosierung	0,1 mg/kg i. v. (langsame Injektion), 3- bis 4mal 80–120 mg/Tag p. o.
Extrakardiale Nebenwirkungen	Blutdruckabfall (i. v.), Obstipation
Kontraindikation	Sinusknotensyndrom, höhergradige AV-Blockierungen, Hypotonie, Kombination mit β-Rezeptorenblockern

Cordichin

Die Arzneimittelspezialität Cordichin ist die Kombination eines Kalziumantagonisten (Verapamil 80 mg) mit einem Antiarrhythmikum der Klasse IA (Chinidin 160 mg). Das Medikament kann als Reserveantiarrhythmikum nach Versagen der primär empfohlenen Substanzen bei Vorhofflimmern eingesetzt werden (▶ auch Kap. 7.2.4).

Der aktuelle klinisch-wissenschaftliche Erkenntnisstand dieser Substanz wird in ▶ Kap. 7.2.4 geschildert.

Zur Abwehr von Arzneimittelrisiken hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 21.6.1996 folgenden Bescheid erlassen:[1]

Anwendungsgebiete, Dosierungen und Hinweise zur Therapiekontrolle

- **Zur Kardioversion von Vorhofflimmern und -flattern, wenn eine Elektrokardioversion nicht anwendbar ist:**
  - Eine Kardioversion mit Cordichin darf nur stationär unter kontinuierlicher Monitorüberwachung durchgeführt werden. Die Monitorüberwachung ist mindestens 24 h nach Einstellung in den Sinusrhythmus bzw. – bei Abbruch der Anwendung von Cordichin – bis zum Unterschreiten der QTc-Zeit von 0,420 s durchzuführen.
  - Eine Kardioversion mit Cordichin darf nur durchgeführt werden, wenn der Serumkaliumwert nicht unter 4,5 mmol/l liegt.
  - Vor der medikamentösen Kardioversion sollte der QTc-Wert (gemittelt über 10 RR-Intervalle) unter 0,420 s liegen.
  - Eine Erhöhung der Tagesdosis über 3-mal 1 Filmtablette hinaus sollte jeweils erst nach Einstellung entsprechender Steady-state-Konzentrationen von Chinidin und Verapamil, d. h. in Abständen von 3 Tagen, um jeweils 1 Filmtablette erfolgen. Die maximale Tagesdosis beträgt 3-mal 2 Filmtabletten Cordichin.
  - Nach Einstellung des Sinusrhythmus ist die Behandlung mit Cordichin zu beenden oder, bei gegebener Notwendigkeit zur Rezidivprophylaxe, die Dosierung zu reduzieren (s. unten). Bei nicht erfolgter Konversion nach maximal 3 Behandlungstagen mit der höchsten Dosierung ist die Cordichinbehandlung zu beenden.

[1] Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (1996): Fixe Kombination Chinidin/Verapamil (Cordichin) Dtsch Ärztebl 93: A-2106–2108

- **Dazu werden folgende Hinweise gegeben:**
  - Eine Indikation zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus ist dann gegeben, wenn hierdurch eine Besserung schwerwiegender Symptome der Patienten und/oder eine Prävention von Thromboembolien erreicht werden soll.
  - Cordichin kann zur medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern und Vorhofflattern eingesetzt werden, wenn anstelle der Elektrokardioversion eine medikamentöse Konversion angezeigt ist (z. B. wenn der Patient die elektrische Konversion ablehnt).

- **Zur Rezidivprophylaxe von chronischem Vorhofflimmern nach erfolgreicher Konversion mittels Cordichin bei Patienten, bei denen die Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu einer Besserung schwerwiegender Symptome geführt hat:**
  - Zur Rezidivprophylaxe nach erfolgter Kardioversion sollte eine Tagesdosis von 2mal 1 Filmtablette in der Regel nicht überschritten werden, auch wenn für diese Dosierung der Wirksamkeitsnachweis durch validierte klinische Studien noch aussteht.
  - Zur Kontrolle der klinischen Wirksamkeit in der Indikation Rezidivprophylaxe sowie zur frühzeitigen Erkennung proarrhythmischer Nebenwirkungen sind in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen (12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG, ggf. Belastungs-EKG) durch einen Kardiologen bzw. kardiologisch erfahrenen Arzt durchzuführen.
  - **Dazu werden folgende Hinweise gegeben:**
    - Beim erstmaligen Auftreten von idiopathischem Vorhofflimmern sollte keine medikamentöse Prophylaxe verordnet, sondern der Spontanverlauf beobachtet werden. Eine Indikation zum Erhalt des Sinusrhythmus ist dann gegeben, wenn hierdurch eine Besserung schwerwiegender Symptome des Patienten und/oder eine Prävention von Thromboembolien erreicht werden soll.
- **Für beide Indikationen gelten die folgenden Hinweise auf Abbruchkriterien der Cordichingabe:**
  - Die Anwendung von Cordichin muss sofort abgebrochen werden, wenn eines der folgenden Ereignisse auftritt: Symptomatische Hypotonie, Bradykardie, Torsade de pointes-Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie (Salven > 10 Schläge), QTc > 0,550 s, Anstieg des QTc-Wertes um mehr als 30 % gegenüber dem Ausgangswert. Weiterhin ist insbesondere auf morphologische Veränderungen des ST-T-Komplexes und auf das Neuauftreten von U-Wellen bzw. eines T-Wellen-Alternans zu achten; ggf. ist die Medikation abzusetzen.

Weitere Änderungen des Zulassungsstatus

- Die absoluten **Gegenanzeigen** werden folgendermaßen ergänzt:
  - Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Vorhofthromben (frei flottierend bzw. nicht ausreichend organisiert), instabile Angina pectoris, Herzklappenfehler rheumatischer Genese, operationsbedürftige Vitien, Zustand nach kardiochirurgischem Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate, Vorhofflimmern bei Präexzitationssyndrom, idiopathisches QT-Syndrom, iatrogenes QT-Syndrom.
- Die Angaben zu den möglichen **Nebenwirkungen** werden folgendermaßen ergänzt:
  - Unter Cordichin kommt es zu einer individuell unterschiedlich ausgeprägten Verlängerung der QT-Zeit; damit eng verbunden ist das Risiko der Auslösung von Torsade de pointes-Tachyarrhythmien und Kammerflimmern.

Wichtig

Wichtige Hinweise für Ärzte zur Behandlung von Patienten, die derzeit auf eine Rezidivprophylaxe mit Cordichin eingestellt sind:

- Ein Umstellen oder Absetzen der Rezidivprophylaxe mit Cordichin bei Patienten, die im Sinusrhythmus eingestellt sind, wird generell nicht empfohlen.
- Falls die medizinischen Notwendigkeit für die Beendigung der Rezidivprophylaxe mit Cordichin gesehen wird, ist zu berücksichtigen, dass bei Vorhofflimmerrezidiven ein erhöhtes Embolierisiko bestehen kann bzw. bei Umstellung auf ein anderes Antiarrhythmikum infolge von Wechselwirkungen proarrhythmische Nebenwirkungen auftreten können.

Diltiazem

Diltiazemhydrochlorid wies in tierexperimentellen Untersuchungen eine Abnahme der spontanen Sinusfrequenz und der AV-Überleitung auf (Sato et al. 1971, Zipes u. Fisher 1974, Ono et al. 1977, Narimatsu u. Taira 1976, Kawai et al. 1981).

An ischämischen Purkinje-Fasern führt Diltiazem (3 µg/ml) zur Unterdrückung der abnormen Reizbildung über eine Suppression der Slow response-Aktionspotenziale (Naumann d'Alnoncourt et al. 1981).

Indikationen. Es wurde eine leitungsverzögernde Wirkung der Substanz im Bereich des AV-Knotens beschrieben, die sich bei Patienten mit supraventrikulären Tachykardien günstig auswirken soll (Kawai et al. 1981, Wakasa et al. 1979). Derzeit wird die Substanz im Rahmen der Frequenzkontrolle bei tachyarhythmischem Vorhofflimmern angewandt (▶ Kap. 7.2.4).

Die Kombination von Diltiazem mit β-Rezeptorenblockern kann wegen der suppressiven Eigenschaften auf Sinusknoten und AV-Überleitung nicht empfohlen werden (Manz et al. 1981).

Applikation und Dosierung. Die mittlere Dosierung von Diltiazem liegt bei 3mal 1 Tablette à 60 mg täglich bzw. 2-mal Dilzem ret. (à 90 mg). Diltiazem steht auch für die parenterale Diltiazem Anwendung zur Verfügung.

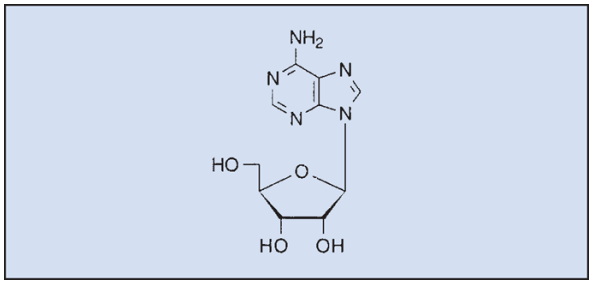
Nebenwirkungen. An Nebenwirkungen werden gelegentliche Ödembildung, Übelkeit, Müdigkeit und Schwindel angegeben. In sehr seltenen Fällen kann es zu einem Anstieg der Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, γ-GT und LDH) kommen. Insgesamt ist die Verträglichkeit von Diltiazem gut.

5.3.9 Adenosin

Adenosin ist erst seit 1994 zur Akutbehandlung paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien in Deutschland zugelassen. Als endogenes Nukleosid ist es in der Lage, einen kurzfristigen Block der AV-nodalen Überleitung zu verursachen. Die Terminierung einer supraventrikulären Tachykardie wurde erstmals 1933 beschrieben. In den letzten Jahren hat Adenosin große Verbreitung erfahren (Wilbur u. Marchlinski 1997); mittlerweile ist es das Mittel der 1. Wahl (nach dem Valsalva-Manöver und dem Carotis-Druckversuch) zur Terminierung hämodynamisch stabiler Tachykardien mit schmalem QRS-Komplex (▶ Kap. 8.2) (Strukturformel von Adenosin s. ◘ Abb. 5.22).

Elektrophysiologische Wirkungen

Sinusknoten. Adenosin verursacht eine vorübergehende Verlangsamung von Sinustachykardien.

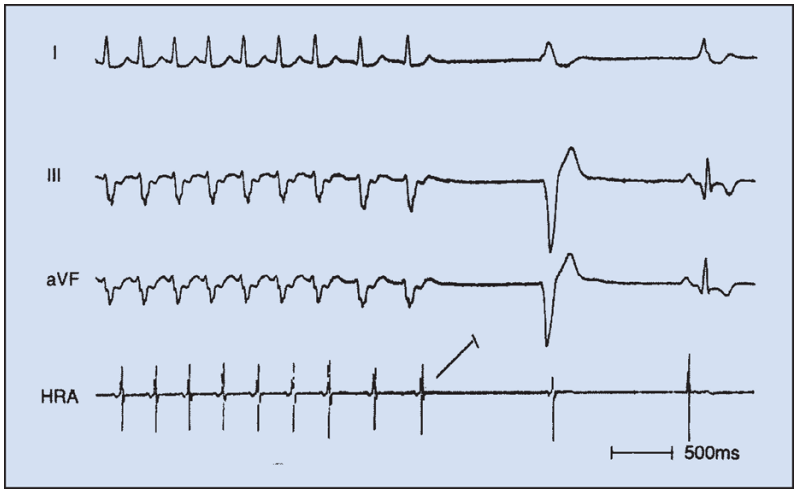


◘ **Abb. 5.22.** Adenosin

Vorhof. Adenosin hat keinen Effekt auf die Zykluslänge bei Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder intraatrialer Reentrytachykardie. Allerdings ist durch Adenosingabe auch ein Teil der ektopen atrialen Tachykardien zu terminieren, was die Aussagekraft bezüglich des Tachykardiemechanismus im Falle einer Terminierung begrenzt (Weber et al. 2009).

AV-Knoten. Adenosin ist fast immer effektiv in der Terminierung paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien, die den AV-Knoten in den Reentrykreis mit einbeziehen. Vorwiegend handelt es sich um AV-Knoten-Reentrytachykardien oder orthodrome bzw. antidrome Tachykardien infolge einer akzessorischen Leitungsbahn. Die Terminierungsrate durch Adenosin liegt in einer Größenordnung von 90–100% (DiMarco et al. 1990). Bei AV-Knoten-Tachykardien zeigt sich die Blockierung im Bereich der antegrad leitenden langsamen Leitungsbahn. Beim WPW-Syndrom wird die Blockierung im AV-Knoten erzielt, die akzessorische Leitungsbahn ist meist unbeeinflusst (◘ Abb. 5.23).

His-Purkinje-System und Ventrikel. Reproduzierbare Wirkungen des Adenosins auf das His-Purkinje-System bestehen nicht.



◘ **Abb. 5.23.** Terminierung einer supraventrikulären Tachykardie durch Adenosin. Dargestellt sind 3 Oberflächenableitungen: *I, III* und *aVF* sowie eine intrakardiale Registrierung des rechten Vorhofs (*HRA*). Eine orthodrome Reentrytachykardie beim WPW-Syndrom terminiert 20 s nach Injektion von 6 mg Adenosin durch Blockierung der antegraden, AV-nodalen Leitung (s. Markierung). Nach einem ventrikulären Ersatzschlag folgt Sinusrhythmus

Nahezu alle Formen ventrikulärer Tachykardien sind nicht Adenosin-sensitiv. Ausgenommen hiervon ist eine Form von Kammertachykardie, die auf dem Boden einer durch cAMP vermittelten, getriggerten Aktivität beruht (Lerman et al. 1986). Es handelt sich um eine durch Belastung oder Katecholamine ausgelöste Kammertachykardie, die im rechtsventrikulären Ausflusstrakt ihren Ursprung hat und überwiegend bei strukturell gesundem Herzen auftritt. Diese Kammertachykardie lässt sich reproduzierbar durch Adenosin terminieren.

Hämodynamik. Nach Bolusgabe von Adenosin zeigt sich eine biphasische Blutdruckkurve mit einem initialen Anstieg sowohl der systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks zum Zeitpunkt der AV-Knoten-Leitungsverlängerung (Biaggioni et al. 1987). Anschließend erfolgt eine Reduktion der Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der reflektorischen Sinustachykardie. Wie bei den elektrophysiologischen Effekten handelt es sich hierbei um sehr kurz andauernde (<1 min) Phänomene.

Applikation und Dosierung. Adenosin wirkt dosisabhängig; das Wirkungsmaximum tritt nach 10–30 s auf und hält aufgrund der ultrakurzen Halbwertszeit von 1,5 s nicht lange an. Daher ist eine rasche Injektion (innerhalb von 2 s) in eine möglichst große periphere Vene entscheidend für die Effektivität. Die Wirksamkeit auf paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien ist wie folgt: Nach einer Injektion von 3 mg terminieren ca. 35%, bei 6 mg 60–65%, bei 9 mg etwa 80% und bei 12 mg Adenosin i.v. etwa 90–95% der supraventrikulären Tachykardien (DiMarco et al. 1990). Eine <4h zurückliegende Koffeinaufnahme reduziert die Effizienz eines 6mg Adenosinbolus (Cabalarg et al. 2010).

Nebenwirkungen. Unerwünschte Wirkungen einer Adenosinbolusinjektion betreffen Symptome wie Dyspnoe, Flush, thorakales Oppressionsgefühl, Kopfschmerzen, Husten und selten Übelkeit. Die Nebenwirkungen sind intraindividuell dosisabhängig, variieren jedoch von Fall zu Fall in hohem Maße. Alle Wirkungen sind aufgrund der kurzen Halbwertszeit im Durchschnitt nach 5–20 s abgeklungen. Unmittelbare kardiale Nebenwirkungen lassen sich aus den elektrophysiologischen Wirkungsmechanismen ableiten: Neben den zu erwartenden Sinusbradykardien und kurzfristigen AV-Blockierungen kann es in Einzelfällen zu Vorhofflimmern kommen. Bei zusätzlichem Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn mit kurzer Refraktärzeit kann dies zu einer bedrohlichen Tachysystolie führen, wie wir in einer eigenen Beobachtung aufzeigen konnten (Tebbenjohanns et al. 1995; Copetti et al. 2005 ◘ Übersicht 5.10).

Übersicht 5.10. Adenosin bei supraventrikulären Tachykardien (SVT)

- Wirkung: Adenosin entfaltet bei sehr rascher i.v. Injektion am Herzen einen kurzfristigen totalen AV-Block, der aufgrund der ultrakurzen HWZ (1,5 s) unproblematisch ist
- Indikation: AV-Knoten-Reentrytachykardien und WPW-Tachykardien, da diese den AV-Knoten in den Tachykardiekreis einbeziehen
- Kontraindikation: Asthma bronchiale
- Nebenwirkungen: Wärmegefühl, selten thorakaler Druck (für Sekunden), selten Vorhofflimmern (cave: bei WPW-Syndrom nicht unproblematisch, daher Defibrillationsmöglichkeit vorhalten)
- Dosierung: rasche Bolusinjektion 6 mg (1 Amp) i.v. gefolgt von 5 ml NaCl
- Wirkungseintritt: nach 15–30 s

Cave: Aufgrund einer messbaren Bronchokonstriktion nach Adenosin stellt Asthma bronchiale eine Kontraindikation dar. Bei akutem Infarkt, Sick-sinus-Syndrom, dekompensierer Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und vorbestehender QT-Verlängerung ist besondere Sorgfalt geboten. Verapamil, Diltiazem, Glykoside, Benzodiazepine und Dipyridamol können die Wirkung von Adenosin verstärken (Harvey et al. 2007). Aminophyllin ist ein potenzieller Antagonist.

Indikationen. Adenosin ist effektiv in der Therapie paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien, vorwiegend bei AV-Knoten-Reentrytachykardien und atrioventrikulären Reentrytachykardien bei Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn. Im Vergleich zu Verapamil zeigen sich eine etwas höhere Erfolgsrate sowie eine geringe Rate von Nebenwirkungen. Vorteile des Adenosins liegen in dem schnelleren Wirkungseintritt (<30 s, gegenüber 1–2 min bei Verapamil), der kurzen Halbwertszeit und der nur kurzen Nebenwirkungen und Bradyarrhythmien. Vergleichsweise nachteilig ist die häufigere Rate an Reinitiierungen der Tachykardien aufgrund der Halbwertszeit sowie der vermehrt registrierten supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen nach initialer Terminierung. In einer retrospektiven Analyse über 454 notfallmäßig mit Adenosin behandelten Patienten konnten Riccardi und Mitarbeiter neben einer Tachykardieterminierungsrate von 89% ein günstiges Sicherheitsprofil dokumentieren: Nur bei einem Patienten kam es zu Vorhofflattern mit vorübergehender 1:1-Leitung (Riccardi et al. 2008).

Diagnostik und Therapiekontrolle bei supraventrikulären Tachykardien. Adenosin kann zur Differenzialdiagnose bei

supraventrikulären Tachykardien beitragen: durch einen kurzfristigen AV-nodalen Block können die zugrundeliegenden Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern, ektope atriale Tachykardien oder atriale Reentrytachykardien, demaskiert werden (DiMarco et al. 1990). Adenosin erlaubt weiterhin eine Differenzierung zwischen supraventrikulären Tachykardien mit Faszikelblock und ventrikulären Tachykardien (Griffith et al. 1988, Marill et al. 2009).

5.3.10 Magnesium

Magnesium in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen

Eine intravenöse Magnesiumapplikation hat ganz unterschiedliche elektrophysiologische Effekte, so wird u. a. die Sinusknotenerholungszeit verlängert, abnorme myokardiale Automatie unterdrückt sowie die AV-Nodale und His-Purkinje Leitungskapazität reduziert. Die i.v. Magnesiumgabe kommt daher bei vielen unterschiedlichen Arythmien klinisch zum Einsatz obwohl adäquate Studien zur sicheren Standortbestimmung des Medikamentes bisher fehlen.

Die unzureichende Differenzierung zwischen Substitutionsbehandlung bei Mangelzuständen und Magnesiumeffekten bei Arrhythmien anderer Genese (z. B. Digitalisintoxikation), zwischen oraler Magnesiumsubstitution, die allenfalls hochnormale Serumspiegel erreicht, und intravenöser, hochdosierter Magnesiuminfusion hat zur Unschärfe bei der Indikationsstellung einer Magnesiumtherapie beigetragen. Als gesicherte und akzeptierte Indikation zur intravenösen Magnesiumgabe gilt die multifokale atriale Tachykardie und die Torsade de pointes-Tachykardie bei langem QT-Syndrom. Die zeitweise propagierte i.v. Gabe von Magnesium bei akutem Herzinfarkt kann demgegenüber nicht empfohlen werden. So scheint sich hier der günstige Effekt auf ventrikuläre Tachyarrhythmien durch das vermehrte Auftreten von Magnesiumnebenwirkungen wie Hypotension und Bradykardie aufzuheben (Li et al. 2007).

Physiologie

Magnesiumionen sind im Körper ähnlich verteilt wie Kaliumionen. So findet sich nur rund 1% des Gesamtmagnesiumbestandes im Plasma; dort ist es zu etwa 55% an Albumin gebunden. Der Normbereich im Plasma beträgt 0,7–1,1 mmol/l. Der größte Magnesiumspeicher ist das Knochengewebe mit 60% des Gesamtkörpermagnesiums (21–28 g); 35% der Magnesiumionen sind in der Skelettmuskulatur zu finden (Altura u. Altura 1984).

Indikationen bei supraventrikulärer Tachykardie

Multifokale atriale Tachykardie. Diese atriale Tachyarrhythmie ist charakterisiert durch eine Frequenz >100/min, mindestens 3 unterschiedliche P-Konfigurationen sowie wechselnde PP- und PQ-Intervalle. Als Pathomechanismus wird eine abnorme Automatie angenommen, die durch Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp beeinflusst werden kann (Levine et al. 1985). Durch hochdosierte Therapie mit Magnesium (2 g Magnesiumsulfat als Bolus, anschließend rund 10 g als Infusion über 5 h) kann ebenso wie mit Verapamil diese atriale Tachykardie bei der Mehrzahl der Patienten beendet werden. Diese Wirkung dürfte auf den kalziumblockierenden Effekt der Magnesiuminjektion zurückzuführen sein.

Paroxysmales Vorhofflimmern. Bei etwa 20% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern besteht angeblich eine Hypomagnesiämie, so dass ein Magnesiummangel für die Entstehung und das Auftreten der Paroxysmen mit in Betracht gezogen werden sollte. Systematische Untersuchungen zur Prävention oder Konversion von Vorhofflimmern liegen nicht vor. DeCarlo et al. (1986) fanden jedoch eine niedrigere Ansprechrate von Digoxin zur Konversion von Vorhofflimmern bei Patienten mit Magnesiummangel. Unseres Erachtens sollten bei Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern ggf. Messungen des Kalium- und Magnesiumspiegels vorgenommen und diese Elektrolyte entsprechend substituiert werden.

Indikationen bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen

Torsade de pointes-Tachykardien. Als Torsade de pointes wird eine besondere Form der Kammertachykardie bezeichnet. Es handelt sich um eine bedrohliche Rhythmusstörung mit undulierenden Kammerausschlägen in der QRS-Achse, die als spezielle Form des Kammerflatterns angesehen werden kann. Gemeinhin wird diese Rhythmusstörung durch eine spät einfallende ventrikuläre Extrasystole ausgelöst und auch ebenso terminiert. Andererseits kann die Kammertachykardie auch in Kammerflimmen übergehen. Durch intrakardiale Stimulation ist es bei entsprechenden Patienten gelegentlich möglich, Torsade de pointes-Tachykardien zu provozieren. Torsade de pointes-Tachykardien werden v. a. unter antiarrhythmischer Therapie zusammen mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) angetroffen. Mittel der Wahl bei den Arrhythmien ist die hochdosierte, parenterale Magnesiumapplikation, die zur Unterbrechung der Arrhythmie und zur anschließenden Stabilisierung des Sinusrhythmus beiträgt (◘ Abb. 5.24; Manz et al. 1990, Tzivoni et al. 1988, Manz u. Lüderitz 1992).

Magnesium i.v. gilt bei Torsade de pointes-Tachykardien heute als Akuttherapeutikum der Wahl (Lüderitz 1993; Gupta et al. 2007).

Tzivoni et al. (1984, 1988) berichteten über die erste erfolgreiche Behandlung von Torsade de pointes-Tachykardien mit Magnesium. Magnesiumsulfat wurde als Bolus

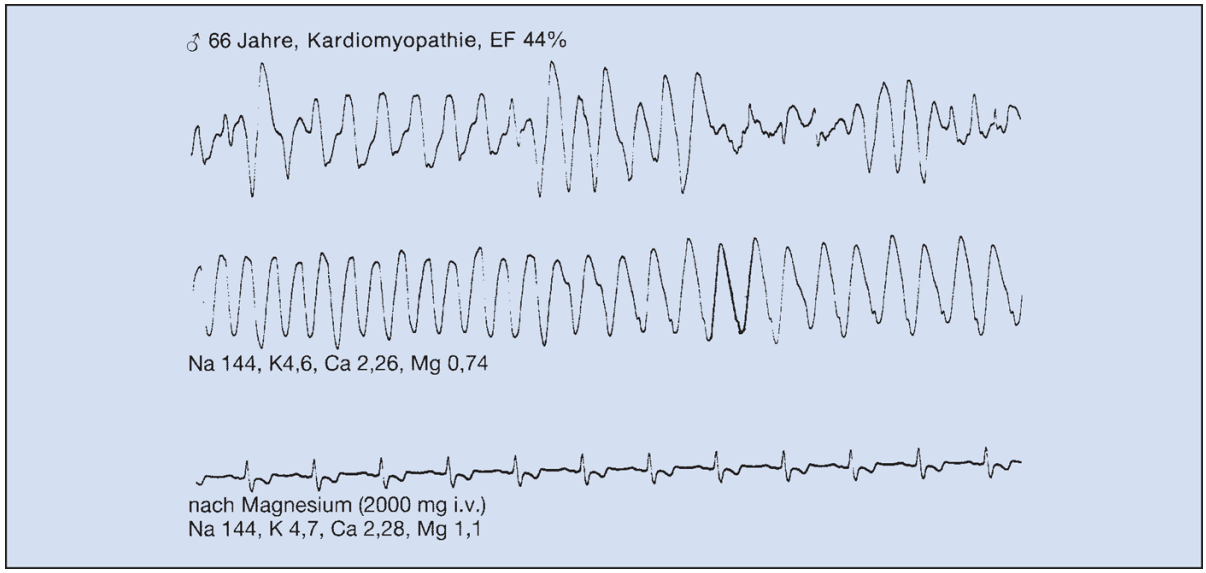


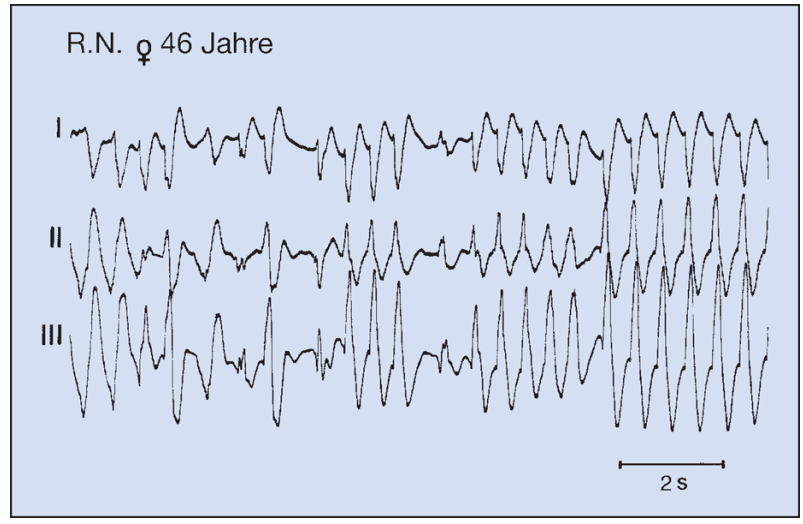
Abb. 5.24. Einkanalregistrierung einer ventrikulären Tachykardie mit teils Torsade de pointes-artigen (*1. Zeile*), teils monomorphen Anteilen (*2. Zeile*) bei einem Patienten mit dilativer Kardiomyopathie. Die Serumelektrolyte sind im Normbereich. Die parenterale Applikation von 2000 mg Magnesiumglutamat führt zur Unterbrechung der ventrikulären Tachyarrhythmie (*3. Zeile*), so dass sich ein stabiler Sinusrhythmus einstellen kann

von 2 g innerhalb von 1–2 min appliziert; daran wurde eine Dauerinfusion von Magnesiumsulfat (3–20 mg/min) angeschlossen. Das QT-Intervall der Patienten war pathologisch verlängert (0,54–0,72 s). Die Magnesiuminjektion von 2 g führte bei 9 Patienten sofort zur Suppression der ventrikulären Tachyarrhythmie, bei den übrigen 3 Patienten war nach 5–15 min ein zweiter Magnesiumbolus erforderlich. Nebenwirkungen der Magnesiumtherapie wurden nicht beobachtet. Bei einer Vergleichsgruppe von Patienten mit polymorphe ventrikulärer Tachykardie und normalem QT-Intervall war hingegen kein günstiger Effekt der Magnesiuminjektionen zu verzeichnen.

Magnesium kann auch zur Behandlung arrhythmogener Wirkungen von Antiarrhythmika erfolgreich eingesetzt werden (Ben-David u. Zipes 1993).

Wir beobachteten eine 46-jährige Patientin mit Zustand nach Mitral- und Aortenklappenersatz, die unter einem medikamentösen Konversionsversuch mit Flecainid in therapeutischer Dosierung wegen Vorhofflimmerns ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern entwickelte (Abb. 5.25). Während des gesamten Beobachtungszeitraums lagen die Plasmaflecainidspiegel im Normbereich. Eine Unterbrechung der ventrikulären Tachykardien konnte durch zweimalige i.v. Bolusgabe von jeweils 1000 mg Mag-

Abb. 5.25. Polymorphe ventrikuläre Tachykardie vom extrasystolischen Typ mit Kammerfrequenz von 200/min unter Flecainidtherapie



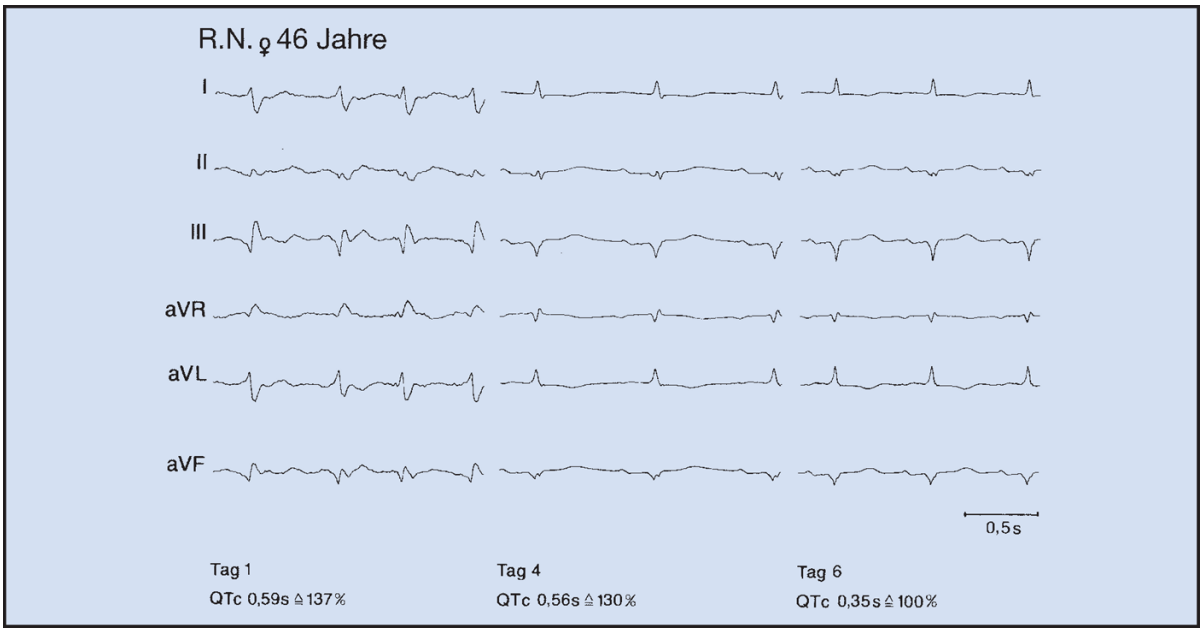


Abb. 5.26. Tag 1: EKG bei Aufnahme nach elektrischer Kardioversion der in Abb. 5.25 wiedergegebenen Kammertachykardie mit einer Tachyarrhythmia absoluta. Kammerfrequenzen von 100–135/min. Deutlich verlängerte QTc-Dauer mit 137%. Unter Perfusortherapie mit Magnesiumglutamat Sinusrhythmus mit Frequenzen von 75–95/min und allmähliche Reduktion der QTc-Dauer (Tag 4 und 6)

nesiumglutamat erzielt werden. Durch anschließende Perfusortherapie mit 4 mg Magnesiumglutamat pro Minute wurde eine bleibende Suppression der ventrikulären Rhythmusstörungen erreicht (Abb. 5.26; Mletzko et al. 1989).

Ventrikuläre Tachykardien. Durch Magnesium lassen sich ventrikuläre Tachykardien in etwa 30% der Fälle beeinflussen (Manz et al. 1994). In einer Studie wurden bei persistierender ventrikulärer Tachykardie die elektrophysiologischen und hämodynamischen Parameter unter intravenöser Magnesiumapplikation bestimmt (Manz et al. 1992). 45 Patienten wiesen eine monomorphe Kammertachykardie auf, 4 Patienten hatten eine Torsade de pointes-Tachykardie. Als Grunderkrankung bestand bei 38 Patienten eine koronare Herzkrankheit, bei 7 Patienten eine dilatative Kardiomyopathie und bei 3 Patienten ein Klappenvitium. Bei einem Patienten lag eine primäre Arrhythmie vor. Die linksventrikuläre Auswurffraktion lag bei 36±9%. Die Spitzentorsaden konnten in allen 4 Fällen unterbrochen werden. Unter den verbliebenen 45 Patienten ließen sich die monomorphen Kammertachykardien durch Magnesium in 13 Fällen beenden. Die Ergebnisse zeigen, dass durch Magnesium (i.v.) monomorphe ventrikuläre Tachykardien in einem Teil der Fälle terminiert werden können. Aufgrund der niedrigen Terminierungsrate kommt die alleinige Magnesiumgabe bei monomorpher Kammertachykardie nicht mehr zum Einsatz sondern es wird allenfalls als zusätzliche Substanz zur Gabe von z. B. Amiodaron oder Lidocain eingesetzt.

Wichtig

Als Fazit ist festzuhalten, dass Magnesium (i.v.) bei definierten Herzrhythmusstörungen auch unabhängig vom Serummagnesiumspiegel erfolgreich eingesetzt werden kann. Magnesium ist das Mittel der Wahl zur Behandlung von Torsade de pointes-Tachykardien bei langem QT-Syndrom. Durch Magnesium wird die Entstehung von Arrhythmien auf der Grundlage früher oder später Nachpotenziale therapeutisch beeinflusst.

Indikationen. Die Indikation für Magnesium ist bei folgenden Arrhythmien gegeben:

- Torsade de pointes-Tachykardien
- Digitalisinduzierte Herzrhythmusstörungen
- Multifokale atriale Tachykardien

Die Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Magnesiumtherapie sind in Übersicht 5.11 und 5.12 wiedergegeben.

Übersicht 5.11. Kontraindikationen der Magnesiumtherapie

- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Ca-Mg-Ammoniumphosphat-Steindiathese
- Ausgeprägte Bradykardie
- Myasthenia gravis
- AV-Blockierungen

Übersicht 5.13. Nebenwirkungen der Magnesiumtherapie

- Diarrhö
- Bradykardie
- AV-Leitungsstörungen
- periphere Gefäßerweiterungen (Flush)
- Blutdrucksenkung

Während die Effektivität von hochdosiertem, intravenös appliziertem Magnesium gegenüber bestimmten Arrhythmien erwiesen ist, muss die Wirksamkeit einer prophylaktischen oralen Magnesiumtherapie als antiarrhythmische Maßnahme als noch ungesichert gelten.

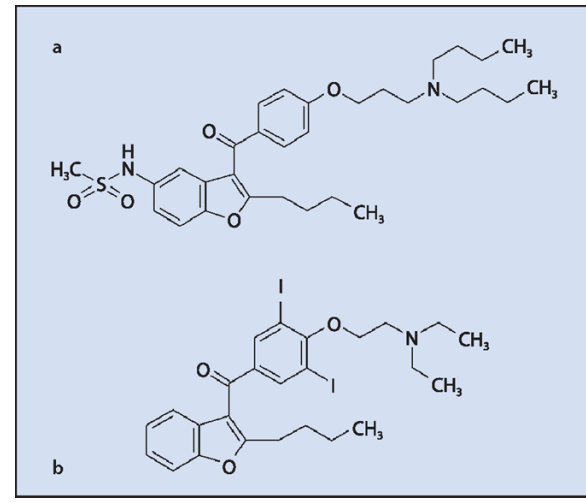
Der Einsatz von Magnesium beim **akuten Myokardinfarkt** wird kontrovers diskutiert. In mehreren (meist kleineren) Studien hatte sich ein günstiger Effekt der intravenösen Magnesiumtherapie auf die Sterblichkeit von Patienten mit akutem Myokardinfarkt abgezeichnet (Woods et al. 1992). Zu gegensinnigen Resultaten gelangte die ISIS-4-(International Study of Infarct Survival-)Studie. Bei 58.000 Infarktpatienten führte Magnesium zu keinem Überlebensvorteil (ISIS Collaborative Group 1993). Es besteht von daher keine Empfehlung zur Gabe von Magnesium beim akuten Herzinfarkt.

5.3.11 Dronedaron

Dronedaron (SR 33589) ist ein Benzofuranderivat (Strukturformel N,N-dibutyl-3-[4-(2-butyl-5-methylsulphonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phenoxy]propylamin; ◘ Abb. 5.27). Die Substanz ist zwar strukturell mit Amiodaron verwandt, hat aber keine Jodkomponente, ist weniger lipophil und besitzt eine sehr viel kürzere Halbwertszeit als Amiodaron.

Pharmakokinetik. Dronedaron wird bei oraler Gabe zu 100% resorbiert, unterliegt aber einem intensiven First-pass-Metabolismus über das hepatische Cytochrom-3A4-System. Die resultierende Bioverfügbarkeit liegt bei 15%. Unter zweimal täglicher Dosierung stellt sich das Fließgleichgewicht (»steady state«) bereits nach 5–7 Tagen ein (Naccarelli et al. 2003) und damit viel rascher als bei Amiodaron (1–3 Wochen). Bei gleichzeitiger Aufnahme von Nahrung steigen die Serumspiegel um das 2- bis 3-fache an (Zareba 2006). Alter oder Geschlecht haben dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 h (Naccarelli et al. 2003).

Die gleichzeitige Gabe von Metoprolol erhöht dessen Bioverfügbarkeit bei hoher CYP-2D6-Aktivität (extensive Metabolisierer) und führt in Tierexperimenten zudem zu einem verstärkten negativ inotropen Effekt von Dronedaron (Damy et al. 2004, Kowey 2004). Allerdings waren diese Effekte unter der Dosierung von 800 mg/Tag Dronedaron nur mäßig ausgeprägt. Auch eine Interaktion mit Simvastatin, das über das Cytochrom 3A4 metabolisiert wird, wurde dokumentiert. Diese Interaktion wird bei Amiodaron mit dem Auftreten von Rhabdomyolysen in Verbindung gebracht; allerdings wurde diese Nebenwirkung unter Dronedaron bislang nicht beobachtet.



◘ **Abb. 5.27a, b.** Strukturformel von Dronedaron (**a**) und Amiodaron (**b**). Dronedaron enthält kein Jod mehr. Eine Methansulfonylgruppe ist an die Benzofuranstruktur angehängt

Elektrophysiologische Wirkungen

◘ Tab. 5.22 und 5.23 fassen die vorliegenden elektrophysiologischen Befunde in verschiedenen experimentellen Modellen zusammen. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass sich Unterschiede in der zellulären Elektrophysiologie in verschiedenen Spezies finden. Zusammenfassend zeigt sich, dass Dronedaron in vitro elektrophysiologisch multiple Effekte auf die verschiedenen Ionenkanäle hat, und somit antiarrhythmische Charakteristika aller 4 Vaughan-Williams-Klassen aufweist (Zareba 2006, Doggrell u. Hancox 2004, Kalhofer et al. 2005). So blockiert es Natriumkanäle bei höherer Stimulationsfrequenz (Lalevee et al. 2003), verlängert das kardiale Aktionspotenzial and hat Eigenschaften eines Kalziumkanalblockers. Außerdem zeigt Dronedaron nicht-kompetitive antiadrenerge Eigenschaften (Hodeige et al. 1995).

Klinisches Studienprogramm

Dronedaron wurde in klinischen Studien auf seine Wirkung zur Rhythmus- und zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern untersucht (◘ Tab. 5.24).

Tab. 5.22. Elektropharmakologische Studien mit Dronedaron

Autor (Jahr)	Modell	Effekte	Anmerkungen
Aimond et al. 2000	Ventrikuläre Myozyten (gesunde Ratte und Ratte nach Myokardinfarkt)	Signifikante Hemmung des repolarisierenden Kaliumstroms I_{Kr} und damit Verlängerung des AP (jedoch kaum bei bereits verlängertem AP nach Infarkt) Leichte Erhöhung der I_{to}	Unterschiede des ventrikulären Aktionspotenzials bei der Ratte zum Menschen sind zu beachten (z. B. fehlende Plateauphase, komplexe Zusammensetzung der Kaliumströme)
Varro et al. 2001	Purkinje-Fasern, Papillarmuskel, ventrikuläre Myozyten (gesunde Hunde; Mikroelektroden und »Patch-clamp«-Technik)	Hemmung von $I_{Ca,L}$ Hemmung von I_{Kr} Kein signifikanter Effekt auf I_{K-I}, I_{KS}, I_{to}	Modell näher am Menschen (im Vergleich z. B. zu Ratte) Effekt von Klasse-IV-Antiarrhythmika Effekt von Klasse III-Antiarrhythmika Insgesamt Akuteffekte ähnlich Amiodaron
Gautier et al. 2003	Ventrikuläre Myozyten, Papillarmuskelgewebe (Meerschweinchen, u. a. »Patch-clamp«-Technik)	Hemmung von I_{Ks} Hemmung von von $I_{Ca,L}$ (belastungs- und frequenzabhängig) Hemmung von I_{K-I}	Unterschied zu o. g. Daten am Hund Meerschweinchenmoyzyten haben keine I_{To}-Strömung
Thomas et al. 2003	Heterologes Expressionssystem (Xenopus-Oozyten; Mensch)	Hemmung des Kaliumstroms von HERG-exprimierenden Oozyten (entsprechend I_{Kr}) Geringere Effekte auf KvLQT1/minK exprimierende Zellen (entsprechend I_{Ks})	Nach Ansicht der Autoren stellen diese Effekte die molekulare Basis für die Klasse-III-Wirkung von Dronedaron dar
Lalevee et al. 2003	Vorhofmyozyten (Mensch)	Signifikant stärkere Hemmung des Natriumstroms (I_{Na}) im Vergleich zu Amiodaron	Akuter Klasse-I-Effekt
Pitt et al. 2003	Kardiale Myozyten (Kaninchen)	Bei chronischer Gabe: Keine Hemmung auf Na^+/K^+-Pumpe	Im Gegensatz zu Amiodaron in diesem Versuch
Sun et al. 2002	Vorhofgewebe (Kaninchen)	Bei akuter Gabe: Verkürzung des AP Bei chronischer Gabe (4 Wochen): Verlängerung des AP	Gleiche Effekte bei Dronedaron und Amiodaron
Altomare et al. 2000	Isolierte Zellen vom AV-Knoten (Kaninchen)	Hemmung des $I_{K\text{-}Ach}$-Kanals	Effekt entweder durch Unterbrechung der G-Protein-vermittelten Aktivierung oder durch direkte Hemmung des Kanalproteins
Guillemare et al. 2000	Isolierte Vorhofzellen (Meerschweinchen, »Patch-clamp«-Technik)	Dronedaron hemmt den $I_{K\text{-}Ach}$-Kanal ca. 100-mal stärker als Amiodaron	
Gautier et al. 2003	Ventrikuläre Myozyten, Papillarmuskelgewebe (Meerschweinchen, u. a. »Patch-clamp«-Technik)	Hemmung von I_{Ks} Hemmung von von $I_{Ca,L}$ (belastungs- und frequenzabhängig) Hemmung von I_{K-I}	Unterschied zu o. g. Daten am Hund Meerschweinchenmoyzyten haben keine I_{To}-Strömung

Ach Acetylcholin, *AP* Aktionspotenzial, *I* Ionenströme, *K* Kalium, *CaL* Kalzium vom L-Typ, *Na* Natrium, *to* vorübergehende Auswärtsströmung

DAFNE-Dosisfindungsstudie. Die DAFNE-Studie (»Dronedarone Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion«) war die erste randomisierte klinische Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dronedaron (Touboul et al. 2003). In dieser doppelblinden Dosisfindungsstudie bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach pharmakologischer bzw. elektrischer Kardioversion verlängerte Dronedaron in einer Dosierung von 800 mg/Tag im Vergleich mit Plazebo signifikant die Zeit bis zum erstmaligen Wiederauftreten von Vorhofflimmern (im Median von 5,3 auf 60 Tage). Nach 6-monatiger Studiendauer waren 35% der Patienten noch im Sinusrhythmus verglichen mit nur 10% der Patienten, die in die Plazebogruppe randomisiert worden waren. Zumindest zum Teil kann dieser Befund auch durch das intensivierte Patientenmonitoring mit transtelefonischen EKG-Übertra-

Tab. 5.23. In-vivo-Pharmakologie: antiarrhythmische Effekte von Dronedaron im Tiermodell

Autor (Jahr)	Modell	Dosierung	Effekte
Manning et al. 1995	Gesunde anästhesierte Hunde mit Elektroden im rechten Vorhof und Ventrikel	1/2,5/5 mg/kg i.v. (Akutgabe)	Verlängerung des Sinuszyklus, und Reduktion der Herzfrequenz um 21% Verlängerung der Wenckebach-Zykluslänge um 44% durch verstärkte Stimulation des AV-Knotens Verlängerung des Vorhof-His-Intervalls um 24% Kein Effekt auf das His-Ventrikel-Intervall im EKG, Verlängerung des PQ-Intervalls um 18%, aber kein Effekt auf den QRS-Komplex. Verlängerung des QT-Invervalls um 9%
Manning et al. 1995	Modell von ischämischen bzw. reperfusionsinduzierten Arrhythmien (Ratte)	3–10 mg/kg i.v. 1–10 mg/kg 10–30 mg/kg	Verminderung von Kammerflimmern (»ventricular fibrillation«) von 80% auf 30% Verminderte Mortalität unter der 10 mg/kg Dosierung In einer separaten Versuchsreihe, verminderte Mortalität (von 90 auf 20%) unter der 1 mg/kg Dosierung. Unter 3 mg/kg und 10 mg/kg komplette Verhinderung von Kammerflimmern und Mortalität während Ischämie und Reperfusion In der Dosierung von 10 mg/kg Auftreten eines AV-Blocks bei 20% der Tiere Verminderung der Mortalität in der Dosierung von 10 mg/kg Effekt auf Herzfrequenz nicht in der 10 mg/kg, aber in der Dosierung von 30 mg/kg
Sun et al. 1999	Gewebe von Papillarmuskel, AV-Knoten (gesunde Kaninchen)	50 und 100 mg/kg	Verlängerung von RR, QT und QTc-Intervall, des ventrikulären AP
Rochetaing et al. 2001	Modell mit Ischämie bzw. Reperfusion (Ratte)	10–300 nM	Verbesserung der ischämischen Kontraktion unter 10–100 nM, nicht aber unter 200 nM Verlängerung der Dauer des Aktionspotenzials während der Ischämie, aber Verkürzung während der Reperfusion. Reduzierte Inzidenz von ventrikulären Tachykardien bei Reperfusion Kein Auftreten von Kammerflimmern im Modell
Finance et al. 1995	Modell von ischämischen bzw. reperfusionsinduzierten Arrhythmien (anästhesiertes Schwein)	1,25–5 mg/kg	Effekt auf Herzfrequenz ab 2,5 mg/kg, auf Blutdruck ab 5 mg/kg. QT-Verlängerung 1% (bei 1,25 g/kg), 4% (2,5 mg/kg) und 7% (5 mg/kg) Verminderung der reperfusionsbedingten Ischämie von 90% auf 30% (bei 1,25 mg/kg), auf 10% (2,5 mg/kg) bzw. 20% (5 mg/kg) In höheren Dosen mit stärkerem Effekt auf Kammerflimmern und auf Inzidenz von Kammertachykardien und vorzeitige ventrikuläre Komplexe
Verduyn et al. 1995	Chronischer kompletter AV-Block (Hunde)	2×2,5 mg/kg/10 min i.v.	Verkürzte ventrikuläre Repolarisation (und AP-Dauer) Keine Beeinflussung des QRS-Komplexes, des spontanen idioventrikulären Rhythmus und der ventrikulären Refraktärzeit
Varro et al. 2001	Gesunde anästhesierte Hunde	2×25 mg/kg/Tag oral über 4 Wochen	Keine Verlängerung des QTc-Intervalls bzw. der Dauer des Aktionspotenzials
Van Opstal et al. 2001	Chronischer kompletter AV-Block (Hunde)	20 mg/kg 2-mal täglich über 4 Wochen	Verlängerung der Dauer des Aktionspotenzials bei 7 von 8 Hunden. TdP bei den 4 Hunden mit der ausgeprägtesten Zunahme des AP
Djandjighian et al. 2000	Ausgeheilter Myokardinfarkt bei nicht-narkotisierten Hunden	10 und 30 mg/kg 2-mal täglich über 7 Tage	Kein Effekt auf linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Anstieg des linksventrikulären Drucks und des mittleren arteriellen Drucks Abnahme der Herzfrequenz Abnahme der Belastungs- bzw. Isoprenal-ininduzierten Tachykardie
Celestino et al. 2007	Sinusknoten (Kaninchen)	100 µMol	Im Akutversuch induzierte Dronedaron deutlich eine Reduktion der Automatizität des Sinusknotens (Abnahme der Schlagrate, Amplitude des Aktionspotenzials, und der Abnahme der Phase-4-Depolarisation

AP Aktionspotenzial, *TdP* Torsade de pointes

Tab. 5.24. Auswahl klinischer Studien in Phase II/III mit Dronedaron

Akronym Autor, (Jahr)	n	Dosierung (mg/Tag)	Design	Dauer	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Phase II (Dosisfindung)						
DAFNE Touboul et al. 2003	270	800 1200 1600 (jeweils 1×/Tag)	db, pc, r	6 Monate	Zeit bis zum erstmaligen Wiederauftreten Vorhofflimmern (primärer Endpunkt) Nur in der 800-mg- Dosierung signifikanter Unterschied zu Plazebo (60 vs. 5,3 Tage, p=0,001) Kein signifikanter Effekt mit höheren Dosierungen Spontane Konversion in Sinusrhythmus mit signifikanter Dosis-Wirkungsbeziehung: 5,8% (800 mg), 8,2% (1200 mg), 14,8% (1600 mg) versus 3,1% (Plazebo) Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Rate der erfolgreichen elektrischen Kardiokonversion (77–88% unter Dronedaron) vs. 73% Plazebo	Abbruchraten wegen UE 3,9%, 7,6% bzw. 22,6% in der 800-mg-, 1200-mg- bzw. 1600-mg-Gruppe (versus Plazebo 0%) Ursache zumeist gastrointestinale UE Keine UE hinsichtlich Schilddrüse, Leber, ZNS, Augen bzw. Lunge Keine proarrhythmischen Effekte Herzfrequenz nach Tag 5–8 um 7–11 Schläge/min mit ansteigender Dosierung vermindert PR-Intervall verlängert; QTc-Intervall verlängert (>500 ms zu mindestens einem Zeitpunkt bei 7–16% der Patienten mit ansteigender Dosierung)
Phase III						
ANDROMEDA (Anonymus 2003, Doggrell u. Hancox 2004)	627	800 1×/Tag	db, pc, r	n.b.	Morbiditäts-/Mortalitätsstudie Bei Studienabbruch ähnliche Ereignisrate (36% Dronedaron, 45% Plazebo), einschließlich Herzstillstand (2% vs. 1,4%, Herzversagen 14% vs. 12%, oder Arrhythmien 3,3% vs. 4,6%)	24 Todesfälle unter Dronedaron versus 10 unter Plazebo Keine Torsade de pointes, keine erhöhte Inzidenz von herzinsuffizienzbedingten Todesfällen Vorzeitiger Abbruch
EURIDIS (Singh et al. 2007)	612	400 2×/Tag	db, pc, r 2:1 Dronedaron: Plazebo	12 Monate	Mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von Vorhofflimmern/-flattern: Dronedaron 96 Tage, Plazebo 41 Tage (relatives Risiko 0,78; 95% KI 0,64–0,96; log rank test p=0,01) Ventrikuläre Frequenz beim ersten Wiederauftreten der Arrhythmie: 102±25 vs. 118±29 (Plazebo) Wiederauftreten der Arrhythmie nach 12 Monaten: Dronedaron: 67,1% vs. Plazebo 77,5% (HR 0,64–0,96; p=0,01)	Keine Torsade de pointes, keine proarrhythmischen Effekte
ADONIS (Singh et al. 2007)	625	400 2×/Tag	db, pc, r 2:1 Dronedaron: Plazebo	12 Monate	Mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von Vorhofflimmern/-flattern: Dronedaron 158 Tage, Plazebo 59 Tage (Relatives Risiko 0,73; 95% KI 0,59–0,89; log rank test p=0,002) Ventrikuläre Frequenz beim ersten Wiederauftreten der Arrhythmie: 105±27 vs. 117±32 (Plazebo). Wiederauftreten der Arrhythmie nach 12 Monaten: Dronedaron: 61,1% vs. Plazebo 72,8% (HR 0,59–0,89; p=0,002)	Keine Torsade de pointes, keine proarrhythmischen Effekte
ERATO (Davy 2005)	174	400 2×/Tag	db, pc, r	2 Wochen	Abnahme der Herzfrequenz im 24-h Holter-EKG gegenüber Plazebo um 11,7 Schläge/min (Ruhe, primärer Endpunkt) bzw. 24,5 (maximale Belastung)	Vorteilhaftes Sicherheitsprofil (keine Details berichtet) Keine Torsade de pointes, keine proarrhythmischen Effekte

db doppelblind, *HR* Hazard Ratio, *n.b.* nicht berichtet, *pc* plazebokontrolliert; *r* randomisiert, *UE* unerwünschtes Ereignis, *VF* Vorhofflimmern/-flattern; Abkürzungen der Studienakronyme im Text

gungen erklärt werden. In der 800-mg-Dosierung war die Inzidenz von Nebenwirkungen mit derjenigen der Plazebogruppe vergleichbar, das QT-Intervall wurde nur mäßig verlängert und es wurden keinerlei proarrhythmischen Effekte beobachtet.

EURIDIS/ADONIS. Die EURIDIS-Studie (»European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm«) mit 612 auswertbaren Patienten und die ADONIS-Studie (»American-Australian Trial with Dronedarone in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm«) mit 625 auswertbaren Patienten wurden mit identischem Design durchgeführt (Singh et al. 2007). Es wurden Männer und Frauen ab einem Alter von 21 Jahren eingeschlossen, die in den vergangenen 3 Monaten mindestens eine im EKG dokumentierte Episode von Vorhofflimmern/-flattern hatten, aber zum Zeitpunkt der Randomisierung über mindestens eine Stunde im Sinusrhythmus waren. Die Patienten wurden in einem 2:1-Verhältnis auf Dronedaron 2-mal 400 mg/Tag oder Plazebo randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten dokumentierten (asymptomatischen oder symptomatischen) Vorhofflimmerns oder Vorhofflatterns über mindestens 10 min definiert. Dieses Ereignis wurde entweder mit zwei aufeinander folgenden EKG-Ableitungen oder über ein transtelefonisches elektrokardiographisches Monitoring dokumentiert.

Die wichtigsten Ergebnisse beider Studien sind in ◘ Tab. 5.24 zusammengefasst. In der kombinierten Analyse der beiden Studien verdoppelte Dronedaron im Vergleich zu Plazebo (53 Tage) die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten der Arrhythmie auf 116 Tage. Nach 12-monatiger Behandlungsdauer waren 64,1% der mit Dronedaron behandelten Patienten nicht mehr im Sinusrhythmus (Plazebo: 75,2%; Hazard Ratio: 0,75; 95% CI 0,65–0,87; p<0,001). Die Zahl der Todesfälle bzw. der für die Substanzklasse spezifischen unerwünschten Ereignisse unterschied sich bei keinem Parameter zwischen den Dronedaron- und Plazebo-Gruppen signifikant. Die einzige Ausnahme bestand in einer Erhöhung des Serumkreatinins unter Dronedaron (2,4% vs. 0,2%, p=0,004). Es wurde keine Torsade de pointes berichtet. Als sekundärer Studienendpunkt wurde die Herzfrequenz zum Zeitpunkt des ersten Vorhofflimmerrezidivs untersucht. Übereinstimmend zeigten erneut beide Studien, dass unter Dronedaron die Herzfrequenz im Mittel um etwa 14 Schläge langsamer war als unter Plazebo; dieser Befund zeigt, dass die Substanz auch über gute frequenzkontrollierende Eigenschaften verfügt.

ERATO. Diese Studie (»Efficacy and Safety of Dronedarone for the Control of Ventricular Rate«) wurde durchgeführt, um die frequenzkontrollierende Wirkung von Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, die bereits unter einer Standardtherapie zur Kontrolle der Herzfrequenz (β-Blocker, Kalziumantagonisten, Digitalis) standen, zu untersuchen. Die Patienten (n=174) wurden in die Plazebo- oder Dronedaron-Gurppe randomisiert (Davy 2005). Der primäre Endpunkt war die Veränderung der mittleren Herzfrequenz, gemessen im 24-h Holter-EKG bei Studienbeginn und nach 14-tägiger Behandlung. Unter Dronedaron 800 mg/Tag sank die mittlere Herzfrequenz im Plazebovergleich signifikant um 11,7 Schläge/min. Die Herzfrequenz unter maximaler Belastung war um 24,5 Schläge/min niedriger als unter Plazebo, wobei sich die maximale Belastungsdauer zwischen den Gruppen nicht unterschied. Vorübergehende Nebenwirkungen waren unter Dronedaron gleich häufig wie unter Plazebo. Es wurden keine Proarrhythmien und keine Episoden von Torsade de pointes-Rhythmusstörungen berichtet (Davy et al. 2008).

ANDROMEDA. Bei der ANDROMEDA-Studie (»Antiarrhythmic trial with Dronedarone in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity Decrease«) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Endpunktstudie mit Dronedaron 800 mg/Tag bei Hochrisikopatienten mit Herzinsuffizienz und ventrikulärer Dysfunktion (LVEF ≤0,35), wobei das Vorhandensein von Vorhofflimmern keine Voraussetzung zum Studieneinschluss darstellte (Kober et al. 2008). Ziel der Studie war es, den Effekt von Dronedaron auf die Mortalität zu untersuchen. Die Studie wurde nach Einschluss von 627 von 1000 geplanten Patienten vorzeitig auf Empfehlung des unabhängigen Safety Boards beendet, nachdem in der Dronedaron-Gruppe bis zu diesem Zeitpunkt 24 Todesfälle, in der Plazebogruppe lediglich 10 Todesfälle aufgetreten waren. Da fast alle Todesfälle im Dronedaron-Studienarm auf nicht-arrhythmogenen Ursachen beruhten (zumeist im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz), werden unter anderem auch Veränderungen in der Begleitmedikation der Patienten als Ursache diskutiert. Derzeit muss eine Herzinsuffizienz vom klinischen Schweregrad NYHA III oder IV als Kontraindikation für die Gabe von Dronedaron gelten.

ATHENA. Die ATHENA-Studie (»**A** placebo-controlled, double-blind, parallel arm **T**rial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular **H**ospitalization or death from any cause in pati**EN**ts With **A**trial fibrillation/atrial flutter«), eine Mortalitäts-/Morbiditätsstudie mit insgesamt 4628 eingeschlossenen Patienten, untersuchte über eine Mindestdauer von 12 Monaten ältere Patienten mit Vorhofflimmern/-flattern. Sie konnte für den primären Endpunkt (Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingte Rehospitalisation) eine statistisch signifikante Überlegenheit für Dronedaron gegenüber Plazebo nach-

weisen (▶ Kap. 7.2.4; Hohnloser et al. 2009). Einen weiteren interessanten Hinweis ergab die Analyse des sekundären Endpunktes Schlaganfall: Dronedaron reduzierte hier trotz einer Leitlinien-gemäßen Antikoagulation das Risiko signifikant von 1,8% pro Jahr unter Plazebo auf 1,2% pro Jahr (Hazard ratio 66%; Connolly et al. 2009).

DIONYSIOS. Die »Efficacy and Safety of Dronedarone Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation (DIONYSOS)« Studie vergleicht erstmalig direkt Amiodaron und Dronedaron. Die Studie begann im Juni 2007, die Laufzeit beträgt 6 Monate (ClinicalTrials Database 2007); die Publikation der Ergebnisse steht aus.

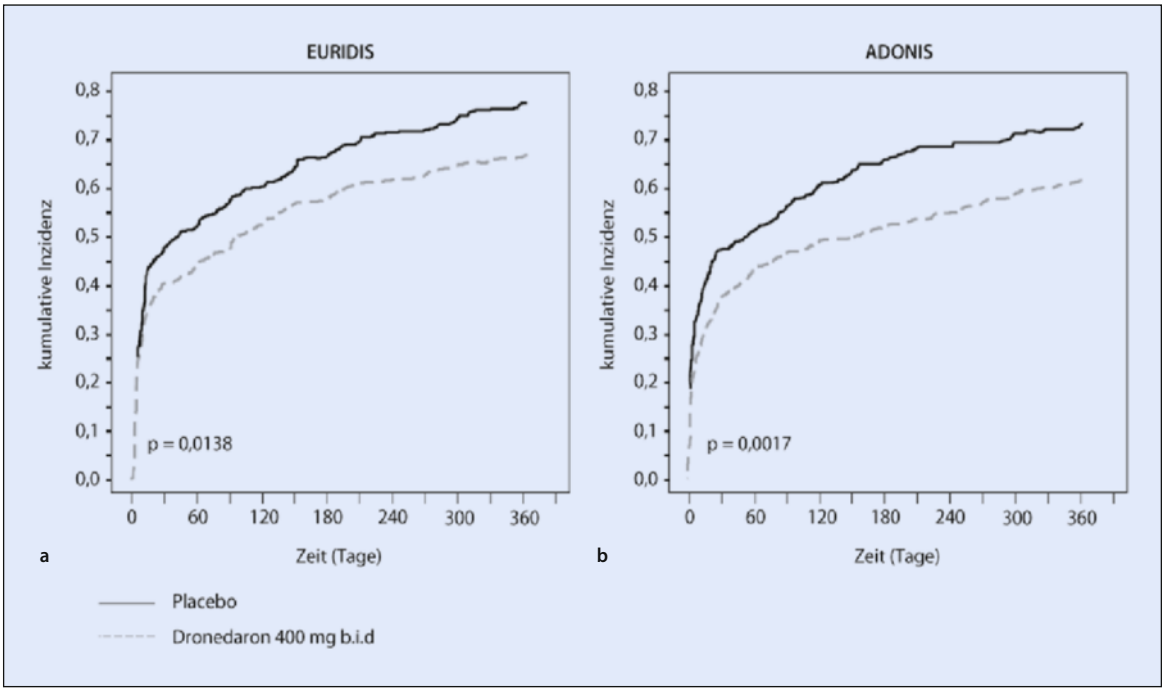
Bewertung. Von den zurzeit zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika gilt Amiodaron als effektivstes Antiarrhythmikum, da es die stärkste antiarrhythmische Wirksamkeit und die geringsten proarrhythmischen Effekte aufweist. Allerdings wird die Anwendung durch die signifikanten extrakardialen Nebenwirkungen limitiert. Die Rationale zur Entwicklung neuer antiarrhythmischer Substanzen ist die Suche nach Medikamenten mit einer guten Wirksamkeit, aber deutlich verbesserten Verträglichkeit. Nach der derzeit veröffentlichten Datenlage ist Dronedaron ein solches Antiarrhythmikum. Im Plazebovergleich zeigte sich ein klarer Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern, wie die beiden Phase-III-Studien EURIDIS- und ADONIS und die ATHENA-Studie übereinstimmend belegten (◘ Abb. 5.28). In allen bisher durchgeführten Studien war die Verträglichkeit des Medikaments exzellent; proarrhythmische Effekte der Substanz wurden bislang nicht beobachtet. Bei Hochrisikopatienten mit einer Herzinsuffizienz der Stadien III und IV ist in Hinblick auf die ANDROMEDA-Studie von der Gabe des Medikaments abzusehen. In der Bundesrepublik Deutschland steht das Medikament ab Januar 2010 als MULTAQ im Handel zur Verfügung.

5.3.12 Investigative Antiarrhythmika

In ◘ Abb. 5.29a wird eine Übersicht über neue antiarrhythmische Substanzen gegeben, die sich überwiegend noch in der präklinischen Erprobung befinden.

Mit **Vernakalant** (◘ Abb. 5.29b) befindet sich eine neue Substanz in klinischer Prüfung, die zur Gruppe der ARDA (»atrial repolarization-delaying agents«) gehört. Es soll relativ selektiv am Vorhof wirken, da der Effekt von Vernakalant primär auf eine Hemmung des IKur abzielt, der vorwiegend im Vorhof exprimiert wird (Kozlowski et al. 2009). Vernakalant verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit im Vorhof und verlängert die Refraktärzeit. Seine Halbwertszeit ist mit 2–3 h kurz.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von



◘ **Abb. 5.28a,b.** Kaplan-Meier-Darstellung des Wiederauftretens von Vorhofflimmern/-flattern in der EURIDIS- (**a**) bzw. ADONIS-Studie (**b**). (Nach Connolly et al. 2004)

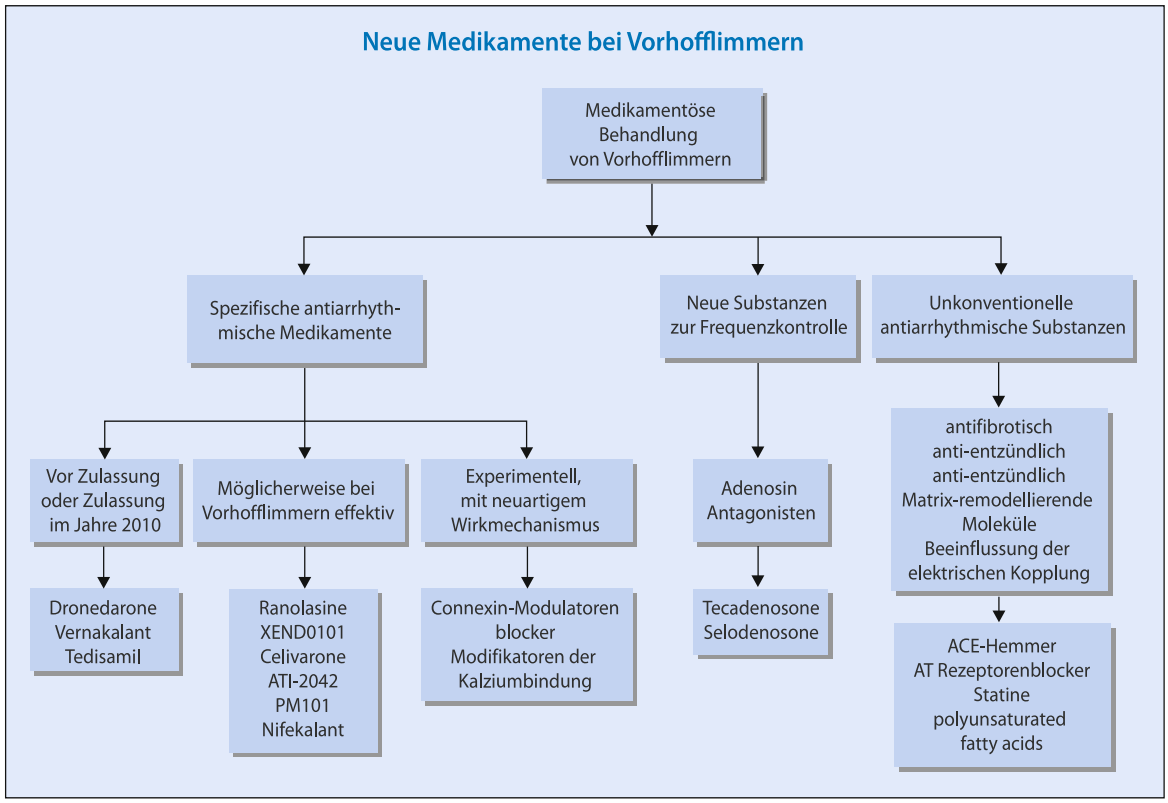


Abb. 5.29a. Neue antiarrhythmische Substanzen bei Vorhofflimmern

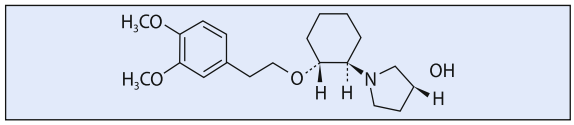


Abb. 5.29b. Strukturformel Vernakalant

Vernakalant i.v. zur Kardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern (Dauer ab 3 h bis 45 Tagen) untersucht. Vernakalant war bei Patienten mit akutem Vorhofflimmern gut wirksam, während es in der Gruppe mit länger anhaltendem Vorhoffflimmern nicht signifikant wirkte (Roy et al. 2008). Ähnliche Wirkungen wurden in weiteren Studien des Studienprogramms ACT (»atrial arrhythmia conversion trials«) gesehen, u. a. bei Patienten mit postoperativ aufgetretenem Vorhofflimmern (Kowey et al. 2009). Vernakalant wurde gut vertragen, es traten keine relevanten QTc-Verlängerungen oder Torsade de pointes auf. Häufigste Nebenwirkungen waren metallischer Geschmack, vermehrtes Niesen und Übelkeit.

Die intravenöse Darreichungsform von Vernakalant zur raschen Kardioversion ist zur Zulassung bei der EMEA eingereicht. Eine orale Form zur Präventions- und Erhaltungstherapie befindet sich in der Entwicklung.

Ein völlig neues Wirkprinzip wird von den sog. **»gap junction modulators«** verfolgt (Eloff et al. 2003). **Rotigaptide** ist ein Hexapeptid, das die Funktion bestehender »gap junctions« moduliert, ohne mit Ionenkanälen direkt zu interagieren. In einzelnen Tiermodellen gelang es hiermit wie auch mit weiteren Molekülen (u. a. GAP-134) die atrialen Leitungseigenschaften zu verbessern und die atriale Vulnerabilität zu unterdrücken (Guerra et al. 2006; Rossmann et al. 2009).

5.3.13 Kombinationen antiarrhythmischer Arzneistoffe

Die medikamentöse Arrhythmiebehandlung stellt primär eine Therapie mit Einzelsubstanzen dar; grundsätzlich sollte die Kombination von antiarrhythmischen Substanzen vermieden werden, insbesondere, wenn alternative Therapieverfahren wie z. B. die Katheterablation von Vorhofflimmern inzwischen zur Verfügung stehen. In Einzelfällen kann es jedoch erforderlich werden, eine Kombinationsbehandlung durchzuführen. Die Auswahl für die Kombinationstherapie richtet sich nach elektrophysiologischen Parametern (relative Wirkung auf Natrium-, Kalium- und Kalziumkanäle; Beeinflussung von Refraktärität und Aktionspotenzialdauer) und nach dem primären Wirkort am Herzen. Dies bedeutet, dass in der Regel Substanzen aus

verschiedenen Wirkstoffklassen (nach Vaughan-Williams) kombiniert werden. Des Weiteren wird die Wirksamkeit der Antiarrhythmika in vorausgegangenen Substanztestungen für die Kombinationstherapie berücksichtigt.

Die Wirkungen von Antiarrhythmika sind abhängig von ihrer spezifischen Bindung an Natrium-, Kalium- oder Kalziumkanäle der Myokardzelle. Diese Bindungen werden beeinflusst von der Konzentration des Antiarrhythmikums, der Spannung und dem Zustand der Kanäle (aktiv, inaktiv) bzw. der Herzfrequenz (»use dependence«). Unter dem Gesichtspunkt der antiarrhythmischen Kombinationstherapie bedeutet dies, dass Antiarrhythmika mit sich ergänzenden Eigenschaften in bezug auf ihre Bindungscharakteristik eingesetzt werden sollten:

Unter Berücksichtigung der ablativen Verfahren sollte es nur in seltenen Einzelfällen notwendig sein, eine der nachfolgend beschriebenen Kombinationstherapien einzusetzen.

Diese sollen an dieser Stelle nur dargestellt werden, um auch in diesen seltenen Einzelfällen dem Leser eine klinisch und wissenschaftlich fundierte Anleitung zum Vorgehen an die Hand zu geben.

Chinidin kombiniert mit Mexiletin. Chinidin wie Mexiletin sind vorwiegend natriumkanalblockierende Substanzen, die eine Zunahme der Wirkung bei Frequenzerhöhung aufweisen. Die Dissoziationskonstante für Chinidin ist so gering, dass leitungsverzögernde Effekte bereits bei normofrequenten Rhythmen wirksam sind. Bei Bradykardie kommt es zusätzlich zu einer signifikanten Verlängerung des Aktionspotenzials. Klasse-IB-Substanzen, wie Mexiletin dissoziieren vom Natriumkanal nach wenigen Millisekunden ab, so dass deren Hemmung nur bei sehr frühzeitigen ventrikulären Extrasystolen (VES) oder bei hochfrequenten Tachykardien wirksam wird. In der Kombination ist somit eine gewünschte Wirkungsverstärkung der Hemmung des Natriumkanals bei VES und Tachykardien gegeben, während die unerwünschten Effekte auf den physiologischen Grundrhythmus nicht zunehmen (Hondeghem u. Katzung 1980, Weirich u. Antoni 1990). Dabei ist grundsätzlich von freien Antiarrhythmikakombinationen auszugehen. Es kann von Vorteil sein, wenn durch die Kombination (z. B. differentes Antiarrhythmikum plus β-Rezeptorenblocker) Maximaldosierungen und damit kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen zu vermindern sind.

Mexiletin kombiniert mit Amiodaron oder Sotalol. Substanzen mit Klasse-III-Wirkung hemmen v. a. den Kaliumauswärtsstrom und damit den Repolarisationsstrom; dies bewirkt eine Verlängerung des Aktionspotenzials und der Refraktärperiode. Die Blockierung der Kaliumkanäle nimmt bei negativeren Potenzialen und während der Diastole zu. Mit Zunahme der Frequenz bzw. der Vorzeitigkeit bleibt die Wirkung der Substanz entweder gleich (Amiodaron: fehlende »use dependence«) oder nimmt ab (Sotalol: »reverse use dependence«). Unter »reverse use dependence« versteht man, dass Antiarrhythmika bei hohen Schlagfrequenzen, bei denen ihre Wirkung besonders ausgeprägt sein sollte (»use dependence«), schlechter als bei niedrigen wirken. Das gilt z. B. für Sotalol und Chinidin. Es gilt nur teilweise für Amiodaron. Amiodaron wirkt bei niedrigen Frequenzen zwar auch besser als bei hohen, bei hohen Frequenzen ist seine Wirksamkeit aber zumindest erhalten (Scholz 1996). Die Kombination dieser Klasse-III-Substanzen mit einer Klasse-IB-Substanz bedeutet demnach eine zusätzliche Hemmung der Natriumkanäle sowie eine Wirkungsverstärkung bei Vorzeitigkeit und Tachykardien ohne zusätzliche Beeinflussung der spezifischen Wirkung der Klasse-III-Substanzen auf die Kaliumkanäle (Hondeghem u. Snyders 1990).

Bisherige klinische Untersuchungen mit Substanzkombinationen sind in ◘ Tab. 5.25 dargestellt. Nach diesen Studien können Kombinationen eines Klasse-IA- mit einem Klasse-IB-Antiarrhythmikum als bewährt angesehen werden (z. B. **Chinidin/Mexiletin; Disopyramid/Mexiletin**). Eine gute Wirksamkeit wurde auch von der Kombination des Klasse-III-Antiarrhythmikums **Amiodaron mit Mexiletin** mitgeteilt (Waleffe et al. 1980). Die Kombination von 2 deutlich leitungsverzögernden Substanzen (Sotalol/Flecainid) geht zwar mit einer ausgeprägten antiarrhythmischen Wirkung einher, sollte u. E. jedoch nur in Ausnahmefällen unter Serumspiegelkontrolle eingesetzt werden, da hierbei vermehrt intrakardiale Leitungsblockierungen bzw. arrhythmogene Wirkungen erwartet werden müssen.

Die Wirksamkeit einer Kombination von **Klasse-I-Antiarrhythmika mit β-Rezeptorenblockern** ist in kleineren Serien belegt worden. Unter Therapie mit Chinidin-Procainamid, Mexilitin, Tocainid, Flecainid, Propafenon oder einer Kombination dieser Klasse-I-Pharmaka waren noch immer Kammertachykardien durch Elektrostimulation induzierbar. Nach adjuvanter Metoprololgabe boten 8 Patienten (42%) keine induzierbaren Tachykardien mehr. Besonders günstig war die Kombinationstherapie bei Patienten mit einer Zykluslänge der Kammertachykardie unter 300 ms bei der Basisuntersuchung. Bei 16 Patienten (84%) bestand eine erschwerte Induzierbarkeit unter der Kombinationsbehandlung. Die effektive Refraktärzeit wurde durch die zusätzliche Gabe von Metoprolol signifikant verlängert. Der Langzeitverlauf bei den Patienten ohne induzierbare Tachykardien war sehr günstig. Die Autoren folgern, dass die adjuvante Metoprololgabe eine wesentliche Verbesserung bei Patienten bewirkt, die trotz Klasse-I-Medikation induzierbare ventrikuläre Tachykardien aufweisen (Brodsky et al. 1992).

Tab. 5.25. Klinische Untersuchungen zur medikamentösen antiarrhythmischen Kombinationstherapie

Autor	Kombination		Dosierung	Rhythmusstörung	Effektivität
Duffy et al. 1983	a	Chinidin	1600 mg p.o.	VT, VF	Frequenzsenkung der VT ohne Beflussung der Induzierbarkeit durch programmierte Stimulation
		+ Procainamid	1306±243 mg i.v.		
	b	Disopyramid	1200 mg p.o.		
		+ Procainamid	1306±243 mg i.v.		
Duff et al. 1983		Chinidin	824±298 mg p.o.	VT, VF	Additive antiarrhythmische Wirksamkeit bei geringer Nebenwirkungsrate
		+ Mexiletin	800±239 mg p.o.	Komplexe VES	
Greenspan et al. 1985	a	Chinidin	1200–2400 mg p.o.	VT, VF	Additive antiarrhythmische Wirksamkeit, synergistischer elektropharmakologischer Effekt
		+ Mexiletin	450–1200 mg p.o.		
	b	Procainamid	4000–8000 mg p.o.		
		+ Mexiletin	450–1200 mg p.o.		
Breithardt et al. 1981		Disopyramid	600 mg p.o.	VT, VF	Gute Wirksamkeit bei tolerabler Nebenwirkungsrate
		+ Mexiletin	600–1000 mg p.o.		
Waleffe et al. 1980		Amiodaron	600 mg p.o.	VT	Suppression von spontanen wie stimulationsinduzierten VT
		+ Mexiletin	600 mg p.o.		
Stern et al. 1985		Flecainid	150 mg p.o.	Komplexe VES	Durch Addition von Propranolol keine über die Wirkung von Flecainid hinausgehende Suppression der VES
		+ Propranolol	60 mg p.o.		
Heuer et al. 1985	a	Flecainid	300–400 mg p.o.	Ventrikuläre Arrhythmie	Additive Wirksamkeit bei erhöhter Nebenwirkungsrate
		+ Sotalol	160–320 mg p.o.		
	b	Propafenon	450–900 mg p.o.		
		+ Sotalol	160–320 mg p.o.		
Gülker et al. 1980		Chinidin	750 mg p.o.	Vorhofflimmern, paroxysmale atriale Tachykardie	Im Vergleich zur Monotherapie mit Chinidin Verdoppelung der Konversionsrate zu Sinusrhythmus
		+ Verapamil	240 mg p.o.		

VT Kammertachykardie, *VF* Kammerflimmern, *VES* ventrikuläre Extrasystolie

Kombination von Sotalol mit Mexiletin oder Tocainid bei Kammerarrhythmie

Zwar konnten für diese Kombinationstherapie gezeigt werden, dass ventrikuläre Extrasystolen und Kammerarrhythmien unterdrückt werden können (Manzet 1988; Wagner et al. 1987; Lüderitz et al. 1992), eine Kombination von Sotalol und Tacainid erscheint aber heute als obsolet.

Kombination von Amiodaron mit Mexiletin, Flecainid oder Encainid bei persistierenden Kammertachykardien

In einer prospektiven Studie wurde von unserer Arbeitsgruppe im intraindividuellen Vergleich die Wirksamkeit von Amiodaron in Kombination mit 3 Klasse-I-Antiarrhythmika untersucht (Mexiletin, Flecainid, Encainid). Patienten mit rezidivierenden Kammertachykardien wurden in die Studie aufgenommen und mittels programmierter Stimulation untersucht. Eine koronare Herzkrankheit bestand bei 9 Patienten, eine Kardiomyopathie lag bei 2 Patienten vor, und an einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie war 1 Patient erkrankt. Vor Einleitung der Kombinationstherapie hatten sich alle Patienten gegenüber einer chronischen Amiodaronbehandlung als refraktär erwiesen.

Unter einer Basistherapie von 400 mg Amiodaron/Tag p.o. konnten bei allen Patienten Kammertachykardien durch Elektrostimulation ausgelöst werden. Die folgenden Antiarrhythmikakombinationen wurden konsekutiv verabreicht: Amiodaron und Mexiletin, 720 mg/Tag p.o., Amio-

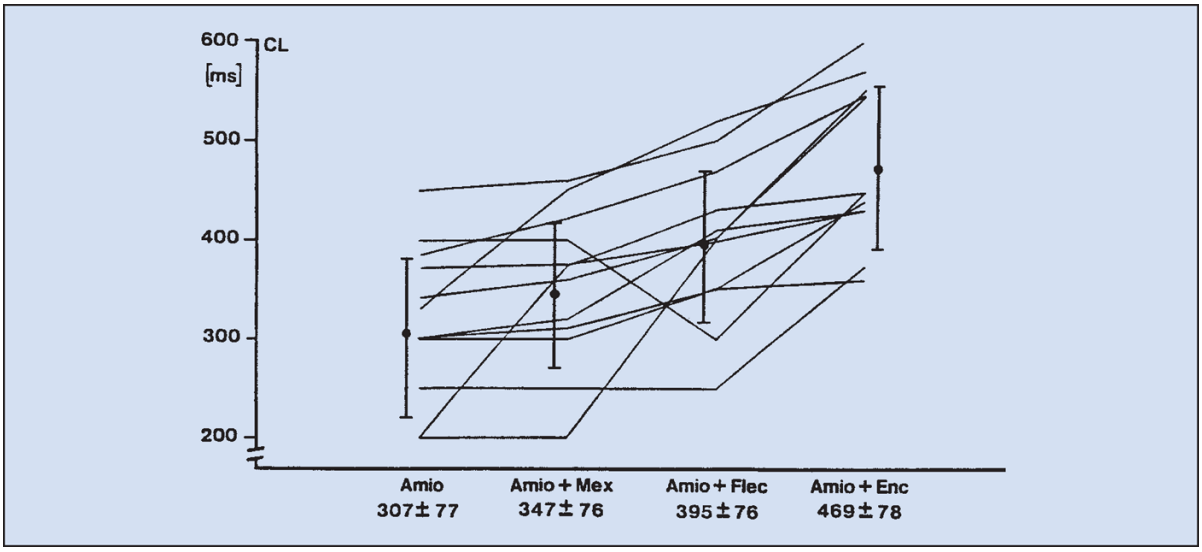


Abb. 5.30. Wirkung von Amiodaron allein und in Kombination auf die Zykluslänge ventrikulärer Tachykardien bei 12 Patienten. Die Kombination von Amiodaron mit den beiden Klasse-IC-Substanzen Flecainid und Encainid verlängert die Zykluslänge signifikant ($p<0,01$). *Amio* Amiodaron; *Mex* Mexiletin; *Flec* Flecainid; *Enc* Encainid; *CL* Zykluslänge der ventrikulären Tachykardie

daron und Flecainid 150 mg/Tag p.o. sowie Amiodaron und Encainid 70 mg/Tag p.o. Die programmierte Stimulation wurde jeweils nach 5-tägiger oraler Therapie nach einer Auswaschperiode von 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Klasse-I-Medikamentes wiederholt (Kieval et al. 1982). Durch keine der untersuchten Antiarrhythmikakombinationen wurde die Auslösung ventrikulärer Tachykardien verhindert. Die Frequenz der stimulatorisch induzierten Tachykardie wurde jedoch durch die verschiedenen Kombinationen in sehr unterschiedlicher Weise beeinflusst: Durch Amiodaron in Kombination mit den Klasse-IC-Substanzen Flecainid und Encainid wurde – im Unterschied zu Mexiletin – die Zykluslänge der ventrikulären Tachykardie signifikant verlängert, verbunden mit einer deutlichen Besserung der tachykardiebedingten Symptomatik (Abb. 5.30). Unter Mexiletin fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

Die deutlichsten Effekte zeigten sich unter der Kombination mit Encainid, erkennbar an einer ausgeprägten QRS-Verbreiterung ($p<0,01$) und einer QTc- und PR-Verlängerung und einer Zunahme der effektiven Refraktärperiode des rechten Ventrikels ($p<0,05$; Tab. 5.26). 4 Patienten zeigten jedoch spontane Rezidive von vielfältigen, nahezu unaufhörlichen hämodynamisch gut tolerierten selbstterminierenden Kammertachykardien. Bei 3 Patienten wurde eine gesteigerte Auslösbarkeit von Kammertachykardien beobachtet. Ebenfalls bei 3 Patienten (25%) zeigte sich eine erschwerte Terminierung der Tachykardien unter der Kombination mit Encainid. Es waren 3–7 Elektro-

Tab. 5.26. Elektrokardiographische Wirkungen von Amiodaron allein und 3 verschiedenen Antiarrhythmikakombinationen auf die Zykluslänge ventrikulärer Tachykardien (*ERP-RV* effektive Refraktärperiode des rechten Ventrikels, *VT* ventrikuläre Tachykardie)

(ms)	Amiodaron	Amiodaron + Mexiletin	Amiodaron + Flecainid	Amiodaron + Encainid
P-Intervall	99±9	103±11	99±12	104±9
PR-Intervall	184±27	187±27	204±36*	224±43*
QRS-Dauer	103±22	108±21	116±29	135±24**
QT_c-Intervall	423±20	423±30	445±33*	493±38**
ERP-RV	260±17	259±14	275±19	302±16*
VT-Zykluslänge	307±77	347±76	395±76*	469±78**

*p<0,05; **p<0,01

schocks notwendig, um die Kammertachykardie zu unterbrechen und den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Es wurden keine Korrelationen zwischen den Encainidplasmaspiegeln und den elektrophysiologischen Effekten festgestellt. Die Plasmakonzentrationen von Amiodaron lagen mit 1002±381 ng/ml im therapeutischen Bereich (Lüderitz et al. 1991).

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Kammertachykardien, die sich gegenüber Amiodaron oder Amiodaron und Mexiletin refraktär verhalten, durch die Kombination von Amiodaron mit Klasse-IC-Substanzen wie Flecainid oder Encainid die Frequenz deutlich vermindert werden kann; die Auslösbarkeit einer Kammertachykardie kann jedoch nicht verhindert werden. Die Kombinationstherapie mit Encainid geht mit einer ausgeprägten proarrhythmischen Wirkung einher.

Bei induzierbaren Kammertachykardien hat sich auch die Kombination von Klasse-IB- und Klasse-IC-Antiarrhythmika als wirksam erwiesen. Bei 16 Patienten, die trotz Procainamid- oder Propafenonmedikation induzierbare Kammertachykardien aufwiesen, konnte durch Kombination mit Mexiletin in 19% die Induktion von Tachykardien supprimiert werden; bei den übrigen Patienten ergab sich eine deutliche Zunahme der Zykluslänge der Tachykardien, d. h. eine niedrigere (hämodynamisch tolerierte) Kammerfrequenz (Yeung-Lai-Wah et al. 1992).

Literatur

AFFIRM Investigators (2004) Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Circulation 109(12):1509–13

Aimond F, Beck L, Gautier P, Cherif OK, Davy JM, Lorente P, Nisato D, Vassort G (2000) Cellular and in vivo electrophysiological effects of dronedarone in normal and postmyocardial infarcted rats. J Pharmacol Exp Ther 292(1):415–24

Altomare C, Barbuti A, Viscomi C, Baruscotti M, DiFrancesco D (2000) Effects of dronedarone on acetylcholine-activated current in rabbit SAN cells. Br J Pharmacol 130(6):1315–20

Altura BM, Altura BT (1984) Interactions of magnesium and potassium on cardiac and vascular smooth muscle. Magnesium 3:178

Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM et al. (1986) Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses. J Am Coll Cardiol 8:752–762

Anonymus (2005) New antiarrhythmic provides option for atrial fibrillation. News coverage from the American Heart Association Annual Meeting. Dallas, USA, 13.–16. Nov. 2005. Internet: http://www.rsinewsrxreportingfrom.com/content.asp?myid=44&tid=391

Bashir V, Wong C, Nathan AW, Cobbe SM, Campbell RW, Rasmussen HS (1992) Efficacy and safety of dofetilide, a new class III antiarrhythmic agent in recurrent ventricular tachycardia [abstract]. Br Heart J 68:116

Beck CS, Pritchard WH, Feil HS (1947) Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. J Am Med Assoc 135:985–986

Belz GG, Bender F (1974) Therapie der Herzrhythmusstörungen mit Verapamil. Fischer, Stuttgart

Ben-David J, Zipes DP (1993) Torsades de pointes and proarrhythmia. Lancet 341:1578–1582

Bender F, Bachour G, Gradaus D (1980) Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Hypertonie mit Calciumantagonisten. In: Fleckenstein A, Roskamm H (Hrsg) Calcium-Antagonisten. Springer, Berlin Heidelberg New York

Bender F, Hartman C, Brisse B, Wichmann B (1975) Therapie der Bradykardie mit einem Atropinester. Z Kardiol 64:329

Bexton RS, Camm AJ (1982) Drugs with a class III antiarrhythmic action. Pharmacol Ther 17:315

Biaggioni I, Olafsson B, Robertson RM, Hollister AS, Robertson D (1987) Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man: evidence for chemoreceptor activation. Circ Res 61:779–786

Bolte H-D, Bergmann M, Tebbe U (1976) Unterschiedliche Wirkungen eines neuen Antiarrhythmikums (Propafenon) auf Purkinje- und Arbeitsmyokardfasern. Verh Dtsch Ges Inn Med 82:1239

Borders-Hemphill V (2009) Concurrent use of statius and amiodarone. Consult Pharm 24:372–379

Borggrefe M, Breithardt G (1985) Elektrophysiologische Wirkung von Sotalol bei supraventrikulären Tachykardien. Z Kardiol 74:506

Branch RA, Shand DG, Wilkinson GR, Nies AS (1973) Hemodynamic drug interaction: The reduction of lidocaine clearance by dl-propranolol. An example of hemodynamic drug interaction. J Pharmacol Exp Ther 184:515

Brisse B (1981) Therapie bradykarder Rhythmusstörungen. In: Lüderitz B (Hrsg) Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Pathophysiologie – Klinik – Therapie. Springer, Berlin Heidelberg New York

Brodsky MA, Chough SP, Byron JA, Capparelli EV, Orlov MV, Caudillo G (1992) Adjuvant metoprolol improves efficacy of class I antiarrhythmic drugs in patients with inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia. Am Heart J 124:629

Burkart F, Pfisterer M, Kowski W, Follath F, Burckhardt D (1990) Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS) J Am Coll Cardiol 16:1711–1718

Cabalay MS, Taylor DM, Knott JC et al. (2010) Recent Coffeine ingestion reduces adenosine efficacy in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Acad Emerg Med: e-published

Cairns JA, Connolly SJ, Robert R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators (1997) Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Lancet 349:675–682

Carrusco HA, Fuenmayer A, Barboza JS, Gonzalez G (1978) Effect of verapamil on normal sinoatrial node function and on sick sinus syndrome. Am Heart J 96:760

Celestino D, Medei E, Moro S, Elizari MV, Sicouri S (2007) Acute in vitro effects of dronedarone, an iodine-free derivative, and amiodarone, on the rabbit sinoatrial node automaticity: a comparative study. J Cardiovasc Pharmacol Ther 12(3):248–57

Ceremuzynski L, Kleczar E, Kreminska-Pakula M et al. (1992) Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: A double-blind, placebo controlled pilot study. J Am Coll Cardiol 20:1056–1062

Chatelain P, Meysmans L, Matteazzi JR, Beaufort P, Clinet M (1995) Interaction of the antiarrhythmic agents SR 33589 and amiodarone with the beta-adrenoceptor and adenylate cyclase in rat heart. Br J Pharmacol 116(3):1949–56

Clinical Trials Database (2007a) ATHENA: A Trial With Dronedarone to Prevent Hospitalization or Death in Patients With Atrial Fibrillation.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00174785. Internet: http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00174785

Clinical Trials Database (2007b) Efficacy & Safety of Dronedarone Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation (DIONYSOS). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00489736

Connolly S, Roy D et al. (2004) Randomized trials of dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter: EURIDIS and ADONIS. Can J Cardiol 20(Suppl. D):197–8

Connolly SJ, Crijns H J G M, Torp-Pedersen C (2009) Analysis of Stroke in ATHENA: A Placebo- controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. Circulation 120:1174-1180

Copeti R, Proculumer A, Pillinini P et al. (2005) Life treatening proarrhythmia in a patient with orthodronic AV tachycardia treated with lowdone adenosine. J Cardiovasc Electrophysil 16:106

Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC (1990) Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. Circulation 82:1106

Damy T, Pousset F, Caplain H, Hulot JS, Lechat P (2004) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. Fundam Clin Pharmacol 18(1):113–23

Dany F, Liozon F, Goudoud JC, Castel JP, Michel JP, Marsaud P, Merle L, Dallocchio M (1980) Torsade de pointes et arythmies ventriculaires graves par administration parentérales de vincamine. Arch Mal Coeur 73:298

Davy J (2005) Dronedarone demonstrates additional rate control on top of standard pharmacotherapies in the treatment of atrial fibrillation [abstract 2737]. Presentation bei Annual Meeting of the American Heart Association 2005

Davy JM, Herold M, Haglund C et al. (2008) Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atricl fibrillation. Am J Heart J 156: 257–259

DeCarlo, Sprouse G, LaRosa JC (1986) Serum magnesium levels in symptomatic atrial fibrillation and their relation to rhythm control by intravenous digoxin. Am J Cardiol 57:956

DiMarco JP, Miles W, Akhtar M et al. (1990) Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. Ann Intern Med 113:104–110

Djandjighian L, Planchenault J, Finance O, Pastor G, Gautier P, Nisato D (2000) Hemodynamic and antiadrenergic effects of dronedarone and amiodarone in animals with a healed myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 36(3):376–83

Doggrell SA, Hancox JC (2004) Dronedarone: an amiodarone analogue. Expert Opin Investig Drugs 13(4):415–26

Duff JH, Roden DM, Maffucci RJ, Vesper BS, Conard GJ, Higgins SB, Oates JA, Smith RF, Woosley RL (1981) Suppression of resistant ventricular arrhythmias by twice daily dosing of flecainide. Am J Cardiol 48:1133–1140

Duffy CE, Swiryn S, Bauernfeind RA, Strasberg B, Palileo E, Rosen KM (1983) Inducible sustained ventricular tachycardia refractory to individual class I drugs: effect of adding a second class I drug. Am Heart J 106:450

Eloff BC, Gilat E, Wan X, Rosenbaum DS (2003) Pharmacological modulation of cardiac gap junctions to enhance cardiac conduction: evidence supporting a novel target for antiarrhythmic therapy. Circulation 108:3157–3163

Elonen E, Neuvonen PJ, Tarssanen L, Kala R (1979) Sotalol intoxication with prolonged Q-T interval and severe tachyarrhythmias. Br Med J 1:1184

Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T, for the intravenous dofetilide investigators (1997) Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. J Am Coll Cardiol 29:385–390

Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. (2004) Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J 25:1385–1394

Finance O, Manning A, Chatelain P (1995) Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs. J Cardiovasc Pharmacol 26(4):570–6

Follath F, Heierli B, Wenk M (1980) Praktische Bedeutung der Serumkonzentrationsmessung bei der Therapie mit Antiarrhythmika. In: Sommer R (Hrsg) Kontrolle der Plasmaspiegel von Pharmaka. Thieme, Stuttgart

Fragakis N, Bikias A, Delithanasis I et al. (2009) Acute beta-adrenoceptor blockade improves efficacy of ibutilide in conversion of atrial fibrillation with a rapid ventricular rate. Europace 11:70–74

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 48(4): e149–246

Gautier P, Guillemare E, Marion A, Bertrand JP, Tourneur Y, Nisato D (2003) Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. J Cardiovasc Pharmacol 41(2):191–202

Gibson D, Sowton E (1969) The use of beta-adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. Prog Cardiovasc Dis 12:16

Giudici MC, Fischer WJ, Cervantes DC et al. (2008) Ibutilide therapy for atrial fibrillation: 5 years experience in a community hospitals. J Cardiovasc Nurs 23:484–488

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001) Prevalence of Diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 285(18):2370–5

Greenspan AM, Spielman SR, Webb CR, Sokoloff NM, Rae AP, Horowitz LN (1985) Efficacy of combination therapy with mexiletine and a type IA agent for inducible ventricular tachyarrhythmias secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 56:277

Guerra JM, Everett TH, Lee KW et al. (2006) Effects of the gap junction modifier rotigaptide (ZP123) on atrial conduction and vulnerability to atrial fibrillation. Circulation 114:110–118

Guillemare E, Marion A, Nisato D, Gautier P (2000) Inhibitory effects of dronedarone on muscarinic K+ current in guinea pig atrial cells. J Cardiovasc Pharmacol 36(6):802–5

Gülker H, Haverkamp W, Hindricks G (1992) Leitfaden zur Therapie der Herzrhythmusstörungen, 2. Aufl. DeGruyter, Berlin

Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K et al. (2007) Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. Am J Heart J 153:891–899

Haap K, Antoni H (1978) Mexiletin – Tierexperimentelle Befunde über die antiarrhythmischen und elektrophysiologischen Effekte am Herzen. Klin Wochenschr 56:169

Harvly MG, Safih S, Wallace M (2007) Adenosine unduced complete heratblock: not so transient. Emergency Medicine Australia 19:559–562

Heuer H, Gülker H, Müller US, Bender F (1985) Erhöhte antiarrhythmische Wirksamkeit der Kombination Flecainid/Sotalol und Propafenon/Sotalol bei ventrikulären Arrhythmien. Z Kardiol 74:13 (Abstract)

Heufelder A, Wiersing WM (1999) Störungen der Schildrüsenfunktion durch Amiodaron. Deutsches Ärzteblatt 13:A853–860

Hodeige D, Heyndrickx JP, Chatelain P, Manning A (1995) SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. Eur J Pharmacol 279(1):25–32

Hohnloser S, Crijns HJM, van Eickels M et al. (2009) Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. New England Journal of Medicine 360:668–78

Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R et al. (2006) Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. Circulation 114:104–109

Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN (1994) Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. Ann Intern Med 121(7):529–35

Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 356(9244):1789–94

Hondeghem LM, Katzung BG (1980) Test of a model of antiarrhythmic drug action. Circulation 61:1217

Hondeghem LM, Synders DJ (1990) Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Circulation 81:686

Honerjäger P (1989) Zusammenhänge zwischen elektrischen und mechanischen Herzwirkungen von Antiarrhythmika. In: Schmidt G (Hrsg) Antiarrhythmische Therapie. Kardiodepressive Nebenwirkungen. Schattauer, Stuttgart New York, S 1–6

ISIS Collaborative Group (1993) ISIS-4: Randomised study of intravenous magnesium in over 50 000 patients with suspected acute myocardial infarction. Circulation 88 (Suppl 10):I–292

Kathofer S, Thomas D, Karle CA (2005) The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. Cardiovasc Drug Rev 23(3):217–30

Kawai L, Konishi T, Matsuyama E, Okazaki H (1981) Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular node. Circulation 63:1053

Kerr C, Connolly S, Kowey P et al. (2006) Efficacy of azimilide for the maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the presence of and absence of structural heart disease. Am J Cardiol 98:215–218

Kessler KM, Lowenthal DT, Warner H, Gibson T, Brigge W, Reidenberg MM (1974) Quinidine elimination in patients with congestive heart failure or poor renal function. N Engl J Med 290:706

Kleinsorge H (1959) Klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin bei Herzrhythmusstörungen, insbesondere der Extrasystolie. Med Klin 10:409–416

Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray J J, et al. (2008) Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 358:2678–2687

Koster RW, Dunning AJ (1985) Intramuscular lidocaine for preventation of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. N Engl Med 31:1106

Kowey P (1997) Ibutilide for atrial fibrillation. Circulation 96:370

Kowey P (2004) Preliminary data show dronedarone safer alternative to amiodarone. Late-breaking clinal trial session. 25. Jahrestagung der Heart Rhythm Society. San Francisco

Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB et al. (2009) Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2:652-659

Kozlowski D, Budrejko S, Lip GY et al. (2009) Vernakalant hydrochloride for the treatement of atrial fibrillation. Expert Opin Investig Drugs 18:1929–1937

Kuck K-H, Kunze KP, Roewer N, Bleifeld W (1985) Sotalol-induced torsade de pointes. Am Heart J 107:179

Kühlkamp V, Haasis R, Seipel L (1988) Flecainid-induzierte Hepatitis. Z Kardiol 77:678–680

Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF (2006) Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 166(7):719–28

Lalevee N, Nargeot J, Barrere-Lemaire S, Gautier P, Richard S (2003) Effects of amiodarone and dronedarone on voltage-dependent sodium current in human cardiomyocytes. J Cardiovasc Electrophysiol 14(8):885–90

Lee TH, Friedmann PL, Goldman L, Stone PH, Antman EM (1984) Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. Am Heart J 109:163

Levine JH, Michael JR, Guarnieri T (1985) Treatment of multifocal atrial tachycardia with verapamil. N Engl J Med 312:21

Lewalter T, Schrickel J, Shlevkov N, Lüderitz B (2002) Kardiale Effekte von Amiodaron. Dt Ärztebl 30:2040–2046

Lewalter T, Tebbenjohanns J, Wichter T (2008) Kommentar zu »ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary«. Kardiologe 2:181–205

Li J, Zhang Q, Zhang M (2007) Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 18:CD002755

Lim PK, Trewby PN, Storey GCA, Holt DW (1984) Neuropathy and fatal hepatitis in a patient receiving amiodarone. Br Med J 288:1638

Lombardi F, Borggrefe M, Ruzyllo W, Lüderitz B (2006) A-COMET II. Azimilide vs placebo and sotalol for persistent atrial fibrillation: the A-COMET-II trial. Eur Heart J 27:2224–2231

Lown B (1985) Lidocaine to prevent ventricular fibrillation. M Engl Med 31:1154

Lüderitz B (1978) Betarezeptorenblocker bei kardialen Rhythmusstörungen. Internist 19:532

Lüderitz B (1983) Mehrmaliger Gebrauch von passageren Schrittmachersonden. Dtsch Med Wochenschr 108:1452

Lüderitz B (1984) Gibt es eine thyreotoxische Kardiomyopathie? Dtsch Med Wochenschr 109:203

Lüderitz B (1993) Editorial: ESVEM: noch nicht der Weisheit letzter Schluß. Münch med Wschr 135:521–522

Lüderitz B, Manz M (1994) Die Bedeutung von Magnesium in der Intensivmedizin. Z Kardiol 83 (Suppl 6):121–126

Lüderitz B, Naumann d'Alnoncourt C, Bolte H-D (1972) Zur kardialen Wirkung der Schilddrüsenhormone. – Elektrophysiologische Messungen am Papillarmuskel des Herzens. Klin Wochenschr 50:978

Lüderitz B, Mletzko R, Jung W, Manz M (1991) Combination of antiarrhythmic drugs. J Cardiovasc Pharmacol 17:S 48

Lüderitz B, Jung W, Manz M (1992) Combination drug therapy for cardiac arrhythmias. New Trends Arrhyt VII:459

Manning A, Thisse V, Hodeige D, Richard J, Heyndrickx JP, Chatelain P (1995) SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs. J Cardiovasc Pharmacol 25(2):252–61

Manning AS, Bruyninckx C, Ramboux J, Chatelain P (1995) SR 33589, a new amiodarone-like agent: effect on ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. J Cardiovasc Pharmacol 26(3):453–61

Manz M, Lüderitz B (1985) Herzrhythmusstörungen: Arrhythmieerfassung und -quantifizierung. Inn Med 12:220
Manz M, Lüderitz B (1992) Der plötzliche Herztod – Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Therapie. Z Kardiol 81:237–245
Manz M, Lüderitz B (1995) Medikamentöse Therapie von Herzrhythmusstörungen. Bay Int 15:15–21
Manz M, Steinbeck G, Lüderitz B (1981) Zur Wirkung von Diltiazem bei supraventrikulären Tachykardien. In: Bender F, Greeff K (Hrsg) Calcium-Antagonisten zur Behandlung der Angina pectoris, Hypertonie und Arrhythmie. Excerpta Medica, Amsterdam
Manz M, Kuhl AJ, Lüderitz B (1985) Sotalol bei supraventrikulärer Tachykardie. Elektrophysiologische Messungen bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom und AV-Knoten-Reentrytachykardie. Z Kardiol 74:500
Manz M, Wagner WL, Lüderitz B (1988) Combination of mexiletine and sotalol in complex ventricular arrhythmias. New Trends Arrhyt III:35 (Suppl)
Manz M, Gembruch U, Nitsch J, Hansmann M, Lüderitz B (1990) Amiodarone applied intravascularly for control of refractory ventricular tachycardia in fetus with severe hydrops fetalis. JACC 15:176 A
Manz M, Jung W, Mletzko R, Lüderitz B (1990) Hämodynamik bei ventrikulären Tachyarrhythmien und deren Behandlung. In: Lüderitz B (Hrsg) Arrhythmiebehandlung und Hämodynamik. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
Manz M, Jung W, Lüderitz B (1992) Wer muß zur elektrophysiologischen Studie überwiesen werden? Therapeutische Umschau 49:559–564
Manz M, Jung W, Lüderitz B (1994) Der implantierbare Kardioverter/Defibrillator zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes. Herzschr Elektrophys 5 (Suppl 1):62–65
Marcus FI, Fontaine G (1995) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: A review. PACE 18:1298–1314
Marill K A, Wolfram S, Desouza I S (2009) Adenosine for wide-complex tachycardia: efficacy and safety. Crit Care Med 37:2512–2518
McGovern K, Geer VR, La Raia PJ, Garan H, Ruskin JN (1984) Possible interaction between Amiodarone and Phenytoin. Ann Intern Med 101:650
Mehta AV, Chidambaram B, O'Riordan AC (1992) Verapamil-induced gingival hyperplasia in children. Am Heart J 124:535–536
Miwa L, Jolson HM (1992) Propafenone associated agranulocytosis. PACE 15:387–390
Mletzko R, Jung W, Manz M, Kamradt T, Vogel F, Lüderitz B (1989) Arrhythmogener Effekt von Flecainid – Therapie mit Magnesium i. v. Z Kardiol 78:602–606
Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, Bhatta L, Hynes J, Samii S, Luck J (2003) Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. Am J Cardiol 91(6A):15D–26D
Nadamanee K, Feld G, Hendrickson J, Singh PN, Singh BN (1985) Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of sotalol in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Circulation 72: 555
Narimatsu A, Taira N (1976) Effects on atrio-ventricular conduction of calcium-antagonistic coronary vasodilators, local anesthetics and quinidine injected into the posterior and the anterior septal artery of the atrio-ventricular node preparation of the dog. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 294:169
Nathan AW, Hellestrand KJ, Bexton RS, Banim SO, Spurrell RAJ, Camm AJ (1984) Proarrhythmic effects of the new antiarrhythmic agent flecainide acetate. Am Heart J 107:222
Naumann d'Alnoncourt C, Cardinal R, Janse MJ (1981) Über die arrhythmogene Wirkung von Potentialdifferenzen im Ventrikelmyokard. In: Lüderitz B (Hrsg) Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Pathophysiologie – Klinik – Therapie. Springer, Berlin Heidelberg New York
Naumann d'Alnoncourt C, Zierhut W, Lüderitz B (1981) Wirkung von Diltiazem auf abnorme Reizbildung in Purkinje-Fasern bei Ischämie. In: Bender F, Greeff K (Hrsg) Calcium-Antagonisten zur Behandlung der Angina pectoris, Hypertonie und Arrhythmie. Excerpta Medica, Amsterdam
Nitsch J, Lüderitz B (1984) Kontrolle der antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron. Dtsch Med Wochenschr 109:492
Nitsch J, Lüderitz B (1990) Blutspiegelbestimmung und Pharmakodynamik der Antiarrhythmika. In: Lüderitz B (Hrsg) Arrhythmiebehandlung und Hämodynamik. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
Oetgen WJ, Tibbits PA, Abt MEO, Goldstein RE (1983) Clinical and electrophysiologic assessment of oral flecainide acetate for recurrent ventricular tachycardia: evidence for exacerbation of electrical instability. Am J Cardiol 52:746
Ohashi N, Mitamura H, Ogawa S (2009) Development of newer calcium channel antagonists: therapeutic potential of efonidipine in preventing electrical remodeling during atrial fibrillation. Drugs 69: 21–30
Ohashi N, Mitamura H, Tanimoto K, et al. (2004) A comparison between calcium channel blocking drugs with different potencies for T- and L-type channels in preventing atrial electrical remodeling. J Cardiovasc Pharmacol 44:386–392
Ono H, Himori N, Taira N (1977) Chronotropic effects of coronary vasodilators as assessed in the isolated blood-perfused sinoatrial node preparation of the dog. Tohoku J Exp Med 121:383
Packer M et al. for the Carvedilol Heart Failure Group (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 334:1349–1355
Patten M, Maas R, Bauer P et al. (2004) Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias-results of the SOPAT trial. Eur Heart J 25:1395–1404
Pickardt CR (1985) Amiodaron und Schilddrüse. Internistische Welt 12:356
Pitt AD, Fernandes C, Bewick NL, Hemsworth PD, Buhagiar KA, Hansen PS, Rasmussen HH, Delbridge L, Whalley DW (2003) Chronic amiodarone-induced inhibition of the Na+-K+ pump in rabbit cardiac myocytes is thyroid-dependent: comparison with dronedarone. Cardiovasc Res 57(1):101–8
Podrid PJ, Morganroth J (1985) Aggravation of arrhythmia during drug therapy: experience with flecainide acetate. Practical Cardiol 11:55
Prescott LF, Pottage A, Clements JA (1977) Absorption, distribution and elimination of mexiletine. Postgrad Med J 53 [Suppl I]:50
Riccardi A, Arbosello E, Ghinatti M et al. (2008) Adenosine in the treatment of supraventricular tachycardia: 5 years of experience (2002–2006). Am J Emerg Med 26:879–882
Pritchett E, Kowey P, Connolley S et al. (2006) Antiarrhythmic efficacy of azimilide in patients with atrial fibrillation. Maintenance of sinus rhythm after cardioversion to sinus rhythm. Am Heart J 151:1043–1049
Pritchett E, Page R, Connolley S et al. (2000) Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: Efficacy and dose-response. J Am Coll Cardiol 36:794–802
Rochetaing A, Barbe C, Kreher P (2001) Beneficial effects of amiodarone and dronedarone (SR 33589b), when applied during low-flow ischemia, on arrhythmia and functional parameters asssessed during reperfusion in isolated rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 38(4):500–11
Romano C, Gemme G, Pongiglione R (1956) Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. Clin Pediatr 45:656
Rosen KM, Barwolf C, Ehsani A, Rahimtoola SH (1972) Effects of lidocaine and propranolol on the normal and anomalous pathways in patients with preexcitation. Am J Cardiol 30:801

Rossmann EL, Liu K, Morgan GA et al. (2009) The gap junction modifier, GAP 134, improves conduction and reduces atrial fibrillation/flutter in the canine sterile pericarditis model. J Pharmacol Exp Ther 329:1127–1133

Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al. (2008) Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Circulation 117:1518–1525

Schaumlöffel E (1974) Pharmakokinetische Studien mit radioaktiv markiertem N-Propyl-Ajmalinium-Hydrogentartrat an Ratte und Mensch. Med Welt 25:2008–2014

Scholz H (1976) Disopyramid-Phosphat: Elektrophysiologische und inotrope Wirkungen am Katzenpapillarmuskel im Vergleich mit Chinidin. Arzneimittelforsch 26:469

Schrickel J, Schwab JO, Yang A et al. (2006) »Torsade de pointes« in patients with structural heart disease and atrial fibrillation treated with amidarone, ß-blockers and digitalis. PACE 29:1–4

Schuff-Werner P, Kaiser D (1980) Cholestatische Hepatitis nach antiarrhythmischer Therapie mit Propafenon. Dtsch Med Wochenschr 105:137

Seipel L (1987) Klinische Elektrophysiologie des Herzens. (2. Aufl.) Thieme, Stuttgart

Seipel L, Gleichmann U, Loogen F (1973) Die Wirkung von Antiarrhythmika auf die intrakardiale Erregungsleitung im His-Bündelelektrogramm. Verh Dtsch Ges Herz-/Kreislaufforsch 79:993

Senges J, Lengfelder W, Jauernig R, Czygan E, Brachmann. J, Rizos J, Cobbe S, Kübler W (1984) Electrophysiologic testing in assessment of therapy with sotalol for sustained ventricular tachycardia. Circulation 69:577

Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R et al. (2009) Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. Europace 11:1448–1455

Siebenlist D, Nürnberger M, Herrmann G, Gattenlöhner W (1982) Intoxikation mit Propafenon. Intensivmedizin 19:151

Sing SN, Tang XC, Reda D, Singh BN (2009) Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. Heart Rhythm 6:152–155

Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH (2007) Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 357(10):987–99

Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. (2005) Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 352:1861–1872

Stäubli M, Bischoff P, Wimpfheimer C, Studer H (1981) Amiodaron und Schilddrüse. Schweiz Med Wochenschr 111:1590

Stäubli M, Studer H (1981) Behandlung der Arrhythmier mit Amiodaron. Schweiz Med Wochenschr 111:460

Steinbeck G, Bach P, Haberl R (1986) Electrophysiologic and antiarrhythmic efficacy of oral sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias: Evaluation by programmed stimulation and ambulatory electrocardiogramm. J Am Coll Cardiol 8:949

Steinbeck G, Doliwa R, Bach P (1988) Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns – Herzglykoside allein oder in Kombination mit Antiarrhythmika. Dtsch Med Wochenschr 113:1867–1871

Steinbeck G, Andresen D, Bach P, Haberl R, Oeff M, Hoffman E, Leitner ER von (1992) A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 327:987–992

Stern H, Scheininger M, Theisen F, Theisen K (1985) Antiarrhythmische Therapie mit Flecainid in Kombination mit und im Vergleich zu Propranolol. Schwerpunkt Medizin 85:46

Sun W, Sarma JS, Singh BN (1999) Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. Circulation 100(22):2276–81

Sun W, Sarma JS, Singh BN (2002) Chronic and acute effects of dronedarone on the action potenzial of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. J Cardiovasc Pharmacol 39(5):677–84

Talbot RG, Nimmo J, Julian DG, Clark RA, Neilson JMM, Prescott LF (1973) Treatment of ventricular arrhythmias with mexiletine (Kö 1137). Lancer II:399

Tartini R, Kappenberger L, Steinbrunn W (1982) Gefährliche Interaktionen zwischen Amiodaron und Antiarrhythmika der Klasse I. Schweiz Med Wochenschr 112:1585

Tebbenjohanns J, Lüderitz B (1995) Adenosin. Internist 36:296–299

Thomas D, Kathofer S, Zhang W, Wu K, Wimmer AB, Zitron E, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA, Kiehn J (2003) Acute effects of dronedarone on both components of the cardiac delayed rectifier K+ current, HERG and KvLQT1/minK potassium channels. Br J Pharmacol 140(5):996–1002

Ting S, Lee D, Maclean D, Sheerin N (2008) Paranoid psychosis and myoclonus: Flecainide toxicity in renal failure. Cardiology 111:83–86

Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH (2003) Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. Eur Heart J 24(16):1481–7

Trujillo TC, Nolan PE (2000) Antiarrhythmic agents: Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 23:509–532

Twum-Barima Y, Carruthers SG (1981) Quinidine-rifampicine interaction. N Engl J Med 303:1466

Valderrama AL, Dunbar SB, Mensah GA (2005) Atrial fibrillation: public health implications. Am J Prev Med 29(5 Suppl 1):75–80

Valentine PA, Frew JL, Mashford ML, Sloman JG (1974) Lidocaine in the prevention of sudden death in the pre-hospital phase of acute infarction. A double-blind study. N Engl J Med 291:1327

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 347(23):1834–40

van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, Molenschot MM, Wellens HJ, Vos MA (2001) Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. Circulation 104(22):2722–7

Varro A, Takacs J, Nemeth M, Hala O, Virag L, Iost N, Balati B, Agoston M, Vereckei A, Pastor G, Delbruyere M, Gautier P, Nisato D, Papp JG (2001) Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. Br J Pharmacol 133(5):625–34

Vaughan Williams EM (1970) Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olsen KH (eds) Cardiac arrhythmias. Astra, Södertälje

Vaughan Williams EM (1973) The development of new antidysrhythmic drugs. Schweiz Med Wochenschr 103:262

Verduyn SC, Vos MA, Leunissen HD, van Opstal JM, Wellens HJ (1999) Evaluation of the acute electrophysiologic effects of intravenous dronedarone, an amiodarone-like agent, with special emphasis on ventricular repolarization and acquired torsade de pointes arrhythmias. J Cardiovasc Pharmacol 33(2):212–22

Wagner WL, Manz M, Lüderitz B (1987) Combination of sotalol with the type-I-B-agents tocainide or mexiletine in patients with ventricular arrhythmias. Z Kardiol 76:296

Wakasa Y, Ikeda T, Oshiro Y, Numa T, Sugimoto T (1979) Beneficial effects of diltiazem on reentrant tachycardia involving A-V conduction. In: Proceedings of the VIth World Symposium on Cardiac Pacing, Montreal 1979

Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al. for the SWORD investigators (1996) Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventri-

cular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. Lancet 348:7–12
Waleffe A, Bruninx P, Rabine LM, Kulbertus HE (1979) Effects of tocainide studied with programmed electrical stimulation of the heart in patients with re-entrant tachyarrhythmias. Am J Cardiol 43:292
Waleffe A, Mary-Rabine L, Legrand V, Demoulin JCl, Kulbertus HE (1980) Combined mexiletine and amiodarone treatment of refractory recurrent ventricular tachycardia. Am Heart J 100:78
Ward OCJ (1964) A new familial cardiac syndrome in children. J Irish Med Ass 54:103
Weber R, Letsas KP, Asentz T, Kalusche D (2009) Adenotive sensitive focal atrial tachycardia originating from the non-coronary aortic cusp. Europace 11:823–826
Wehr M, Küllmer B (1984) Paradoxe Reaktion nach Flecainid. Dtsch Med Wochenschr 109:117
Weirich J, Antoni H (1990) Diffential analysis of the frequency-dependent effects of class 1 antiarrhythmic drugs according to periodical ligand binding: Implications for antiarrhythmic and proarrhythmic efficacy. J Cardiovasc Pharrn 15:998–1009
Wichter R, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen Y, Breithardt G (1992) Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Circulation 86:29–27
Wilbur SL, Marchlinski FE (1997) Adenosine as an antiarrhythmic agent. Am J Cardiol 79/12 A:30–37
Wit AL, Hoffmann BF, Rosen MR (1975) Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta adrenergie receptor stimulation and blockade. Part C. Am Heart J 90:795
Woods KL, Fletcher S, Roffe CH, Haider Y (1992) Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: result of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 339:1553–1558
Woosley RL, Shand DG (1978) Pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. Am J Cardiol 41:986
Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 347(23):1825–33
Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer P (2009) Quinidine revisited. The American Journal for Medicine 122:317–321
Yeung-Lai-Wah JA, Murdock CJ, Boone J, Kerr CR (1992) Propafenone-Mexiletine combination for the treatment of sustained ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 20:547–551
Zareba KM (2006) Dronedarone: a new antiarrhythmic agent. Drugs Today (Barc) 42(2):75–86
Zekorn C, Achtert G, Hausleiter HJ, Moon Ch, Eichelbaum M (1985) Pharmacokinetics of N-propylajmaline in relation to polymorphic sparteine oxidation. Klin Wochenschr 63:1180
Zipes DP, Fisher JC (1974) Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. Circ Res 34:184

5.4 Transthorakaler Elektroschock

T. Lewalter, B. Lüderitz

5.4.1 Prinzip

Die Terminierung tachykarder Rhythmusstörungen durch einen transthorakal applizierten Stromstoß wird als **Elektrokonversion** (Elektrokardioversion, Elektroreduktion oder kurz auch Kardioversion) bezeichnet. Bei Vorliegen von Kammerflimmern spricht man von **Defibrillation**. Das nunmehr seit nahezu 50 Jahren weltweit verbreitete Verfahren verdankt seine routinemäßige klinische Anwendung im wesentlichen den Untersuchungen von Lown u. Mitarbeitern, die experimentell und klinisch zeigen konnten, dass durch kurze intensive Gleichstomstöße Vorhof- und Kammertachykardien ohne wesentliche Komplikation beseitigt werden können (Lown et al. 1962). Bei rhythmisch schlagendem Herzen beinhaltet ein Stromstoß in der Phase der Kammerrepolarisation die Gefahr der Auslösung von Kammerflimmern. Es wurde daher ein R-zackengesteuerter Defibrillator entwickelt, der die sichere Applikation des Elektroschocks außerhalb der gefährlichen Kammerrepolarisationsphase gewährleistet (Lown et al. 1962).

Nach Untersuchungen von Antoni kann als Wirkungsmechanismus der elektrischen Defibrillation eine synchrone Reizung aller nichtrefraktären Myokardbezirke angenommen werden (Antoni 1972b). Es kommt darauf an, dass der gesamte Myokardzellverband gleichzeitig gereizt wird, was eine ausreichende Stromdichte in allen Teilen voraussetzt. In der sog. **erregbaren Lücke** treten hierbei neue Erregungen auf; kreisende Erregungen können sich jedoch wegen der Depolarisation der übrigen Myokardareale nicht ausbreiten. Somit sistiert das Flimmern, und der Sinusrhythmus kann wieder die Kontrolle über die Herzschlagfolge übernehmen. Die elektrische Unterdrückung ektopischer Automatiezentren spielt im Rahmen der Defibrillation wahrscheinlich nur eine geringe Rolle. Die dafür notwendigen Stromstärken liegen wesentlich höher und würden zu einer Myokardläsion führen. Die elektrische Defibrillation ist umso aussichtsreicher, je homogener der elektrische Strom einwirken kann (Antoni 1972a).

5.4.2 Anwendung

Wichtig

Die elektrische Defibrillation wird angewandt im Rahmen der Reanimation bei Kammerflimmern. Die Elektrokonversion (Kardioversion, die charakterisiert ist durch R-synchronisierte Abgabe des Stromstoßes und Verwendung kleinerer Stromstärken, findet Verwendung bei bedrohlichen Tachykardien (Notkardioversion) und als geplante Konversion (zum Zeitpunkt der Wahl) von Kammertachykardien, Kammerflattern sowie Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

Der Elektroschock wird gemeinhin in kurzer Sedation nach entsprechender intravenöser Applikation eines Sedativums und Hypnotikums (z. B. 3 mg Midazolam und 6–10 mg Etomidat) vorgenommen. Als Standard sind natürlich ein

kontinuierliches Monitoring von Blutdruck, Herzfrequenz sowie die periphere Sättigung Vorrausetzung. Darüber hinaus muss Intubationsbesteck griffbereit liegen. Daher sollte eine Kardioversion nur durch einen erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Bei bewusstlosen Patienten unter Reanimationsbedingungen entfällt naturgemäß eine Narkose. Der Stromstoß wird über spezielle Elektrodenplatten appliziert, die mit Elektrolytgel beschichtet werden, um den Übergangswiderstand zu reduzieren und Hautreizungen zu vermeiden. Die Verabreichung von Gleichstromstößen (DC-Schock) erfolgt mit Energien zwischen 50 (z. B. bei Vorhofflattern) und 360 J (bei Kammerflimmern oder ventrikulärer Tachykardie) bei Spannungen zwischen 500 und 7000 V. Neuere Geräte können auch mittlerweise einen biphasischen Schock abgeben. Weiterhin sollte bei elektiven Kardioversionen im Gegensatz zu »früher« auf eine anterior-posteriore Position der dann aufgeklebten Elektroden geachtet werden. Hierdurch wird die Erfolgsquote noch erhöht (Kirchoff 2002).

Gewöhnlich sollte mit niedrigen Energiestufen, ausgehend von 100 J, begonnen werden, bis der gewünschte Erfolg eintritt. Bei höheren Energiestufen nimmt die Komplikationsrate erfahrungsgemäß zu. In Notfallsituationen sollte jedoch mit einer höheren Energiedosis begonnnen werden. Der Erfolg der Defibrillation wird dabei wesentlich durch das vorbestehende Grundleiden, Vormedikation (z. B. Lidocain), ggf. Dauer des Kreislaufstillstandes und Vorbehandlung (z. B. Herzmassage) determiniert. Außer bei Kammerflimmern erfolgt der Stromstoß stets in Form einer R-Zacken-getriggerten Kondensatorentladung.

Bei Kammertachykardien beträgt die **Erfolgsquote** der Elektrokonversion bis zu 97%. Bei der Elektroreduktion von Vorhoftachykardien ist zu beachten, dass kurz zuvor gegebene Antiarrhythmika unmittelbar nach dem Elektroschock zu Asystolie bzw. kritischer Bradykardie führen können. Hier ist für eine sofortige Schrittmacherstimulation Sorge zu tragen. Bei Vorhofflattern liegt der Soforterfolg der Elektrokonversion bei über 90%. Nach 3 Jahren besteht nur noch bei etwa 40% der Patienten ein Sinusrhythmus. Daher sollte unbedingt nach erfolgreicher primär elektrischer Kardioversion eine kurative Radiofrequenzablation des rechts-atrialen Isthmus veranlasst werden. Bei Vorhofflimmern sollte eine Kardioversion grundsätzlich nur dann vorgenommen werden, wenn Aussicht auf eine erfolgreiche Rhythmisierung besteht (▶ Kap. 7.2.4).

Als **Kontraindikationen** für die Elektroschocktherapie gelten Hypokaliämie und Digitalisintoxikation, da hierbei infolge der Erniedrigung der Flimmerschwelle die Auslösung von Kammerflimmern möglich ist. Die Elektrokonversion kann – wie die klinische Erfahrung zeigt – auch während der Schwangerschaft ohne fetale Schädigung angewendet werden (▶ Kap. 9.1).

Wichtig

Vor jeder Elektroreduktion sollte auf eine normale Serumkaliumkonzentration geachtet werden.

Eine **Antiarrhythmikavorbehandlung** kann die Erfolgsquote bei der Regularisierung von Vorhofflimmern erhöhen (Reiffel 2009). Besonderer Wert ist auf eine Antikoagulation zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen zu legen. Hier ist speziell auf die transösophageale Echokardiographie vor der Defibrillation zum Ausschluss intraatrialer Thromben bzw. eines »thrombogenen Milieus« hinzuweisen (zum Vorgehen bei Kardioversion von Vorhofflimmern ▶ auch Kap. 7.2.4).

Der Erfolg der Elektroschockbehandlung bei Kammerflimmern kann sehr variieren. Im Einzelfall wird die Effizienz des Verfahrens durch die zeitliche Verzögerung bis zur Durchführung des ersten Elektroschocks, ferner durch Azidose und Hypoxie nachteilig beeinflusst.

5.4.3 Komplikationen

Grundsätzlich ist die Elektrokonversion bzw. Defibrillation in Relation zu ihrem klinischen Nutzen als risikoarme Methode anzusehen.

An harmlosen Komplikationen sind Hautreizungen bzw. Verbrennungen an den Auflageflächen der Elektroden und ein flüchtiger Anstieg der Serumenzyme (CPK, GOT, LDH) zu nennen, deren Herkunft auf die Interkostalmuskulatur bezogen wird. Von größerer klinischer Bedeutung ist das postdefibrillatorische Auftreten von Extrasystolen, Kammertachykardien oder sogar Kammerflimmern, das bei falscher oder fehlender (!) Triggerung, die sehr selten ist, und bei Patienten, die Herzglykoside erhalten, gelegentlich beobachtet werden kann. Das Auftreten einer Bradykardie nach Elektrokonversion von Vorhofflimmern stellt die häufigste Form der Arrythmie nach Elektroschock dar (Molani et al. 2009). Hier ist oft eine Applikation eines Vagolytikums (z. B. Atropin 0,5–1,0 mg i.v.) vor Kardioversion sinnvoll. Die Gefahr arterieller Embolien kann durch eine effektive prophylaktische Antikoagulanzientherapie im adäquaten »INR-Bereich« vermindert werden.

Literatur

Antoni H (1972a) Physiologische Grundlagen bei der Erzeugung und Unterbrechung von Vorhof- und Kammerflimmern des Herzens durch elektrischen Strom. Herz/Kreisl 4:342

Antoni H (1972b) Physiologische Grundlagen der Elektrostimulation und der Elektrokonversion des Herzens. Intensivmedizin 9:166

Kerber RE, Sarnat W (1979) Factors influencing the success of ventricular defibrillation in man. Circulation 60:226

Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. (2002) Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 360:1275–1279
Lown B, Amarasingham R, Neumann J (1962) New method for terminating cardiac arrythmias. Use of synchronized capacitor discharge. JAMA 182:548
Lüderitz B (1993) Therapie der Herzrhythmusstörungen, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
Morani G, Cicoria M, Pozzani L, et al. (2009) Outpatient electrical cardioversion of atrial fibrillation: 8 years' experience. Analysis of shock-related arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 32:1152–1158
Reifel J A (2009) Cardioversion for atrial fibrillation: treatment options and advances. Pacing Clin Electrophysiol 32:1073–1084

5.5 Antibradykarde Herzschrittmachertherapie

J. Schrickel, B. Lüderitz

Neben der kausalen, allgemeinen und medikamentösen Behandlung kardialer Arrhythmien haben, insbesondere auch in der Notfallmedizin, elektrotherapeutische Maßnahmen heute ihren festen Platz. Dies gilt für die Schrittmachertherapie bei kritischer Frequenzverminderung ebenso wie für die Defibrillation bei Kammerflattern und Kammerflimmern, für die Elektrostimulation bei bestimmten Formen repetitiver Tachykardien, sowie auch für die Katheterablation bei bedrohlichen bzw. medikamentös therapiefraktären supraventrikulären bzw. ventrikulären Tachyarrhythmien (Abb. 5.31). Im folgenden Kapitel soll der Fokus auf der antibradykarden Herzschrittmachertherapie liegen, die antitachykaden Systeme sollen im anschließenden ▶ Kap. 5.6 beschrieben werden.

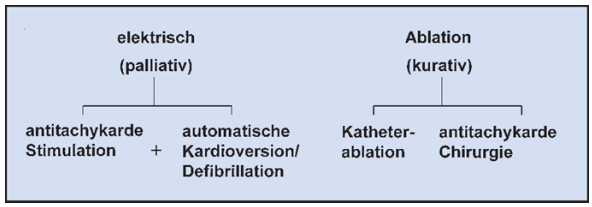


Abb. 5.31. Nicht-pharmakologische Therapie supraventrikulärer und ventrikulärer tachykarder Rhythmusstörungen

5.5.1 Anwendung und Prognose

Die Entwicklung der elektrischen Stimulation des Herzens reicht viele Jahre zurück (▶ Kap. 1; Lüderitz 1986, 1993). Die klinische Relevanz der elektrischen Schrittmacheranwendung wurde aber wohl erst in vollem Ausmaß erkannt, als 1952 P.M. Zoll über die erfolgreiche Wiederbelebung durch externe Elektrostimulation beim nachgewiesenen Herzstillstand berichtete (Zoll 1952). Das erste komplette Schrittmachersystem wurde 1958 von Elmquist und Senning in Schweden implantiert (Elmquist u. Senning 1960; ▶ Kap. 1). Seither sind zahlreiche technische und methodische Verbesserungen hinsichtlich der Elektronik, der Lebensdauer verschiedener Batterietypen, der Stimulationselektroden und des technischen Gesamtaufbaus der elektrischen Schrittmacher erreicht worden. Neue Stimulationsmethoden haben darüber hinaus eine Erweiterung des Indikationskatalogs für die Schrittmachertherapie ergeben (s. unten).

Der Wert der Schrittmachertherapie ist – bei entsprechender Indikation – heute unbestritten. Die therapieabhängige Überlebensrate bei totalem AV-Block ist exemplarisch in Abb. 5.32 wiedergegeben. Hier wird in einer wegweisenden Studie die kumulative Überlebensrate von 941

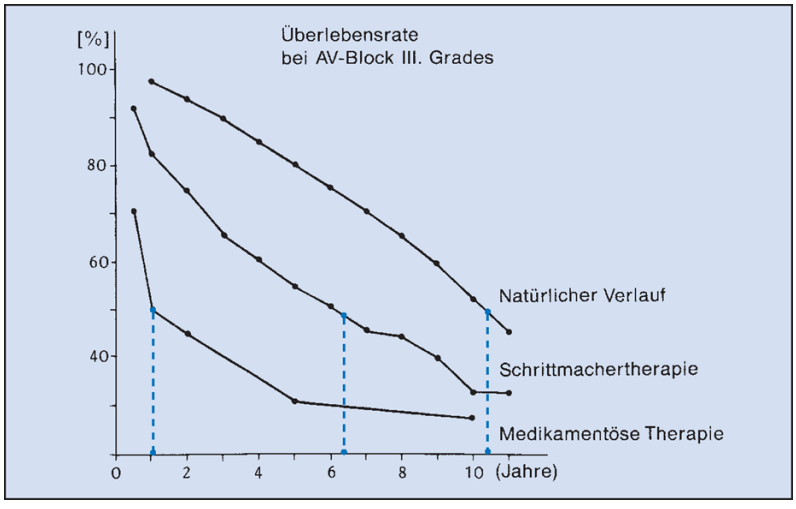


Abb. 5.32. Kumulative Überlebensrate von 941 Schrittmacherpatienten im Vergleich mit 204 medikamentös behandelten Patienten (Indikation für alle: Kompletter AV-Block Grad III) und der natürlichen Überlebensrate gesunder Probanden mit gleichen epidemiologischen Charakteristika. Die mittleren Überlebensraten sind für alle Gruppen aufgetragen, man erkennt den signifikanten Benefit der Herzschrittmachertherapie gegenüber der medikamentös behandelten Gruppe. (Nach Seipel et al. 1977b)

Schrittmacherpatienten im Vergleich mit 204 medikamentös behandelten Patienten graphisch darstellt. Im Vergleich mit der konservativ behandelten Gruppe ist eine deutliche Zunahme der Überlebenszeit des Schrittmacherkollektivs zu verzeichnen. Während unter medikamentöser Therapie nach 1 Jahr die Hälfte der Patienten verstorben war, betrug die 50%-Überlebensrate bei den Schrittmacherpatienten 6,4 Jahre. Diese Befunde zeigen eindeutig die Überlegenheit der Schrittmachertherapie gegenüber der konservativen Behandlung, wobei zusätzlich zu bedenken ist, dass durch diese Therapie nicht nur die Lebensdauer, sondern v. a. auch die Lebensqualität, gekennzeichnet durch das Fehlen klinischer Symptome, insbesondere von Adams-Stokes-Anfällen, positiv beeinflusst wird. Der Vorteil der Schrittmachertherapie ist so überzeugend, dass es nicht mehr vertretbar ist, einem symptomatischen Patienten mit höhergradigem AV-Block oder nicht reversiblen Bradkardien anderer Genese einen Herzschrittmacher vorzuenthalten. Naturgemäß weist aber auch das Kollektiv der Schrittmacher-versorgten Patienten einen ungünstigeren Verlauf im Vergleich zur Gesamtpopulation auf, da die therapiepflichtige Bradykardie in der Regel Ausdruck eines vorbestehenden organischen Herzleidens ist.

Behandlungsbedürftige Bradykardien sind in der Regel durch eine medikamentöse Dauertherapie (Orciprenalin, Atropin) nicht befriedigend beherrschbar, zumal die Patienten üblicherweise auch nicht willens sind, die mit dieser Therapie verbundenen Nebenwirkungen (häufige Einnahme, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen etc.) zu tolerieren.

5.5.2 Ergebnisse klinischer Studien

Interessanterweise und trotz der o. a. Ergebnisse für Patienten mit AV-Block III. Grades konnte kein zusätzlicher Überlebensvorteil für Patienten mit Implantation eines

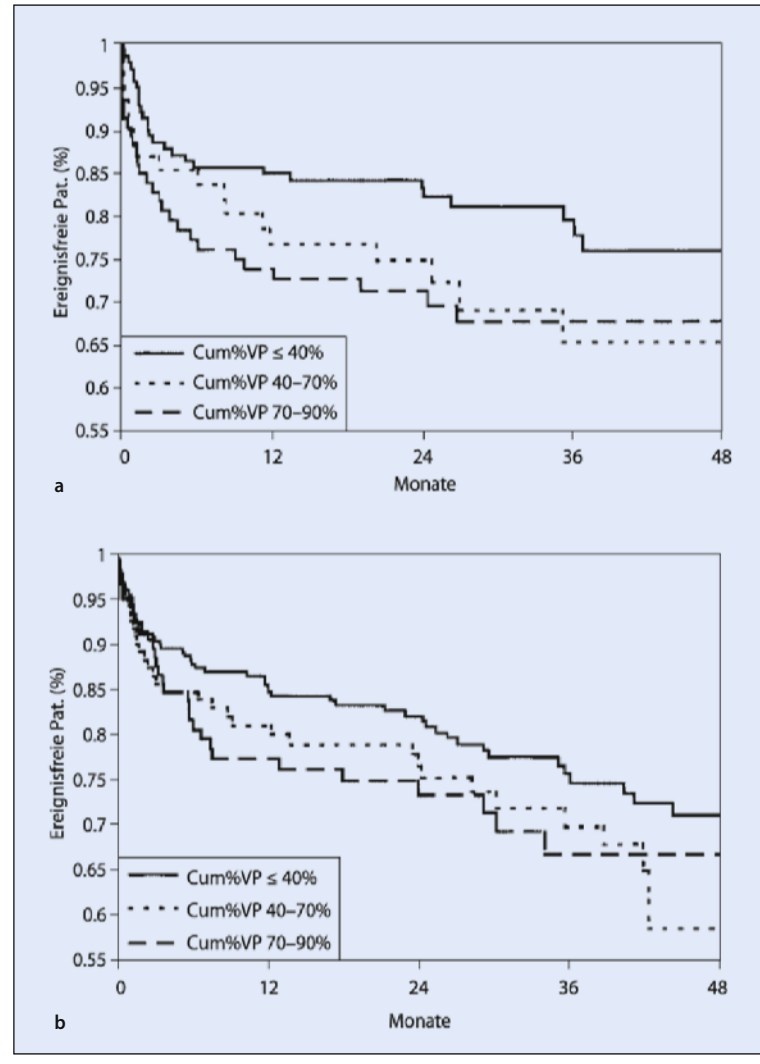
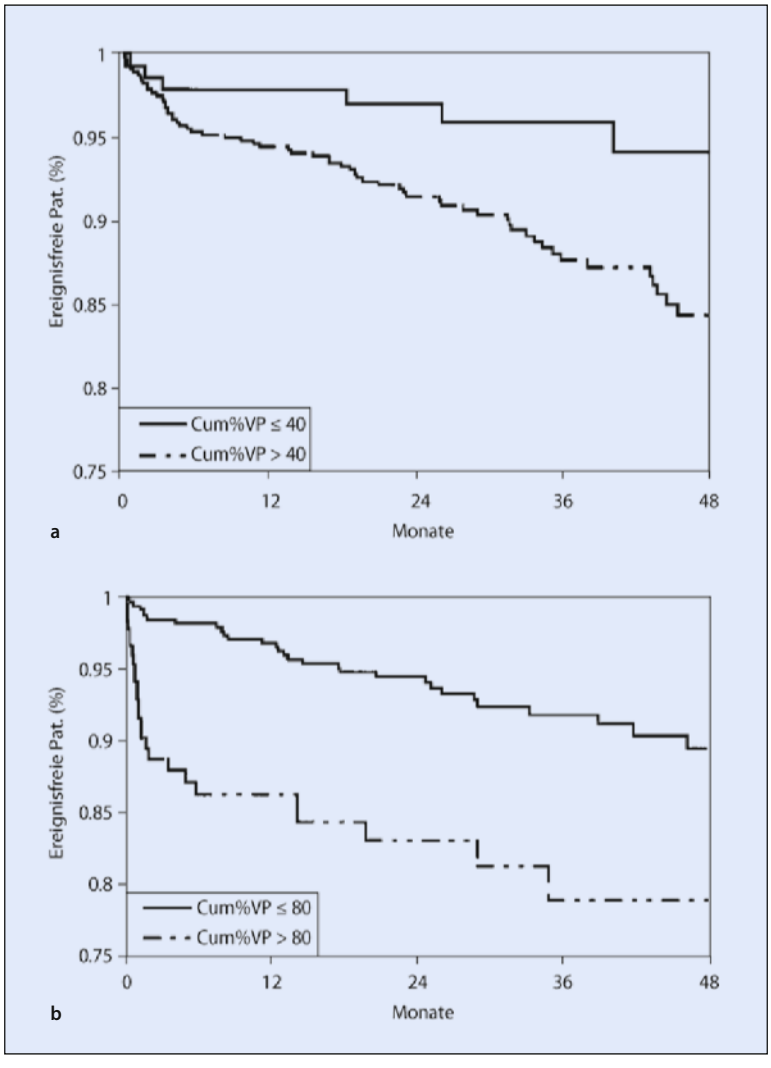


Abb. 5.33a, b. Ergebnisse der MOST Studie, dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten ohne Nachweis von Vorhofflimmern im Nachbeobachtungszeitraum von 4 Jahren. **a** zeigt die Kaplan-Meier Kurve für Freiheit von Vorhofflimmern in Patienten mit Zweikammerschrittmacher (DDDR) in Abhängigkeit von der Häufigkeit der ventrikulären Stimulation. **b** zeigt analog die Daten für VVIR-programmierte Einkammersysteme (Sweeney et al. 2003). In beiden Kollektiven ist eine vermehrte ventrikuläre Stimulation mit einer erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern vergesellschaftet (P<0,05). Cum%VP: Kumulativer Anteil der ventrikulären Stimulation in %

Zweikammerschrittmachersystems gezeigt werden. Lediglich die Versorgung mit atrialen Einkammersystemen ist mit einem Überlebensvorteil vergesellschaftet (Andersen et al. 1997). In Analysen zweier großer Schrittmacherstudien war ein Vorteil der **vorhofgeführten Stimulation** hauptsächlich bei Patienten unter 75 Jahren zu beobachten (Connolly et al. 2000, Lamas et al. 2002). Der Vorteil der physiologischen vorhofbeteiligten Stimulation zeigte sich zunächst auch in der Möglichkeit, durch eine solche Stimulationsform das Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern zu verringern (Connolly et al. 2000, Lamas et al. 2002, Kerr et al. 2004). Die Autoren der MOST Studie (Sweeney et al. 2003) konnten demgegenüber nachweisen, dass eine überwiegende ventrikuläre Stimulation in mehr als 2000 Patienten mit sinusnodaler Dysfunktion das Auftreten von Vorhofflimmern bei Einsatz von Ein- und Zweikammerschrittmachersystemen signifikant erhöht (◘ Abb. 5.33). Dieser Effekt war unabhängig von einer physiologischen AV-sequentiellen Stimulation durch DDDR-programmierte Geräte. Hier zeigte sich sogar eine signifikant vermehrte Inzidenz der ventrikulären Stimulation (90% unter DDDR versus 58% unter VVI Stimulation, P=0,001). Patienten mit kumulativ mehr ventrikulärer Stimulation entwickelten in dieser Analyse signifikant häufiger Vorhofflimmern mit einer Zunahme von ca. 1% Vorhofflimmerinzidenz pro Zunahme der kumulativen ventrikulären Stimulation um 1%. Dies führte auch zu einer erhöhten Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienzsymptomatik in Patienten, die eine höhere Rate ventrikulärer Stimulation aufwiesen. Auch dies war unabhängig von einer AV-sequentiellen Stimulation (◘ Abb. 5.34). Sinusrhythmus und atrial geführte Stimulation ohne ventrikuläre Stimulation zeigten demgegenüber weniger Vorhofflimmern und Hospitalisation. Diese Studie führte in der Folge dazu, dass neue Parameter und Strategien der Schrittmacherprogrammierung entwickelt wurden, um die ventrikuläre Stimulation zu



◘ Abb. 5.34a, b. Ergebnisse der MOST Studie. Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Patienten ohne Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomatik im Nachbeobachtungszeitraum von 4 Jahren. **a** zeigt die Kaplan-Meier Kurve für Freiheit herzinsuffizienzbedingter Hospitalisation in Patienten mit Zweikammerschrittmacher (DDDR) in Abhängigkeit von der Häufigkeit der ventrikulären Stimulation. **b** zeigt analog die Daten für VVIR-programmierte Einkammersysteme (Sweeney et al. 2003). In beiden Kollektiven ist eine vermehrte ventrikuläre Stimulation also mit einer erhöhten Inzidenz von Hospitalisation assoziiert (P<0,01). Cum%VP: Kumulativer Anteil der ventrikulären Stimulation in %

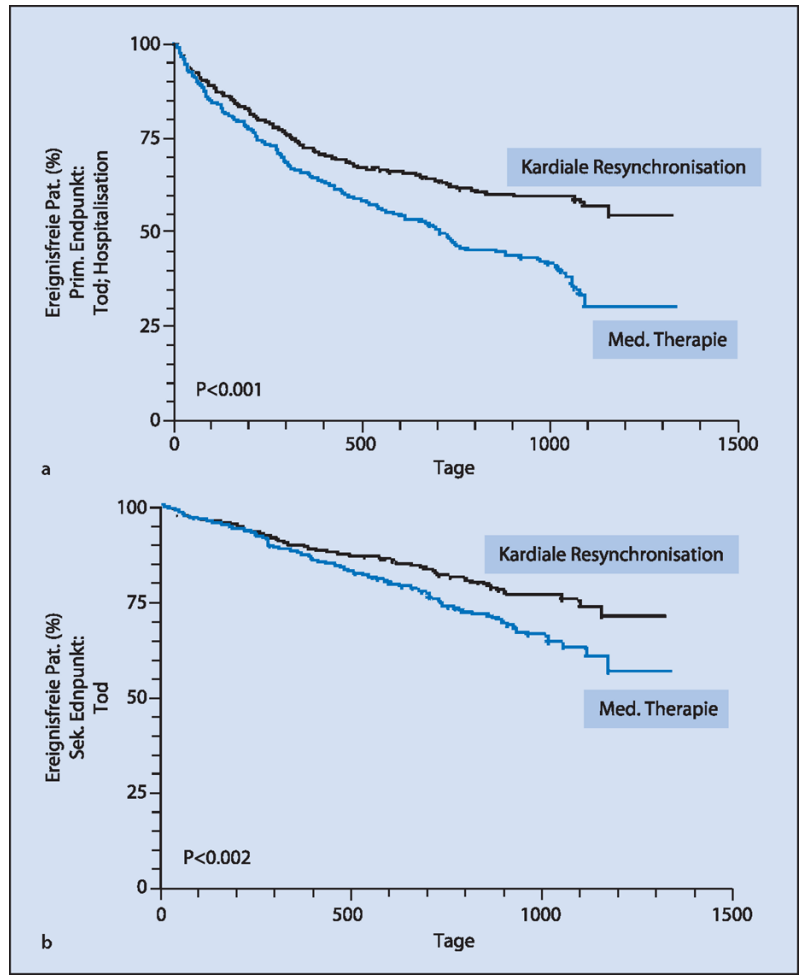


Abb. 5.35a, b. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der CARE-HF Studie. Untersucht wurde hier der Effekt einer biventrikulären Stimulation zur kardialen Resynchronisation in 823 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV und Linksschenkelblock mit optimierter medikamentöser Therapie gegenüber medikamentöser Therapie alleine. Primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Tod jedweder Ursache und Hospitalisation aufgrund kardiovaskulärer Ursache (**a**). Als sekundärer Endpunkt war Tod jedweder Ursache alleine definiert (**b**). Die Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie profitierten sowohl im primären als auch sekundären Endpunkt signifikant gegenüber Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie (Cleland et al. 2005)

vermeiden (▶ Kap. 5.5.8) (Sweeney et al. 2003). Eine **AV-sequenzielle Stimulation** scheint bei Vorhofflimmerpatienten das Auftreten von Thromboembolien im Gegensatz zur ventrikulären Einkammerstimulation zu verringern (Andersen et al. 1994), wobei die Schrittmachertherapie aber das generelle Thromboembolierisiko nicht verringern kann (Connolly et al. 2000, Lamas et al. 2002).

Bezüglich der Rolle von Herzschrittmachern in der Therapie der **Herzinsuffizienz** ist zunächst zu bemerken, das unter rein rechtsventrikulärer Stimulation eine Abnahme des Herzzeitvolumens zu verzeichnen ist (s. unten) und dies auch mit einer erhöhten Morbidität durch Herzinsuffizienzsymptomatik (◘ Abb. 5.34) vergesellschaftet ist (Sweeney et al. 2003). In Bezug auf die klinische Situation kann dennoch bei Patienten mit häufiger Schrittmacherstimulation und bei Sinusknotensyndrom eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden, wenn eine vorhofbeteiligte Stimulation gewählt wird (Lamas et al. 1998, 2002). Allerdings muss in diesem Zusammenhang angemerkt werden, dass die Benutzung einer Vorhofelektrode insgesamt mit einer erhöhten Rate an Elektrodenkomplikationen assoziiert ist (Andersen et al. 1994, Aggarwal et al. 1995, Connolly et al. 2000, Lamas et al. 2002), was aktuell aber durch den Vorteil der AV-sequentiellen Stimulation in den meisten Fällen relativiert wird. Einen weiteren Fortschritt erbrachte die kardiale Resynchronisationstherapie durch **biventrikuläre Stimulation**; es konnte eine mit dieser Therapie assoziierte Abnahme der Mortalität bei zugleich klinischer Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik, der Lebensqualität und der Belastbarkeit (◘ Abb. 5.35) gezeigt werden (Cazeau et al. 2001, Abraham et al. 2002, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2005).

5.5.3 Indikationen

Die Anwendung der elektrischen Stimulation gliedert sich in die temporäre versus permanente Schrittmacherbehandlung mit Schrittmacherimplantation (Lüderitz 1980). Die **zeitlich begrenzte Elektrostimulation** mit einem externen

Schrittmacher oder passagerem internen Schrittmacher ist indiziert bei akut auftretender Asystolie mit Adams-Stokes-Anfällen, bei kardiogenem Schock, ferner bei reversiblen bzw. plötzlich auftretenden Überleitungsstörungen mit hochgradiger Bradykardie (Frequenz <40/min), z. B. bei Myokardinfarkt, Digitalisintoxikation, Myokardinsuffizienz. In derartigen Fällen ist die Schrittmachertherapie an Schnelligkeit und Effektivität der medikamentösen Therapie eindeutig überlegen. Diese Situationen sind v. a. hinsichtlich einer raschen Überweisung in die Klinik von Wichtigkeit, z. B. akut aufgetretener totaler AV-Block bei frischem Vorderwandinfarkt (trifaszikulärer Block), partieller oder totaler AV-Block bei Hinterwandinfarkt.

Bezüglich der Patientenführung und -überwachung kommt der **permanenten Schrittmachertherapie** naturgemäß die größere Bedeutung zu. Obwohl das operative Risiko der Schrittmacherimplantation (unter Lokalanästhesie) bei transvenös-intrakardialer Reizsondenlokalisation als überaus gering anzusehen ist, sollte in Anbetracht möglicher Folgekomplikationen (s. unten), Lebensführung und Überwachungspflichtigkeit des Patienten die Indikation zur Schrittmacherimplantation im Gesamtkontext der klinischen Situation des Patienten sorgfältig und streng gestellt werden. Hohes Lebensalter und auch schwere Begleitkrankheiten stellen jedoch heutzutage per se keine Kontraindikation dar.

Die Indikationsstellung zur Schrittmachertherapie folgt heute den gängigen Richtlinien. Den hier gemachten Ausführungen liegen die aktuell für Deutschland gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in der Version von 2005 zugrunde (Lemke et al. 2005), die auch im Anhang aufgeführt sind. Diese Leitlinien sprechen Empfehlungen entsprechend des Evidenzgrades im Sinne der »evidence-based medicine« aus (◘ Übersicht 5.15 und 5.16). Eine Empfehlung zur Schrittmacherimplantation schließt dabei alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht kategorisch aus.

Übersicht 5.15. Definition Evidenzniveau

- I: Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II: Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
- IIa: Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
- IIb: Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.

Übersicht 5.16. Definition Empfehlungsgrad

- A: Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
- B: Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Meta-Analyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
- C: Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.

◘ Übersicht 5.17 gibt einen allgemeinen Überblick über grundlegende Indikationen zur Schrittmacherimplantation. Im Folgenden soll dann die krankheitsbildbezogene Indikation mit Evidenzgrad nach den aktuellen Leitlinien dargestellt werden.

Übersicht 5.17. Indikationen zur Schrittmachertherapie

- Indikationen
  - Bradykardie mit klinischer Symptomatik (Adams-Stokes-Anfälle, kardiogener Schock, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Schwindelzustände, Leistungsminderung)
  - AV-Blockierungen
  - SA-Blockierungen
  - Bradyarrhythmia absoluta
  - Pathologische Sinusbradykardie
  - Karotissinussyndrom
  - Sinusknotensyndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom)
- Relative Indikationen
  - Rechtsschenkelblock mit links-anteriorem Hemiblock, insbesondere bei verlängerter HV-Zeit und begleitender Symptomatik

Erworbene symptomatische AV-nodale Leitungsstörungen

Evidenz für Indikation: Klasse I. AV-Block III. [C] und II. Grades [B], permanent oder intermittierend, ungeachtet der anatomischen Lokalisation, spontan oder infolge einer aufgrund einer zugrunde liegenden Erkrankung (wie z. B. tachyarrhythmisches Vorhofflimmern) bzw. unabdinglich erforderlichen Medikation (Strasberg et al. 1981).

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. AV-Block I. Grades mit deutlich verlängerter AV-Überleitung (>300 ms) bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und symptomatischer Herzinsuffizienz, bei denen eine Verkürzung des AV-Intervalls zur hämodynamischen Verbesserung führt [C] (▶ siehe Indikation zur Resynchronisationstherapie).

Erworbene asymptomatische AV-nodale Leitungsstörungen mit prognostischer Indikation

Evidenz für Indikation: Klasse I. AV-Block III. Grades permanent [C]. Häufige intermittierende AV-Blockierungen III. Grades oder II. Grades vom Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig mit breiten QRS-Komplexen [B] (Dhingra et al. 1974). AV-Block III. Grades im Zusammenhang mit einer AV-Knoten-Ablation (HIS-Bündel-Ablation) [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. AV-Block III. Grades intermittierend, außerhalb von Schlafphasen oder bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C]. AV-Block II. Grades bei Nachweis einer Blockierung im His-Purkinje-System [B] (Dhingra et al. 1979). AV-Block II. Grades Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig mit schmalen QRS-Komplexen bei persistierender Blockierung unter Belastung, insbesondere bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C]. Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung und AV-Block II. Grades (Typ I und II) [B] (Charles et al. 1981, Perloff et al. 1984, Stevenson et al. 1990).

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. AV-Block III. Grades intermittierend, ohne die oben aufgeführten Kriterien [C]. AV-Block II. Grades Mobitz Typ I (Wenckebach), bei älteren Patienten [B] oder bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C]. Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung und AV-Block I. Grades [B] (Charles et al. 1981, Perloff et al. 1984, Stevenson et al. 1990).

Keine gesicherte Indikation. AV-Block I. Grades und AV-Block II. Grades (Wenckebach) mit Lokalisation im Bereich des AV-Knotens, wenn asymptomatisch und keine neuromuskuläre Grunderkrankung.

Kongenitale AV-Blockierungen

Evidenz für Indikation: Klasse I. AV-Block III. und II. Grades bei symptomatischen Patienten [C]. AV-Block III. und II. Grades bei asymptomatischen Patienten [B] mit eingeschränkter LV-Funktion, Vitium, Herzfrequenz <50/min, fehlendem Frequenzanstieg unter Belastung oder Asystolien >3 s, Ersatzrhythmus mit verbreitertem Kammerkomplex, gehäuften ventrikulären Ektopien oder verlängertem QTc-Intervall (Pinsky et al. 1982, Moak et al. 2001).

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. AV-Block III. und II. Grades bei asymptomatischen Patienten ohne die oben angeführten Kriterien [B] (Michaelsson et al. 1995).

Keine gesicherte Indikation. AV-Block III. Grades ohne Beschwerden und ohne Grunderkrankung.

Ventrikuläre Leitungsstörungen – bi- und trifaszikuläre Schenkelblockierungen

Evidenz für Indikation: Klasse I. Bifaszikulärer Block mit intermittierendem totalen AV-Block (siehe atrioventrikuläre Leitungsstörungen) [C]. Bifaszikulärer Block mit häufigen AV-Blockierungen II. Grades vom Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig (siehe atrioventrikuläre Leitungsstörungen) [B] (Dhingra et al. 1974). Alternierender Schenkelblock [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Bifaszikulärer Block, bei Patienten mit Verdacht auf kardiale Synkopen, nach Ausschluss anderer Ursachen. Dies sind insbesondere ventrikuläre Tachyarrhythmien bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung [B] (McAnulty et al. 1982, Brignole et al. 2001, Brignole et al. 2005). Nachweis einer deutlichen HV-Zeit-Verlängerung (≥100 ms) oder infrahisären Blockierung unter kontinuierlicher Vorhofstimulation bei asymptomatischen Patienten im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung aus anderer Indikation [B] (Scheinman et al. 1982).

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung und faszikulärem Block unabhängig von Symptomen [B] (Charles et al. 1981, Perloff et al. 1984, Stevenson et al. 1990).

Keine gesicherte Indikation. Intraventrikuläre Leitungsstörungen ohne Nachweis eines AV-Blocks II. oder III. Grades und ohne Beschwerden (z. B. links-anteriorer faszikulärer Block mit Rechtsschenkelblock).

Kardiale Resynchronisationstherapie

Durch Implantation einer zusätzlichen linksventrikulären Sonde, meist via Sinus coronarius oder epikardial, gelingt in symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz und hochgradig reduzierter Pumpfunktion eine Verminderung der Symptomatik und in Verbindung mit einem biventrikulären ICD-Aggregat auch eine Reduktion der Mortalität. Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie mit einer Ejektionsfraktion ≤35%, einer linksventrikulären Dilatation >55 mm enddiastolisch und einer intraventrikulären Leitungsverzögerung haben daher prinzipiell eine Indikation zur biventrikulären Resynchronisationstherapie. Aufgrund der hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion qualifizieren sich solche Patienten nach aktueller Studienlage (Bristow et al. 2004, Bardy et al. 2005) unabhängig von der Grunderkrankung bei Fehlen von Kontraindikationen für die Implanatation eines internen Kardioverter-Defibrillator-Systems mit biventrikulärer Stimulationsoption (Kap. 5.6). Daher soll in diesem Kapitel ausschließlich die Indikationslage zur biventrikulären Stimulation im

Sinne der elektrischen Herzinsuffizienztherapie dargestellt werden.

Evidenz für Indikation: Klasse I. NYHA-Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >150 ms und Sinusrhythmus [A] (Cazeau et al. 2001, Abraham et al. 2002, Auricchio et al. 2002, Auricchio et al. 2003, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2005).

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. NYHA-Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite von 120–150 ms und Sinusrhythmus [A] (Abraham et al. 2002, Auricchio et al. 2002, Higgins et al. 2003, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2005). NYHA-Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >150 ms und Vorhofflimmern [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. NYHA-Stadium III/IV und einer QRS-Breite >120 ms ohne Linksschenkelblock [B] (Abraham et al. 2002, Auricchio et al. 2002, Higgins et al. 2003, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2005). NYHA-Stadium III/IV und konventionelle Schrittmacherindikation mit erforderlicher rechtsventrikulärer Stimulation [C]. NYHA-Stadium II, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >150 ms und Sinusrhythmus [B] (Auricchio et al. 2003).

AV-Leitungsstörungen nach akuter myokardialer Ischämie/Myokardinfarkt

Evidenz für Indikation: Klasse I. AV-Block II. Grades Mobitz Typ II oder III. Grades, der mehr als 2 Wochen nach Infarktereignis besteht [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Transienter AV-Block III. oder II. Grades mit konsekutivem persistierendem Schenkelblock [B] (Col et al. 1972, Ritter et al. 1976).

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. Vorbestehender Schenkelblock mit transientem AV-Block II. Grades Mobitz Typ II oder III. Grades [B] (Col et al. 1972, Ritter et al. 1976).

Keine gesicherte Indikation. Patienten mit passageren Störungen der AV-Überleitung während der akuten Infarktphase ohne gleichzeitige intraventrikuläre Leitungsstörung; Patienten mit passagerem AV-Block und gleichzeitigem isoliertem links-anteriorem faszikulären Block; Patienten mit infarktbedingtem links-anteriorem faszikulären Block ohne atrioventrikuläre Blockierung.

Symptomatische Bradyarrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern

Evidenz für Indikation: Klasse I. Vorhofflimmern mit langsamer Kammerfrequenz (z. B. <40 min^{-1}) oder langen Pausen (z. B. >3 s tagsüber und >4 s nachts), spontan oder infolge einer unabdinglich erforderlichen Medikation, mit eindeutigem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik, inklusive einer symptomatischen chronotropen Inkompetenz [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Vorhofflimmern mit langsamer Kammerfrequenz (z. B. <40 min^{-1}) oder langen Pausen (z. B. >3 s tagsüber und >4 s nachts), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation und vermutetem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik [C].

Asymptomatische Bradyarrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern

Evidenz für Indikation: Klasse I. Vorhofflimmern mit langsamer regelmäßiger Kammerfrequenz und breiten QRS-Komplexen [C]. Im Zusammenhang mit einer geplanten AV-Knoten-Ablation [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Vorhofflimmern mit langsamer unregelmäßiger Kammerfrequenz (<40 min^{-1}) oder langen Pausen (>3 s tagsüber und >4 s nachts) und breiten QRS-Komplexen [C]. Vorhofflimmern mit anhaltend langsamer regelmäßiger Kammerfrequenz und schmalen QRS-Komplexen, insbesondere bei kardialer Grunderkrankung [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. Vorhofflimmern mit chronischen Herzfrequenzen <40 min^{-1} oder längeren asystolischen Pausen (>3–4 s) und schmalen QRS-Komplexen außerhalb von Schlafphasen, bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C].

Symptomatisches Sinusknotensyndrom

Evidenz für Indikation: Klasse I. Sinusknotenfunktionsstörung (z. B. Herzfrequenz <40 min^{-1}, Pausen >3 s), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation, mit eindeutigem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik, inklusive der symptomatischen chronotropen Inkompetenz [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Sinusknotenfunktionsstörung (z. B. Herzfrequenz <40 min^{-1}, Pausen >3 s), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation mit vermutetem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. Chronische Herzfrequenzen <40 min^{-1} oder längere asystolische Pausen (>3 s) außerhalb von Schlafphasen bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C].

Keine gesicherte Indikation. Sinusbradykardien (oder -pausen) ohne Beschwerden (asymptomatische Sinusbradykardie), auch wenn niedrige Frequenzen dokumentiert worden sind, sowie ausgeprägte Sinusbradykardien oder

-pausen während des Schlafes (im Allgemeinen nur kurz anhaltend) bei normalem Frequenzprofil während des Wachzustands.

Präventive Stimulation bei paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien

Evidenz für Indikation: Klasse I. Keine.

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Hochsymptomatische, medikamentös refraktäre paroxysmale Vorhoftachyarrhythmien vor geplanter AV-Knoten-Ablation [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. Patienten mit medikamentös refraktären, bradykardieassoziierten paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien [C].

Keine gesicherte Indikation. Pausen der AV-Leitung von 2–3 s (asymptomatisch oder während des Schlafs; häufiger Befund im Langzeit-EKG).

Karotissinussyndrom der kardioinhibitorischen Form

Evidenz für Indikation: Klasse I. Rezidivierende Synkopen, die in eindeutigem Zusammenhang mit einer Reizung des Karotissinus stehen und die durch Alltagsbewegungen (z. B. Drehen des Kopfes) auslösbar sind und dadurch zu einer Asystolie von >3 s führen [C].

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Rezidivierende, anderweitig nicht erklärbare Synkopen ohne eindeutig auslösende Alltagsbewegungen, aber mit positivem Nachweis eines symptomatischen hypersensitiven Karotissinus-Reflexes (Pause >3 s) [C].

Keine gesicherte Indikation. Patienten ohne Symptome (sog. hypersensitiver Karotissinusreflex), Patienten mit uncharakteristischen Beschwerden und pathologischem Karotissinusdruckversuch und rezidivierende Präsynkopen oder Synkopen, bei denen die vasodepressorische Form des Karotissinusreflexes im Vordergrund steht.

Vasovagale Synkope

Evidenz für Indikation: Klasse I. Keine [B] (Brignole et al. 2005, Seidl et al. 2005).

Evidenz für Indikation: Klasse IIa. Rezidivierende (>5/Jahr) vasovagale Synkopen oder schwere synkopenbedingte Verletzungen bei Patienten über 40 Jahre mit kardioinhibitorischen Pausen >3 s, z. B. im Rahmen einer Kipptischuntersuchung, mit unzureichendem Ansprechen auf konservativ-supportive Maßnahmen [B] (Brignole et al. 2005, Seidl et al. 2005).

Evidenz für Indikation: Klasse IIb. Rezidivierende vasovagale Synkopen mit dokumentierter Bradykardie, z. B. im Rahmen einer Kipptischuntersuchung, mit unzureichendem Ansprechen auf andere Maßnahmen [C].

Wichtig

Eine Schrittmacherindikation kann vorliegen bei Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen nach Operationen am offenen Herzen und im Rahmen des Schlafapnoesyndromes, wo es zu relevanten, atmungsbezogenen Sinusbradykardien kommen kann. Hier muss die Indikationsstellung individuell und nach den o. a. Richtlinien erfolgen.

Die Indikationsstellung zur permanenten Schrittmacherimplantation setzt eine sorgfältige Analyse der zugrunde liegenden Herzrhythmusstörungen voraus. Die begleitende Symptomatik ist in vielen Fällen Ausschlag gebend für die Entscheidung zur Schrittmacherimplantation, wohin gegen asymptomatische bradykarde Rhythmusstörungen häufig ein abwartendes Procedere rechtfertigen. Die folgenden Beschwerden können durch eine Bradykardie bedingt sein (symptomatische Bradykardie):

- Synkope: Passagerer Verlust des Bewusstseins, im Allgemeinen mit anschließendem raschem Wiederaufklaren. Charakteristisch ist das unerwartete Auftreten bei geringerer Ausprägung präsynkopaler Beschwerden wie Schwarzwerden vor den Augen, uncharakteristische Fallneigung, beginnende Bewusstseinstrübung. Weitere, jedoch sehr uncharakteristische Beschwerden im Falle länger anhaltender Bradykardien können sein: Verwirrtheitszustände, Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche. Eine Synkope mit Verletzungsfolge muss ntsprechend als klinisch relevanter Befund für die Indikationstellung angesehen werden.
- Eine langanhaltende Bradykardie ist selten die alleinige Ursache für eine Herzinsuffizienz. Sie kann jedoch eine vorbestehende Herzinsuffizienz verschlimmern.

Entscheidend für den Entschluss zur Schrittmacherimplantation sollte also die klinische Symptomatik des Patienten sein (Übersicht 5.18). Bei vorliegender, elektrokardiographisch nachgewiesener Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie indiziert, wenn folgende Symptomatik begleitend auftritt:

- Morgagni-Adams-Stokes-Anfälle, Schwindelzustände in Ruhe und bei Belastung auf der Basis partieller oder totaler intermittierender wie persistierender atrioventrikulärer oder sinuatrialer Blockierungen (s. oben, Übersicht 5.18 und 5.19)
- Leistungsminderung unter Frequenzen um oder unter 40/min, die durch Belastung nicht zu steigern (pathologische Bradykardie) bzw. supportiv (Sport etc.) nicht dauerhaft zu beeinflussen sind

- Bradykarde Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmia absoluta (cave: ggf. nach Ausschluss einer Digitalisintoxikation, Hypothyreose)
- Kardial-vagales Karotissinussyndrom
- Sinusknotensyndrom mit Bradykardie von Krankheitswert

Die endgültige Entscheidung zur Schrittmacherimplantation kann nur vom gesamten klinischen Bild abhängig gemacht werden. Folgende Faktoren sollten hierbei berücksichtigt werden:

- Biologisches Alter des Patienten
- Begleitende kardiale oder extrakardiale Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung
- Notwendigkeit einer Medikation mit negativ-chronotroper (frequenzsenkender) oder dromotroper (leitungsverzögernder) Wirkung; hierzu gehören Digitalis, Antiarrhythmika, β-Rezeptorenblocker, Antihypertensiva, Neuroleptika
- Begleitende zerebrovaskuläre Erkrankung mit der Gefahr einer durch Bradykardie induzierten zerebralen Hypoxämie

Übersicht 5.18. Symptomatik des Morgagni-Adams-Stokes-Syndroms

- Bewusstseinstrübung bzw. Bewusstlosigkeit von kurzer Dauer (Sekunden bis Minuten)
- Plötzlicher Beginn
- Synkopen (Sekundenereignis)
- Pulslosigkeit
- Krämpfe (epileptiform) ohne Inkontinenz, ohne typische Prodromi
- Leichenblässe (»scheintot«)
- Atemstillstand
- Verletzungsgefahr (z. B. Commotio) bei unvermitteltem Sturz

Übersicht 5.19. Differenzialdiagnose des Morgagni-Adams-Stokes-Syndroms

- Aortenstenose
- Subclavian-steal-Syndrom
- Transitorische ischämische Attacken (TIA)
- Basilarissyndrom
- Karotissinussyndrom
- Husten-/Miktionssynkopen

Die Prävention bradykarder Rhythmusstörungen beim sog. **Tachykardie-Bradykardie-Syndrom** (Kap. 7.2.4) ist auch deswegen wichtig, weil Bradykardien die Auslösung neuer Tachykardien begünstigen können. Durch frühzeitige Schrittmacherimplantation kann dieser Gefahr begegnet werden.

Bei **bifaszikulären Blockformen** und **unifaszikulären Blockierungen** mit AV-Block I. Grades kann die His-Bündelelektrographie einschließlich Prüfung des Funktionszustandes des 3. Bündelstamms durch atriale Stimulation eine Entscheidungshilfe für die Schrittmacherindikation sein. Liegt bei verlängerter HV-Zeit eine Symptomatik des Patienten vor, so erscheint eine Schrittmacherimplantation gerechtfertigt (Seipel 1987). Allerdings findet die elektrophysiologische Untersuchung bei der Indikationsstellung zur Schrittmacherversorgung in den aktuellen Leitlinien keine relevante Erwähnung, die klinische Symptomatik bei nachgewiesenen Bradykardien ist hier führend. Ein **trifaszikulärer Block** bedarf therapeutisch ohnehin einer Schrittmacherimplantation.

Besondere Gesichtspunkte sind beim **akuten Myokardinfarkt** zu beachten (s. oben). Ein eigenes Problem stellt ferner die Schrittmacherbehandlung bei AV-Blockierungen im Kindesalter dar (Kap. 9.2).

5.5.4 Determinanten der Schrittmacherlangzeittherapie

Der Langzeitverlauf der Schrittmacherpatienten unterliegt zahlreichen klinischen und allgemeinen Einflussgrößen (Übersicht 5.20).

Die Therapieergebnisse werden naturgemäß auch durch die technischen Charakteristika des jeweiligen Generatorsystems mitbestimmt. Für die Schrittmacherelektroden haben sich zunehmende Überlebensraten mit der fortschreitenden Entwicklung ergeben. Parallel zu der technischen Weiterentwicklung der Schrittmachersysteme haben auch die gesamte Funktionsdauer und damit die Zeit bis zum Batteriewechsel deutlich zugenommen.

Übersicht 5.20. Determinanten der Schrittmacherlangzeittherapie

- Grundkrankheit (koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie u. a.)
- Therapiepflichtige Rhythmusstörung (AV-Block II. und III. Grades, SA-Blockierungen, Bradyarrhythmia absoluta, Sinusknotensyndrom, Karotissinussyndrom; supraventrikuläre, ventrikuläre Tachyarrhythmie)
- Lebensalter, Geschlecht
- Schrittmachertechnologie (Impulsgenerator, Elektroden, Schrittmachertyp, Stimulationsmodus)
- Schrittmacherkontrolle, Patientenführung, Begleittherapie

Für die Langzeitprognose des Schrittmacherpatienten stellt neben der Grundkrankheit das **Alter** einen limitierenden Faktor dar. Bei Implantation in einem Alter unter 50 Jahren überleben über 60% der Patienten für 20 weitere Jahre. Bei einem Patientenalter über 71 Jahre zum Zeitpunkt der Implantation überleben nur 10% die nächsten 15 Jahre.

Eine weitere Differenzierung ergibt sich durch das **Geschlecht des Patienten**. 80% der weiblichen Schrittmacherpatienten unter 50 Jahren sind nach 20 Jahren noch am Leben, während nur 60% der männlichen Patienten die nächsten 2 Jahrzehnte überleben. Bei den Patienten zwischen 71 und 80 Jahren überleben 50% der weiblichen Kranken die nächsten 8 Jahre, wohingegen die vergleichbare männliche Altersgruppe eine mittlere Überlebensdauer von nur 6 Jahren aufweist (Furman 1985, Lüderitz 1990).

5.5.5 Hämodynamik nach Schrittmacherimplantation im Langzeitverlauf

Im mehrmonatigen Verlauf nach Schrittmacherimplantation kann das **Herzzeitvolumen** unter gewissen Bedingungen absinken. Verlaufsuntersuchungen bei ventrikulärer Bedarfsstimulation (VVI) zeigten nach 4–6 Monaten bei 4 von 23 Patienten keine Änderung des Herzzeitvolumens (HZV), bei 4 von 23 Patienten eine Zunahme und bei 15 von 23 Kranken eine Abnahme des HZV. Die zuletzt genannte Gruppe von 15 Patienten war anhand des enddiastolischen Volumens (EDV) und der Auswurffraktion (EF) weiter zu differenzieren. Bei 9 von 15 Patienten waren ein Rückgang des EDV und eine erhöhte EF nachweisbar, bei 6 von 15 Patienten wurden eine Abnahme des EDV und eine reduzierte EF festgestellt (Nitsch 1986). Der Abnahme der EF und Zunahme des EDV im Langzeitverlauf kann eine Progression der Grunderkrankung oder eine nur initial wirksame frequenzinduzierte Zunahme der Kontraktilität zugrundeliegen (Sarnoff u. Mitchell 1961).

Somit ist die langfristige Abnahme des HZV nach Implantation eines festfrequenten ventrikulären Schrittmachers überwiegend darauf zurückzuführen, dass sich die Parameter der Pumpleistung nach Wochen auf einem physiologischen Niveau einpendeln. Besonders von Nager u. Kappenberger (1977) wurde jedoch darauf hingewiesen, dass bei totalem AV-Block und reduzierter Ventrikelfunktion nach Implantation eines ventrikulären Schrittmachers und Frequenzanhebung das HZV nicht auf Dauer normalisiert werden kann. Teilweise stellt sich nach wenigen Wochen trotz normaler Ventrikelfrequenz das ursprüngliche pathologische HZV ein. Pathophysiologisch war zumindest bei einigen dieser Patienten eine hämodynamische Komplikation der Schrittmachertherapie, das sog. Schrittmachersyndrom, anzunehmen. Aus diesem Grunde wird heutzutage der atrialen und Zweikammerstimulation in den meisten Fällen der Vorzug gegeben.

Der hämodynamische Langzeiteffekt der ventrikulären und »physiologischen« (DDD) Stimulation scheint prinzipiell unterschiedlich zu sein. So fanden Witt et al. (1982) im Krankheitsverlauf bei 16 Patienten unter VVI-Stimulation ein signifikant niedrigeres HZV als vor der Implantation, jedoch einen im Zeitraum bis zu 6 Monaten konstanten Anstieg des HZV nach Implantation bifokaler Systeme. Zusätzlich zu Untersuchungen in Ruhe ließ sich unter ergometrischer Belastung eine langfristige Anhebung des HZV nachweisen (Bergbauer u. Sabin 1983). Die Ergebnisse korrelieren mit Berichten, dass nach Implantation AV-sequenzieller Systeme die initial erreichte Belastbarkeit erhalten bleibt (Kappenberger et al. 1982, Kruse et al. 1982, Sutton et al. 1968). Es bleibt zu bemerken, dass bei überwiegend rechtsventrikulärer Stimulation eine erhöhte Morbidität durch zunehmende Herzinsuffizienz zu verzeichnen ist (Sweeney et al. 2003), so dass eine möglichst physiologische (AV-sequenzielle) Stimulationsform mit möglichst hohem Anteil an intrinsischer Überleitung vorteilhaft ist und daher angestrebt werden sollte (◘ Abb. 5.33, ◘ Abb. 5.34).

5.5.6 Indikationsüberprüfung und Aggregatentfernung

Auch nach Implantation eines Herzschrittmachers ist die Indikation zur Schrittmachertherapie zu überprüfen. Es können sich nämlich durchaus die elektrophysiologischen Grundlagen einer Rhythmusstörung ändern, die zuvor eine Schrittmacherimplantation erforderlich machten (z. B. Wandel von höhergradigen AV-Blockierungen zu absoluter Arrhythmie infolge Vorhofflimmerns). Besonders an das Fortschreiten einer koronaren Herzerkrankung ist in diesem Zusammenhang zu denken.

Cave: Bei einem nach Indikationsüberprüfung nicht mehr notwendiges Schrittmacheraggregat sollte die Indikation zur Aggregatentfernung geprüft werden.

Ein nicht indizierter Schrittmacher birgt für den Patienten potenzielle Gefahren (Induktion von Rhythmusstörungen, Parasystolie etc.); dies gilt insbesondere für eine unkontrollierte Batterieerschöpfung mit im Einzelfall nicht voraussehbarem Funktionsverlust. Aus praktischen Erwägungen wird die Batterie des nicht (mehr) indizierten Schrittmachersystems zu entfernen sein unter Belassung der häufig nicht mehr mobilisierbaren Reizsonden. In der klinischen Praxis wird hierbei allerdings meist bis zum Erreichen der Batterieerschöpfung oder auch einer Fehlfunktion, natürlich unter Einhaltung der Kautelen der regelmäßigen Schrittmacherkontrollen, also zum Zeitpunkt eines gerätetechisch notwendigen Aggregatwechsel zugewartet. Dies ist vertretbar,

da von einem gut funktionstüchtigen und regelmäßig kontrollierten Gerät keine relevante Gefährdung ausgeht. Häufig ist allerdings der sichere Ausschluss einer weiter intermittierend bestehenden Schrittmacherindikation im Einzelfall schwierig, wird jedoch zunehmend durch in das Aggregat implementierte Diagnostikalgorithmen erleichtert.

5.5.7 Schrittmachertypen

Die Vielzahl der heute verfügbaren implantierbaren Impulsgeber lässt sich in mehrere Gruppen einteilen entsprechend ihrem Stimulationsort, ihrem Detektionsort und ihrer Betriebsart. Als Stimulationsort und Detektionsort kommen der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel oder beide in Frage; der Schrittmacher kann entweder inhibiert (z. B. Demandschrittmacher) oder getriggert (z. B. vorhofgesteuerter Kammerschrittmacher) betrieben werden.

Als »physiologische« Stimulation wird die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Vorhof-Kammer-Koordination bezeichnet. Es gibt Einkammersysteme (vorhof- oder ventrikelstimulierend), Zweikammersysteme (bifokale Stimulation) und biventrikuläre Stimulationssysteme im Rahmen der kardialen Resynchronisation (trifokale Stimulation). Diese Systeme arbeiten entweder mit konstanter, programmierbarer Frequenz in inhibierter Arbeitsweise oder frequenzadaptierend als bi- und trifokale Schrittmacher mit Vorhofsensing oder Frequenzadaptation durch besondere Sensoren, also frequenzadaptierende Stimulation im engeren Sinne.

Stimulationsarten

Zur eindeutigen Charakterisierung der Stimulationsart wird ein fünfstelliger **Nomenklaturcode**, der auf die Intersociety Commission for Heart Diseases Resources (ICHD) zurückgeht, verwandt (Parsonnet et al. 1981; ◘ Übersicht 5.21; ◘ Tab. 5.28).

Übersicht 5.21. Fünfstelliger Nomenklaturcode der Stimulationsart

1. Position: Stimulationsort
2. Position: Detektionsort
3. Position: Betriebsart
4. Position: Programmierbarkeit
5. Position: Antitachykardiefunktion

Folgende Stimulationsarten finden überwiegende Anwendung:

AAI-Stimulation = Vorhofdemandschrittmacher. Der Stimulus wird in den rechten Vorhof abgegeben, falls die Eigenfrequenz niedriger als die Interventionsfrequenz des Schrittmachers wird. Bei Vorhofeigenaktionen wird der Schrittmacher inhibiert (◘ Abb. 5.36).

AOO-Stimulation. Unter Magnetauflage geht der AAI-Modus in den AOO-Modus über. Dieser Modus kann auch zur temporären atrialen Hochfrequenzstimulation für die Unterbrechung von Vorhofflattern bzw. supraventrikulären Tachykardien verwendet werden.

VVI-Stimulation = Ventrikeldemandschrittmacher. Bei Bedarf wird der rechte Ventrikel stimuliert; atrioventrikulär geleitete Eigenaktionen oder ventrikuläre Extrasystolen inhibieren die Schrittmacherfunktion (◘ Abb. 5.37).

VOO-Stimulation. Bei den modernen Schrittmachern wird aus einem VVI-Modus bei Magnetauflage ein VOO-Modus, eine starrfrequente Ventrikelstimulation ohne Beachtung des Eigenrhythmus. Hierbei kommt es zur sog. Parasystolie, d. h. Herzaktionen und Schrittmacheraktionen treten nebeneinander auf. Die Magnetfrequenz wird zur Überprüfung der Batteriefunktion verwendet (◘ Abb. 5.37).

◘ **Tab. 5.28.** Schrittmachercode

1. Stimulationsort	2. Detektionsort	3. Betriebsart	4. Programmierbarkeit	5. Antitachykardiefunktion
V = Ventrikel	V = Ventrikel	I = Inhibition	P = Bis 2 Funktionen	0 = Keine
A = Vorhof	A = Vorhof (Atrium)	T = Triggerung (Atrium)	M = Multi-	B = Burst
			D = Inhibition	S = Scanning
D = Vorhof und Ventrikel	D = Vorhof und Ventrikel	D = Inhibition und Triggerung	0 = Nicht programmierbar	E = Extern
			C = Telemetrie	
			R = Frequenzadaption (R für rate-responsive)	

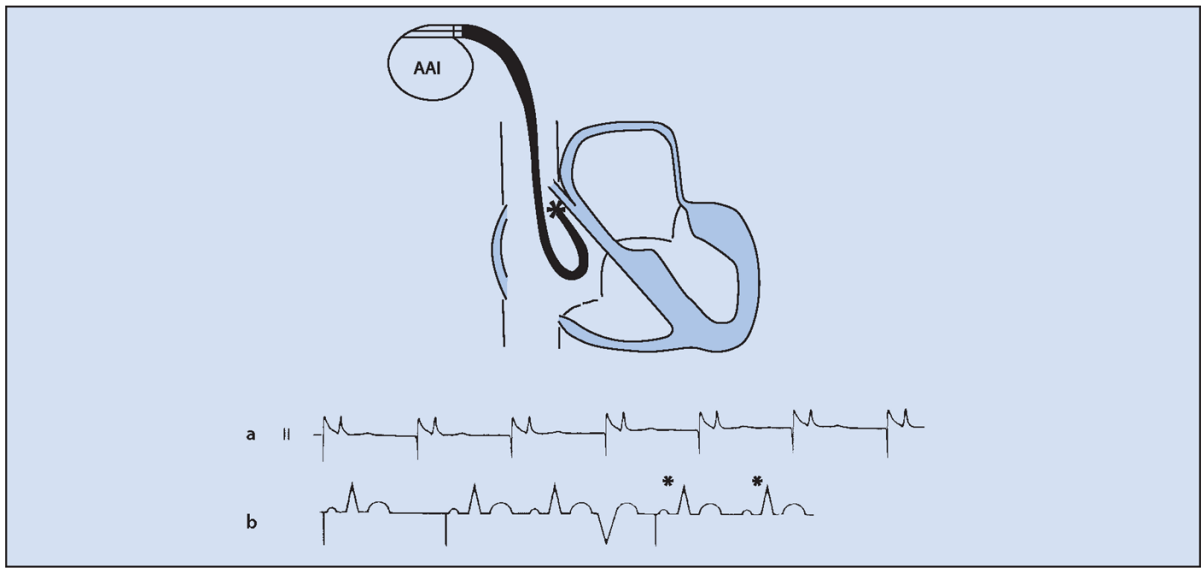


Abb. 5.36. Vorhofbedarfsschrittmacher mit Stimulations- und Detektionselektrode im rechten Vorhof. Die Effektivität und Einsetzbarkeit dieses Systems setzt naturgemäß eine sicher intakte atrioventrikuläre Überleitung voraus. **a**) Vorhofschrittmacher mit durchgehender atrialer Stimulation. Das System kann als Demand- oder als festfrequenter Schrittmacher konzipiert sein und gewährleistet bei intakter AV-Überleitung weitgehend den physiologischen Kontraktionsablauf bzw. – bei erhaltener Generatorfunktion des Sinusknotens – eine physiologische Frequenzregulation. **b**) Das EKG zeigt die AAI-Stimulation des Vorhofs und konsekutiv die spontane Überleitung auf die Kammern. Eine Kammereigenaktion wird nicht berücksichtigt. Die nächstfolgende Vorhofstimulation setzt entsprechend der eingestellten Sollfrequenz auf Vorhofebene ein. Eine spontane Vorhofaktion mit konsekutiver Überleitung auf die Kammern wird dementsprechend berücksichtigt und führt zur Inhibierung des Aggregats

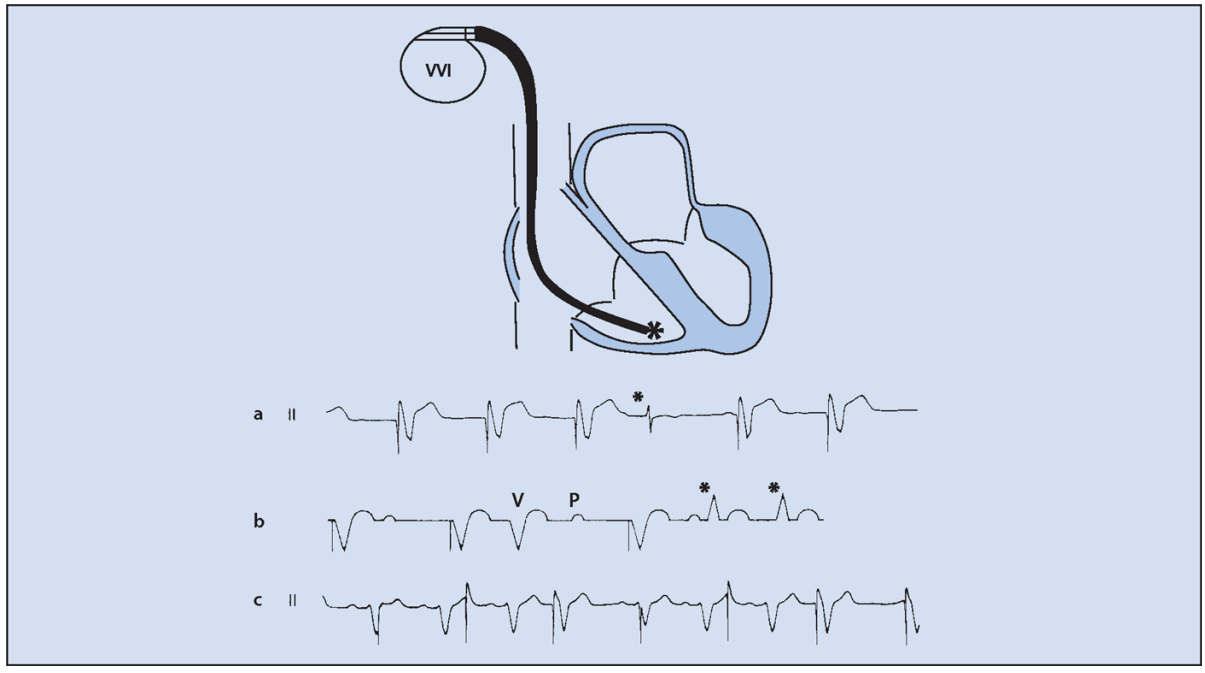


Abb. 5.37. Kammerbedarfsschrittmacher (VVI) mit Sondenlage in der Ventrikelspitze zur Wahrnehmung und Stimulation. **a**) Signalinhibierter VVI-Bedarfsschrittmacher. Es werden einzelne Eigenaktionen detektiert (*), worauf ein »reset« des Zeitgebers folgt. **b**) Das EKG zeigt die ventrikuläre Stimulation, eine Kammereigenaktion (ventrikuläre Extrasystole, V) wird berücksichtigt, die nächste Stimulation fällt ein – entsprechend der eingestellten Sollfrequenz. Vorhofaktionen werden nicht berücksichtigt (P). Bei einer Vorhof-Kammer-Aktion, die die eingestellte Sollfrequenz überschreitet (*), erfolgen keine Schrittmacheraktionen. **c**) Festfrequente ventrikuläre Schrittmacherstimulation, kein Sensing. Parasystolie bei Eigenaktionen (wie sie bei Magnetauflage im Rahmen der Schrittmacherkontrolle zur Batterieprüfung auftritt)

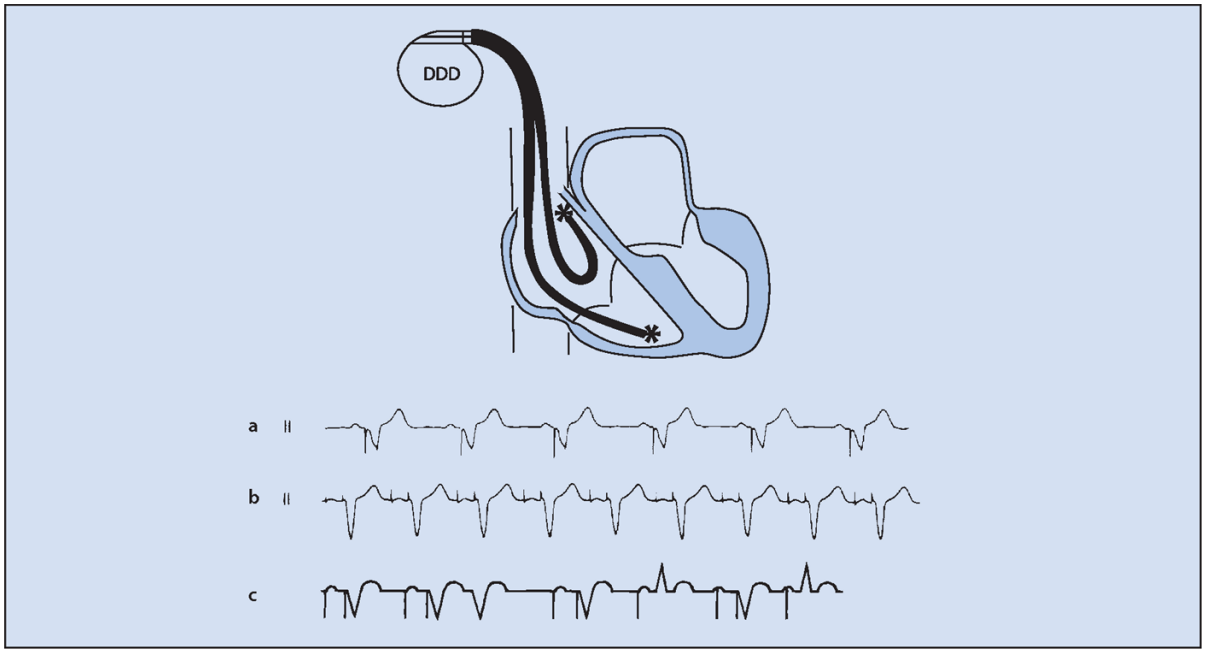


Abb. 5.38. AV-Sequentieller Schrittmacher. Stimulation entsprechend der physiologischen Vorhof-Kammer-Erregung, sog. »physiologischer« Schrittmacher. Es befinden sich Stimulations- und Detektionssonden im Vorhof und im Ventrikel. Die Erregung von Vorhöfen und Kammern erfolgt entsprechend einem einstellbaren AV-Intervall. Eine spontane Kammeraktion wird berücksichtigt. **a**) Vorhofgesteuerter Schrittmacher. Das Aggregat detektiert die P-Welle und leitet die Ventrikeldepolarisation mit physiologischem Intervall ein; der Schrittmacher sollte hinsichtlich des Vorhofs und des Ventrikels als Bedarfsschrittmacher ausgelegt sein (DDD). **b**) Sequentieller Schrittmacher. Die Ventrikelstimulation folgt der Vorhofstimulation nach einem der eingestellten AV-Zeit entsprechenden Intervall wenn die intrinsische AV-nodale Überleitung verlängert ist oder vollständig blockiert ist. **c**) Es folgt eine konsekutive Vorhofstimulation entspechend der eingestellten Sollfrequenz mit nachfolgender Kammerstimulation. Erfolgt nach Vorhofstimulation die AV-Überleitung in einem kürzeren Intervall, als es dem eingestellten AV-Intervall entspricht, so dominiert diese gegenüber dem Schrittmacheraggregat. Eine spontane Vorhofaktion wird berücksichtigt; überschreitet jedoch die AV-Überleitung das eingestellte AV-Intervall, so übernimmt die Ventrikelstimulation des Aggregats die Kontrolle über die Herzschlagfolge. – Am Ende der Registrierung findet sich eine atriale Kombinationssystole, einmal mit nachfolgender Kammerstimulation und einmal (letzte Herzaktion) mit spontaner AV-Überleitung

VVT-Stimulation. Beim VVT-Modus gibt der Schrittmacher bei jeder detektierten Eigenaktion des Ventrikels einen Impuls ab, der in den QRS-Komplex fällt und dort keinen Effekt auslöst. Dieser Modus ist besonders bei jenen sehr seltenen Patienten angezeigt, die starken äußeren Störeinflüssen (elektromagnetische Felder) ausgesetzt sind. Durch die externen elektromagnetischen Interferenzen wird der Schrittmacher nicht wie beim VVI-Modus inhibiert, sondern er gibt bei jedem wahrgenommenen elektromagnetischen Signal einen Sicherheitsstimulus ab.

VAT-Stimulation = P-Wellen-synchrone Ventrikelstimulation. Dieser Schrittmacher stimuliert nur im Ventrikel, die Detektion erfolgt lediglich im Vorhof. Ein Vorteil dieses Stimulationsmodus ist allerdings nicht zu erkennen. Diese Stimulationsart muss als obsolet angesehen werden, da ventrikuläre Potenziale nicht erkannt werden können und die Ventrikelstimulation in die vulnerable Phase einer ventrikulären Spontanaktion fallen kann.

VDD-Stimulation = P-Wellen-synchronisierte Ventrikelstimulation. Der Schrittmacher stimuliert nicht auf Vorhofebene, sondern lediglich bei Bedarf ventrikulär. Der Ventrikelstimulus wird durch die Vorhofaktion getriggert. Vorteile gegenüber der DDD-Stimulation sind nicht erkennbar; sinnvoll ist der VDD-Modus nur bei physiologischer Sinusknotenfunktion (Abb. 5.38).

DDD-Stimulation = AV-sequenzielle Stimulation. Mit einem programmierten AV-Intervall werden Vorhof und Kammer AV-sequenziell stimuliert. Bei Vorhofeigenaktionen wird der atriale Impuls unterdrückt, jedoch der ventrikuläre Stimulus getriggert. Eigenaktionen werden auf Vorhof- und Kammerebene erkannt (Abb. 5.38).

DVI-Stimulation. Diese Form der AV-sequenziellen Stimulation wird nur programmiert, wenn Detektionsprobleme auf Vorhofebene aufgetreten sind. Der Schrittmacher wird nur noch durch Ventrikelpotenziale inhibiert. Interferenzen zwischen Vorhofstimuli und Vorhofeigen-

Tab. 5.29. Stimulationsarten: Ein-(VVI und AAI) und Zweikammerschrittmacher (DDD)

Herzschrittmacher: Funktionsart (Code)	Indikationen
VVI (komplikationsarm, hämodynamisch ungünstig)	Absolute Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern-/-flattern mit inadäquatem Frequenzanstieg, Karotissinussyndrom, andere Bradykardien
AAI (voraussetzung: intakte AV-Überleitung)	Sinusknotensyndrom mit Sinusbradykardie, Sinusknotenstillstand, SA-Block
DDD (»physiologischer« Schrittmacher, hämodynamisch günstig, technisch und finanziell aufwändig)	AV-Block bei intakter Sinusknotenfunktion: physiologische Frequenzanpassung: Schrittmachersyndrom; schrittmacherpflichtige Herzinsuffizienz (Vorhofkontribution für Ventrikelfüllung)

aktionen sind möglich, so dass Vorhofflimmern ausgelöst werden kann.

DDI-Stimulation. In dieser Betriebsart erfolgen Stimulation und Wahrnehmung in Vorhof und Kammer. Der Schrittmacher arbeitet dann AV-synchron, wenn die programmierte Stimulationsfrequenz von der Vorhofeigenfrequenz unterschritten wird. Bei Überschreiten der Eigenfrequenz im Vorhof oder Ventrikel wird der Schrittmacher inhibiert. Unterschied zum DDD-Modus: Es erfolgt keine ventrikuläre Triggerung bei intermittierenden Vorhoftachykardien. Vorteil gegenüber DVI-Modus: Der atriale Schrittmacherimpuls kann nicht in die vulnerable Phase der Vorhofaktion fallen, da eine Wahrnehmung auf Vorhofebene gewährleistet ist.

Die wichtigsten Schrittmachertypen

Folgende Stimulationsarten haben besondere klinische Bedeutung und sollen daher nochmals detaillierter vorgestellt werden: Der Kammerbedarfsschrittmacher (VVI), der Vorhofbedarfsschrittmacher (AAI) und der AV-sequenzielle Schrittmacher (DDD) sowie die frequenzadaptiven Systeme (Tab. 5.29).

Kammerschrittmacher (VVI). Dieses Schrittmachersystem ist ein ventrikulärer Bedarfsschrittmacher, der nach Ablauf des eingestellten Stimulationsintervalls einen Reizimpuls abgibt. Bei Auftreten eines höherfrequenten Eigenrhythmus oder bei ventrikulären Extrasystolen wird durch die Detektion des QRS-Komplexes die Impulsabgabe inhibiert (Abb. 5.33).

Vorhofschrittmacher (AAI). Der Vorhofdemandschrittmacher (AAI) ist das Pendant zum VVI-Schrittmacher auf Vorhofebene mit Vorhofstimulation sowie Inhibition durch spontane Vorhofaktivität. Vorteilhaft beim AAI-Schrittmachersystem ist eine erhaltene Vorhof-Kammer-Kontraktionsfolge mit einer verbesserten Hämodynamik. Voraussetzung für diesen Stimulationsmodus ist jedoch eine sicher ungestörte atrioventrikuläre Erregungsleitung. Vor der Implantation eines Vorhofschrittmachers sollte daher ggf. eine diagnostische Vorhofstimulation einschließlich His-Bündelelektrographie erfolgen (Funktionsweise des AAI-Schrittmachers Abb. 5.38).

Schrittmacher (DDD), »physiologischer« Schrittmacher. Der sog. AV-universelle Zweikammerschrittmacher (DDD-Modus) vereinigt in sich alle Stimulationsarten eines Demandschrittmachers. Die Stimulation erfolgt bei Bedarf in Vorhof und Kammer gemäß der eingestellten AV-Verzögerungszeit. Eine spontane Herzaktion in Vorhof oder Ventrikel führt zur Inhibition der Impulsabgabe. Darüber hinaus ist eine frequenzvariable vorhofgesteuerte Kammerstimulation entsprechend der physiologischen Vorhofaktivität in einem programmierbaren Frequenzbereich möglich. Abb. 5.38 zeigt das Schema eines DDD-Systems mit den möglichen elektrokardiographischen Befunden.

Indikation und Systemwahl

Tab. 5.30 liefert eine Übersicht über die zu bevorzugenden Systeme nach Evidenzgrad. Insbesondere beim Vorhofflimmern können zusätzliche Stimulationsalgorithmen, wie z. B. Überstimulation oder Suppressionsstimulation von Vorhofextrasystolen zum Einsatz kommen. Bei Einsatz von DDD-Schrittmachern im Rahmen der Therapie von **Vorhofflimmern** ist darauf zu achten, dass durch Programmierbarkeit des Mode-Switch (automatisierte Umprogrammierung von DDD auf asynchronen VVI oder VVD-Modus bei Detektion einer Vorhofflimmerepisode) einer schnellen Überleitung von Vorhoftachykardien via Schrittmacher auf die Kammern vermieden werden kann. Bei permanentem, bradyarrhythmischem Vorhofflimmern oder Vorhofflimmern mit ausgeprägtem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (z. B. unter hochdosierter medikamnetöser bradykardisierender Therapie) ist prinzipiell der Einsatz von Einkammer-VVI-Schrittmachern noch gerechtfertigt. Eine Indikation für solche Systeme bei anderen bradykarden Arrhythmien existiert heutzutage nur sehr begrenzt und mit niedrigem Evidenzgrad. Ein frequenzadaptives System sollte daher idealerweise gewählt werden (s. unten).

Beim **kranken Sinusknoten** muss die Indikation zur Versorgung mit einem Vorhofschrittmacher ggf. mittels elektrophysiologischer kardialer Untersuchung (zum siche-

Tab. 5.30. Einsatz der verschiedenen Schrittmachersysteme nach Evidenzgrad. (Nach Lemke et al. 2005)

Indikation	Schrittmacher-system	Evidenz-klasse I	Schrittmacher-system	Evidenz-klasse IIa/b	Literatur
AV-nodale/faszikuläre Leitungsstörungen (häufige Schrittmacherbedürftigkeit)					
Normale Sinusknotenfunktion	DDD, VDD	B	VVIR	b	Connolly et al. 2000, Tang et al. 2001, Kerr et al. 2004
Binodale Erkrankung	DDDR	C	DDD	b	Connolly et al. 2000, Tang et al. 2001, Kerr et al. 2004
AV-nodale/faszikuläre Leitungsstörungen (seltene Schrittmacherbedürftigkeit <5%)					
Uni- und binodale Erkrankung	VVI <45/min DDD-AV, VDD-AV	B B			Connolly et al. 2000, Tang et al. 2001, Kerr et al. 2004
Resynchronisationstherapie					
Sinusrhythmus	DDD(R)V	A			Cazeau et al. 2001, Abraham et al. 2002, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2005
Vorhofflimmern	VVI(R)V	C	DDD(R)V*		
Sinusknotensyndrom (häufige Schrittmacherbedürftigkeit)					
Ohne AV-nodale/faszikuläre Leitungsstörung	AAI(R)	B	DDD(R)-AV	a	Andersen et al. 1994, Andersen et al. 1997, Lamas et al. 1998, Lamas et al. 2002
Mit AV-nodaler/faszikulärer Leitungsstörung	DDD(R)-AV	B			
Sinusknotensyndrom (seltene Schrittmacherbedürftigkeit <5%)					
Mit/ohne AV-nodale/faszikuläre Leitungsstörung	DDD-AV VVI <45/min	B B	AAI	b	Connolly et al. 2000, Tang et al. 2001
Bradyarrhythmisches permanentes Vorhofflimmern	VVI(R)	C			
Karotissinusyndrom Vasovagale Synkope	DDD (ggf. mit) Spezialalgorithmen	B			(Brignole et al. 2005)

AV AV-Überleitung erhaltende Programmierung oder andere Algorithmen (AV-Hysterese, DDD-AAI-Moduswechsel)
*sofern ein Erhalt des Sinusrhythmus wahrscheinlich

ren Ausschluss einer AV-Knoten-Überleitungsstörung) erfolgen. Es darf keine Synkope in der Anamnese vorgefallen sein und bradykardisierende Medikamente sollten vermieden werden. Die Entwicklung von AV-Blockierungen bei einem derart selektierten Patientengut ist gering (Rosenqvist et al. 1988, Andersen et al. 1994).

Schrittmacherelektroden

Es werden etliche Elektrodensysteme unterschieden, eine vollständig einheitliche Nomenklatur zwischen den unterschiedlichen Herstellern ist aktuell noch nicht etabliert. Die üblicherweise implantierten transvenösen Elektrodensysteme werden unterschieden bezüglich der Art ihrer **Verankerung im Myokard:**

- Passive Verankerung durch Ankerelektroden
- Aktive Verankerung durch Schraubelektroden

Vorteile der aktiven Verankerung sind die freie Positionierbarkeit sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel, allerdings scheint eine größere myokardiale Traumatisierung vorzu-

liegen. So wurden nach Implantation von Schraubelektroden insbesondere im lateralen rechten Vorhof gehäuft Perikardtamponaden beschrieben.

Des Weiteren werden implantierbare Elektroden unterschieden nach Art der Konfiguration ihrer **Wahrnehmung**:

- Unipolar, also Wahrnehmung des Signals zwischen Elektrodenspitze und Gehäuse des Schrittmachers
- Bipolar, wobei die Schrittmachersonde zwei Elektroden im Bereich der Elektrodenspitze aufweist

Vorteil der **bipolaren Sonden** ist die höhere Empfindlichkeit und somit Möglichkeit der Aufzeichnung auch kleiner Signale (z. B. im Vorhof bei Vorhofflimmern, was für die Detektion von Vorhofflimmerepisoden von entscheidender Bedeutung ist). Die Anfälligkeit für Störsignale ist deutlich vermindert, einige Schrittmachermodelle benötigen für eine einwandfreie Funktion der Detektionsparameter diese weniger störanfälligen bipolaren Sonden. Vorteil der **unipolaren Elektroden** ist die längere Lebensdauer, da nur eine Leitung in der Elektrode läuft und somit mechanisch bedingte Isolationseffekte bei allen Herstellern weniger häufig beschrieben werden. Zudem sind Reparaturen bei Beschädigung im Konnektorenbereich leichter durchführbar und die Kosten der Sonde geringer.

Wichtig

Nach den aktuell gültigen Leitlinien (Lemke et al. 2005) sollten im Vorhof bipolare Elektroden bevorzugt werden (Rosenqvist et al. 1988, Wiegand et al. 1998). Unipolare Ventrikelelektroden sollten nur bei Signalen >10 mV verwendet werden, so dass ein Wahrnehmungswert ≥5 mV programmiert werden kann.

Programmierbarkeit

Mit der Einführung mikroprozessorgesteuerter Herzschrittmacher wurde eine Vielzahl programmierbarer Schrittmacherfunktionen verfügbar (Übersicht 5.22). Multiprogrammierbare Schrittmachersysteme erlauben eine optimierte Schrittmachereinstellung für den individuellen Patienten (Lüderitz 1985a). Der Fortschritt dieser Systeme besteht darin, dass sie wandelnden Bedürfnissen und sich ändernden elektrophysiologischen Gegebenheiten angepasst werden können. In nicht wenigen Fällen können früher oftmals notwendige Re-Operationen vermieden werden. Nachteilig ist die Komplexität multiprogrammierbarer Schrittmachersysteme, die eine genaue Kenntnis der programmierbaren Parameter voraussetzen und einen gelegentlich erheblichen Zeitaufwand für die individuelle Einstellung des Schrittmachers erfordern. Als weitere Nachteile sind erhöhte Kosten und die Möglichkeiten von Fehlprogrammierungen zu nennen.

Übersicht 5.22. Programmierbare Parameter

- Stimulationsmodus
- Frequenz
- Impulsamplitude
- Impulsbreite
- Sensitivität
- Elektrodenpolarität
- Hysterese (s. unten)
- AV-Intervall
- »Blankingperiode«
- Refraktärperiode
- Obere Grenzfrequenz
- Algorithmen zur Prophylaxe und Termination von Schrittmachertachykardien
- Holter-Funktion
- Intrakardiales Elektrogramm und Markersignale
- Nichtinvasive programmierte Stimulation
- Nachtabsenkung der Frequenz
- Frequenzadaptives AV-Intervall
- Ereigniszähler (z. B. »Mode-switch-Episoden«, ventrikuläre Tachykardien usw.)
- Speicherung intrakardialer Elektrogramme
- Holter-Funktionen (z. B. Frequenzhistogramm, P-, R-, T-Wellen-Histogramme)
- Messungen von Batterie- und Elektrodenparametern (z. B. Elektrodenimpedanz), sowie automatische Reizschwellenmessung

Klinisch relevant ist die Variationsmöglichkeit der Stimulationsfrequenz und der Impulsenergie. Eine niedrige **Interventionsfrequenz** (z. B. 50/min) begünstigt den spontanen Sinusrhythmus bei intermittierenden Bradykardien. Eine spezielle Programmiermöglichkeit stellt hier die sog. **Hysthereseoption** dar. Es handelt sich um die definierte Verlängerung des Interventionsintervalls nach Detektion einer spontanen Herzaktion.

Der klinische Nutzen der programmierbaren **Impulsenergie** (Amplitude und Dauer des Reizimpulses) liegt in der Einstellung des erforderlichen Ausgangsstroms nach Überwindung des initialen Reizschwellenanstiegs nach Implantation. Nach Bestimmung der Reizschwelle kann eine energiesparende Einstellung gewählt und somit eine längere Funktion des Aggregats erreicht werden. Die Mehrzahl von Fehlfunktionen aufgrund von Detektionsstörungen kann durch die Umprogrammierung der Verstärkerempfindlichkeit behoben werden. Die Vermeidung von Interferenzen mit Muskelpotenzialen ist auch bei unipolaren Schrittmachersystemen hiermit in den meisten Fällen möglich (Übersicht 5.23). Einige Geräte sind mittlerweile in der Lage, automatisiert Reizschwellentestung durchzufüh-

ren und auch Wahrnehmungswerte zu ermitteln und hiernach die Parameter automatisch zu adaptieren. Dies ersetzt allerdings nicht die regelmäßige Schrittmachernachsorge durch den Kardiologen.

Übersicht 5.23. Vorteile programmierbarer Schrittmacher

- Frequenz: individuelle Stimulationsfrequenz
- Stimulationsenergie: Reizschwellenanalyse, Minimierung der Ausgangsenergie
- Steuerempfindlichkeit: Korrektur einer Detektionsstörung oder Fehlsteuerung
- Stimulationsart: angepasstes Stimulationssystem

Frequenzadaptive (»biologische«) Schrittmachersysteme

Das Therapieziel der antibradykarden Elektrostimulation hat sich in den letzten Jahren wesentlich gewandelt (s. oben). Eine verbesserte Ruhe- und Belastungshämodynamik ist mit den konventionellen Kammerbedarfsschrittmachern häufig nicht zu erreichen. Der früher überwiegend verwendete Ventrikelschrittmacher mit einer starren Stimulationsfrequenz ist in zweierlei Hinsicht unphysiologisch: Verlust der Vorhof-Kammer-Synchronizität und fehlende Frequenzregulation bei Belastung. Zur Überwindung dieser Nachteile des einfach zu implantierenden und wenig störanfälligen Kammerschrittmachers wurden die sog. **physiologischen Zweikammersysteme** (DDD) entwickelt (s. oben). Diese technisch und finanziell aufwändigeren Schrittmacher erfordern die Implantation einer Vorhofelektrode mit konsekutiv möglicher Detektion spontaner Herzaktivität und Stimulationsfunktionen in beiden Herzkammern. Bei ungestörter Erregungsleitung kann die natürliche Erregungssequenz von Vorhof und Kammer auch durch einen Vorhofschrittmacher erreicht werden.

Der Vorteil der sinusknotengesteuerten Frequenzregulation ist jedoch bei Patienten mit gestörter Sinusknotengeneratorfunktion und atrialen tachykarden Rhythmusstörungen limitiert. Bei schrittmacherpflichtiger permanenter Bradyarrhythmia absoluta kommt lediglich die Kammerstimulation in Betracht. Aufgrund dieser Einschränkungen wurden Schrittmachersysteme entwickelt, die physiologische Parameter als Steuergröße für eine frequenzadaptive Stimulation heranziehen: Muskelaktivität, QT-Intervall (katecholaminabhängige intrakardiale EKG-Veränderungen), Atemminutenvolumen, Temperatur, pH-Wert, O_2-Sättigung, Druck und Schlagvolumen sowie Kombinationen dieser Messgrößen (Rickards et al. 1979, Ionescu 1980, Humen et al. 1983, Griffin et al. 1983, Cammilli et al. 1983, Wirtzfeld u. Bock 1978, Salo et al. 1984, Cohen 1984).

Frequenzadaptive (AAI-R-, VVI-R-, DDD-R-)Schrittmacher (R = Rate-responsive)

Unter physiologischen Bedingungen ist die belastungsabhängige Variation der Herzfrequenz der Hauptmechanismus der Adaptation des Herzzeitvolumens. Dieses setzt sich aus den Teilgrößen Frequenz und Schlagvolumen zusammen, wobei unter Belastung das Schlagvolumen um etwa 50%, die Herzfrequenz jedoch um 300% gesteigert werden kann. Die belastungsinduzierte Zunahme des Herzzeitvolumens um das 4- bis 5-fache des Ruhewertes wird somit überwiegend von der Teilgröße Herzfrequenz getragen. Bei Patienten mit fehlender Vorhofkontribution kommt der Steuerung der Herzfrequenz durch sog. Biosensoren (s. unten) besondere Bedeutung zu. Frequenzadaptive Einkammerschrittmacher auf ventrikulärer Ebene erlauben somit bei Patienten mit Bradyarrhythmia absoluta und chronotroper Inkompetenz einen belastungsabhängigen Frequenzanstieg. Bis auf die Führungsgröße Stimulus-T-Intervall können die klinisch zur Verfügung stehenden Sensoren alle auch als frequenzadaptive Einkammerschrittmacher im Atrium (AAI-R) implantiert werden. Diese Verwendung setzt jedoch eine intakte AV-Überleitung voraus.

DDD-R-Schrittmacher: Ein optimales Schrittmachersystem wäre durch die physiologische Kontraktionsfolge von Vorhof und Kammer und eine belastungsadäquate Frequenzsteigerung charakterisiert. Die gezielte klinische Einführung frequenzadaptiver Zweikammerschrittmachersysteme (DDD-R) erfüllte exakt diese Voraussetzung und stellte daher für Patienten mit binodaler Erkrankung, also mit inadäquater Frequenzanpassung unter Belastung bei gleichzeitig bestehenden höhergradigen AV-Überleitungsstörungen eine wesentliche Erweiterung und Verbesserung der Schrittmachertherapie dar. Bei der frequenzadaptiven Zweikammerstimulation wird die ventrikuläre und atriale Stimulationsfrequenz entsprechend der Sensorsteuerung ansteigen, falls der kranke Sinusknoten nicht mehr in der Lage ist, eine adäquate atriale Frequenzsteigerung zu bewirken. Bestehen zusätzlich intermittierende tachykarde Vorhofrhythmusstörungen, so wäre die Programmierung eines DDI-R-Modus zu erwägen, bei dem der Frequenzanstieg der ventrikulären Stimulation nicht durch die tachykarde Vorhoffrequenz getriggert wird, sondern durch den Sensor des frequenzadaptiven Schrittmachers gesteuert ist (wie beim VVI-R-Modus, jedoch mit AV-sequenziellem Frequenzanstieg bei bradykarden Phasen).

An die physiologischen Parameter zur Frequenzsteuerung und die Sensoren sind dabei folgende Anforderungen zu stellen: Schnelle Änderung der Messgröße bei Belastung (Zeitkonstante), hohe Sensitivität und Spezifität bei körperlicher Aktivität wie auch metabolischen Veränderungen, Stress u. a.. Die Sensoren sollten bei geringem Energie-

verbrauch eine hohe Langzeitstabilität aufweisen. Der Algorithmus zur Frequenzregulation muss individuell programmierbar sein zur Anpassung an die hämodynamischen Erfordernisse bei der zugrundeliegenden kardialen Erkrankung.

In ◘ Übersicht 5.24 sind die möglichen Parameter für frequenzadaptive Schrittmacher aufgeführt. Vier Systeme haben sich klinisch hauptsächlich durchgesetzt, die nachfolgend kurz dargestellt werden sollen.

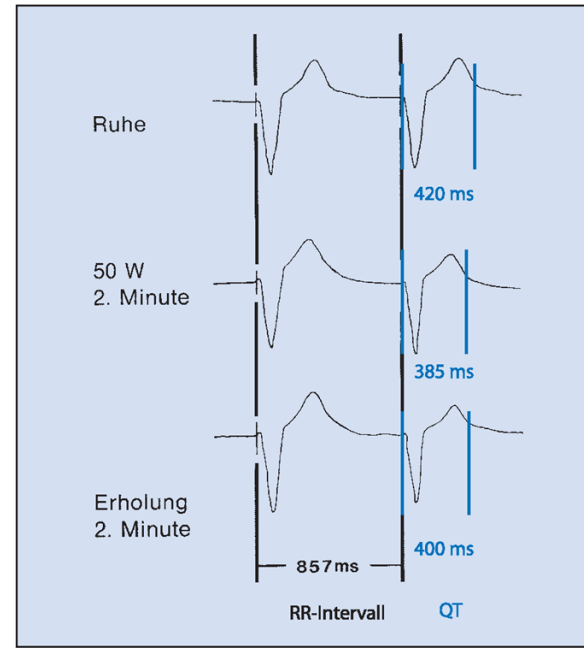
Übersicht 5.24. Biologische Parameter zur Frequenzadaption

- Muskelaktivität
  - Piezoelektrischer Kristall
  - Akzelerometer
  - Gravidometer
- Atemminutenvolumen
- Temperatur
- QT-Intervall
- pH-Wert
- Gemischt venöse Sauerstoffsättigung
- Rechtsventrikuläre Volumina
  - Schlagvolumen
  - Rechtsventrikulärer Druck (dp/dt)
  - Präejektionsintervall
- Ventrikuläres Depolarisationsintegral
- Intrakardiale Impedanz
- Aktivität + QT-Intervall
- Aktivität + Atmung
- Atmung + »evoked response«

QT-Intervall

Das QT-Intervall verkürzt sich physiologisch bei zunehmender Herzfrequenz sowie durch Katecholamineinfluss (◘ Abb. 5.39; Rickards et al. 1979, Rickards u. Donaldson 1983). Somit kann das Stimulus-T-Intervall bei vorgegebener Stimulationsfrequenz als indirekter Parameter des Sympathikotonus herangezogen werden. Bei diesem Sensor ist es von Vorteil, dass konventionelle unipolare Kammerelektroden verwendet werden können, so dass bei der Umstellung der Stimulationsweise kein zusätzliches operatives Vorgehen notwendig ist. Dieses Steuerprinzip ist aber aus technischen Gründen auf die Kammerstimulation beschränkt. Darüber hinaus ist die Messung des QT-Intervalls nur bei dem schrittmacherinduzierten Kammerkomplex möglich. Disproportionale QT-Intervallveränderungen, bedingt durch psychische Einflüsse (Stresssituationen, Albträume etc.), können zu einer unphysiologischen Reaktionsweise dieses Schrittmachersystems führen (Lüderitz 1986b).

Durch eine positive Rückkopplung kam es bei Patienten häufiger zu einer sich selbst aufschaukelnden Stimulationsfrequenz, sog. **Oszillationen**. Bei Belastungsbeginn wurde ein verzögerter Anstieg der Stimulationsfrequenz beobachtet. Bei längeren Belastungen führte bereits nach wenigen Minuten eine spezielle Schutzschaltung zu einer Frequenzrückführung bis zur Basisfrequenz. Mit der Einführung neuerer Schrittmachersysteme, die über einen frequenzvariablen »Auto-Slope« verfügen, konnten diese Nachteile weitgehend beseitigt und die zeitaufwändigen Kontrolluntersuchungen deutlich verkürzt werden.



◘ **Abb. 5.39.** Änderung des QT-Intervalls bei festfrequenter Kammerstimulation mit einer Frequenz von 70/min unter Belastung. Das QT-Intervall verkürzt sich belastungsabhängig

Atemfrequenz/Atemminutenvolumen

Da zwischen der Atemfrequenz, dem Atemminutenvolumen und der Herzfrequenz eine enge Beziehung besteht, wurden diese Regelgrößen zunächst mit einer subkutanen Hilfselektrode nach dem Prinzip der Impedanzmessung zur Frequenzadaptation genutzt (Ionescu 1980, Rossi et al. 1983). Die Nutzung der Atemfrequenz ermöglichte zwar eine rasche Belastungsreaktion des Schrittmachers; das aus der transthorakalen Impedanzänderung und der Atemfrequenz kalkulierte Atemminutenvolumen weist jedoch unter höherer Belastung eine bessere Proportionalität zur Herzfrequenzsteigerung auf, so dass die heute verfügbaren atmungsgesteuerten Schrittmacher alle auf dem Prinzip der Atemminutenvolumenmessung beruhen. Neben der Verwendung als alleiniger Sensor wird das Atemminutenvolumen in Zweitsensorsystemen z. B. mit der Aktivitätsmessung kombiniert.

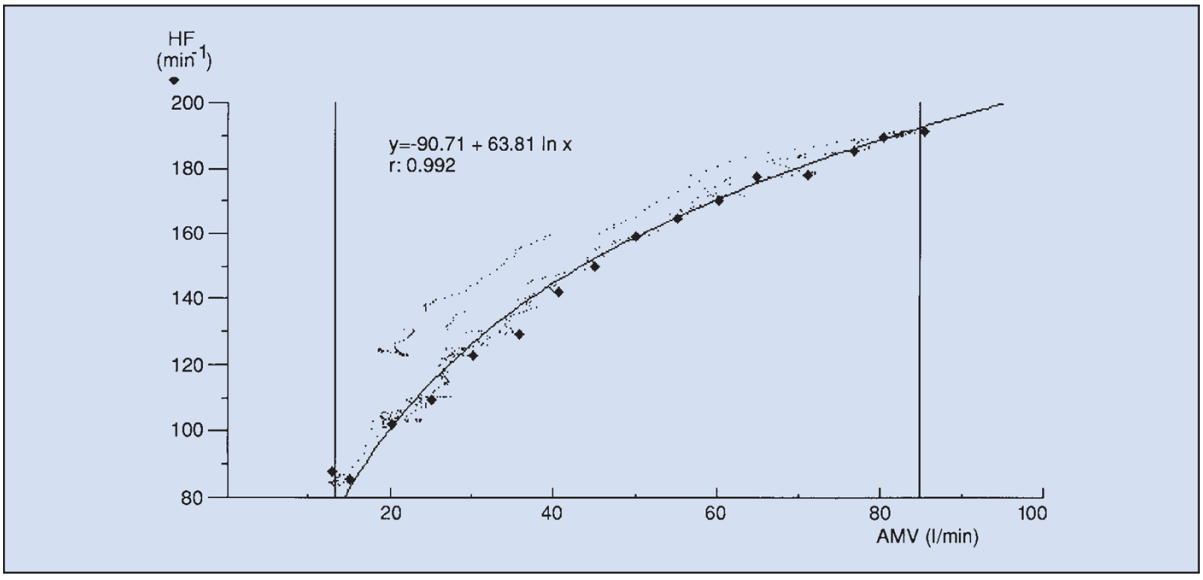


Abb. 5.40. Relation von Herzfrequenz und Atemminutenvolumen unter Belastung. Das Verhältnis von Herzfrequenz (*HF*) und Atemminutenvolumen (*AMV*) weist bei 36 von 41 untersuchten Probanden eine signifikante Abnahme der Anstiegsteilheit oberhalb der aneroben Schwelle auf. Mit einer logarithmischen Ausgleichsgrade konnten im Gegensatz zur linearen Analyse höhere Korrelationskoeffizienten erzielt werden. Mit den Atemminutenvolumen-gesteuerten Herzschrittmachern der 3. Algorithmusgeneration ist über eine abschnittsweise programmierbare biphasisch-lineare Korrelation der gemessenen Impedanzänderung zur Herzfrequenzsteigerung die bisher größtmögliche Annäherung an die physiologischen Verhältnisse möglich geworden. (Nach Lewalter et al. 1995)

Cave: Die Anwendung atmungsgesteuerter Sensoren bei stark adipösen Patienten oder bei ausgeprägt restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen ist durch die pathologischen Veränderungen der respiratorischen Parameter limitiert.

Die Funktionsweise eines modernen Atemminutenvolumen-gesteuerten Herzschrittmachers ist in Abb. 5.40 dargestellt. Die Nutzung der dementsprechend gewonnenen Signale hat in den zurückliegenden Jahren einen deutlichen Wandel erlebt und ist paradigmatisch für die Weiterentwicklung der frequenzadaptiven Algorithmen auch anderer Sensorsysteme: McElroy et al. (1988) hatten eine lineare Beziehung von Atemminutenvolumen und Herzfrequenz unter Belastung beschrieben. Die erste klinisch verfügbare Schrittmachergeneration legte jedoch eine unphysiologische exponentielle Funktion mit einem deutlich überschießenden Frequenzanstieg auf höheren Belastungsstufen zugrunde. In einer 2. Algorithmusgeneration wurde die lineare Korrelation von Impedanzänderung und Frequenzsteigerung realisiert, um dem inadäquaten Frequenzverhalten oberhalb der anaeroben Schwelle entgegenzuwirken.

Die durch die Schrittmacherentwicklung angeregte detaillierte Analyse der Beziehung von Atemminutenvolumen und Herzfrequenz unter Belastung ergab jedoch, dass physiologisch nicht eine lineare, sondern eine logarithmische Beziehung zwischen beiden Parametern die tatsächlichen Verhältnisse am besten beschreibt (Treese et al. 1993, Lewalter et al. 1995a). Zur Nutzung in einer 3. Schrittmachergeneration wurde die Beziehung von Atemminutenvolumen zu Herzfrequenz abschnittsweise linear analysiert, wobei die anaerobe Schwelle als Umschlagspunkt der Anstiegssteilheit genutzt wurde. Der so verbesserte Algorithmus der 3. durch das Atemminutenvolumen gesteuerten Schrittmachergeneration ist in der Lage, unterhalb der anaeroben Schwelle einen adäquaten Frequenzanstieg zu erzeugen, ohne jedoch wie beim linearen oder exponentiellen Verhältnis oberhalb der anaeroben Schwelle eine überschießende Frequenzantwort zu unterhalten (Lewalter et al. 1995b).

Muskelaktivität

Als Sensor der Muskelaktivität bzw. Körperbewegung detektiert ein im Schrittmachergehäuse integrierter piezoelektrischer Kristall mechanische Bewegungen (Humen et al. 1985). Die Frequenzantwort dieses Systems ist charakterisiert durch eine schnelle Anfangsreaktion nach ca. 10 s und eine von der Belastungsdauer und Intensität unabhängige Frequenzverlangsamung bei körperlicher Ruhe. Eine leistungsadäquate Frequenzadaptation resultiert unter Laufbandbelastung und Alltagsbedingungen. **Nachteile** dieses unspezifischen Sensors sind die fehlende Frequenzanpassung bei psychischem Stress, die unphysiologische Reaktion auf externe Störeinflüsse durch passiv erfahrene Vibrationen (Traktor- bzw. Autofahren, Umgang

mit Schlagbohrern etc.) sowie ein unzureichender Frequenzanstieg bei statischen Belastungen. Die Störanfälligkeit der aktivitätsgesteuerten Schrittmachersysteme konnte durch die Einführung von Schrittmachern mit im Gehäuse eingebauten Beschleunigungsmessern (Akzelerometer) weitgehend beseitigt werden. Die konventionelle Implantationstechnik dieses Systems und die einfache Programmierbarkeit der Frequenzadaptation sind **vorteilhaft**.

Temperatur

Bei der zentralnervösen Bluttemperatur (Griffin et al. 1983) handelt es sich um einen biologischen Steuerparameter, der jedoch als wesentlichen Nachteil eine spezielle Sensor-(Thermistor-)elektrode erfordert. Problematisch ist die geringe Änderung der Stimulationsfrequenz bei niedrigen Belastungsstufen und bei herzinsuffizienten Patienten. Der Belastungsbeginn ist durch einen unterschiedlich ausgeprägten »Temperaturdip«, verbunden mit einem initialen Frequenzabfall, charakterisiert. Die Integration komplexer Steueralgorithmen ist zur Realisierung einer belastungsadäquaten Herzfrequenzadaptation erforderlich.

Frequenzadaptive Doppelsensorsysteme

Um die Nachteile einzelner Sensorsignale auszugleichen, wurden sog. frequenzadaptive Doppelsensorschrittmachersysteme in die klinische Praxis eingeführt: Die gut erprobten und rasch auf körperliche Belastung reagierenden Aktivitätssensoren führten in bestimmten Situationen, z. B. bei der Autofahrt auf holprigen Straßen bzw. Bahnfahrt mit häufigen Erschütterungen, Schlafen mit Druckausübung auf die Schrittmachertasche oder Arbeiten mit einer Schlagbohrmaschine zu einer falsch-positiven Frequenzanhebung (Stangl et al. 1988). Eine dagegen inadäquat niedrige Frequenzantwort konnte im Vergleich zum Bergab- bzw. Treppabgehen beim Bergauf- bzw. Treppaufgehen beobachtet werden. Obwohl die an den Organismus gestellten Leistungsanforderungen z. B. beim Bergaufgehen größer als beim Bergabgehen sind, führt das Bergauf- bzw. Treppaufgehen zu weniger Beschleunigung und Erschütterung und damit zu einer geringeren Frequenzanhebung durch den aktivitätsgesteuerten Schrittmacher. Dieser Nachteil imponierte v. a. bei den druck- und vibrationsgesteuerten Schrittmachern; durch die Nutzung eines Beschleunigungssensors konnte z. B. bei Laufbandbelastungen mit zunehmender Steigung eine angemessenere Frequenzsteigerung erreicht werden (Matula et al. 1993, Bacharach et al. 1992, Erdelitsch-Reiser et al. 1992). Darüber hinaus ist jedwede Form einer psychischen Belastung naturgemäß nicht in der Lage, einen Aktivitätssensor zu der eigentlich physiologischen Frequenzantwort zu provozieren. Um diese Defizite zu kompensieren wurde die Aktivitätsmessung mit solchen biologischen Messgrößen kombiniert, die durch eine hohe Spezifität und Proportionalität für die metabolischen Bedürfnisse des Organismus unter Belastung gekennzeichnet sind:

Aktivität und Atemminutenvolumen. Da das Atemminutenvolumen über die Erfassung der transthorakalen Impedanzänderung errechnet wird, gibt es zwar im Bereich dieser Messstrecke störende Einflüsse wie Armbewegungen oder Hyperventilation bzw. Tachypnoe (Webb et al. 1988), die Proportionalität des Signals zu unterschiedlichen Belastungen ist jedoch ausgezeichnet (Lewalter et al. 1995, Abrahamsen et al. 1993, Kay et al. 1989). Kennzeichnend war insbesondere für die 1. Algorithmusgeneration, dass zwischen Belastungsbeginn und Frequenzantwort eine deutliche Verzögerung lag. Zwar wurde versucht, über Modifikationen der Signalverarbeitung eine Verkürzung zu erzielen (Malinowski et al. 1994), eine optimale Schnelligkeit ohne dabei die Gefahr falsch-positiver Reaktionen auf z. B. Lachen oder Sprechen zu erhöhen, ist jedoch bislang nur bedingt gelungen (Schimpf et al. 1996). Die durch die Filterung bedingte Anstiegsverzögerung bei hoher Belastungsproportionalität machte das Atemminutenvolumen zu einem geeigneten Parameter für die rasch auf Belastung reagierende Aktivitätswahrnehmung.

In zur Zeit klinisch verfügbaren Doppelsensorsystemen wird in einem programmierbaren unteren Frequenzbereich, der die Frequenzanforderungen der alltagsüblichen Belastung umfassen soll (z. B. 60–95/min), das Ausmaß der Frequenzantwort vom Aktivitätssensor dominiert. In Bereichen höherer und höchster Belastung wird die sensorinduzierte Frequenz ganz wesentlich von der Änderung des Atemminutenvolumens bestimmt.

Aktivität und Stimulus-T-Intervall. Das Ausmaß der Veränderung des Stimulus-T-Intervalls spiegelt den auf das Ventrikelmyokard einwirkenden adrenergen Status wider. Ein hohes Maß an Proportionalität zum Belastungsausmaß sowie eine Sensorsignalveränderung auch unter mentalem Stress sind die Vorteile dieses Sensorprinzips (Rickards et al. 1983). Um die bei initialer Belastung träge Signaländerung auszugleichen, sind seit 1990 Sensorsysteme mit einer kombinierten Aktivitäts- und Stimulus-T-Intervall-Erfassung klinisch verfügbar. Über das programmierbare »sensor blending« kann gesteuert werden, in welchem relativen Ausmaß das einzelne Sensorsignal die letzendliche Frequenzänderung beeinflusst (Provenier et al. 1992, Sinha et al. 1994). Um falsch-positive Frequenzsteigerungen zu vermeiden, wurde eine gegenseitige Sensorsignalkontrolle (»sensor cross checking«) realisiert: Falls beide Sensoren eine ähnliche Frequenzzunahme anzeigen, wird diese nach Maßgabe des »sensor blending« durchgeführt. Sollte der Aktivitätssensor nach einem initial begrenzten Frequenzanstieg eine weitere Frequenzzunahme anzeigen, ohne dass das Stimulus-T-Intervall einen gleichsinnigen Anstieg an-

zeigt, wird eine weitergehende Frequenzzunahme nicht durchgeführt. Falls jedoch das Stimulus-T-Intervall eine Frequenzzunahme signalisiert, ohne dass dies im Aktivitätssensor nachvollzogen werden kann, z. B. bei mentaler Belastung, kommt es zu einem weiteren Frequenzanstieg allerdings in reduziertem Ausmaß.

Indikation für (biologische) frequenzadaptive Schrittmacher

Die hämodynamischen Auswirkungen der Schrittmachertherapie wurden seit Einführung der sog. physiologischen, AV-sequenziellen Schrittmacher eingehend untersucht. Determinanten der Ruhe- und Belastungshämodynamik sind u. a. die Stimulationsfrequenz und der Stimulationsort mit aufgehobener oder erhaltener Vorhof-Kammer-Kontraktionsfolge abhängig vom myokardialen Funktionszustand. Unter Ruhebedingungen beträgt der Beitrag der Vorhofkontraktion zum Herzzeitvolumen ca. 10–15%. Eine Verbesserung der Belastungshämodynamik ist jedoch entscheidend an die Fähigkeit zur Frequenzsteigerung gebunden. Die hämodynamischen Vorteile der AV-sequenziellen Stimulation und der vorhofgesteuerten Kammerstimulation sind bei reinen AV-Leitungsstörungen und intakter Sinusknotenfunktion am größten. Eine adäquate Frequenzregulation ist jedoch bei einer Sinusknotenfunktionsstörung nicht gegeben. Darüber hinaus begrenzen atriale Tachyarrhythmien den Wert der P-Wellen-gesteuerten Kammerstimulation.

Wichtig

Unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der kardialen Grunderkrankung sehen wir grundsätzlich die Indikation der frequenzadaptiven Schrittmachertherapie bei:

- AV-Block III. Grades bei Vorhofflimmern
- Bradyarrhythmia absoluta ohne adäquaten Anstieg der Kammerfrequenz bei Belastung (<90/min)
- AV-Blockierung mit ausgeprägter Sinusknotendysfunktion (Zweiknotenerkrankung)

VDD-Schrittmacher

Der Wunsch, die Vorteile der singulären Elektrodenimplantation (einfachere Implantationsprozedur und Handhabung sowie den geringeren Kosten) mit der Möglichkeit einer atrialen Wahrnehmung und somit Triggerung der ventrikulären Stimulation zu kombinieren, führte zur Entwicklung der VDD-Schrittmachersysteme. Es muss angemerkt werden, dass diese Form der Schrittmachertherapie durch die nun kostengünstigeren und leichter bedienbaren DDD-Schrittmachersysteme weitgehend zurückgedrängt wurde. Dennoch soll der Vollständigkeit halber eine kurze Übersicht über dieses System erfolgen.

Bei diesen Schrittmacher- und Elektrodensystemen wird der distale Elektrodenpol im rechten Ventrikel implantiert und zur ventrikulären Wahrnehmung und Stimulation genutzt. Weiter proximal im Verlauf dieser Elektrode befinden sich ein oder wie aktuell üblich 2 flottierende Pole, die der atrialen Wahrnehmung dienen. Nachdem bereits 1973 das erste temporäre VDD-System vorgestellt worden war (Chamberlain et al. 1973), fand 1978 das erste chronisch implantierbare VDD-System Eingang in die klinische Praxis (Curry et al. 1978). Initial war insbesondere der flottierende unipolare atriale Elektrodenteil sehr anfällig gegenüber Störsignalen; die technische Realisierung einer quasi bipolaren atrialen Wahrnehmung über Differenzbildung zweier unipolarer Signale führte jedoch zu deutlich günstigeren Sensingeigenschaften (Antonioli 1994). Zwar berichtet Voigtländer über eine kleinere P-Wellen-Amplitude postoperativ (1,02±0,49 mV) innerhalb von 5 Tagen postoperativ) im Vergleich zu den intraoperativ erhobenen Werten (2,4±1,2 mV); die dann vorliegenden atrialen Sensingschwellen blieben im weiteren Verlauf jedoch konstant (Voigtländer et al. 1995).

Die bipolare atriale Wahrnehmung bzw. Differenzialpotenzialbildung zweier unipolarer Signale erlaubt die Programmierung hoher atrialer Sensitivitäten, ohne dass es zu einer relevanten Myopotenzialwahrnehmung kommt. Dies wiederum ermöglicht die Programmierung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes von bis zu 300% gegenüber der P-Wellen-Sensingschwelle, um auch in unterschiedlichen Lebenslagen wie Liegen, Sitzen, maximaler In- und Exspiration oder physischer Belastung eine adäquate P-Wellen-Wahrnehmung zu garantieren.

Neben der Weiterentwicklung der Elektrodentechnologie und einer korrekten Programmierung erwies sich insbesondere die intraoperative Elektrodenplatzierung als entscheidend für den Langzeiterfolg. Der atriale Dipol sollte im Bereich des mittleren bis hohen rechten Vorhofes positioniert werden. Auch unter intraoperativ durchgeführten Manövern wie z. B. tiefe In- oder Exspiration sollte diese Lage nicht wesentlich verlassen werden. Das intraoperativ gemessene P-Wellen-Signal sollte keinesfalls 0,5 mV unterschreiten, um atriales »undersensing« postoperativ zu vermeiden (Antonioli 1994).

Neben den **Vorteilen** der VDD-Systeme, nur eine Elektrode implantieren zu müssen und trotzdem eine durch Sinusrhythmus getriggerte ventrikuläre Stimulation durchführen zu können, sind die **Nachteile** wie die fehlende Option einer atrialen Stimulation zu bedenken. Dies bedeutet, dass es bei bradykarden Vorhofrhythmusstörungen im Rahmen eines zusätzlichen Sinusknotensyndroms oder erforderlicher bradykardisierernder Medikation, zu einer asynchronen VVI (Lemke et al. 1996)-Stimulation käme.

Aufgrund der bestehenden Limitationen der VDD-Schrittmachersysteme ist die Indikation zur **Implantation** insgesamt streng zu stellen: Das Sinusknotensyndrom mit Ruhebradykardie und nichtadäquatem Frequenzverhalten

unter Belastung stellt keine Indikation zur Implantation eines VDD-Systems dar. Bei Patienten mit höhergradiger AV-Blockierung und chronotrop kompetentem Sinusknoten ohne Indikation zu einer additiven bradykardisierenden Begleitmedikation, z. B. wegen intermittierendem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern, kommt das VDD-Aggregat jedoch prinzipiell noch als Alternative zu einer Zweikammerschrittmacherimplantation in Betracht (Lemke et al. 1996), insgesamt sollte aber heutzutage DDD-Aggregaten eindeutig der Vorzug gegeben werden.

Frequenzadaptive Zweikammerschrittmacher

Im Gegensatz zur frequenzadaptiven Einkammerstimulation, bei der die Zeitgebung des Schrittmachers mit Auslöseintervall und Refraktärzeit im wesentlichen unverändert gegenüber der nichtfrequenzadaptiven Grundfunktion bestehen bleibt, kommt es bei der frequenzadaptiven Zweikammerstimulation insbesondere in höheren Frequenzbereichen zu einer relevanten Beeinflussung des Schrittmacherverhaltens. Die **obere Grenzfrequenz** wird im DDD-Modus entweder von der atrialen Refraktärzeit mit einer 2:1-Blockierung bei Vorhoffrequenzen oberhalb der totalen atrialen Refraktärzeit oder aber von einer getrennt programmierbaren oberen Grenzfrequenz mit technischem **»Wenckebach-Verhalten«** bestimmt, die die von der **atrialen Refraktärität** limitierte Frequenz unterschreiten sollte. In vielen frequenzadaptiven Schrittmachersystemen kommt eine getrennt programmierbare **maximale sensorindizierte Frequenz** hinzu.

Je nach der vorliegenden Programmierung von atrialer Refraktärzeit, oberer Grenzfrequenz oder maximaler sensorindizierter Frequenz kann ein unterschiedliches Schrittmacherverhalten beobachtet werden: Liegen die obere Grenzfrequenz und die maximale sensorindizierte Frequenz unterhalb der Frequenz, die von der atrialen Refraktärzeit limitiert wird, tritt bei hohen Vorhoffrequenzen das aus dem nichtfrequenzadaptiven DDD-Modus bekannte technische Wenckebach-Verhalten auf. Überschreitet jedoch die sensorindizierte Frequenz die durch die atriale Refraktärzeit limitierte maximale Frequenz, so kann es neben konkurrierender atrialer Stimulation auch zu ineffektiven Stimuli in die Refraktärzeit der atrialen Eigenerregung kommen, falls P-Wellen in die postventrikuläre atriale Refraktärperiode des Schrittmachers fallen und somit die Zeitgebung nicht beeinflussen. Neben einer besonders sorgfältigen Programmierung und Kenntnis dieser Problemkonstellationen wird über technologische Weiterentwicklungen wie z. B. die **frequenzadaptive postventrikuläre atriale Refraktärperiode** versucht, auch in höheren Frequenzbereichen eine adäquates Schrittmacherverhalten zu gewährleisten.

Das in ▶ Kap 5.5.1 angesprochene Problem der erhöhten Vorhofflimmerinzidenz und Hospitalisierungsrate unter ventrikulärer Stimulation (Sweeney et al. 2003) macht eine auf diesen Umstand angepasste Programmierung von DDD-Schrittmachern zu einer heute gängigen Strategie. Durch Verlängerung des AV-Intervalls auf formal Werte im Bereich erstgradiger AV-Blockierung erlaubt man eine überwiegend intrinsische Überleitung via AV-Knoten sowohl von wahrgenommener als auch stimulierter atrialer Aktivität auf die Ventrikel. Hierdurch wird eine physiologische Aktivierung des Ventrikelmyokards über das spezifische Reizleitungssystem ermöglicht und die negativen Effekte der rechtsventrikulären Stimulation vermieden. Dies ist nur in gewissem Rahmen sinnvoll, da bei zu langem AV-Intervall (z.B. >300ms) eine ungünstige hämodynamische Konstellation mit asynchroner atrialer und Ventrikelkontraktion auftreten kann. Zudem ist eine solche Einstellung bei höhergradigen AV-Blockierung ineffektiv. Bei wechselnder AV-nodaler Leitfähigkeit bieten einige Hersteller heutzutage Algorithmen an, die bei gesenster oder stimulierter Vorhofaktion sukzessive die intrinsische Reizantwort des Ventrikels kontrolliert und so möglichst eine intrinsische AV-nodale Überleitung zulässt. Bei Ausfall der Kammerantwort wird ein schneller Wechsel von zugelassener Eigenleitung und notwendiger Ventrikelstimulation ermöglicht. Dies führt zu einer überwiegenden AAI-Stimulation mit Wechsel auf DDD-Modus, sobald höhergradige AV-Blockierungen detektiert werden (Übersicht Wiegand 2008).

5.5.8 Schrittmacherüberwachung

Obwohl die meisten implantierenden Zentren eigene Schrittmacherambulanzen besitzen, die die Patienten regelmäßig kontrollieren, kommt der ambulanten Schrittmacherüberwachung durch die ärztliche Praxis zunehmend eine hervorragende Bedeutung zu (◘ Tab. 5.31 und 5.32).

Die oben dargelegten mannigfaltigen programmierbaren Einstellungen von Schrittmachern, sowohl der Stimulationsparameter als auch der immer differenzierteren Wahrnehmungs- und Diagnoseparameter machen deutlich, wie wichtig eine adäquate und qualifizierte Nachbetreuung von Schrittmacherpatienten ist. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der häufigen kardiovaskulären Begleitmorbiditäten. Nachfolgend sind daher die Empfehlungen der aktuellen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Schrittmachernachsorge zusammengefasst. Die Schrittmacherkontrolle sollte mit den zur Verfügung stehenden, externen Abfragegeräten der betreffenden Schrittmacherhersteller durchgeführt werden.

Cave: Eine alleinige Beurteilung des EKG und des Batteriestatus mittels Magnetauflage (sog. Magnetfrequenz) ist nicht ausreichend und nur im Notfall indiziert.

Tab. 5.31. Herzschrittmacherkontrolle – Untersuchungen und Parameter

	Einkammer atrial/ ventrikulär	Zwei-kammer	Frequenz-adaptiv atrial/ ventrikulär
Anamnese	+	+	+
Ruhe-EKG	+	+	+
Magnettest-EKG	(+)	(+)	(+)
Impulsanalyse	+	+	+
Speicherabfrage	+	+	+
Körperliche Untersuchung	+	+	+
Reizschwelle	+	+	+
Wahrnehmungsschwelle	+	+	+
Wenckebach-periodik*	±	±	±
Refraktärzeiten	(+)	(+)	(+)
Langzeit-EKG	(+)	(+)	(+)
Belastungs-EKG	(+)	(+)	(+)

+ obligat, (+) fakultativ
* Wenckebach-periodik = Grenzfrequenz, bei der ein Wenckebach-Block im AV-Knoten auftritt

Tab. 5.32. Nachsorge – Zeitplan

Monate nach Implantation	Neuimplantation	Aggregatwechsel
0	+	+ (Endeinstellung, wenn Sonden belassen)
4–6 Wochen	+	+
3 bis spätestens 6	+ (Endeinstellung)	+
12	+	+
18	+	+
24	+	+

Empfehlungen zur Schrittmachernachsorge

Generelle **Aufgaben** der Herzschrittmachernachsorge:

- Sicherstellung der Funktionsfähigkeit von Aggregat und Gerät
- Erkennen von Fehlfunktionen
- Behebung von Fehlfunktionen
- Ausschluss von Schrittmachertaschenkomplikationen
- Optimierung des Stromverbrauches zur Sicherstellung einer optimal langen Laufzeit des Gerätes
- Im gegebenen Fall Festlegung des Austauschzeitpunktes sowie Indikationsstellung einer stationären Überwachung bei kritischer Fehlfunktion/Batterieerschöpfung
- Entscheidung über Aufrüstung (ICD, biventrikuläres Aggregat)
- Patientenorientierte Optimierung der programmierbaren Parameter
- Anpassung der Diagnoseoptionen

Apparative Voraussetzungen:

- Aggregatspezifisches Programmiergerät, Testmagnet
- EKG-Gerät
- Notfallausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation, Defibrillator
- Ggf. Belastungs-EKG, Holter-EKG
- Idealerweise Zugriff auf Echokardiographie, Röntgen-Thorax

Im Rahmen der Schrittmacherkontrolle sollte eine ausführliche Anamneseerhebung sowie körperliche Untersuchung erfolgen. Die Durchführung eines Oberflächen-EKG ist obligat, ggf. mit Magnetauflage.

Die **Schrittmacherabfrage** selbst beinhaltet (Tab. 5.31):

- Batteriestatus
- Elektrodenimpedanzen
- Diagnostikdaten
- Programmierte Parameter
- Bestimmung des Eigenrhythmus/der Schrittmacherabhängigkeit (durch Programmierung auf eine niedrigstmögliche Interventionsfrequenz oder temporäres Abschalten des Aggregates. Cave: Synkope/Adams-Stokes-Anfall bei Schrittmacherabhängigkeit möglich)

Eine individuelle **Programmierung** umfasst die Optimierung der folgenden Parameter je nach Patient, Gerätestatus oder klinischer Situation:

- Betriebsart
- Frequenzgrenzen
- Frequenzadaption
- AV-Intervall
- LV/RV-Intervall (biventrikuläre Aggregate)
- Ausblendzeiten (Blindschaltung der Wahrnehmung einer Sonde zur Vermeidung von Fehlwahrnehmung, z. B. ventrikuläres Fernfeldsignal bei atrialen Sonden)
- Refraktärzeiten (legen eine post-stimulatorischen Zeitraum fest, in dem die Sonde keine erneute Stimulation abgibt)
- Tachykardie-präventive Algorithmen
- Diagnostikfunktionen (s. unten)

Vor eventueller **Umprogrammierung** sollte ein Ausdruck der primär abgefragten Parameter angefertigt werden, um

den Schrittmacher ggf. wieder in den ursprünglichen Zustand zurück programmieren zu können. Mittlerweile ist es Standard neuerer Aggregate, dass der zuvor programmierte Wert nach Umprogrammierung gespeichert bleibt.

Ein empirischer Algorithmus zur Schrittmachernachsorge ist in ◘ Tab. 5.32 gegeben. Im Verlauf sollten die Schrittmacherkontrollen je nach Alter des Gerätes, der erhobenen Verlaufsparameter, aber auch der begleitenden kardiovaskulären Morbiditäten angepasst werden. Im nachfolgenden werden die wichtigsten, grundlegenden Aspekte der Schrittmacherkontrolle, nämlich die Überprüfung der Funktion von Batterie und Elektroden genauer zusammengefasst.

Bei der Entlassungskontrolle ist ein nochmaliges **Aufklärungsgespräch** mit dem Patienten notwendig. Ein **Herzschrittmacherausweis** muss zu diesem Zeitpunkt ausgehändigt werden, die hierin festzuhaltenden Informationen sind gesetzlich geregelt (§ 10MPBetreibV). Die von den Herstellern zur Verfügung gestellten Ausweise entsprechen üblicherweise diesen Bestimmungen. Bei jeder Schrittmacherkontrolle sind die entsprechenden Befunde in diesem Dokument zu vermerken. Eine weitere Kontrolle sollte nach ca. 4 Wochen erfolgen, die endgültige Einstellung sollte im dritten bis spätestens sechsten Monat erfolgen, dann sind 6- bis 12-monatige Kontrollen üblich. Häufigere, z. B. 3-monatige Kontrollen können notwendig werden bei Auffälligkeiten im Diagnostikspeicher zur rhythmologischen Verlaufskontrolle, bei Verschlechterung der Elektroden- oder Batteriefunktion oder bei Einsatz erweiterter Therapieoptionen bzw. ausgedehnter Umprogrammierung.

Wichtig

Kontrollen sollten außerplanmäßig nach chirurgischen Eingriffen mit Elektrokauterisierung, Defibrillation, MRT-Untersuchungen, Bestrahlungen, Neuauftreten oder Aggravierung von Symptomen (Synkopen, Herzrhythmusstörungen) sowie Verdacht auf Schrittmacherfehlfunktion erfolgen.

5.5.9 Schrittmacherbatterie und Schrittmachersonden

Die Lebensdauer der meisten (früher) implantierten Schrittmacher mit Quecksilberbatterien lag um 36 Monate, die der Lithiumbatterien bei über 72 Monaten mit allerdings breiter, Hersteller- und Programmierungsabhängiger Streuung. Die Notwendigkeit eines Batterieaustausches kündigt sich in der Regel durch einen **Rückgang der unteren Schrittmacherinterventionsfrequenz** um 5–10% an. Die Patienten sollten ihre Pulsfrequenz täglich kontrollieren und einen so selbst detektierbaren Frequenzabfall sofort melden. Hausärztlicherseits besteht die regelmäßig durchzuführende Kontrolle in der vergleichenden Messung von Puls- und Herzfrequenz zur Überprüfung der vom Patienten gemessenen Frequenz und in der Beurteilung des Elektrokardiogramms. Hierbei sind der implantierte Schrittmachertyp und die Sondenlage zu berücksichtigen.

Schrittmacherkontrollgeräte zur Selbstmessung durch den Patienten haben lediglich überwachungsbegleitenden Charakter. Mittlerweile besteht aber die Möglichkeit eines sog. **Heim-Monitorings** einiger Hersteller. Dies entspricht am häufigsten einer automatisierten, z. B. nächtlichen Abfrage des Aggregates und Meldung an ein Referenzzentrum via Telekommunikation bei auffälligen Werten. Durch diese regelmäßigen Testungen wird die Batterie stärker verbraucht (▶ Kap. 5.5.10). Regelmäßige Kontrollen in einer Schrittmacherambulanz werden durch diese Methode heute (noch) nicht ersetzt.

Neben der Frequenzabnahme weist bei einigen Schrittmachertypen der **Verlust der QRS-Steuerung** auf eine Batteriealterung hin. Steuerungsverlust bzw. Fehlen der Eingangsempfindlichkeit können auch Ausdruck einer Elektrodendislokation sein. Fehlen Schrittmacherimpulse trotz Absinkens der Herzfrequenz unter die eingestellte Schrittmacherfrequenz, so sollte bei evidenter Dysfunktion (z. B. Elektrodenbruch) eine Klinikeinweisung erfolgen. Auch bei akuter Frequenzabnahme sollte eine rasche Überweisung stattfinden.

Bei drohendem Schrittmacherausfall ist eine stationäre Monitorüberwachung indiziert. Bei Auftreten von Schrittmacherimpulsen ohne nachfolgende QRS-Komplexe sind eine Widerstandserhöhung an der Elektrodenspitze, ein Flottieren der Sonde oder eine Dislokation möglich. Auch hier ist eine Klinikeinweisung notwendig (schlägt eine Sonde vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof zurück, so kann die elektrische Kammererregung ganz unterbleiben oder es besteht eine Vorhofstimulation).

5.5.10 Reizschwellen

Die Bestimmung der Reizschwelle erfolgt je nach Hersteller gerätespezifisch. Daher ist eine allgemeine Aussage zur Durchführung dieser Kontrolle nicht verbindlich möglich.

Wichtig

Als Reizschwelle ist bei definierter Impulsdauer diejenige Impulsamplitude definiert, bei der eine effektive Stimulation (»capture«) gerade noch erfolgt, also bei sukzessiver Reduktion der Stimulationsamplitude der Wert für die Impulsamplitude vor Verlust der myokardialen Reizantwort im Oberflächen-EKG.

Bei definierter Impulsamplitude kann die Reizschwellenfestlegung auch durch analoge Verminderung der Impulsdauer erfolgen. Üblicherweise sollte die Impulsamplitude auf das zweifache der Amplitudenreizschwelle program-

miert werden, die Impulsdauer auf den vierfachen Reizschwellenwert. Nach Implantation nimmt die Reizschwelle durch Einheilung und Vernarbungsprozesse in den ersten Wochen im Allgemeinen zu, weswegen direkt im Anschluss an die Implantation zunächst ein höherer Sicherheitsabstand programmiert werden sollte. Dies gilt insbesondere für schrittmacherabhängige Patienten. Eine endgültige Programmierung sollte bei Erreichen von stabilen Werten nach frühestens 3 bis spätestens 6 Monaten erfolgen.

Neuere Geräte bieten die Möglichkeit der automatisierten ventrikulären Reizschwellenmessung. Hierdurch wird dem betreuendem Arzt ein zeitlicher Überblick über den Reizschwellenstatus seit der letzten Abfrage ermöglicht und das Auftreten evtl. Sondenprobleme zeitlich eingegrenzt. Im Rahmen des Homemonitorings (▶ Kap. 5.5.13) kann durch diesen automatischen Algorithmus eine mit einem Reizschwellenanstieg verbundene Sondenfehlfunktion zeitnah erkannt werden und vor Auftreten von Symptomen zu einem ärztlichen Kontakt mit ggf. therapeutischen Maßnahmen wie einem Sondenwechsel führen. Es bleibt zu bemerken, dass diese Form der Abfrage die Batterie belastet und eine automatisierte Anpassung der Stromamplitude oder Reizstromlänge, wie bei einigen Schrittmachern möglich, nicht die regelmäßige Kontrolle durch den behandelnden Kardiologen ersetzt.

5.5.11 Wahrnehmungsschwellen

Zur Überprüfung der Wahrnehmungsschwelle wird die Empfindlichkeit des Schrittmacheraggregates sukzessive erhöht, bis die intrakardialen Signale nicht mehr erkannt werden. Die Wahrnehmung sollte empirisch auf 30–50% dieses gemessenen Wertes programmiert werden, um eine adäquate Wahrnehmung zu gewährleisten. Im Anschluss sollte bei eingestellter Wahrnehmung eine Überprüfung auf Fehlerkennung von Muskelsignalen durchgeführt werden. Hierzu werden z. B. die Hände stark aneinander gerieben oder gegeneinander gepresst unter Kontrolle des stimulierten EKG. Fallen Stimuli aus, so liegt eine Fehlwahrnehmung vor, und eine Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle ist notwendig. Bei schrittmacherabhängigen Patienten ohne intrinsischen Eigenrhythmus kann keine Wahrnehmungsbestimmung erfolgen.

Insbesondere auf Vorhofebene ist zur Diskrimination von Vorhofflimmern mit kleinen intrakardialen Signalen häufig die Programmierung möglichst kleiner Wahrnehmungswerte sinnvoll, dies wird ermöglicht durch den Einsatz bipolarer Elektroden. Hierbei ist die Fehlwahrnehmung von Muskelpotenzialen selten, allerdings kann ab Werten unter 0,5 mV eine solche Fehlwahrnehmung auftreten. Bei unipolaren Elektroden sind Wahrnehmungswerte <1,0 mV wegen gehäuften Fehlsignalen nicht zu empfehlen. Bei unipolaren ventrikulären Sonden ist sogar ab einer Programmierung von <4–5 mV mit Störsignalen zu rechnen, daher sollte bei schrittmacherabhängigen Patienten obligat eine Einstellung ≥5 mV angestrebt werden. Hierbei sollte allerdings ein Undersensing von ventrikulären Extrasystolen ausgeschlossen werden (Holter-EKG).

5.5.12 Diagnostikfunktionen

Ein zunehmend wichtiger Aspekt der Herzschrittmachertherapie liegt in den mannigfaltigen Diagnostikfunktionen moderner Herzschrittmacheraggregate. Hierzu gehören unter anderem Holter-EKG-Funktionen, Arrhythmieaufzeichnung und Evaluation der Schrittmacheraktivität und Elektrodenfunktion, letztere häufig in Form sog. **Trend-Histogramme**. Dies erlaubt eine frühzeitige Erkennung von Sonden- und Aggregatfehlfunktionen. In einigen Aggregaten ist die detaillierte Aufzeichnung (Ereignisspeicher) der intrakardialen Elektrogramme sowie der Zykluslänge während detektierter Arrhythmien möglich, dies erlaubt dann eine genaue Diagnostik (atriale versus ventrikuläre Arrhythmien, Vorhofflimmern etc.). Bei komplexen Arrhythmien, also bradykarden Arrhythmien mit begleitenden Tachyarrhythmien wie beim klassischen Tachykardie-Bradykardie-Syndrom sollten solche Diagnostikfunktionen bevorzugt zum Einsatz kommen. Hierduch können Symptome mit Arrhythmien assoziiert werden und nicht selten ergeben sich relevante therapeutische Konsequenzen, wie z. B. Antikoagulationstherapie bei länger anhaltenden Vorhofflimmerepisoden oder Abklärung ventrikulärer Arrhythmien mit ggf. Aufrüstung auf ein ICD-Aggregat.

Eine erweiterte Option neuerer Schrittmachersysteme einiger Hersteller ist die sog. Heimüberwachung oder »home-monitoring«. Hierbei kann das Aggregat in der Nacht automatisiert eine Messung der Sondenimpedanzen, der atrialen und ventrikulären Reizschwellen und Wahrnehmungswerte sowie eine Auswertung des Diagnostikspeichers durchführen. Die Daten werden von einem portablem Empfangsgerät aufgezeichnet und via Fernübertragung (Satellit, Mobilfunknetz) an ein Servicezentrum weitergeleitet. Bei Auffälligkeiten oder im regelmäßigen Intervall wird der behandelnde Arzt informiert und kann den Patienten somit bei relevanter Veränderung der Parameter frühzeitig einbestellen (◘ Abb. 5.41). Es wird postuliert, dass hierdurch perspektivisch eine Verminderung des Arzt-Patienten-Kontaktes in der Nachsorge von Herzschrittmachern möglich ist, zur Zeit ersetzt diese Technik aber nicht das regelmäßige follow-up durch den behandelnden Kardiologen.

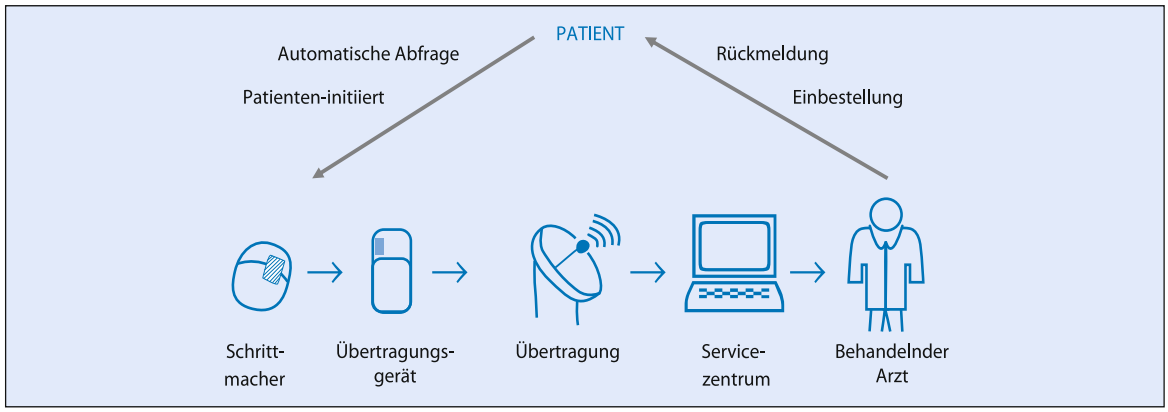


Abb. 5.41. Schematische Darstellung des Datenflusses bei der Schrittmacher-Heimüberwachung. Das Schrittmacheraggregat führt nachts die Selbsttestung durch und übermittelt die Daten an ein Übertragungsgerät. Diese Abfrage kann bei Symptomen auch vom Patienten selbst initiiert werden. Es erfolgt die kabellose Datenübertragung an ein meist firmenspezifisches Servicezentrum. Hier erfolgt die Aufarbeitung der Daten und Zusendung eines Berichtes an den zuständigen Arzt. Dieser nimmt im gegeben Fall mit dem Patienten Kontakt auf

5.5.13 Therapieoptionen

Hierzu gehören u. a. Algorithmen zur Vermeidung schrittmacherinduzierter Tachykardien und auch der Mode-Switch-Algorithmus bei paroxymalem Vorhofflimmern (▶ Kap. 5.5.15). Des Weiteren existieren in einigen Schrittmachermodellen spezifische, patientenadaptive und für verschiedene Arrhythmien spezifische Therapiefunktionen, welche allerdings gezielt in einem Referenzzentrum aktiviert werden sollten und einer engmaschige Nachkontrolle bedürfen. Hierzu gehören u. a.

- Sicherstellung einer vollständigen ventrikulären Stimulation (bei biventrikulären Aggragaten)
- Vermeidung ventrikulärer Stimulation (zur Verbesserung der Ejektionsfraktion bei eigener Überleitung oder AV-sequenzieller Stimulation mit langer AV-Zeit)
- Reaktion auf plötzlichen Frequenzabfall (langsames Anheben der Interventionsfrequenz in einem solchen Fall)
- Präventive Stimulationsalgorithmen auf Vorhofebene (zur Verhinderung atrialer Tachykardien und Vorhofflimmern, z. B. durch schnelle Vorhofstimulation bei supraventrikulären Extrasystolen)
- Algorithmen zur Terminierung atrialer Tachykardien (Überstimulation)

5.5.14 Wiederverwendung Schrittmacherbatterie und Schrittmachersonden

Die Wiederverwendung bereits implantierter Herzschrittmacher ist umstritten und heutzutage in den hochentwickelten Ländern obsolet. Die Wiederverwendung ist aber prinzipiell medizinisch unbedenklich, ethisch vertretbar, patientenseitig zumutbar und technisch möglich. Das heißt, explantierte Herzschrittmacher können so gewartet werden, dass ihre Funktionsfähigkeit durchaus mit der eines neuen Gerätes vergleichbar ist. Allerdings ist die Lebensdauer der gebrauchten Schrittmacheraggregate meistens geringer als die neuer Geräte. Dennoch sind für den potenziellen Fall aufgrund der juristisch komplizierten Sachlage durch den Ausschuss der Bundesärztekammer für medizinisch-juristische Grundsatzfragen eine Reihe von Empfehlungen zur Wiederverwendung von explantierten Herzschrittmachern erarbeitet worden. Unter anderem sollten die Angehörigen gefragt werden, ob der Schrittmacher entnommen werden soll. Zweckmäßigerweise sollte der explantierte Herzschrittmacher in das Eigentum der Klinik übergehen, damit von dieser die Aufarbeitung veranlasst werden kann. Aufgrund der zu erwartenden verkürzten Funktionsdauer eines Austauschgerätes, aber auch aus psychologischen Gründen hält es der Ausschuß für erforderlich, die Patienten, denen ein gebrauchter Schrittmacher implantiert werden soll, über den Zustand des Gerätes aufzuklären (Hess 1985).

Temporäre Schrittmachersonden und auch Elektrodenkatheter für die elektrophysiologische Untersuchung können nach Resterilisation nur auf Risiko des behandelnden Arztes oder Krankenhauses wieder verwendet werden. Von dieser Möglichkeit wird in Deutschland nur noch selten Gebrauch gemacht. In den USA werden Schrittmachersonden in etwa 95% der Fälle tatsächlich nur einmal verwendet. Grundsätzlich ist die Wiederverwendung wegen potenziellen Fehlfunktionen nicht risikolos, hygienisch ist sie wohl kaum als bedenklich einzustufen.

Die durch mehrmaligen Gebrauch möglicherweise auftretenden Mängel beziehen sich vornehmlich auf protein-

haltige Rückstände am Katheter, Schädigung der Außenhaut oder der Oberfläche des Kathetermaterials und auf eine veränderte Steifigkeit der Schrittmachersonde. Auch eine zu lange Lagerung der Sonde kann zu veränderten Eigenschaften des Materials (meist Polyurethan über gewebtem Stahldraht) führen.

Wegen der nicht standardisierten und nicht kontrollierbaren Reinigung (die auch kaum vollständig möglich ist) bzw. der Resterilisierung kann der Hersteller nur für steriles, pyrogenfreies Material – in der Originalverpackung – für den einmaligen Gebrauch innerhalb eines bestimmten Zeitraumes garantieren (ggf. Beachtung des Sterilisations- oder Verfallsdatums). Die Entnahme der Sonde aus der Verpackung gilt sinngemäß bereits als »Gebrauch« (Lüderitz 1983a).

5.5.15 Sonderfälle

Temporäre Elektrostimulation

Die folgenden Ausführung richten sich nach den Richtlinien zur Schrittmachertherapie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Lemke et al. 2005). Eine temporäre Schrittmachertheapie wird notwendig bei potenziell reversibler bradykarder Rhythmusstörungen (z. B. bei Hyperkaliämie), zur Überbrückung bis zur Schrittmacherimplantation oder in der Notfallsituation mit Notwendigkeit der umgehenden Stabilisierung der Herzfrequenz. Folgende **Indikationen** bestehen nach aktuellen Leitlinien für eine temporäre Schrittmacherstimulation:

- Akuter Myokardinfarkt mit AV-Block II. Grades Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig oder AV-Block III. Grades, alternierendem Faszikelblock oder progredientem bifaszikulären Block
- Als Überbrückung bei symptomatischen bradykarden Rhythmusstörungen bis zur Implantation eines permanenten Schrittmachersystems
- Zur Terminierung von paroxysmalen Tachykardien
- Während der Behandlung einer Septikämie (z. B. bei Sepsis, nach Aggregat- und/oder Sondenexplantation bei Systeminfektionen eines stimulationsabhängigen Patienten)
- Bei Endo- oder Myokarditis (z. B. Lyme-Borreliose mit kardialer Beteiligung und AV-Blockierungen)
- Im Rahmen von Katheterablationen (z. B. bei Ablation von AV-Knotentachykardien, fokalen Tachykardien aus dem paranodalen oder parahisären Septum)
- Bei akuten Intoxikationen mit konsekutiven Bradyarrhythmien (z. B. Digitalis)
- Nach kardiochirurgischen Eingriffen (z. B. Aortenklappenersatz, Septum-primum-Defekte, Endokarditiden mit paravalvulären Abszessen, jedoch auch infolge temporärer traumatischer Schädigung der Sinusknotenfunktion infolge einer Kanülierung der oberen Hohlvene, in der Regel über epikardiale Herzdrähte
- Bei akuten Notfällen unklarer Ursache mit Asystolie oder Atropin-refraktärer symptomatischer Bradykardie

Eine **Katecholaminbehandlung** mit dem ausschließlichen Ziel der Frequenzstabilisierung ist obsolet. Eine prophylaktische Indikation besteht in folgenden seltenen Ausnahmefällen mit strenger Indikationsstellung:

- Zur Überbrückung zu erwartender präautomatischer Pausen, z. B. vor Elektrokardioversion bei unklarer Sinusknotenautomatiefunktion
- Während Behandlung mit bradykardisierenden Medikamenten bei vorbestehender kritischer Bradykardie
- Zur Suppression von Bradykardie-induzierten Torsade de pointes-Tachykardien
- Während Einschwemmkatheterismus bei vorbestehendem Linksschenkelblock
- Während des Aggregatwechsels bei schrittmacherabhängigen Patienten
- Während chirurgischer Eingriffe mit vagaler Reizung bei vorbekannten latenten Automatie- und Leitungsstörungen
- Zur Unterdrückung von idioventrikulären Rhythmen oder Reperfusionsarrhythmien

Eine **diagnostisch-therapeutische Indikation** zur temporären Stimulation liegt vor bei:

- Elektrophysiologische Untersuchungen
- Zur hämodynamischen Untersuchung vor Implantation eines Herzschrittmachers mit hämodynamischer Indikation (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, biventrikuläre Stimulation)

Eine temporäre Elektrostimulation kann mit unterschiedlichen **Techniken** durchgeführt werden:

- Extern (epikutan, extrathorakal, nichtinvasiv; s. unten)
- Transösophageal (semiinvasiv)
- Epikardial (intraoperativ am offenen Thorax, postoperativ über Herzdrähte)
- Intrakardial (meist transvenös über einen Zugang in der V. cubitalis, V. subclavia, V. jugularis oder V. femoralis, seltener transarteriell oder transseptal, letzteres ausschließlich im Rahmen von Katheterablationen)

Wichtig

Die stabilste Stimulation ist die intrakardiale, die bei längerdauernder Therapie unbedingt zu bevorzugen ist. Die externe Stimulation sollte heutzutage der akuten Notfallsituation des asystolischen Herzstillstandes vorbehalten sein (Zoll-Stimulation; s. unten).

Bei der temporären Schrittmacherstimulation sind praktisch alle unterschiedlichen Modi (VVI, DDD etc.) durch-

führbar, des Weiteren können auch Therapien appliziert werden (Überstimulation, z. B bei Vorhofflattern). Die invasive Elektrodenplatzierung ist zwar stabiler, aber auch komplikationsbelasteter (Infektionen, Perforation mit Perikardtamponade). Eine relative Kontraindikation für eine temporäre Schrittmacherstimulation besteht bei Hypothermie oder unklaren Intoxikationen.

Nichtinvasive (transkutane) temporäre Schrittmachertherapie

Erstmals war es Zoll 1952 gelungen, das Herz mit 2 Plattenelektroden transthorakal elektrisch zu stimulieren (Zoll 1952). Dieses Verfahren musste wegen der schmerzhaften Mitreaktionen der Skelettmuskulatur wieder verlassen werden. Diese Methode ist jedoch in modifizierter Form in der Notfallmedizin wieder in Gebrauch (Falk et al. 1983). Dabei wird der elektrische Impuls mit 2 großflächigen Klebeelektroden über die Thoraxwand an das Herz weitergeleitet, die in analoger Position wie bei der elektrischen Kardioversion/Defibrillation angebracht werden.

Eine klinische Studie aus den USA konnte den sinnvollen Einsatz dieses Systems bei 25 Patienten nachweisen, die Komplikationen oder Kontraindikationen gegenüber der endokardialen Stimulation aufwiesen. Aber auch bei 57 anderen Patienten, die nicht zuvor mit einer transvenösen intrakardialen Elektrode behandelt worden waren, erwies sich das externe Stimulationssystem als nutzbringend (Zoll et al. 1985).

Die verfügbaren nichtinvasive temporären Schrittmachersysteme bieten also eine sichere und praktisch risikolose Alternative zur intrakardialen Stimulation in Notfallsituationen. Die mit einer temporären intrakardialen Stimulation verbundenen Komplikationen wie Infektion und Dislokation, welche gelegentlich eine Sondenrevision erforderlich machen, können durch Anwendung dieses Systems vermieden werden. Die Stimulation führt bei vielen Patienten zu keiner bzw. lediglich zu geringer subjektiver Beeinträchtigung aufgrund der begleitenden Skelettmuskelkontraktion (Naumann d'Alnoncourt et al. 1986). Der Einsatz empfiehlt sich klinisch relevanten bei Bradykardien oder Asystolien, wenn eine intrakardiale Stimulation nicht möglich oder nicht erwünscht ist. Darüber hinaus ist durch »overdrive pacing« eine Termination ventrikulärer Tachykardien auf der mutmaßlichen Grundlage einer kreisenden Erregung durch das NTP-(»noninvasive temporary pacing«-)System möglich (Conrad et al. 1986). Eine längerdauernde Anwendung wird aber nicht empfohlen.

Schrittmacherbehandlung bei intermittierendem Vorhofflimmern

Relevant bei Patienten mit Bradykardien und paroxysmalem Vorhofflimmern ist der **automatische Betriebsartwechsel** oder auch »mode switch« als Reaktion eines Zweikammerschrittmachers auf intermittierende supraventrikuläre Tachyarrhythmien. Demgegenüber haben **präventive Stimulationsformen** wie die biatriale oder rechtsatrial-bifokale Stimulation, aber auch präventive Stimulationsalgorithmen wie Extrasystolensupprimierung zur Verhinderung intermittierenden Vorhofflimmerns in der klinischen Erprobung bisher keine überzeugenden Ergebnisse in der Suppression von Vorhofflimmern geliefert (Camm 2007). Allerdings können die hierzu in modernen Schrittmachern implementierten Diagnostikalgorithmen in der Nachbeobachtung und Charakterisierung von Vorhofflimmerepisoden entscheidenden Beitrag leisten (Yang 2007, Lewalter 2006, Hoffmann 2006).

Automatischer Betriebsartwechsel (»mode switch«)

Bei Patienten mit Sinusrhythmus und nodaler Leitungsstörung hat sich die AV-sequenzielle Schrittmachertherapie gegenüber einer ventrikulären Einkammerstimulation durch ein höheres Herzzeitvolumen (Karlof 1975), Verhinderung von retrograder Leitung und Reduktion von Vorhofflimmern wie auch thromboembolischer Ereignisse als vorteilhaft erwiesen (Rosenqvist et al. 1988). Um auch Patienten mit Zweikammeraggregaten und intermittierendem Vorhofflimmern diese Vorteile der sequenziellen atrial getriggerten Stimulation in Phasen von Sinusrhythmus zukommen zu lassen, wurde für die Periode der supraventrikulären Tachyarrhythmie das Prinzip des automatischen Betriebsartwechsels oder auch »mode switch« entwickelt. »Mode switch« bedeutet, dass das Schrittmacheraggregat von einem atrial getriggerten Modus (meist DDD, DDDR oder VDD) in einen nicht atrial getriggerten Modus (meist VVIR oder DDIR) umschaltet, sofern vom atrialen Kanal eine unphysiologische Tachyarrhythmie wahrgenommen wird. Ohne diesen Betriebsartwechsel käme es im atrial getriggerten Modus zu einer schrittmacherinduzierten Tachykardie, z. B. zu einer ventrikulären Stimulation an der oberen programmierten Grenzfrequenz.

Um einen »mode switch« in einem Zweikammeraggregat auszulösen, wurden 2 unterschiedliche **Detektionsprinzipien** realisiert: Zum einem existiert ein Algorithmus, der eine programmierbare Anzahl konsekutiver atrialer Wahrnehmungsereignisse zählt, die eine definierte Zykluslänge unterschreiten (»counter-based«), z. B. 10 konsekutive atriale Wahrnehmungsereignisse mit einer kürzeren Zykluslänge als 333 ms, um eine atriale Tachyarrhythmie zu definieren. Zum anderen wurden Algorithmen entwickelt, die die Vorzeitigkeit atrialer Wahrnehmungsereignisse gegenüber einer als physiologisch klassifizierten Frequenz nutzen, um einen sofortigen »mode switch« zu induzieren (◘ Abb. 5.42).

Zur Erfüllung der »Mode-switch«-Kriterien ist es erforderlich, dass die endokardial abgeleiteten Tachykardiesignale, z. B. Vorhofflimmerpotenziale, wahrgenommen werden

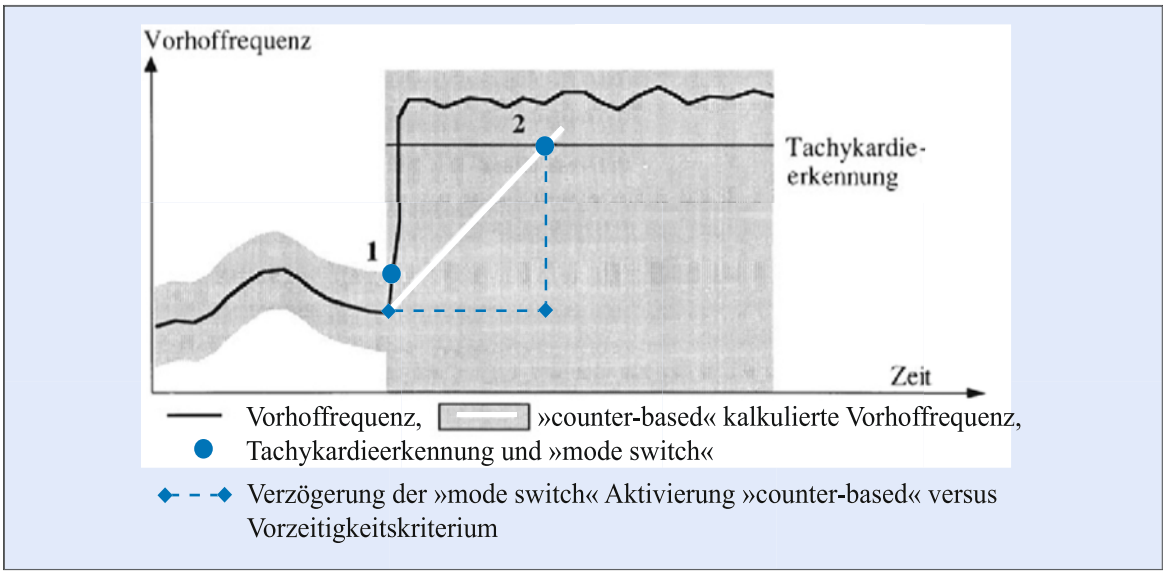


Abb. 5.42. Die Abbildung illustriert die Funktionsweise der beiden wesentlichen »mode switch« Prinzipien: Bei der Tachykardieerkennung mit Vorzeitigkeitskriterium (1) wird vom Schrittmacher jedes atriale Wahrnehmungsereignis auf seine physiologische Plausibilität geprüft: Die schrittmachereigene Sensorfrequenz oder aber die Frequenz des Sinusknotens werden genutzt, um ein als physiologisch akzeptiertes Frequenzband zu definieren. Kommt es z. B. bei einer Sinusfrequenz von 80/min im DDD-Modus und einem vom Schrittmacher vorgegebenen Toleranzintervall von beispielsweise 25 Schlägen/min (entspricht in der Abb. dem *grauen Frequenzband*), innerhalb dessen auch abrupte Frequenzänderungen als physiologisch definiert und vom Schrittmacher übergeleitet werden, zu einem plötzlichen Anstieg der atrialen Frequenz auf z. B. 160/min, wird diese Tachykardie bereits innerhalb der ersten vorzeitigen atrialen Wahrnehmungsereignisse als unphysiologisch definiert und mit einem sofortigen Betriebsartwechsel beantwortet. Der sog. »Counter-based«-Betriebsartwechsel (2) beruht darauf, dass eine permanent vom Schrittmacher berechnete »mittlere Frequenz« eine als Tachykardie definierte Frequenzgrenze überschreitet. Aufgrund der Berechnung einer »mittleren Frequenz« wird der »mode switch« hier aber erst nach einer gewissen Verzögerung induziert, bez. der Sicherheit der Erkennung von atrialen Tachykardien ist der »counter based«-Algorithmus aber überlegen

können. Im Vergleich zum Sinusrhythmus ist z. B. beim Vorhofflimmern mit einer Abnahme der Amplitude von ca. 50% bei einer großen interindividuellen Streubreite zu rechnen (Lewalter et al. 1996). Um auch in dieser Situation eine adäquate Signalwahrnehmung zu garantieren, wird die Programmierung hoher atrialer Sensitivitäten von z. B. 0,7–0,3 mV empfohlen. Eine solche Schrittmacherprogrammierung setzt jedoch zur Vermeidung von Myopotenzialwahrnehmung im Sinusrhythmus meist die Wahrnehmung im bipolaren Modus voraus, weswegen heutzutage für den Vorhof grundsätzlich solche bipolaren Elektroden empfohlen werden.

Neben den Wahrnehmungscharakteristika der atrialen Tachyarrhythmie und den diversen Algorithmen, um einen »mode switch« auszulösen, ist das Verhalten des Schrittmachers während der Tachykardieepisode sowie nach Terminierung von besonderer Bedeutung. Für die kardiale Leistungsfähigkeit des Patienten ist es gerade in der bradyarrhythmischen Vorhofflimmerepisode von Wichtigkeit, dass sich der Schrittmacher in einem sensoraktivierten Modus mit einer unter Belastung adäquaten sensorindizierten Frequenz befindet. Somit kann zumindest teilweise der akute Verlust der atrialen Kontribution zum Schlagvolumen durch eine erhöhte Schlagfrequenz ausgeglichen werden.

5.5.16 Aggregatwechsel/Sondenwechsel

Zur Stellung der Indikation zum Aggregatwechsel sind folgende Punkte zu beachten:

- Hat die Schrittmacherindikation weiter bestand?
- Liegen neuartige Arrhythmien vor? Sollte auf einen anderen Aggregattyp gewechselt werden (z. B. VVI/AAI auf DDD)?
- Ist die Elektrodenfunktion ausreichend? Sind die Elektroden mit dem neuen Aggregat kompatibel?
- Welcher Zugang bei ggf. notwendigem Sondenwechsel (ggf. obere Cavographie zum Ausschluss von Stenosierungen der Aa. Subclaviae)?
- Liegt ein ausreichender Eigenrhythmus vor oder besteht Schrittmacherabbhängigkeit?

5.5.17 Schrittmacherexplantation

Am häufigsten müssen Explantationen von Schrittmacheraggregaten bei Tascheninfektionen oder -perforationen durchgeführt werden. Wie oben angegeben sollte vor jedem Aggregatwechsel die Indikation zur Fortführung der

Schrittmachtherapie geprüft werden. Ist die primär für die Schrittmacherversorgung verantwortliche bradykarde Rhythmusstörung sicher nicht mehr klinisch relevant, sollte eine Explantation in Erwägung gezogen werden (Martinelli et al. 2002). In der Regel wird man diesbezüglich zurückhaltend sein, da seltene relevante Bradykardien häufig nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen sind. Das Belassen eines Schrittmachers mit ventrikuläre Stimualtionsmöglichkeit und erschöpfter Batterie ist üblicherweise nicht anzuraten, da die technische Funktion des Agregates nach Erschöpfung der Batterie nicht mehr gewährleistet ist; dies gilt auch für das Ausschalten potenziell proarrhythmischer Stimulationsfunktionen. Üblicherweise wird das diskonnektierte Sondenmaterial belassen, nur bei relativ frisch implantierten oder infizierten Sonden kann ein Extraktionsversuch mittels spezieller transvenöser Sondenextraktionsbestecke oder eine operative Sondenentfernung indiziert sein. In den letzten Jahren können aber auch zunehmend ältere Elektroden durch spezielle Extraktionssysteme gezogen werden, z. B. bei notwendiger Sondenrevision und eingeschränktem Lumen der sondenführenden Vene.

5.5.18 Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen der Schrittmacherimplantation sind vergleichsweise gering, wobei sich naturgemäß entsprechend der verschiedenen Operationsmethoden Unterschiede ergeben bezüglich Wundinfektion, Fehlplatzierung der Elektroden etc. (◘ Übersicht 5.25).

Die transvenöse, intrakardiale Applikation hat sich als wenig belastendes Verfahren erwiesen. Elektrodendislokationen werden selten beobachtet. In geübter Hand ist eine Dislokationsrate von unter 5% realistisch (Einzelheiten s. Naumann d'Alnoncourt 1983). Die durchschnittliche Rate von Komplikationen an der Schrittmachertasche (Tascheninfektion oder -hämatom) wird unterschiedlich mit 1–7% angegeben.

Nur selten kommt es zu einer Myokardperforation bzw. zu einer transseptalen Perforation. Das sog. Zwerchfellzucken kann Ausdruck einer Myokardperforation oder Dislokation sein. Zu klinisch deutlichen Thrombosen kann es vor allem in der V. subclavia kommen (bei transvenösem intrakardialem Vorgehen). Bei epikardialer Elektrodenverlegung sind pulmonale Infekte, Pneumothorax, Abstoßung der Myokardelektroden und peritoneale Reaktionen in seltenen Fällen möglich. Wird der Schrittmacher nicht entfernt, so liegt die infektionsbedingte Letalität bei ca. 65% (Phibbs u. Marriott 1985). Zu den Schrittmacherkomplikationen siehe im Einzelnen ◘ Tab. 5.33.

Übersicht 5.25. Therapie mit implantierbaren Schrittmachern: Komplikationsmöglichkeiten

- Komplikationen beim operativen Eingriff
  - Herzrhythmusstörungen (Asystolie, Kammerflimmern)
  - Myokardperforation mit Herzbeuteltamponade
  - Primäre Infektion
  - Pneumothorax
  - Luftembolie
  - Hämatom
- Postoperative- und Spätkomplikationen
  - Wundheilungsstörungen
  - Drucknekrosen an der Schrittmachertasche und im Verlauf der Sonde
  - Hautperforation, Sekundärinfektion, Sepsis
- Elektrodenbedingte Komplikationen
  - Elektrodendislokation
  - Reizschwellenerhöhung
  - Elektrodenfraktur
  - Isolationsdefekt
  - Adapterdiskonnektion
  - Myokardpenetration
  - Transseptale Penetration
  - Skelettmuskel- und Nervenstimulation
  - Venenthrombose und Thromboembolie
  - Elektrodenendokarditis
  - »Twiddlersyndrom« (Auffädelung der Sonde)
  - Lungenembolie
- Systembedingte Komplikationen
  - Vorzeitige Batterieerschöpfung
  - Funktionsausfall durch Produktionsfehler
  - Schrittmacherinduzierte Rhythmusstörungen:
    - Impulsunterdrückung durch intrinsische elektrische Störsignale (Muskelpotenziale) sowie galvanische und elektromagnetische Interferenzen
    - Steigerung der Impulsfrequenz durch galvanische und elektromagnetische Interferenzen
  - Schrittmachersyndrom

Diebstahlsicherungen

Die Interaktionen zwischen Herzschrittmachern und Artikelsicherungsanlagen in Kaufhäusern wurden systematisch von Wilke et al. (1996) untersucht: Obwohl in vivo bislang bei keinem Patienten eine Interaktion zwischen Herzschrittmacher und Artikelsicherungsanlage beobachtet wurde, war eine Schrittmacherinhibition in vitro auslösbar. Wird die Minimaldistanz von 10 cm unterschritten, so könnte auch in vivo eine kurzzeitige Störbeeinflussung erfolgen, die praktisch allerdings kaum eine Rolle spielen dürfte. Bei moder-

Tab. 5.33. Schrittmacherkomplikationen

Autoren	Stangl et al. 1987 (nur AAI-SM)	Markewitz et al. 1986	Maisch et al. 1987
Gesamtzahl der Patienten	120	552	308
Stimulationsfehler	1,8%		8,1%
Muskelzucken	4,5%		2,6%
Wahrnehmungsfehler	5,4%		3,9%
Technische Schrittmacherfehler	1,8%	1,6%	3,2%
Batterieerschöpfung		7,0%	
Tascheninfektion	1,8%	1,8%	4,5%
Dekubitus	2,7%		6,2%
Vorhofsondendislokation	4,5%	7,6%	7,5%
Sondenbruch	0,9%		7,8%
Sonstige Komplikationen		4,2%	2,3%
Durch Umprogrammierung beherrschbare Komplikationen	11,7%	8,0%	
Durch Reoperation behandelte Komplikationen	11,7%	22,3%	

nen Geräten spielt dieser Effekt keine relevante Rolle mehr, dennoch sollte ein Sicherheitsabstand eingehalten werden und die Hersteller raten, Diebstahlsicherungen schnell zu Durchschreiten ohne stehen zu bleiben.

Komplikationsmöglichkeiten durch medizintechnische Geräte

Wichtig

Ohne Bedenken können bei Herzschrittmacherpatienten folgende medizintechnische Verfahren angewendet werden: alle Arten des Ultraschalls, Gleichströme (Iontophorese, Stangerbad), alle Arten der apparativen Massagen – jedoch ausschließlich der Reizstrommassage –, alle Arten der Thermotherapie (ausschließlich der Diathermie), alle Arten der Phototherapie, Laserlicht.

Für alle Verfahren der **Hochfrequenzwärmetherapie** gilt ebenso wie bei der Reizstromtherapie, dass die Pulskontrolle bzw. das EKG-Monitoring während der gesamten Behandlung durchgeführt werden muss. Der Patient bedarf also der ständigen Beobachtung.

Bei der Anwendung von **Hochfrequenzchirurgie** (Schneiden, Koagulieren) muss ein Schrittmacherpatient ständig über das EKG kontrolliert werden; ggf. kann durch Magnetauflage die Arbeitsweise des Schrittmachers auf festfrequente Funktion umgestellt werden, so dass asystolische Pausen im Rahmen der Elektrochirurgie vermieden werden.

Bei der **Stoßwellenlithotripsie** wird ebenso wie bei der Kernspintomographie empfohlen, vor Behandlung des Patienten ggf. den Schrittmacher in vitro mit dem gleichen Modell zu testen, um Störmöglichkeiten durch die medizintechnischen Behandlungsverfahren auszuschließen.

Bei der Anwendung von Hochfrequenzenergie sollte grundsätzlich ein Defibrillator einsatzbereit zur Verfügung stehen. Nach Beendigung der Operation sollte der Herzschrittmacher überprüft werden (Irnich 1992).

Kernspintomographie (NMR) und Software-gesteuerte Herzschrittmacher

Seit Einführung der Kernspintomographie in die klinische Diagnostik wurde ein implantierter Herzschrittmacher als Kontraindikation für die NMR-Untersuchung angesehen. Die von verschiedenen Untersuchern mitgeteilten Befunde über das Stimulationsverhalten der Schrittmacher variieren von fehlender Beeinflussung über das Auftreten einer Inhibierung bis hin zu Schrittmachertachykardien. In einer späteren Untersuchung wurde der Enfluss von NMR auf Herzschrittmacher der neueren Generation untersucht (Lauck et al. 1995):

Im Einzelnen wurden Zweikammersysteme und Einkammersysteme mit unipolaren und bipolaren Sonden in einem 0,5-Tesla-NMR (Philips Gyroscan) untersucht. Die gewählten NMR-Sequenzen entsprachen einer standardisierten Thoraxuntersuchung. Hierbei kamen Spinecho-, Gradientenecho- und Fastfieldecho-Sequenzen zur Anwendung. Die Schrittmacher wurden mit Sonden in typischer Weise am NMR-Phantom fixiert. Mittels EKG-Telemetrie und Speicheroszillographie wurden die Schrittmacheraktionen erfasst. Analysiert wurden folgende Modi: VVI, VOO, DDD, DOO sowie die jeweiligen frequenzadaptiven Einstellungen.

Es ergaben sich als Schlussfolgerungen:

- Im festfrequenten Modus infolge Reed-Aktivierung oder Programmierung werden die getesteten Schrittmacher in ihrer Stimulationsfunktion, Programmierung und Telemetriefunktion nicht beeinflusst.
- Herzschrittmacher mit automatischer Reed-Inaktivierung können während Scanpräparation und Unter-

suchungssequenzen inhibiert und getriggert werden. Diese Aggregate sollten daher zur Vermeidung von Asystolien bei schrittmacherabhängigen Patienten primär festfrequent programmiert werden (Lauck et al. 1995).

Störbeeinflussung durch Mobiltelefone

Initial ergaben sich Hinweise dafür, dass es zwischen Herzschrittmachern und drahtlosen Mobiltelefonen (»Handys«) zu elektromagnetischen Störungen kommen kann, wenn der Schrittmacher einem, von einem Mobiltelefon erzeugten elektromagnetischen Feld ausgesetzt ist.

In einer multizentrischen prospektiven US-amerikanischen Cross-over-Studie wurden 5 verschiedene, auf maximale Sendeleistung programmierte Telefongeräte getestet. Dokumentiert wurde, wann klinische Symptome (am häufigsten Palpitationen) und wann klinisch signifikante Zeichen wie Synkopen oder eine vorübergehende Schrittmacherinhibierung auftraten. Die Autoren fanden, dass es nur bei 1,7% der insgesamt 5533 Tests zu eindeutig klinisch relevanten Störungen kam; stets war dabei das Handy in Höhe des Schrittmachers gehalten worden. Frei von klinisch relevanten Störungen waren dagegen die Patienten geblieben, die das Telefon in der normalen Stellung am Ohr gehalten hatten.

Cave: Ältere Mobiltelefone können durch elektromagnetische Felder beim Betrieb die Schrittmacherfunktion beeinträchtigen. Zu ernsten Problemen kann es aber offenbar nur dann kommen, wenn dabei das Handy in zu geringem Abstand vom Herzschrittmacher gehalten wird (Hayes et al. 1997). Neue, strahlungsreduzierte Modelle scheinen diese Effekte in geringerem Maße bzw. gar nicht mehr auszuüben.

Es erscheint wichtig, darauf hinzuweisen, dass Interaktionen zwischen Schrittmacher und Mobilfunkgerät nicht nur beim Sprechen zu erwarten sind, sondern bereits beim Empfang eines Anrufs, in der Regel schon **einige Sekunden vor dem ersten Signalton**. Eine solche Störung setzt aber voraus, dass der Abstand von Handy und Schrittmacheraggregat sehr gering ist (<10 cm). Kommt es zu solchen Interaktionen (möglicherweise mit kompletter Inhibierung und Asystolie), tritt die Symptomatik ein, bevor das Handy offenkundig in Funktion getreten ist (Trappe 1996).

5.5.19 Schrittmachersyndrom

Bei einigen wenigen Patienten wird ein sog. Schrittmachersyndrom beobachtet. Dieser Symptomenkomplex, der bei ventrikulärer Stimulation auftreten kann, ist charakterisiert durch Palpitationen, Schwindel bzw. Beklemmungs- und Angstgefühle. Im Einzelfall treten auch Synkopen oder länderdauernde Bewusstlosigkeit auf. Die Häufigkeit wird mit 7% bei reiner rechtsventrikulärer Stimulation angegeben (Cohen u. Frank 1982).

Diesem Symptomenkomplex liegt u. a. eine ausgeprägte Senkung des systolischen arteriellen Blutdrucks zugrunde, die beim Wechsel von ventrikulärer Stimulation zum Sinusrhythmus auftritt (Abb. 5.43). Da sich systolische arterielle Drücke und Herzzeitvolumen direkt proportional verhalten, kann ursächlich eine stimulationsinduzierte Reduktion des Herzzeitvolumens angenommen werden. Die Änderung des Herzzeitvolumens liegt in einer Größenordnung, die z. B. auch bei Orthostase erreicht wird und dabei als Gegenregulation durch periphere Vasokonstriktion beantwortet wird. Die Adaptationsmechanismen zur Kreislaufregulation treten mit einer zeitlichen Verzögerung auf, die sich besonders bei häufigem Wechsel von Schrittmacher- und Eigenrhythmus nur unzureichend auswirken.

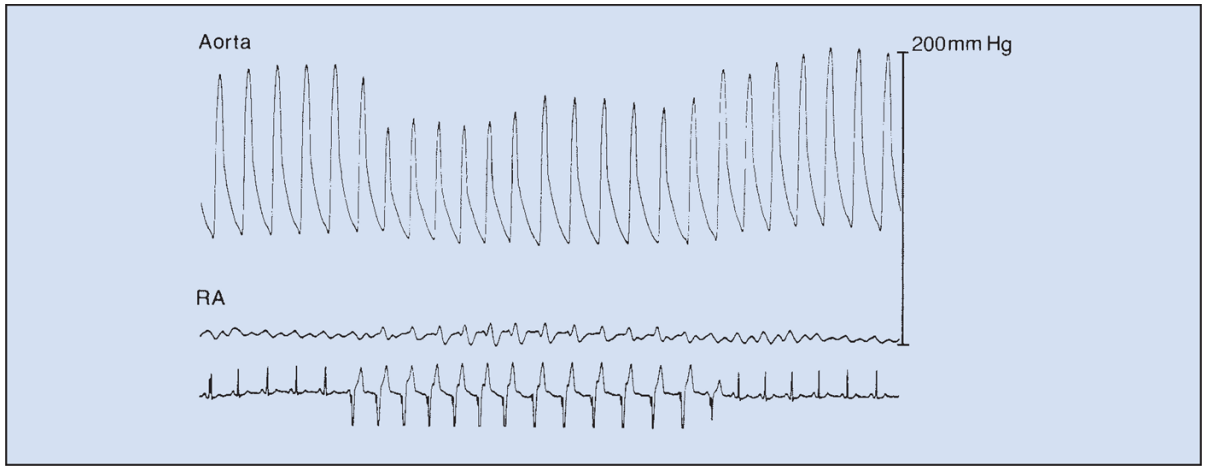


Abb. 5.43. Schrittmachersyndrom. Bei Einsetzen der Kammerstimulation mit retrograder Vorhoferregung kommt es zu einem Anstieg des rechtsatrialen Drucks mit plötzlichem Abfall des systolischen Blutdrucks um 40 mmHg. Simultane rechtsatriale und aortale Druckmessung

Somit ist die Hämodynamik bei Schrittmacherpatienten mit Schrittmachersyndrom dadurch charakterisiert, dass stimulationsinduziert das Herzzeitvolumen reduziert und die notwendige Zeit zur reflektorischen Kompensation unterschritten wird. Als Faktoren, die bei ventrikulärer Stimulation für das Absinken des Herzzeitvolumens und damit für ein Schrittmachersyndrom verantwortlich sein können, kommen der fehlende Beitrag der atrialen Kontraktion zur diastolischen Ventrikelfüllung, eine ventrikuloatriale Leitung mit konsekutiver Vorhofkontraktion (Vorhofpfropfung) und die ventrikuläre Asynchronie in Betracht.

Bei konstanter retrograder ventrikuloatrialer Leitung unter ventrikulärer Stimulation erfolgt die konsekutive Vorhofkontraktion gegen geschlossene AV-Klappen. Hohe atriale Drücke und retrograder Fluss in den herznahen großen Venen sind die Folge. Der Verdacht einer Vorhofpfropfung lässt sich teilweise durch eine typische Venenpulskurve erhärten. Dieses Phänomen kann auch intermittierend auftreten. Dann liegt bei ventrikulärer Stimulation eine inkonstante retrograde Leitung oder eine AV-Dissoziation bei Sinusrhythmus vor. Die Häufigkeit der Vorhofpfropfung hängt bei diesen Patienten von der Sinusknotenfrequenz und der zeitlichen Aufeinanderfolge der Vorhof- und Kammeraktionen ab.

Ein Teil der Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit ventrikulärer Stimulation und Schrittmachersyndrom, wie Palpitationen und Druckgefühl im Hals und Thorax, sind als direkte Folge einer konstanten oder intermittierenden atrialen Druckerhöhung aufzufassen. Von zentraler Bedeutung für die gesamte Symptomatik des Schrittmachersyndroms ist, dass das Absinken des Herzzeitvolumens unter ventrikulärer Stimulation nicht ausreichend rasch durch eine periphere Vasokonstriktion kompensiert werden kann. Experimentelle Befunde sprechen dagegen, dass die arterielle Hypotension durch eine gestörte arterielle Barorezeptorenfunktion zustandekommt (Kahl et al. 1974). Bekannt ist, dass eine passagere atriale Dehnung zu einer ausgeprägten arteriellen Vasodilatation führen kann (Arndt et al. 1974). Somit könnte der ventrikuloatrialen Leitung bzw. der AV-Dissoziation mit konsekutiver Vorhofkontraktion gegen geschlossene AV-Klappen mit Vorhofdehnung eine zentrale Bedeutung für die gestörte Kreislaufregulation beim Schrittmachersyndrom zukommen.

Therapie. Therapeutisch kommt beim Schrittmachersyndrom unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden bradykarden Herzrhythmusstörung die Implantation eines AV-sequenziellen oder atrialen Schrittmachers oder die Programmierung einer niedrigen ventrikulären Stimulationsfrequenz in Frage. Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom sistiert oftmals die Symptomatik, wenn permanentes Vorhofflimmern auftritt (Vera et al. 1977). In der Ära der DDD-Schrittmacher ist das Schrittmachersyndrom sehr selten zu beobachten.

5.5.20 Der Herzschrittmacherzwischenfall

Symptomatik

Bradykardiebedingte Symptome bei Patienten mit antibradykarden Herzschrittmachern legen den Verdacht einer Schrittmacherfehlfunktion nahe. Hierzu zählen der Morgagni-Adams-Stokes-Anfall und Schwindelbeschwerden mit »Schwarzwerden vor den Augen« als Ausdruck einer mangelnden zerebralen Perfusion bei kritischen Bradykardien. Darüber hinaus können Leistungsminderung, Herzinsuffizienz (Zyanose, Ruhedyspnoe, Lungenstauung, obere Enflussstauung, periphere Ödeme) und Angina pectoris durch eine inadäquat langsame Herzschlagfolge verursacht werden. Eine vom Patienten ermittelte periphere Pulsfrequenz unterhalb der Patientenstimulationsfrequenz gibt ebenso wie schrittmachersynchrone Muskelkontraktionen Anlass zur umgehenden Schrittmacherfunktionsprüfung.

Tachykarde Rhythmusstörungen, die auf einem Schrittmacherdefekt beruhen (sog. **»Schrittmacherrasen«**), sind heutzutage relativ selten. In aktuellen Schrittmachertypen bietet eine zusätzliche Sicherheitsfrequenzbegrenzung der Maximalfrequenz auf 130–190 Schläge pro Minute (Unterschiede je nach Schrittmachermodell) Schutz gegen das »Schrittmacherrasen«.

Anamnese

Frage nach Synkopen, Schwindelattacken und Herzinsuffizienzzeichen vor Schrittmacherimplantation, kardiale Grunderkrankung, z. B. Myokardinfarkt, Vitium cordis. Der Schrittmacherausweis informiert über klinische sowie elektrokardiographische Indikationen zur Schrittmacherimplantation, Schrittmachertyp, eingestellte Stimulationsfrequenz, Implantationsdatum sowie die Schrittmacherkontrolldaten. Häufigste Schrittmacherkomplikationen innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation sind Elektrodendislokation und Reizschwellenerhöhung. Spätkomplikationen sind v. a. Batterieerschöpfung und Elektrodenbruch. Zunehmende Verlangsamung der Herzfrequenz bei Batterieerschöpfung. Plötzlich auftretende bradykardiebedingte Symptomatik bei Stimulationsinsuffizienz durch Elektrodendislokation, Sondenbruch, Adapterdiskonnektion und Reizschwellenanstieg.

Sofortdiagnostik

Palpation und Herzauskultation. Differenzierung zwischen Absinken der Schrittmacherfrequenz und Extrasystolie oder Parasystolie mit peripherem Pulsdefizit. Schrittmachersynchrone Pektoraliskontraktionen oder Zwerch-

fellkontraktionen bei Isolationsdefekten, Elektrodenbruch und Muskelmiterregung bei hoher Stromdichte eines unipolaren Schrittmachers.

Elektrokardiogramm. Überprüfung der Stimulations- und Detektionsfunktion. Stimulationsfrequenz (Frequenzabfall von 5–10% der Ausgangsfrequenz als Zeichen der Batterieerschöpfung). Tachykarde Herzrhythmusstörungen. Extrasystolie?

Therapeutische Sofortmaßnahmen

Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen. Klinische Symptomatik vom zugrundeliegenden Eigenrhythmus bei Schrittmacherausfall abhängig: Bei Herz-Kreislauf-Stillstand sofortige Reanimationsmaßnahmen. Bei ausgeprägter Bradykardie mit entsprechender klinischer Symptomatik Atropin (Atropinum sulf. 0,5–1 mg s.c. oder i.v., nicht beim Glaukom) oder Orciprenalin 0,5 mg langsam intravenös. Sofortige Einweisung in die Klinik, Transportbegleitung. Zügige passagere Schrittmacherstimulation (▶ Kap. 5.5.15). Bei Zeichen der Herzbeuteltamponade bei Myokardperforation (Blutdruckabfall, obere Enflussstauung, Pulsus paradoxus) sofort Evalution der Notwendigkeit einer Perikardpunktion (Echokardiographie).

Bei tachykarden Herzrhythmusstörungen. Schrittmacherbedingte oder schrittmachervermittelte tachykarde Rhythmusstörungen kommen im allgemeinen nur bei frequenzadaptiven oder bei AV-sequenziellen (DDD-)Schrittmachern vor. Hierbei kann es hilfreich sein, wenn ein Testmagnet über dem Schrittmacheraggregat aufgelegt wird, so dass eine starrfrequente Stimulation eintritt, die dann zur Beendigung der schrittmachervermittelten tachykarden Rhythmusstörung führt. Danach sollte der Patient in die implantierende Klinik bzw. zu einem Kardiologen gebracht werden. Dort sollte mit einem entsprechenden Programmiergerät eine individuelle Schrittmachereinstellung vorgenommen werden.

Bei anderen tachykarden Rhythmusstörungen, die nicht mit dem Schrittmachersystem zusammenhängen, sollte eine eingehende stationäre Abklärung mittels Herzkatheter und elektrophysiologischer Untersuchung erfolgen. In Einzelfällen kann auch hier eine Magnetauflage über dem Schrittmacheraggregat hilfreich sein. Durch die damit verursachte asynchrone Stimulation kann in manchen Fällen eine Tachykardie durch eine »Underdrive-stimulation« beendet werden.

Die Notfallbehandlung beim Schrittmacherpatienten ist abhängig vom klinischen Bild. Schrittmacherspezifische Ursachen können zu einer Symptomatik von hohem Krankheitswert führen: Synkope, Schwindel, Konzentrationsschwäche, Herzinsuffizienz, Angina pectoris u. a. Auslösende Faktoren können z. B. ein Stimulationsverlust (Exitblock) aufgrund eines Myokardinfarktes oder eine Schrittmacherstörung bei Elektrodenbruch oder Batterieerschöpfung sein. Auch eine Extrasystolie, die zwar durch ihre Potenziale die Schrittmacherstimulation inhibiert, gleichzeitig aber nicht für ein ausreichendes Schlagvolumen sorgt, kann zu hämodynamischen Komplikationen führen. Wenn möglich, sollte grundsätzlich zuerst das Kausalleiden diagnostiziert und behandelt werden (z. B. Stoffwechsel- oder Elektrolytentgleisung; ◘ Übersicht 5.26). Eine Notfallsituation kann jedoch dazu zwingen, die vorherrschenden Symptome umgehend zu therapieren.

Wichtig

Bei Verdacht auf Schrittmacherfehlfunktion erfolgt die Einweisung in die Klinik. Auch ohne ausgeprägte klinische Symptomatik sollte eine Schrittmacherfunktionsprüfung bei Verdacht auf Dysfunktion in der Klinik bzw. bei einem Kardiologen erfolgen.

Übersicht 5.26. Zusätzliche Maßnahmen bzw. Anordnungen

- Elektrokardiographische Kontrolle der Schrittmacherfunktion einschließlich Provokationstest (isometrische Muskelanspannung der Schultermuskulatur, Lagewechsel, In- und Exspirationsstellung)
- Messung der Stimulationsparameter: Stimulationsfrequenz, Impulsbreite und Arbeitsweise des Schrittmachers
- Radiologische Untersuchungen bei Verdacht auf Elektrodendislokation, Sondenbruch und Adapterdiskonnektion
- Bei Verdacht auf Elektrodendislokation bzw. Perforation/Penetration echokardiographische Zusatzuntersuchung
- Programmierung der Stimulationsparameter bei Reizschwellenerhöhung, Muskelmiterregung bei hoher Stromdichte und Detektionsstörungen

Differenzialdiagnostische und andere Erörterungen

Nach Ausschluss einer Schrittmacherfehlfunktion als Ursache von Synkopen bzw. Schwindelattacken sollte eine weiterführende neurologische, HNO-ärztliche sowie angiologische Diagnostik eingeleitet werden. Synkopen nach Implantation eines Einkammerschrittmachers können jedoch auch durch das sog. Schrittmachersyndrom bedingt sein (s. oben). Bei Schrittmacherpatienten sollte eine Behandlung mit Diathermie, Kurzwelle, Hochfrequenztherapie sowie Elektrokautern nur nach Rücksprache mit der implantierenden Klinik erfolgen, um eine Störung der

Schrittmacherfunktion zu vermeiden. Eine regelmäßige Überwachung der Schrittmacherfunktion durch den Kardiologen bzw. in einer Schrittmacherambulanz ist zur frühzeitigen Erkennung einer Fehlfunktion erforderlich (Jung u. Lüderitz 1995).

Literatur

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 346:1845–53

Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, Ball J, Charles RG (1995) Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. Br Heart J 73:571–5

Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK (1997) Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 350:1210–6

Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE (1994) Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. Lancet 344:1523–8

Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E (2003) Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 42:2109–16

Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnefeld O, Kirkels H (2002) Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 39:2026–33

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225–37

Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, Gert van Dijk J, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Anne Kenny R, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W (2005) [Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Update 2004. Executive summary]. Rev Esp Cardiol 58:175–93

Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P (2001) Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. Circulation 104:2045–50

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 350:2140–50

Camm AJ, Sulke N, Edvardsson N, Ritter P, Albers BA, Ruiter JH, Lewalter T, Capucci PA, Hoffmann E; AFTherapy Investigators (2007) Conventional and dedicated atrial overdrive pacing for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: the AFTherapy study. Europace 9:1110–18

Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 344:873–80

Charles R, Holt S, Kay JM, Epstein EJ, Rees JR (1981) Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. Circulation 63:214–9

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 352:1539–49

Col JJ, Weinberg SL (1972) The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 29:344–50

Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM (2000) Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med 342:1385–91

Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM (1974) The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. Circulation 49:638–46

Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R, Swiryn S, Deedwania PC, Smith T, Denes P, Rosen KM (1979) Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. Circulation 60:1455–64

Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG (2003) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 42:1454–9

Hoffmann E, Sulke N, Edvardsson N, Ruiter J, Lewalter T, Capucci A, Schuchert A, Janko S, Camm J; Atrial Fibrillation Therapy Trial Investigators (2006) New insights into the initiation of atrial fibrillation: a detailed intraindividual and interindividual analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker features. Circulation 113:1933–41

Irnich W, Balz L (1992) Jahresbericht 1992 des Zentralregisters Herzschrittmacher. Herzschrittmacher 6:115

Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, Gillis AM, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM (2004) Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. Circulation 109:357–62

Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA, 3rd, Greenspon A, Goldman L (2002) Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med 346:1854–62

Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA, 3rd, Mitchell GF, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L (1998) Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med 338:1097–104

Lauck G, von Smekal A, Wolke S, Seelos KC, Jung W, Manz M, Luderitz B (1995) Effects of nuclear magnetic resonance imaging on cardiac pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 18:1549–1555

Lemke B, Fischer W, Schulten KH (1996) Richtlinien zur Herzschrittmachertherapie: Indikationen, Systemwahl, Nachsorge. Z Kardiol 85:611–628

Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D (2005) Guidelines for heart pacemaker therapy. Z Kardiol 94:704–20

Lewalter T, Yang A, Pfeiffer D, Ruiter J, Schnitzler G, Markert T, Asklund M, Przibille O, Welz A, Esmailzadeh B, Linhart M, Lüderitz B (2006) Individualized selection of pacing algorithms for the prevention of recurrent atrial fibrillation: Results from the VIP registry. Pacing Clin

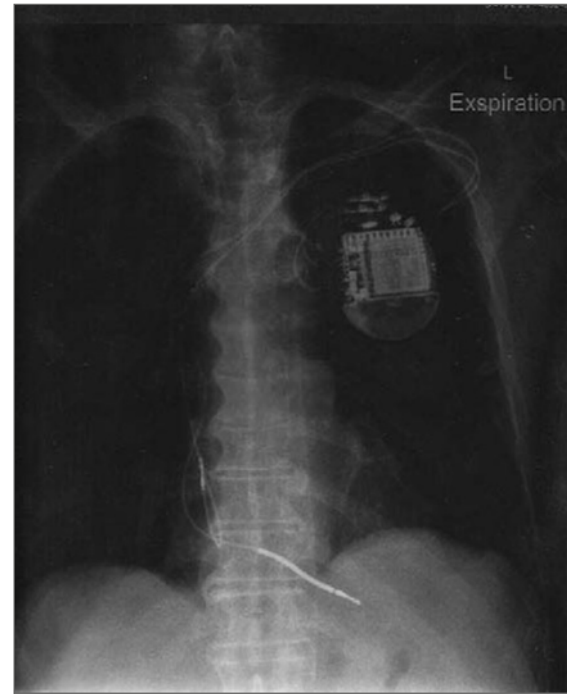
Electrophysiol 29:124-34Martinelli M, Costa R, Nishioka S, Pedrosa A, Siqueira S, Crevelari E, Scanavacca M, d'Avila A, Sosa E (2002) Criteria for pacemaker explant in patients without a precise indication for pacemaker implantation. Pacing Clin Electrophysiol 25:272–7
McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S (1982) Natural history of »high-risk« bundle-branch block: final report of a prospective study. N Engl J Med 307:137–43
Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T (1995) Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 92:442–9
Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, Cohen MH, Nordenberg A, Van Hare GF, Friedman RA, Perez M, Cecchin F, Schneider DS, Nehgme RA, Buyon JP (2001) Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. J Am Coll Cardiol 37:238–42
Nauman d'Alnoncourt C (1983) Bradykarde Rhythmusstörungen. In: Lüderitz B (Hrsg) Herzrhythmusstörungen. Handbuch der Inneren MedizinIX/1. Springer, Berlin Heidelberg New York
Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK, Cabeen W, Weiss J (1984) Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): a prospective study of 25 patients. Am J Cardiol 54:1074–81
Phibbs B, Marriott HJ (1985) Complications of permanent transvenous pacing. N Engl J Med 312:1428–1432
Pinsky WW, Gillette PC, Garson A, Jr., McNamara DG (1982) Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. Pediatrics 69:728–33
Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, Mullins CB (1976) Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 38:205–8
Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H (1988) Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. Am Heart J 116:16–22
Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K (1982) Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol 50:1316–22
Seidl K, Schuchert A, Tebbenjohanns J, Hartung W (2005) Commentary on the guidelines the diagnosis and the therapy of syncope – the European Society of Cardiology 2001 and the update 2004. Z Kardiol 94:592–612
Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN, Anderson TL (1990) Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. J Am Coll Cardiol 15:292–9
Strasberg B, Amat YLF, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, Wyndham C, Rosen KM (1981) Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circulation 63:1043–9
Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA (2003) Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 107:2932–7
Tang AS, Roberts RS, Kerr C, Gillis AM, Green MS, Talajic M, Yusuf S, Abdollah H, Gent M, Connolly SJ (2001) Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. Circulation 103:3081–5
Trappe HJ (1996) Could C- and D-network mobile phones endanger patients with cardiac pacemakers?. Dtsch Med Wochenschr 121: 645
Wiegand UK, Schier H, Bode F, Brandes A, Potratz J (1998) Should unipolar leads be implanted in the atrium? A Holter electrocardiographic comparison of threshold adapted unipolar and high sensitive bipolar sensing. Pacing Clin Electrophysiol 21:1601–8
Wiegand UK (2008) Avoidance of ventricular pacing in patients with sinus node disease or intermittent AV block. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 19:3–10
Yang A, Ruiter J, Pfeiffer D, Esmailzadeh B, Welz A, Hochhäusler M, Nickenig G, Lüderitz B, Lewalter T (2006) Identification of »substrate fibrillators« and »trigger fibrillators« by pacemaker diagnostics. Heart Rhythm 3:682–8

5.6 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

C. Wolpert

5.6.1 Grundlagen

Der implantierbare Defibrillator besteht aus einem Batteriegehäuse und einer rechtsventrikulären Elektrode, die der Erkennung der Herzfrequenz, der Stimulation und Defibrillationstherapie dient (Mirowski et al. 1980). Das Defibrillatorgehäuse enthält eine Lithiumbatterie, Kondensatoren, die Stimulations- und Wahrnehmungskreisläufe sowie weitere elektronische Komponenten. Das Gehäuse des Defibrillators ist im Gegensatz zu früher, heute elektrisch aktiv und fungiert als eine Defibrillationselektrode. Daher spricht man hier von einem **aktiven Gehäuse** (»active can«) (◘ Abb. 5.44).



◘ **Abb. 5.44.** Implantiertes Zwei-Kammer-ICD-System mit Platzierung der Ventrikelsonde im rechtsventrikulären Apex und einer Vorhofelektrode im rechten Vorhofohr

Die **Elektroden** werden über Steckerbuchsen, die an der Batterie angebracht sind, mit dem Gerät verbunden. Es sind derzeit verschiedene Ventrikelelektroden für die transvenöse Implantation verfügbar. Es gibt die sog. »Single-coil«-Elektroden, bei denen der Schockwendelanteil sich im Bereich des rechtsventrikulär platzierten Anteils der Elektrode befindet sowie darüber hinaus Elektroden, bei denen eine zusätzliche Schockwendel auf dem Anteil, der im Übergang der Vena cava superior zum rechten Vorhof zu liegen kommt, angebracht ist (»dual coil«). Für die Wahrnehmungs- und Stimulationsfunktion werden sog. »true« (echt) bipolare wie auch integriert bipolare Elektroden verwendet. Bei den echtbipolaren Elektroden wird das Signal zwischen der Spitze und dem Ring distal abgeleitet, während bei den integriert bipolaren das Signal zwischen dem Ring und dem distalen Anteil der Schockwendel abgeleitet wird.

Im Falle hoher Defibrillationsschwellen kann bei Patienten, bei denen Kammerflimmern nicht mit einem Schock terminiert werden kann, dessen Energie unterhalb der sog. Sicherheitsmarge (»safety margin«) angesiedelt ist, eine zusätzliche subkutane Finger- (»array«) oder Flächenelektrode (»patch«) implantiert werden, die dann als zusätzliche Anode oder Kathode fungieren kann. Das Ventrikelsignal wird bei den heutigen Defibrillatorsystemen, wie oben bereits erwähnt, entweder integriert bipolar oder »echt« bipolar abgeleitet. Das intrakardiale Signal wird vergrößert, gefiltert und gleichgerichtet. Die Größe des aus dem Herzen abgeleiteten Signals hängt von mehreren Faktoren ab:

- Zugrunde liegender Rhythmus
- Endokardialer Vektor des QRS-Komplexes
- Amplitude des Rohsignals

Daher sind die modernen ICD mit einer sog. **»automatic gain control«** (automatische Kontrolle der Vergrößerung) ausgestattet, die eine Adjustierung des Signals bewirkt. Unter dieser Auto-Adjustierung des endokardialen Signals versteht man, dass die Empfindlichkeit an die Größe des Nutzsignals angepasst wird und dass nach einem wahrgenommenen Ereignis die Empfindlichkeit der Wahrnehmung abnimmt und dann exponentiell zu einem vorprogrammierten Wert zurückkehrt. Dies ist vor allen Dingen für die Vermeidung von T-Wellen-Oversensing von besonderer Bedeutung.

Neben dem »automatic gain control« kann die Empfindlichkeits- bzw. Wahrnehmungsschwelle der Geräte heute bei allen Defibrillatoren auf verschiedene Niveaus programmiert werden, um die Empfindlichkeit auf individuelle intrakardiale R-Wellen-Amplituden bzw. T-Wellen-Amplituden anzupassen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, nach einem wahrgenommenen Ereignis und nach einem stimulierten ventrikulären Ereignis ein sog. »blanking« oder eine Blankingperiode zu programmieren. Bei manchen Herstellern sind diese nicht programmierbar, bei anderen können sie auf verschiedene Zeiten eingestellt werden.

5.6.2 Stimulation

Alle Defibrillatoren verfügen über eine bipolare Stimulation. Neben der Grundstimulationseinstellung besteht die Möglichkeit einer separaten Programmierung des sog. **»post-shock-pacing«**, d. h. die Amplitude und Impulsbreite der Stimulationsimpulse nach erfolgtem Schock für eine fest programmierte Zeit zu erhöhen. Die Stimulation wird über die rechtsventrikuläre Elektrode bzw. bei biventrikulären ICD unter Umständen auch über die Koronarsinuselektrode oder epikardiale linksventrikuläre Elektrode separat oder gemeinsam mit der rechtsventrikulären Elektrode abgegeben.

5.6.3 Erkennung

Moderne Defibrillatorgeräte verfügen über die Möglichkeit der Programmierung verschiedener Erkennungszonen für ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern. Diese Erkennungszonen werden auf verschiedene Herzfrequenzen bzw. Zykluslängen programmiert. Bei den meisten Geräten sind 2 verschiedene Detektionszonen innerhalb des Erkennungsbereiches für ventrikuläre Tachykardien programmierbar. Je nachdem, in welcher Erkennungszone ein zugrunde liegender Rhythmus wahrgenommen wird, wird die entsprechende, für diesen Erkennungsbereich vorgesehene, Therapie abgegeben. Das Erkennungskriterium ist dann erfüllt, wenn die programmierte Anzahl an zu detektierenden Intervallen für eine erfolgreiche Erkennung erreicht ist.

Das **NID-Kriterium** (notwendige Anzahl an Intervallen) ist für unterschiedliche Zahlenverhältnisse programmierbar, z. B. 18 aus 24 Intervallen bzw. 12 aus 16 Intervallen für die Kammerflimmererkennung und unterscheidet sich zwischen den jeweiligen Defibrillatorherstellern. In der Regel wird für Kammerflimmern je nach Hersteller eine Anzahl an Sekunden konsekutiver hochfrequenter Ventrikelereignisse oder aber eine Anzahl x aus y Zyklen mit einer Frequenz höher als die Frequenzrate von Kammerflimmern programmiert. Bei Erfüllung des Detektionskriteriums wird die Therapie abgegeben.

In der Zeit zwischen der erfolgten Wahrnehmung der Arrhythmie und der Schockabgabe liegt die Ladezeit der Kondensatoren. Am Ende der Ladezeit wird noch einmal im sog. **Rekonfirmationsfenster** durch das Gerät überprüft, ob noch ein ausreichend tachykarder Herzrhythmus vorliegt und nur bei Vorliegen von hochfrequenten Intervallen wird eine entsprechende Therapieabgabe durchgeführt.

Dieses Kriterium, was man auch mit **»non-committed shock«** bezeichnet, wurde eingerichtet, um selbst terminierende hochfrequente Salven nicht mit Defibrillatorschocks zu therapieren. Wenn innerhalb dieses Zeitfensters der Rekonfirmation die Frequenz immer noch im Bereich der Kammertachykardieerkennung oder Kammerflimmererkennung liegt, wird die Therapie abgegeben. Im Anschluss an die erste abgegebene Therapie startet das Fenster der Wiedererkennung, das, wenn erfüllt, d. h. ein schneller Rhythmus besteht fort, von einer zweiten Defibrillatortherapie gefolgt wird. In diesem Fall erfolgt die Abgabe ohne vorherige Rekonfirmation (**»committed shock«**).

Die Erkennung für ventrikuläre Tachykardie unterscheidet sich von der Erkennung für Kammerflimmern. Bei **ventrikulären Tachykardien** wird eine konsekutive Anzahl an Intervallen mit einer Zykluslänge kleiner der programmierten Erkennungszykluslänge bzw. einer Frequenz höher der eingestellten Erkennungsfrequenz notwendig, um das Kriterium zu erfüllen. Wenn das Detektionskriterium erfüllt ist, erfolgt sofort ohne Zeitverzögerung eine vorprogrammierte Überstimulationstherapie bzw. eine Schocktherapie nach entsprechendem Ladevorgang. In den meisten Fällen wird eine antitachykarde Überstimulationstherapie als erste und zweite Therapie in dieser Erkennungszone programmiert. Entsprechend erfolgen auch hier nach der Abgabe der ersten Therapie eine Wiedererkennung und die Abgabe der weiteren Therapien für Kammertachykardien, wenn ein schneller ventrikulärer Rhythmus vorliegt. Um die Abgabe von Tachykardien bei schnell übergeleitetem Vorhofflimmern bzw. die Abgabe von Therapien bei nichtanhaltenden Kammertachykardien zu verhindern, ist der Detektionsalgorithmus so konzipiert, dass jeweils ein Intervall mit einer Zykluslänge unter der Kammertachykardiezykluslänge zu einem Zurücksetzen des VT-Zählers auf 0 führt und die Erkennung erneut gestartet wird.

Darüber hinaus existieren weitere Unterscheidungskriterien, die bewirken sollen, dass lediglich ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern und nicht ventrikuläre Tachykardien mit schneller regelmäßiger oder unregelmäßiger Überleitung durch das Defibrillatoraggregat therapiert werden. Hierunter zählt in erster Linie das sog. **Frequenzstabilitätskriterium**, das die Zykluslängenintervallstabilität während eines Rhythmus innerhalb der ventrikulären Tachykardieerkennungszone misst. Dieses Kriterium misst die Unterschiede zwischen den einzelnen Zykluslängen, deren Zahl zuvor programmiert werden kann. Wenn die Variabilität der Zykluslängen höher ist, als der einprogrammierte Wert, dann wird dieser Rhythmus als supraventrikulären Ursprungs klassifiziert und es erfolgt keine Therapie. Im Falle von sehr regelmäßigen Zykluslängen mit nur geringer zeitlicher Differenz wird die Tachykardie entsprechend als Kammertachykardie beurteilt und therapiert.

Ein weiteres Kriterium zur Unterscheidung zwischen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien ist das sog. Kriterium des plötzlichen Beginns oder **»Sudden-onset«-Kriterium**. Dieses vergleicht die Zykluslänge unmittelbar zu Beginn der Rhythmusstörung mit der Zykluslänge unmittelbar vor Eintreten der Rhythmusstörung. Liegt hier eine Differenz der Zykluslängen vor, die größer ist als der voreingestellte Wert, z. B. 80–91% der vor Beginn der Detektion liegenden Intervalle, dann wird dieser Rhythmus als ventrikuläre Tachykardie bezeichnet. Unterscheiden sich die Zykluslängen unmittelbar nach Beginn der Rhythmusstörung nur unwesentlich von den letzten Intervallen vor Eintreten der Rhythmusstörung, so spricht man von einem **allmählichen Onset** und das Gerät wird eine Therapie zurückhalten, da dies dem Verhalten bei Sinustachykardie entspricht. Der plötzliche Beginn einer Rhythmusstörung spricht der Erfahrung nach sehr viel häufiger für eine ventrikuläre Arrhythmie.

Neben dem Stabilitäts- und Onsetkriterium wurden weitere **Morphologiekriterien** entwickelt, die auf unterschiedlichen Messungen basieren. In allen Fällen wird das Aussehen des intrakardialen QRS-Komplexes während Sinusrhythmus verglichen mit dem QRS-Komplex während einer Herzfrequenz, die in den Bereich der ventrikulären Tachykardieerkennungszone fällt. Wenn eine ausreichende Kongruenz der Morphologie des intrakardialen QRS-Komplexes während Sinusrhythmus sowie des tachykarden QRS-Komplexes besteht, wird diese Tachykardie als supraventrikuläre Tachykardie erkannt. Mit Hilfe dieser Morphologiekriterien kann je nach Programmierung und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, wie z. B. vorbestehender Linksschenkelblock bzw. kontinuierliche VVI-Stimulation bzw. Ventrikelstimulation im DDD-Modus bei AV-Block Grad III, die Spezifität der Detektionsalgorithmen erhöht werden.

5.6.4 Zweikammerdetektion

Bei Zweikammerdefibrillatoren ist die Wahrnehmung der Vorhofsignale über eine separate Vorhofelektrode mit in den Detektionsalgorithmus eingeflochten. Die jeweiligen Algorithmen unterscheiden sich zwischen den Herstellern. Im Grundsatz bestehen die einzelnen Hierarchiestufen auf der Wahrnehmung der Herzvorhoffrequenz, der Assoziation atrioventrikulärer Ereignisse sowie der Stabilität der ventrikulären Ereignisse. Die Zweikammerdetektion ist in der Lage, die Wahrscheinlichkeit inadäquater ICD-Therapien gegenüber der Einkammererkennungsalgorithmen deutlich zu reduzieren. Des Weiteren haben prospektive Studien gezeigt, dass die bei Verbesserung der Spezifität der Zweikammeralgorithmen die Sensitivität gegenüber Einkammeralgorithmen erhalten werden kann.

5.6.5 Antitachykarde Stimulation

Die antitachykarde Stimulation dient der schmerzlosen Therapie von ventrikulären Tachykardien. Es gibt verschiedene Überstimulationsmuster, den sog. »burst« und »ramp«. Bei einem **»burst«** handelt es sich um die Abfolge von Stimulationsimpulsen mit gleicher Zykluslänge, während bei einem **»ramp«** das Zykluslängenintervall von Stimulus zu Stimulus um einen vorprogrammierten Betrag vermindert wird.

Das Zykluslängenintervall des Überstimulationsmusters wird prozentual an die Zykluslänge der zugrunde liegenden spontanen Tachykardie angepasst. Beispiel: Die Zykluslänge der VT beträgt 400 ms, dann entspricht bei einem »Burst«-Intervall von 80% die Zykluslänge der »Burst«-Stimuli 320 ms. Die Anzahl der abzugebenden Stimuli pro »burst« kann programmiert werden. Bei langsamen ventrikulären Tachykardien unter 400 ms empfiehlt es sich nach der Erfahrung eher kürzere Koppelungsintervalle z. B. 69–78% und mehr Stimuli z. B. 8–12 zu wählen. Bei schnelleren VT werden eher 3–8 Stimuli und Kopplungsintervalle von 81–88% gewählt. Bei manchen Herstellern ist das Gerät in der Lage während eines Nachbeobachtungsintervalls selbständig die erfolgreichsten Modi zu aktualisieren.

5.6.6 Intrakardiale Kardioversion und Defibrillation

Defibrillatoren sind in der Lage, sowohl synchrone Kardioversionen als auch Defibrillationsschocks abzugeben. Die Schockstärke kann auf verschiedene Energiestufen programmiert werden. Die Anzahl an Therapien für jeweils eine Episode ist limitiert. Bei den meisten Herstellern können bis zu maximal 6 konsekutive Schocktherapien für eine Episode abgegeben werden. Die meisten Defibrillatoren werden in der Praxis auf die maximale Schockenergie für die Behandlung von Kammerflimmern programmiert. Innerhalb der Erkennungszone für Kammertachykardien werden darüber hinaus in einigen Fällen niedrig-energetische Kardioversionsschocks programmiert. Die Zeit zwischen der Arrhythmieerkennung und der Energieabgabe hängt von der Ladezeit der Kondensatoren ab, die sowohl von dem Alter des Gerätes als auch der programmierten Energie beeinflusst wird. Je höher die Energie, desto länger ist die Ladezeit. Bei neuen Geräten variiert sie zwischen 5 und 10 s. Die Ladezeit nimmt mit zunehmender Lebensdauer des Gerätes zu.

5.6.7 Speicherelektrogramme und Datenspeicher

Für eine bestimmte Anzahl von tachyarrhythmischen Episoden ist das Gerät in der Lage, endokardiale Speicherelektrogramme zu registrieren und für die Kontrolle vorzuhalten. Diese Datenspeicher enthalten Informationen über den Tag, die Uhrzeit, die Dauer der Episode sowie die Herzfrequenz, die morphologischen Charakteristika, das Zykluslängenverhalten sowie die Abfolge der jeweiligen Therapien und deren Erfolg oder Misserfolg. Die endokardialen Elektrogramme werden je nach Hersteller und Gerätetyp unterschiedlich abgeleitet. Es ist hier zunächst die Ableitung vom Nutzsignal, d. h. von der Spitze zum Ring der Wahrnehmungselektrode sowie von Spitze oder Ring und distaler Schockwendel bzw. Spitze/Ring zu nennen. Darüber hinaus wird ein weiteres Far-Field-EKG z. B. zwischen Schockwendel und aktivem Gehäuse abgeleitet (◘ Abb. 5.45).

◘ **Abb. 5.45.** Spontane Episode einer polymorphen Kammertachykardie, die über eine sog. Kurz-Lang-Kurz-Intervall-Sequenz ausgelöst wird. Nach einer ventrikulären Extrasystole folgt ein langes kompensatorisches Intervall, das durch einen Schrittmacherstimulus (VP) beendet wird. Hieran schließt sich der Beginn der VT an

Im Regelfall ist eine morphologische Interpretation bzw. ein Vergleich von Tachykardiekomplexen mit Sinusrhythmuskomplexen nur möglich, wenn der Abstand der beiden Ableitungspole ausreichend groß ist. Dies trifft vor allen Dingen auf die Ableitungsmodalität »shock coil« gegen aktives Gehäuse bzw. distale Spitze/Ring gegen aktives Gehäuse zu. Begründet ist dies in der besseren zeitlichen und räumlichen Auflösung der Elektrogramme. Neue Defibrillatoraggregate verfügen über automatische Messungen, wie z. B. Messen des Batteriestatus, Elektrodenwiderstände bzw. Wahrnehmung von Rauschsignalen. Diese Gerätefunktion soll dazu dienen, Probleme vorzeitig zu erkennen und über eine Patientenwarnfunktion (»patient alert™ feature«) eine rechtzeitige Vorstellung des Patienten zur Behebung des Problems zu erreichen (Duru et al. 2005).

5.6.8 Follow-up-Prozeduren

Körperliche Untersuchung und Anamnese. Die Patienten werden im Regelfall routinemäßig alle 3–6 Monate nach Implantation in den entsprechenden Nachverfolgungszentren gesehen. Vor der Abfrage des Gerätes sollte der Patient körperlich untersucht werden und kardiale Symptome, wie Zeichen der Herzinsuffizienz, Palpitationen oder Synkopen bzw. Präsynkopen innerhalb des letzten Nachbeobachtungsintervalls eruiert werden. Die Aufnahme der aktuellen Medikation ist von besonderer Bedeutung, da nicht selten diese einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit und Frequenzcharakteristika von Arrhythmien, z. B. VT, unter der Erkennungsgrenze nach Neubeginn einer Amiodarontherapie haben kann (Baensch et al. 2000, Sadoul 2005).

Geräteüberprüfung. Während der weiteren Kontrolle werden der Batteriestatus, die Impedanz der Stimulationselektrode sowie die Impedanz der Schockelektrode gemessen sowie eine Schrittmacherreizschwellen-Bestimmung durchgeführt. Darüber hinaus werden die Speicherelektrogramme und die Datenspeicher aus dem letzten Nachbeobachtungszeitraum abgefragt (◘ Abb. 5.46 und 5.47; Hurwitz et al. 1993).

Weiterführende Untersuchungen. Mindestens einmal pro Jahr, bei Verdacht auf Elektrodenprobleme bzw. Verschlechterung der Herzinsuffizienz sollte ein **Röntgenbild des Thorax** durchgeführt werden. Bei Patienten, die unter **Amiodarontherapie** stehen, ist eine Messung der Defibrillationsschwelle in Analgosedierung unter Amiodarontherapie in einigen Fällen indiziert, da die Amiodarontherapie zu einer Anhebung der Defibrillationsschwelle führen kann. Im Falle einer **spontanen Arrhythmieepisode** oder einer **Schocktherapie** während des letzten Nachbeobachtungsintervalls muss selbstverständlich untersucht werden, ob es sich hierbei um eine adäquate Intervention des Gerätes oder eine inadäquate Intervention gehandelt hat. Außerdem sollte der **Operationssitus** auf Zeichen einer Infektion bzw. Hauterosionen oder Dislokation des Gerätes, z. B. in die Axilla überprüft werden. Eine Oberflächenvenenzeichnung in der Nähe der Schlüsselbeine kann ein Zeichen für eine Subclavia-Stenose oder eine chronische venöse Okklusion sein.

Telematik. Die telematische Abfrage von Defibrillatoraggregaten wird derzeit im Rahmen von Studien und Feldversuchen auf ihre Effizienz untersucht. Hier liegen einzelne Berichte vor. Möglicherweise wird in Zukunft ein erheblicher Teil der Patienten telematisch nachverfolgt.

5.6.9 ICD-Implantation

Die meisten ICD-Implantationen werden in Analgosedierung zu einem großen Teil auch von intensivmedizinisch tätigen Kardiologen durchgeführt und nur in einem geringeren Prozentsatz in Vollnarkose (Pacifico et al. 1997). Die Implantationstechnik ist weitestgehend identisch mit der Implantation von normalen antibradykarden Schrittmachersystemen. Nach der Hautinzision in der links-pektoralen Region wird die Defibrillatorelektrode entweder durch Punktion der Vena subclavia oder aber durch Präparation der linken Vena cephalica oder Seitenästen der Vena subclavia eingeführt. Der Vorteil der Präparation liegt in der geringeren Inzidenz des »Subclavian-crush«-Syndroms, d. h. Erosion des Isolationsmaterials im Bereich der Schlüsselbeinlücke zwischen Klavikula und erster Rippe.

Die rechtsventrikuläre Schraub- oder Ankerelektrode wird dann in den rechtsventrikulären Apex vorgeführt unter Röntgendurchleuchtung und im rechtsventrikulären Apex oder rechtsventrikulären Ausflusstrakt bzw. im mittleren rechtsventrikulären Septum fixiert. Idealerweise liegt die ventrikuläre Schockwendel parallel zum interventrikulären Septum, um eine gute Defibrillationsschwelle zu erreichen. Dies haben vor allem Winter und Kollegen in zahlreichen Studien nachweisen können (Winter et al. 2000). Für eine erfolgreiche Defibrillation bzw. ausreichende Defibrillationsschwelle muss in einigen Fällen eine Zweicoil-Elektrode implantiert werden bzw. eine subkutane Finger- oder Flächenelektrode, um das elektrische Feld zu verbessern.

Die prophylaktische Gabe von Antibiotika kann bei einzelnen Fällen individuell entschieden werden. Insbesondere mit Zunahme der »drug eluting stents« muss berücksichtigt werden, dass bei gleichzeitiger Gabe von Aspirin und Clopidogrel die Blutungsgefahr unter Umständen erhöht ist.

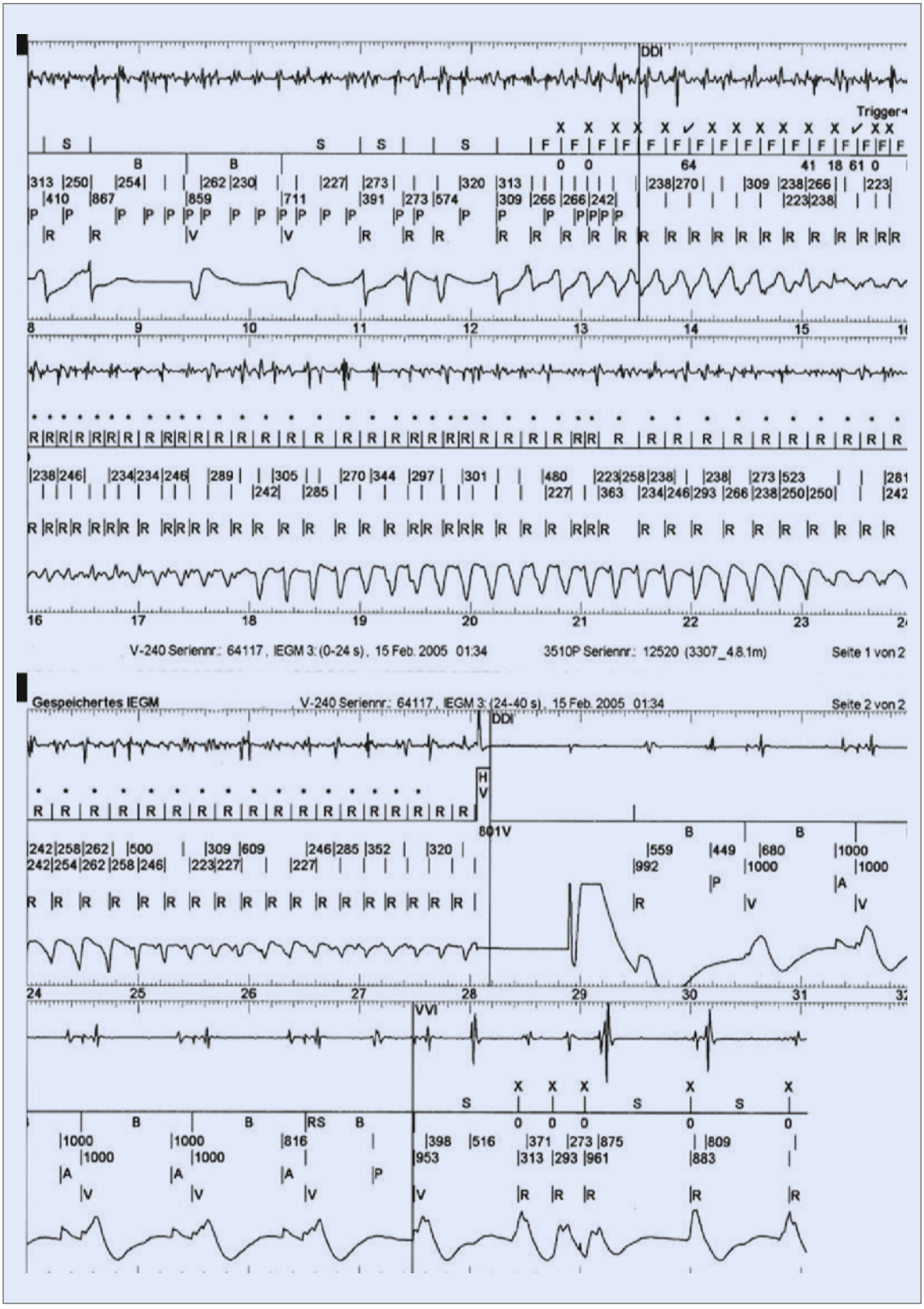


Abb. 5.46. Beispiel einer dualen Tachykardie mit Vorhofflimmern und simultaner Kammertachykardie. Nach erfolgter Schocktherapie sind sowohl das Vorhofflimmern als auch die ventrikuläre Tachyarrhythmie terminiert und es resultiert ein normofrequenter Sinusrhythmus

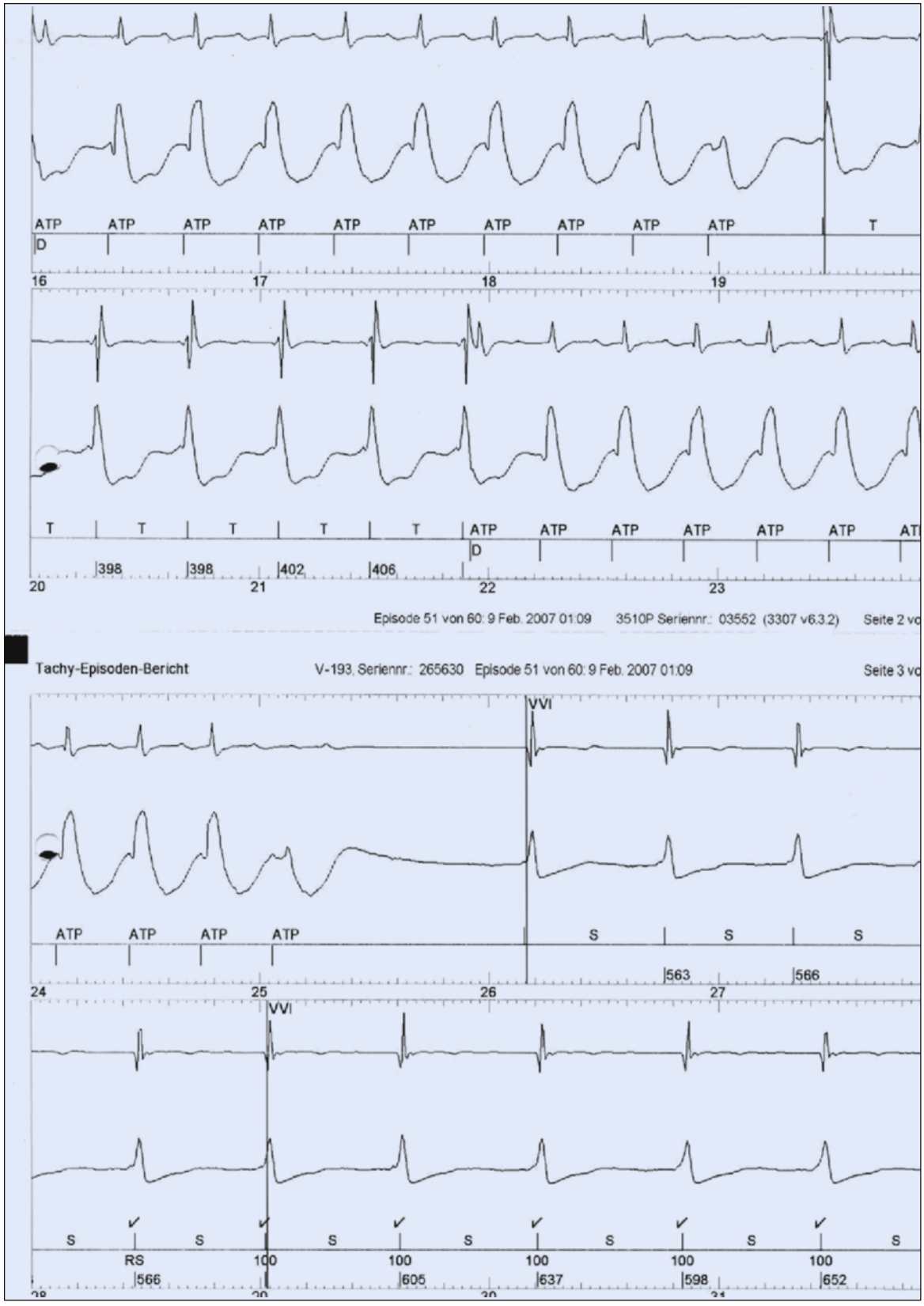


Abb. 5.47. Beispiel einer antitachykarden Überstimulation einer monomorphen Kammertachykardie mit einer Bursttherapie. Die Stimuli sind mit ATP gekennzeichnet

5.6.10 Defibrillationsschwellentestung

Die intraoperative Defibrillationsschwellentestung wird nach Konnektion des Gerätes an die rechtsventrikuläre Elektrode nach Präparation der subpektoralen oder subkutanen Tasche durchgeführt. Der Patient sollte an ein Oberflächen-EKG sowie an einen externen Defibrillator angeschlossen sein, damit im Falle einer erfolglosen internen Defibrillation eine externe Defibrillation erfolgen kann. Im Regelfall wird Kammerflimmern über das ICD-Programmiergerät mittels T-Wellen-Schock programmierter Stimulation oder hochfrequente Stimulation (»burstpacing«) indiziert. Der erste Schock sollte mindestens 10 J unterhalb der maximalen verfügbaren Energie des Gerätes programmiert werden, während der 2. Schock im Regelfall auf die maximale Defibrillationsenergie programmiert wird. Bei Versagen des 2. internen Schocks sollte ein externer Schock mit entsprechender Energie abgegeben werden. Es sollte beachtet werden, dass der 1. Schock des Gerätes im sog. »non-committed mode«, jedoch der 2. Schock im »committed mode« abgegeben wird, was bedeutet, dass nach einer Re-Detektion die Schockabgabe von intern auf jeden Fall erfolgt.

Zwischen 2 Induktionen von Kammerflimmern sollte mindestens eine Zeit von 3–5 min liegen, um den Patienten sich von einer potenziellen Ischämie oder hämodynamischen Beeinträchtigung erholen zu lassen. Während der Implantation sollte eine erfolgreiche Terminierung von Kammerflimmern mit einer Energie von mindestens 10 J weniger als der maximal verfügbaren Energie nachgewiesen werden. Eine erfolgreiche Terminierung von Kammerflimmern wird in den meisten Fällen durch eine erneute Testung derselben Energie reproduziert.

Extensive Forschung in Bezug auf die **Sicherheitsschwelle** bzw. die **Defibrillationsenergie** hat gezeigt, dass die Defibrillationsschwellen in den meisten Fällen im weiteren Verlauf stabil bleiben. In früheren Zeiten war dies bei monophasischer Schockform und epikardialen Systemen nicht immer gegeben (Block et al. 1991, Jung et al. 1994, Knuefermann et al. 2000, Brunn 2000). Die mittlere Defibrillationsschwelle für Active-can Geräte wird in der Literatur mit 10–15 J beschrieben. Die meisten Ärzte benutzen ein »Step-down«-Protokoll oder »Step-up/step-down«-Protokoll und testen mindestens zweimal die niedrigste erfolgreiche Energie. Wenn die Sicherheitsmarge von 10 J unterhalb der maximal verfügbaren Energie nicht erreicht wird, gibt es mehrere Möglichkeiten die Schwelle zu verbessern. Hierzu gehört die Umkehr der Schockpolarität, wenn möglich, die Änderung der Phase 1 und 2 in Bezug auf die Impulsdauer bei biphasischen Schocks sowie die zusätzliche Implantation einer »Dual-coil«-Elektrode, einer subkutanen Array Finger- oder Patchelektrode. Die epikardiale Implantation von ICD ist nur in ausgesprochenen Einzelfällen notwendig. Die Durchführung der Defibrillationsschwellentestung sollte bei minimaler Empfindlichkeit erfolgen, d. h. zum Beispiel 1,2 mV Sensitivität, um zu gewährleisten, dass bei minimaler Sensitivität alle Kammerflimmersignale erkannt werden.

5.6.11 Geräteprogrammierung

Bei den meisten Patienten wird heutzutage eine Zweizonendetektionsgrenze oder Zwei- oder Dreizonendetektionsgrenze, eine für ventrikuläres Flimmern sowie eine bzw. zwei für Kammertachykardien unterschiedlicher Frequenzen programmiert. Die Wahrscheinlichkeit, im weiteren Verlauf eine spontane ventrikuläre Kammertachykardie (monomorph) zu erleben, ist deutlich höher (ca. 90%), als eine Episode von primärem Kammerflimmern zu erleiden. Daher ist die Programmierung von **antitachykarden Überstimulationstherapien** zur Vermeidung adäquater Schocktherapien unbedingt nötig (Dorian 2004). Antitachykarde Überstimulationstherapien werden allerdings nur dann abgegeben, wenn die Tachykardie in eine Tachykardieerkennungszone fällt. Wenn z. B. eine monomorphe Kammertachykardie mit einer Frequenz von 180 Schlägen/min auftritt, und die Kammerflimmerdetektionszone auf 330 ms, entsprechend 175 Schlägen/min, programmiert ist, würde unnötigerweise eine monomorphe Kammertachykardie mittels Schocktherapie therapiert werden.

Wichtig

Daher sollten die Kammerflimmerdetektionszonen auf möglichst kurze Zykluslängen bzw. möglichst hohe Herzfrequenzen programmiert werden.

Es konnte in der PainFree Rx.-Studie sowohl für Patienten mit ICD für Primär- als auch Sekundärprävention gezeigt werden, dass auch für schnelle monomorphe Kammertachykardien (Fast-VT) die antitachykarde Überstimulationsrate ausgesprochen erfolgreich ist mit einer Erfolgsquote von 80–90% (Wathen et al. 2004). Im Regelfall wird die unterste Zone der Kammertachykardiedetektion auf 40–60 ms längerer Zykluslänge als die der dokumentierten Kammertachykardie programmiert. Bei empirischer Programmierung wird im Regelfall die VT-Erkennungszone auf 400–350 ms programmiert. Bei Patienten, die langsame Kammertachykardien aufweisen, sollte die Erkennungszone auf entsprechend niedrige Werte programmiert werden.

Die Wahrscheinlichkeit, langsame Tachykardien zu erleiden, steigt mit der Zunahme der Herzinsuffizienz bei Patienten, die unter Amiodaron- bzw. Sotaloltherapie stehen. Dementsprechend sollte nach Neueinführung von Klasse-III-Antiarrhythmika die Kammertachykardiezone adaptiert werden. So genannte »enhanced detection criteria« oder zusätzliche Detektionskriterien sollten auf jeden

Fall bei allen Patienten aktiviert werden, um inadäquate Schocks für supraventrikuläre Rhythmusstörungen zu vermeiden. Es bleibt jedoch darauf hinzuweisen, dass z. B. morphologische Kriterien bei vorexistierenden Blockbildern oder z. B. Patienten, die dauerhaft stimuliert werden, ein ausgesprochene Schwäche aufweisen und deswegen hier zurückhaltend oder gar nicht programmiert werden sollten. Im Allgemeinen sollte die Programmierung zusätzlicher Detektionskriterien mit einer Erhaltung der maximalen Sensitivität bei Verbesserung der Spezifität einhergehen (Friedmann et al. 2006).

5.6.12 Indikationen zu ICD-Implantation

ICD in der Sekundärprävention

Wichtig

Die Therapie mit dem implantierbaren Defibrillator hat nachweisen können, dass sie die effektivste Methode zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes ist und dass antiarrhythmische Substanzen hier keinen Stellenwert mehr haben.

Dennoch ist die Mortalität eines nicht-plötzlichen Herztodes, d. h. kardiale Mortalität ausgenommen maligne Rhythmusstörungen sowie die nicht-kardiale Mortalität immer noch sehr hoch. Daher ist der Nutzen dieser Therapie nicht für alle Subpopulationen in der Sekundärprävention gleich und unterscheidet sich für Patienten vor allem in Abhängigkeit von dem Stadium ihrer Herzinsuffizienz und evtl. Komorbiditäten wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Tumorerkrankungen etc. Aufgrund dieser Überlegungen wurden verschiedene prospektiv randomisierte Studien zur Evaluierung des Nutzens der ICD-Therapie auf die Gesamtmortalität durchgeführt. Die 3 wichtigsten Studien in diesem Bereich waren die CASH (»Cardiac Arrest Studie Hamburg«)-Studie, die CIDS (»Canadian Implantable Defibrillator Study«) und die AVID (»Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillator Study«; ◘ Tab. 5.34).

AVID-Studie. Die AVID-Studie war die größte randomisierte Untersuchung, die den Effekt des ICD im Vergleich zu medikamentösen Behandlungen bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod oder hämodynamisch nicht tolerierten ventrikulären Tachykardien auf die Mortalität bei mehr als 1.000 Patienten untersucht hat. In der AVID-Studie war die Mortalität signifikant mit 29% reduziert in der ICD-Gruppe während einer 3-Jahres-Nachbeobachtung. Dennoch war der Effekt hier deutlich ausgeprägter bei Patienten mit hochgradig reduzierter Pumpfunktion mit einer Ejektionsfraktion <35% als bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion >35%.

CASH-Studie. In der CASH-Studie wurden 346 Patienten, die einen plötzlichen Herztod überlebt hatten, randomisiert auf eine ICD-Therapie bzw. medikamentöse Therapie. In dieser Untersuchung konnte eine Reduktion der Mortalität um 37% bei Patienten mit ICD gegenüber der konventionell behandelten Patientengruppe nachgewiesen werden (p=0,047; Kuck et al. 2000).

CIDS-Studie. In der CIDS-Studie, wurden 659 Patienten, die Kammerflimmern, eine symptomatische Kammertachykardie oder eine Synkope mit induzierbaren ventrikulären Tachyarrhythmien erlitten hatten, entweder auf eine Thera-

◘ **Tab. 5.34.** ICD-Studien zur Sekundärprävention

Studie	Einschlusskriterien	Primäre Endpunkte	Kontrollarm	Patienten-zahl	Hauptergebnisse
AVID	Plötzlicher Herztod VT mit Synkope Symptomatische VT und LVEF ≤40%	Gesamtmortalität Mortalitätsursache	Amiodaron oder Sotalol	1016	Signifikanter Überlebens-vorteil im ICD-Arm
CIDS	Plötzlicher Herztod Synkope mit symptoma-tischer anhaltender VT LVEF ≤35% oder induzierbare VT und Synkope	Gesamtmortalität	Amiodaron	659	Kein signifikanter Überlebens-vorteil im ICD-Arm
CASH	Plötzlicher Herztod	Gesamtmortalität	Amiodaron Metoprolol Propafenon	288	Signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im ICD-Arm

AVID The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators, *CIDS* Canadian Implantable Defibrillator Study, *CASH* Cardiac Arrest Study Hamburg

Tab. 5.35. Empfehlungen der DGK für stabile Kammertachykardien (Jung et al. 2006)

	Empfehlung	Evidenz
Hämodynamisch stabile Kammertachykardien	IIb	C

pie mit dem implantierbaren Defibrillator oder einer Amiodarontherapie randomisiert. Es fand sich eine 20%-ige Reduktion der Gesamtmortalität und eine 33%-ige Reduktion des plötzlichen Herztodes nach 5 Jahren in der ICD-Gruppe, wobei dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz erreichte (p=0,14 und p=0,09; Connolly al. 2000).

Wichtig

Damit ist die ICD-Therapie in der Sekundärprävention die Therapie der Wahl, unabhängig von dem Ausmaß der Reduktion der linksventrikulären Funktion (Tab. 5.35). Des Weiteren gilt die Indikation in der Sekundärprävention nicht nur für die beiden großen Entitäten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und dilatativer Kardiomyopathie, sondern auch für alle anderen Untergruppen für hypertrophe Kardiomyopathie, idiopathisches Kammerflimmern, arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie etc.

ICD-Therapie in der Primärprävention

Nachdem die o. g. Untersuchungen den Nachweis über den Nutzen des Defibrillators in der Reduktion der Mortalität für die Sekundärprävention nachweisen konnten, wurden verschiedene prospektiv randomisierte Studien in der Primärprävention des plötzlichen Herztodes durchgeführt (Tab. 5.36 und 5.37). Die ersten Studien in diesem Zusammenhang waren die MADIT-I-Studie (»Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial«) und die MUSTT (»Multicenter Unsustained Tachycardia Trial«)-Studie (Bigger et al. 1997, Buxton et al. 1999, Moss et al. 1996, Moss et al. 2002).

MUSTT-Studie. In der MUSTT-Studie wurden Patienten mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 40%, nicht-anhaltenden Kammertachykardien und induzierbarer Kammertachykardie oder induzierbarem Kammerflimmern im Rahmen der programmierten Stimulation eingeschlossen. Die Patienten wurden dann entweder auf eine Therapie mit einem ICD, eine elektrophysiologisch geführten antiarrhythmischen Therapie oder keine antiarrhythmische Therapie randomisiert. Die Mortalität war signifikant geringer im ICD-Arm gegenüber der elektrophysiologisch geführten antiarrhythmischen Therapiegruppe. Es bleibt jedoch darauf hinzuweisen, dass der Benefit nur bei Patienten mit

Tab. 5.36. ICD-Studien zur Primärprävention bei koronarer Herzerkrankung

Studie	Einschlusskriterien	Primäre Endpunkte	Kontrollarm	Patientenzahl	Hauptergebnisse
MADIT I	Q-Zacken-Infarkt, asymptomatische nicht anhaltende VT LVEF ≤35% Induzierbare und unter Procainamid nicht supprimierbare VT	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	196	Signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im ICD-Arm
MADIT II	Zustand nach Myokardinfarkt, LVEF ≤30%	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	1232	Signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im ICD-Arm
CABG-Patch	Bypass-Chirurgie LVEF ≤35% Abnormales SAECG	Gesamtmortalität	Kein ICD	900	Keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität im ICD-Arm
MUSTT	Koronare Herzerkrankung LVEF ≤40% Nicht-anhaltende VT Induzierbare VT/VF	Plötzlicher arrhythmischer Tod oder spontan anhaltende VT	Konventionelle Therapie	2202	≥70%-ige Reduktion des Risikos eines arrhythmisch bedingten Todes und 50%-ige Reduktion der Gesamtmortalität
DINAMIT	Akuter Myokardinfarkt (6–21 Tage) LVEF 35% Herzfrequenz ≥80 Schläge/min	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	674	Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm

MADIT Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; *CABG-Patch* coronary artery bypass grafting patch; *MUSTT* Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; *DINAMIT* Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

Tab. 5.37. ICD-Studien zur Primärprävention bei nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie

Studie	Einschlusskriterien	Primäre Endpunkte	Kontrollarm	Patientenzahl	Hauptergebnisse
CAT	Nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie NYHA Klasse II oder III LVEF ≤30%	Gesamtmortalität Plötzliche Herztodesrate	Konventionelle Therapie	104	Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm
AMIOVIRT	Nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie Nicht-anhaltende VT LVEF ≤35%	Gesamtmortalität	Amiodaron	103	Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm
DEFINITE	Nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie Nicht-anhaltende VT LVEF ≤35%	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie	450	Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm (p=0,08) Signifikante Reduktion des plötzlichen arrhythmischen Todes

CAT Cardiomyopathy Trial, *AMIOVIRT* Amiodarone Versus Implantable Cardioverter Defibrillator Trial, *DEFINITE* Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation, *NYHA* New York Heart Association

einem ICD gesehen wurde und nicht bei Patienten, die eine antiarrhythmische Medikation erhielten. In dieser Studie wurden im Regelfall Klasse-I-Antiarrhythmika benutzt (Buxton et al. 1999).

MADIT-Studie. Die MADIT-Studie untersuchte ausschließlich Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Zustand nach Myokardinfarkt länger als drei Wochen vor Implantation zurückliegend, nicht-anhaltender Kammertachykardien im Holter-EKG und mit induzierbarer Kammertachykardie, die nicht durch Gabe von Procainamid supprimiert werden konnten. In dieser Untersuchung wurden Patienten entweder auf eine ICD-Therapie oder konventionelle medikamentöse Therapie randomisiert. Die Untersuchung ergab eine signifikante Reduktion der Mortalität im ICD-Arm. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Anzahl adäquater Schocks deutlich höher als erwartet war. Die Hauptkritik, die an dieser Studie geübt wurde, bestand darin, dass in der konventionell behandelten Gruppe die β-Blockergabe deutlich seltener war als in der Patientengruppe mit Defibrillator, so dass hier ein möglicher Effekt im Sinne einer Begünstigung der ICD-Therapie vermutet wurde. Daher wurde die MADIT-II-Studie entworfen (Moss et al. 1996).

MADIT-II-Studie. In der MADIT-II-Studie wurde der Effekt der ICD-Therapie bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 30% und Zustand nach Myokardinfarkt untersucht. Insgesamt wurden 1.232 Patienten in einem 3:2 Verhältnis auf die Implantation eines ICD oder best mögliche optimale medikamentöse Therapie randomisiert. Diese Studie wurde vorzeitig beendet, da sich eine eindeutige signifikante Risikoreduktion durch die ICD-Therapie von 31% zeigte. Die absolute Mortalität in der ICD-Gruppe lag bei 14,2% versus 19,8% in der Kontrollgruppe (Moss et al. 2002).

Wichtig

Die Schlussfolgerung aus dieser Studie war, dass das Überleben durch den ICD signifikant verbessert wird bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und hochgradig reduzierter Pumpfunktion. Darüber hinaus konnte durch Post-hoc-Analyse gezeigt werden, dass der Nutzen bei Patienten mit einer QRS-Dauer von mehr als 150 ms noch zusätzlich vergrößert wird.

DINAMIT-Studie. Im Gegensatz zu Patienten mit einem chronischen Myokardinfarkt wurde dann eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt bei einer hochgradig reduzierten

Pumpfunktion unmittelbar nach Infarkt durchgeführt. Diese Studie mit dem Namen DINAMIT (»Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial«) randomisierte 676 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, einer linksventrikulären Auswurffraktion <35% und einer erhöhten Herzfrequenz mit einer mittleren Zykluslänge von <750 ms oder einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität mit einem SDANN (»standard deviation of the averages of NN« [Normal Sinus to Normal Sinus]) von weniger als 70 ms entweder auf die Therapie mit einem implantierten Defibrillator oder einer optimale medikamentöse Therapie. Die Patienten erhielten den implantierbaren Defibrillator innerhalb von 6–40 Tagen nach dem Myokardinfarkt. Nach 2 Jahren zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität nicht-arrhythmischer Ursache in der ICD-Gruppe gegenüber dem Kontrollarm, obwohl die Mortalität des plötzlichen Herztodes signifikant reduziert war mit einem p-Wert von 0,009 (Hohnloser et al. 2004).

Wichtig

Die Schlussfolgerung aus dieser Studie war, dass die ICD-Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht von Nutzen ist. Sie wurde deswegen auch nicht in die neuen Guidelines aufgenommen.

CAT-Studie. Neben Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung und Zustand nach Infarkt ist die zweitgrößte klinische Entität mit einem hohen Risiko, plötzlich zu versterben, die Gruppe der Patienten mit idiopathischer nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Basierend auf den Daten aus den frühen 80er-Jahren wurde das sog. »German Cardiomyopathie Trial« (CAT) initiiert. Das Studiendesign basierte auf der Annahme, dass die Einjahresmortalität bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und einer Ejektionsfraktion <30% ungefähr 12% beträgt. Es wurden dann Patienten mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 30% und einer neuen Diagnose einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie (weniger als 9 Monate) auf eine ICD- bzw. optimale medikamentöse Therapie randomisiert. Zum damaligen Zeitpunkt gilt zu berücksichtigen, dass die Betablockertherapie noch eine Kontraindikation bei Herzinsuffizienz darstellte. Die Studie wurde dann abgebrochen, weil die Ereignisrate in beiden Gruppen so niedrig war, dass die Studie für den Endpunkt »unterpowert« war. Selbst nach 5 Jahren bestand kein signifikanter Unterschied in der Mortalität in beiden Therapiegruppen. Anschließend an die CAT-Studie wurde noch die AMIOVIRT (»Amiodaron Versus Implantable Cardioverter Trial«) und die DEFINITE-Studie durchgeführt (Baensch et al. 2004).

AMIOVIRT-Studie. In AMIOVIRT wurden Patienten mit einer Ejektionsfraktion von <35% und asymptomatischen nicht-anhaltenden Kammertachykardien auf Amiodarontherapie randomisiert. Auch in dieser Studie konnte kein eindeutiger Überlebensvorteil des ICD gegenüber der Amiodarontherapie nachgewiesen werden, da unter anderem auch hier eine sehr niedrige Gesamtmortalitätsrate vorlag (Strickberger et al. 2003).

DEFINITE-Studie. Die große Studie bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie ist die DEFINITE-Studie. In dieser Studie wurden 458 Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie, einer linksventrikulären Pumpfunktion <35% und häufigen ventrikulären Extrasystolen bzw. nicht-anhaltenden Kammertachykardien randomisiert. Die Patienten erhielten entweder einen ICD oder eine optimale medikamentöse Therapie. Es fand sich ein starker Trend in Richtung einer reduzierten Gesamtmortalität bei Patienten mit ICD (p=0,08) und eine signifikante Reduktion des plötzlichen Herztods (p=0,006). Die Mortalitätsrate bei 2 Jahren war in dieser Untersuchung 14,1% und 7,9% in der konventionell therapierten Gruppe bzw. im ICD-Arm (Kadish et al. 2004).

Wichtig

Ingesamt bleibt festzustellen, dass Studien, die ausschließlich Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht haben, keinen signifikanten Überlebensvorteil für den ICD nachweisen konnten.

SCDHeFT-Studie. Allerdings wurde in der SCDHeFT (»Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial«) gezeigt, dass bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion <35 und einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–III der ICD signifikant die Mortalität reduzieren kann. In dieser Studie war bei 48% der Patienten die Grunderkrankung eine nicht-ischämische Kardiomyopathie. In einer Post-hoc-Analyse konnte eine bessere »hazard risk ratio« bei Patienten mit nicht-ischämischer Ätiologie gezeigt werden als bei Patienten mit ischämischer Ätiologie ihrer Herzinsuffizienz. Diese Studie hatte dann, wie im Weiteren noch dargestellt wird, auch entsprechenden Einfluss auf die Therapie bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (Bardy et al. 2005).

Tab. 5.38 und 5.39 geben Empfehlungen zur Primärprävention nach Myokardinfarkt und bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie.

ICD bei Herzinsuffizienz und hochgradig reduzierter LV-Funktion

Nachdem in den zurückliegenden Jahren nachgewiesen werden konnte, dass Patienten mit einer hochgradig reduzierten Pumpfunktion und zusätzlichen Symptomen der Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II und III einen größeren Nutzen von ICD-Therapie erfahren, wurde die bisher größte Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz,

Tab. 5.38. Empfehlungen der DGK zur Primärprävention nach Myokardinfarkt (Jung et al. 2006)

	Empfehlung	Evidenz
Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen nach MI, einer LVEF 35% und reduziertem autonomen Tonus	III	B
Patienten mit mindestens 4 Wochen zurückliegendem MI + einer LVEF ≤30%	I	B

LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *MI* Myokardinfarkt

Tab. 5.39. Empfehlungen der DGK zur Primärprävention bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie (Jung et al. 2006)

	Empfehlung	Evidenz
DCM, LVEF <35%, Dauer >9 Monate mit/ohne symptomatische VES oder nicht-anhaltende VT	IIb	A

DCM dilatative Kardiomyopathie, *LVEF* linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *VT* Kammertachykardie, *VES* ventrikuläre Extrasystolie

die **SCDHeFT-Studie** durchgeführt (Tab. 5.40). In der SCDHeFT-Studie wurden 2521 Patienten mit einer Pumpfunktion <35% und einer Herzinsuffizienz im Stadium II oder III nach NYHA eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder auf eine optimale medikamentöse Therapie oder eine Therapie mit zusätzlich Amiodaron bzw. auf eine ICD-Therapie randomisiert.

Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion für die Gesamtmortalität im ICD-Arm gegenüber beiden anderen Therapiemodalitäten. Bemerkenswert war, dass in der Amiodaron-behandelten Studienpopulation sogar eine Exzess-Mortalität nachgewiesen werden konnte. Im Rahmen des SCDHeFT-Trials wurden Einkammer-ICD-Aggregate implantiert, die auf eine VVI-Stimulation mit 35 Schlägen/min und einer Einzonenerkennung nur für Kammerflimmern mit 187/min als untere Frequenzgrenze programmiert wurden. Die ICD-Therapie war assoziiert mit einem signifikant geringeren Risiko zu versterben von 23% (p=0,007). Die absolute Abnahme der Mortalität lag bei 7,2% nach 5 Jahren in der Gesamtpopulation. Auf die weiteren Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit biventrikulärer Stimulation wird in ▶ Kap. 5.5.3, Abschn. Resynchronisationstherapie eingegangen.

Tab. 5.41 und 5.42 geben Empfehlungen zur Primärprävention bei Herzinsuffizienz und bei hereditären Erkrankungen.

5.6.13 Gerätebezogene Komplikationen der ICD-Therapie

Sondendysfunktion, Infektion, Implantation

Im Rahmen der ICD-Therapie können verschiedene gerätebezogene Komplikationen auftreten, die entweder auf die verwendete Hardware oder aber auf das Auftreten von Rhythmusstörungen zurückzuführen sind. Im Rahmen der Implantation findet man in der Literatur ein intra- und perioperatives Risiko von Komplikationen, das zwischen 1–3% liegt, wobei die operative Letalität deutlich <1% ist. Das Risiko einer Perforation oder einer Herzbeuteltamponade liegt bei <1%, akute Sondendislokationen sind ebenfalls sehr selten. Während des weiteren Verlaufs nach Implantation ist die am meisten gefürchtete Komplikation die

Tab. 5.40. ICD-Studien zur Primärprävention bei schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Herzinsuffizienz

Studie	Einschlusskriterien	Primäre Endpunkte	Kontrollarm	Patientenzahl	Hauptergebnisse
SCD-HeFT	Ischämische oder nicht-ischämische Kardiomyopathie NYHA Klasse II oder III VEF ≤35%	Gesamtmortalität	Konventionelle Therapie Amiodaron	2521	Signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen ICD-Arm und konventionellem Therapiearm und Amiodaronarm
COMPANION	NYHA Klasse II-IV LVEF ≥35% QRS ≥120 ms PR ≥150 ms Keine konventionelle Indikation für Schrittmacher oder ICD-Implantation	Gesamtmortalität Hospitalisationsrate	Konventionelle Therapie Biventrikulärer Schrittmacher	1520	Signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben und Hospitalisierungsrate für Patienten mit biventrikulärem ICD gegenüber der Kontrollgruppe

NYHA New York Heart Association; *SCD-HeFT* Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; *COMPANION* Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure Trial

Tab. 5.41. Empfehlungen der DGK zur Primärprävention bei Herzinsuffizienz (Jung et al. 2006)

	Empfehlung	Evidenz
Herzinsuffizienz (NYHA II/III) mit LVEF ≤35%	I	B

DCM dilatative Kardiomyopathie, *LVEF* linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *NYHA* New York Heart Association Klassifikation

Tab. 5.42. Empfehlungen der DGK für hereditäre Erkrankungen (Jung et al. 2006)

	Empfehlung	Evidenz
Brugada-Syndrom mit unklarer Synkope	I	C
Brugada-Syndrom (asymptomatisch) mit zusätzlichen Markern für ein erhöhtes Risiko	IIa	C
Brugada-Syndrom (asymptomatisch) ohne Marker für ein erhöhtes Risiko	IIb	C
Kurzes QT Syndrom	IIa	C
Langes QT Syndrom mit Synkopen unter Betablocker	IIa	C
Sonstige Patienten mit genetisch determinierten Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes einhergehen (insbes. HCM, ARVC), bei Vorliegen von Risikofaktoren	IIa	C

ARVC arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, HCM hypertrophe Kardiomyopathie

Infektion des Generators bzw. des Elektrodensystems, die in den meisten Fälle eine komplette Entfernung des implantierten Systems notwendig macht. Man findet hier in der Literatur eine Inzidenz von 1–2%. Der in diesem Zusammenhang häufigste isolierte Erreger ist Staphylococcus aureus. Das Infektionsrisiko scheint insgesamt etwas höher im Rahmen von Batteriewechseln zu sein als bei der initialen Implantation. Zeichen einer Infektion können eine lokale Schwellung, ein Erythem, eitrige Sekretion oder Leukozytose bzw. Fieber sein (Chambers et al. 2005, Alter et al. 2005).

Eine **Sondendislokation** kann bereits unmittelbar nach der Implantation auftreten und dann zu jedem Zeitpunkt eines Follow-ups. Bei Patienten, bei denen die Elektrode komplett disloziert ist, sind eine Monitorüberwachung und eine rechtzeitige unverzügliche Entfernung der Elektrode notwendig, vor allem um mechanisch induzierte maligne Rhythmusstörungen zu vermeiden. Sondendysfunktion im Sinne einer Fraktur oder Verletzung der Elektrodenisolierung ist die häufigste Komplikation und auch die häufigste Ursache für inadäquate ICD-Therapien, die durch elektrische Störgeräusche auf dem Nutzsignalkanal verursacht werden (Hauser et al. 2002). Im Regelfall handelt es sich um hochfrequente regelmäßige Signale, mit RR-Intervallen entlang oder unterhalb der Auflösungsgrenze von 120 ms des ICD-Aggregates. In einigen neueren Geräten können diese Störsignale detektiert werden und der Patient wird durch ein Warnsignal auf das Problem aufmerksam gemacht, so dass er sich rechtzeitig bei seinem behandelnden Arzt vorstellen kann. Diese Art von elektrischer Störung ist nicht selten nur unter Provokation während einer Echtzeitregistrierung der Signale nachzuweisen und tritt nur intermittierend auf. Ein Bruch oder eine partielle Unterbrechung der Elektrode wird im Regelfall durch eine Signalamplitude des Nutzsignals bzw. einen Anstieg der Schrittmacherschwelle oder einen Anstieg in der Stimulationsimpedanz nachgewiesen. Schließlich findet man in einigen Fällen eine nicht richtig festgeschraubte Elektrode in der Steckerbuchse am Gerätekopf (Hauser et al. 2002, 2006).

Inadäquate ICD-Therapien bei supraventrikulären Tachykardien

Die häufigste Komplikation der ICD-Therapie ist die inadäquate ICD-Therapie für supraventrikuläre Arrhythmien bzw. bei Vorliegen von Elektrodenstörungen. Die Mehrzahl der inadäquaten Schocks oder antitachykarden Überstimulationsversuche wird verursacht durch supraventrikuläre Tachyarrhythmien und hier insbesondere Vorhofflimmern mit schneller regelmäßiger Überleitung. Bei Patienten mit Einkammer-ICD ist diese Art von Rhythmusstörungen für bis zu 30% der ICD-Interventionen verantwortlich (Hurwitz et al. 1993). Neben der Gabe von antiarrhythmischen Substanzen zur Suppression des Vorhofflimmerns kann man zusätzlich über Re-Programmierung der Geräte und Aktivierung von zusätzlichen Detektionskriterien eine Verbesserung der Spezifität und damit eine Verhinderung inadäquater Schocks erreichen; wohingegen Sinustachykardien am besten durch das sog. »Sudden-onset«-Kriterium erkannt werden bzw. die QRS-Breite oder Morphologie. Das Frequenzstabilitätskriterium und die Morphologiekriterien sind besonders wirksam bei der Erkennung und Unterscheidung von Vorhofflimmern und ventrikulären Tachykardien. Im Rahmen von Zweikammerdefibrillatoren besteht die Möglichkeit, zusätzliche Detektionskriterien einzuprogrammieren, in die die Vorhofsignalerkennung mit eingeht.

Inadäquate Therapien bei T-Wellen-Oversensing finden sich häufiger bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und auch bei Patienten mit Brugada-Syndrom. In jedem Fall muss die ventrikuläre Empfindlichkeit bei solchen Patienten angepasst werden bzw. ein sog. **T-Wellen-Unterdrückungsfeature** einprogrammiert werden (Abb. 5.48 bis 5.50). Bei Patienten, bei denen eine kleine R-Welle vor-

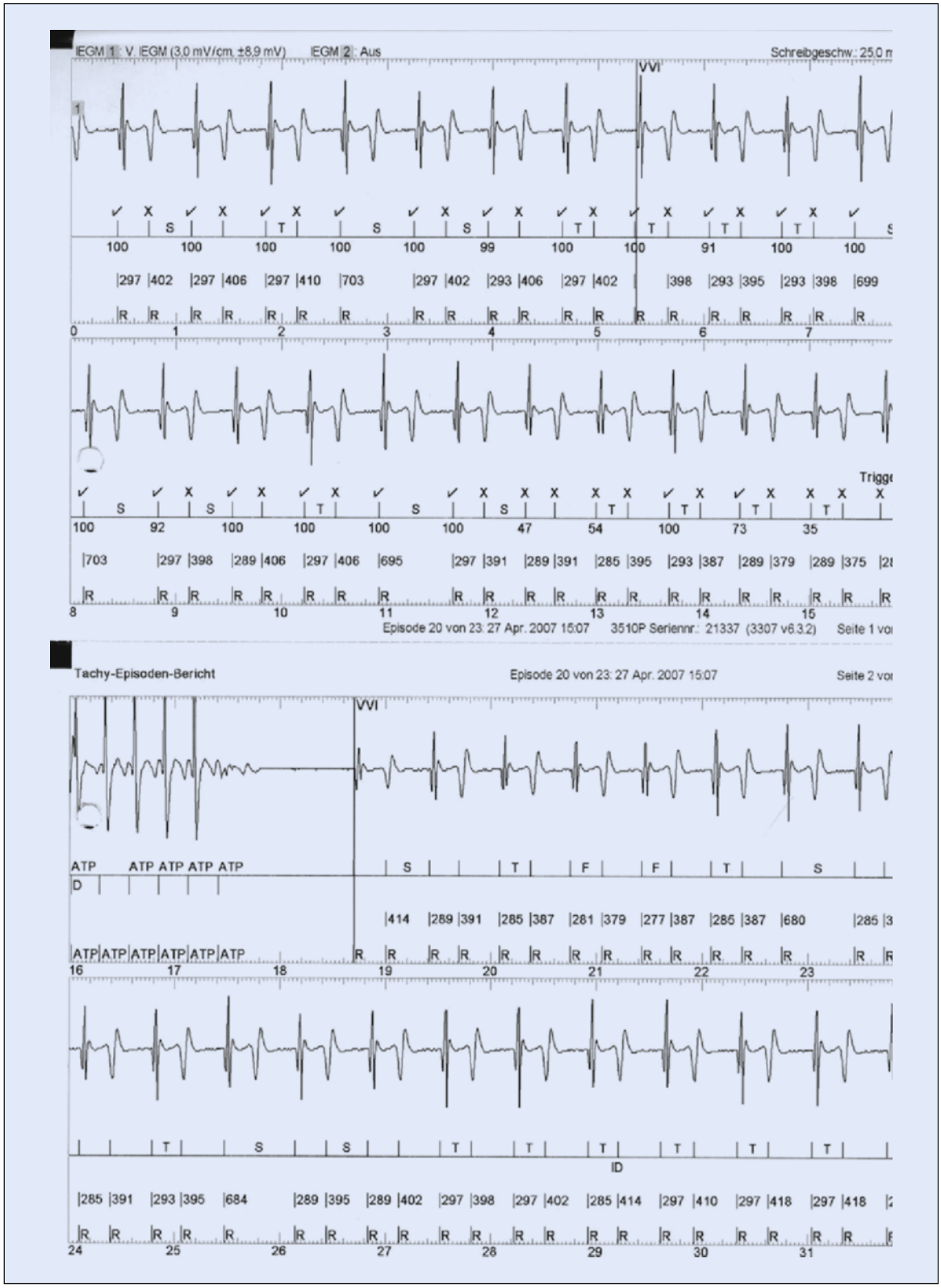


Abb. 5.48. Beispiel einer Sinsutachykardie mit T-Wellen-Oversensing bei einem Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Durch die hohe Amplitude der endokardialen T-Welle (mit X annotiert) wird jedes Intervall doppelt gezählt, so dass es zur einer detektierten Frequenz von über 200/min kommt, die eine inadäquate ICD-Therapie bewirkt. Durch Umprogrammierung der ventrikulären Empfindlichkeit konnte in der Folge eine inadäquate ICD-Therapie verhindert werden

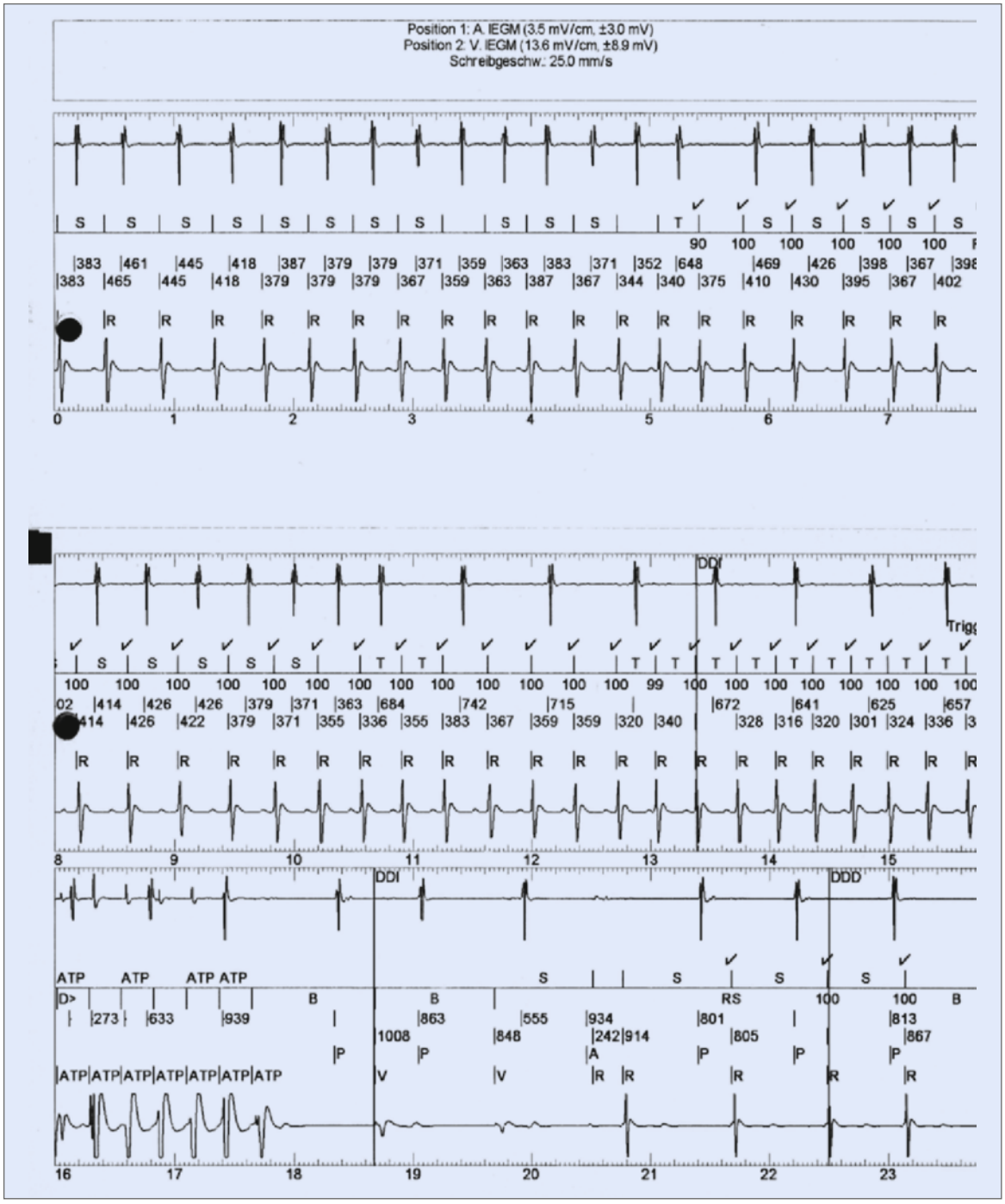


Abb. 5.49. Beispiel eines Zwei-Kammer-Defibrillator-EKG. Da die Vorhoffrequenz unterhalb der ventrikulären Frequenz liegt, ist eine Kammertachykardie mit VA-Dissoziation bewiesen. Mittels eines Ein-Kammer-ICD-EKG wäre dieser sichere Nachweis nicht direkt, sondern nur anhand des Onsets und der Stabilität sowie des Rhythmus nach Therapie indirekt möglich

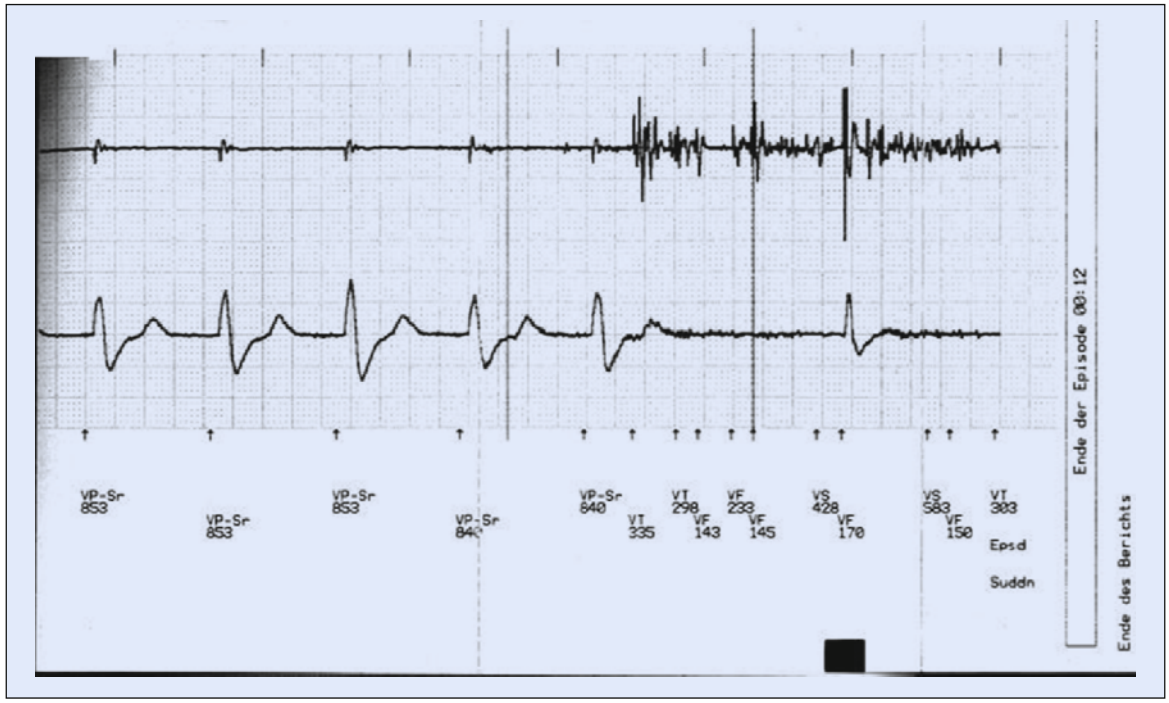


Abb. 5.50. Beispiel einer Elektrode mit Isolationsdefekt. Man sieht deutlich die hochfrequenten Störsignale im oberen Wahrnehmungskanal. Einzelne Störsignale werden als Kammerflimmereignisse (VF) gezählt und inhibieren die erforderliche Schrittmacherstimulation

liegt, bei der die R-Welle im Vergleich zur T-Welle nur 1- bis 2-fach höher ist, ist bei manchen Patienten unter Umständen eine Repositionierung der Elektrode mit Verlagerung der Elektrode in andere Ventrikelbereiche notwendig. Wichtig ist, dass man nach Veränderung der Empfindlichkeiten zur T-Wellen-Unterdrückung nochmals Kammerflimmern induziert, um zu sehen, ob unter der angepassten reduzierten Empfindlichkeit noch alle Kammerflimmersignale erkannt werden.

Wichtig

Bei Geräten, die über antitachykarde Funktionen auch im Vorhof verfügen, ist es wichtig, ein sog. R-Wellen-Oversensing im Vorhof zu unterdrücken, da bei kontinuierlichem R-Wellen-Oversensing im Vorhof möglicherweise antitachykarde Überstimulationstherapien auf Vorhofebene aktiviert werden, die dann proarrhythmisch wirken können. Auch gilt es, die Empfindlichkeit im Vorhof zu reduzieren bzw. die Blankingperiode zu verlängern.

5.6.14 Geräteprogrammierung: Ergebnisse klinischer Studien

Wie oben bereits mehrfach erwähnt, kommt der Geräteprogrammierung eine große Bedeutung insbesondere in Hinblick auf die Lebensqualität zu. Dies gilt in gleicher Weise für Patienten mit primärprophylaktischer als auch sekundärprophylaktischer ICD-Indikation.

Nachdem in den ersten Jahren der ICD-Therapie eher ein konservatives Vorgehen gewählt wurde, was in der Annahme begründet war, dass die Ladezeiten der Geräte signifikant länger war als heute und die Befürchtung herrschte, dass der Patient bei einer monormorphen Tachykardie im Verlauf von 20 s und mehr bis zur Schockabgabe synkopal werden könnte, haben mehrere klinische Studien mit Aggregaten der letzten Generation eindeutig demonstrieren können, dass eine aggressive Programmierung der antitachykarden Stimulation auch für schnelle ventrikuläre Tachykardien die Lebensqualität der Patienten verbessert und die Akzeptanz der Therapie erhöhen kann. Hier sind insbesondere die früheren Untersuchungen von Schaumann et al. und eine vor wenigen Jahren publizierte Untersuchung von der Arbeitsgruppe Almendrals (Almendral et al. 1993, Jimenez-Cadil et al. 2005, Fromer et al. 1992) zu erwähnen. Die Untersuchung von Schaumann analysierte die Effektivität einer fest programmierten antitachykarden Stimulation für verschiedene VT-Frequenzen und konnte erstmalig zeigen, dass auch bei Tachykardien mit Frequenzen >200/min die Terminierungsrate bei über 80% liegt, während die ATP-Terminierungsrate insgesamt bei über 4000 Episoden bei 93,8% lag und die Akzelerationswahrscheinlichkeit gering war (Schaumann et al. 1998).

In der **PainFree Rx II-Studie** wurde erstmals randomisiert an einem großen Kollektiv verglichen, inwieweit durch die Programmierung von ATP-Versuchen für Tachykardien bis 250/min und die Programmierung einer VF-Erkennungsgrenze auf hohe Frequenzen (hier 250/min) adäquate Schocks durch erfolgreiche schmerzlose antitachykarde Überstimulation ersetzt werden können. Es wurden insgesamt 634 Patienten eingeschlossen und auf eine 3-Zonen VT-Erkennung, mit einer VT-Zone <188/min, einer fast-VT-Zone von 188–250/min und eine VF Erkennung ab 250/min programmiert. In der einen Gruppe wurde ATP als erste Therapie für die fast-VT-Zone und in der anderen Gruppe Schocktherapien für die fast-VT-Zone programmiert. Die antitachykarde Stimulation bestand aus einer »Burst«-Sequenz mit 8 Stimuli. Es ergab sich aus der Untersuchung, dass eine signifikante Anzahl adäquater Schocks weniger abgegeben werden, wenn die antitachykarde Stimulation permissiv programmiert wird. Insbesondere traten nur 2% synkopale Ereignisse in der Gruppe mit präferentieller ATP auf, was die lange Zeit gültige Annahme eines erhöhten Synkopenrisikos widerlegte.

Ein darüber hinaus wegweisender Befund war die Tatsache, dass erstmals das Arrhythmieprofil und die Erfolgswahrscheinlichkeit eines ATP zwischen Patienten mit primärprophylaktischer und sekundärprophylaktischer Indikation verglichen wurden. Weder die Art noch die Zykluslänge spontaner Tachyarrhythmien unterschied sich bei diesen beiden Gruppen und die Erfolgswahrscheinlichkeit des ATP war vergleichbar (Wathen et al. 2004, Sweeney et al. 2006).

Nachdem die SCDHeFT-Studie mit einer »Shock-only«-Therapie in der Primärprophylaxe einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte, wurde von einigen Autoren postuliert, dass eine solche Programmierung für die Primärprophylaxe ausreichend wäre. Allerdings fällt es leicht, sich vorzustellen, wie eine solche Therapie die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen würde.

Schließlich laufen derzeit Studien zur Programmierung von verlängerten Erkennungszeiten, die untersuchen sollen, inwieweit alle spontanen ventrikulären Tachykardien einer Therapie bedürfen bzw. wie viele Tachykardien im Verlauf von Sekunden spontan terminieren. Die Ergebnisse dieser Studien werden weiter helfen, die Programmierung der Geräte anzupassen, um die Zahl von ICD Therapien weiter auf das notwendige Maß zu reduzieren.

5.6.15 Führen eines Fahrzeugs mit ICD

Seit Beginn der ICD Therapie war die Frage der Fahrerlaubnis nach ICD-Implantation ein schwierig zu klärendes Problem. Einleitend gilt hier zu bemerken, dass hier 2 verschiedene Aspekte eine Rolle spielen:

- Risiko einer Synkope oder hämodynamischen Beeinträchtigung durch die zugrunde liegende spontane Arrhythmie
- Folgen einer z. B. auch inadäquaten Therapie und Proarrhythmie einer Therapie (Trappe et al. 1998, Jung et al. 1996

Während z. B. für das Fahren nach einer Synkope, ob rhythmogen oder nicht, klare Vorgaben durch den Gesetzgeber gemacht werden, ist dies für den zweiten Aspekt schwieriger zu klären. Auch wenn frühe Untersuchungen vor allem auch durch die Bonner Arbeitsgruppe um Jung und Lüderitz anhand eines europäischen Survey haben zeigen können, dass ICD-Träger nicht häufiger Unfälle verursachen als Nicht-ICD-Träger, ist der Individualfall mit einem erhöhten statistischen Risiko einer Tachyarrhythmie nicht leicht zu beurteilen. Schließlich haben erst kürzlich Albert et al. eine Übersicht über das Thema ICD und Autofahren gegeben, die in Übereinstimmung mit den früheren Erfahrungen zeigen, dass während des Fahrens keine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Arrhythmie oder Schocktherapie besteht (Albert et al. 2007). 7 Schocks traten während des Fahrens auf. Im Rahmen einer Episode wurde ein Unfall verursacht und bei den andern 6 Episoden traten nach Angabe der Autoren keine Schwindelereignisse oder Synkopen auf. In dieser Post-hoc-Analyse von 1106 Patienten aus der TOVA-Studie war das Risiko einer adäquaten Therapie bei 1 auf 56.260 Personenstunden.

Erst kürzlich hat im Juni diesen Jahres die EHRA (European Heart Rhythm Association, Vijgen et al. 2009) im Rahmen einer Task Force eine neue Stellungnahme mit Empfehlungen für den Betrieb eines Kraftfahrzeugs bei Patienten mit implantiertem Defibrillator vorgestellt.

In dieser Task Force wird im Detail auf die verschiedenen klinischen Konstellationen wie Primärprävention, Sekundärprävention, Zustand nach adäquater, bzw. inadäquater ICD-Therapie und Zustand nach Wechsel eines ICD-Aggregates eingegangen. Die Empfehlung fußt zu einem erheblichen Teil auf den Erfahrungen, die in den 90er Jahren bezüglich der Unfallwahrscheinlichkeit von ICD-Trägern erhoben wurden. Es konnten auch neuere Arbeiten wie die oben bereits erwähnten Ergebnisse der TOVA-Studie mit einbezogen werden.

Die Empfehlungen für privates Kraftfahren sieht in diesem Fall eine Abstufung für die Primär- und Sekundärprävention vor. Außerdem unterscheidet sie zwischen Erstimplantation und Wechsel eines ICD.

Eine noch ungeklärte Frage ist und war bisher, wie man mit Patienten verfährt, die sich gegen einen ICD entscheiden. Auch hierzu wird in diesem Statement Stellung genommen. Die Empfehlungen sehen vor, dass Patienten, die einen ICD zur Sekundär- oder Primärprävention erhalten haben, bzw. ein Gerät gewechselt bekommen und Patienten,

die einen ICD für die Primär- und Sekundärprävention bewusst ablehnen, ein permanentes Fahrverbot für professionelles Autofahren erhalten.

Patienten, die einen ICD zur Sekundärprävention implantiert bekommen, haben zunächst ein 3monatiges Fahrverbot nach Implantation für den privaten Kraftfahrbetrieb.

In der Primärprävention beträgt die Zeit lediglich 4 Wochen.

Nach jeder adäquaten ICD-Therapie besteht ein Mindestfahrverbot von 3 Monaten, nach jeder inadäquaten ICD-Therapie wird in diesem Statement empfohlen, dass ein Fahrverbot besteht bis Maßnahmen unternommen werden, inadäquate Therapien zu unterdrücken.

Nach dem Wechsel eines ICD beträgt das Fahrverbot 1 Woche. Wenn bei dem Wechsel des ICD-Aggregates auch das Elektrodensystem gewechselt wird, beträgt das Fahrverbot 4 Wochen.

Für Patienten, die einen ICD aus primär prophylaktischer Indikation erhalten, besteht kein Fahrverbot.

Patienten, die eine ICD-Implantation für die Sekundärprävention ablehnen, erhalten ein Fahrverbot von 7 Monaten.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie diese Tauglichkeitsempfehlungen übernimmt. Zunächst ist allerdings zu begrüßen, dass die Europäische Gesellschaft für Herzrhythmusstörungen eine Aktualisierung der Tauglichkeitsempfehlung vorgenommen hat.

5.6.16 Psychosoziale Aspekte der Defibrillatortherapie

Ein wichtiger Aspekt der Defibrillatortherapie ist die Lebensqualität. Da die Schocktherapie bei den meisten Patienten während vollständigem Bewusstsein erfolgt, ist eine entsprechende Aufklärung über die Art und Intensität der Therapie unbedingt initial bei Implantation aufzuklären. Zahlreiche psychometrische Untersuchungen haben zeigen können, dass wiederholte Schocktherapien die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigen können und nicht selten bedürfen die Patienten einer psychologischen Mitbetreuung. Die Einrichtung von **Supportgruppen** ist in diesem Fall eindeutig zu befürworten.

Eigene Arbeiten aus der Mitte der 90er-Jahre sowie neuere Untersuchungen haben zeigen können, dass die Lebensqualität der Patienten vor allem durch die Vermeidung von **Schocks** durch Programmierung antitachykarder Stimulationstherapien als erste Therapie auch für schnellere Kammertachykardien verbessert werden kann (Lüderitz 1993). Besonders wichtig ist die Betreuung von Patienten mit mehrfachen repetitiven Schocktherapien in kurzer Zeit. Hier ist eine psychologische und nicht selten auch psychopharmakologische Therapie notwendig. Es muss in diesem Zusammenhang auch festgehalten werden, dass im Gegensatz zu den Zeiten vor der Primärprävention Patienten einen ICD nur erhielten, wenn sie bereits einmal reanimiert waren und dementsprechend die Akzeptanz einer Implantation bzw. einzelner Schocks höher war als bei Primärpräventionspatienten, die bis zum Zeitpunkt der Implantation rhythmologisch asymptomatisch waren.

5.6.17 Telemedizin und ICD-Therapie

Mit zunehmender Zahl von ICD-Trägern und aufgrund der zunehmenden Bedeutung des Begriffs der Patientensouveränität wurden telemedizinische Methoden in der Betreuung von ICD-Patienten eingeführt. Verschiedene Hersteller bieten derzeit bereits die Möglichkeit der Fernabfrage von ICD Aggregaten über Telefon und Internet. Hierzu gilt es festzustellen, dass die persönliche Bertreuung durch den kardiologisch versierten Mediziner nicht ersetzt werden kann oder soll, sondern eher die Früherkennung von Systemfehlern, sich anbahnenden kardialen Dekompensationen oder das frühzeitige Eingreifen bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern, VT unter der Erkennungsfrequenz etc. möglich gemacht werden soll. Es kann derzeit noch nicht schlüssig beantwortet werden, ob dieses zusätzliche Nachsorgeinstrument die Lebensqualität oder die Kosten oder Patientensicherheit nachhaltig positiv beeinflussen kann. Allerdings gibt es Anhaltspunkte für eine solche Entwicklung aus ersten Pilotuntersuchungen. Schoenfeld et al. haben beispielsweise in den Vereinigten Staaten zeigen können, dass die Patienten diese Möglichkeit der Nachverfolgung positiv aufnehmen (Schoenfeld et al. 2004). Ebenfalls konnte in einer französischen Untersuchung zur Kosteneffizienz einer telemedizinischen Abfrage eine Reduktion der Kosten bei Patienten gezeigt werden, die in einem Median von 64 km vom nachbetreuenden Zentrum entfernt wohnen. Hierzu ist zu sagen, dass der Kosteneffekt eines »home monitoring« in großflächigen Regionen wie den USA, Kanada oder Russland sicher anders ausfallen wird als beispielsweise in Deutschland, Spanien oder Italien.

In Bezug auf die technischen Möglichkeiten ist derzeit neben der Übermittlung von technischen Werten wie der Batterieladungen und R-Wellen Amplituden die Versendung von gespeicherten Elektrogrammen möglich. Außerdem bieten einige Hersteller die Abfrage von intrathorakalen Impedanzen sowie Herzfrequenzvariabilitätsparametern. Für weitere detaillierte Informationen.

Literatur

Albert CM, Rosenthal L, Calkins H, et al. (2007) Driving and implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular arrhythmias: results form the TOVA study. J Am Coll Cardiol 50:2233–2240

Almendral J, Arenal A, Villacastin JP, et al. (1993) The importance of antitachycardia pacing for patients presenting with ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 16:535–9

The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. (1997) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 337:1576–83

Alter P, Waldhans S, Plachta E, et al. (2005) Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. Pacing Clin Electrophysiol 28:926–32

Bansch D, Steffgen F, Gronefeld G, et al. (2004) The 1+1 trial: a prospective trial of a dual- versus a single-chamber implantable defibrillator in patients with slow ventricular tachycardias. Circulation 110:1022–9

Bänsch D, Castrucci M, Bocker D, et al. (2000) Ventricular tachycardias above the initially programmed tachycardia detection interval in patients with implantable cardioverter-defibrillators: incidence, prediction and significance. J Am Coll Cardiol 36:557–65

Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT) Circulation 105:1453–8

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225–37

Bigger JT, Jr (1997) Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med 337:1569–75

Block M, Hammel D, Borggrefe M et al. (1991) Initial clinical experiences with a transvenous-subcutaneous defibrillation system. Z Kardiol 80:657–64

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 350:2140–50

Brunn J, Bocker D, Weber M, et al. (2000) Is there a need for routine testing of ICD defibrillation capacity? Results from more than 1000 studies. Eur Heart J 21:162–9

Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, et al. (1993) Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) Prog Cardiovasc Dis 36:215–26

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. (1999) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. N Engl J Med 341:1882–1890

Chambers ST (2005) Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiac defibrillators. Intern Med J 35 Suppl 2:S63–71

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. (2000) Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 101: 1297–302

Dorian P, Philippon F, Thibault B, et al. (2004) Randomized controlled study of detection enhancements versus rate-only detection to prevent inappropriate therapy in a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. Heart Rhythm 1:540–7

Duru F, Luechinger R, Scharf C, et al. (2005) Automatic impedance monitoring and patient alert feature in implantable cardioverter defibrillators: being alert for the unexpected! J Cardiovasc Electrophysiol 16:444–8

Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, et al. (2006) Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the detect supraventricular tachycardia study. Circulation 113:2871–9

Fromer M, Brachmann J, Block M, et al. (1992) Efficacy of automatic multimodal device therapy for ventricular tachyarrhythmias as delivered by a new implantable pacing cardioverter-defibrillator. Results of a European multicenter study of 102 implants. Circulation 86:363–74

Hauser RG, Cannom D, Hayes DL, et al. (2002) Long-term structural failure of coaxial polyurethane implantable cardioverter defibrillator leads. Pacing Clin Electrophysiol 25:879–82

Hauser RG, Hayes DL, Epstein AE, et al. (2006): Multicenter experience with failed and recalled implantable cardioverter-defibrillator pulse generators. Heart Rhythm 3:640–4

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. (2004) Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 351:2481–8

Hurwitz JL, Hook BG, Flores BT, et al. (1993) Importance of abortive shock capability with electrogram storage in cardioverter-defibrillator devices. J Am Coll Cardiol 21:895–900

Jimenez-Candil J, Arenal A, Garcia-Alberola A, et al. (2005) Fast ventricular tachycardias in patients with implantable cardioverter-defibrillators: efficacy and safety of antitachycardia pacing. A prospective and randomized study. J Am Coll Cardiol 45: 460–1

Jung W, Manz M, Moosdorf R, et al. (1994) Clinical efficacy of shock waveforms and lead configurations for defibrillation. Am Heart J 127:985–93

Jung W, Lüderitz B (1996) European policy on driving for patients with implantable cardioverter defibrillators. Pacing Clin Electrophysiol 19:981–4

Jung W, Andresen D, Block M et al. (2006) Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. Clin Res Cardiol 95:696–708

Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. (2004) Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 350:2151–8

Knuefermann P, Wolpert C, Spehl S, et al. (2000) Implantable cardioverter/defibrillator: long-term stability of the defibrillation threshold with a unipolar electrode configuration (active-can«) Z Kardiol 89:774–80

Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) Circulation 102:748–54

Lüderitz B, Jung W, Deister A, et al. (1993) Patient acceptance of the implantable cardioverter defibrillator in ventricular tachyarrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 16:1815–21

Mirowski M, Reid PR, Mower MM et al. (1980) Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med. 303:322–4

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 335:1933–40

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 346:877–83

Pacifico A, Wheelan KR, Nasir N, Jr., et al. (1997) Long-term follow-up of cardioverter-defibrillator implanted under conscious sedation in prepectoral subfascial position. Circulation 95:946–50

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. (2001) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 22:1374–450

Sadoul N, Mletzko R, Anselme F, et al. (2005) Incidence and clinical relevance of slow ventricular tachycardia in implantable cardioverter-defibrillator recipients: an international multicenter prospective study. Circulation 112:946–53

Schaumann A, von zur Muhlen F, Herse B, et al. (1998) Empirical versus tested antitachycardia pacing in implantable cardioverter defibrillators: a prospective study including 200 patients. Circulation 97:66–74

Schoenfed MH, Compton SJ, Mead RH, et al. (2004) Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators: a prospective analysis. Pacing Clin Electrophysiol 27:757–763

Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, et al. (2006) Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing Fast VT REduces Shock ThErapies (PainFREE Rx II) trial. Circulation 111:2898–905

Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. (2003) Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator:randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 41:1707–12

Trappe HJ, Wenzlaff P, Grellman G (1998) Should patients with implantable cardioverter-defibrillators be allowed to drive? Observations in 291 patients from a single center over an 11-year period. J Interv Card Electrophysiol 2:193–201

Vijgen J, Botto G, Camm J et al. (2009) Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. Europace 11:1097–1107

Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. (2004) Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. Circulation 110:2591–6

Winter J, Zimmermann N, Lidolt H, et al. (2000) Optimal method to achieve consistently low defibrillation energy requirements. Am J Cardiol 86:71K–75K

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. (2006) ACC/AHA/ESC Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Circulation 114:e385–484

5.7 Katheterablation

T. Lewalter, B. Lüderitz

5.7.1 Grundlagen

Mit der Katheterablation ist ein wichtiges, nichtoperatives Verfahren in der Behandlung therapieresistenter supraventrikulärer Arrhythmien verfügbar. Das Prinzip besteht in der Ortung eines Tachykardieursprungs oder einer notwendigerweise am Zustandekommen der Tachykardie beteiligten Struktur mittels Kathetertechnik; auf transvenösem oder auch retrograd aortalem Weg wird Energie appliziert, um eine möglichst umschriebene Nekrose zu erreichen und damit die Tachykardien zu verhindern. Anfang der 80er-Jahre wurde die Katheterablation in Form einer His-Bündel-Ablation mittels Gleichstromapplikation zur Unterbrechung der AV-Leitung erstmals klinisch eingesetzt (Gallagher et al. 1982, Scheinman et al. 1982). In Deutschland wurde das Verfahren der nichtoperativen His-Bündel-Ablation zuerst von Manz et al. angewandt (Manz et al. 1983; ◘ Abb. 5.51). Die Autoren berichteten Anfang 1983 über 4 und 1985 über 15 therapieresistente, erfolgreich abladierte Patienten mit bedrohlichen supraventrikulären Tachykardien (Manz et al. 1985). Bei dieser Gleichstrom- oder DC-Schock-Ablation wurde der Ablationskatheter an einen externen Defibrillator angeschlossen und eine Energie von maximal 400 J abgegeben. Durch die hitzebedingte Koagulation bzw. das Barotrauma wurde eine myokardiale Läsion hervorgerufen. Durch die schlechte Steuerbarkeit der Läsionsbildung war das Verfahren mit einer nicht unerheblichen akuten Komplikationsrate (u. a. Myokardperforation, Thrombusformation) verbunden. Im Langzeitverlauf wurde darüber hinaus bei Patienten nach DC-Schockabgabe eine Mortalität von 5% dokumentiert (Evans et al. 1991). Ferner wurden Probleme bei der notwendigen Schrittmachertherapie (Gefäß- und Sondenkomplikationen, Schrittmacherinfektion) beschrieben (Manz et al. 1985).

Verschiedene Entwicklungen verhalfen der Katheterablation und -modifikation zum erweiterten therapeutischen Einsatz. Besonders wichtig war die Anwendung des **Hochfrequenzstroms**. Die Hochfrequenzstromanwendung bewirkt keine Muskel- oder Nervenreizung, so dass die Energieabgabe ohne Narkose durchgeführt werden kann. Die Energie ist gut steuerbar und bewirkt eine sehr umschriebene Nekrose, die auf den Bereich der Elektrodenspitze beschränkt bleibt (keine Fernwirkung, kein Barotrauma). Wesentlich war beim Präexzitationssyndrom die exakte Lokalisation der akzessorischen Verbindung durch die Registrierung der Potenziale der Kent-Bündel. Damit waren umschriebenere Nekrosen zur Unterbrechung der Erregungsleitung im Kent-Bündel ausreichend. Von großer Bedeutung war die Entwicklung steuerbarer Katheter mit größeren Ablationselektroden, so dass ausreichend Energie verabreicht und damit eine entsprechend größere und tiefere Narbe erreicht wird.

Die erste klinische Anwendung der Katheterablation mitttels Hochfrequenzstrom erfolgte 1987 durch Borggrefe und Mitarbeiter (Borggrefe et al. 1987). Seinerzeit wurde eine leistungsgesteuerte Ablation durchgeführt, d. h. ohne Berücksichtigung auf die Temperatur an der Elektrodenspitze wurde die vorgewählte Leistung (z. B. 50 W) abgegeben. Der applizierte Wechselstrom mit einer Frequenz von 500–1000 kHz fließt dann zwischen Katheterspitze und einer großflächigen Hautelektrode und führt zu

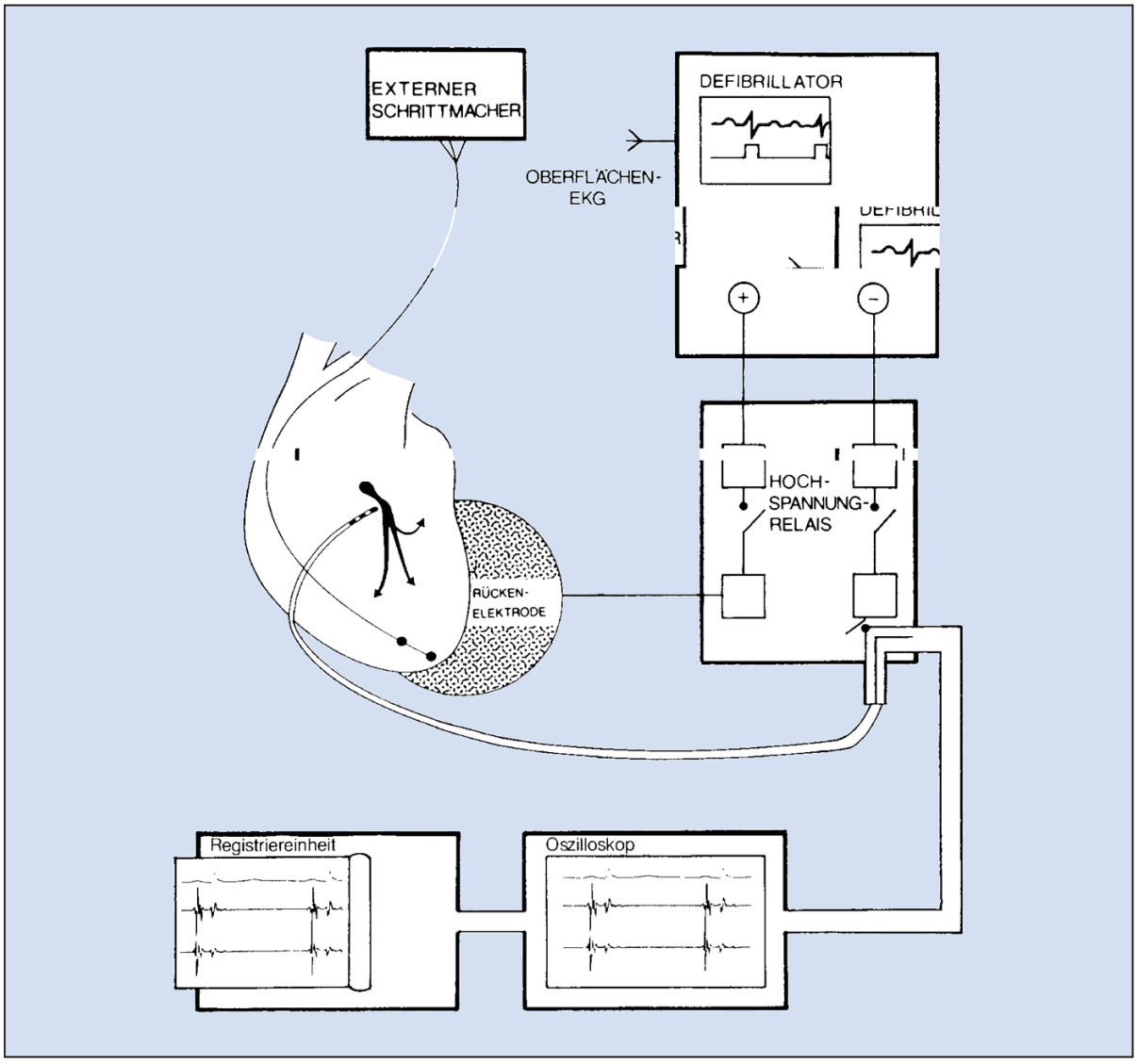


Abb. 5.51. Anordnung der Elektrodenkatheter zur transvenösen His-Bündel-Ablation. Über die Hochspannungsumschalteinheit kann nach Lokalisation des His-Bündels ohne Zeitverzug die endständige Elektrode des vierpoligen Katheters mit dem kathodalen Ausgang des Defibrillators verbunden werden. Gleichzeitig werden die übrigen intrakardialen Ableitungen unterbrochen. Damit wird eine (R-Zacken-getriggerte) Kondensatorentladung zwischen der endständigen, intrakardialen Elektrode und der großflächigen Rückenelektrode ermöglicht

einer lokalen Gewebserwärmung in der Nähe der Katheterspitze, die Koagulationsnekrosen nach sich zieht (ausführliche Informationen zu dem biophysikalischen Prinzip der Hochfrequenzstrom-Ablation in Hoffmann u. Steinbeck 1996).

Zur besseren Kontrolle der Läsionsentwicklung und Verhinderung von Überhitzung der Elektrodenspitze mit der Gefahr von Thrombenbildung wird heute überwiegend das Konzept der **temperaturgesteuerten Ablation** über steuerbare Ablationskatheter angewendet. Hierbei wird über einen in die Katheterspitze integrierten Temperatursensor (Thermistor) kontinuierlich die lokale Temperatur an der Katheterspitze gemessen und darüber die vom Generator abgegebene Leistung gesteuert.

Alternative Energieformen zur Ablation tachykardierelevanter Strukturen wie u. a. **Kryothermie** und **Laser** befinden sich derzeit in klinischer Erprobung. Insbesondere für die Kryoablation (Khairy et al. 2008) liegen bereits klinische Anwendungen und Erfahrungsberichte im Bereich des rechten Vorhofes wie aber auch im Bereich des linken Vorhofes zur Ablation von Vorhofflimmern vor.

5.7.2 Komplikationen der Katheterablation

In dem auf freiwilliger Mitteilung basierenden Register MERFS (Multicenter European Radiofrequency Survey) wurden 4078 Patienten mit supraventrikulären Tachykardien in den Jahren 1987–1992 erfasst; hier zeigte sich eine Komplikationsrate von ca. 5% (Hindricks et al 1993). In einem ebenfalls auf freiwilliger Mitteilung basierenden Register, das die Jahre 1989–1992 umfasste, veröffentlichte Scheinman bei 14.131 Ablationsprozeduren supraventrikulärer Tachykardien eine Rate mittelschwerer bis schwerer Komplikationen von 0,7–3,7% (Scheinman 1995). Eine erste prospektive multizentrische Studie über die Sicherheit und Effizienz von Hochfrequenzablationen supraventrikulärer Tachykardien wurde 1999 veröffentlicht (Calkins 1999): Bei 1050 Patienten zeigte sich eine Rate von mittelschweren bis schweren Komplikationen von 3% (0,3% Todesfälle, 0,2% Schlaganfälle, 0,4% anderweitige thromboembolische Ereignisse, 1% AV-Block Grad III, 0,6% Perikardtamponaden sowie periphere Gefäßkomplikationen 3%).

Mit verbesserter Technik und Zunahme des Wissens kann heute von einer allgemeinen Komplikationsrate an erfahrenen Zentren von <2% mit prozedurbedingten Todesfällen <0,1% ausgegangen werden (Erkapic 2008). Der Bereich der Ablation von Vorhofflimmern ist hierbei nicht berücksichtigt.

Literatur

Borggrefe M, Budde T, Podczeck A, Breithardt G (1987) High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. J Am Coll Cardiol 10:576–582

Calkins H, Yong P, Miller JM et al. (1999) Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction. Final results of a prospective, multicenter clinical trial. Circulation 99:262–270

Erkapic D, Pitschner H (2008) Komplikationen nach Ablation supraventrikulärer Tachykardien. Herzschr Elektrophys 19:79–83

Evans GT, Scheinman MM, Zipes DP et al. (1988) The precutaneous cardiac mapping and ablation registry: final summary of results. PACE 11:1621–1626

Evans GT, Scheinman MM, Bardy G, et al. (1991) Predictors of inhospital mortality after DC-catheter ablation of the atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. Circulation 84:1924–37

Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G (1982) Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system: A therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia. N Engl J Med 306:194–200

Hindricks G (1993) The Multicenter European Radiofrequency Survey (MERFS): Complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. Eur Heart J 14:1644–1653

Hoffmann E, Steinbeck G (1996) Katheterablation supraventrikulärer Tachykardien. Springer Berlin Heidelberg New York

Khairy P, Dubuc M (2008) Transcatheter cryoablation part I: Preclinical Experience. PACE 31:112–120

Manz M, Steinbeck G, Lüderitz B (1983) His-Bündel-Ablation: Eine neue Methode zur Therapie bedrohlicher supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen. Internist 24:95

Manz M, Kuhl AJ, Lüderitz B (1985) Sotalol bei supraventrikulärer Tachykardie. Elektrophysiologische Messungen bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom und AV-Knoten-Reentrytachykardie. Z Kardiol 74:500

Manz M, Steinbeck G, Gerckens U, Lüderitz B (1985) Supraventrikuläre Tachykardie: Ergebnisse der His-Bündel-Ablation. Dtsch Med Wochenschr 110:576

Scheinman MM (1995) NASPE Policy Statement. NASPE Survey on catheter ablation. PACE 18:1474–1478

Scheinman MM, Morady F, Hess D, Gonzales R (1982) Transvenous catheter technique for induction of damage to the atrioventricular junction in man. Am J Cardiol 49:1013

5.8 Antiarrhythmische Kardiochirurgie

T. Lewalter, B. Lüderitz

Die Arrhythmiebehandlung kongenitaler Arrhythmien wie z. B. das WPW-Syndrom durch kardiochirurgische Maßnahmen hat angesichts wirksamer und schonender Alternativen (Pharmaka, Katheterablation) keine Bedeutung mehr. Grundsätzlich kommen chirurgische Maßnahmen noch zur Therapie bei intraktabler Kammertachykardie oder bei Vorhofflimmern in Frage.

Zur operativen Behandlung von **Vorhofflimmern** wurden mehrere Zugangswege vorgeschlagen, wie die **atriale Isolierung**, die **Korridortechnik**, das **Labyrinth-(MAZE-) Verfahren** und die **Spiraloperation** (Cox et al. 1991, Leitch et al. 1991).

Die Verfahren basieren auf der Erkenntnis, dass zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern eine kritische Muskelmasse der Vorhöfe erforderlich ist. Bei der Korridoroperation wird der Sinusknoten, ein schmaler Bereich des atrialen Gewebes und der AV-Knoten vom übrigen Vorhofgewebe getrennt mit dem Ziel, den Sinusrhythmus in dem schmalen Korridor aufrechtzuerhalten (Leitch et al. 1991). Im restlichen rechtsatrialen Gewebe ist häufig ein langsamer junktionaler Ersatzrhythmus abzuleiten und im linksatrialen Gewebe persistiert Vorhofflimmern nicht selten weiter. Die hämodynamische Vorhofkontribution entfällt bei dieser Maßnahme. Das Ziel der MAZE-Prozedur ist es, nicht nur den Sinusrhythmus aufrechtzuerhalten, sondern auch die atriale mechanische Funktion wiederherzustellen (Cox et al. 1991). Bei der MAZE-Operation werden nach Isolierung des rechten und des linken Vorhofohrs zahlreiche Inzisionen vorgenommen, um somit den Sinusrhythmus wiederherzustellen (◘ Abb. 5.52).

Diese operativen Verfahren haben in erster Linie das Verständnis für die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns vertieft. So konnten selbst beim sog. **idiopathischen Vorhofflimmern** signifikante degenerative Veränderungen der Vorhofmuskulatur histologisch gesichert werden. Der Aufwand

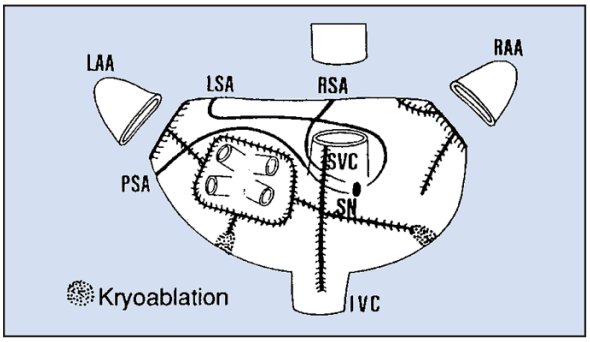


Abb. 5.52. So genannte MAZE-3-Operation nach Cox: Isolierung des rechten und linken Herzohrs, Isolierung der Pulmonalvenen, Applikation verschiedener Inzisionen einschließlich Kryoablation, um den Impuls vom Sinusknoten zum AV-Knoten entlang bestimmter Leitungswege zu gewährleisten unter Vermeidung von Vorhofflimmern und bei Aufrechterhaltung der atrialen hämodynamischen Kontribution. *LAA* linkes Herzohr, *RAA* rechtes Herzohr, *LSA* linke Sinusknotenarterie, *RSA* rechte Sinusknotenarterie, *PSA* posteriore Sinusknotenarterie, *IVC* untere Hohlvene, *SVC* obere Hohlvene, *SN* Sinusknoten

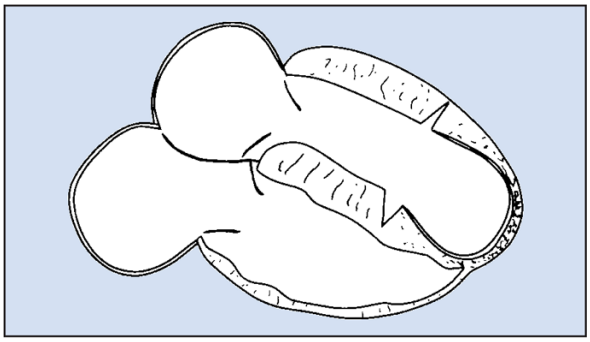


Abb. 5.53. Schematische Darstellung der endokardialen zirkulären Ventrikelinzision (»encircling endocardial ventriculotomy«) nach Guiraudon. Dem großen, fibrösen Aneurysma im Bereich der linksventrikulären Spitze schließt sich eine »arrhythmogene« Zone mit fibrösem Gewebe und Myokardinseln an. Dieser gesamte Bezirk wird durch die zirkuläre Inzision ausgeschaltet. (Nach Seipel et al. 1983)

und die Risiken einer solchen Herzoperation, die Notwendigkeit der zusätzlichen Schrittmachertherapie bei einem kleinen Prozentsatz der Operierten sowie die Rezidivrate stehen bisher einer weiteren Verbreitung dieser Therapieverfahren entgegen. Zwischen 1987 und 1995 wurden in St. Louis, USA, in der Arbeitsgruppe von Cox insgesamt 139 MAZE-Operationen durchgeführt bei einer Gesamtmortalität von 2,2% (Ferguson jr., persönliche Mitteilung 1997).

Nachdem die Bedeutung der Pulmonalvenen für die Induktion von Vorhofflimmern klargestellt worden war, werden aktuell verschieden Formen von chirurgischen Verfahren zur Pulmonalvenendiskonnektion von endo- aber auch von epikardial aus klinisch evaluiert (Knaut 2007).

Bei **intraktabler Kammertachykardie** kommen verschiedene operative Möglichkeiten in Betracht. Mit dem chirurgischen Eingriff soll das »arrhythmogene Substrat« und damit die Voraussetzung zur Kammerrhythmusstörung beseitigt werden. Hierzu ist es erforderlich, die Herzkammer zu eröffnen und das arrhythmogene Gewebe zu identifizieren. Dazu muss die Kammertachykardie ausgelöst und ihre Erregungsausbreitung durch Abgreifen der intrakardialen Potenziale (»mapping«) nachvollzogen werden. Zur Beseitigung des arrhythmogenen Gewebes können die Endokardresektion, die elektrische Isolierung (»Zirkumzision« – s. unten) oder die Destruktion mittels Kryo- oder Laserablation eingesetzt werden.

Entscheidend für den Erfolg der Operation ist die reproduzierbare Auslösbarkeit der anhaltenden Tachykardie und eine ausreichende Pumpfunktion nach Eröffnung des Ventrikels und Destruktion des arrhythmogenen Gewebes. Die Aneurysmektomie aus ausschließlich antiarrhythmischer Indikation wird heute allgemein zurückhaltend beurteilt. Nur in etwa 50% der Fälle gelang – bei relativ hohem Operationsrisiko – eine Beseitigung der malignen Arrhythmie, da es offenbar häufig nicht möglich war, den oder die irritablen Foci, die im Grenzgebiet zwischen vitalem und avitalem Myokard vermutet werden, zu beseitigen. Aussichtsreicher erscheint die (begrenzte) Ventrikelresektion unter Berücksichtigung des endo- und epikardialen Mappings bei Arrhythmien auf der Basis einer koronaren Herzkrankheit. Das Operationsergebnis wird offenbar durch eine gleichzeitig durchgeführte aortokoronare Bypassoperation erheblich verbessert (Collins 1980, Horowitz et al. 1980).

Von Guiraudon et al. (1978) wurde in Hinblick auf eine komplette Unterbrechung von Reentrybahnen ohne exzessive Ventrikelresektion das Konzept der »encircling endocardial ventriculotomy« (eine Art endokardialer Zirkumzision) entwickelt. Bei diesem Verfahren, das bei Patienten mit präoperativ nachgewiesenen Reentrytachykardien ohne intraoperatives Mapping durchgeführt werden kann, erfolgt eine vollständige oder teilweise elektrische Isolierung der (partiell ischämischen) Grenzregion von normalem Myokard (Guiraudon et al. 1978). Eine durch den Eingriff bewirkte Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion ist noch nicht abschließend zu beurteilen (Abb. 5.53).

Die **Ergebnisse** der antiarrhythmischen Kardiochirurgie verschiedener Arbeitsgruppen sind in Tab. 5.43 wiedergegeben (Nath et al. 1992).

Wichtig

Mit guter Aussicht auf Erfolg kann also bei folgender Konstellation – nach Ausschluss alternativer Therapieverfahren – eine antiarrhythmische Operation erwogen werden:

- Zustand nach Vorderwandinfarkt mit Vorderwandaneurysma
- Gute Funktion des Restventrikels
- monomorphe, reproduzierbar auslösbare Kammertachykardie

Tab. 5.43. Ergebnisse der antiarrhythmischen Kardiochirurgie ventrikulärer Tachyarrhythmien. Es wurden nur Berichte mit mehr als 30 Patienten berücksichtigt. (Nach Nath et al. 1992)

Institution	Operationstechnik	Patienten (n)	Krankenhaus-sterblichkeit (%)	Postoperativ induzierbare VT	Langzeitverlauf (Überlebensrate)
Collaborative Registry	SER, EEV, pEEV, CRYO	665	12	26	57% (5 Jahre)
Pennsylvania	SER, CRYO	269	15	32	60% (5 Jahre)
Alabama	SER, EEV, pEEV, CRYO	123	23	38	33% (5 Jahre)
Stanford	SER, EEV, pEEV, CRYO	105	16	19	60% (4 Jahre)
Düsseldorf	SER, EEV, pEEV	93	6	40	70% (5 Jahre)
Virginia	SER, CRYO	92	6	14	70% (5 Jahre)
Baylor	SER, CRYO	80	13	14	58% (3 Jahre)
Northwestern	SER	79	13	23	73% (2 Jahre)
Duke/Barnes	SER, CRYO	65	14	2	68% (5 Jahre)
Dutch Inter-University Group	SER, CRYO	64	18	NR	67% (2 Jahre)
Jewish Hospital St. Louis	SER, EEV, CRYO	46	7	58	66% (3 Jahre)
Milwaukee	SER, CRYO	39	5	24	92% (1,5 Jahre)
Toronto	SER, CRYO, BESA	37	14	16	70% (2 Jahre)
Massachusetts General Hospital	SER	36	17	34	83% (2 Jahre)
Hospital Sacré Coeur	CRYO	33	6	13	79% (4 Jahre)
Iowa	SER, CRYO	33	0	42	73% (1,5 Jahre)

BESA »balloon electric shock ablation«, *CRYO* Kryoablation, *EEV* »encircling endocardial ventricolotomy«, *NR* keine Angabe, *pEEV* partielle »encircling endocardial ventricolotomy«, *SER* subendokardiale Resektion, *VT* ventrikuläre Tachykardie

Bei hochfrequenter, polymorpher, hämodynamisch instabiler Tachykardie – besonders bei deutlich reduzierter Pumpfunktion – sollte von der Operation abgesehen werden. Zu berücksichtigen ist die Operationsletalität von 6–25%, andererseits kann bei der antiarrhythmischen Kardiochirurgie bei ca. 70% der Patienten von einem in bezug auf die Arrhythmien kurativen Verfahren ausgegangen werden.

Nach dem heutigen Kenntnisstand bleibt festzuhalten, dass für eine kleine Zahl von Patienten (die im Promillebereich liegen mag) mit pharmakologisch und elektrotherapeutisch resistenten malignen Arrhythmien die kardiochirurgische Intervention eine effektive Behandlungsmethode darstellen kann, die sinnvollerweise nur an speziell dafür eingerichteten, elektrophysiologisch erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollte. Auf die Möglichkeit der epikardialen Neodym-YAG-Laser-Photokoagulation bei ventrikulären Tachykardien nach Myokardinfarkt sei in diesem Zusammenhang besonders hingewiesen.

Literatur

Collins JJ (1980) Surgery for intractable ventricular arrhythmias. N Engl J Med 303:627

Cox JL, Chuessler RB, D'Agostino jr J, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Bioneau JP (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg 101:569–583

Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Escande G, Etievent P, Cabrol C (1978) Encircling endocardial ventriculotomy: a new surgical treatment for life threatening ventricular tachycardias resistant to medical treatment following myocardial infarction. Ann Thorac Surg 26:438

Knaut M (2007) Geschichte der Rhythmuschirurgie mit Fokus auf die chirurgischen Ablationsverfahren zur Behandlung des Vorhofflimmerns. Herzschr Elektrophys 18:54–61

Lehmann MH, Saksena S (1991) Implantable cardioverter/defibrillators in cardiovascular practice. Report of the policy conference of the North American Society of Pacing and Electrophysiology. PACE 14:969–979

Leitch JW, Gillis AM, Wyse DG et al. (1991) Reduction in defibrillator shocks with an implantable device combining antitachycardia pacing and shock therapy. J Am Coll Cardiol 18:145–151

Nath S, Haines DE, Hobson CE, Kron IL, DiMarco JO (1992) Ventricular tachycardia surgery. Cardiovasc Electrophysiol 3:160–172
Seipel L, Ostermeyer J, Breithardt G (1983) Operative Therapie von Herzrhythmusstörungen. In Lüderitz B (Hrsg) Herzrhythmusstörungen. Handbuch der Inneren Medizin IX/1. Springer, Berlin Heidelberg New York

5.9 Biologischer Herzschrittmacher und Zellersatztherapie

J. Schrickel

In den letzten Jahren werden in der Therapie von Herzrhythmusstörungen zunehmend alternative Behandlungsstrategien zu den etablierten pharmakologischen, elektrischen und ablativen Methoden gesucht. Vielversprechende Ansätze ergeben sich hierbei zunächst insbesondere in der Behandlung bradykarder Herzrhytmustörungen im Sinne eines biologischen Herzschrittmachers, aber auch bei tachykarden Arrhythmien, vor allem im Rahmen der Zellersatztherapie bei durchgemachtenm Myokardinfarkt mit Narben-assoziierten ventrikulären Tachykardien. Obwohl sich die meisten dieser Ansätze noch im experimentellen Stadium befinden und eine klinische Anwendung noch nicht absehbar ist, soll an dieser Stelle ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand der Forschung gegeben werden.

5.9.1 Gen- und Zelltherapie zur Generierung »biologischer« Schrittmacher

Die Herstellung biologischer Schrittmacher für die Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen im Sinne eine Bio-Engineerings steht zurzeit im Fokus verschiedener Forschergruppen. Die Möglichkeit der Generierung eines biologischen Schrittmachers, z. B. aus körpereigenen Zellen, hat eine hohe klinische Relevanz. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der trotz erheblicher Fortschritte der antibradykarden Herzschrittmachertherapie weiter bestehenden elektronischen und mechanischen Problematik im Zusammenspiel zwischen humanem Organismus und implantierten Gerät. Hier seien exemplarisch die Frequenzadaption, das Infektionsrisiko der Schrittmacherkabel sowie die Notwendigkeit zum operativen Aggregatwechsel bei Batterieerschöpfung genannt. Diese Probleme könnten durch effektive arbeitende biologische Schrittmacher gelöst werden. Eine Frage, die sich in diesem Zusammenhang der wissenschaftlichen Gemeinde stellt, ist, ob zur Impulsgeneration tatsächlich ein so komplex aufgebautes anatomisches Gebilde wie der Sinusknoten notwendig ist, oder ob einfachere Strukturen (z. B. ektop implantierte Zellnester) ausreichend sind.

Um biologische Schrittmacher zu entwickeln ist das genaue Wissen über die Schrittmacherphysiologie humaner Zellen essenziell (▶ Kap. 2). Neben den Ionenströmen hat der anatomisch-morphologische und zelluläre Aufbau des Sinusknotens entscheidenden Einfluss auf seine adäquate Funktion. Die funktionell unterschiedlichen Zelltypen des Sinusknotens mit unterschiedlicher intrinsischer Spontandepolarisation und Antwort auf autonome Agonisten spielen u. a. eine entscheidende Rolle in der nervalen und humoralen Innervation des Sinusknoten (Opthof 2007). Die Frage ist aktuell ungeklärt, ob diese Komplexität notwendig für eine regelrechte Schrittmacherfunktion ist. Bisher wurden aus Praktikabilitätsgründen für Gentherapien Einkanalmodelle gewählt. Aufgrund der Fortschritte der Gentechnologie werden aber zuletzt auch zunehmend kombinierte Ansätze beschrieben.

Für die Generation biologischer Schrittmacher wurden bisher 2 Hauptstrategien verfolgt (◘ Abb. 5.54):

- Zum einen wurde versucht, in ansässigen kardialen Zellen wie z. B. im Arbeitsmyokard eine Schrittmacheraktivität zu induzieren.
- Ein zweiter Ansatz fokussiert sich auf die Transplantation von exogenen, genetisch modifizierten Zellen, die eine Schrittmacheraktivität besitzen.

Induktion einer Schrittmacheraktivität. Die Fähigkeit zur Schrittmacheraktivität kann in Zellen durch Modifikation der Expression entsprechender Membranströme induziert werden. Die hierzu notwendige genetische Modifikation wird üblicherweise durch einen **Gentransfer** an die entsprechende anatomische Stelle erreicht. Dies kann durch direkte Transfektion durch ein gentragendes Plasmid oder durch Infektion mit einem viralen Vektor erfolgen. In der Praxis erreicht bisher nur die virale Infektion eine ausreichend hohe Transduktionseffizienz der betreffenden Gene und kann zudem universell eingesetzt werden. Hierbei bestehen allerdings einige relevante technische Schwierigkeiten und auch Sicherheitsprobleme.

So ist der replikationsdefiziente **Adenovirus** ein sicherer und praktisch gut einsetzbarer Vektor; er inkorporiert das zu übertragende Gen aber nicht in sein Genom, weshalb die Wirkung nur transient ist, da der Transduktionseffekt im Verlauf deutlich abgeschwächt oder sogar aufgehoben werden kann. **Retroviren** wie die häufig verwendeten Lentiviren bauen das betreffende Gen zwar in ihr Genom ein und sind dadurch bezüglich der Transduktion zuverlässiger. Sie erreichen dadurch häufiger eine stabile Genexpression; allerdings ist die Transduktion durch Lentiviren mit einem potenziellen kanzerogenen Risiko vergesellschaftet, was die Eignung und therapeutische Einsetzbarkeit als Vektor limitiert. Aufgrund dieser Probleme wurden zunehmend zellbasierte Strategien verfolgt, bei denen die intrinsische Schrittmacheraktivität eine Eigenschaft einer

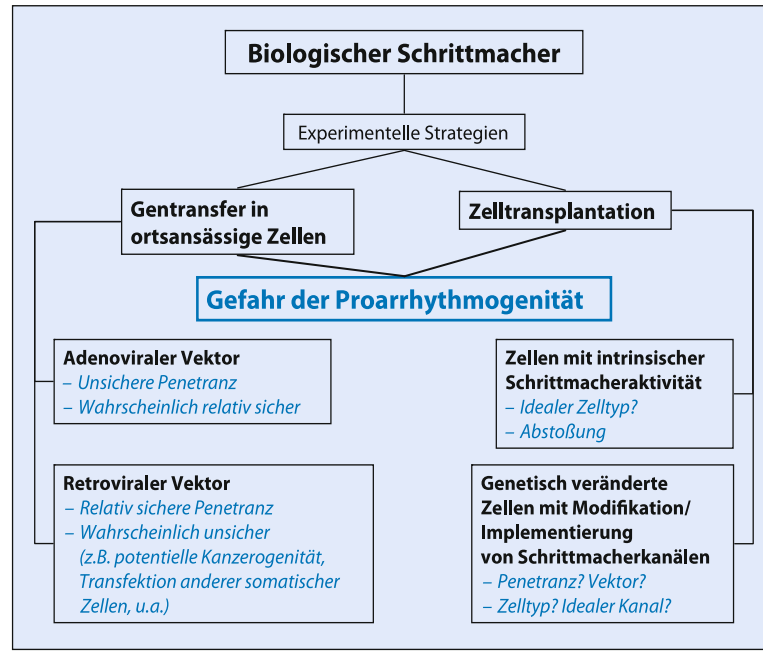


Abb. 5.54. Flussdiagramm der potentiellen, aktuell in experimentellen *in* und *ex vivo* Studien erprobten Strategien zur biologischen Schrittmachertherapie. Aufgrund vielfältiger technischer (idealer und sicherer viraler Vektor) und ethischer (Zelltyp, Stammzellproblematik) Probleme (blaue Schrift) ist eine humane Anwendung aktuell noch nicht absehbar

5

transplantierten Zelle ist, oder durch genetische Modifikation der Zelle vor Implantation im Wirtsorganismus generiert wird.

Transplantation von Zellen mit Schrittmacheraktivität. Für diesen zellbasierten Ansatz gibt es verschiedene Vorgehensweisen. So wurden spontan schlagende Zellnester von humanen embryonalen Kardiomyozyten direkt als Schrittmacherelemente benutzt (Xue 2005). Diese implantierten Zellen können aber nach Einwachsen im Wirtsmyokard weiter differenzieren und so ihre Schrittmachereigenschaften verlieren. Daher wurde als vielversprechender Ansatz die Implantation genetisch veränderter Zellen mit Herkunft aus anderen Geweben durchgeführt, die primär keine Schrittmacheraktivität haben. Der Vorteil besteht darin, das solche Zellen, wie Fibroblasten oder mesenchymale Stammzellen, nicht wieder in unreifere, inaktive Stadien zurück differenzieren können. Dazu müssen derartige Zellen stabil mit dem Gen des entsprechenden Ionenflusses transduziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass so veränderte Zellen elektrisch mit dem umgebenden Myokard koppeln und die elektrische Aktivität modulieren können (Potapova 2004). Diese Kopplung wird in der Hauptsache durch Connexine mediiert.

Ein Problem der Zelltransplantation sind immunologische Abstoßungsprozesse, weswegen eine autologe Transplantation körpereigener Zelltypen wünschenswert wäre. Hierbei scheinen **Stammzellen** für die Generierung von Schrittmacherzellen außerordentlich geeignet, da sie autolog transplantiert werden können und sich prinzipiell unbegrenzt teilen und vermehren können, so dass große Zellpopulationen hergestellt werden können. Alternativ könnten **nicht-autologe Zellen mit genetisch modifizierter Immunkompatibilität** eingesetzt werden.

Zur genetischen Herstellung von Schrittmacherzellen gibt es folgende Möglichkeiten:

- Suppression von repolarisierenden Ionenströmen zur Demaskierung der bereits vorhandenenen, latenten Schrittmacherströme in normalen Kardiomyozyten
- Überexpression eines depolarisierenden Schrittmacherstroms in sonst elektrisch inaktiven Zellen
- Induktion einer Schrittmacheraktivität in Zellen durch genetische Modifikation von Rezeptoren der Schrittmacherkanäle (Edelberg 1998)

Latente Schrittmacherströme. Latente Schrittmacherströme sind in Kardiomyozyten vorhanden, werden aber durch große, depolarisierende Ströme in diesen Zellen überrannt. Hier spielt der einwärts gerichtete Kaliumstrom I_{k1} eine entscheidende Rolle, der im Arbeitsmyokard exzessiv exprimiert wird und in Sinus- und AV-Knoten Zellen fehlt. Daher ist die Suppression von I_{k1} ein viel versprechender Ansatz für die Herstellung Schrittmacher-aktiver Zellen. So konnte durch Suppression dieses Kanals durch ein dominant negatives Kir2.1-Konstrukt in einem adenoviralen Vektor in vivo eine 80%-ige Suppression von I_{k1} in ventrikulären Kardiomyozyten erreicht werden. Diese Zellen zeigten spontane elektrische Aktivität (Miake 2003). Obwohl dieser Ansatz ein bahnbrechendes Experiment darstellt, verbleiben die mit adenoviralen Vektoren vergesellschafteten Probleme (s. oben) sowie die potenzielle, nicht absehbare Proarrhythmogenität eines solchen Ansatzes.

Überexpression depolarisierender Ströme. Hier liegt das wesentliche Augenmerk augenblicklich auf dem hauptverantwortlichem Ionenkanal für die spontane Depolarisation im Sinusknoten, I_f (»funny current«). Dieser wird durch eine Familie Hyperpolarisations-aktivierter Kanäle (HCN) kodiert. Pionierarbeit auf diesem Gebiet wurde von Rosen und Mitarbeitern geleistet. Diese Arbeitsgruppe benutzte HCN2 als I_f-kodierende Isoform, da seine Kinetik günstiger als die von HCN4 ist und er sensibler als HCN1 auf cAMP abhängige Stimulation reagiert (Rosen 2004a, Rosen 2004b). Diese Arbeitsgruppe konnte eine suffiziente Überexpression dieses Kanals im Atrium und linken Tawara-Schenkel durch Injektion eines adenoviralen Vektors zeigen. Beide Injektionsstellen zeigten darauf spontane Aktivität, diese Schrittmacheraktivität war zusätzlich autonom reguliert. Um die mit adenoviralen Vektoren vergesellschafteten Probleme zu umgehen, wurde durch dieselbe Gruppe ein zellbasierter Ansatz etabliert. Hierzu wurden humane mesenchymale Stammzellen (hMSC) mit dem HCN2-Gen transfiziert und dann epikardial in die freie Wand des Ventrikelmyokards injiziert. Dieser Ansatz resultierte in einem idioventrikulären Rhythmus aus dieser Region, der nach AV-Konten-Ablation signifikant schneller als der AV-nodale Ersatzrhythmus war, und somit einen suffizienten Schrittmacherrhythmus darstellten (Plotnikov 2007, Rosen 2007, Rosen 2007). Neuere Studien zeigten, dass eine Schrittmacherinduktion in quieszenten Myokardzellen durch Fusion mit genetisch veränderten somatischen Zellen möglich ist (Cho 2007, Marban 2007). Dieser Ansatz bietet den Vorteil einer geringeren immunologischen Problematik, da autologe Zellen verwendet werden können, die zudem stabiler in der Genexpression erscheinen.

Genetische Modifikation von Rezeptoren der Schrittmacherkanäle. Neuere Entwicklungen im Bereich der Bioschrittmachertechnik beziehen die Entwicklung von sog. synthetischen Schrittmacherkanälen ein, die durch genetische Modifikation sonst spontan inaktiver Kanalmoleküle generiert werden. Die Rationale für diese Strategie ist die Verhinderung einer potenziellen Interaktion von transduzierten HCN-Kanälen mit bereits exprimierten Kanälen (z. B. durch co-assembly), wodurch potenziell unvorhersagbare Kanaleigenschaften entstehen können. So wurde z. B. erfolgreich der Depolarisations-aktivierte Kaliumkanal Kv1.4 durch Punktmutation an vier Stellen in einen Hyperpolarisation-aktivierten, nicht-selektiven Kanal umgewandelt. Dieser Kanal hatte vergleichbare Eigenschaften wie HCN, aber ein co-assembly konnte vollständig vermieden werden (Kashiwakura 2006).

Zur erfolgreichen Implementation von Schrittmacherzellen in ein funktionelles Synzytitum sind verschiedene weitere Voraussetzungen zu erfüllen. So muss die durch den Schrittmacher erzeugte Schwellenspannung ausreichend für die Erregung des benachbarten Gewebes sein. Es muss eine Connexin-vermittelte Zellkopplung zur Impulsübertragung gewährleistet sein. Diese darf aber nicht so stark ausgeprägt sein, dass sie die Schrittmacherzellen elektrisch funktionell den gekoppelten Zellen anpasst. Dies würde zu einer Übertragung des hyperpolarisierenden Membranpotenzials auf die transplantierten Schrittmacherzellen führen und so deren Schrittmacheraktivität blockieren. Der native Sinusknoten umgeht diese Probleme z. B. durch Expression hochspezialisierter, Hyperpolarisations-aktivierter Ströme, die die Zelle depolarisieren (Noble 1992) und eine komplexe Architektur am Interface zwischen Sinusknotengewebe und atrialen Myokard (Noble 1992, Anghel 2007, Joyner 2007). Leider ist die Bioarchitektur in biologischen Schrittmachersystemen schwer kontrollierbar, hier sind zukünftig weitere mikroanatomische und zellbiologische Studien notwendig. Es ist wahrscheinlich, dass auch Computermodelle in der Simulation dieser Systeme zukünftig eine entscheidende Rolle spielen werden (Wilders 2007).

Wichtig

Zusammenfassend sind essenzielle Fortschritte in der Erforschung von biologischen Schrittmachersystemen erreicht worden, dennoch steht die Entwicklung langlebiger, sicherer und adäquat funktioneller biologischer Schrittmachersysteme noch am Anfang. Insbesondere die genetische Modifikation stellt vor dem Hintergrund potenzieller unkontrollierter Genexpression, Karzinogenität viraler Vektoren und Abstoßungsreaktionen eine große Herausforderung dar. Diese Probleme müssen vor endgültiger Anwendbarkeit der Methode im Menschen gelöst werden.

Trotz der aufgeführten Schwierigkeiten belegen o. a. Studien, dass eine biologische Schrittmacheraktivität potenziell relativ leicht erreichbar ist, weil Bioschrittmacher eine vergleichsweise einfache Funktion im Herzen übernehmen sollen und nur eine begrenzte Anzahl von Zellen modifiziert werden oder sich ansiedeln müssen, um diese Funktion zu gewährleisten. Eine enge Kooperation von Biophysikern sowie molekularen und Zellbiologen sollte für die Erreichung dieses Zieles angestrebt werden.

Interessanterweise ergeben sich für den zellbasierten Ansatz auch Optionen in der Behandlung tachykarder Arrhythmien. Es konnte gezeigt werden, dass spontan schlagende Rattenkardiomyozyten durch Ko-Kultur mit humanen embryonalen Nierenzellen, die den I_{K1}-Strom überexprimieren (HEK, transduziert mit dem Gen für Kir2.1), die spontane Entladungsrate der Wirtszellen signifikant reduzieren konnten (de Boer 2006). Dieser Effekt konnte durch Blockade I_{K1} von durch $BaCl_2$ nahezu vollständig inhibiert werden. Da die elektrische Aktivität sich von den Schrittmacherzellnestern auf das gesamte Zellkultur ausbreitet, ist von einer akkuraten, Connexin-vermittelten elektrischen

Interaktion zwischen diesen genetisch modifizierten Nierenzellen und Kardiomyozyten auszugehen.

Eine neuere Studie zeigt zudem, dass transplantierte Zellen, die durch Expression von Connexin 43 mit dem Wirtsmyokard koppeln können, im infarzierten Mäuseherzen zu einer Reduktion auslösbarer ventrikuläre Arrhythmien führen. Dieser Ansatz evaluierte erstmalig neben der sonst im Fokus stehenden Verbesserung der myokardialen Pumpfunktion einen Zell-basierten Ansatz zur Vermeidung Narben-assoziierter ventrikulärer Arrhythmien und konnte einen effektiven therapeutischen Effekt elektrisch koppelnder Zellen zeigen. Dies traf sowohl für Zellen zu, die Connexin 43 natürlicherweise exprimieren (embryonale Kardiomyozyten) als auch für genetisch modifizierte Skelettmyoblasten, die Connexin43 exprimierten (Roell 2007). Solche modifizierten Zellen könnten einen autologen Zellersatz und zukünftig eine therapeutische Alternative in der postischämischen Arrhythmiebehandlung darstellen. Weitere Studien sind nötig, um eine Anwendbarkeit im Menschen avisieren zu können. Die für Schrittmacherzellen angeführten Bedenken bezüglich der Sicherheit beim humanen Einsatz und der potenziellen Dauer des antiarrhythmischen Effektes bleiben auch hier prinzipiell zu bedenken.

Literatur

Anghel TM, Pogwizd SM (2007) Creating a cardiac pacemaker by gene therapy. Med Biol Eng Comput 45:145–55

Cho HC, Kashiwakura Y, Marban E (2007) Creation of a biological pacemaker by cell fusion. Circ Res 100:1112–5

de Boer TP, van Veen TA, Houtman MJ, Jansen JA, van Amersfoorth SC, Doevendans PA, Vos MA, van der Heyden MA (2006) Inhibition of cardiomyocyte automaticity by electrotonic application of inward rectifier current from Kir2.1 expressing cells. Med Biol Eng Comput 44:537–42

Edelberg JM, Aird WC, Rosenberg RD (1998) Enhancement of murine cardiac chronotropy by the molecular transfer of the human beta2 adrenergic receptor cDNA. J Clin Invest 101:337–43

Joyner RW, Wilders R, Wagner MB (2007) Propagation of pacemaker activity. Med Biol Eng Comput 45:177–87

Kashiwakura Y, Cho HC, Barth AS, Azene E, Marban E (2006) Gene transfer of a synthetic pacemaker channel into the heart: a novel strategy for biological pacing. Circulation 114:1682–6

Marban E, Cho HC (2007) Creation of a biological pacemaker by gene- or cell-based approaches. Med Biol Eng Comput 45:133–44

Miake J, Marban E, Nuss HB (2003) Functional role of inward rectifier current in heart probed by Kir2.1 overexpression and dominant-negative suppression. J Clin Invest 111:1529–36

Noble D, Denyer JC, Brown HF, DiFrancesco D (1992) Reciprocal role of the inward currents ib, Na and i(f) in controlling and stabilizing pacemaker frequency of rabbit sino-atrial node cells. Proc Biol Sci 250:199–207

Opthof T (2007) Embryological development of pacemaker hierarchy and membrane currents related to the function of the adult sinus node: implications for autonomic modulation of biopacemakers. Med Biol Eng Comput 45:119–32

Plotnikov AN, Shlapakova I, Szabolcs MJ, Danilo P, Jr., Lorell BH, Potapova IA, Lu Z, Rosen AB, Mathias RT, Brink PR, Robinson RB, Cohen IS, Rosen MR (2007) Xenografted adult human mesenchymal stem cells provide a platform for sustained biological pacemaker function in canine heart. Circulation 116:706–13

Potapova I, Plotnikov A, Lu Z, Danilo P, Jr., Valiunas V, Qu J, Doronin S, Zuckerman J, Shlapakova IN, Gao J, Pan Z, Herron AJ, Robinson RB, Brink PR, Rosen MR, Cohen IS (2004) Human mesenchymal stem cells as a gene delivery system to create cardiac pacemakers. Circ Res 94:952–9

Roell W, Lewalter T, Sasse P, Tallini YN, Choi BR, Breitbach M, Doran R, Becher UM, Hwang SM, Bostani T, von Maltzahn J, Hofmann A, Reining S, Eiberger B, Gabris B, Pfeifer A, Welz A, Willecke K, Salama G, Schrickel JW, Kotlikoff MI, Fleischmann BK (2007) Engraftment of connexin 43-expressing cells prevents post-infarct arrhythmia. Nature 450:819–24

Rosen MR (2007) Biological pacemaking: a concept whose time has come or is coming. Heart 93:145–6

Rosen MR, Brink PR, Cohen IS, Robinson RB (2004a) Genes, stem cells and biological pacemakers. Cardiovasc Res 64:12–23

Rosen MR, Robinson RB, Brink P, Cohen IS (2004b) Recreating the biological pacemaker. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 280:1046–52

Rosen MR, Brink PR, Cohen IS, Robinson RB (2007) Biological pacemakers based on I(f). Med Biol Eng Comput 45:157–66

Wilders R (2007) Computer modelling of the sinoatrial node. Med Biol Eng Comput 45:189–207

Xue T, Cho HC, Akar FG, Tsang SY, Jones SP, Marban E, Tomaselli GF, Li RA (2005) Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. Circulation 111:11–20

6 Therapie der bradykarden Herzrhythmusstörungen

T. Lewalter, B. Lüderitz

6.1 Sinusbradykardie, Sinusarrest, SA-Blockierung – 210

6.2 Sinusknotensyndrom – 210

6.2.1 Begriffe und Definitionen – 210
6.2.2 Ätiologie und Pathogenese – 211
6.2.3 Klinik – 212
6.2.4 Diagnostik – 212
6.2.5 Verlauf und Prognose – 213
6.2.6 Therapie – 214

6.3 Karotissinussyndrom – 215

6.4 Atrioventrikuläre Leitungsstörungen – 216

Literatur – 217

6.1 Sinusbradykardie, Sinusarrest, SA-Blockierung

Bei der Behandlung der Sinusbradykardie, dem Sinusarrest oder der SA-Blockierung gilt in besonderem Maße, dass nach einer auslösenden Noxe (z. B. β-Blockerbehandlung oder Therapie mit Digitalisglykosiden oder auch Hypothyreose) oder aber einer kardialen Grunderkrankung (z. B. koronare Herzerkrankung) gefahndet werden muss. Sollte sich entweder keine induzierende Noxe oder strukturelle Erkrankung nachweisen oder aber beseitigen lassen, steht im Falle einer symptomatischen Bradykardie zum einen die Akuttherapie (▶ Kap. 8.1 Akutbehandlung von Herzrhythmusstörungen) bzw. auch die Dauerbehandlung zur Entscheidung an. In aller Regel stellt die symptomatische Therapie bei Sinusbradykardie, Sinusarrest oder SA-Blockierung eine Indikation zur Herzschrittmachertherapie dar; die aktuelle Leitlinienempfehlung zur Implantationsindikation wie auch zur Aggregatwahl ist im ▶ Kap. 5.5 ausführlich niedergelegt.

6.2 Sinusknotensyndrom

6.2.1 Begriffe und Definitionen

Das Syndrom des kranken Sinusknotens umfasst eine Gruppe nicht-ventrikulärer Arrhythmien, als deren Ursache eine Störung der Sinusknotenfunktion und beider Vorhöfe angesehen wird. Andere Bezeichnungen sind: Sick-sinus-Syndrom, Lazy-sinus-Syndrom, Sluggish-sinus-Syndrom und Bradykardie-Tachykardie-Syndrom. Diese Begriffe werden häufig synonym verwendet.

Die Bezeichnung **»Sick-sinus-Syndrom«** ist 1967 von Lown geprägt worden. Es wurden damit Rhythmusstörungen bezeichnet, die nach Elektrokonversion von tachykarden Vorhofarrhythmien auftraten. Die Arrhythmien bezogen sich dabei auf eine gestörte Impulsbildung des Sinusknotens und gestörte Erregungsleitung vom Sinusknoten zum Vorhof; fernerhin auf eine chaotische Vorhofaktivität, wechselnde P-Wellen und auf Bradykardien mit multiplen ektopischen Salven oder Episoden von Vorhof- und Knotentachykardien.

Ferrer fasste 1968 unter dem Begriff »Sick-sinus-Syndrom« das isolierte oder gemeinsame Vorkommen folgender Symptome zusammen (Ferrer 1968):

- Persistierende Sinusbradykardie
- Sinusstillstand mit oder ohne Vorhof- bzw. Knotenersatzsystolen
- Sinusstillstand mit passagerer Asystolie
- Permanentes Vorhofflimmern mit nicht medikamentös bedingter langsamer Kammerfrequenz
- Unfähigkeit des Herzens, nach Elektrokonversion und Vorhofflimmern wieder mit einem Sinusrhythmus zu reagieren
- Sinuatriale Blockierungen, die nicht medikamentös bedingt sind

Dieser Katalog umfasst also auch Arrhythmien, deren Ursachen nicht nur in einer gestörten Sinusknotenfunktion bestehen (◘ Übersicht 6.1). Der Terminus Sick-sinus-Syndrom bzw. Syndrom des kranken Sinusknotens erweist sich damit als relativ eng. Kaplan et al. schlugen im Jahre 1973 den deskriptiven Begriff **Tachykardie-Bradykardie-Syndrom** vor, als dessen Ursache vornehmlich, aber nicht ausschließlich, eine gestörte Sinusknotenfunktion in Frage kommt (Kaplan et al. 1973).

Übersicht 6.1. Ursachen für Synkopen beim Sinusknotensyndrom

- Erhebliche Sinusbradykardie bzw. SA-Blockierung
- Paroxysmale Tachykardie
- Verlängerte posttachykarde Pause (Sinusknotenerholungszeit)
- Hypersensitiver Karotissinus
- Zerebrale Embolie

◘ Abb. 6.1 zeigt die möglichen Beziehungen zwischen dem reizbildenden und erregungsleitenden System beim Sinusknotensyndrom: Störungen des Sinusknotens können zu Sinusbradykardie, SA-Blockierungen und Sinusstillstand führen. Die Folge ist eine Bradykardie. Als Konsequenz ist aber auch das Auftreten von Vorhofextra- bzw. -ersatzsystolen und -ersatzrhythmen möglich. Vorhofstörungen können ihrerseits ebenfalls zu Vorhofextrasystolen und -ersatzrhythmen führen oder aber zu Vorhoftachykardien, Vorhofflattern und Vorhofflimmern mit resultierender Tachykardie (◘ Abb. 6.2).

Zusätzlich sind atrioventrikuläre Leitungsstörungen zu berücksichtigen, die Ursache eines Tachykardie-Bradykardie-Syndroms sein können. Gedankliche Beziehungen bestehen zum medikamentös induzierten (z. B. digitalogenen) Tachykardie-Bradykardie-Syndrom und zum Karotissinussyndrom (▶ Kap. 6.3), ohne dass diese Symptomenkomplexe jedoch dem Syndrom des kranken Sinusknotens im engeren Sinn zugeordnet werden.

Wichtig

Bradykardien bzw. der Wechsel von Tachykardien und Bradykardien mit Krankheitswert sind also das verbindende klinische Symptom, auf das sich Diagnostik und Therapie beim Sinusknotensyndrom zu beziehen haben (Blömer et al. 1975).

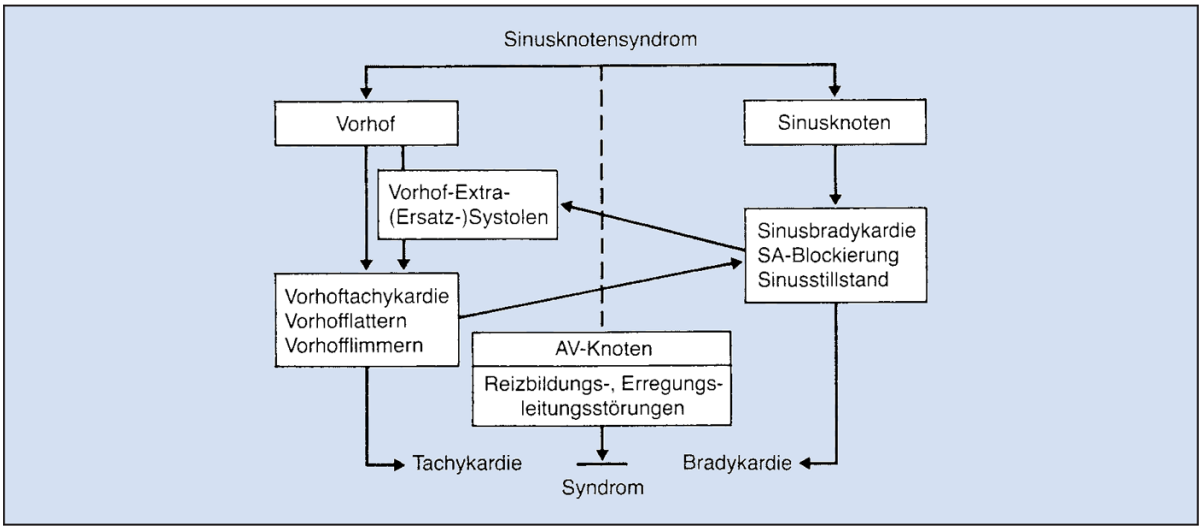


Abb. 6.1. Schematische Darstellung der Pathogenese tachykarder und bradykarder Rhythmusstörungen beim Sinusknotensyndrom. (Nach Kaplan et al. 1973)

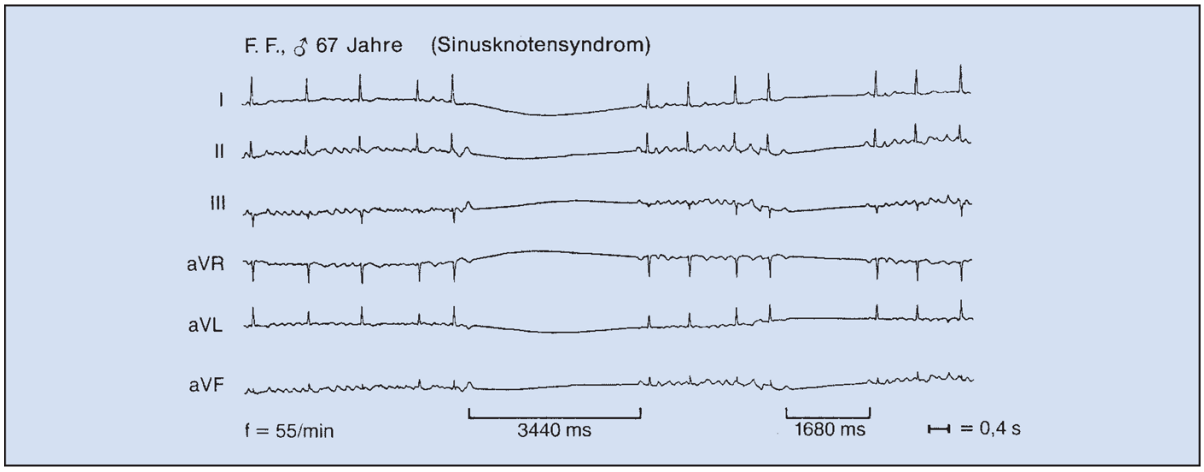


Abb. 6.2. Elektrokardiographische Darstellung eines Sinusknotensyndroms (Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger). Vorhofflimmern/Vorhofflattern, Asystolie über 3440 ms. Es folgt ein spontaner Sinusschlag mit AV-Überleitung, sodann erneutes Auftreten von Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie, gefolgt von einer erneuten Asystolie über 1680 ms. Nach einer erneuten regulären Sinusaktion wiederum Auftreten einer absoluten Arrhythmie infolge Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns

6.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Syndrom des kranken Sinusknotens stellt in der Regel eine chronische Erkrankung mit Progredienz dar. Die genaue Ursache ist meist nicht exakt eruierbar oder unbekannt. Gleichwohl wird in der Mehrzahl der Fälle kausalgenetisch eine **koronare Herzkrankheit** angenommen. Autoptisch wurden entzündliche, sklerotische, ischämische oder rheumatische Veränderungen in der sinuatrialen Region gefunden. Bei einer freizügigen Definition der ischämischen (koronaren) Herzkrankheit (Zustand nach Myokardinfarkt, Angina pectoris, allgemeine Zeichen einer Arteriosklerose) ohne koronarangiographische Objektivierung konnten Gurtner et al. 66% ihrer Fälle mit Sinusknotensyndrom auf eine koronare Herzkrankheit beziehen (Gurtner et al. 1976).

Entsprechende Rhythmusstörungen im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts werden per definitionem nicht dem Syndrom des kranken Sinusknotens zugerechnet.

Unter den ätiologischen Faktoren kommt neben der koronaren Herzkrankheit der **arteriellen Hypertonie** die größte Bedeutung zu. Anamnestisch fand sich in 40% der von uns untersuchten Patienten mit Sinusknotensyndrom eine Blutdruckerhöhung. Eine überzufällige Häufung des

Sinusknotensyndroms findet man bei Patienten, die anamnestisch eine **Diphtherie** angeben. Als mögliche Ursache wird sie in 10–30% der Fälle genannt. In unserem Krankengut wiesen 25% der Sinusknotenkranken eine Diphtherie in der Vorgeschichte auf. Als seltene Kausalfaktoren sind Myokarditis, Hyperthyreose, Hämochromatose, metastasierende Tumoren und andere infiltrative Prozesse zu erwähnen. In den häufigsten Fällen bleibt die Ätiopathogenese allerdings unklar.

6.2.3 Klinik

Das klinische Bild des Sinusknotensyndroms wird vornehmlich durch die **Rhythmusstörungen** bestimmt. Hierbei kommt der (pathologischen) Sinusbradykardie die größte Relevanz zu (s. unten).

Bradykardien, die vagal oder medikamentös bedingt sind oder bei Sportlern auftreten, sind auszuschließen. Die Klinik des Sinusknotensyndroms ist insgesamt sehr variabel und reicht im Einzelfall von Müdigkeit und Schwindelgefühl bei Sinusbradykardie bis zum Adams-Stokes-Anfall bei Asystolie. Daneben sind Kopfschmerzen, allgemeine Leistungsschwäche, Palpitationen, Herzinsuffizienz und Angina pectoris zu beobachten. Gelegentlich kann es zu Embolien im Rahmen der Rhythmusstörungen kommen.

Cave: Dominierend und mithin therapiepflichtig sind die zerebralen Symptome, die sowohl bradykardie- wie tachykardiebedingt sein können.

6.2.4 Diagnostik

EKG

Die komplizierten Arrhythmien beim Syndrom des kranken Sinusknotens bedingen häufig erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Aufgrund des klinischen Bildes sollte zunächst bei entsprechendem Verdacht ein **Ruhe-EKG** abgeleitet werden, das in ausgeprägten Fällen bereits die Diagnose zulässt.

Wegen der oft nur intermittierend auftretenden Rhythmusstörungen führt in vielen Fällen erst die **Langzeitelektrokardiographie** (Bandspeicher-EKG) weiter. Ein **Belastungs-EKG** eignet sich zur Objektivierung einer pathologischen Bradykardie, d. h. einer langsamen Herzschlagfolge, die unter Belastung keine adäquate Frequenzzunahme zeigt und mit einer Leistungsminderung verbunden ist. Bei den meisten Patienten mit Sinusknotensyndrom liegt eine solche Form der Bradykardie vor.

Atropintest

Eine unzureichende Frequenzzunahme lässt sich auch mit dem Atropintest feststellen. Normalerweise führt Atropin (0,5–2,0 mg i. v.) zu einem Frequenzanstieg von über 50% des Ausgangswertes. Ein Frequenzanstieg, der unter 25% liegt, und v. a. das Unterschreiten einer absoluten Herzfrequenz von 90/min nach Atropinapplikation gilt als wichtiger diagnostischer Hinweis für das Vorliegen einer gestörten Sinusknotengeneratorfunktion (Blömer et al. 1975).

Karotisdruckversuch

Zu den fakultativen, nichtinvasiven diagnostischen Maßnahmen gehört der Karotisdruckversuch (Karotissinusmassage). Eine überdurchschnittliche Frequenzsenkung (um mehr als 5–10 Schläge/min) oder gar eine Asystolie von mehr als 2 s spricht für einen hypersensitiven Karotissinus. Dieser Befund kann zwar nicht als pathognomonisch gelten, wird aber häufig beim Sinusknotensyndrom angetroffen (▶ Kap. 6.3).

Intrakardiale Stimulation und Ableitung

Eine Störung der Sinusknotenfunktion lässt sich meist, aber nicht notwendigerweise im Oberflächen-EKG erkennen. Da sich die elektrischen Potenziale des natürlichen Herzschrittmachers im EKG nicht darstellen, kann aus der Vorhoferregung nur (indirekt) auf eine summarische Sinusknotenfunktion geschlossen werden. Diese setzt sich zusammen aus der Impulsbildung und der Leitung dieses Impulses über ein sowohl funktionell als auch anatomisch inhomogenes sinuatriales Überleitungsgewebe. Zur Diagnostizierung von verborgenen, d. h. im Oberflächen-EKG nicht erkennbaren Störungen der Reizbildung bzw. der Impulsleitung eignet sich die **Vorhofstimulation**. Die **schnelle atriale Stimulation** (»overdrive suppression«) wird angewandt zur Messung der Sinusknotenerholungszeit, die als indirektes Maß für die Generatorfunktion des Sinusknotens angesehen werden kann. Die Sinusknotenerholungszeit kann jedoch nicht als Ausdruck einer »overdrive suppression« des Automatieprozesses angesehen werden, sondern stellt vielmehr das Ergebnis komplexer Interaktionen zwischen Erregungsleitung und Impulsbildung im Sinusknoten dar (Steinbeck et al. 1980).

Die Messung der postextrasystolischen Vorhofintervalle nach Erzeugung einzelner, elektrisch induzierter atrialer Zusatzerregungen kann nach einem Vorschlag von Strauss zur indirekten Beurteilung der sinuatrialen Überleitung herangezogen werden (Strauss et al. 1973).

Die Objektivierung der beim Sinusknotensyndrom häufig zusätzlichen atrioventrikulären Leitungsstörungen ist durch die **His-Bündel-Elektrographie** möglich. Eine genaue Abklärung der intrakardialen Leitungsverhältnisse ist v. a. in therapeutischer Hinsicht wichtig (Indikation zum elektrischen Schrittmacher, Nebenwirkungen von Antiarrhythmika und Digitalis). Ein permanenter atrialer

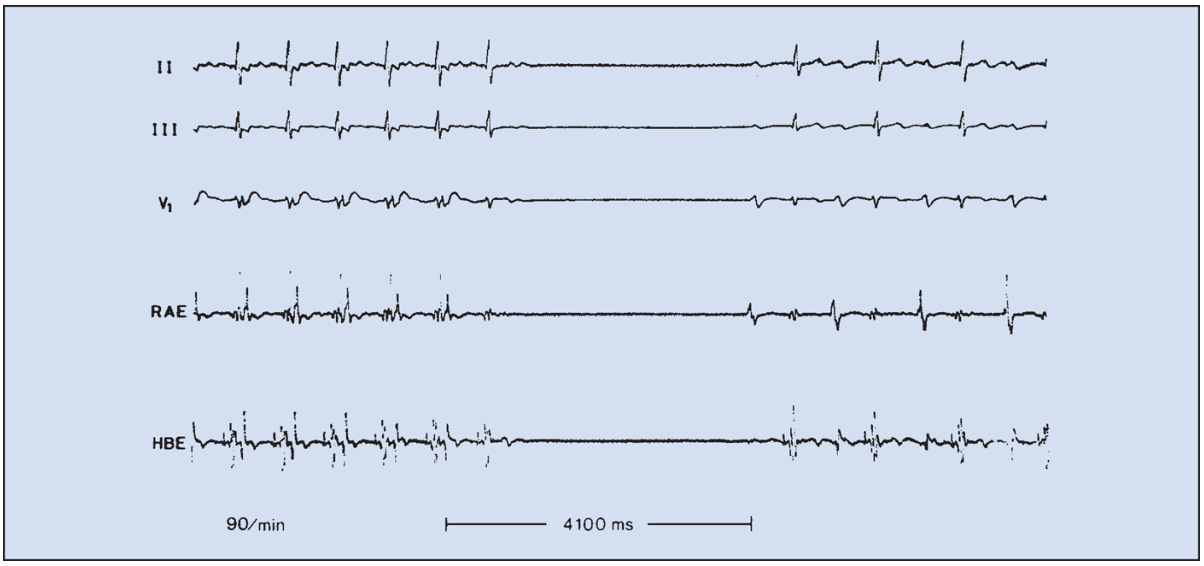


Abb. 6.3. Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit durch atriale Stimulation. 33-jähriger Patient mit Sinusknotensyndrom bei Kardiomyopathie und offenem Foramen ovale. Registrierung von II, III und V_1 sowie bipolarem kranialen Vorhofelektrogramm rechts (*RAE*) und His-Bündel-Elektrogramm (*HBE*). Die Frequenz der Vorhofstimulation beträgt 90/min. Nach Beendigung der Stimulation tritt eine deutliche Verlängerung der Sinusknotenerholungszeit von 4100 ms (Normalwert bis maximal 1400 ms) auf

Schrittmacher kann nur beim Sinusknotensyndrom verwendet werden, wenn zuvor eine normale atrioventrikuläre Überleitung nachgewiesen wurde.

Schnelle atriale Stimulation. Bei der Methode der schnellen atrialen Stimulation wird mit Frequenzen oberhalb des Eigenrhythmus des Patienten begonnen und eine Frequenzsteigerung um jeweils 10 Schläge/min vorgenommen. Die Sinusknotenerholungszeit ist definiert als das Zeitintervall zwischen der letzten stimulationsbedingten Vorhoferregung und der ersten, durch spontane Sinusknotenaktivität ausgelösten Vorhofaktion. Die maximale Sinusknotenerholungszeit stellt das längste Zeitintervall dar, das nach Anwendung verschiedener Stimulationsfrequenzen beobachtet wird (Abb. 6.3).

Vorzeitige atriale Einzelstimulation. Durch das Verfahren zur Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit wurden erstmals die Leitungseigenschaften im sinuatrialen Grenzgebiet beim Menschen einer indirekten Beurteilung zugänglich. Insbesondere ist es durch diese Methode nunmehr möglich geworden, eine sinuatriale Blockierung I. Grades zu diagnostizieren. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine derart nachgewiesene Leitungsstörung im Sinusknotenareal selbst, in der sinuatrialen Grenzregion und innerhalb des angrenzenden Vorhofmyokards lokalisiert sein kann (Steinbeck u. Lüderitz 1977).

Die Methoden der diagnostischen Vorhofstimulation ermöglichen bei korrekter Anwendung gerade in unklaren Fällen mit klinischem Verdacht auf ein Sinusknotensyndrom eine wesentlich verbesserte Analyse der Sinusknotenfunktion und der sinuatrialen Leitungsverhältnisse mit entsprechenden Auswirkungen auf notwendige therapeutische Konsequenzen. Während die Sinusknotenerholungszeit einen praktisch-klinischen Nutzen besitzt, kommt der sinuatrialen Leitungszeit im Wesentlichen eine wissenschaftliche Bedeutung zu.

Normale und pathologische Werte

Bei 13 Normalpersonen wurden eine maximale Sinusknotenerholungszeit von 1172 ms (SD ±200) und eine sinuatriale Leitungszeit von 66,7 ms (SD ±17) gefunden. Bei 40 Patienten mit Sinusknotensyndrom war die Sinusknotenerholungszeit mit 1859 ms (SD ±1068) deutlich verlängert; die sinuatriale Leitungszeit zeigte eine Verlängerung auf 110 ms (SD ±31) (Lüderitz 1978).

6.2.5 Verlauf und Prognose

Das Syndrom des kranken Sinusknotens beschreibt einen chronisch-progredienten Prozess mit Krankheitswert. Zu Anfang zeigt sich meist eine Bradykardie, die nach unterschiedlichen Zeitintervallen zu klinischen Symptomen führt. Häufig tritt ein Knotenersatzrhythmus oder Vorhofflimmern mit unregelmäßiger Überleitung auf.

Beim Sinusknotensyndrom führt die Schrittmacherimplantation per se zu keiner Verminderung der Mortalität. Das gilt auch für symptomatische Patienten. In einer prospektiven Langzeitstudie (381 Patienten) konnte nachgewiesen werden, dass die Überlebensrate bei Sinusknotendys-

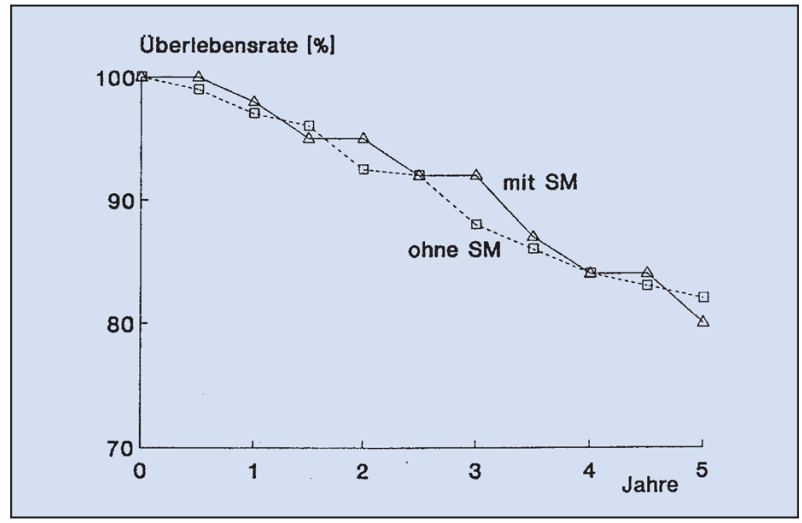


Abb. 6.4. Überlebenskurven von Patienten mit Sinusknotensyndrom ohne und mit Schrittmacher-(*SM*-)Therapie. (Nach Shaw et al. 1980)

funktion von der der Normalbevölkerung nicht zu unterscheiden ist. Eine Schrittmacherimplantation zeigte trotz deutlichem Rückgang der Symptomatik keinen nennenswerten Einfluss auf die Mortalität (Abb. 6.4). Dieses Ergebnis erscheint verständlich, wenn man davon ausgeht, dass die Prognose des Sinusknotensyndroms wesentlich durch die Grundkrankheit (koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Kardiomyopathie, Hämochromatose, Hyperthyreose u. a.) bestimmt wird und nicht durch die (symptomatische) Schrittmachertherapie.

Aus den Befunden von Shaw et al. (1980) ergibt sich, dass das Sinusknotensyndrom einen relativ gutartigen Symptomenkomplex darstellt. Die Schrittmacherimplantation sollte hierbei nicht als Routinetherapie angesehen werden, sondern für die Patienten reserviert bleiben, die nicht-traktable, bradykardiebedingte Symptome aufweisen (Lüderitz 1990).

Wenn auch die Erkrankung über lange Jahre hindurch günstig verlaufen kann, so darf andererseits nicht übersehen werden, dass es im Rahmen von Adams-Stokes-Anfällen und Embolien zu plötzlichen Todesfällen kommen kann. Naturgemäß ist der Zeitpunkt, zu dem ein Sinusstillstand ohne Ersatzrhythmus auftritt, nicht vorauszusehen.

Wichtig

Unter Berücksichtigung der genannten Risiken erscheinen beim Sinusknotensyndrom auch aufwändige diagnostische und therapeutische Bemühungen gerechtfertigt.

Eine genaue Beurteilung des Spontanverlaufs des Sinusknotensyndroms ist bisher nicht möglich, zumal die meisten Patienten mit einem Schrittmacher versorgt werden, der seinerseits die Lebenserwartung je nach Einzelfall und v. a. die Lebensqualität wesentlich verbessert.

6.2.6 Therapie

Parasympatholytika, Sympathomimetika

Grundsätzlich lassen sich die bradykarden Formen des Sinusknotensyndroms medikamentös behandeln. In Frage kommen Parasympatholytika sowie Sympathomimetika. In der Regel gelingt es mit diesen Maßnahmen jedoch nicht, bei entsprechendem Krankheitswert die Herzfrequenz ausreichend und konstant zu beschleunigen. Wegen der häufig notwendigen hohen Dosierung ist zudem mit dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen (▶ Kap. 5.3.1).

Antiarrhythmika

Antiarrhythmika können bei tachykarden Formen nur eingeschränkt angewandt werden, da sie eine Sinusknotendepression begünstigen, die ihrerseits zu bradykarden Rhythmusstörungen Anlass geben kann.

Besondere Schwierigkeiten bereitet die medikamentöse Therapie des Tachykardie-Bradykardie-Syndroms, da frequenzsteigernde Pharmaka eine Tachykardie induzieren können, und andererseits frequenzsenkende Medikamente die Tachykardie beseitigen, zugleich aber den Grundrhythmus kritisch verlangsamen können.

Die Wirkung von **Digitalis** beim Sinusknotensyndrom wird unterschiedlich beurteilt. Während einige Autoren keinen wesentlichen frequenzsenkenden Glykosideinfluss beobachteten, weisen eigene Untersuchungen darauf hin, dass Digitalis potenziell gefährliche Nebenwirkungen im Sinne einer Depression der Sinusknotenautomatie auch in therapeutischer Dosierung bei einzelnen Patienten mit Sinusknotensyndrom haben kann. Die Zusammenhänge zwischen Digitaliswirkung und Sinusknotenfrequenz sind in Übersicht 6.2 dargestellt.

Übersicht 6.2. Digitalis und Sinusknotenfrequenz

- Negativ-chronotroper Effekt durch verbesserte Hämodynamik
- Vagomimetische Wirkung
- Antiadrenerge Wirkung
- Direkt positiv chronotroper Effekt
- Negativ-dromotroper Effekt auf die sinuatriale Überleitung

Elektrischer Schrittmacher

Die Implantation eines elektrischen Schrittmachers stellt in den meisten Fällen mit klinisch relevantem Sinusknotensyndrom das Mittel der Wahl dar. Eine Schrittmacherindikation ist häufig auch deshalb gegeben, weil erst nach Pacemakerimplantation eine wirksame medikamentöse antiarrhythmische Therapie möglich wird (u. a. β-Blocker, evtl. Klasse-IC-Antiarrhythmika).

Die Indikation zur Schrittmachertherapie ist im Rahmen des Sinusknotensyndroms gegeben bei bradykardiebedingten Synkopen, Angina pectoris und allgemeiner Leistungsminderung sowie bei bradykarder Herzinsuffizienz. Zur Indikationsstellung einer Schrittmachertherapie siehe auch »Leitlinienempfehlung Schrittmachertherapie« (S. 215).

6.3 Karotissinussyndrom

Klinisch relevante bradykarde Rhythmusstörungen – evtl. verbunden mit Adams-Stokes-Anfällen – können Ausdruck eines Karotissinussyndroms sein. Dieser Symptomenkomplex bezeichnet eine Hyperreflexie der Pressorrezeptoren des Karotissinus und tritt elektrokardiographisch als Asystolie bei passagerem Sinusstillstand bzw. sinuatrialer Blockierung III. Grades oder auch vorübergehender AV-Blockierung in Erscheinung (◘ Abb. 6.5).

Klinik. Klinisch kommt es zu einer **zerebralen Minderdurchblutung**, deren Auswirkungen von leichten Schwindelerscheinungen bis zu schweren synkopalen Anfällen reichen können (Benditt 2009). Bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen auf ein Karotissinussyndrom sollte eine diagnostische Sicherung durch elektrokardiographische Objektivierung unter kontrollierten Bedingungen erfolgen. Glykoside und β-Rezeptorenblocker begünstigen die Reflexbereitschaft.

Bei nur manuell (Karotissinusmassage) provozierbaren Bradykardien (Pause ≥ 3 sec) oder Blutdruckabfällen (> 50 mm/Hg) wird von einem **hypersensitiven Karotissinus** gesprochen (Franke 1963, Parry 2000). Die behandlungsbedürftige spontane Symptomatik bei zufälligem Druck auf die Karotisgabel (z. B. plötzliche Kopfdrehung, Druck der Kleidung) wird nur bei etwa 5% der Patienten

Leitlinie

Leitlinienempfehlungen Schrittmachertherapie bei Sinusknotensyndrom (nach Epstein et al. ACC/AHA/HRS 2008)

Indikation	Empfehlungsgrade	Evidenzgrad
Eine Schrittmacherimplantation ist bei symptomatischer chronotroper Inkompetenz indiziert.	I	C
Eine Schrittmacherimplantation erscheint dann sinnvoll, wenn bei einem Patienten mit Sinusknotensyndrom Herzfrequenzen von weniger als 40/min nachgewiesen werden und unabhängig davon eine Symptomatik berichtet wird, die typischerweise durch Bradykardien verursacht wird ohne dass unbedingt eine Bradykardie im Verbund mit der klinischen Symptomatik nachgewiesen sein muss.	IIa	C
Eine Schrittmacherimplantation erscheint dann sinnvoll, wenn bei einem Patienten mit unklarer Synkope Zeichen einer signifikanten Sinusknotenfunktionsstörung im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung nachgewiesen oder provoziert werden können.	IIa	C
Eine Schrittmacherimplantation kann erwogen werden, wenn bei einem nur wenig symptomatischen Patienten mit Sinusknotensyndrom anhaltende Herzfrequenzen von weniger als 40/min im Wachzustand nachgewiesen werden.	IIb	C
Eine Schrittmacherimplantation ist bei asymptomatischen Patienten mit Sinusknotensyndrom nicht indiziert.	III	C

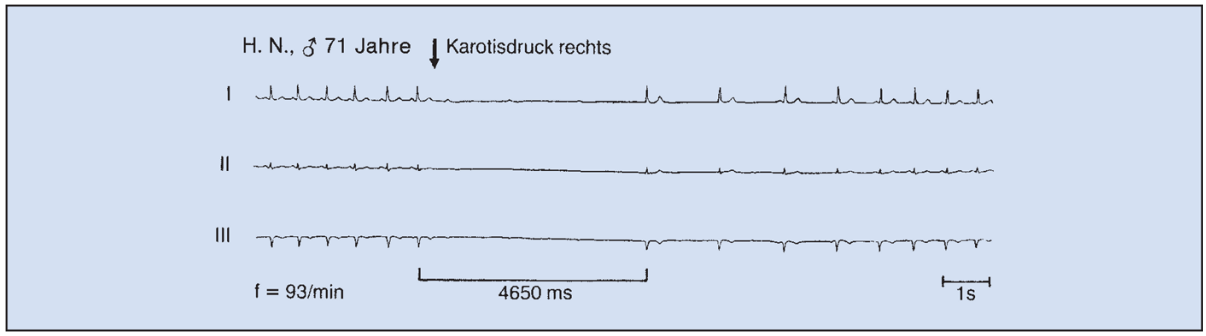


Abb. 6.5. Hyperaktiver Karotissinusreflex bei einem 71-jährigen Patienten mit Karotissinussyndrom. Ein rechtsseitiger Karotisdruck führt zu einer deutlichen Sinusknotendepression und einer passageren totalen AV-Blockierung (Asystolie: 4,65 s). Nach 2 supraventrikuären Ersatzschlägen stellt sich erst allmählich wieder der vorbestehende Sinusrhythmus (Frequenz: 93/min) ein

mit hypersensitivem Karotissinus beobachtet. In einer konsekutiven Studie an 100 über 50 Jahre alten Patienten fand sich in ¼ bis ⅓ der Fälle ein hypersensitiver Karotissinusreflex (Pfisterer et al. 1977).

Bei dem komplexen Reflexgeschehen des hyperaktiven Karotissinus werden 2 Komponenten unterschieden: Die **kardioinhibitorische** Komponente, die das Ergebnis eines erhöhten parasympathischen Tonus darstellt und sich durch Sinusbradykardie, Verlängerung des PR-Intervalls oder auch höhergradige AV-Blockierungen manifestiert. Daneben kommt eine **vasodepressive** Reaktionsform vor, die Folge einer reduzierten sympathischen Aktivität ist und sich in einem Verlust des Gefäßtonus mit Hypotension äußert. Diese Reaktionsform kann sich unabhängig von Veränderungen der Herzfrequenz abspielen. Vor therapeutischen Entscheidungen sollte versucht werden, den relativen Anteil der beiden Reaktionsformen an der klinischen Symptomatik des Patienten zu definieren. Es ist zu beachten, dass bei negativem Karotisdruckversuch im Liegen, aber klinischen Verdachtsmomenten für das Vorliegen des Syndroms, der Druckversuch in stehender Position (z. B. Kipptisch) wiederholt werden sollte. So konnte von Morillo und Mitarbeitern gezeigt werden, dass bei 68% von Patienten mit dokumentiertem hypersensitivem Karotissinusreflex nur 8,7% in der liegenden Position, 60% dagegen im Stehen diagnostiziert werden konnten (Morillo 1999). Diese Daten wurden jüngst durch eine Untersuchung bestätigt, in der bei 59% der untersuchten Patienten ein positiver Befund unter Karotissinusmassage dokumentiert werden konnte (Parry 2009).

Ätiologie. Unter den Kausalfaktoren des Karotissinussyndroms werden in erster Linie arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand des Karotissinus genannt, die zu einer Sensibilitätszunahme der in der Adventitia gelegenen Barorezeptoren führen sollen. Entzündliche und neoplastische Ursachen sind selten, ebenso wie Tumoren und lokale Aneurysmen.

Therapie. Eine Behandlungsnotwendigkeit ist bei Patienten mit typischer Anamnese und spontan auftretenden bzw. durch Karotisdruck auslösbaren Symptomen gegeben. Die Therapie ist auf die Prophylaxe synkopaler Anfälle ausgerichtet und besteht meist in der Implantation eines elektrischen Bedarfsschrittmachers (z. B. VVI) bei intermittierendem Stimulationsbedarf (siehe Leitlinienempfehlung permanente Schrittmachertherapie). Von medikamentösen Maßnahmen ist keine ausreichende Wirkung zu erwarten.

Eine relative Schrittmacherindikation ist gegeben bei Patienten mit rezidivierenden, anderweitig nicht erklärbaren (!) Synkopen ohne nachweisbaren Zusammenhang mit (spontanem) Druck auf den Karotissinus, jedoch mit pathologischem Ausfall eines Karotissinusdruckversuchs (= hypersensitiver Karotissinusreflex) mit Pausen von mehr als 3 Sekunden (Epstein 2008).

6.4 Atrioventrikuläre Leitungsstörungen

Beim Vorliegen atrioventrikulärer Leitungsstörungen mit daraus resultierender symptomatischer Bradykardie ist die Implantation eines **antibradykarden Schrittmachers** angezeigt. Zur Einschätzung der Prognose bei Patienten mit atrioventrikulären Leitungsstörungen ohne akut stimulationsbedürftige Bradykardie werden die Entwicklung einer höhergradigen Blockierung und die Mortalitätsrate herangezogen. Beim Vorliegen eines **Linksschenkelblocks** oder einer **»bifaszikulären« Blockierung** wurde der Übergang in einen kompletten AV-Block in prospektiven Untersuchungen in einer Häufigkeit von ca. 3–11% pro Jahr beobachtet. Dabei scheint es keine Rolle zu spielen, welche beiden Faszikel blockiert sind. Auch für eine additive PQ-Verlängerung oder QRS-Breite >150 ms ergibt sich statistisch kein klar erhöhtes AV-Block-Risiko und somit die Indikation zur prophylaktischen Schrittmacherimplantation. Ins-

Leitlinie

Leitlinienempfehlungen permanente Schrittmachertherapie bei Karotissinussyndrom (nach Epstein et al. ACC/AHA/HRS 2008)

Indikation	Empfehlungsgrade	Evidenzgrad
Eine permanente Schrittmachertherapie ist dann indiziert, wenn sich bei rezidivierenden Synkopen unter Karotissinusmassage eine Synkope mit Pausen in der ventrikulären Aktivität von mehr als 3 Sekunden auslösen lassen.	I	C
Eine permanente Schrittmachertherapie kann bei Synkopen auch ohne Synkopenprovokation unter Karotissinusmassage sinnvoll sein, sofern sich ein hypersensitiver Karotissinus vom kardioinhibitorischen Typ mit provozierbarere Pause von mehr als 3 Sekunden nachweisen lässt.	IIa	C
Eine permanente Schrittmachertherapie ist nicht indiziert, sofern sich ein hypersensitiver Karotissinus ohne korrelierende oder nur vage klinische Symptomatik nachweisen lässt.	IIb	C

gesamt kann man von einer niedrigen Inzidenz einer kompletten AV-Blockierung bei vorbestehender bifaszikulärer Blockierung ausgehen, die keinesfalls eine generelle prophylaktische Schrittmacherimplantation rechtfertigt. Auch bei asymptomatischen Patienten mit bifaszikulären Blockierungen, die alternierende Schenkelblockierungen, eine HV-Zeit-Verlängerung >100 ms, eine infrahisäre Blockierung unter atrialer Stimulation aufweisen oder zusätzlich einer leitungsverzögernden antiarrhythmischen Medikation unterliegen, kann die Schrittmacherversorgung aus rein prognostischen Gründen erwogen werden. Neben dem Risiko einer Progression der atrioventrikulären Leitungsstörung ist bei dieser Patientengruppe eine erhöhte Rate an plötzlichem Herztod bekannt. Ca. 75% dieser Fälle scheinen Folge maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien zu sein, deren Inzidenz durch die Implantation eines Schrittmachers nicht wesentlich beeinflusst wird.

Wichtig

Der Patient mit bifaszikulären Blockierungen und unklaren synkopalen Episoden sollte daher nicht unkritisch einer direkten antibradykarden Schrittmacherversorgung zugeführt werden, sondern unter dem Aspekt möglicher ventrikulärer Tachyarrhythmien diagnostiziert werden, d. h. Holter-EKG und ggf. auch programmierte Ventrikelstimulation (► Kap. 4.3.3 und Kap. 5.5.3).

Literatur

Benditt DG, Nguyen JT (2009) Syncope: therapeutic approaches. J Am Coll Carchiol 53:1741–1751

Blömer H, Wirtzfeld A, Delius W, Sebening H (1975) Das Sinusknotensyndrom. Z Kardiol 64:697

Epstein AE, et al. ACC/AHA/HRS (2008) 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 117:e350–e408

Ferrer I (1968) The sick-sinus-syndrome in atrial disease JAMA 206:645

Franke H (1963) Über das Carotis-Sinus-Syndrom und den sogenannten hyperaktiven Carotis-Sinus-Reflex. Schattauer, Stuttgart

Gurtner HP, Lenzinger HR, Dolder M (1976) Clinical aspects of the sick-sinus-syndrome. In: Lüderitz B (ed) Cardiac pacing, diagnostic and therapeutic tools. Springer, Berlin Heidelberg New York

Kaplan BM, Langendorf R, Lev M, Pick A (1973) Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called »sick sinus syndrome«). Am J Cardiol 31:497

Lown B (1967) Electrical reversion of cardiac arrhythmias. Br Heart J 29:469

Lüderitz B (1978) Fortschritte in der Differentialdiagnostik bradykarder Rhythmusstörungen. Internist 19:207

Lüderitz B (1990) Welche Herzrhythmusstörung muß – welche muß nicht behandelt werden? Z Allg Med 66:747–748

Morillo CA, Camacho ME, Wood MA et al. (1999) Diagnostic utility of mechanical, pharmacological and orthostatic stimulation of the carotid sinus in patients with unexplained syncope. J Am Coll Carchiol 34:1587–1594

Parry SW, Richardson DA, O'Shea D et al. (2000) Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: Carotid sinus massage in the upright position is essential. Heart 83:22–23

Parry SW, Steen N, Bexton RS et al. (2009) Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. Heart 95:405–409

Pfisterer M, Heierli B, Burkart F (1977) Hypersensitiver Carotis-Sinus-Reflex bei älteren Patienten. Häufigkeit und Bedeutung für die Diagnose kranker Sinusknoten. Schweiz Med Wochenschr 107:1565

Shaw DG, Holman RR, Gowers JI (1980) Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus-syndrome). Br Med J 280:139

Steinbeck G, Lüderitz B (1977) Störungen der Sinusknotenfunktion. Diagnostik und klinische Bedeutung. Dtsch Med Wochenschr 102:35

Steinbeck G, Haberl R, Lüderitz B (1980) Effects of atrial pacing on atrio-sinus conduction and overdrive suppression in the isolated rabbit sinus node. Circ Res 46:869

Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT, Giardina EGV (1973) Premature atrial stimulation as a key of the understanding of sinoatrial conduction in man. Circulation 47:88

7 Tachykarde Herzrhythmusstörungen

7.1 Einführung – 221
Literatur – 223

7.2 Atriale Tachyarrhythmie – 223
T. Lewalter, B. Lüderitz
7.2.1 Inadäquate Sinustachykardie – 223
Literatur – 226
7.2.2 Fokale atriale Tachykardie – 226
Literatur – 229
7.2.3 Vorhofflattern (»atriale Makro-Reentrytachykardie«) – 229
Literatur – 233
7.2.4 Vorhofflimmern – 233
Literatur – 250

7.3 Atrioventrikuläre Knoten-Reentrytachykardie – 251
T. Lewalter, B. Lüderitz
7.3.1 Grundlagen – 251
7.3.2 Elektrophysiologie und Tachykardieformen – 252
7.3.3 Therapie – 252
Literatur – 254

7.4 Atrioventrikuläre Reentrytachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn – 254
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 263
7.4.1 Mahaim-Syndrom – 264
7.4.2 Permanente junktionale Reentrytachykardie – 264
Literatur – 266

7.5 Ventrikuläre Tachyarrhythmie – 266
T. Lewalter, B. Lüderitz
7.5.1 Grundlagen – 266
7.5.2 EKG-Bild und Mechanismus – 266
7.5.3 Ventrikuläre Extrasystolie und nicht-anhaltende Kammertachykardie – 267
Literatur – 268
7.5.4 Anhaltende Kammertachykardie und Sekundärprophylaxe des überlebten plötzlichen Herztodes – 268
Literatur – 270
7.5.5 Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung – 271
Literatur – 274

7.5.6 Langes QT-Syndrom – 275
C. Wolpert
Literatur – 281
7.5.7 Kurzes QT-Syndrom – 282
C. Wolpert
Literatur – 288
7.5.8 Brugada-Syndrom – 288
C. Wolpert
Literatur – 296
7.5.9 Katecholaminerge ventrikuläre Tachykardie – 297
C. Wolpert
Literatur – 301
7.5.10 Ventrikuläre Tachyarrhythmie bei Mitralklappenprolaps, Mitral- und Aortenvitien sowie nach Herzklappenersatz – 302
C. Wolpert
Literatur – 304
7.5.11 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie – 304
C. Wolpert
Literatur – 311
7.5.12 Rechts- und linksventrikuläre Ausflusstrakttachykardien – 312
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 317
7.5.13 Schenkel- und Faszikel-Reentrytachykardien – 317
T. Lewalter, B. Lüderitz
Literatur – 319

7.1 Einführung

Als Hauptgruppen werden **atriale Tachyarrhythmien**, bei denen die Ventrikel nicht essenzieller Bestandteil des arrhythmogenen Substrates, sondern der Rhythmusstörung lediglich passiv angekoppelt sind von **ventrikulären Tachyarrhythmien** unterschieden. Ventrikuläre Arrhythmien sind durch ihr im Ventrikel gelegenes Arrhythmiesubstrat sowie durch die Unabhängigkeit der Arrhythmie vom Vorhofmyokard gekennzeichnet. Für **atrioventrikuläre Tachykardien und AV-Knoten-Reentrytachykardien** als dritte Hauptgruppe ist eine nomodrome atrioventrikuläre Leitung für die Aufrechterhaltung der Tachykardie erforderlich.

Der klinisch gebräuchliche Begriff der **supraventrikulären Tachykardie** umfasst die Gruppe der atrialen Tachyarrhythmien sowie die atrioventrikulären Tachykardien. Die folgende Unterteilung innerhalb der drei Hauptgruppen berücksichtigt neben dem Mechanismus, klinische, elektrokardiographische sowie elektrophysiologische Gesichtspunkte.

- **Atriale Tachyarrhythmien:** Von Störungen der nomotopen Automatie im Sinusknoten mit den klinischen Erscheinungformen der Sinustachykardie und der inadäquaten Sinustachykardie (»inappropriate sinus tachycardia«) sind heterotope Automatiestörungen zu unterscheiden, die als sog. ektope automatische Tachykardien in beiden Vorhöfen entstehen können. Reentrytachykardien können entweder als Mikro-Reentrytachykardien, in Form der atrialen Reentrytachykardie (Sonderform: sinuatriales Reentry) oder aber als Makro-Reentrytachykardien (typisches oder atypisches Vorhofflattern) auftreten. Die klinisch wichtigste weil häufigste Arrhythmie ist das Vorhofflimmern, was nach einer meist extrasystolischen Induktion durch das Vorliegen multipler Kreiserregungen gekennzeichnet ist.
- **Atrioventrikuläre Reentrytachykardien und AV-Knoten-Reentrytachykardien:** Diese Tachykardien benötigen für ihre Perpetuierung die atrioventrikuläre Leitung. Hierzu zählen alle Tachykardievarianten des Wolff-Parkinson-White (WPW)-Syndroms, Tachykardie bei Mahaim-Bahn und die Permanent-Junktionale Reentrytachykardie (PJRT). Alle genannten Tachykardien durchlaufen eine akzessorische Bahn entweder in ventrikuloatrialer (»orthodromes Reentry«) oder atrioventrikulärer Richtung (»antidromes Reentry«). Bei den AV-Knoten-Reentrytachykardien, die auf einer funktionellen Längsdissoziation des AV-Knotens beruhen sind neben der häufigsten »slow-fast«-Variante (antegrade Leitung über die langsame und retrograde Leitung über die schnelle AV-Knotenbahn) auch der umgekehrte Erregungsablauf (»fast-slow«) sowie Sonderformen (u. a. »slow-slow«) bekannt.
- **Ventrikuläre Tachyarrhythmien:** Im Gegensatz zu den supraventrikulären Tachykardien sind ventrikuläre Tachyarrhythmien potenziell lebensbedrohlich und weisen oftmals einen Wechsel unterschiedlicher Tachykardieformen auf. Wie bei den atrialen und atrioventrikulären Tachykardien existiert auch für die ventrikuläre Tachyarrhythmie noch keine definitive Einteilung. Die hier vorgestellte Klassifikation integriert mechanistische sowie klinische Gesichtspunkte und ist auf die Anwendung einer möglichst kausalen Therapie ausgerichtet. Neben der klinisch häufigsten ventrikulären Tachyarrhythmie, der ventrikulären Reentrytachykardie (intraventrikuläres Reentry) (z. B. nach Myokardinfarkt oder bei dilatativer Kardiomyopathie) unterscheiden wir Kammerflattern (regelmäßige elektrokardiographische Aktivität ohne dass Errregungsausbreitung von Erregungsrückbildung differenziert werden kann) von dem bedrohlichen Kammerflimmern, das im EKG als ungeordnete elektrische Aktivität mit meist geringer Amplitude gekennzeichnet ist. Sonderformen der ventrikulären Tachyarrhythmie sind die interfaszikuläre Reentrytachykardie (»bundle branch reentrant tachycardia«), die »Torsade de pointes«-Tachykardie meist bei verlängerter QT-Zeit, die polymorphe Kammertachykardie oder Kammerflimmern ohne kardiale Grunderkrankung, das Brugada-Syndrom, ventrikuläre Tachyarrhythmien bei rechtsventrikulärer Dysplasie, die idiopathische rechts- sowie linksventrikuläre Tachykardie und den akzelerierten ventrikulären Rhythmus (»idioventrikuläre Tachykardie«).

Differenzialdiagnostische Prinzipien des Tachykardie-EKG und Akuttherapie. Der in ◘ Abb. 7.1 angeführte Algorithmus führt durch die Differenzialdiagnose der Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen, hierbei handelt es sich in aller Regel um supraventrikuläre Tachkardien: Nach der Überprüfung der QRS-Breite wird die Regelmäßigkeit oder Unregelmäßigkeit der Tachykardie bewertet:

- Im Falle einer **regelmäßigen Tachykardie** wird nach sichtbaren P-Wellen gefahndet. Falls diese nicht zu finden sind, besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer AV-Knoten-Reentrytachykardie. Falls P-Wellen zu identifizieren sind, liegt beim Auffinden von mehr P-Wellen als QRS-Komplexen eine atriale Tachykardie oder Vorhofflattern mit einem niedrigeren Überleitungsverhältniss als 1:1 vor. Bei einer 1:1-Beziehung von P-Welle und QRS-Komplex ist die zeitliche Beziehung zwischen dem QRS-Komplex bzw. R-Zacke und der nachfolgenden P-Welle von wegweisender Bedeutung. Es werden 2 Konstellationen unterschieden: Zum einen kann der RP-Abstand kürzer als der nachfolgende PR-Abstand, zum anderen kann der RP-Abstand länger als der nachfolgende PR-Abstand sein:

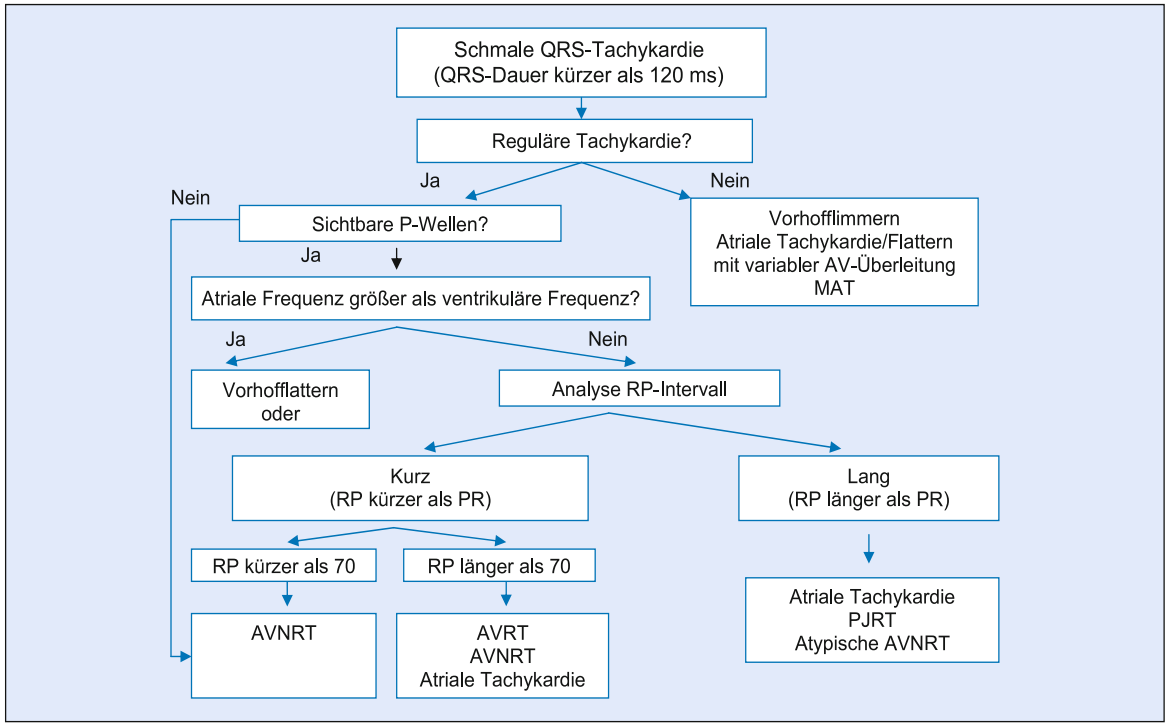


Abb. 7.1. Algorithmus zur Differenzialdiagnose bei Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen (<120 ms). (*AVNRT* AV-Knoten-Reentrytachykardie; *AVRT* atrioventrikuläre Reentrytachykardie; *PJRT* permanente junktionale Reentrytachykardie; *MAT* multifokale atriale Tachykardie). (Nach ACC/AHA/ESC 2003)

- Im erstgenannten Falle (**RP<PR**) werden wiederum zwei Konstellationen voneinander unterschieden: Falls die RP-Beziehung unter 70 ms liegt ist die Tachykardie am ehesten mit einer AV-Knoten-Reentrytachykardie vereinbar. Sofern die RP-Beziehung mehr als 70 ms beträgt sind eine orthodrome AV-Reentrytachykardie (z. B. bei verborgenem WPW-Syndrom), eine atypische AV-Knoten-Reentrytachykardie sowie eine atriale Tachykardie möglich.
- Im Falle einer **RP>PR**-Beziehung sind neben der atrialen Tachykardie auch eine atypische AV-Knoten-Reentrytachykardie sowie eine permanente junktionale Reentrytachykardie möglich.

- Im Falle einer **unregelmäßigen Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen** handelt es sich entweder um Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder eine atriale Tachykardie (bei der die Unregelmäßigkeit entweder durch eine variable AV-Knotenleitung hervorgerufen ist oder aber um eine multifokale Tachykardie).

Differenzialdiagnose einer Tachykardie mit breitem QRS-Komplex. Beim Vorliegen einer Tachykardie mit breitem QRS-Komplex (QRS ≥120 ms) kann mit dem Kriterium der **Regelmäßigkeit** ein erster Schritt in der Differenzialdiagnostik dieser Tachykardien erfolgen (Abb. 7.2). Dabei ist zu beachten, dass anders als bei Tachykardien mit schmalen QRS-Komplexen Tachykardien mit breiten QRS-Komplexen ventrikulären, aber auch durchaus supraventrikulären Ursprungs (z. B. supraventrikuläre Tachykardie mit Faszikelblock) sein können, was die Differenzialdiagnose deutlich komplexer gestaltet. Zur weiteren Unterscheidung im Hinblick auf eine tatsächliche ventrikuläre Entstehung kann das in Abb. 7.3 dargestellte Schema angewandt werden.

Die oben angeführten Kriterien sprechen – sofern es sich nicht um eine antidrome Tachykardie bei akzesso-

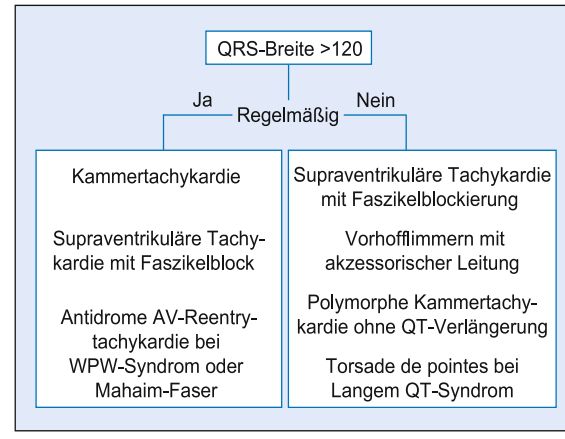


Abb. 7.2. Differenzialdiagnose einer Tachykardie mit breitem QRS-Komplex

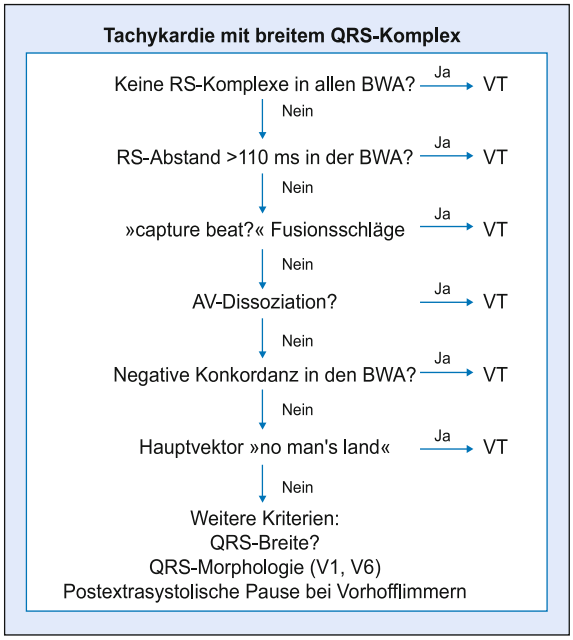


Abb. 7.3. Tachykardie mit breitem QRS-Komplex. (Nach v. Olshausen 2005). *VT* ventrikuläre Tachyarrhythmie, *BWA* Brustwandableitungen

rischer Leitungsbahn handelt – bei einer Tachykardie mit breitem QRS-Komplex für das Vorliegen einer ventrikulären Tachykardie (VT) und gegen einen supraventrikulären Ursprung:

- **Keine RS-Komplexe in allen BWA** (Brustwandableitungen): Keine der 6 Brustwandableitungen weisen einen RS-Komplex, sondern lediglich QS- oder QR-Komplexe auf (Kriterium nach Brugada).
- **RS-Abstand >110 ms in einer BWA:** Sofern Kriterium 1 nicht zutrifft wird der längste Abstand vom Beginn der R-Zacke bis zum tiefsten Punkt der S-Zacke in den BWA vermessen: Falls sich ein Abstand von >110 ms findet spricht dies für eine VT (Kriterium nach Brugada).
- **Fusionsschläge und »capture beats«:** QRS-Komplexe, die schmaler als übrige Tachykardiekomplexe sind mit vorausgehender P-Welle.
- **AV-Dissoziation:** Nachweis von mehr QRS-Komplexen als P-Wellen.
- **Negative Konkordanz in den BWA** (cave: positive Konkordanz kann auch bei antidromer Tachykardie bei WPW-Syndrom auftreten).
- **Hauptvektor »no man's land«** oder auch Nord-West-Achse (Hauptvektor <–90° bis –180°).

Sollten diese Kriterien nicht für eine Kammertachykardie sprechen, gibt es weitere EKG-Zeichen, die aber weniger spezifisch sind und nicht für sich alleine genommen sondern im Verbund mit anderen Parametern ebenfalls für das Vorliegen einer Kammertachykardie sprechen können:

- QRS-Breite >140 ms bei Rechts- und >160 ms bei Linksschenkelblock
- »Kaninchenohr« (»rabbit ear«)-Morphologie in V1/V2
- Positive Konkordanz in den Brustwandableitungen (Ausnahme: antidrome AV-Reentrytachykardie)
- Bei Rechtsschenkelblockmorphologie: lediglich mono- oder biphasische QRS-Komplexe in V1
- Bei Linksschenkelblockmorphologie: jede Q-Zacke in V6
- Im Vorhofflimmern: postextrasystolische Pause nach Ende einer Kammertachykardie

Weitere Einzelheiten zur Differenzialdiagnose der Tachykardie mit breitem QRS-Komplex: (s. v. Olshausen 2005).

Natürlich sind auch die klinischen und anamnestischen Informationen von Belang: So spricht das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder dilatativen Kardiomyopathie bei Tachykardien mit breitem QRS-Komplex sehr für einen ventrikulären Ursprung. Bei einem jungen, sonst herzgesunden Patienten mit langjähriger Tachykardieanamnese ist dagegen auch bei Breitkomplextachykardie eine kongenitale Reentrytachykardie meist supraventrikulären Ursprungs wahrscheinlich.

Literatur

ACC/AHA/ESC (2003) Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. Eur Heart J 24:1857–1897

Olshausen K von (2005) EKG-Information, 8. Aufl. Steinkopff, Darmstadt

7.2 Atriale Tachyarrhythmie

T. Lewalter, B. Lüderitz

7.2.1 Inadäquate Sinustachykardie

Definition

Wichtig

Die inadäquate Sinustachykardie (»inappropriate sinus tachycardia«; IAST) ist definiert als eine nicht-paroxysmale Tachykardie mit einer Ruhefrequenz >100/min bzw. einer mittleren Frequenz >90/min im 24-h-Langzeit-EKG mit einer P-Wellenmorphologie, die einem normalen Sinusrhythmus entspricht.

Der Verdacht einer IAST ist gegeben bei einer dauerhaft erhöhten Herzfrequenz in Ruhe und einem überschießenden Frequenzanstieg unter Belastung. Die Dokumentation erfolgt durch 12-Kanal-EKG (in Ruhe), Anfalls-EKG, Belastungs-EKG und 24-h-Holter-EKG.

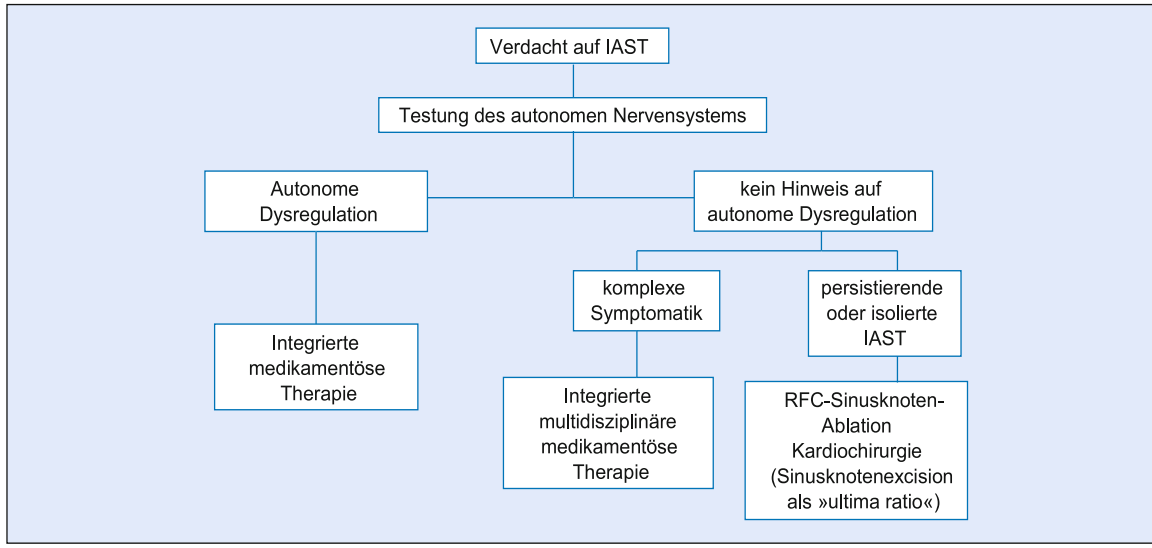


Abb. 7.4. Empfohlener therapeutischer Algorithmus zum Management von Patienten mit Verdacht auf inadäquate Sinustachykardie

Das Symptom IAST ist weder Ausdruck einer strukturellen Herzerkrankung noch einer sekundär durch andere Erkrankungen verursachten Sinustachykardie; d. h. auszuschließen sind Herzinsuffizienz, Myokarditis, sowie Hyperthyreose, systemische Entzündung, Fieber, Hypotension (»postural orthostatic tachycardia syndrome«, POTS), Phäochromozytom, Hypoglykämie, Sepsis, gravierend reduzierter Trainingsrückstand u. a.

Prävalenz

Die Prävalenz der IAST bezieht sich auf Patienten im mittleren Lebensalter und ist häufiger als früher vermutet (ca. 1%). Betroffen sind vor allem Patientinnen (bis zu 90%) mit einem überdurchschnittlich hohen Anteil an Krankenschwestern. Trotz des chronischen Charakters dieser Rhythmusstörung ist die Prognose günstig. Die ursächliche Verknüpfung der IAST mit einer arteriellen Hypertonie und/oder einer aggressiven Persönlichkeitsstruktur bleibt spekulativ.

Diagnostik

Die Diagnose der IAST ist eine sog. Ausschlussdiagnose, d. h. nach Exklusion der üblichen Differenzialdiagnosen (z. B. ektope atriale Tachykardie). Die Symptomatik der IAST ist gelegentlich schwer und belastend, eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität ist nicht selten. Das Krankheitsbild äußert sich in Palpitationen und Leistungsminderung bis hin zu Präsynkopen.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch werden kardiale und extrakardiale Ursachen diskutiert. Zu nennen sind im Einzelnen eine Zunahme des sympathischen Tonus, eine Steigerung der sympathischen Rezeptorsensitivität, ein abgeschwächter parasympathischer Tonus und eine sympathovagale Inbalance. Unter den extrakardialen Faktoren wird eine diskrete oder regionale autonome Neuropathie in Erwägung gezogen (Abb. 7.4).

Therapie

Die Behandlung der IAST gestaltet sich in Anbetracht des multidimensionalen Krankheitsbildes komplex, d. h. für die Mehrzahl der Patienten ist ein **multidisziplinäres Vorgehen** angebracht (Abb. 7.5). Bei medikamentöser Therapieresistenz ist eine Radiofrequenzstromablation (RFC-Ablation) zu erwägen (Übersicht 7.1).

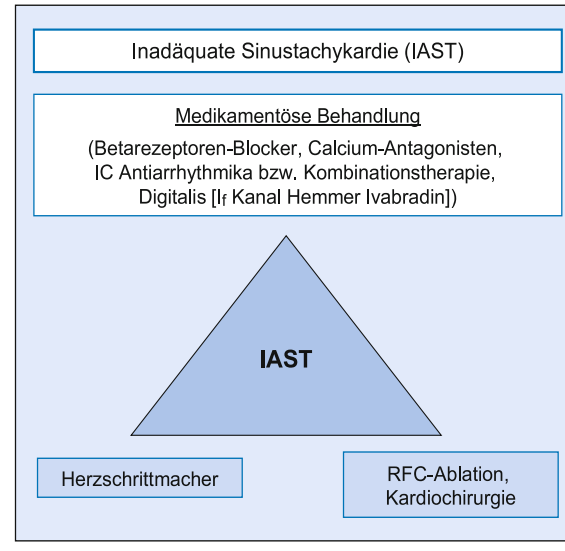


Abb. 7.5. Behandlungsmöglichkeiten bei inadäquater Sinustachykardie (IAST). Priorität kommt unter praktisch-klinischen Bedingungen den β-Rezeptorenblockern sowie den Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp zu

Übersicht 7.1. Radiofrequenzstromablation

- Die Rolle der Sinusknotenablation bzw. -modifikation ist bislang nicht klar definiert.
- Es besteht das Risiko der Obliteration bzw. erheblichen Einschränkung der Sinusknotenfunktion durch die RFC-Prozedur.
- Obwohl günstige Kurzzeitbeobachtungen vorliegen (76%), sind die Langzeitergebnisse der RFC-Ablation bei IAST eher enttäuschend (ca. 65%).
- Die Möglichkeit der Schrittmacherpflichtigkeit und anderer prozedurbedingter Komplikationen ist gegeben (persistierender junktionaler Rhythmus, Vena-cava-superior-Syndrom, Zwerchfellparalyse (Läsion des Nervus phrenicus), Perikarditis, globale Dysautonomie).
- Häufig persistieren kardiale und extrakardiale Symptome auch nach einer RFC-Ablation. Diese Beobachtung lässt daran denken, dass die Pathogenese zumindest teilweise extrakardial determiniert wird.
- Manche Symptome lassen sich als Sekundärmanifestation einer autonomen Dysregulation interpretieren.
- Bei kompletter RFC-bedingter Zerstörung des Sinusknotens wird in den meisten Fällen eine permanente Schrittmacherstimulation notwendig.

Wichtig

Die RFC-Ablation ist bei der inadäquaten Sinustachykardie nicht als alleinige Therapieform geeignet, sondern vielmehr integraler Bestandteil eines umfassenden Behandlungskonzepts (◘ Abb. 7.4). Vorteile scheint die sog. Hybridtherapie zu bieten, d. h. die Kombination verschiedener Behandlungsstrategien, die die Wirkung einer einzelnen Maßnahme übertreffen. In Einzelfällen anderweitiger Therapierefraktärität wurde über eine erfolgreiche chirurgische Exzision des Sinusknotens als »Ultima ratio« berichtet.

Fallbeispiel (◘ Abb. 7.6). 46-jährige Patientin, seit ca. 8 Jahren dauerhaft erhöhte Herzfrequenz in Ruhe (zwischen 80–100/min); unter Belastung (Gehen auf der Ebene, Treppensteigen) Anstieg der Frequenz auf 130–170/min; dadurch zunehmend eingeschränkte Belastbarkeit, echokardiographisch normale systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion, kein Vitium cordis, keine Zeichen einer Myokarditis. Nach Einleiten einer β-Blocker-Behandlung (bis 7,5 mg Bisoprolol/pro Tag) kam es zwar zu einer Besserung des Frequenzverlaufs (Belastungsfrequenz bei 25–50 W von ca. 130–140/min auf 120/min). Aufgrund einer β-Blocker-Unverträglichkeit waren jedoch nur niedrige Dosen längerfristig tolerabel (2,5 mg Bisoprolol/Tag). Daher wurde eine Katheterablation durchgeführt: elektroanatomisches Mapping des Sinusknotens, nach 14 Stromapplikationen im kranialen Anteil der Crista terminalis deutlicher Frequenzabfall und konsekutiv klinische Besserung (Belastungsfrequenz bei 25–50 W, 90–100/min).

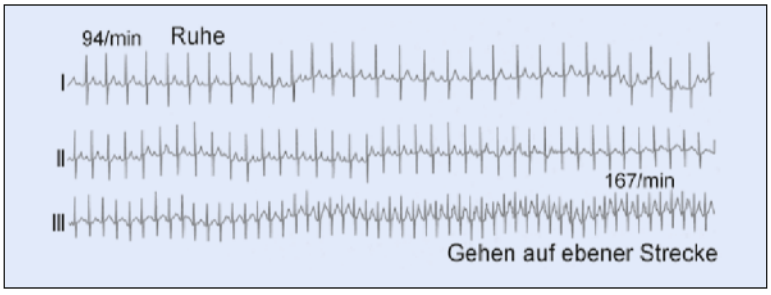
Leitlinie

Leitlinienempfehlung inadäquate Sinustachykardie (nach ACC/AHA/ESC 2003)

Die Behandlung der Inadäquaten Sinustachykardie erfolgt symptomorientiert; das Risiko einer Tachymyopathie erscheint beim unbehandelten Patienten eher klein zu sein. Obwohl keine randomisierten Untersuchungen auf diesem Gebiet existieren, sollte in aller Regel eine β-Blockertherapie als Behandlung der ersten Wahl zum Einsatz kommen. In Einzelfallbeschreibungen wird über einen positiven Effekt durch Kalziumantagonisten (Nicht-Dihydropyridintyp, z. B. Diltiazem oder Verapamil) berichtet. Die Sinusknotenmodifikation stellt eine wichtige therapeutische Alternative bei medikamentös-therapierefraktären Fällen dar.

Behandlung		Empfehlungsgrade	Evidenzgrad
Medikamentös	β-Blocker	I	C
	Verapamil, Diltiazem	IIa	C
Interventionell	Sinusknotenmodifikation, -elimination	IIb	C

◘ **Abb. 7.6.** EKG bei inadäquater Sinustachykardie einer 46-jährigen Patientin



Literatur

ACC/AHA/ESC (2003) Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. Eur Heart J 24:1857–1897

Bonhomme CE, Deger FT, Schultz J, Hsu SS (2004) Radiofrequency catheter ablation using non-contact mapping for inappropriate sinus tachycardia. J Interven Card Electrophys 10, 159–163

Brady PA, Low PA, Shen WK (2005) Inappropriate sinus tachycardia, postural orthostatic tachycardia syndrome, and overlapping syndroms. PACE 28:1112–1121

Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J et al. (2006) Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac ß adrenergic receptors. Heart Rhythm 3:1182–1186

Lee RJ, Kalman JM, Fitzpatrick AP et al. (1995) Radiofrequency catheter modification of the sinus node for »inappropriate« sinus tachycardia. Circulation 92:2919–2928

Lewalter T (2007) Vom Anfalls-EKG zur modernen Differenzialtherapie. Tachykarde Arrhythmien. Steinkopff, Darmstadt

Lin D, Garcia F, Jacobson J et al. (2007) Use of noncontact mapping and saline-cooled ablation catheter for sinus node modification in medically refractory inappropriate sinus tachycardia. PACE 30(2): 236–42

Man KC, Knight B, Tse HF et al. (2000) Radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia guided by activation mapping. J Am Coll Cardiol 35(2):451–7

Schulze V, Schüller PO, Steiner S et al. (2006) Ivabradin, eine neue Therapieoption bei der inadäquaten Sinustachykardie? Clin Res Cardiol 95: Suppl 7

Shen WK (2005) How to manage patients with inappropriate sinus tachycardia. Heart Rhythm 2/9:1015–1019

Still AM, Raatinkainen P, Ylitalo A et al. (2005) Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. Europace 7:104–112

7.2.2 Fokale atriale Tachykardie

Definition und klinische Präsentation

Wichtig

Fokale atriale Tachykardien sind durch eine geordnete zentrifugale atriale Aktivierung mit fokalem Ursprung gekennzeichnet (Saoudi 2001). Die Tachykardiefrequenz liegt meist zwischen 120 und 250/min.

Nicht-anhaltende atriale Tachykardien sind ein häufiges, meist asymptomatisches Phänomen, anhaltende fokale atriale Tachykardien werden dagegen nur bei ca. 10–15% der Patienten diagnostiziert, die wegen einer symptomatischen supraventrikulären Tachykardie einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen werden. Die Prognose von Patienten mit fokalen atrialen Tachykardien ist günstig, lediglich bei häufigen oder gar unaufhörlichen Tachykardien besteht die Gefahr einer Tachymyopathie. Fokale atriale Tachykardien treten im Erwachsenenalter auch ohne strukturelle Herzerkrankung auf; als Sonderform ist die Digitalis-induzierte atriale Tachykardie z. T. mit AV-Block zu nennen.

EKG-Bild, Tachykardielokalisation und Mechanismus

Typischerweise findet sich bei einer fokalen atrialen Tachykardie zwischen den P-Wellen eine **isoelektrische Linie**; über dieses Phänomen kann man die ektope atriale Tachykardie von den atrialen Makro-Reentrytachykardien unterscheiden (◘ Übersicht 7.2). Bei hohen atrialen Frequenzen und breiter P-Welle kann es allerdings zum Verlust der isoelektrischen Linie kommen und das Bild eines Vorhofflatterns vorgetäuscht werden. Umgekehrt kann es auch bei atrialen Makro-Reentrytachykardien (v. a. nach atrialer Inzision) im Oberflächen-EKG zum Auftreten einer isoelektrischen Linie kommen. Der fokale Charakter in Abgrenzung zu einer Makro-Reentrytachykardie ist letztlich nur in einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung möglich.

Übersicht 7.2. EKG-Kriterien einer ektopen atrialen Tachykardie

- Zwischen den P-Wellen ist in aller Regel eine isoelektrische Linie erkennbar (dies unterscheidet die atriale Tachykardie vom Vorhofflattern).
- Die P-Wellenmorphologie unterscheidet sich von der im Sinusrhythmus.
- Die P-Welle ist in aller Regel in der 2. Hälfte des Herzzyklus zu identifizieren.
- Das PR-Intervall hängt von der Tachkardiefrequenz des Vorhofes ab.
- Mögliche Mechanismen:
  - Automatiestörung (z. T. »incessant«, variable Zykluslänge: »warming-up« und »cooling down«
  - Getriggerte Aktivität
  - Mikro-Reentry (regelmäßige Zykluslänge, extrasystolischer Beginn und Ende)

Die Abschätzung des Ursprungsortes bei einer atrialen Tachykardie aufgrund des Anfalls-EKG spielt in der Planung und Beratung eines Patienten eine relevante Rolle. Bei einem mutmaßlich linksatrialen Ursprungsort ist von einer transseptal durchgeführten Untersuchung auszugehen mit spezifischen Aufklärungsinhalten. Die Identifikation einer P-Welle insbesondere der Beginn der P-Welle und Festlegung der Polarität in den einzelnen Ableitungen (+, –, biphasisch: +/–, –/+) erlaubt die Abschätzung des Tachykardieursprungsortes (◘ Abb. 7.7). Falls sich in der Brustwandableitung V1 eine negative oder +/- also eine biphasische P-Welle mit einem initial positiven Ausschlag fand lag eine 100%-ige Sensitivität für einen rechtsatrialen Ursprung vor. Eine positive oder –/+ Variante zeigte dagegen eine 100%-ige Sensitivität für einen linksatrialen Ursprung. Insgesamt war es möglich, mit dem von Kistler

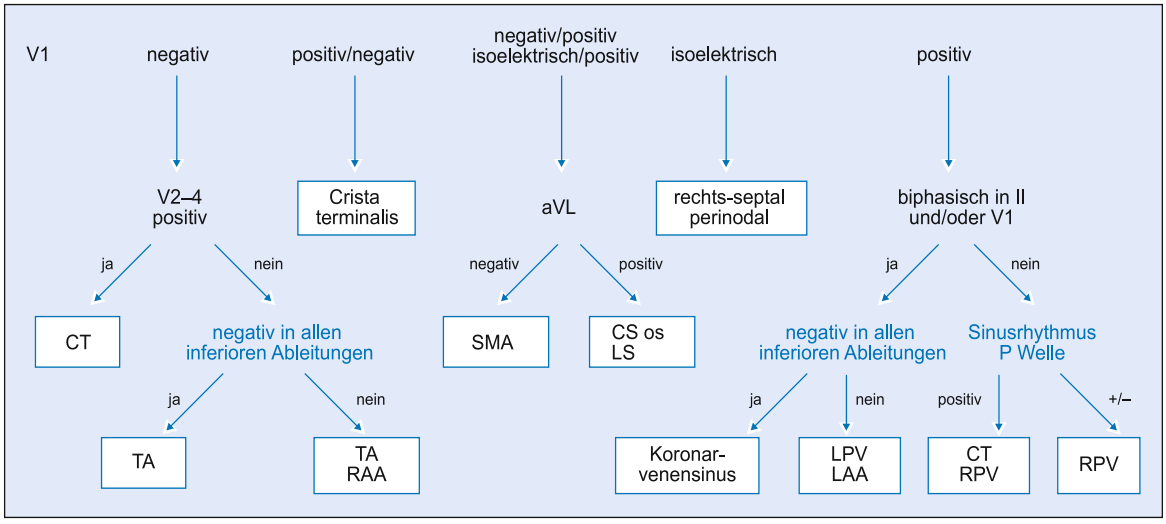


Abb. 7.7. Lokalisierungsalgorithmus zur ektopen atrialen Tachykardie. *CT* Crista terminalis, *TA* Trikuspidalklappenring, *LA* linker Vorhof, *RA* rechter Vorhof, *RAA* rechtes Vorhofohr, *LAA* linkes Vorhofohr, *SMA* Superiorer Mitralklappenring, *CS* Koronarvenensinus (*os* ostium), *LPV* linksseitige Pulmonalvene, *RPV* rechtsseitige Pulmonalvene. (Nach Kistler 2006)

erarbeiteten Algorithmus im Rahmen einer prospektiven Untersuchung den P-Wellenursprung in 93% korrekt zu identifizieren. In Abb. 7.8 ist das Ergebnis der Ursprungsbestimmung von 196 atrialen Tachykardien wiedergegeben: Dabei fanden sich die Mehrzahl im rechten Vorhof (73%), davon der überwiegende Anteil im Bereich der Crista terminalis, am Trikuspidalklappenring, im Bereich des AV-Knotens sowie im Ostium des Koronarvenensinus. 27% der atrialen Tachykardien lagen im linken Vorhof, dabei waren die Lungenvenenostien der dominierende Fokus.

Abb. 7.8. Schematische Darstellung der anatomischen Verteilung atrialer Tachykardien. *CT* Crista terminalis, *TA* Trikuspidalklappenring, *LA* linker Vorhof, *RA* rechter Vorhof, *RAA* rechtes Vorhofohr, *LAA* linkes Vorhofohr, *SMA* superiorer Mitralklappenring, *CS* Koronarvenensinus (*os* ostium), *LPV* linke Pulmonalvene, *RPV* rechte Pulmonalvene

Dokumentation und Abklärung (Übersicht 7.3)

Übersicht 7.3. Dokumentation und Abklärung einer atrialen Tachykardie

- Dokumentation
  - 12-Kanal-EKG im Sinusrhythmus
  - Anfalls-EKG
  - Belastungs-EKG
  - 24-h-Holter EKG
  - Ggf. Event-Rekorder
- Ausschluss bzw. Nachweis einer sekundären atrialen Tachykardie
  - Extrakardiale Ursachen
    - Hyperthyreose (TSH, T3/T4)
    - Sepsis, Fieber
    - Phäochromozytom
    - Hypoglykämie (Nüchternblutzucker)
    - Hypokaliämie (Labor)
    - Digitalisüberdosierung, dann mit nodaler Leitungsverzögerung oder AV-Block
  - Kardiale Ursachen
    - Myokarditis (Echokardiographie, Labor)
    - Herzinsuffizienz (Echokardiographie)

Therapie

Bei atrialer Tachykardie besteht primär die Empfehlung zur Durchführung einer ß-Blockertherapie oder Gabe von Kalziumantagonisten. In 2. Linie können entweder Klasse-IA- oder -IC-Medikamente sowie Klasse-III-Substanzen angewandt werden (AHA/ACC/ESC Guidelines 2003). Alternativ oder bei medikamentöser Therapierefraktärität kann ein

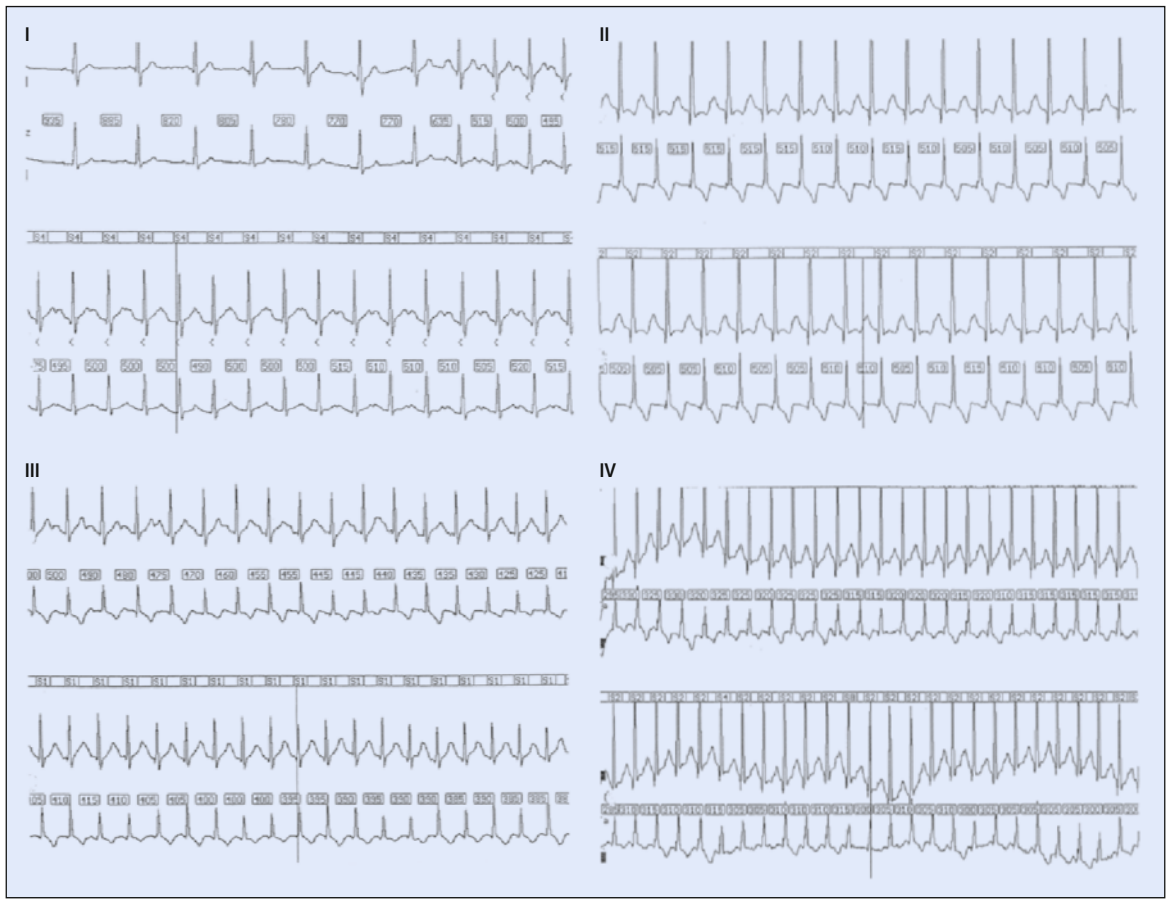


Abb. 7.9. Langzeit-EKG bei automatischer ektoper atrialer Tachykardie (Erklärung ▶ Text)

Leitlinie

Leitlinienempfehlung »Prophylaktische Behandlung der fokalen atrialen Tachykardie« (nach AHA/ACC/ESC Guidelines 2003)

	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Rekurrierende symptomatische atriale Tachykardie	Katheterablation	I	B
	β-Blocker, Kalziumantagonisten	I	C
	Disopyramid	IIa	C
	Flacainid, Propafenon	IIa	C
	Sotalol, Amiodaron	IIa	C
Asymptomatische oder symptomatische unaufhörliche atriale Tachykardie	Katheterablation	I	B
Asymptomatische und nicht-anhaltende atriale Tachykardie	Keine Therapie	I	C
	Katheterablation	III	C

intrakardiales Mapping mit Katheterablation durchgeführt werden: Die Analyse von insgesamt 514 Patienten, die einer Katheterablation einer atrialen Tachykardie unterzogen worden waren ergab eine Erfolgrate von 86% bei einer Rezidivquote von 8% (Hsieh u. Chen 2000, Kuck 2007). Komplikationen wurden mit einer Häufigkeit von 1–2% berichtet: Perikardtamponade, Läsionen im Bereich des N. phrenicus sowie Sinusknotendysfunktion. Bei AV-Knoten-nahen Tachykardien besteht prinzipiell die Gefahr des AV-Blocks, dies trifft besonders für die Form der fokalen junktionalen Tachykardien zu, deren Ursprungsort im Bereich des AV-Knotens bzw. His-Bündels liegt (»focal junctional tachycardia«, AHA/ACC/ESC Guidelines 2003).

Fallbeispiel automatische ektope atriale Tachykardie. Abb. 7.9 zeigt 4 konsekutive Langzeit-EKG-Zweikanalableitungen mit Angabe der Zykluslänge: Unter Ruhebedingungen ohne körperliche oder seelische Belastung sukzessiver Anstieg der Herzfrequenz von ca. 70/min (I) auf maximal 200/min bzw. Zykluslänge 300 m (IV). In Registrierung I zeigt sich der paroxysmale Charakter der Tachykardie sowie in der oberen Ableitung auch der deutliche Morphewechsel der Tachykardie-P-Welle im Vergleich zum Sinusrhythmus (Tachykardie-P mit höherer Amplitude und längerer Dauer). Atriale Tachykardie (erkennbar v. a. in Registrierung I) mit »warming-up« (progressive Zunahme der Vorhof- und bei der hier vorliegenden 1:1-Überleitung auch der Ventrikelfrequenz); damit Hinweis auf Automatiestörung und nicht auf ein Reentryphänomen (mit fixer Frequenz).

Literatur

ACC/AHA/ESC (2003) Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. Circulation 108:1871–1909

Hsieh MH, Chen SA (2002) Catheter ablation of focal AT. In: Zipes DP, Haissaguerre M (eds) Catheter ablation of arrhythmias. Futura Publishing, Armonk pp 185–204

Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM et al. (2006) P wave morphology in focal atrial tachycardia. J Am Coll Cardiol 48:1010–7

Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U et al. (2007) Leitlinien zur Katheterablation. Clin Res Cardiol 96:833–849

Saoudi N, Cosio F, Waldo A et al. (2001) A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. Eur Heart J 22:1162–1182

7.2.3 Vorhofflattern (»atriale Makro-Reentrytachykardie«)

Vorhofflattern bzw. atriale Makro-Reentrytachykardien werden unterschieden in isthmusabhängiges typisches Vorhofflattern und nicht-isthmusabhängige Tachykardien (linksatrial, Narben oder Atriotomie-assoziiert).

Nicht-isthmusabhängige atriale Makro-Reentrytachykardie (»atypisches Vorhofflattern«)

Diese Form atrialer Makro-Reentrytachykardien bezieht definitionsgemäß nicht den kavotrikuspidalen Isthmus in den Reentrykreis ein. Das Auftreten von atypischem Vorhofflattern ist oftmals an das Vorhandensein atrialer Narben gebunden, entweder nach Myokarditis oder als Folge herzchirurgischer Operationen (»inzisionales Vorhofflattern«) bzw. durchgeführter Ablationstherapie. Da diese Variante atrialer Reentrytachykardien nur schlecht auf eine medikamentöse Therapie reagiert, ist im symptomatischen Falle eine Katheterablation indiziert. Es ist für den Erfolg dieser Maßnahme entscheidend, den kritischen Bestandteil des Reentry zu identifizieren; dazu ist meist der Einsatz eines 3D-Mapping-Systems erforderlich.

Isthmus-abhängiges typisches Vorhofflattern

Elektrophysiologische Grundlage. Elektrophysiologische Grundlage des rechtsatrialen typischen Vorhofflatterns ist ein stabiles »Makro-Reentry«, dessen Ablauf von anatomischen und funktionellen Barrieren (u. a. der Anulus fibrosus der Trikuspidalklappe, die obere und untere Hohlvene, die Crista terminalis und die Eustachische Klappe) bestimmt wird (Abb. 7.10). Für die interventionelle Therapie entscheidend ist, dass typisches Vorhofflattern regelhaft durch ein Areal zwischen inferiorem Trikuspidalklappenring und Vena cava inferior bzw. Eustachischer Klappe, dem sog. **kavotrikuspidalen Isthmus** hindurchzieht (auch im Falle des sog. »lower loop reentry«, was eine Kreiserregung rund um den Eingang der unteren Hohlvene beschreibt). Hier besteht die Möglichkeit, mittels Katheterablation durch die Verbindung der vorbestehenden »physiologischen« Leitungsblockaden eine Unterbrechung dieser Kreiserregung zu erreichen. Wiewohl Vorhofflimmern und Vorhofflattern unterschiedliche Arrhythmien darstellen, sind spontane Übergänge häufig (Schumacher 1999).

Ein Übergang von Vorhofflimmern in Vorhofflattern kann darüber hinaus bei ca. 10–15% von Patienten mit Vorhofflimmern und einer antiarrhythmischen Medikation (u. a. Propafenon, Flecainid, Sotalol sowie Amiodaron) beobachtet werden (»sog. **medikamenteninduziertes Vorhofflattern**«). Als Mechanismus ist neben der Verhinderung von Vorhofflimmern im linken Vorhof über die klassischen Mechanismen der Antiarrhythmikawirkung wie Refraktärzeitverlängerung bzw. Herabsetzung der intraatrialen Leitungsgeschwindigkeit auch die Beeinflussung rechtsatrialer Strukturen von Bedeutung: So konnte bei einem Teil der Patienten mit induziertem Vorhofflimmern im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung durch die Gabe von Disopyramid i.v. eine funktionelle transversale Leitungsblockierung im lateralen rechten Vorhof mit

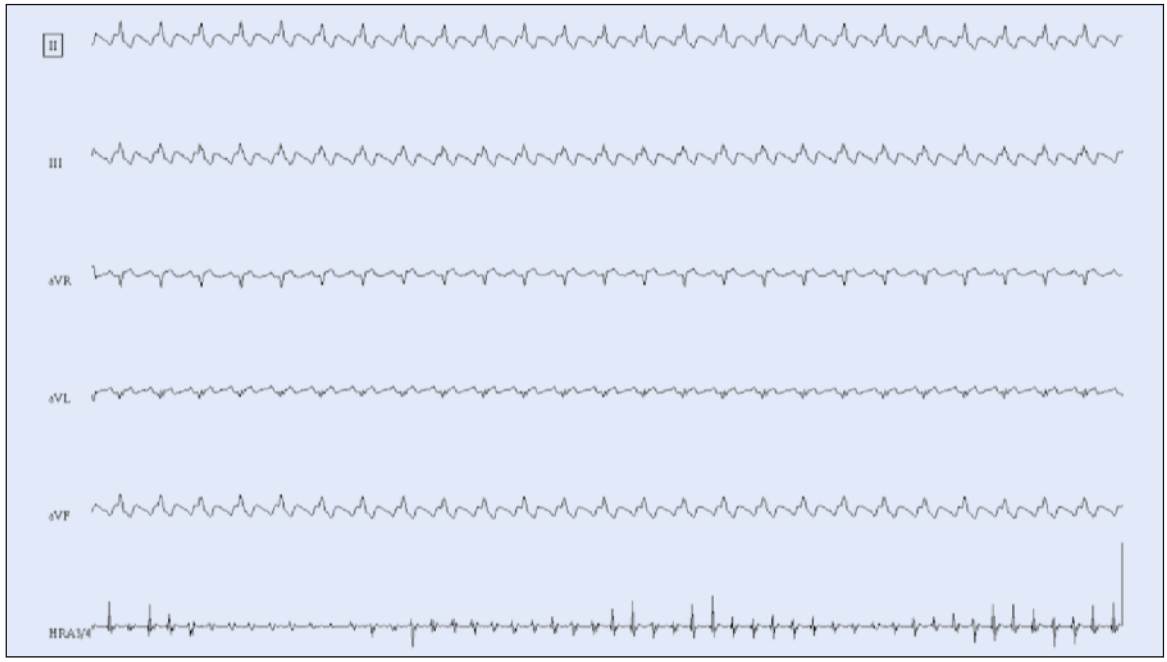


Abb. 7.10. EKG: typisches Vorhofflattern (»im Gegenuhrzeigersinn«). Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen (Herzfrequenz 142/min); 2:1-Leitung bei Vorhofflattern (Flatterfrequenz 284/min), negative Flatterwellen in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF). Oberflächen-EKG-Ableitungen II, III, aVR, aVL, aVF; intrakardiale Elektrogramme: *HRA* hoher rechter Vorhof

Konversion in Vorhofflattern beobachtet werden. Die Überprüfung der transversalen Erregungsleitung an der Crista terminalis im Sinusrhythmus vor und nach Gabe von Disopyramid zeigte eine hoch signifikante Abnahme der dorsoventralen und ventrodorsalen Leitungskapazität ohne relevante Beeinflussung der Leitungsverhältnisse im inferioren Isthmus und damit der Vorhofflatter-Kreiserregung (Schumacher 1999). Diese wie auch weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Induktion funktioneller Leitungsblockaden wie die transversale Leitung im Bereich der Crista terminalis oder auch in der Region des Sinus venosus eine wesentliche Rolle bei der medikamenteninduzierten Konversion von Vorhofflimmern in Vorhofflattern zukommt.

EKG-Bild. Typisches Vorhofflattern ist als atriale Makro-Reentrytachykardie durch eine regelmäßige tachykarde Vorhoferregung (Flatterwellen), typischerweise ohne dazwischen liegende isoelektrische Linie (darüber Abgrenzung zur atrialen Tachykardie) gekennzeichnet.

Typisches isthmusabhängiges Vorhofflattern

- Isthmusabhängiges Vorhofflattern mit Aktivierung des rechten Vorhofes und des Trikuspidalklappenrings im Gegenuhrzeigersinn (Blickrichtung von der RV-Spitze auf den Trikuspidalklappenring): negative Flatterwellen in den inferioren Ableitungen (II, III und aVF) sowie positive Flatterwellen in V1 (Abb. 7.11)

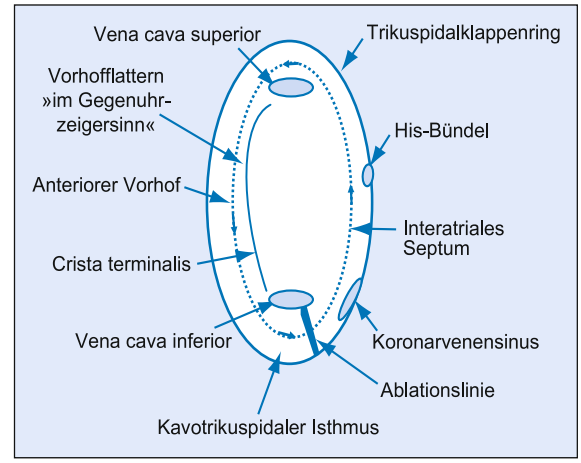


Abb. 7.11. Rechter Vorhof mit typischem Vorhofflattern »im Gegenuhrzeigersinn« und Ablationsläsion im kavotrikuspidalen Isthmus. Der rechte Vorhof ist gemeinsam mit seinen anatomischen Barrieren schematisch wiedergegeben. Die V. cava inferior mit der Eustachischen Klappe, der inferiore Trikuspidalklappenring sowie das Ostium des Koronarvenensinus begrenzen den kavotrikuspidalen Isthmus. Typisches Vorhofflattern »im Gegenuhrzeigersinn« verläuft vom Vorhofdach nach inferior entlang der anterioren Vorhofwand zum anterioren Isthmus und weiter nach septal sowie erneut nach superior zum Vorhofdach. Durch Applikation z. B. einer Ablationslinie vom inferoseptalen Trikuspidalklappenring zur V. cava inferior wie dargestellt oder alternativ zum Ostium des Koronarvenensinus und weiter zur V. cava inferior kann ein kavotrikuspidaler Leitungsblock induziert werden

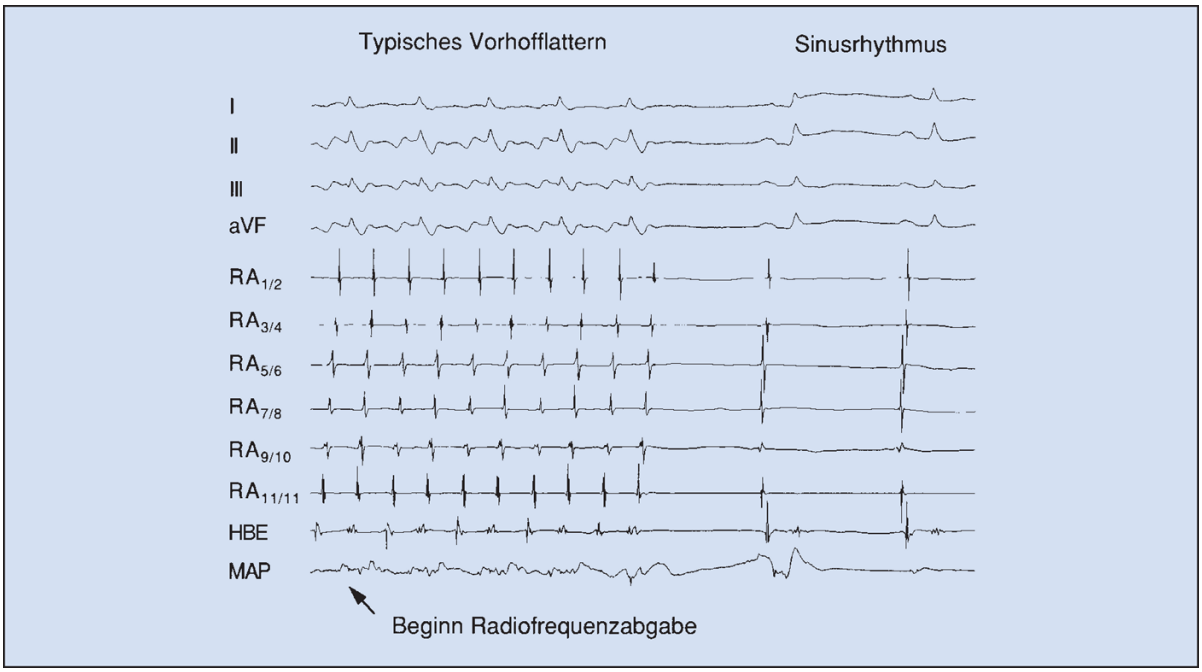


Abb. 7.12. Dargestellt ist die Anwendung einer Radiofrequenzablation bei einem Patienten mit typischem Vorhofflattern und einer Kammerfrequenz von 150 Schlägen/min. Neben 4 Extremitätenableitungen (I, II, III und aVF) sind die Elektrogramme des Ablationskatheters (*MAP*), eines Katheters am His-Bündel (*HBE*) sowie eines Katheters an der lateralen Wand des rechten Vorhofs (*RA*) wiedergegeben. Etwa 4 s nach Beginn der Radiofrequenzabgabe (*Pfeil*) terminiert das Vorhofflattern. Es folgt ein normofrequenter Sinusrhythmus

- Isthmusabhängiges Vorhofflattern mit Aktivierung des rechten Vorhofes und des Trikuspidalklappenrings im Uhrzeigersinn: positive Flatterwellen in den inferioren Ableitungen

- **Atypisches Vorhofflattern:** regelmäßige Flatterwellen, unterschiedliche P-Wellen-Morphologie möglich je nach anatomischem Ablauf der Kreiserregung; Ausschluss einer Isthmusabhängigkeit mittels invasiver elektrophysiologischer Untersuchung

Wichtig

In Einzelfällen, vor allem nach Atriotomie, hochgradig dilatierten Vorhöfen oder Zustand nach Vorhofflimmerablation, kann sich ein isthmusabhängiges Vorhofflattern auch mit atypischen P-Wellen-Vektoren präsentieren. Insbesondere nach Atriotomie oder korrigiertem kongenitalem Herzfehler kann es auch bei Vorhofflattern zu längeren isoelektrischen Segmenten im Anfalls-EKG kommen. Daher ist im Zweifel eine elektrophysiologische Untersuchung mit Überprüfung der Isthmusabhängigkeit indiziert.

Therapie. Das rechtsatriale typische Vorhofflattern weist eine Kreiserregung unter Beteiligung des rechtsatrialen kavotrikuspidalen Isthmus auf. Diese anatomische Besonderheit erlaubt mit einem relativ einfachen ablativen Eingriff die effektive Katheterablation dieser Tachykardie (Abb. 7.12). Auch im Falle des Medikamenten-induzierten Vorhofflatterns (meist durch Klasse-IC-Substanzen oder Amiodaron, die zur Behandlung von Vorhofflimmern gegeben worden waren) kann durch Ablation des induzierten Vorhofflatterns und Fortführung der antiarrhythmischen Medikation ein günstiger klinischer Verlauf erreicht werden (Huang 1998, Schumacher 1999, Nabar 2001, Reithmann 2000, Bielik 2003, Lewalter 2003). Prinzipiell sind alle Vorhofflatterformen mittels **Katheterablation** therapierbar, also auch atypische nicht-isthmusabhängige Formen. Der prozedurale Aufwand (ggf. transseptaler Zugang, elektroanatomisches Mapping) wie auch die Komplikationsgefahren und die Rezidivgefahr nach Ablation liegen hier jedoch höher als beim typischen rechtsatrialen Flattern (Lukac 2005, Magnin-Poull 2006).

Folgende Grundsätze der chronischen Therapie sollten beim typischen Vorhofflattern Anwendung finden: Bei fehlender Symptomatik wird ein vergleichbares Therapieverhalten wie bei Vorhofflimmern, also Frequenzkontrolle z. B. mittels β-Blockern oder Kalziumantagonisten, empfohlen; die Antikoagulationsindikation wird gehandhabt wie bei Vorhofflimmern. Bei rezidivierendem symptomatischem oder hämodynamisch wirksamem Vorhofflattern kann die Ablationstherapie (Linienführung siehe Abbildung unten) gegen eine medikamentöse Rezidivprophylaxe (wie bei Vorhofflimmern) abgewogen werden (AHA/ACC/

Leitlinie

Leitlinienempfehlung zur Dauertherapie des Vorhofflatterns (nach AHA/ACC/ESC Guidelines 2003; modifiziert, u. a. wurde der Einsatz der in Deutschland nicht handelsüblichen Medikamente Dofetilide und Procainamid nicht aufgeführt)

	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Erstmaliges, gut toleriertes Vorhofflattern	Kardioversion	I	B
	Katheterablation	IIa	B
Rekurrierendes, gut toleriertes Vorhofflattern	Katheterablation	I	B
	Amiodaron, Sotalol, Flecainid, Chinidin, Propafenon, Disopyramid	IIb	C
Schlecht toleriertes Vorhofflattern	Katheterablation	I	B
Vorhofflattern unter antiarrhythmischer Therapie bei Vorhofflimmern (v. a. Klasse IC, Amiodaron)	Katheterablation	I	B
	Medikationswechsel	IIa	C
Symptomatisches atypisches nicht-Isthmus-abhängiges Vorhofflattern	Katheterablation	IIa	B

ESC Guidelines 2006). Aufgrund der guten klinischen Ergebnisse der Ablationsbehandlung geht man in der klinische Praxis dazu über, nach dem ersten symptomatischen Vorhofflatterrezidiv keine antiarrhythmische Therapie mehr durchzuführen, sondern stellt dann in aller Regel die Indikation zur Katheterablation. Beim schlecht tolerierten Vorhofflattern sollte bereits nach der ersten Episode eine definitive also ablative Therapie erfolgen.

In einer aktuellen Studie, dem »LADIP Trial on Atrial Flutter« (da Costa et al. 2006) wurden diesbezüglich folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Prospektiver Vergleich der Wirksamkeit einer Vorhofflatterablation gegenüber einer Amiodaron-Therapie nach dem ersten symptomatischen Vorhofflatterrezidiv.
- Wie hoch ist die Rate von Vorhofflimmern im Verlauf unter einer dieser beiden Therapieformen?

Insgesamt 104 Patienten (mittleres Alter 78 Jahre) wurden auf die Katheterablation (Gruppe I) oder Amiodarontherapie (Gruppe II) randomisiert: Nach im Mittel 13 Monaten war es in Gruppe II bei 29,5% der Patienten zu einem Vorhofflatterrezidiv gekommen, in Gruppe I dagegen lediglich in 3,8%. Die Rate von Vorhofflimmern mit einer Dauer von mehr als 10 min war insgesamt hoch, jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Gruppe I: 25% AF, Gruppe II: 18% AF; p=0,3) Die Amiodaron-behandelte Gruppe wies insgesamt 5 Fälle mit Komplikationen auf (10%), darunter Sinusknotensyndrom (2), Hyperthyreose (1) sowie Hypothyreose (2). Obwohl diese Studie relativ klein ausgelegt war, stellt sie eine der wenigen überhaupt verfügbaren Untersuchungen dar, die prospektiv die Katheterablation gegen eine medikamentöse Behandlung bei Vorhofflattern vergleicht. Die niedrige Komplikationsrate und die geringe Rezidivquote der Katheterablation bestätigt und bekräftigt das bereits überwiegend praktizierte Verhalten, Vorhofflattern früh einer Katheterablation zuzuführen, um dem Patienten damit meist frustrane Versuche einer medikamentösen Behandlung zu ersparen. Der zweite Aspekt dieser Untersuchung ist ebenfalls von praktischer Bedeutung: Nach Katheterablation wie auch unter einer medikamentösen Therapie muss man in bis zu 25% der Fälle innerhalb von 13 Monaten mit dem Auftreten von Vorhofflimmern rechnen. Was bedeutet, dass man diese Patienten entsprechend aufklären und engmaschig nachverfolgen muss, insbesondere unter dem Aspekt der Notwendigkeit einer Antikoagulation. Die hier untersuchte Patientengruppe wies ein mittleres Alter von 78 Jahren auf, was sicherlich Anteil an dem hohen Auftreten von Vorhofflimmern hat; gerade aber diese Patientengruppe ist dann aufgrund des Alters bereits ein Risikokollektiv für das Auftreten einer Thromboembolie.

Literatur

ACC/AHA/ESC (2003) Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. Circulation 108:1871–1909

Bielik H, Yang A, Schwab JO et al. (2003) Klinische Ergebnisse der Katheterablation von Antiarrhythmika-induziertem Vorhofflattern bei Patienten mit rekurrierendem Vorhofflimmern. Herzschr Elektrophys 14:8–14

Da Costa A, Thévenin J, Roche F et al. (2006) Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) Trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. Circulation 114:1676–1681

Huang DT, Monohan KM, Zimetbaum P et al. (1998) Hybrid pharmacologic and ablative therapy: a novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 9:462–469

Lewalter T, Yang A, Schwab JO et al. (2003) Hybridtherapie des Vorhofflimmerns – eine neue therapeutische Alternative? Deutsches Ärzteblatt 100:2309–2315

Lukac P, Pedersen AK, Mortensen PT et al. (2005) Ablation of atrial tachycardia after surgery for congenital and acquired heart disease using an electroanatomic mapping system: which circuits to expect in which substrate? Heart Rhythm 2(1):64–72

Magnin-Poull I, De Chillou C, Miljoen H et al. (2005) Mechanisms of right atrial tachycardia occuring late after surgical closure of atrial septal defects. J Cardiovasc Electrophysiol 16(7):688–9

Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C et al. (2001) Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long-term outcome after right atrial isthmus ablation. Heart 85:424–429

Reithmann C, Hoffmann E, Spitzberger G et al. (2000) Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J 21:565–572

Saoudi N, Cosio F, Waldo A et al. (2001) A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. European Heart Journal 22: 1162–1182

Schumacher B, Jung W, Lewalter T et al. (1999) Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrythmic drugs for atrial fibrillation. Am J Cardiol 83:710–713

Schumacher B, Jung W, Schmidt H et al. (1999) Transverse conduction capabilities of the crista terminalis in patients with atrial flutter and atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 34:363–373

7.2.4 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist aufgrund seiner zunehmenden Häufigkeit, der assoziierten Schlaganfallgefährdung (ca. 25% aller ischämischer Schlaganfälle sind durch Vorhofflimmern bedingt), der hämodynamischen Folgen sowie der z. T. ausgeprägten Begleitsymptomatik eine besondere therapeutische Herausforderung. Die vorliegenden unterschiedlichen Klassifikationen des Vorhofflimmerns beziehen sich auf pathophysiologische, ätiologische und klinische Aspekte. Von praktischer Bedeutung und allgemein akzeptiert ist folgende Unterteilung (Fuster 2006, ACC/AHA/ESC Guidelines 2006):

- Paroxysmales Vorhofflimmern (selbstterminierend, meist kürzer als 7 Tage)
- Persistierendes Vorhofflimmern (terminiert nur nach medikamentöser oder elektrischer Kardioversion; meist länger als 7 Tage)
- Permanentes Vorhofflimmern (anhaltendes Vorhofflimmern, das entweder nicht mit Kardioversion beendet werden kann oder bei dem keine Kardioversion versucht wurde)

Cave: Vor der Einleitung einer spezifischen Behandlung muss nach einer kausalen oder zumindest begünstigenden kardialen wie extrakardialen Grunderkrankung gefahndet werden (z. B. Hyperthyreose, hypertensive Herzerkrankung). Vorhofflimmern ohne zugrunde liegende kardiale oder extrakardiale Erkrankung (»lone atrial fibrillation«) findet sich bei ca. 12–30% aller Patienten mit Vorhofflimmern.

Epidemiologie und Prävalenz

Die meisten Daten zur Prävalenz des Vorhofflimmerns beruhen auf Untersuchungen mit relativ kleinen sowie altersmäßig und ethnisch homogenen Populationen. Eine der wenigen Ausnahmen stellt die **ATRIA-Studie** (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) dar (Go 2001). Basis für diese Querschnittsuntersuchung war die Dokumentation eines US-amerikanischen Krankenversicherungsträgers. Von den nahezu 1,9 Millionen Mitgliedern im Bereich Nordkalifornien wurden Personen im Alter über 20 Jahren berücksichtigt, bei denen ambulant oder stationär diese Arrhythmie diagnostiziert worden bzw. mehr als einmal im Langzeit-EKG aufgefallen war. Außen vor gelassen wurde transient postoperativ aufgetretenes und durch eine Schilddrüsendysfunktion hervorgerufenes Vorhofflimmern. In 0,95% der Fälle lag nach diesen Kriterien ein Vorhofflimmern vor. Die Prävalenz war altersabhängig und statistisch signifikant höher bei Männern (1,1%) als bei Frauen (0,8%). Unter Berücksichtigung des demographischen Wandels mit einem ständig wachsenden Bevölkerungsanteil alter Menschen wurde von den Autoren der Studie eine Zunahme der Fallzahlen bis zum Jahr 2050 um etwa den Faktor 2,5 prognostiziert.

Eine aktuelle Auswertung der **»Framingham Heart Study«** fokussiert auf das Lebenszeitrisiko. Die Berechnung stützt sich auf eine Kohorte von 4726 Frauen und 3999 Männern, die zu Beginn des Beobachtungszeitraums (1968) mindestens 40 Jahre alt und frei von Vorhofflimmern gewesen war. Innerhalb der nächsten 31 Jahre (176.166 Personenjahre) war in 936 Fällen ein Vorhofflimmern aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Vorhofflimmern lag zwischen 23/26% bei den 40-Jährigen

und 22/23% bei den 80-jährigen Frauen/Männern. Das bedeutet, dass jenseits des 40. Lebensjahres statistisch gesehen etwa jeder Vierte bis Fünfte im Laufe seines weiteren Lebens Vorhofflimmern entwickeln wird. Das in jeder Alterstufe nahezu identische Lebenszeitrisiko lässt sich damit erklären, dass die stetige Verkürzung der verbleibenden Lebensspanne kompensiert wird durch das mit zunehmendem Alter steil ansteigende Arrhythmierisiko (Lloyd-Jones 2004).

Man muss jedoch davon ausgehen, dass die epidemiologischen Zahlen die Realität nicht korrekt widerspiegeln. Denn viele der Vorhofflimmerpatienten bleiben unerkannt, weil ihre Arrhythmieepisoden asymptomatisch verlaufen. Indizien dafür liefern Untersuchungen mit **Tele-EKG-Monitoring**. Auch wenn dadurch ebenfalls nur ein schmales Segment der echten Lebenszeit wiedergegeben wird, so lassen sich jedoch interessante Rückschlüsse ziehen. In der **PAFAC-Studie** (Prevention of Atrial Fibrillation After DC-Cardioversion) war die Effektivität von zwei Antiarrhythmika versus Plazebo zum Erhalt des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardionversion überprüft worden. Die Studienteilnehmer zeichneten mit einem EKG-Rekorder einmal täglich ihren Herzrhythmus auf und übermittelten die Werte per Telefon an einen Zentralcomputer. Bei der Auswerung der insgesamt 191.103 Tele-EKG zeigte sich, dass 70% der Vorhofflimmerrezidive stumm verlaufen waren (Fetsch 2004).

Wichtig

Das Fehlen von Symptomen ist bei Vorhofflimmern vor allem deswegen von klinischer Relevanz, weil damit das exzessiv erhöhte Schlaganfallrisiko verschleiert wird und die in der Regel erforderliche Prävention (Phenprocoumon, Warfarin oder eventuell ASS) unterbleibt.

Pathogenese und elektrophysiologische Charakteristika

Vorhofflimmern entwickelt sich in der Regel auf dem Boden einer – eventuell noch latenten – **kardiovaskulären Erkrankung**. Am stärksten erhöht gegenüber der Normalbevölkerung ist die Wahrscheinlichkeit bei Patienten/Patientinnen mit Herzklappendefekt (um das 1,8-/3,4-fache) und Herzinsuffizienz (um das 4,5-/5,9-fache). Als weitere unabhängige prädisponierende Faktoren kristallisierten sich in einer Auswertung der Framingham-Daten (n=4731/38 Jahre Nachbeobachtung) **Hypertonie** (1,5-/1,4-faches Risiko) und **Diabetes mellitus** (1,4-/1,6-faches Risiko) heraus (Benjamin 1994).

Den größten Stellenwert als Risikofaktor hat aufgrund ihrer hohen Prävalenz ohne Zweifel die Hypertonie. Sowohl in der US-amerikanischen ATRIA-Studie als auch im »Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation« und in der französischen ALFA-Studie (Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire) war Bluthochdruck die häufigste Begleiterkrankung (Nieuwlaat 2005; Lévy 1999). Dem entgegenstehen die Daten der »Framingham Heart Study« zur Berechnung des Lebenszeitrisikos für die Entwicklung von Vorhofflimmern. Dabei ergab sich nur eine schwache Korrelation zu den Blutdruckwerten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern betrug für normotone (<130/85 mmHg) 40-jährige Männer 27,4% und unterschied sich nur wenig gegenüber dem von hypertonen (≥160/100 mmHg) 40- oder 80-jährigen Männern mit 30,7% und 26,6%. Ein ähnlicher Trend ergab sich für die Frauen. Im Alter von 40 Jahren und Normotonie lag ihr Vorhofflimmerrisiko bei 18,6% versus 20,4% bzw. 24% im Alter von 40 bzw. 80 Jahren und Hypertonie (Lloyd 2004). Aufgelöst wird dieser scheinbare Widerspruch durch die Untersuchung einer italienischen Arbeitsgruppe, die eine Kohorte von 2482 Hypertoniepatienten über bis zu 16 Jahre nachverfolgt hat. Dabei ließ sich ein statistisch signifikanter und von anderen Faktoren unabhängiger Zusammenhang zwischen (hochdruckbedingter) Linksherzhypertrophie und Inzidenz von Vorhofflimmern nachweisen. Gleichermaßen eine Korrelation ergab sich zur Vergrößerung des linken Vorhofs – mit statistischer Signifikanz allerdings nur für die Persistenz der Arrhythmie (Verdecchia 2003).

Neben den dominierenden kardiovaskulären Grunderkrankungen gibt es auch Faktoren und Begleitumstände für die Entstehung von Vorhofflimmern, die nichts oder nur indirekt mit dem Herz-Kreislauf-System zu tun haben wie unter anderem

- Genetische Disposition (1,8-fach erhöhtes Risiko bei einem betroffenen Elternteil)
- Endokrine Stoffwechselstörungen (Schilddrüse, Glukoseverwertung)
- Chronischer Alkoholabusus
- Ausdauersport
- Psychosoziale Faktoren (Typ-A-Verhalten)
- Schlafapnoesyndrom

Auch transientes Vorhofflimmern kann nicht nur kardial getriggert (akuter Myokardinfarkt, Myokarditis, Interventionen), sondern auch durch exzessiven Alkoholgenuss (»Holiday-heart-Syndrom«), diagnostische Eingriffe wie beispielsweise Brochoskopie oder auch Pharmaka mit arrhythmogenem Potenzial induziert werden. Die Prävalenz des idiopathischen Vorhofflimmerns – im angloamerikanischen Sprachraum auch als »lone atrial fibrillation« bezeichnet – wird auf 15% geschätzt (Benjamin 1998). Allerdings ist nicht quantifizierbar, wie häufig sich dahinter doch eine – noch latente – kardiovaskuläre Ursache verbirgt.

Über die elektrophysiologischen Vorgänge beim Vorhofflimmern wurden über viele Jahre 2 gegensätzliche The-

orien vertreten: Garrey konnte 1924 Vorhofflimmern beenden, wenn er Teile des Vorhofs entfernte. Daraus folgerte er, dass eine kritische Myokardmasse für die Ausbreitung einer mutmaßlich kontinuierlichen Erregungsfront zwingend erforderlich ist. Andere Autoren dagegen, wie bereits 1895 Engelmann und später Scherf, favorisierten eine hochfrequente fokale Impulsbildung als entscheidendes pathogenetisches Moment. Moe entwickelte aufgrund theoretischer Überlegungen das Konzept der multiplen Kreiserregungswellen (»multiple wavelet reentry«) als elektrophysiologische Basis von Vorhofflimmern (Moe 1959). Mittels hochauflösender Registriertechnik gelang es Allessie und Mitarbeitern, diese Theorie der multiplen Kreiserregungen am Vorhofpräparat nachzuweisen. Ist es erst einmal zu Vorhofflimmern gekommen, setzen Prozesse wie das »elektrische Remodeling« ein, die eine Stabilisierung – oder klinisch gesprochen – eine Chronifizierung dieser Arrhythmie befördern (Wijfels 1995).

Die bis heute gewonnenen Kenntnisse auf dem Gebiet der Induktion des Vorhofflimmerns haben zu einer Annäherung der gegensätzlichen Positionen von Kreiserregung und fokaler Aktivität geführt: Haissaguerre und Mitarbeiter beschrieben die Induktion von Vorhofflimmern durch repetitive fokale atriale Salven mit Ursprung in einer oder mehreren Pulmonalvenen (Haissaguerre 1998). Diese als »fokales« Vorhofflimmern beschriebene Form ist oft – anders als ursprünglich vermutet – nicht eine Sonderform des Vorhofflimmerns mit einem kontinuierlich aktiven Fokus, sondern lediglich die Triggerarrhythmie für das Auftreten der bekannten multiplen Vorhofkreiserregungen.

Klinik und Diagnostik

Das klinische Bild bei Vorhofflimmern reicht von fehlender Symptomatik, über Beschwerden wie Palpitationen, Schwindel, eingeschränkte Belastbarkeit und thorakale Missempfindungen bis hin zu Dyspnoe bzw. manifester Herzinsuffizienz. Die Diagnose Vorhofflimmern wird in einem Anfalls-EKG (12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG oder Event-Recording; ◘ Abb. 7.13) beim Vorliegen von irregulären Vorhoferregungen mit einer Schlag-zu-Schlag wechselnden Zykluslänge der Ventrikeldepolarisation gestellt; hierbei sind Übergänge zu Vorhofflattern häufig. Bei Auftreten bzw. Nachweis von Vorhofflimmern ist die Suche nach einer zugrunde liegenden kardialen oder extrakardialen Ursache von besonderer Bedeutung. Die im Jahre 2006 erschienen Leitlinien der großen internationalen kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen das in ◘ Übersicht 7.4 dargestellte diagnostisches Vorgehen, wobei zwischen einer obligat erforderlichen und einer fakultativen zusätzlichen Diagnostik unterschieden wird (modifizierte Tabelle nach ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation).

Übersicht 7.4. Erforderliche Diagnostik (»minimim evaluation«)

- Anamnese und körperliche Untersuchung, um
  - Art und Ausprägung von Vorhofflimmer-assoziierten Symptomen zu definieren,
  - eine Bestimmung des Vorhofflimmertyps (erste Episode, paroxysmal, persistierend, permanent) durchzuführen,
  - die erste symptomatische Episode bzw. den erstmaligen Nachweis zu definieren,
  - das Verhalten gegenüber medikamentöser Therapie festzuhalten,
  - nach einer relevanten kardialen oder extrakardialen Erkrankung (z. B. Hyperthyreose, Alkoholabusus) zu suchen
- Registrierung eines 12-Kanal-EKG
  - Dokumentation des Vorhofflimmerns
  - LV-Hypertrophie?
  - P-Wellendauer, Morphologie der Vorhofflimmerwellen
  - Präexzitation?
  - Faszikelblock?
  - Infarktzeichen?
  - Abgrenzung zu anderen atrialen Arrhythmien
  - Bestimmung der Frequenz, QRS-Breite, QT-Intervall (z. B. Effekte einer antiarrhythmischen Medikation)
- Transthorakales Echokardiogramm
  - Klappenerkrankung?
  - Größe des rechten bzw. linken Vorhofes
  - Pulmonal-arterieller Druck
  - Linksventrikuläre Hypertrophie
  - Wenn möglich linksatriale Thrombenbildung? (niedrige Sensitivität im transthorakalen Ultraschall)
  - Zeichen einer perikardialen oder myokardialen Erkrankung?
  - Linksventrikuläre Pumpfunktion?
- Labordiagnostik
  - Schilddrüsenfunktion
  - Nieren- und Leberfunktion
  - Elektrolytstatus
  - Entzündungszeichen

▼

Zusatzdiagnostik (»additional testing«)

- 6-Minuten-Gehtest unter der Frage, ob die Frequenzkontrolle im Vorhofflimmern adäquat ist.
- Belastungs-EKG
  - Adäquate Frequenzkontrolle?
  - Zur Auslösung von belastungsinduziertem Vorhofflimmern
  - Myokardiale Ischämie) (z. B. vor Einleitung einer Klasse-IC-Medikation)
- Langzeit-EKG oder Event-Rekording
  - Nachweis von Vorhofflimmern
  - Überprüfung der Frequenzkontrolle
- Transösophageale Echokardiographie
  - Linksatrialer Thrombus?
  - Vor Kardioversion zum Ausschluss einer intrakardialen Thrombusbildung
- Elektrophysiologische Untersuchung
  - zum Nachweis oder Ausschluss einer Vorhofflimmer-induzierenden Tachykardie wie Vorhofflattern oder andere paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
  - zur Durchführung einer Vorhofflimmerablation
- Röntgen-Thorax zur Erfassung pulmonal-parenchymatöser oder pulmonal-vaskulärer Prozesse

Abb. 7.13. EKG bei Vorhofflimmern

Prävention einer Vorhofflimmer-assoziierten Thrombembolie

Als klassische **Risikofaktoren**, die in Kombination mit paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden sind, gelten stattgehabter Schlaganfall (einschließlich TIA), Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (Hart 1999). Weitere Faktoren, die in epidemiologischen Studien bei höherer Variabilität mit einem Schlaganfallrisiko assoziiert waren, sind weibliches Geschlecht, systolischer Blutdruck >160 mmHg und eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Tab. 7.1). Darunter ist der stattgehabte Schlaganfall der stärkste unabhängige Prädiktor. Die Echokardiographie hat einen hohen Stellenwert zur Diagnose einer strukturellen Herzerkrankung als Ursache des Vorhofflimmerns (z. B. Mitralklappenvitium oder hypertrophe Kardiomyopathie) und kann möglicherweise nützliche Informationen zur Risikostratifikation liefern. Allerdings sind echokardiographische Parameter wie Größe des linken Vorhofes und endokardiale Abnormalitäten weniger konsistent mit einem erhöhten Thrombembolierisiko vergesellschaftet, so dass in den aktuellen Leitlinien echokardiographische Parameter als Entscheidungshilfen für die orale Antikoagulation nur ein geringer Stellenwert zukommt.

Tab. 7.1. Risikofaktoren für das Erleiden eines ischämischen Schlaganfalls und einer systemischen Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Diese Daten wurden aus der Analyse von 5 nicht-behandelten Kontrollgruppen von Primärpräventionsstudien abgeleitet. Als Gesamtgruppe weisen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ein ca. 6-fach erhöhtes relatives Risiko gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus für das Erleiden einer Thromboembolie auf

Risikofaktor	Relatives Risiko
Zustand nach Schlaganfall oder transitorisch-ischämische Attacke	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Arterielle Hypertonie	1,6
Herzinsuffizienz	1,4
Fortgeschrittenes Lebensalter	1,4

Tab. 7.2. Schlaganfallrisiko bei Patienten mit nicht-valvulärem, nicht-antikoaguliertem Vorhofflimmern gemäß dem $CHADS_2$-Index

$CHADS_2$-Risikofaktoren	Erklärung	Punkte
Herzinsuffizienz	C = »cardiac failure«	1
Arterielle Hypertonie	H = »hypertension«	1
Alter >75 Jahre	A = »age«	1
Diabetes mellitus	D = Diabetes mellitus	1
Zustand nach Schlaganfall oder transitorisch-ischämischer Attacke	S = »stroke«	2
Patienten (n=1733)	**Adjustierte Schlaganfallrate* (%/Jahre) (95% KI)**	**$CHADS_2$ Punktestand**
120	1,9 (1,2–3,0)	0
463	2,8 (2,0–3,8)	1
523	4,0 (3,1–5,1)	2
337	5,9 (4,6–7,3)	3
220	8,5 (6,3–11,1)	4
65	12,5 (8,2–17,5)	5
5	18,5 (10,5–27,4)	6

* Die jährliche Schlaganfallrate wurde aus multivariaten Analysen abgeleitet, die von keinem Einsatz von Azetylsalizylsäure ausgingen

$CHADS_2$-Score. Unter den verschiedenen Schemata zur Risikostratifikation sei hier besonders der $CHADS_2$-Score (»cardiac failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke« [zweifach]) erwähnt (Tab. 7.2). Dieser beinhaltet Elemente verschiedener Schemata und basiert auf einem Punktesystem, wobei 2 Punkte für einen stattgehabten Insult bzw. TIA und jeweils 1 Punkt für Alter >75 Jahre, arteriellen Hypertonus, Diabetes oder Herzinsuffizienz vergeben werden (Gage 2001, van Walraven 2003). Dieser Score wurde an 1733 Patienten mit nicht Herzklappenerkrankung-assoziiertem Vorhofflimmern im Alter zwischen 65 und 95 Jahren evaluiert. Kontrovers wird bei allen publizierten Schemata insbesondere die Notwendigkeit der Antikoagulation bei Patienten mit intermediärem Risiko (Schlaganfallrisiko 3–5% pro Jahr) diskutiert. Die aktuellen Empfehlungen beinhalten eine individualisierte Indikation zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit intermediärem Risiko in Abwägung der Blutungsrisiken sowie des Patientenwunsches (Tab. 7.3).

In einer Metaanalyse unter Einschluss der 6 zwischen 1989 und 1993 publizierten Studien zur Primär- und Sekundärprävention von Thrombembolien zeigte sich eine Risikoreduktion für das Erleiden eines Schlaganfalles (ischämisch und haemorrhagisch) von 61% (95% KI, 47–71%) im Vergleich zu Plazebo (Hart 1999). In allen Studien wurden Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko ausgeschlossen. Patientenalter und Intensität der Antikoagulation sind die stärksten Prädiktoren für das Auftreten einer schweren Blutung. Patienten mit einem Alter >69 Jahren wurden in den vorliegenden Studien besonders sorgfältig ausgewählt und

Tab. 7.3. Risikoadaptierte antithrombotische Therapie bei Patienten

Risikofaktor	Empfohlene Behandlung
Kein Risikofaktor	Aspirin, 80–325 mg/Tag
1 moderater Risikofaktor	Aspirin, 80–325 mg/Tag oder Warfarin (INR 2,0–3,0; Ziel 2,5)
Jeder Hochrisikofaktor oder >1 moderater Risikofaktor	Warfarin (INR 2,0–3,0; Ziel 2,5)

Weniger validierter oder schwächerer Risikofaktor: weibliches Geschlecht, Alter 65–74 Jahre, kronare Herzerkrankung, Thyreotoxikose
Moderater Risikofaktor: Alter 75 Jahre, Hypertonie, Herzinsuffizienz, LV-EF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) ≤35%, Diabetes mellitus
Hochrisikofaktor: Zustand nach Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke oder Embolie, Mitralstenose, Herzinsuffizienz, künstliche Herzklappe. Bei künstlicher Herzklappe liegt die Ziel-INR >2,5.

	ARISTOTLE[1]	ROCKET-AF[2]	RE-LY[3]	BOREALIS-AF[4]
Medikament vs. Warfarin	Apixaban 5 mg (zweimal tgl.)	Rivaroxaban 20 mg tgl.	Dabigatran 110 mg or 150 mg zeimal tgl.	Idrabiotaparinux 3 mg s.c. einmal wöchentlich (7 Wochen), anschl. korr. für Alter und Nierenfunktion
Design	doppelt-blind, Phase III, nicht-Unterlegenheit	»double-dummy«, Phase III, nicht-Unterlegenheit	unverblindet, Phase III, nicht-Unterlegenheit	doppelt-blind, Phase III, nicht-Unterlegenheit
Patienten mit AF	15,000 (angestrebt)	14,000 (CHADS2 ≥ 2) (angestrebt)	18,113	9,600 (CHADS2 ≥ 2)
Endpunkt	Schlaganfall oder systemische Emobolie	Komb. Endpunkt aus klinisch relevanter Blutung, Schlaganfall oder anderweitige systemische Embolie	Schlaganfall und systemische Embolie	Komb. Endpunkt aus Schlaganfall und systemische Embolie Sicherheitsendpunkt: klinisch relevante Blutung
Resultate (erwartet)	November 2010	Juni 2010	Publiziert 8/2009	März 2011

Als Klinische Studien registriert unter http://clinicaltrials.gov: (1) NCT00412984; (2) NCT00403767; (3) NCT00262600; (4) NCT00580216

AF=Vorhofflimmern

Abb. 7.14a. Studien Neuer Antithrombotika bei Vorhofflimmern

nachverfolgt. Es ist unklar, ob die niedrige Rate an schweren Hämorrhagien auch in der klinischen Praxis bei Patienten in einem Alter >75 Jahren einer weniger eng kontrollierten Antikoagulation gelten.

Wichtig

Besonders bei älteren Patienten ist es das wichtigste Ziel, die niedrigste, zur Thrombembolieprophylaxe adäquate Intensität der oralen Antikoagulation zu identifizieren. Der beste Schutz vor einem ischämischen Insult wird für den INR-Bereich zwischen 2 und 3 angenommen (Fang 2004).

Basierend auf der Extrapolation des jährlichen Schlaganfallrisikos kann die Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne mechanischen Klappenersatz bis zu einer Woche ohne Heparinsubstitution pausiert werden, um einen chirurgischen oder diagnostischen Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko durchzuführen. Bei Hochrisikopatienten (insbesondere nach stattgehabtem zerebralem Insult, TIA oder systemischer Embolie), oder wenn eine Reihe von konsekutiven Prozeduren eine längere Unterbrechung der oralen Antikoagulation erfordern, sollte unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin verabreicht werden.

In den kommenden Jahren werden mehrere neue antithrombotische Substanzen versuchen eine Zulassung zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern zu erhalten. Neben dem Apixaban, Rivaroxaban und Idrabiotaparinux ist es v.a. das Dabigatran, das durch die RE-LY-Studie eindrucksvoll auf seine Nicht-Unterlegenheit gegenüber den oralen Vitamin-K-Antagonisten im Bereich der Thromboembolie bei gleichzeitiger Dosis-abhängiger identischer oder geringerer Blutungsneigung hinweisen konnte (Connolly 2009; Abb. 7.14a). Dabigatran ist ein oraler, direkter Thrombin-Inhibitor und hemmt freies und thrombusgebundenes Thrombin. Bisher sind keine Interaktion mit Nahrungsmitteln oder Metabolisierung via CYP450 bzw. keine Enzyminduktion/-Hemmung berichtet; ein Antikoagulations-/Thrombozyten-Monitoring ist nicht erforderlich. In der RE-LY Studie wurden Patienten mit Vorhofflimmern und mind. 1 Risikofaktor für das Erleiden einer Thromboembolie auf Warfarin (open-label), Dabigatran 110 mg p.o. zeimaltäglich sowie Dabigatran 150 mg p.o. zweimaltäglich (geblindet) randomisiert. Als primärer Studienendpunkt waren das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie gewählt worden. Diese Ereignisse traten nach einer mittleren Nachsorge von 2 Jahren in 1,69%/Jahr der Patienten unter Warfarin, in 1,53%/Jahr unter 110 mg Dabigatran ($p<0.001$ für Nicht-Unterlegenheit) und in 1,11%/Jahr unter 150 mg Dabigatran ($p<0.001$ für Überlegenheit) auf. Die Rate größerer Blutungsereignisse betrug unter Warfarin 3,36%/Jahr, unter Dabigatran 110 mg 2,71% ($p=0.003$) und 3.11%/Jahr unter Dabigatran 150 mg ($p=0.31$). Darüberhinaus lag die Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen wie auch die Gesamtmortalität unter beiden Dabigatran-Dosen niedriger als unter Warfarin (Connolly 2009). Mit diesen Daten

hat Dabigatran an 18113 Patienten ein biologisches Profil nachgewiesen, um mitttelfristig die oralen Vitamin-K-Antagonisten abzulösen. Es ist davon auszugehen, dass eine Entscheidung über eine Zulassung im Bereich Vorhofflimmern in den Jahren 2010 oder 2011 vorliegen wird.

Therapie

Bei der Therapie des Vorhofflimmerns unterscheidet man 2 unterschiedliche Behandlungsstrategien:

- Die sog. **Frequenzkontrolle** mit Regulierung der Kammerfrequenz bei Fortbestehen des Vorhofflimmerns (ohne Versuch der Kardioversion oder der Rezidivprophylaxe)
- Die sog. **Rhythmuskontrolle** als die Anwendung Sinusrhythmus-herstellender oder -erhaltender Maßnahmen bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern

Die Entscheidung, welcher Strategie gefolgt wird, muss bei jedem Patienten individuell getroffen werden und basiert im Wesentlichen auf 2 Determinanten: Zum einen auf der Wahrscheinlichkeit, den Sinusrhythmus, z. B. nach Kardioversion, zumindest mittelfristig stabilisieren zu können, und zum anderen auf der Schwere der Symptomatik bzw. der hämodynamischen Beeinträchtigung. Insbesondere die Wahrscheinlichkeit, Sinusrhythmus zu erhalten, ist keine klar definierbare Größe, sondern die Integration zahlreicher Parameter, wie u. a. die Länge der Vorhofflimmeranamnese, die Geschwindigkeit der Zunahme an Vorhofflimmern (Länge und/oder Episodenzahl), Art und Schwere der kardialen Grunderkrankung, das Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung, Anzahl bislang ineffizienter Antiarrhythmika, die Häufigkeit von Kardioversionen, das Patientenalter sowie elektrokardiographische (u. a. Breite und Morphologie der P-Welle) und echokardiographische Parameter (u. a. Vorhofgröße, Flussgeschwindigkeit im linksatrialen Vorhofohr).

Wichtig

Da in keiner vergleichenden Studie (Rhythmus- versus Frequenzkontrolle; u. a. AFFIRM 2004) – ein wesentlicher Vorteil, insbesondere ein Überlebensvorteil, von Sinusrhythmus-erhaltend behandelten Patienten nachweisbar war, empfehlen wir, Patienten mit keiner oder nur geringer Symptomatik ohne hämodynamische Beeinträchtigung durch das Vorhofflimmern oder Patienten mit nur geringer Wahrscheinlichkeit eines Sinusrhythmuserhalt vorzugsweise einer reinen »Frequenzkontrolle« zuzuführen. Eine »Rhythmuskontrolle«, d. h. Kardioversion oder Sinusrhythmus-erhaltende Therapie, sollte u. E. immer dann angestrebt werden, wenn eine deutliche, den Patienten belastende Vorhofflimmer-korrelierte Symptomatik oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen zumindest mittelfristigen Sinusrhythmuserhalt vorliegen.

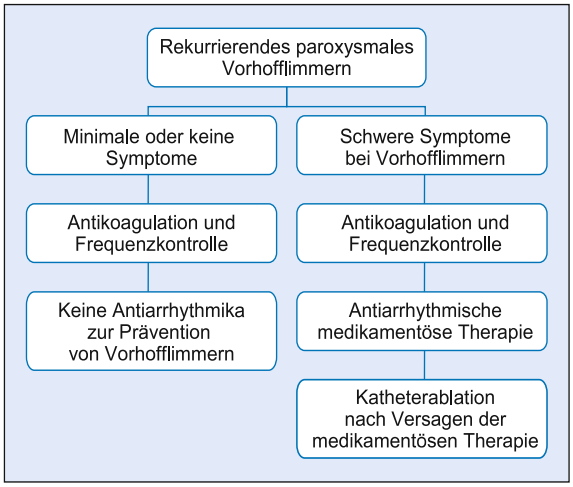


Abb. 7.14b. Strategiewahl bei rekurrierendem paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Entscheidung zwischen einer Frequenzkontrolle mit Normalisierung der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern und dem Versuch einer Sinusrhythmus-erhaltenden Therapie (»Rhythmuskontrolle«) wird ganz maßgeblich durch das Vorliegen von Vorhofflimmer-assoziierten Symptomen beeinflusst

Eine diesbezüglich »richtige« Entscheidung kann nur auf individueller Basis getroffen werden. Hervorzuheben ist, dass bei beiden Therapiestrategien die Durchführung einer adäquaten Antikoagulation, meist mit Vitamin-K-Antagonisten, von entscheidender Bedeutung ist.

Die wichtigsten Ergebnisse der randomisierten Studien zum Vergleich von Frequenz- versus Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern sind in Tab. 7.4 dargestellt. Das empfohlene Vorgehen zur Strategiewahl ist in Abb. 7.14b und Abb. 7.15 dargestellt.

Roy und Mitarbeiter veröffentlichten kürzlich die Daten der prospektiven Studie AF-CHF (Roy et al. 2008), die von daher noch nicht in den aktuellen Leitlinienempfehlungen berücksichtigt worden sind: AF-CHF schloss Vorhofflimmer-Patienten ein, die eine LV-EF von ≤35% und Symptome einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II–IV aufwiesen. Asymptomatische Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn Sie bereits wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert worden waren oder aber eine LVEF<25% aufwiesen. 1376 Patienten wurden zwischen Mai 2001 und Juni 2005 auf eine Rhythmus- oder Frequenzkontroll-Strategie randomisiert und mindestens 2 Jahre nachgesorgt. Die Intention-to-treat-Analyse ergab beim primären Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Mortalität der Rhythmuskontrolle 26,7% versus Frequenzkontrolle 25,2%; HR 1,058, p=0,59). Im Bereich der sekundären Endpunkte ergab sich eine höhere Rehospitalisierungsrate in der Rhythmuskontrollgruppe, im Wesentlichen wegen Vorhofflimmern oder Bradykardie. Das Besondere von AF-CHF-Untersuchung liegt darin, dass es sich um die erste große multizentrische, prospektiv

Tab. 7.4. Die wichtigsten Ergebnisse der randomisierten Studien zum Vergleich von Frequenz- versus Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern (VHF). *kA* keine Angabe, *SA* Standardabweichung

Studie	Patienten (n)	Dauer des Vorhofflimmerns	Nachverfolgung (Jahre)	Mittleres Alter (Jahre ± SA)	Patienten im Sinusrhythmus[a]	Klinische Ereignisse				
						Schlaganfall/Embolie		Tod		
						Frequenz	Rhythmus	Frequenz	Rhythmus
AFFIRM	4060	[b]/kA	3,5	70±9	35% vs. 63% (nach 5 Jahren)	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE	522	1–399 Tage	2,3	68±9	10% vs. 39% (nach 2,3 Jahren)	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF	252	7–360 Tage	1	61±10	10% vs.56% (nach 1 Jahren)	0/123	2/127	2/125	2/127
STAF	200	6±3 Monate	1,6	66±8	11% vs. 26% (nach 2 Jahren)	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFE	205	7–730 Tage	1,7	61±11	kA vs. 64%	1/101	3/104	1/101	3/104

[a] Vergleich zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle

[b] Circa ein Drittel der Patienten mit erster Episode von VHF eingeschlossen

AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-Up investigation of Rhythm Management (Wyse et al. 2002), *HOT CAFE* How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (Opolski et al. 2004), PIAF: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (Hohnloser et al. 2000), *RACE*: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (van Gelder et al. 2002), *STAF*: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (Carlsson et al. 2003)

randomisierte Studie bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern handelt. Ein Patientenkollektiv, das unter hämodynamischen Gesichtspunkten besonders sensibel auf das Auftreten von Vorhofflimmern reagiert, zum anderen aber auch aufgrund des hohen atrialen Substratfaktors, der die Persistenz des Vorhofflimmerns begünstigt, besonders schwierig und aufwändig im Sinusrhythmus zu halten ist.

Die Kernaussage der Studie, dass die Strategie »Rhythmuskontrolle« gegenüber einer Frequenzkontrolle zu keiner Verbesserung der kardiovaskulären bedingten Sterblichkeit (primärer Endpunkt), aber auch nicht zu einer signifikanten günstigen Beeinflussung anderer kardiovaskulärer Ergebnisse wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder auch Gesamtsterblichkeit führt, ist von klinischer Bedeutung. Man könnte daraus einen therapeutischen »Nihilismus« bei dieser Patientengruppe ableiten, zumal Patienten unter einer Rhythmus-kontrollierenden Therapie eine höhere Rate an Krankenhausaufenthalten und Kardioversionen aufweisen. Kritisch betrachtet kommt die Frage nach dem Sinn und Nutzen dieses höheren Therapieaufwandes im Rahmen der Rhythmuskontrolle auf. Hier ist eine kritische Betrachtung angebracht: Leider erfährt der Leser nichts darüber, wie viele Patienten aus der Gesamtheit möglicher Kandidaten, die die wesentlichen Einschlusskriterien erfüllten, nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Nur ein lückenloses »Screening-log-Buch« über alle in einem definierten Zeitraum in einer Institution behandelten geeigneten Patienten könnte eine solide Basis sein, um den klinisch-praktischen Stellenwert der Untersuchung tatsächlich zu bewerten. Es ist davon auszugehen, dass wie in den vorausgegangenen Studien im Bereich des Strategievergleichs Rhythmus- versus Frequenzkontrolle vornehmlich Patienten eingeschlossen wurden, bei denen man aufgrund der klinischen Präsentation davon ausgehen konnte, dass sie in der Lage sein werden, beide Strategiemöglichkeiten zu tolerieren. Dies sei an einem Beispiel illustriert: Der Patient mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern, der entweder eine deutliche und für ihn störende mit dem Vorhofflimmern korrelierte Symptomatik oder gar hämodynamische Beeinträchtigung mit kardialer Dekompensation aufwies, wird mutmaßlich nicht in diese Studie eingeschlossen worden sein, auch wenn er die formalen Einschlusskriterien erfüllte. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass man nicht dazu übergehen sollte, symptomatischen oder hämodynamisch beeinträchtigten Patienten eine Rhythmuskontrolle vorzuenthalten, unter dem Hinweis auf einen fehlenden günstigen Effekt auf ihre kardiovaskuläre Mortalität.

Eine weitere wichtige Einschränkung in der Bedeutung des Studienergebnisses für die untersuchte Fragestellung ist, dass lediglich ca. 60% der Patienten im Rahmen der Rhythmuskontrolle einen Sinusrhythmus innerhalb der 12-monatigen Nachsorge aufwiesen. Die Patienten mit

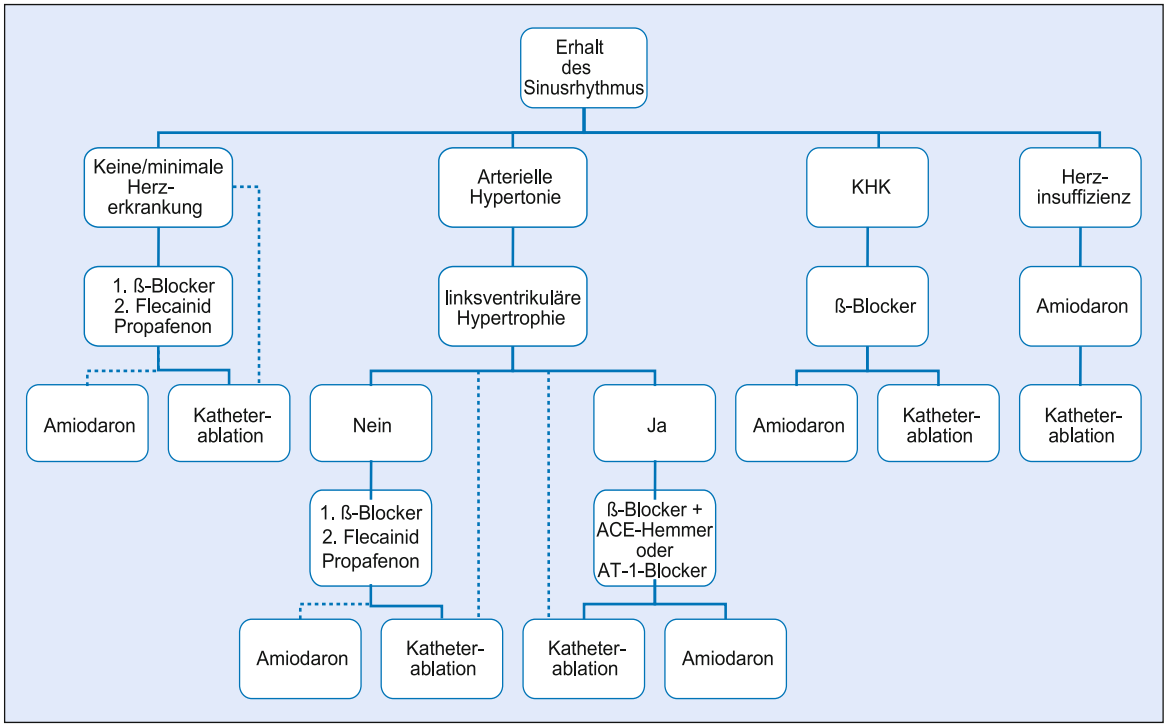


Abb. 7.15. Sinusrhythmuserhalt bei paroxysmalem Vorhofflimmern. Das hier abgebildete Schema stellt eine Modifikation gegenüber dem originalen Vorschlag der ACC/AHA/ESC-Leitlinie dar. In der Modifikation kommen vor allem 2 Aspekte zum Ausdruck: Zum einen wurde die β-Blockerbehandlung als initiale Therapiestufe namentlich aufgeführt; demgegenüber wurde Sotalol durch den β-Blocker ersetzt, da der Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit des Sotalols gegenüber einem reinen β-Blocker nicht vorliegt, die Gefahr der Proarrhythmie allerdings steigt. Des Weiteren sind wir der Meinung, dass bei ausgesuchten Patienten die Katheterablation auch als Therapie der ersten Wahl, also auch vor der Behandlung mit z. B. Klasse-IC-Antiarrhythmika anbietbar ist (gepunktete Linie; hierbei spielt v. a. der Patientenwunsch eine besondere Rolle: z. B. die Möglichkeit einer kurativen Therapie bei jüngeren kardial-strukturell gesunden Patienten gegenüber der Durchführung einer meist dauerhaften antiarrhythmischen Therapie). Gerade auch bei diesen Patienten (ohne strukturelle Herzerkrankung oder aber behandelte arterielle Hypertonie ohne Zeichen einer hypertensiven Herzerkrankung) sehen wir in der Abwägung einer Dauertherapie mit Amiodaron versus einer Katheterablation nach ineffektiver β-Blocker und Klasse-IC-Therapie eine Bevorzugung der Katheterablation, was zur Abschwächung der Empfehlung zur Amiodarontherapie (gepunktete Linie) geführt hat

einer alleinigen Frequenzkontrolle hatten immerhin auch eine Rate von ca. 20% von Patienten im Sinusrhythmus. Wir sind also weit davon entfernt, für die biologisch-pathophysiologische Fragestellung eines Gruppenvergleichs von Patienten im Sinusrhythmus versus Patienten im Vorhofflimmern eine Antwort zu erhalten. Dies ist nicht der Studie oder deren Mitarbeitern anzulasten, sondern dokumentiert eher, wie unbefriedigend und unzureichend unsere Sinusrhythmus erhaltenden Maßnahmen sind. Sollten wir zukünftig einmal in der Lage sein, mit medikamentösen oder auch ablativen Interventionen eine Sinusrhythmusstabilität von mehr als 90% sicherzustellen, wird man diese Untersuchung erneut durchführen müssen.

Diese Einschätzung wird von Daten unterstützt, die im Rahmen katheterablativer Untersuchungen erhoben worden sind: So konnten Hsu et al. (2004) zeigen, dass sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Belastbarkeit signifikant besserte, wenn es gelang, mittels linksatrialer Katheterablation einen anhaltenden Sinusrhythmus herzustellen. Eine derartige Verbesserung der Ejektionsfraktion müsste sich im mittel- bis langfristigen Verlauf auch auf die Mortalität auswirken, zumal die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der stärkste Marker für eine prognostische Belastung ist. Führt eine medikamentös herbeigeführte Rhythmuskontrolle deswegen zu keinem nachweisbaren Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität, weil die Therapie nur teilweise in der Lage ist, tatsächlich Sinusrhythmus herbeizuführen? Nivelliert sich ein möglicher positiver prognostischer Effekt des erreichten Sinusrhythmuserhalts durch das proarrhythmische Potenzial der Antiarrhythmika? Ist das in der Untersuchung von Roy et al. gewählte Nachsorgeintervall von 12 Monaten zu kurz angelegt, um prognostische Unterschiede zu detektieren? War es günstig, für diese Untersuchung Patienten einzuschließen, die zeitnah eine kardiale Dekompensation erlebt hatten? Alle diese berechtigten Fragen gilt es in den kommenden Jahren zu beantworten. Dazu sind mehrere prospektive Unter-

suchungen auf dem Weg wie z. B. AMICA, Castle-AF und CABANA, die als Sinusrhythmus-erhaltende Maßnahme alle die Katheterablationen gewählt haben.

Strategie Frequenzkontrolle

Wichtig

Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern sowie bei oligosymptomatischen, oft älteren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist die reine Frequenzkontrolle unter Beibehaltung und Belassen des Vorhofflimmerns oft die Therapie der Wahl.

Feste Kriterien hinsichtlich der zu erreichenden Zielfrequenz gibt es nicht, zumal diese auch von Alter und kardialer Grunderkrankung abhängt. Zumeist wird eine Herzfrequenz in Ruhe zwischen 60 und 80/min und unter moderater Belastung zwischen 90 und etwa 115/min angestrebt. Eingesetzt werden primär Medikamente, die einen Einfluss auf die Refraktärperiode bzw. die Leitungskapazität des AV-Knotens haben. In Würdigung dieses gewünschten Effektes muss bei allen Therapien das Auftreten einer symptomatischen Bradykardie bzw. eines AV-Blocks bedacht werden.

Grundsätzlich stehen β-Blocker, Digitalis, Kalziumantagonisten vom Verapamil- bzw. Diltiazem-Typ sowie Amiodaron zur Verfügung. Zur Therapie des tachyarrhythmischen Vorhofflimmerns ohne Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn sind Verapamil (0,075–0,15 mg/kg i.v.) oder Metoprolol (2,5–5 mg i.v.) Mittel der ersten Wahl. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit tachyarrhythmischem Vorhofflimmern ist Digoxin (z. B. 0,25 mg i.v.) bzw. Amiodaron (z. B. 150 mg i.v.) einzusetzen. Sofern keine Akutsituation vorliegt, wären die oben genannten Medikamente in entsprechender oraler Dosierung zu verabreichen.

Sehr selten liegt in einer solchen Situation zusätzlich eine akzessorische Leitungsbahn im Sinne eines **WPW-Syndroms** vor. In dieser Situation ist die intravenöse Gabe von Digitalis oder Verapamil aufgrund der Verlangsamung der AV-Knotenüberleitung und möglichen Verkürzung der Refraktärzeit der akzessorischen Bahn kontraindiziert, da eine Beschleunigung der Überleitung über die akzessorische Leitungsbahn mit der Entstehung von Kammerflimmern resultieren kann. Zumeist ist hier Amiodaron oder eine elektrische Kardioversion anzuwenden.

Sofern ein permanentes, medikamentös **therapierefraktäres tachyarrhythmisches Vorhofflimmern** vorliegt, kann eine Unterbrechung der AV-Knoten-Leitung durch die Katheterablation notwendig werden. In einer Metaanalyse aus 21 Studien, die im Zeitraum zwischen 1989 und 1998 veröffentlicht wurden, konnte bei >1000 Patienten gezeigt werden, dass die AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver Schrittmacherimplantation mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, der Symptomatik sowie der Rehospitalisationsrate einhergeht (Williamson 1994, Feld 1994).

Pharmakologische und elektrische Kardioversion

Einen prospektiven Vergleich zwischen pharmakologischer und elektrischer Kardioversion gibt es bisher nicht. Eine **pharmakologische Kardioversion** ist insbesondere bei erst kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern effektiv und bietet den Vorteil, dass eine Kurznarkose nicht erforderlich ist. Dafür muss das Risiko einer ventrikulären Proarrhythmie im Einzelfall abgewogen werden. Ein Problem der bisherigen Studien ist, dass es sich bei der Mehrzahl der Patienten um die erste dokumentierte Episode von Vorhofflimmern bzw. um ein unklares Auftretensmuster des Vorhofflimmerns handelt. An dieser Stelle muss betont werden, dass zur Vermeidung einer Thromboembolie bei länger als 48 h anhaltendem oder aber unklarer Dauer von Vorhofflimmern die entsprechenden Kautelen (entweder transösophageale Echokardiographie vor Kardioversion oder aber orale Antikoagulation über mindestens 3 Wochen vor Kardioversion) beachtet werden müssen. Die empfohlenen Substanzen zur pharmakologischen Kardioversion sind in Tab. 7.5 bis 7.7 dargestellt.

Neue Substanzen, die speziell zur Konversion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern eingesetzt werden sollen, wie beispielsweise das Vernakalant befinden sich in Zulassungsverfahren bzw. klinischen Studien.

Die **elektrische Kardioversion** ist ein einfach durchzuführendes und effektives Verfahren zur Beendigung von Vorhofflimmern und Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Die Erfolgschancen sind hoch und überschreiten die der pharmakologischen Kardioversion. Die Anwendung anterior-posteriorer Elektrodenpositionen (Kirchhof

Tab. 7.5. Empfehlungen für die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern bis zu einer Dauer von 7 Tagen. (Beachte: Dofetilide und Procainamid wurde wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht aufgenommen)

Medikament	Applikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Arzneimittel mit erwiesener Wirksamkeit			
Flecainid	Oral oder intravenös	I	A
Ibutilid	Intravenös	I	A
Propafenon	Oral oder intravenös	I	A
Amiodaron	Oral oder intravenös.	IIa	A
Weniger effektiv oder weniger gut untersuchte Arzneimittel			
Digoxin	Oral oder intravenös	III	A
Sotalol	Oral oder intravenös	III	A
Nicht empfohlene Arzneimittel			
Disopyramid	Intravenös	IIb	B
Chinidin	Oral	IIb	B

Tab. 7.6. Empfehlungen für die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern bis einer Dauer von mehr als 7 Tagen. (Beachte: Dofetilide und Procainamid wurde wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht aufgenommen)

Medikament	Applikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Arzneimittel mit erwiesener Wirksamkeit			
Amiodaron	Oral oder intravenös	IIa	A
Ibutilide	iv.	IIa	A
Weniger effektiv oder weniger gut untersuchte Arzneimittel			
Disopyramid	Intravenös	IIb	B
Flecainid	Oral	IIb	B
Propafenon	Oral oder intravenös	IIb	B
Chinidin	Oral	IIb	B
Nicht empfohlene Arzneimittel			
Digoxin	Oral oder intravenös	III	B
Sotalol	Oral oder intravenös	III	B

2002) und biphasischer Schockmuster (Glover 2007) führt zu einer erfolgreichen Kardioversion in nahezu allen Fällen. Auch die Anwendung handgehaltener »Paddle«-Elektroden hat sich im Vergleich zu selbstklebenden »Patch«-Elektroden als vorteilhaft erwiesen.

Medikamentöse Rezidivprophylaxe – Rhythmuskontrolle

Zur Rezidivprophylaxe bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern nach Kardioversion erfolgt primär eine medikamentöse Therapie unter Einsatz von β-Blockern, Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika (Tab. 7.8); unsere klinische Praxis entspricht in Anlehnung an die Therapieempfehlungen der Kardiologischen Fachgesellschaften dem in Tab. 7.4 und 7.9 angeführten Vorgehen. Unter diesem, die Grunderkrankung beachtenden Procedere ist damit zu rechnen, dass sich ein Jahr nach Kardioversion noch ca. 50–60% der Patienten im Sinusrhythmus befinden. Dem steht der Spontanverlauf mit einer Rate von lediglich 23% sinusrhythmischer Patienten ohne Antiarrhythmikatherapie gegenüber.

Als effektivste Substanz zur Sinusrhythmusstabilisierung gilt das **Amiodaron:** In einer Untersuchung von Roy und Mitarbeitern fand sich unter einer Behandlung mit Amiodaron lediglich bei 35% der Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtung von 16 Monaten ein Vorhofflimmerrezidiv; in dem mit Sotalol oder Propafenon behandelten Kollektiv war ein Vorhofflimmerrezidiv dagegen in 63% der Fälle zu beobachten (Roy 2000). Eine breitere Anwendung von Amiodaron zur Rezidivprophylaxe wird jedoch durch die gelegentlichen, zum Teil schwerwiegenden extrakardialen **Nebenwirkungen**, wie die Lungen- und Hepatotoxizität sowie Induktion einer Hyper- oder Hypothyreose, begrenzt. Kardiale Nebenwirkungen wie Proarrhythmien sind bei Amiodaron eine Rarität; unter der Einnahme von Sotalol dagegen wird in ca. 5% von einer relevanten Proarrhythmie berichtet (Hohnloser 1997). Diese dosisabhängigen proarrhythmischen Effekte beruhen überwiegend auf der Repolarisationsverlängerung und Verzögerung der Sinusknotenautomatie, was klinisch als QT-Verlängerung im Verbund mit Bradykardie und der Neigung zu »Torsade de pointes«-Tachykardien imponiert. Die Gefahr proarrhythmischer Effekte durch Sotalol kann durch engmaschige EKG-Kontrollen in der initialen Therapiephase

Tab. 7.7. Dosisempfehlung Kardioversion. (Beachte: Dofetilide wurde wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht aufgenommen)

Medikament	Applikation	Dosis	Potenzielle Nebenwirkungen
Amiodaron	Oral	*Stationär*: ca. 1,0 g/Tag bis insgesamt 10 g, dann 200–400 mg/Tag Erhaltungsdosis oder 30 mg/kg als Einzeldosis *Ambulant*: 600–800 mg/Tag bis insgesamt 10 g, dann 200–400 mg/Tag Erhaltungsdosis	Hypotension, Bradykardie, QT-Verlängerung, Torsade de pointes (selten), Phlebitis (IV), gastrointestinale-Beschwerden, Obstipation
	Intravenös/oral	5–7 mg/kg in 30–60 min, dann 1,2–1,8 g/Tag kontinuierlich i.v. bis insgesamt 10 g, dann 200–400 mg/Tag Erhaltungsdosis	
Flecainid	Oral	200–300 mg	Hypotension, Vorhofflattern mit hohen ventrikulären Frequenzen, Kopfschmerzen
	Intravenös	1,5–3,0 mg/kg in 10–20 min	
Ibutilide	Intravenös	1 mg in 10 min; zusätzlich 1 mg bei Bedarf	QT-Verlängerung, Torsade de pointes
Propafenon	Oral	600 mg	Hypotension, Vorhofflattern mit hohen ventrikulären Frequenzen, metallischer Geschmack
	Intravenös	1,5–2,0 mg/kg in 10–20 min	
Chinidin	Oral	0,75–1,5 g in separaten. Dosen über 6–12 h, üblicherweise mit frequenzbegrenzender Medikation	Hypotension, Torsade de pointes, gastrointestinale Beschwerden

Tab. 7.8. Medikamente zum Erhalt des Sinusrhythmus. Erhaltungsdosen von Medikamenten zum Sinusrhythmuserhalt. (Beachte: Dofetilide wurde wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht aufgenommen)

Medikament	Tägliche Dosis	Potenzielle Nebenwirkungen
Amiodaron	100–400 mg	Photosensitivität, Polyneuropathie, gastrointestinale Beschwerden, Bradykardien, Torsade de pointes (selten), pulmonale und hepatische Toxizität, Schilddrüsendysfunktion, ophthalmologische Komplikationen (Korneaablagerungen sind normal, selten Optikusneutitis)
Disopyramid	400–750 mg	Torsade de pointes, Herzinsuffizienz, Glaukom, Harnverhalt, Mundtrockenheit
Flecainid	200–300 mg	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Hypotension, Vorhofflattern mit schneller AV-Knoten-Überleitung
Propafenon	450–900 mg	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Hypotension, Vorhofflattern mit schneller AV-Knoten-Überleitung
Sotalol	160–320 mg	Torsade de pointes, Herzinsuffizienz, Bradykardien, Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung

sowie die Beachtung der Risikofaktoren für das Auftreten von arrhythmogenen QT-Verlängerungen, wie u. a. eine Niereninsuffizienz, Diuretikatherapie, Lakritz- und Laxantiengebrauch mit Hypokaliämie oder auch weibliches Geschlecht, reduziert werden.

Kühlkamp und Mitarbeiter berichten über eine statistisch signifikant reduzierte Vorhofflimmerrezidivrate nach Kardioversion von 48,7% in einer mit Metoprolol behandelten Patientengruppe gegenüber 59,9% unter Plazebogabe (Kühlkamp 2000). Diese Daten wie auch unsere eigene klinische Erfahrung sollten Anlass sein, vor dem Einsatz differenter Antiarrhythmika einen Versuch mit ß-Rezeptorenblockern zur Rezidivprophylaxe bei Vorhofflimmern zu unternehmen. Dies gilt in besonderem Maße, falls sich anamnestische Hinweise für eine sympatho-adrenerge Vorhofflimmerinduktion, z. B. im Rahmen körperlicher Belastungen, ergeben.

Bei Patienten mit **höhergradig reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion** stellte bisher Amiodaron das einzige Antiarrhythmikum dar, das in prospektiven Studien nicht zu einer Mortalitätszunahme führte und daher in dieser Situation Therapie der Wahl ist. In einer Subanalyse der DIAMOND-CHF-Studie konnte unter der Gabe von Dofetilid bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern eine gegenüber Plazebo günstigere Konversionsrate (22 von 190 Patienten im Sinusrhythmus nach einem Monat gegenüber 3 von 201 Patienten mit Plazebo) sowie effektive Rezidivprophylaxe nachgewiesen werden. Die Mortalität der Dofetilid-Patienten unterschied sich nicht von der Plazebo-Gruppe, obwohl insgesamt 25 Fälle von »Torsade de pointes«-Tachykardien unter Dofetilid auftraten. Von den neueren Klasse-III-Substanzen, von denen noch keine in Deutschland handelsüblich sind, sind in anderen Ländern (z. B. USA) Ibutilid und Dofetilid bereits eingeführt. Aufgrund des Proarrythmie-Risikos ist nicht damit zu rechnen, dass Dofetilid in Deutschland zur klinischen Anwendung kommen wird.

Die Plazebo-kontrollierten Studien EURIDIS und ADONIS zur Effizienz von **Dronedaron** (ein »Amiodaron-ähnliches« Molekül, allerdings ohne Jodgruppen) konnten nach Kardioversion eine signifikant höhere Rate an vorhofflimmerfreiem Verlauf im Vergleich zu Plazebo nachweisen, ohne dass es vermehrt zu schweren unerwünschten Nebenwirkungen kam (Singh et al. 2007). In der ATHENA-Studie (Abb. 7.16) wurden insgesamt 4628 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, die entweder über 75 Jahre alt waren oder bei einem Alter unter 75 Jahren zusätzlich einen kardiovaskulären Risikofaktor (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, zurückliegendes zerebrales Ereignis, Größe des linken Vorhofes >50 mm oder linksventrikuläre Auswurffraktion <40%) aufwiesen. Die Patienten erhielten in einem prospektiv randomisierten Design 2×400 mg Dronedaron oder Plazebo. Das durchschnittliche Nachsorgeintervall lag bei 21 Monaten. Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus der Sterblichkeit jedweder Ursache und einer kardiovaskulär bedingten Rehospitalisierung (Hohnloser 2009); dieser primäre Endpunkt konnte durch Dronedaron statistisch signifikant um 24% gesenkt werden, was vor allem durch die Senkung der Rehospitalisierungsrate gelang. Im Rahmen der Analysen zu den sekundären Endpunkten zeigte sich, dass das Risiko für den kardiovaskulär bedingten Tod um 29% zurückging, das Risiko eines Arrhythmie-Todes gar um 45%. In einer jüngst veröffentlichten Subanalyse der ATHENA-Studie konnte desweiteren gezeigt werden, dass es in der mit Dronedaron behandelten Gruppe trotz Leitlinien-gerechter Antikoagulation zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen und TIA-Ereignissen kam (Connolly 2009).

Mit der ATHENA-Studie ist es damit erstmals gelungen, einen Vorteil für einen relevanten klinischen Endpunkt

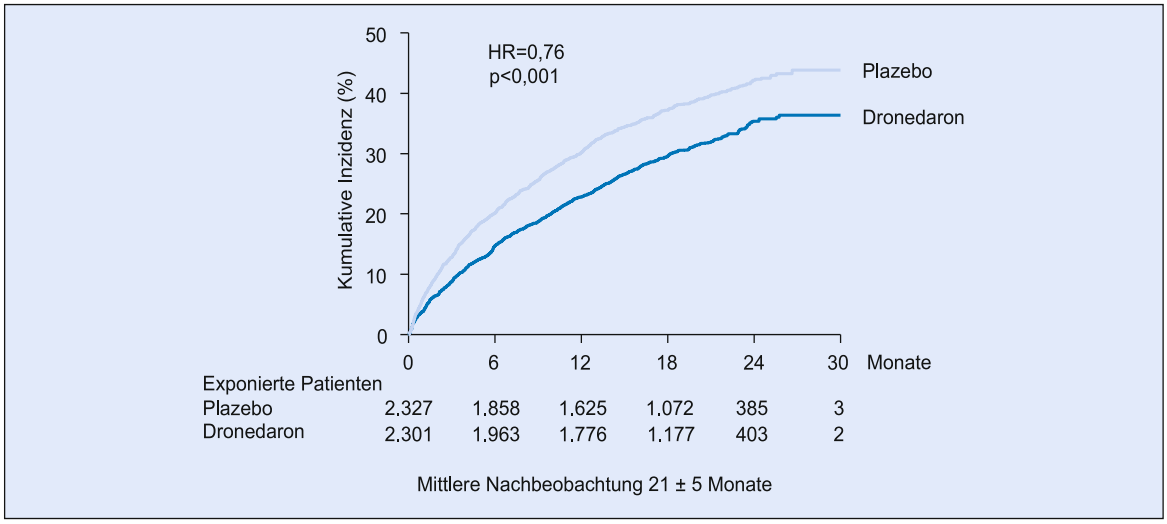


Abb. 7.16. ATHENA-Studie: Erreichen des primären Endpunktes (Rehospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache oder Tod) im Verlauf

durch eine Rhythmus-erhaltende Therapie in einer adäquat durchgeführten Untersuchung nachzuweisen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz in der ANDROMEDA-Studie eine Übersterblichkeit berichtet wurden: Bei 627 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kam es in dieser Plazebo-kontrollierten Untersuchung unter Dronedaron zu einer Übersterblichkeit (25 Patienten oder 8,1% unter Dronedarone versus 12 Patienten oder 3,8% in der Plazebogruppe). Zusätzlich konnte gehäuft ein Anstieg der Kreatininwerte in der Dronedarone-Gruppe beobachtet werden (Kober 2008). Nachdem Dronedaron 2009 bereits in den USA zugelassen wurde und derzeit klinisch eingesetzt wird, ist nach positiver Bewertung durch die europäischen Zulassungsbehörden Anfang 2010 mit der Einführung der Substanz in Deutschland zu rechnen.

Das **»Pill-in-the-pocket«-Konzept** umschreibt die orale Antiarrhythmika-Bolustherapie in Patientenhand zur raschen Konversion von akut aufgetretenem Vorhofflimmern. Als Medikamente kommen hier Klasse IC-Substanzen (Flecainid und Propafenon) zum Einsatz, die vom Patienten dann eingenommen werden, wenn es zum Auftreten von Vorhofflimmern gekommen ist. »Pill-in-the-pocket« ist dann – in Abgrenzung zur medikamentösen Dauertherapie – sinnvoll, wenn es sich um gelegentliche symptomatische Vorhofflimmerepisoden handelt und der Patient weder Bradykardien noch Faszikelblockierungen aufweist. Bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern sollte die Klasse-IC-Bolustherapie – insbesondere bei Verwendung von Flecainid, das keine Wirkung am AV-Knoten aufweist – mit einem β-Blocker kombiniert werden, da so im seltenen Fall der Konversion in Vorhofflattern die Gefahr der 1:1-Überleitung reduziert werden kann. Die Anwendung von Klasse-IC-Substanzen und damit des gesamten »Pill-in-the-pocket«-Konzeptes erfordert auch, dass der Patient keine signifikante koronare Herzerkrankung oder eine reduzierte Pumpfunktion aufweist. Unter Beachtung dieser Auswahlkriterien und entsprechender Instruktion der Patienten konnte in der prospektiven Untersuchung von Alboni eine Konversionsrate von 94% innerhalb von 6 h unter oraler Bolusmedikation erfasst werden (Alboni 2001).

Erstmalig aufgetretenes Vorhofflimmern

Die Konstellation eines erstmalig aufgetretenen Vorhofflimmerns stellt eine besondere Herausforderung dar. Falls es sich um eine **spontan terminierende Episode** von erstmalig festgestelltem Vorhofflimmern handelt, ist in aller Regel keine weitere antiarrhythmische Therapie erforderlich, es sei denn, die Arrhythmie geht mit signifikanter Hypotension, myokardialen Ischämie oder Herzinsuffizienz einher. In diesem Falle kann man zur Verhinderung eines evtl. auch psychologisch belastenden Rezidivs eine zeitlich begrenzte Rezidivprophylaxe einleiten (z. B. β-Blocker, evtl. Klasse-IC-Antiarrhythmika, bei reduzierter LV-Funktion Amiodaron).

Im Falle einer **persistierenden Episode** von neu aufgetretenem Vorhofflimmern ist es zum einen möglich, dass es sich um ein deutlich symptomatisches tachyarrhythmisches Vorhofflimmern mit der Notwendigkeit zur Akuttherapie handelt. In dieser Situation sollte man, wann immer möglich, einer Frequenzkontrolle den Vorzug geben, bei hämodynamischer Intoleranz kann die Notwendigkeit zur raschen elektrischen oder auch pharmakologischen Kardioversion entstehen. Falls die klinische Symptomatik nicht zu einer Akuttherapie drängt, ist man vor die strategischen Alternativen einer aktiv durchgeführten Rhythmuskontrolle (Wiederherstellung des Sinusrhythmus) oder aber Akzeptanz des Vorhofflimmerns mit dem Ziel einer Frequenz-

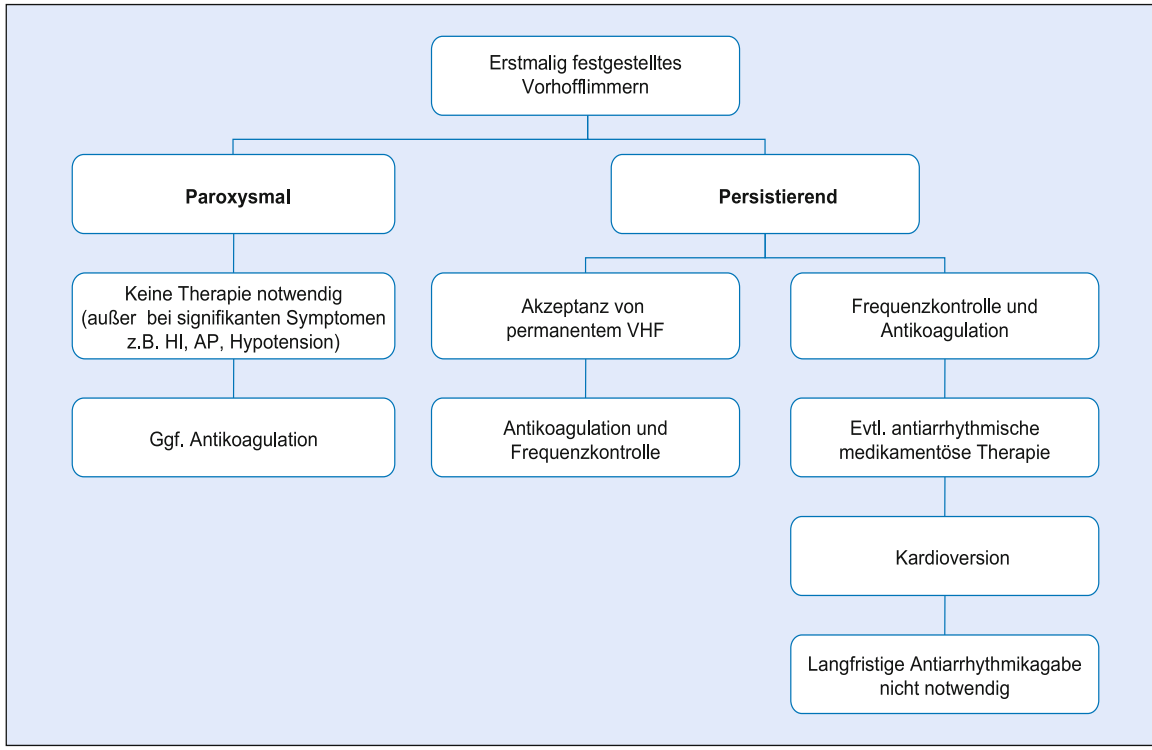


Abb. 7.17. Erstmalig festgestelltes Vorhofflimmern. *HI* Herzinsuffizienz, *AP* Angina pectoris, *VHF* Vorhofflimmern

kontrolle gestellt (Abb. 7.17). Beim neu aufgetretenen persistierenden Vorhofflimmern wird man dazu tendieren einen Kardioversionsversuch zu unternehmen (insbesondere wenn sich akute Auslöser identifizieren lassen, z. B. hypertensive Entgleisung, aktive Hyperthyreose). Die Kardioversion, entweder elektrisch oder pharmakologisch sollte insbesondere dann durchgeführt werden, wenn eine relevante Arrhythmie-assoziierte Symptomatik vorliegt. Auch wenn man nach Kardioversion eines erstmalig festgestellten persistierenden Vorhofflimmerns nicht von der Notwendigkeit einer langfristigen antiarrhythmischen Therapie ausgehen muss, ist eine kurzzeitige antiarrhythmische Begleittherapie hilfreich, ein frühzeitiges Rezidiv zu vermeiden und von daher empfehlenswert. Falls das Vorhofflimmern länger als 3 Monate besteht, sollte die Antiarrhythmikabehandlung möglichst bereits vor der Kardioversion eingeleitet werden.

Handelt es sich um ein **oligo- oder asymptomatisches Vorhofflimmern**, bei dem aufgrund der klinischen Rahmensituation davon auszugehen ist, dass nicht mit einem kurzfristigen oder mittelfristigen Erhalt des Sinusrhythmus zu rechnen ist, sollte von einer Kardioversion abgesehen werden (u. a. bei Patienten mit dilatiertem linken Vorhof, hohes Lebensalter) und eine adäquate Frequenzkontrolle erzielt werden.

Antikoagulation. Auch beim erstmalig festgestellten Vorhofflimmern ist es insbesondere bei Patienten mit geringen oder keinen Symptomen nicht immer eindeutig, ob es sich tatsächlich um die erste Vorhofflimmerepisode handelt. Von daher ist es möglich, dass sich auch in der Situation des neu aufgetretenen Vorhofflimmerns ein Embolierisiko aufgebaut hat. Die Leitlinienempfehlungen sehen vor, dass akut aufgetretenes Vorhofflimmern innerhalb von 48 h (Dauer des Vorhofflimmerns dokumentiert durch EKG mit Sinusrhythmus innerhalb der letzten 48 h oder gut eingrenzbaren Symptombeginn innerhalb von 48 h) auch ohne Vorbehandlung mit oraler Antikoagulation oder transösophageale Diagnostik kardiovertiert werden kann. Dennoch wird auch in dieser Situation empfohlen, eine periprozedurale Antikoagulation durchzuführen (AHA AF Guidelines 2006). Hier konnte gezeigt werden, dass niedermolekulares Heparin weder dem unfraktioniertem Heparin noch einer oralen Antikoagulantien unterlegen ist und aufgrund seiner einfacheren Handhabbarkeit und Steuerbarkeit als gleichwertige Alternative anzusehen ist (Stellbrink 2004).

Wichtig

Für die tägliche Praxis ist es empfehlenswert, beim neu aufgetretenen Vorhofflimmern akut eine Antikoagulation z. B. in Form einer Heparintherapie einzuleiten.

Falls man eine rasche Kardioversion anstrebt sollte bei unklarer Dauer oder im Zweifel über den erstmaligen Cha-

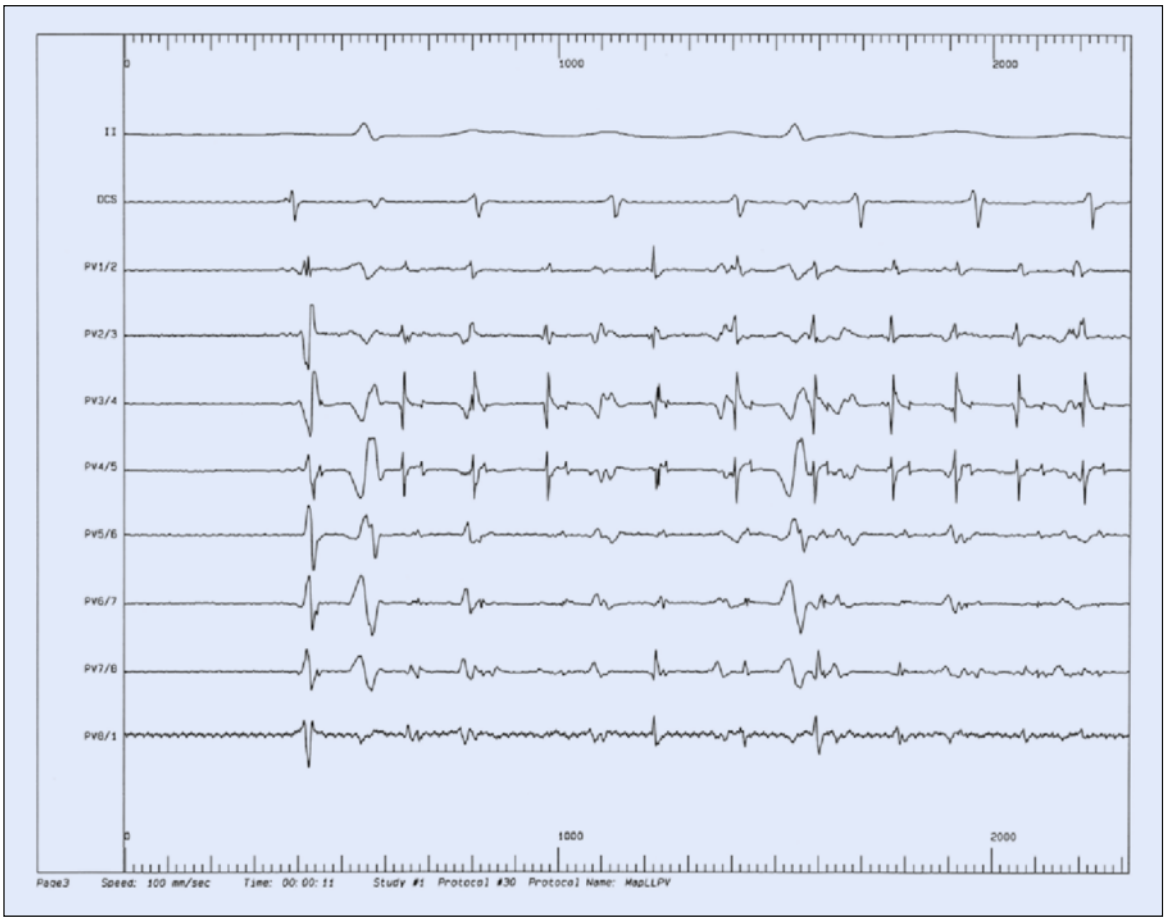


Abb. 7.17a. Diese EKG-Registrierung stellt das Auftreten eines fokalen Vorhofflimmerns mit Ursprung in der linken oberen Lungenvene dar. Im Anschluss an einen regelrechten Sinusrhythmus kommt es zu einer hochfrequenten Entladung aus der linken oberen Lungenvene, erkennbar an dem Pulmonalvenen-Spike (*) im zirkumferentiellen Pulmonalvenen-Mapping (PV1/2 bis PV 8/1). Dieser Pulmonalvenenspike geht der Erregung des linken Vorhofes voraus und wird auf diesen mit wechselnden Verhältnissen übergeleitet. (DCS= distaler Koronarvenensinus, EKG-Laufgeschwindigkeit 100 mm/sec)

rakter eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden, um einen manifesten linksatrialen Thrombus bzw. ein thrombogenes Milieu auszuschließen oder aber vor Kardioversion eine mindestens 4-wöchige Phase einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten vorzuschalten.

Katheterablation von Vorhofflimmern

Nach Maßgabe der neuen Leitlinien stellt die medikamentöse Therapie in aller Regel die Therapie der ersten Wahl dar (Fuster 2006, Lewalter 2008). Die Indikationsstellung zu einem nicht-medikamentösen, invasiven Therapieversuch bei Vorhofflimmern ist eine Einzelfallentscheidung, bei der die Symptomatik, der Therapiewunsch des Patienten, Therapiealternativen sowie die hämodynamischen Auswirkungen des Vorhofflimmerns kritisch gegen die Erfolgschancen sowie Komplikationsmöglichkeiten invasiver Therapieformen abgewogen werden müssen. Eine verringerte Letalität durch eine interventionelle Therapie ist bisher nicht nachgewiesen worden; Hsu und Mitarbeiter konnten jedoch zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz auf dem Bodern einer reduzierten Pumpfunktion signifikant in Bezug auf linksventrikuläre Funktionsparameter, Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität von einer linksatrialen Ablation gegenüber einer Kontrollgruppe mit medikamentöser Therapie profitierten (Hsu 2004).

Nachdem die ersten Berichte der **intraoperativen Therapie** von Vorhofflimmern, die die Anlage langer Inzisionen in das Myokard beider Vorhöfe vorsah, beeindruckende Ergebnisse lieferte, wurde diese Strategie mit linearen Läsionen durch »Punkt-für-Punkt«-Ablationen in ein interventionelles Verfahren übertragen (Defauw 1992; Swartz 1994). Dabei fiel bei den so behandelten Patienten eine häufige atriale Extrasystolie aus den Ostien der Lungenvenen auf, die als Vorhofflimmer-Trigger identifiziert werden konnten (Haissaguerre 1998, Abb. 7.17a »Fokales Vorhofflimmern«). Die Ausschaltung dieser Trigger durch punktförmige Hochfrequenzstromablation innerhalb der Lun-

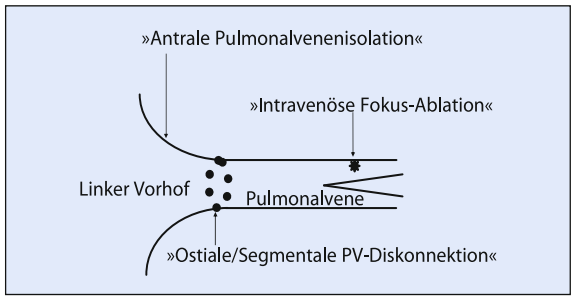
genvenen verhinderte das Wiederauftreten von Vorhofflimmern (sog. **Triggerablation**; Jais et al. 1997). Dem rechten Vorhof fällt nachweislich nur eine »Bystander«-Rolle bei der Vorhofflimmer-Initiierung und Aufrechterhaltung zu und ist daher nur noch im Ausnahmefall das Ablationsziel (z. B. Trigger aus der oberen Hohlvene, Crista terminalis; Natale 2000). Nachdem die Bedeutung des linken Vorhofes und triggernder Pulmonalvenen-Foci in den Vordergrund rückten, haben sich eine Reihe von Ablationsstrategien entwickelt, die in wechselndem Anteil eine Änderung des arrhythmogenen Substrates oder eine Triggerelimination im linken Vorhof beabsichtigen.

Ablationsstrategien von Vorhofflimmern im linken Vorhof

Direkte intrapulmonalvenöse Triggerablation (◘ Abb. 7.17a Konzepte der Pulmonalvenenablation) (Haissaguerre 1998; Scanavacca 2000). Sie hat mittlerweile an Bedeutung verloren, da als schwerwiegende Komplikation v. a. Stenosierungen im Ablationsbereich mit resultierenden Symptomen wie Belastungsdyspnoe bis hin zu Hämoptysen beschrieben und der Langzeiteffekt beschränkt war.

Triggerelimination durch segmentale Pulmonalvenenisolation (◘ Abb. 7.17b) (Haissaguerre 2000). Mit Hilfe sog. Lasso- oder Spiralkatheter können einzelne Bündel von Myokardfasern am Ostium der Lungenvenen identifiziert werden, die dann durch proximal davon angelegte Hochfrequenzstromapplikationen verödet werden, so dass funktionell eine elektrische Isolation der Lungenvene resultiert.

Linksatriale lineare Läsionen ohne Pulmonalvenenisolation (Ernst 1999, 2003, Hindricks u. Kottkamp 2001). Analog zu den chirurgisch angelegten Inzisionen konnte die Effektivität von kompartimentierenden linearen Läsionen nachgewiesen werden, wobei die Anlage dieser Läsionen technisch aufwändig ist und das Risiko von Narben-Reentrytachykardien durch kleine Leitungslücken (»gap«) entlang der Linien besteht.



◘ **Abb. 7.17b.** Konzepte der Pulmonalvenenablation (PV = Pulmonalvene)

Lineare Pulmonalvenenablation ohne Nachweis der Pulmonalvenenisolation (Pappone 1999, 2000, 2001, 2004). Mit Hilfe 3D-Mapping-Verfahren werden multiple Ablationen im Bereich der Lungenvenenostien angelegt ohne dass der Endpunkt der elektrischen Isolation überhaupt nur überprüft wird. Neben der schnellen Durchführung und den hohen Erfolgsraten, die insbesondere aus einem Zentrum berichtet wurden, kam es im Rahmen dieser Ablationen vereinzelt zu Fistelbildungen zwischen Vorhof und Ösophagus, die eine extrem seltene, aber fast immer letal verlaufende Komplikation darstellt.

Lineare Pulmonalvenenisolation mit dem Nachweis der kompletten elektrischen Diskonnektion (◘ Abb. 7.17a) (Ouyang 2004, 2005). Um die lineare Pulmonalvenenisolation durch Anlage vollständig isolierender, also lückenlos angelegter Läsionen reproduzierbar anzulegen, wurde der zusätzliche Endpunkt der Elimination des typischen Pulmonalvenenpotenzials etabliert. Mit Hilfe von 2 simultan innerhalb der zu isolierenden Pulmonalvenen platzierten sog. Lassokathetern werden mehrere Effekte erreicht: Einerseits werden auf diese Weise die Öffnungen der Pulmonalvenen im Röntgenbild visualisiert, andererseits lässt die Identifikation des frühesten Pulmonalvenen-Potenziales zusätzlich eine schnelle Lokalisation der verbliebenen Lücken entlang der Isolationslinie zu.

Weitere Ablationsstrategien sind unabhängig von diesen isolierenden oder kompartimentierenden Strategien. Beim sog. **»fragmentation mapping«** werden während Vorhofflimmern Bereiche markiert, in denen das lokale Signal sehr kurze Zykluslängen oder kontinuierliche Aktivierung aufweist (»complex atrial fractionated electrograms« (CFAE)) (Nademanee 2004). Durch Ablationen in diesen Bereichen konnte eine zunehmende Organisation des Vorhofflimmerns bis hin zur Terminierung und Konversion in Sinusrhythmus beobachtet werden. Des Weiteren kann die autonome Innervation der Vorhöfe beeinflusst werden, indem im Bereich von epikardial gelegenen Ganglien des kardialen intrinsischen Nervensystems, die durch Stimulation zunächst aufgesucht werden, endokardial Hochfrequenzstrom appliziert wird, bis kein nervaler Effekt mehr provoziert werden kann (Schauerte 2000).

Klinische Resultate der Katheterablation

Die publizierten klinischen Ergebnisse der Ablation von Vorhofflimmern sind nur schwer miteinander vergleichbar, da sich die angewandten Techniken, Patientenauswahl, die Art und Ausmass der Nachsorge wie auch die klinischen Endpunkte (z.B. symptomatische Vorhofflimmerrezidive vs symptomatische und asymptomatische Rezidive) zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen deutlich unterscheiden. Hier werden zukünftig zum einen durch implantierbare Vorhofflimmermonitore oder aber zumindest standardi-

sierte Nachsorgeprotokolle im Rahmen multizentrischer Datenerhebungen besser nachvollziehbare Resultate vorgelegt werden. Man kann dennoch zum jetzigen Zeitpunkt festhalten, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern Vorhofflimmerfreiheit realistischwerweise in ca. 60-90% erzielt werden kann (Jais 2008); dabei benötigt ein kleiner Anteil der erfolgreich abladierten Patienten weiterhin ein Antiarrhythmikum, ca. 1/3 der letztlich erfolgreich behandelten Patienten hat dabei mind. 2 Ablationstprozeduren durchlaufen. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sind neben der elektrischen Isolation der Pulmonalvenen meist auch zusätzliche Substrat-modifizierende Läsionen erforderlich (Elayi C 2008). Die Erfolgsquoten liegen bei ca. 40-70% niedriger, je nach Ablationstechnik und nach Ausmass der anatomischen Veränderungen und elektr. Schädigung (z.B. lang-anhaltendes Vorhofflimmern > 1 Jahr vs. Persistierendes Vorhofflimmern bis max. 3 Monate Dauer) des linken Vorhofes; die Notwendigkeit von Rezidiveingriffen wie auch die Rate an begleitender Antiarrhythmikatherapie ist höher (Oral 2005). Die Vorhofflimmerzykluslänge im Oberflächen-EKG und die Dauer des anhaltenden Vorhofflimmerns waren dabei in einer kürzlich publizierten Untersuchung relevante Prädiktoren um einen Therapieerfolg der Katheterablation vorauszusagen (Matsuo 2009).

Über die tatsächliche Rate an Prozedur-bedingten Komplikationen der Vorhofflimmerablation kann keine wirklich fundierte Auskunkt gegeben werden, da es an geeigneten Untersuchungen mangelt. Annäherungsweise geben monozentrische Erfahrungen über Ihr Patientenkollektiv die beste Annäherung; so berichtet u.a. Dagres et al. Über einer 3,9%-ige Rate an Komplikationen wie (u.a. Schlaganfall, Perikardtamponade, Blutung, atrioösophageale Fistelbildung) (Dagres 2009). Cappato und Mitarbeiter berichten dass das periprozedurale Mortalitätsrisiko einer Vorhofflimmer-Ablation bei 1:1000 Patienten liegt (Cappato 2009).

Neue Ablationsenergien. Neben der am meisten eingesetzten Hochfrequenzstromablation (mit gekühlten Ablationselektroden) stehen mittlerweile noch weitere Ablationsenergien zu Verfügung. Insbesondere die Kryothermie hat Einzug in die Katheterablation gehalten. Andere Verfahren applizieren über am Pulmonalvenenostium positionierte Ballonkatheter Ultraschall- oder Laserenergie, durch die eine Isolation der Lungenvenen erreicht werden soll.

Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns

In den frühen chirurgischen Therapieansätzen zur Behandlung von Vorhofflimmern wurden durch multiple Vorhofinzisionen elektrische Barrieren geschaffen, die Vorhofflimmer-Reentry-Kreise unterbinden sollten (sog. **Maze-Prozedur**; Cox et al. 1996, 2004). Diese sog. »Schnitt-und-Naht-Technik« wurde im Verlauf mehrfach modifiziert und beinhaltete zuletzt auch die Isolation der Pulmonalvenen und eine Linie zum Mitralklappenanulus (Cox et al. 1995). Obwohl die publizierten Erfolgsraten hoch sind (70–90%), hat sich die Maze-Operation nicht durchgesetzt, da sie aufwändig ist und einen kardiopulmonalen Bypass erfordert (Damiano et al. 2003). Vor diesem Hintergrund wurden **intraoperative Ablationsverfahren** zur Behandlung des Vorhofflimmerns entwickelt (Kottkamp et al. 1999). Durch Hochfrequenzenergie wurden transmurale Linien im (rechten und) linken Vorhof gesetzt. Das Läsionskonzept von Cox (Maze-Operation) wurde beibehalten und komplett nachempfunden (Kottkamp et al. 1999). Die chirurgische Ablation von alleinigem Vorhofflimmern ist nach anfänglichen Komplikationen mittlerweile seit mehreren Jahren sicher und sehr effektiv (Doll et al. 2007).

Bei Patienten, die nur aufgrund des Vorhofflimmerns oder mit zusätzlichen Eingriffen an der Mitral- und/oder Trikuspidalklappe operiert werden, kann der Eingriff in einer **minimalinvasiven Technik** durchgeführt werden. Der Zugang zum Herzen erfolgt über eine ca. 6 cm lange rechts anterolaterale Minithorakotomie.

In der klinischen Evaluation befinden sich zurzeit **epikardiale Ablationsverfahren**, wie die bipolare Hochfrequenz-, die Mikrowellen-, die Laser- und Ultraschallenergie und vereinzelt auch die Kryoapplikation, die bei Patienten eingesetzt werden, die kardiochirurgische Eingriffe (Bypass-Operationen) benötigen, die ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine heutzutage möglich sind. Das weltweit am häufigsten eingesetzte Verfahren ist die bipolare Hochfrequenzenergie.

Ausblick. Die Therapieempfehlungen werden in Zukunft ganz wesentlich von der Sicherheit und Therapieeffizienz der kurativen Behandlungsansätze wie der Katheterablation abhängen. Neben prospektiven Registerdaten (z. B. das laufende Vorhofflimmer-Ablationsregister des Kompetenznetz Vorhofflimmern) werden die Ergebnisse laufender prospektiver randomisierter Studien (wie z. B. die CABANA- und AMICA-Studie) hier den Stellenwert der Ablationsbehandlung als Methode der Rhythmuskontrolle sowie auch deren Stellenwert innerhalb der Rhythmus-kontrollierenden Techniken definieren.

Leitlinie

Leitlinienempfehlung Vorhofflimmern (nach ACC/AHA/ESC 2006/Lewalter et al. 2008)

► Anhang

Literatur

ACC/AHA/ESC (2006) Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive Summary. European Heart Journal 2006; 27:1979–2030

AFFIRM Investigators (2004) Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) Study. Circulation 109:1509–1513

Alboni P, Tomasi C, Menozzi C et al. (2001) Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 37:548–553

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 271:840–4

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 98:946–52

Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. (2009) Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 53:1798–1803

Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. (2003) Randomised trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. Eur Heart J 24:1430–6

Connolly SJ, Crijns H, Torp-Pedersen C et al. (2009) Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalisation or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. Circulation 120:1174–1180

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. (2009) Dabigatran versus Warfarin in paitens with atrial fibrillation. N Engl J Med 361:1–13

Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG et al. (1996) An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. Ann Surg 224:267–273

Cox JL (2004) Cardiac surgery for arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 15:250–262

Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. (1995) Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. J Thorac Cardiovasc Surg 110:473–484

Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H et al. (2009) Complications of atrial fibrillation in a high-volume center in 1000 procedures: still causes for concern? J Cardiovasc Electrophysiol 20:1014–1019

Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M et al. (2003) The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 126:2016–21

Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM et al. (1992) Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the corridor operation. Ann Thorac Surg 53:564–70

Doll N, Aupperle H, Borger M et al. (2007) Efficacy and safety of various energy sources and application techniques for the surgical treatment of atrial fibrillation. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 18:83–91

Elayi CS, Verma A, Di Biase L et al. (2008) Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomised study comparing three different strategies. Heart Rhythm 5:1658–1664

Ernst S, Schluter M, Ouyang F et al. (1999) Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. Circulation 100:2085–92

Ernst S, Ouyang F, Lober F et al. (2003) Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation – an electroanatomical study. J Am Coll Cardiol 42:1271–82

Fang Mc, Chan Y, Hylek EM et al. (2004) Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. Ann Intern Med 141:745–52

Feld GK, Fleck RP, Fujimura O et al. (1994) Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. Circulation 90:2299–2307

Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. (2004) Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J 25:1385–94

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-excutive summary. European Heart Journal 27:1979–2030

Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285:2864–70

Glover BM, Walsh SJ, Mc Cann CJ et al. (2007) Biphasic energy selection for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. The BEST AF Trial. Heart 25 (Epub ahead of print)

Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 285: 2370–2375

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 339:659–66

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. (2000) Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation 101:1409–17

Hart RG, Pearce LA, McBride R et al. (1999) Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke 30:1223–9

Hart RG, Renavente O, McBride R et al. (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 131:492–501

Hindricks G, Kottkamp H (2001) Simultaneous noncontact mapping of left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 104:297–303

Hohnloser SH (1997) Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management. Am J Cardiol 80:82G–89G

Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J (2000) Rhythm versus rate control in atrial fibrillation-Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 356:1789–94

Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M et al. (2009) Effect of Dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 360:668–78

Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. (2004) Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 351:2437–40

Jais P, Cauchemez B, Macle L et al. (2008) Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. Circulation 118:2498–2505

Jais P, Haissaguerre M, Shah DC et al. (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation 95: 572–6

Kirchhof P, Eckardt L, Loh P et al. (2002) Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. Lancet 360:1275–1279

Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JV et al. (2008) Increased mortality after Dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 358:2678–87

Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K et al. (2000) Use of metoprolol cr/xl to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 36:139–46

Lévy S, Maarek M, Coumel P et al. (1999) Characterisation of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. Circulation 99: 3028–3035
Lewalter T et al. (2008) Kommentar zu »ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary«. Der Kardiologe 2008
Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. (2004) Circulation 110:1042–6
Matsuo S, Lellouche N, Wright M et al. (2009) Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 54:788–795
Moe G, Abildskov JA (1959) Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 58:59–70
Nademanee K, McKenzie J, Kosar E et al. (2004) A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol 43:2044–53
Natale A, Leonelli F, Beheiry S et al. (2000) Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. Pacing Clin Electrophysiol 23:224–33
Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 26:2422–34
Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. (2004) Rate control vs. Rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish how to treat chronic atrial fibrillation (HOT CAFE) study. Chest 126:476–86
Oral H, Chugh A, Good E et al. (2005) Randomised comparison of encircling and nonencircling left atrial ablation for chronic atrial fibrillation. Heart Rhythm 2:1165–1172
Pappone C, Oreto G, Lamberti F et al. (1999) Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. Circulation 100:1203–8
Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. (2000) Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation 102:2619–28
Pappone C, Oreto G, Rosanio S et al. (2001) Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. Circulation 104:2539–44
Pappone C, Oral H, Santinelli V et al. (2004) Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. Circulation 109:2724–6
Ouyang F, Bansch D, Ernst S et al. (2004) Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: New insights from the double lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 110: 2090–6
Ouyang F, Antz M, Ernst S et al. (2005) Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. Circulation 111:127–35
Kottkamp H, Hindricks G, Hammel D et al. (1999) Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic »anchor« reentrant circuits. J Cardiovasc Electrophysiol 10:772–80
Roy D, Talajic M, Dorian P et al. (2000) Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 342:913–20
Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M et al. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2000;11:677–681
Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J et al. (2000) Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. Circulation 102:2774–80
Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al. (2007) Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 357:987–99
SPAF III (1996) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 348:633–8
Stellbrink C et al. (2004) Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. Circulation 109:997–1003
Swartz JF, Pellersel G, Silvers J et al. (1994) A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. Circulation 90 (Pt II):I–335
Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 347:1834-40
van Walraven WC, Hart RG, Wells GA et al. (2003) A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. Arch Intern Med 163:936–43
Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R et al. (2003) Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. Hypertension 41:218-23
Wijfels MC, Kirchof CJ, Dorland R et al. (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 92:1954–68
Williamson BD, Man KC, Daoud E et al. (1994) Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. N Engl J Med 331:910–917
Willems S, Klemm H, Rostock T et al. (2006) Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomised comparison. Eur Heart J 27:2871–2878
Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 347:1825–33

7.3 Atrioventrikuläre Knoten-Reentrytachykardie

T. Lewalter, B. Lüderitz

7.3.1 Grundlagen

Die atrioventrikuläre Knoten-Reentrytachykardie stellt die häufigste Form (>50%) der kongenitalen supraventrikulären Tachykardien dar, die einer invasiven elektrophysiologischen Diagnostik unterzogen wurden (Wu 1978). Frauen sind ca. doppelt so häufig betroffen als Männer; dabei besteht im Einzelfall im spontanen Auftreten wie auch in der Induzierbarkeit eine Beziehung zum Menstruationszyklus (Calkins 1999, Clague 2001, Myerburg 1999). Das erste Auftreten einer Tachykardie kann prinzipiell in jedem Lebensalter beobachtet werden, meist kommt es jedoch zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr zur Erstmanifestation.

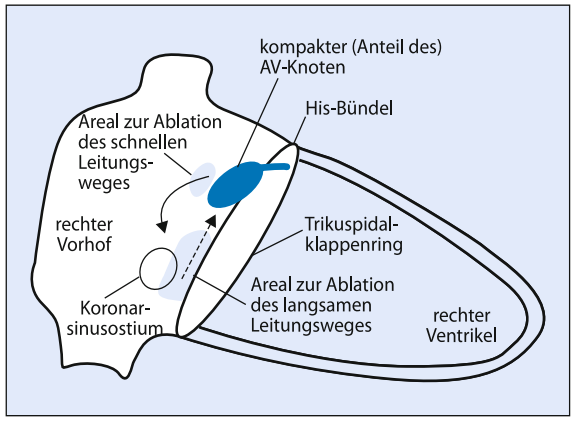
7.3.2 Elektrophysiologie und Tachykardieformen

Funktionelle Grundlage für das Auftreten einer nodalen Reentrytachykardie ist das Vorhandensein von mindestens 2 funktionell unterschiedlichen Leitungsbahnen mit 2 unterschiedlich lokalisierten atrialen »inputs«. Die sog. **schnelle Leitungsbahn** ist dabei anteroseptal lokalisiert, wohingegen die sog. **langsame Leitungsbahn** im inferioren Anteil des interatrialen Septums zwischen Trikuspidalklappe und Ostium des Sinus coronarius zu finden ist. Die Leitungsbahnen liegen somit im Koch-Dreieck, das durch das septale Segel der Trikuspidalklappe, die Mündung des Sinus coronarius sowie die sog. Todarosehne begrenzt wird.

Die häufigste Tachykardie bei Patienten mit funktioneller Längsdissoziation des AV-Knotens ist eine Kreiserregung zwischen der schnell-leitfähigen Bahn (»fast pathway«) mit langer effektiver Refraktärzeit und der langsamleitfähigen Bahn (»slow pathway«) mit kurzer effektiver Refraktärzeit. Der klinisch am häufigsten zu beobachtende Erregungsablauf bei Tachykardie ist die **»Slow-fast«-Tachykardie** (sog. »gewöhnlicher Typ der AV-Knoten-Tachykardie«), hierbei wird antegrad die langsame und retrograd die schnelle Bahn genutzt (◘ Abb. 7.18).

Im Intervall ist das EKG unauffällig. Gelegentlich finden sich im Langzeit-EKG 2 verschiedene PQ-Zeiten bei alternierender Leitung über jede der beiden AV-Knoten-Bahnen. Die Tachykardie hat Frequenzen zwischen 110 und 240/min und zeigt die Vorhofdepolarisation während des QRS-Komplexes oder unmittelbar am Ende des Kammerkomplexes (◘ Abb. 7.19). Damit ist die retrograde Leitung kürzer als 80, zumindest kürzer als 100 ms, kann sogar vor dem QRS-Komplex auftreten (negative VA-Zeit) und unterscheidet sich damit von der orthodromen Reentrytachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn, die als zweithäufigste kongenitale Tachykardie im Erwachsenenalter beobachtet wird. Die »Slow-fast-Tachykardie« ist prognostisch gutartig und auch im Fall eines zusätzlich auftretenden Vorhofflimmerns nicht lebensbedrohlich. Sie nimmt jedoch im Alter oftmals an Häufigkeit zu und wird insbesondere bei Vorliegen einer Herzerkrankung hämodynamisch schlechter toleriert.

Deutlich seltener kommt es zum umgekehrten Erregungsablauf in Form einer **»Fast-slow«-Tachykardie** oder beim Vorliegen von mehr als 2 funktionellen Bahnen auch zu **»Slow-slow«-Tachykardien**.



◘ **Abb. 7.18.** Ablauf der Slow-fast-AV-Knoten-Tachykardie. Hierbei wird antegrad der langsame Leitungsweg und retrograd der schnelle Leitungsweg durchlaufen

7.3.3 Therapie

Prinzipiell besteht in der chronischen Rezidivprophylaxe die Möglichkeit der **medikamentösen Therapie** (ß-Blocker, Kalziumantagonisten, Klasse-IC-Antiarrhythmika), bei rekurrierenden Tachykardien auf dem Boden eines AV-Knoten-Reentry empfiehlt man jedoch primär die **Katheterablation** (ACC/AHA/ESC Guidelines 2003, Kuck 2007); bei relativ langsamer Tachykardiefrequenz und guter Terminierung mittels vagaler Manöver liegt eine relative, symptomorientierte Ablationsindikation vor, daher Berücksichtigung des Patientenwunsches nach Aufklärung über die Erfolge und Risiken der Katheterablation bei AVNRT. Derzeit ist die Ablation des langsamen Leitungsweges die empfohlene Therapiestrategie (Jackman 1992, Kuck 2007). In einem umfangreichen prospektiven Register über 1197 Patienten zeigte sich, dass in 96,1% ein prozeduraler Erfolg erreicht werden konnte; die einzige relevante Komplikation dabei war eine 1%-ige Gefahr eines AV-Blocks II. oder III. Grades (Scheinman 2000). Es ist von einer Rezidivrate von ca. 3–7% auszugehen. In der Literatur gibt es Hinweise, dass ein vorbestehender AV-Block I. Grades nicht mit einem erhöhten Risiko eines höhergradigen postprozeduralen AV-Blocks assoziiert ist (Pasquié 2006); dennoch ist hier aufgrund eigener Erfahrungen erhöhte Vorsicht im Rahmen der Ablation sowie auch eine strengere Indikationsstellung zum invasiven Vorgehen ratsam.

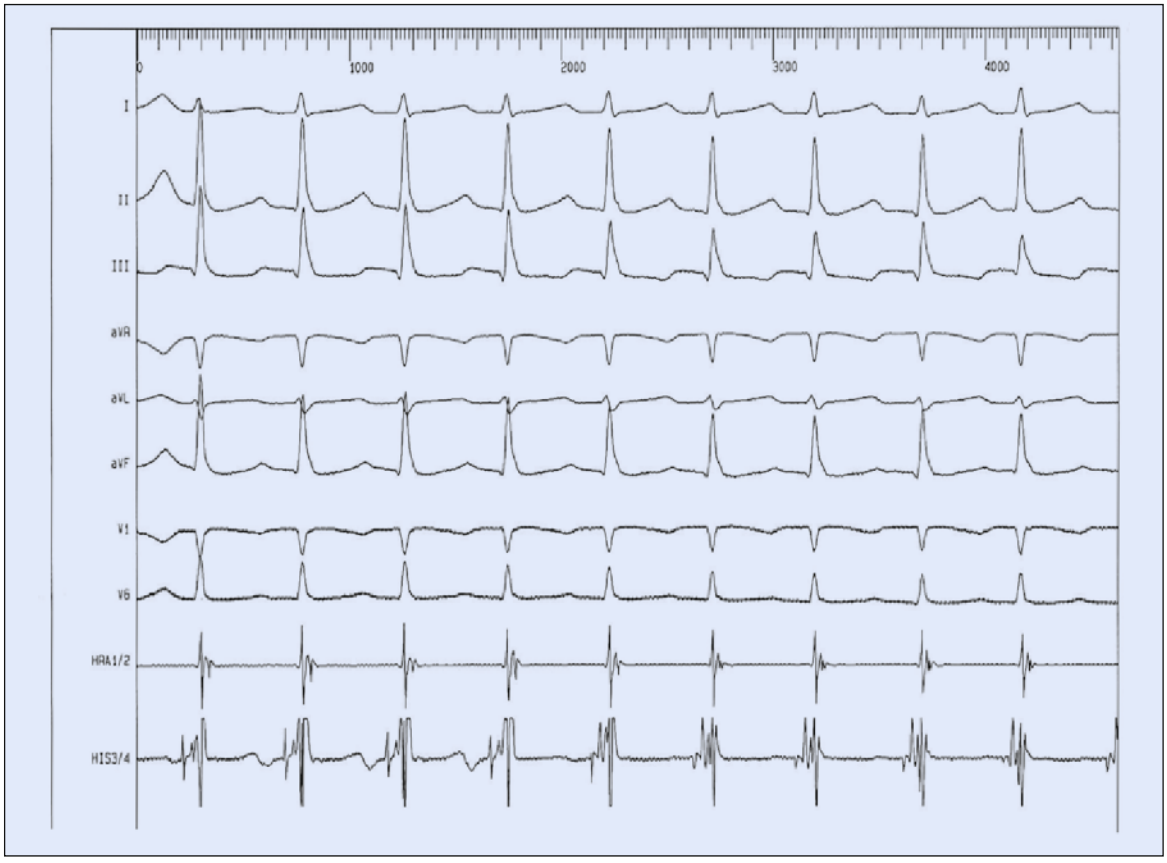


Abb. 7.19. »Slow-fast«-AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT): Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen (QRS 96 ms), HF 140/min, regelmäßige RR-Abstände, keine P-Welle im Oberflächen-EKG identifizierbar. Die intrakardiale Ableitung aus dem hohen rechten Vorhof und aus der His-Bündelregion beweist die simultane Vorhof- und Kammererregung. (Oberflächen-EKG-Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V6; intrakardiale Elektrogramme: *HRA* hoher Rechter Vorhof; *HIS* His-Bündel-Elektrogramm; Registriergeschwindigkeit 50 mm/sec)

Leitlinie

Leitlinienempfehlung zur Katheterablation supraventrikulärer Tachykardien. (Kuck 2007)

Arrhythmie	Ablationstechnik	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Inadäquate Sinustachykardie	Sinusknotenmodifikation	IIb	B
Sinusknoten-Reentrytachykardie	Sinusknotenmodifikation	IIb	B
AV-Knoten-Reentrytachykardie (»slow-fast«, »slow-slow«, »fast-slow«	Modulation/Ablation der langsamen AV-Knoten-Leitung	I	B
	Modulation der schnellen AV-Knoten-Leitung	III	A
Fokale junktionale Tachykardie	Ablation des Fokus	IIa	C
AV-Reentrytachykardie	Ablation der akzessorischen Leitungsbahn	I	B
WPW-Syndrom	Ablation der akzessorischen Leitungsbahn	I	B
Asymptomatische Präexzitation	Ablation der akzessorischen Leitungsbahn	IIa	B
Fokale atriale Tachykardie	Ablation des Fokus	I	B
Vorhofflattern	Bidirektionale Isthmusblockade	I	B
Atriale makro-Reentrytachykardie	Anlage einer linearen Läsion im Bereich des kritischen Isthmus (ggf. 3D-Mapping)	I	B

Literatur

ACC/AHA/ESC (2003) Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias – Executive Summary. Circulation 108:1871–1909

Calkins H, Yong P, Miller JM et al. (1999) Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. Circulation 99:262–270

Clague JR, Dagres N, Kottkamp H et al. (2001) Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients. Eur Heart J 22:82–88

Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH et al. (1992) Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of the slow pathway conduction. NEJM 327:313–318

Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U et al. (2007) Leitlinien zur Katheterablation. Clin Res Cardiol 96:833–849

Myerburg RJ, Cox MM, Interian A et al. (1999) Cycling of inducibility of paroxysmal supraventricular tachycardia in women and its implications for timing electrophysiologic procedures. Am J Cardiol 83:1049–1054

Pasquié JL, Scalzi J, Macia JM et al. (2006) Long-term safety and efficacy of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal re-entrant tachycardia and pre-existing prolonged PR interval. Europace 8:129–133

Scheinman MM, Huang S (2000) The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. Pacing Clin Electrophysiol 23:1020–1028

Wu D, Denes P, Amat-y-Leon F et al. (1978) Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observations in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Am J Cardiol 41:1061–7

7.4 Atrioventrikuläre Reentrytachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn

T. Lewalter, B. Lüderitz

Grundlagen

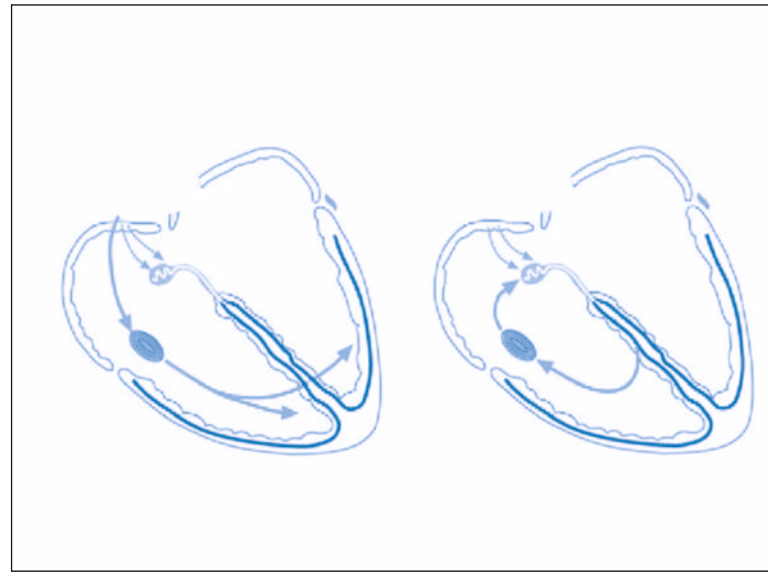
Wichtig

Atrioventrikuläre Reentrytachykardien auf dem Boden einer akzessorischen Leitungsbahn stellen die häufigste Ursache von kongenitalen tachykarden Arrhythmien bei Jugendlichen und Kindern dar.

Grundsätzlich wird das **Wolff-Parkinson-White (WPW)-Syndrom** (Tachykardien und Präexzitation im Oberflächen-EKG) von Tachykardien auf dem Boden einer nur retrograd leitfähigen akzessorischen Leitungsbahn (»verborgene Leitungsbahn«) unterschieden. Sonderformen sind durch ungewöhnliche Leitungscharakteristika der akzessorischen Leitungsbahn definiert: zum einen die **antidrome AV-Reentrytachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn vom Typ Mahaim**, zum anderen die sog. **permanente junktionale Reentrytachykardie** (PJRT) mit einer langsam unidirektional retrograd leitfähigen akzessorischen Bahn.

Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Das von Wolff, Parkinson und White 1930 beschriebene Syndrom (WPW-Syndrom, Wolff 1930) ist charakterisiert durch Tachykardien und durch eine **Doppelerregung der Herzkammern**. Zunächst kommt es zur Erregung vorhofnaher Kammeranteile durch eine vorzeitige Erregungswelle über akzessorische Leitungsbahnen (**Präexzitation**), dann folgt eine Kammerdepolarisation durch die über die normale AV-Leitungsbahn laufende Erregungswelle (▶ ◘ Abb. 7.20).



◘ **Abb. 7.20a, b.** Wolff-Parkinson-White-Syndrom. **a** Sinusrhythmus mit ventrikulärer Präexzitation. Dargestellt ist das Vorliegen einer rechtsseitigen akzessorischen Leitungsbahn: zum einen verläuft der Impuls vom Sinusknoten zum Atrioventrikularknoten, zeitgleich speist die atriale Aktivierung die akzessorische Leitungsbahn, die zu einer zusätzlichen ventrikulären Erregung via akzessorischer Leitungsbahn führt. **b** Orthodrome AV-Reentrytachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn. Der Impuls bei orthodromer AV-Reentrytachykardie wird im AV-Knoten in antegrader atrioventrikulärer Richtung durchlaufen (»orthodrom«), nach Aktivierung der ventrikulären Muskulatur kommt es dann zum retrograden Erregungseintritt in die akzessorische Leitungsbahn

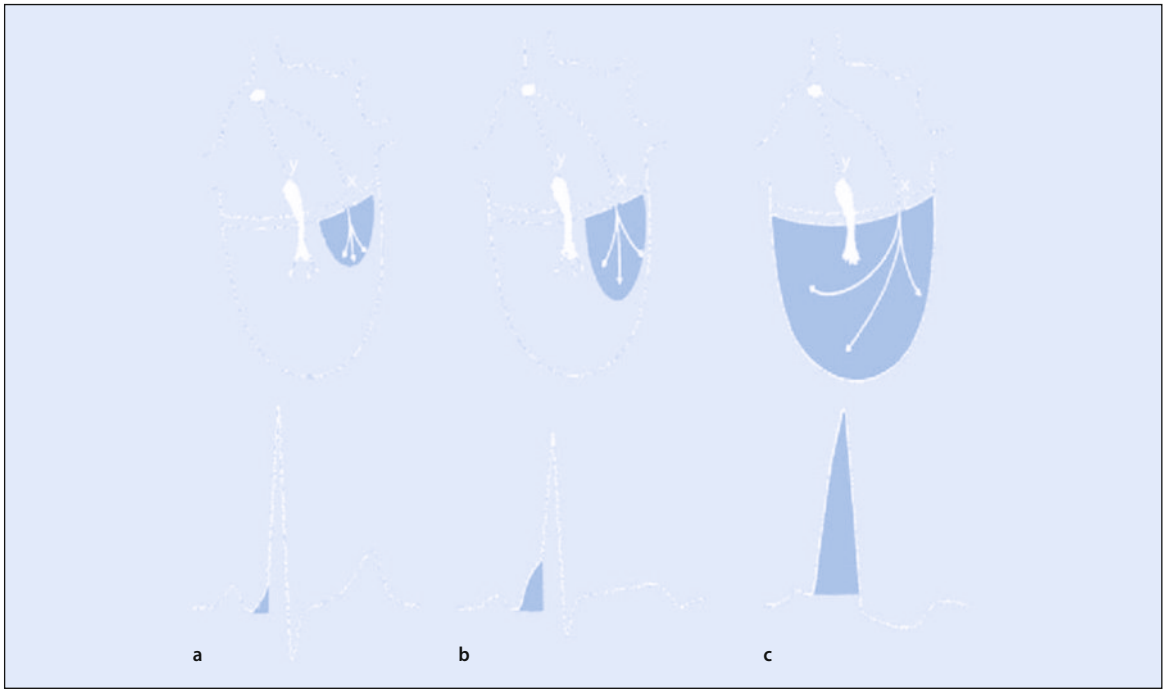


Abb. 7.21a–c. Ventrikuläre Präexzitation. Das Ausmaß an vorzeitig erregtem ventrikulärem Myokard entspricht einer zunehmend prominenten Delta-Welle. **a** Gering ausgepräte Delta-Welle, **b** deutlich sichtbare Delta-Welle, **c** Maximale Präexzitation

Da die Ventrikel unter Umgehung der spezifischen Leitungsverzögerung des AV-Knotens vorzeitig erregt werden, kann es bei Vorhofflattern und Vorhofflimmern zu bedrohlichen Kammerfrequenzen kommen. Andererseits wird durch die zusätzliche angeborene atrioventrikuläre Verbindung die anatomische Voraussetzung für eine Kreiserregung via Vorhof–AV-Knoten–Ventrikel–akzessorisches Bündel–Vorhof geschaffen. Bei unidirektionalem Block in einem Teil des Erregungskreises (meist akzessorisches Bündel) und verzögerter Erregungsleitung in einem anderen Anteil (meist AV-Knoten) werden somit kreisende Erregungen (Reentrytachykardie) möglich (Abb. 7.20).

EKG-Bild im Sinusrhythmus und Lokalisationsdiagnostik. Elektrokardiographisch ist das WPW-Syndrom im Sinusrhythmus durch ein abnorm kurzes atrioventrikuläres Intervall (< 120 ms), durch eine Verbreiterung des QRS-Komplexes infolge verlängerter Dauer der Kammeranfangsschwankung mit trägem Initialteil (**Delta-Welle**) und durch einen unterschiedlich stark deformierten ST-T-Abschnitt gekennzeichnet. Die Größe der Delta-Welle hängt v. a. vom Ausmaß der akzessorischen depolarisierten ventrikulären Muskelmasse ab (Abb. 7.21); dies variiert nicht nur interindividuell, sondern auch intraindividuell. Bis auf einen umschriebenen Bezirk linkssuperior am Trigonum fibrosum zwischen Aorten- und Mitralklappe können akzessorischen Leitungsbahnen prinzipiell überall an den beiden Klappenringen vorkommen: Mehr als die Hälfte der

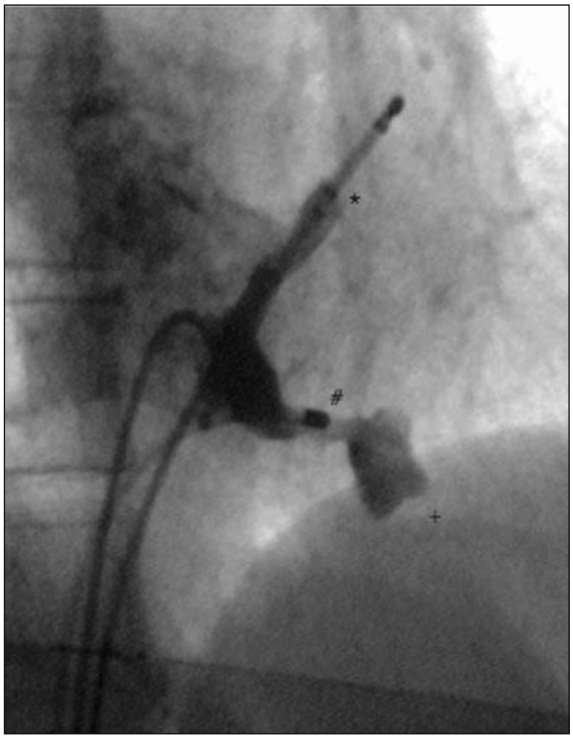
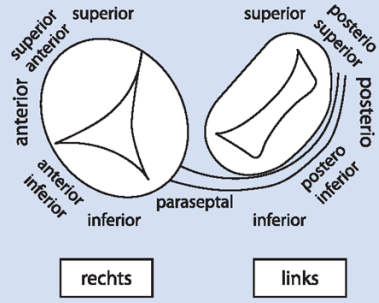


Abb. 7.22. Akzessorische Leitungsbahn in einem Venendivertikel. Die akzessorische Leitungsbahn konnte im Hals (#) eines Divertikels (+) des Sinus coronarius (*) lokalisiert werden

Current (inaccurate)	Anatomic (accurate)
rechts	
anterior	superior
anterolateral	superoanterior
posterio	inferior
links	
anterior	superior
anterolateral	superoposterior
lateral	posterior
posterolateral	inferoposterior
posterior	inferior
septal-paraseptal	
anteroseptal	superoparaseptal
posteroseptal	inferoparaseptal
midseptal	septal



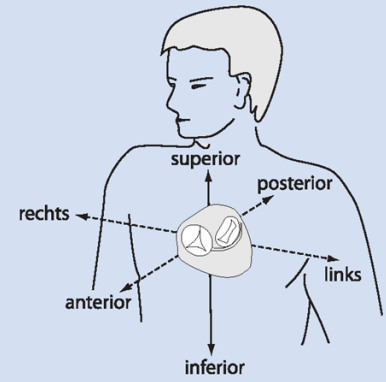


Abb. 7.23. Nomenklatur Lokalisation

Bahnen liegt an der freien Wand zwischen linkem Vorhof und linker Kammer, 25% links paraseptal, 15% an der freien rechten Wand und ca. 5% in der anteroseptalen Region (Jackman 1991, Lesh 1992). Beim Zusammentreffen von Divertikeln des Sinus coronarius und dem Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn findet sich die akzessorische Bahn u. a. im Hals dieser venösen Divertikel (Abb. 7.22).

1998 wurde eine an den tatsächlichen anatomischen Verhältnissen ausgerichtete Nomenklatur zur Bezeichnung der Lage akzessorischer Leitungsbahnen publiziert und eingeführt (Abb. 7.23; Cosio 2001). Je nach Ausrichtung der Delta-Welle wird zwischen einem **sternal positiven Typ A** und einem **sternal negativen Typ B** des WPW-Syndroms unterschieden. Eine weiterführende Einteilung nach der Lokalisation des akzessorischen Bündels ist durch spezifische EKG-Algorithmen möglich (Abb. 7.24 und 7.25).

Tachykardieformen bei WPW-Syndrom. Die häufigste Tachykardie beim WPW-Syndrom ist die **orthodrome Reentrytachykardie**, bei der die Ventrikel über den Weg der AV-Leitung erregt werden, die Vorhöfe dagegen retrograd über die akzessorische Leitungsbahn (Abb. 7.26 bis 7.29). Der umgekehrte Erregungsablauf kennzeichnet die antidrome Reentrytachykardie.

Asymptomatisches »WPW-Syndrom«. Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei asymptomatischen Patienten mit akzessorischer Leitungsbahn liegt bei 0,1–0,4% innerhalb von 3–22 Jahren (Todd 2003). Wegen dieser geringen Inzidenz lebensbedrohlicher Arrhythmien bei anderweitig asymptomatischen Patienten wird generell eine Ablation der akzessorischen Leitungsbahn nicht empfohlen, da das Risiko einer spontan auftretenden letalen Arrhythmie gegen das Risiko, infolge der Ablation zu versterben, aufgewogen werden muss (ca. 0,1%; Scheinman 1995). Weitgehend akzeptierte Indikationen trotz fehlender Symptome sind zum einen Patienten mit Risikoberufen wie z. B. Piloten oder Leistungssportler, des weiteren gelten folgende Risikofaktoren als Argument für die Durchführung einer **prophylaktischen Ablation**: ein RR-Intervall <250 ms im Vorhofflimmern, symptomatische Tachykardien in der Vorgeschichte, multiple akzessorische Bahnen sowie eine Ebstein-Anomalie. In einer ersten prospektiven Studie zu dieser Frage wurden asymptomatische Patienten (>35 Jahre) mit auslösbaren Reentrytachykardien entweder auf eine prophylaktische Ablation bzw. auf eine konservative Therapie randomisiert (Pappone 2003). Trotz einer deutlich niedrigeren Rezidivrate nach Ablation in dieser Studie sollte die prophylaktische Katheterablation außerhalb des oben genannten Risikopatientenkollektivs eine Einzelfallentscheidung bleiben.

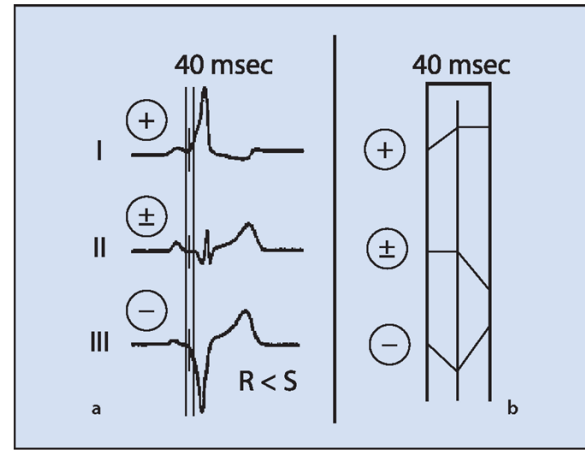


Abb. 7.24a, b. Die initiale Polarität der Delta-Welle ist für die Lokalisierungsdiagnostik von Bedeutung. Sollte es innerhalb der ersten 40 ms zu einem Wechsel der Polarität kommen, sind die ersten 20 ms entscheidend. (Nach Arruda 1998)

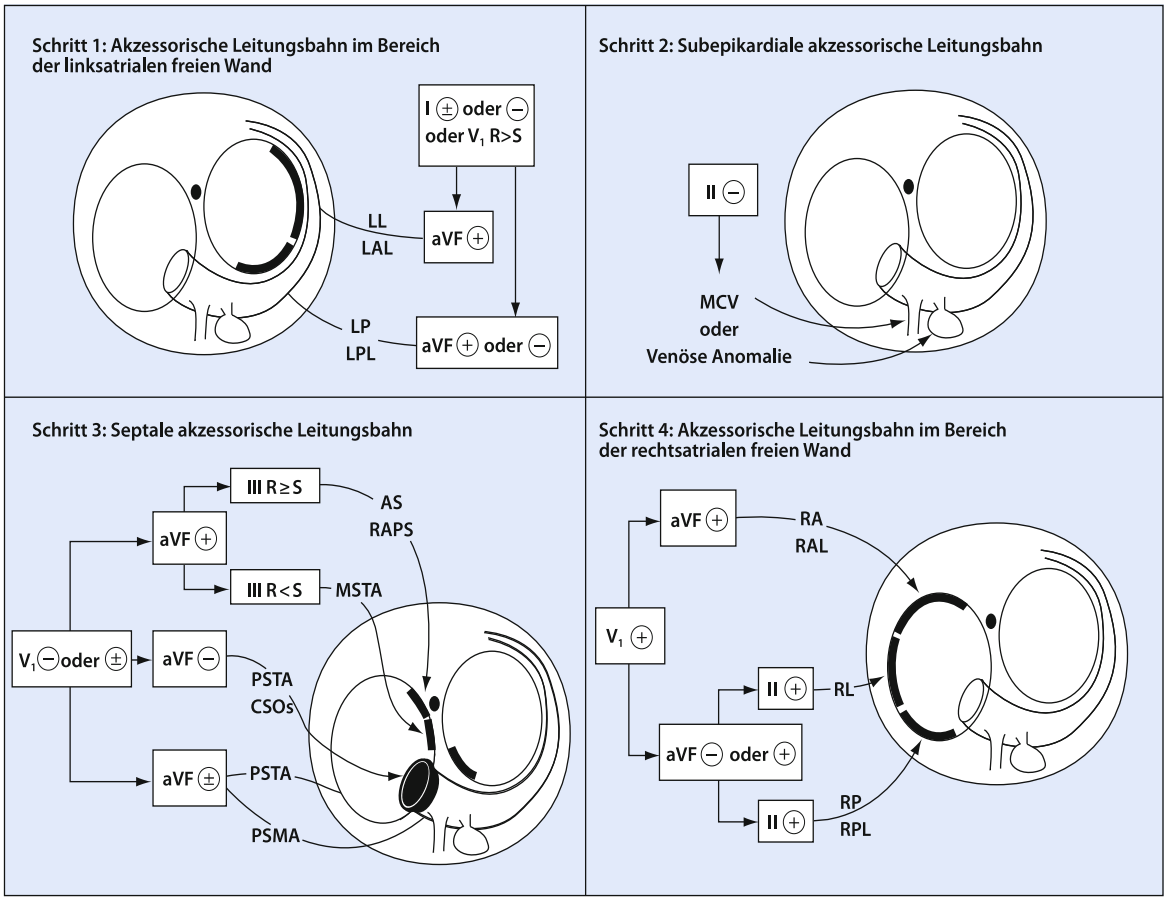


Abb. 7.25. Schrittweiser Lokalisierungsalgorithmus nach Arruda, der die initiale Polarität der Delta-Welle nutzt. *LL* linkslateral, *LAL* links-anterolateral, *LP* linksposterior, *LPL* linksposterolateral, *RA* rechts-anterior, *RAL* rechts-anterolateral, *RL* rechts-lateral, *RP* rechts-posterior, *RPL* rechts-posterolateral, *MCV* mittlere Herzvene (proximal abgehender Ast des Koronarvenensinus). Bitte beachten: alte Lokalisations-Nomenklatur. (Nach Arruda 1998)

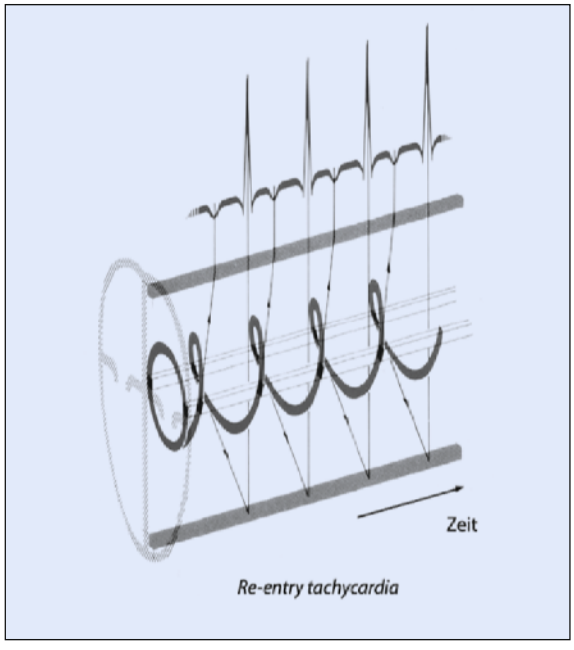


Abb. 7.26. Erregungsablauf einer orthodromen atrioventrikulären Reentrytachykardie; der AV-Knoten wird in antegrader (»orthodromer«) Richtung durchlaufen, nach Aktivierung von ventrikulärem Myokard kommt es zum Durchlaufen der akzessorischen Faser (Kent-Faser) in retrograder Richtung um nach atrialer Aktivierung wieder Anschluss an den AV-Knoten zu finden und die Kreisbahn erneut zu beschreiten

Therapie bei WPW-Syndrom und Technik der Katheterablation. Bei Patienten mit symptomatischen Tachykardien, bei denen die akzessorische Leitungsbahn für das Auftreten der Arrhythmie verantwortlich ist, besteht die Indikation zur Katheterablation als Therapie der Wahl (Kuck 2007); dies trifft insbesonder für Patienten zu mit Zustand nach Synkope oder Reanimationsereignis sowie für Patienten mit Vorhofflimmern und RR-Intervallen <250 ms.

Die Katheterablation einer akzessorischen Bahn erfordert ein Mapping, also exakte Lokalisierung der Faserlage sowie das Vorführen eines Ablationskatheter in unmittelbare Nähe der Faser in aller Regel auf Ebene der fibrösen Klappenringe (Abb. 7.30). Zur Ablation rechtsseitiger

Abb. 7.27. EKG: Orthodrome atrioventrikuläre Reentrytachykardie bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom. Oberflächen-EKG-Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 und V6; intrakardiale Elektrogramme *DCS, MCS, PCS* distaler, mittlerer und proximaler Koronarvenensinus. Regelmäßige Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen (Frequenz 180/min). Vor allem negative P-Welle z. B. in II und III am Ende der ST-Strecke (R-P<P-R). Die früheste atriale Aktivierung im Bereich des Koronarvenensinus zeigt sich distal am Koronarvenensinuskatheter (hier: am posterioren Mitralklappenring)

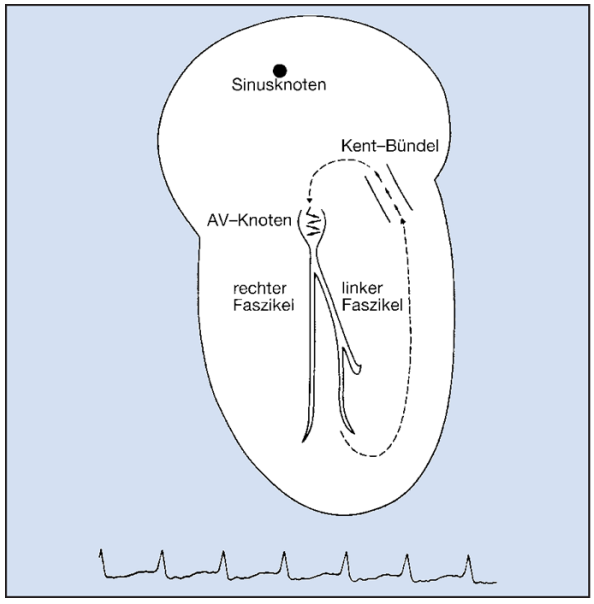


Abb. 7.28. Schematische Darstellung einer Reentrytachykardie beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom: Die Kammern werden über das spezifische Erregungsleitungssystem depolarisiert. Danach wird die Depolarisationswelle über das Kent-Bündel auf die Vorhöfe geleitet. Es resultiert eine Tachykardie mit schmalem QRS-Komplex. Die P-Welle – retrograde Vorhoferregung – kann als »Kerbung« der ST-Strecke nachgewiesen werden

Leitungsbahnen wird in aller Regel ein rechtsatrialer Zugang gewählt, meist in transfemoraler Technik, gelegentlich v. a. bei anteroseptalen Leitungbahnen kann ein Zugang über die Vena cava superior von Vorteil sein. Zur Ablation linksseitiger Bahnen kann entweder ein retrograd aortaler (Abb. 7.31) oder aber ein transseptaler Zugang gewählt werden; Erfolgsraten und Komplikationen beider Zugangswege sind miteinander vergleichbar (Deshpande 1994, Lesh 1993).

Beim **verborgenen WPW-Syndrom** ist Mapping und Ablation der Leitungsbahn nur unter laufender orthodro-

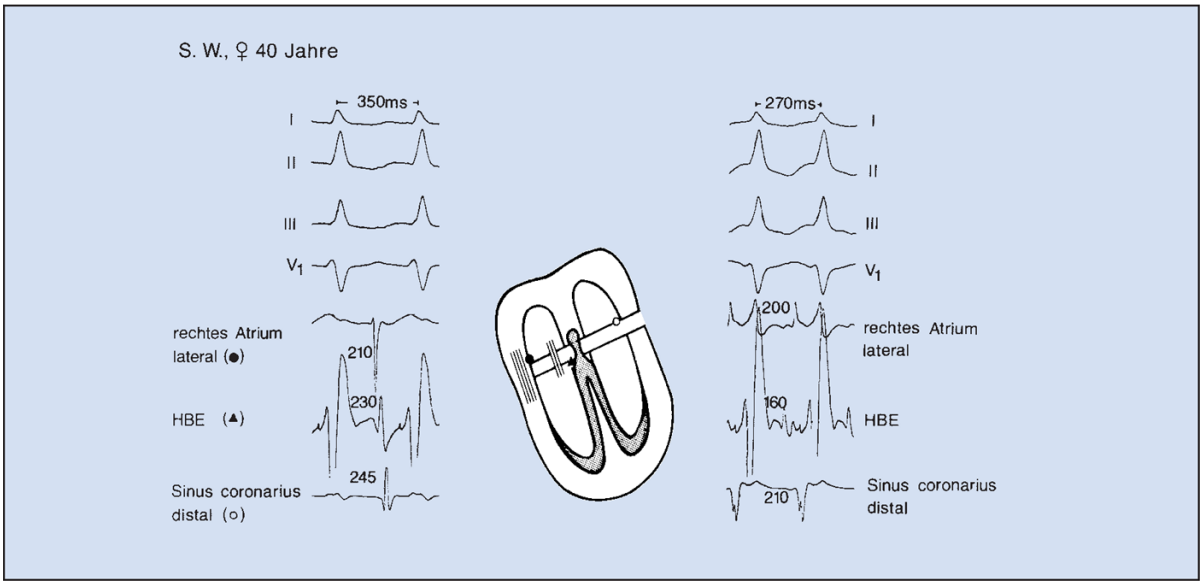


Abb. 7.29. Oberflächen-EKG (Ableitung I, II, III und V_1) sowie 3 endokardiale Ableitungen aus dem Bereich der lateralen freien Wand des rechten Atriums, des Septums (*HBE*) und des linken Atriums (Sinus coronarius distal), registriert während einer Tachykardie mit einem RR-Intervall von 350 ms und während einer 2. Tachykardie mit einem RR-Intervall von 270 ms. Bei der 1. Tachykardie findet sich die früheste retrograd geleitete Erregung im Bereich der freien lateralen Wand des rechten Atriums, angegeben als Q-A-Zeit mit 210 ms (Beginn des QRS-Komplexes bis zur Vorhoferregung). Die Depolaristion des Septums und des Sinus cornarius folgt nach. Bei der 2. Tachykardie mit dem RR-Intervall von 270 ms kann die früheste Vorhoferregung im Bereich des Septums nachgewiesen werden, 160 ms nach Beginn des QRS-Komplexes; nach 200 ms bzw. 210 ms folgen die freie Wand des rechten Atriums und der linke Vorhof. (Nach Manz et al. 1980)

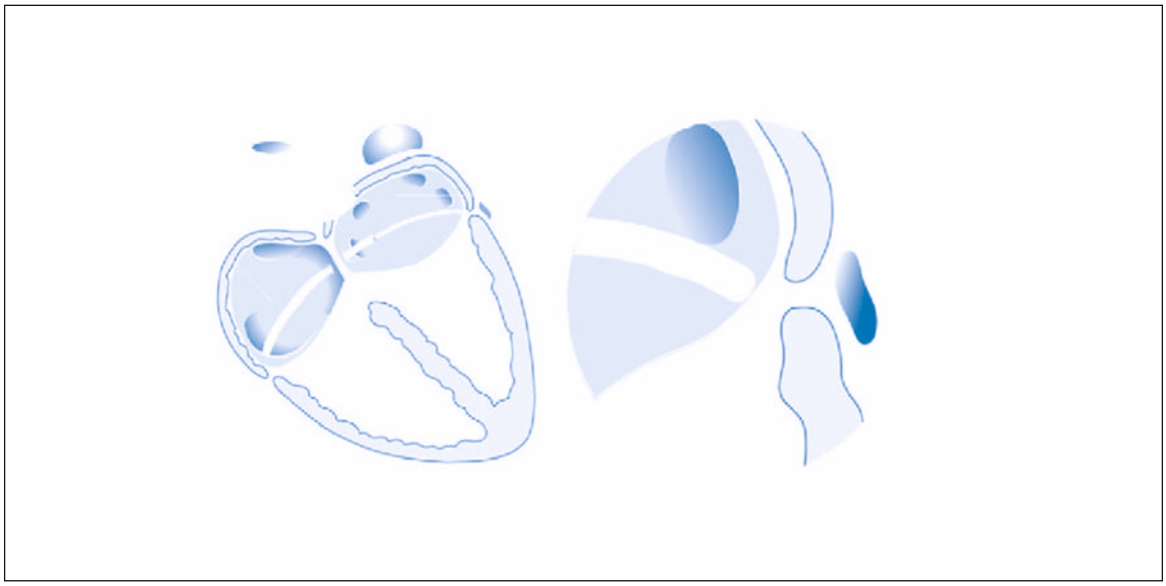


Abb. 7.30. Graphische Darstellung einer Katheterablation einer akzessorischen Leitungsbahn in transseptaler Technik am Mitralklappenring. Der Katheter muss in unmittelbare Nähe der Leitungsbahn (»accessory pathway«) positioniert werden um dann durch Erwärmung des Gewebes eine lokal begrenzte Hitzenekrose zu induzieren. (Nach Lerman 2003)

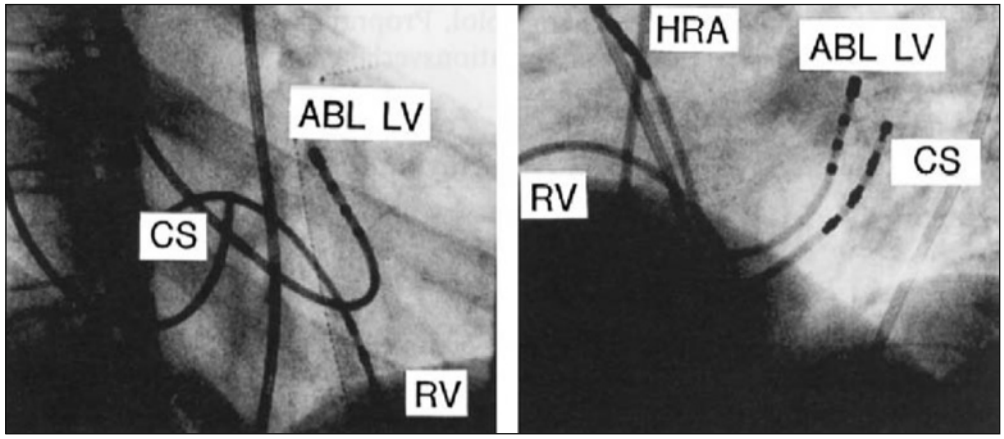


Abb. 7.31. Position der Elektrodenkatheter zur Ablation einer linksanterolateral gelegenen akzessorischen Leitungsbahn (männlicher Patient, 58 Jahre alt). Linke Bildhälfte: RAO 30°, rechte Bildhälfte: LAO 60°. Elektrodenkatheter im rechten Vorhof (*HRA*), im rechten Ventrikel (*RV*), im Koronarsinus (*CS*) und Ablationselektrode im linken Ventrikel (*ABL LV*) am Mitralklappenanulus unter dem anterolateralen Mitralklappensegel. (Nach Pfeiffer 1992)

Abb. 7.32. Mapping verborgenes WPW-Syndrom. Die Ableitung Map 1/2 und Map 3/4 zeigen das lokale bipolare Elektrogramm, das man im Bereich der akzessorischen Leitungsbahn unter laufender orthodromer AV-Reentrytachykardie registrieren kann. Insbesondere in Map 1/2 ist eine nahezu kontinuierliche elektrische Aktivität mit Kent-Faser-Signal ableitbar als Ausdruck des Übergangs des elektrischen Impulses vom Ventrikel retrograd in den Vorhof

Abb. 7.33. Erfolgreiche Radiofrequenzablation einer akzessorischen Leitungsbahn bei einem Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom. Unmittelbar nach Beginn der Hochfrquenzablation erkennt man im Oberflächen-EKG (Ableitungen II, III und aVF) ab dem 5. QRS-Komplex (**Pfeil*) die Normalisierung des PQ-Intervalls und ein Verschwinden der Delta-Welle. In den intrakardialen EKG-Ableitungen (*MAP* Mappingketheter, *PCS* proximaler Koronarsinus) treten zum Zeitpunkt der erfolgreichen Ablation (***Pfeil*) die Vorhof- und Kammerpotenziale auseinander

mer Tachykardie oder ventrikulärer Stimulation möglich; als Mappingkriterien gelten für eine erfolgreiche Ablationsstelle der Ort der frühesten atrialen Aktivierung sowie eine kontinuierliche elektrische Aktivität ohne isoelektrische Linie zwischen ventrikulärer und atrialer Komponente (Abb. 7.32 bis 7.34).

Bei **offenem WPW-Syndrom** mit konstanter Delta-Welle kann dies dagegen im Sinusrhythmus oder unter atrialer Stimulation (kann eingesetzt werden um das Ausmaß an ventrikulärer Präexzitation zu verstärken) erfolgen. Im Sinusrhythmus werden folgende Mapping-Kriterien angewendet (Calkins 1992, Chen 1992):

- Möglichst frühzeitige lokale ventrikuläre Aktivierung
- Nachweise einer ausreichend großen atrialen Signalkomponente (bei Ablation der ventrikulären Insertion) bzw. einer ausreichend großen ventrikulären Signalkomponente (bei Ablation der atrialen Insertion), um die Nähe wie auch den mechanischen Kontakt zum Klappenanulus zu objektivieren
- Nachweis des sog. Kent-Potenzials (Abb. 7.35)
- Stabilität der Elektrogramme als Hinweis auf eine stabile Katheterlage

Leitlinie

Leitlinienempfehlung zur Katheterablation supraventrikulärer Tachykardien

► Kap. 7.3.3

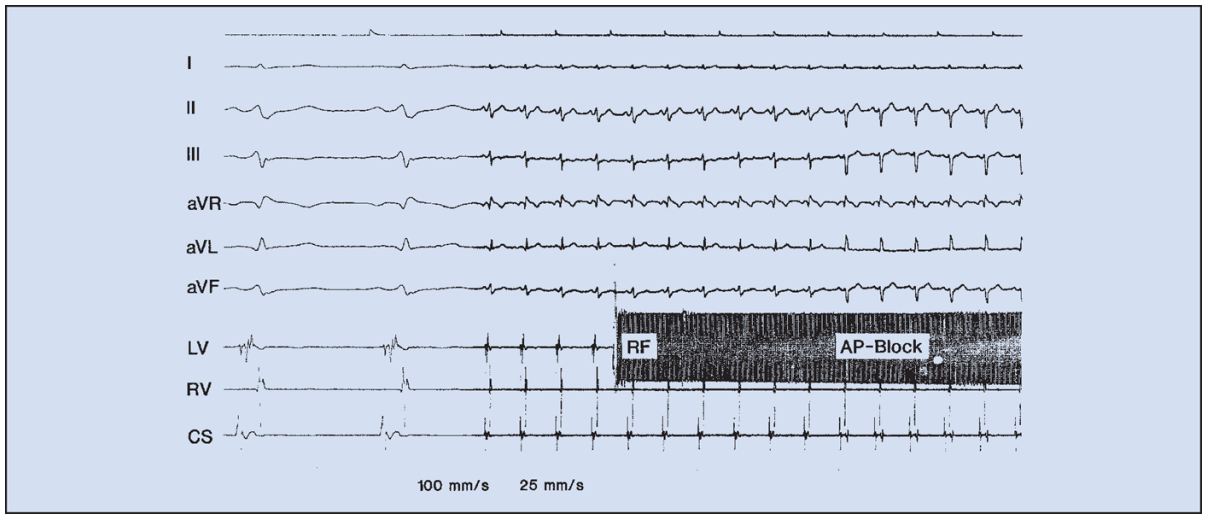


Abb. 7.34. Hochfrequenzstromablation einer links-anterolateralen akzessorischen Leitungsbahn beim WPW-Syndrom bei 41-jähriger Patientin. Regionales Elektrogramm mit kurzem AV-Intervall (25 ms), kurzer Isoelektrischen (5 ms), ohne Potenzial der akzessorischen Bahn. Block der akzessorischen Leitung (AP-Block) 4 s oder 6 Aktionen nach Einschalten des Radiofrequenzstroms mit plötzlicher Änderung im Oberflächen-EKG (Verschwinden der Delta-Welle und der QRS-Verbreiterung) sowie im Koronarsinuselektrogramm (abrupte Verlängerung des AV-Intervalls), Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, AVF, linksventrikuläres Elektrogramm von der Ablationselektrode (LV), rechtsventrikuläres Elektrogramm (RV) und Koronarsinuselektrogramm (CS). Papiergeschwindigkeit linkes Bilddrittel 100 msm/s, rechts 25 mm/s. W

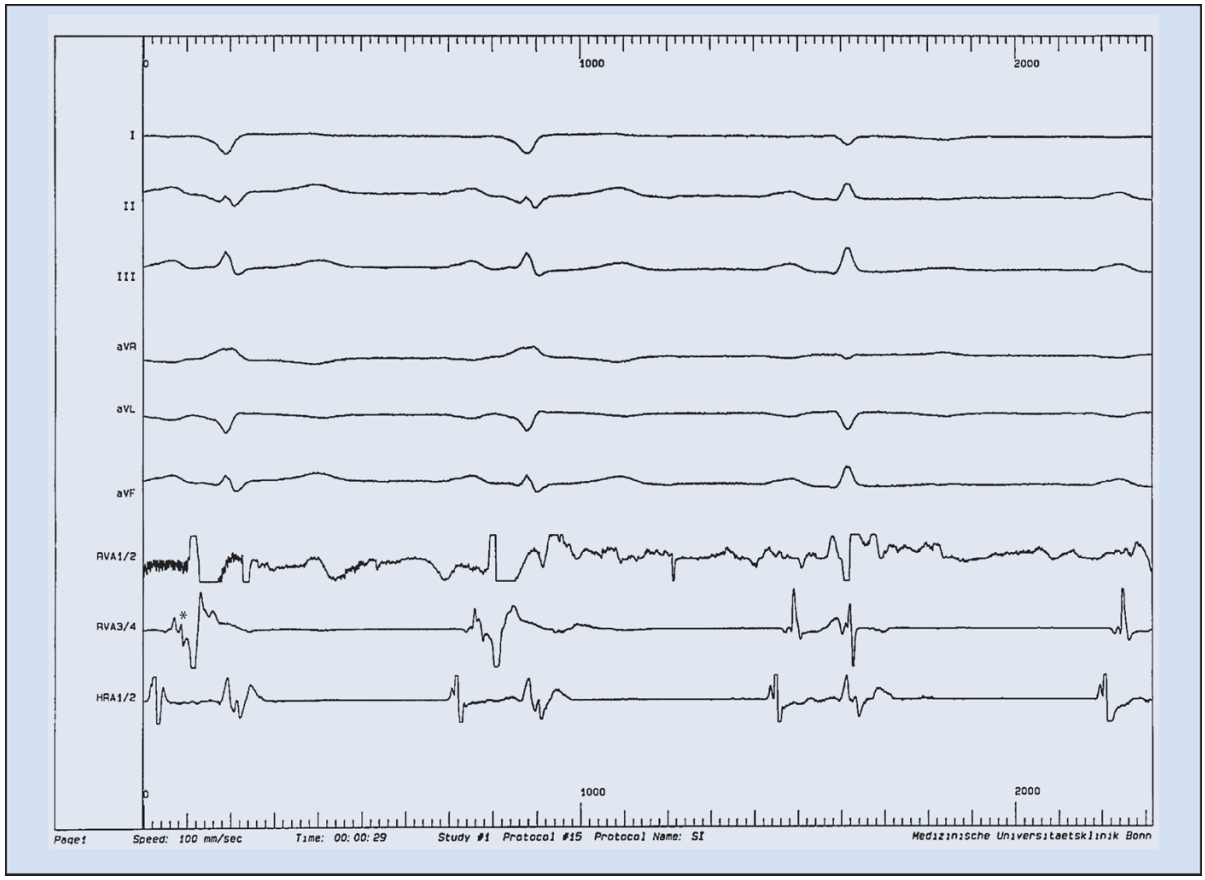


Abb. 7.35. WPW: Kent-Potenzial. In Ableitung RVA 3/4 (Komplexe auf der linken Bildhälfte) findet sich zwischen dem atrialen und dem ventrikulären Potenzialanteil ein hochfrequentes Signal, das einem Kent-Faser-Potenzial entspricht (*). Nachdem unter Stromapplikation die Faserfunktion zum Erliegen gekommen ist, rücken in dieser Ableitung das atriale und ventrikuläre Potenzial weit auseinander, ein Kent-Potenzial ist nicht mehr erkennbar (RVA3/4 Komplexe in der rechten Bildhälfte)

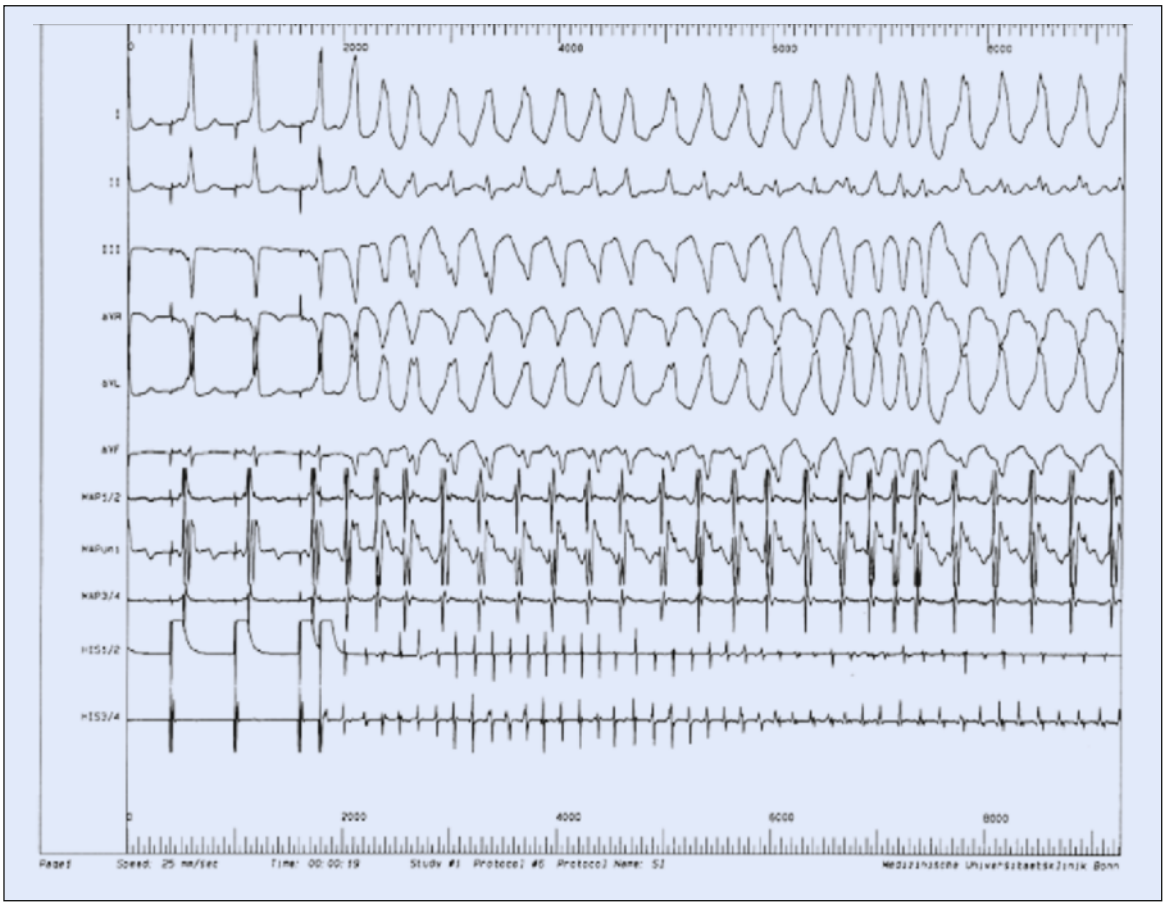


Abb. 7.36. Vorhofflimmern bei WPW-Syndrom. Von besonderer Brisanz ist das Auftreten von Vorhofflimmern bei antegrad leitfähiger Kent-Faser. In der Registrierung kommt es unter atrialer Stimulation zum Auftreten einer atrialen Tachyarrhythmie mit rascher akzessorischer Leitung auf das ventrikuläre Myokard. In seltenen Fällen kommt es dadurch auch zu Synkopen und plötzlichem Herztod

Literatur

Arruda MS, McClelland JH, Wang X et al. (1998) Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 9:2–12

Calkins H, Kim YN, Schmaltz S et al. (1992) Electrogram criteria for identification of appropriate target sites for radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections. Circulation 88:565–573

Chen X, Borggrefe M, Shenasa M et al. (1992) Characteristics of local electrogram predicting successful transcatheter radiofrequency ablationof left sided accessory pathways. J Am Coll Cardiol 20:656–665

Cosio F, Anderson R, Becker A et al. (2001) Living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiological mapping. A consensus statement from the cardiac nomenclature study group. Eur Heart J 22:521–2

Deshpande SS, Bremner S, Sra JS et al. (1994) Ablation of left free-wall accessory pathways using radiofrequency energy a the atrial insertion site: transseptal versus transaortic approach. J Cardiovasc Electrophysiol 5:219–231

Jackman WM, Nakagawa H, Heidbüchel H et al. (1991) Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. N Engl J Med 327:313–318

Lesh MD, Van Hare GF, Schamp DJ et al. (1992) Curative percutaneous energy for accessory pathways in all locations: Results in 100 consecutive patients. J Am Coll Cardiol 19:1303–1309

Lesh MD, Van Hare GF, Kao AK et al. (1993) Comparison of the retrograde and transseptal methods for ablation of left free wall accessory pathways. J Am Coll Cardiol 22:542–549

Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. (2003) A randomised study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. N Engl J Med 349:1803–1811

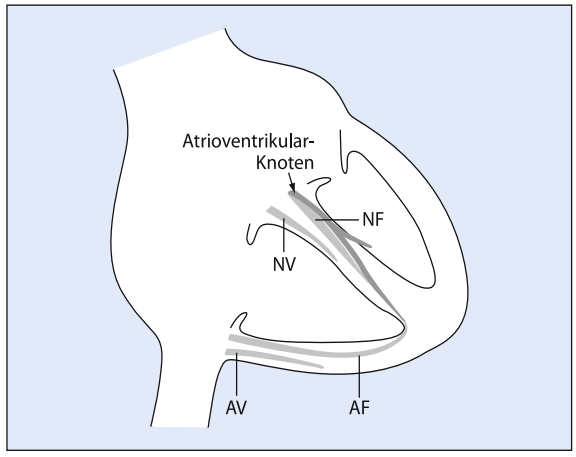
Scheinman MM (1995) NASPE survey on catheter ablation . Pacing Clin Electrophysiol 18:1474–1478

Todd D, Klein G, Krahn A et al. (2003) Asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome: is it time to revisit guidelines? J Am Coll Cardiol 41:245–248

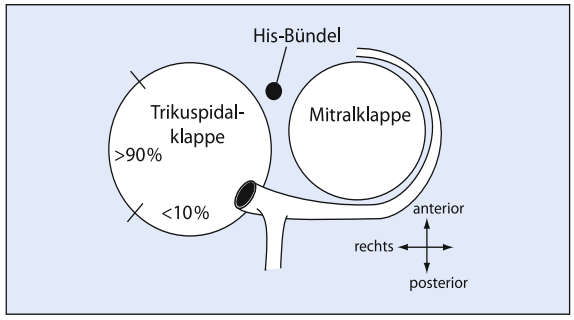
Wolff L, Parkinson J, White PD (1930) Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. Am Heart J 6:685–704

7.4.1 Mahaim-Syndrom

Eine Sonderform der antidromen Tachykardie beruht auf einer meist unidirektional antegrad leitfähigen akzessorischen (Mahaim-)Faser, die für den antegraden Tachykardieschenkel genutzt wird. Diese akzessorische Bahn hat ungewöhnlicherweise dekrementale Leitungseigenschaften und inseriert meist nicht basisnah, sondern tief im rechtsventrikulären Myokard bzw. rechten Faszikelsystem (atriofaszikuläre Faser). Verschiedentlich wurde als Ursache dieser ungewöhnlichen Leitungseigenschaften dystopes AV-Knotengewebe angenommen. Jedoch sind auch nodoventrikuläre und faszikuloventrikuläre akzessorische Mahaimfasern beschrieben worden (◘ Abb. 7.37). Die atriale Insertion findet sich überwiegend in der freien rechtsatrialen Wand (◘ Abb. 7.38). Das EKG zeigt im Intervall allenfalls eine geringe Präexzitation, die bei der programmierten atrialen Stimulation parallel mit einer Verkürzung der HV-Zeit zunimmt. Die Tachykardie weist einen breiten Kammerkomplex entsprechend der maximalen Präexzitation auf (in aller Regel linksschenkelblockartig deformiert; ◘ Abb. 7.39) und stellt meist eine Indikation zur Ablationsbehandlung dar (ACC Guidelines 2003).



◘ **Abb. 7.37.** Das Mahaim-Syndrom kann elektrophysiologisch unterschiedliche Faserverläufe als zugrunde liegende Ursache zeigen: Neben einer atrioventrikulären Verbindung (*AV*) ist auch ein atriofaszikulärer Faserverlauf (*AF*) möglich. Eine nodoventrikuläre (*NV*) Verbindung ist von einem nodofaszikulären (*NF*) Faserverlauf zu trennen



◘ **Abb. 7.38.** Betrachtet man die Atrioventrikular-Klappenebene in einer Blickrichtung von der Ventrikelspitze in Richtung Herzbasis, kann man die atriale Insertion der Mahaim-Fasern topographisch zuordnen: Der überwiegende Anteil inseriert im Bereich der freien Wand des rechten Vorhofes (>90%), nur vereinzelt findet sich eine Insertion inferior am Trikuspidalklappenring sowie nur sehr selten im Bereich des linken Vorhofs

7.4.2 Permanente junktionale Reentrytachykardie

Eine Sonderform des orthodromen Reentry und Variante des WPW-Syndroms ist die permanente junktionale Reentrytachykardie (»permanent junctional reciprocating tachycardia«, PJRT), nach ihrem Erstbeschreiber auch **»Coumel«-Tachykardie** genannt (◘ Abb. 7.40). Ihr liegt ein unidirektional retrograd leitfähiger, also ventrikuloatrialer akzessorischer Bypass mit dekrementalen Leitungseigenschaften zugrunde. Damit finden sich bei dieser Arrhythmie sowohl im antegraden Schenkel (nodales System) als auch im retrograden Tachykardieschenkel (dekrementale leitfähige akzessorische Bahn) jeweils eine **Leitungsverzögerung**, die beide für die Stabilisierung der Tachykardie günstig sind, was die hohe Tachykardieneigung erklärt. Die Faserlokalisation ist meist rechts-paraseptal (Gaita 1995). Die Tachykardiefrequenz ist im allgemeinen mit 120–150/min eher niederfrequent bei einem typischen Anfalls-EKG mit einem längeren RP-Intervall als PR; aufgrund der rechts-paraseptalen Lage finden sich meist negative P-Wellen in den inferioren Ableitungen (II, II, aVF).

Patienten mit dieser Rhythmusstörung haben häufig über Jahre und Jahrzehnte eine permanente Arrhythmie, klagen meist wenig darüber oder allenfalls im Sinne einer geringen physischen Belastbarkeit. Jedoch kann es infolge der permanent gestörten Hämodynamik zur Herzdilatation kommen, die als »tachykarde Kardiomyopathie« beschrieben ist. Diese ist oft erst nach Unterbrechung der akzessorischen Bahn mittels Katheterablation regredient, da die Rhythmusstörung im Allgemeinen gegenüber Antiarrhythmika weitgehend refraktär ist.

Leitlinie

Leitlinienempfehlung zur permanenten junktionalen Reentrytachykardie (Kuck 2007)

»Die PJRT stellt eine sehr seltene AV-Reentrytachykardie auf dem Boden einer posteroseptal gelegenen, dekrementalen retrograd leitenden akzessorischen Leitungsbahn dar. Die Tachykardie ist zumeist unaufhörlich. Die P-Welle ist in den inferioren Ableitungen negativ. Die Katheterablation der akzessorischen Leitungsbahn sollte auch bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden, um eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie zu verhindern«.

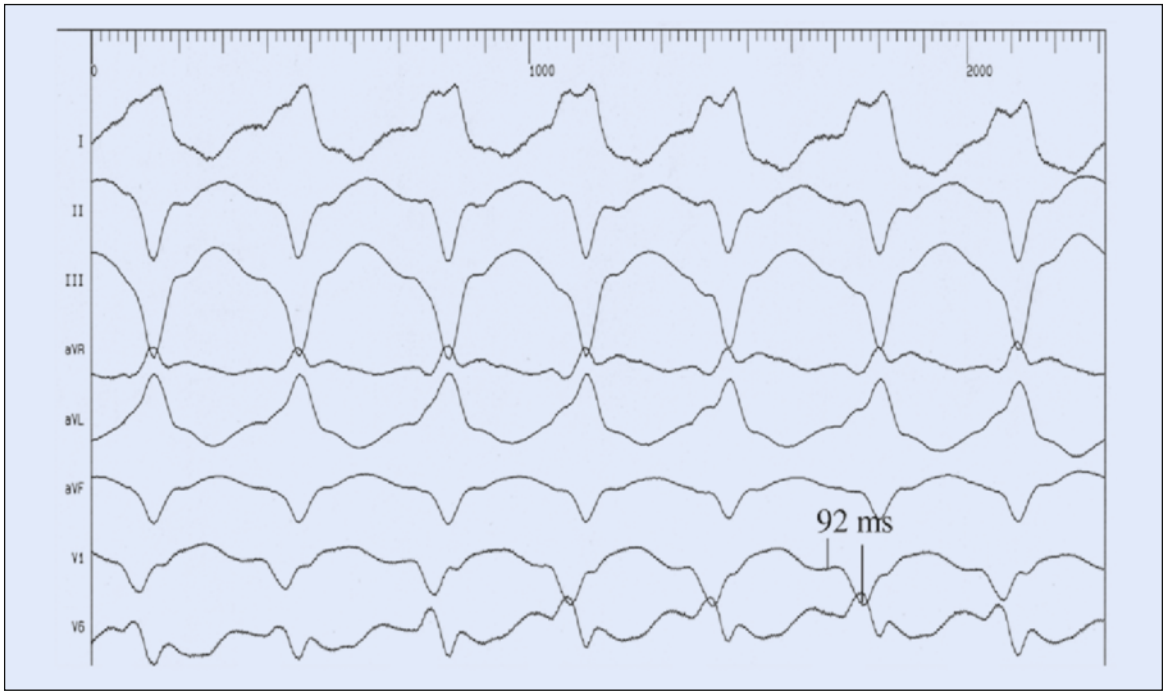


Abb. 7.39. Die typische Mahaim-Tachykardie präsentiert sich linksschenkelblockartig konfiguriert mit superiorer Achse. Für eine faszikuläre Insertion spricht ein initial kleines positives R in V1, gefolgt von einer tiefen steilen S-Zacke

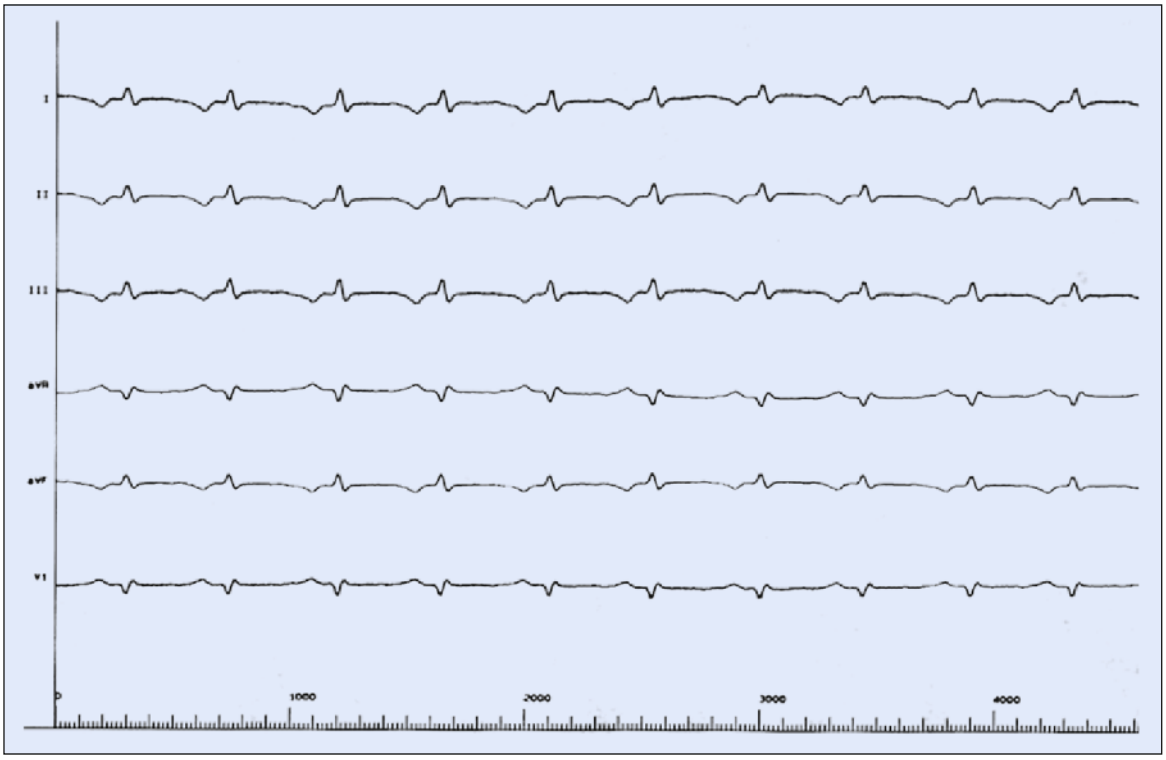


Abb. 7.40. Permanente junktionale Reentrytachykardie (»PJRT). Regelmäßige Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen (Herzfrequenz 135/min); negative P-Welle in I, II, III und aVF (R-P>P-R). Aufgrund des EKG-Bildes einer schmalkomplexigen Tachykardie mit R-P>P-R sind 3 Diagnosen möglich: permanente junktionale Reentrytachykardie, atriale Tachykardie sowie atypische »Fast-slow«-AV-Knoten-Reentrytachykardie. In der elektrophysiologischen Untersuchung fand sich eine rechts-paraseptal gelegene unidirektional retrograd leitfähige dekrementale akzessorische Leitungsbahn

Literatur

ACC/AHA/ESC (2003) Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias – Executive Summary. Circulation 108:1871–1909

Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U et al. (2007) Leitlinien zur Katheterablation. Clin Res Cardiol 96:833–849

7.5 Ventrikuläre Tachyarrhythmie

T. Lewalter, B. Lüderitz

7.5.1 Grundlagen

Die Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien (VT) setzt die Abklärung einer kausalen oder Arrhythmie fördernden kardialen oder auch extrakardialen Grunderkrankung voraus; im Rahmen dieser Diagnostik ist es von besonderer Bedeutung, zwischen struktureller kardialer Erkrankung (z. B. Zustand nach Myokardinfarkt), primär elektrischer Erkrankung (z. B. Long-QT-Syndrom) und ventrikulärer Arrhythmie ohne Nachweis einer strukturellen oder generalisierten elektrischen Erkrankung (z. B. idiopathische Ausflusstrakttachykardie) zu unterscheiden. Erst die Einordnung einer ventrikulären Tachyarrhythmie in den individuellen biologischen Kontext ermöglicht es, die korrekte Differenzialtherapie durchzuführen. Des Weiteren hängen die Prognose des Patienten, die Art der Umfelddiagnostik (z. B. Gendiagnostik bei Angehörigen) und die Dimensionierung der auf die Grunderkrankung abgestellten Kontrollen von dieser Kenntnis der kardialen oder elektrischen Grunderkrankung ab.

7.5.2 EKG-Bild und Mechanismus

Bei ventrikulären Tacharrhythmien liegt das Arrhythmiezentrum unterhalb der Ventilebene des Herzens, von daher sind die Tachykardiekomplexe prinzipiell durch eine **QRS-Breite >120 ms** gekennzeichnet. Die Vorhöfe sind häufig während der Rhythmusstörung dissoziiert; im Falle übergeleiteter Sinusknotenaktionen (**»capture beats«**) ist bereits im Oberflächen-EKG der Beweis eines ventrikulären Ursprungs der Tachykardie gegeben. Da Übergänge zwischen den einzelnen Formen ventrikulärer Tachyarrhythmien häufig sind, so z. B. die Degeneration einer ventrikulären Tachykardie in Kammerflimmern, sind ventrikuläre Tachyarrhythmien als prinzipiell bedrohlich anzusehen.

Die **monomorphe Kammertachykardie** beruht in aller Regel auf einer intraventrikulären Reentrytachykardie, die meist bei struktureller Herzerkrankung, z. B. nach Myokardinfarkt oder bei dilatativer Kardiomyopathie auftritt (Abb. 7.41). Ihr Zentrum liegt am Rande einer Infarktnarbe oder myokardialen Fibrosierung. Charakteristisch ist im Langzeit-EKG die **extrasystolische Induktion**, was auch eine oft reproduzierbare Auslösbarkeit im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung anzeigt. Das Auftreten unterschiedlicher in sich monomorpher Tachykardien ist möglich (»Pleomorphie«). Das klinische Bild der monomorphen Kammertachykardie reicht von nur geringer Symptomatik (Palpitationen) bis hin zu Synkopen und plötzlichem Herztod; Determinanten der unterschiedlichen hämodynamischen Auswirkung sind u. a. die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der Ausgangsblutdruck und die Gefäßreagibilität des Patienten auf Blutdruckschwankungen. Eine Sonderform ist die **unaufhörliche Kammertachykardie** (»incessant ventricular tachycardia«), die trotz Terminierung mittels Schocktherapie oder Überstimulation immer wieder einläuft.

Cave: Die unaufhörliche Kammertachykardie stellt eine der wenigen Notfallindikationen zur Katheterablation dar, da eine unaufhörliche Kammertachykardie andernfalls innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen in eine kardiale Dekompensation mit hoher Letalität übergeht.

Als Sonderform der monomorphen Kammertachykardie gilt die **Faszikeltachykardie** (»bundle branch reentrant tachycardia«), bei der die Tachykardiekreiserregung über das ventrikuläre Faszikelsystem verläuft und am häufigsten bei dilatativer Kardiomyopathie beobachtet wird. Viele Patienten mit Faszikeltachykardie weisen einen vorbestehenden Schenkelblock auf; der definitive Nachweis des Faszikel-Reentrymechanismus gelingt nur in der elektrophysiologischen Diagnostik. Die besondere Bedeutung dieser Tachykardieform (ca. 6% aller ventrikulären Tachykardien) liegt darin, dass eine Beseitigung durch die Katheterablation tachykardierelevanter Strukturen relativ einfach möglich ist: So ist z. B. im Falle einer Beteiligung des rechten Fazikelsystems die Behandlung durch die Induktion eines Rechtsschenkelblocks möglich.

Die **polymorphe ventrikuläre Tachykardie mit normaler QT-Zeit im Intervall-EKG** ist durch den QRS-Morphe-Wechsel der Tachykardiekomplexe gekennzeichnet und tritt z. B. im Rahmen der akuten myokardialen Ischämie auf.

»Torsade de pointes«-Tachykardien können zwar mit aber auch ohne verlängerte QT-Zeit im Intervall auftreten; typisch ist jedoch die Verbindung mit dem Langen QT-Syndrom. Das EKG-Bild dieser meist hochfrequenten und zur spontanen Terminierung neigenden Arrhythmie ist durch einen raschen Wechsel der Ausrichtung des QRS-Hauptvektors gekennzeichnet. Als Mechanismus werden frühe Nachpotenziale angenommen, die unter bestimmten vegetativen Bedingungen auftreten und tachykardierelevant

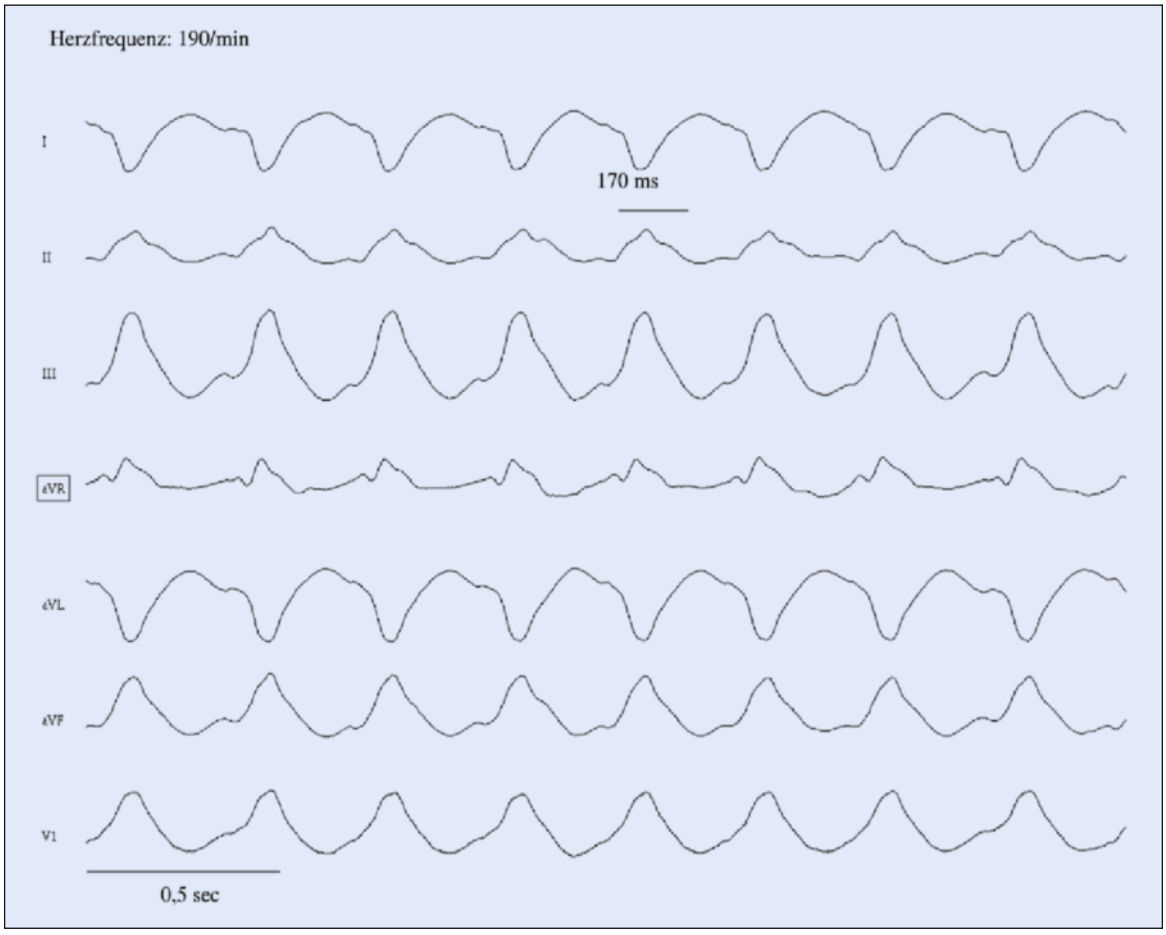


Abb. 7.41. Monomorphe ventrikuläre Tachkardie. Hämodynamisch stabile monomorphe Kammertachykardie mit einer QRS-Breite von 170 ms bei einem Patienten nach Myokardinfarkt

werden; da kein Reentry-Mechanismus zugrunde liegt, ist diese Tachykardie typischerweise nicht mittels programmierter Stimulation in der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbar.

Ein **Kammerflattern** liegt vor, wenn eine regelmäßige elektrokardiographische Aktivität registriert wird, ohne dass Erregungsausbreitung und -rückbildung sicher zu differenzieren sind. Die Frequenz ist für die Einordnung unbedeutend: So kann eine monomorphe Kammertachykardie durchaus eine höhere Frequenz aufweisen als ein langsames Kammerflattern. Aufgrund der meist nur geringen Herzauswurfleistung im Kammerflattern ist in aller Regel eine kardiopulmonale Reanimation erforderlich.

Kammerflimmern als bedrohlichste Arrhythmie überhaupt führt unmittelbar zum Sistieren der Herzleistung und damit zum plötzlichen Herztod, sofern nicht prompt Reanimationsmaßnahmen eingeleitet werden. Im EKG zeigt sich eine ungeordnete elektrische Aktivität mit geringer Amplitude ohne erkennbare Depolarisation oder Repolarisation.

Die Gefährdung durch bereits aufgetretene Tachykardien führt gemeinsam mit der Einschätzung einer zukünftigen Prognosebelastung zu einer therapeutischen Strategie: Hierbei nimmt die Behandlung einer ursächlichen oder zumindest Arrhythmie-fördernden Grunderkrankung eine wichtige Rolle ein. Als antiarrhythmische Maßnahmen im engeren Sinne stehen neben dem implantierbaren Defibrillator mit der Möglichkeit der antitachykarden Stimulation und intrakardialen Schockabgabe (insbesondere bei struktureller Herzerkrankung) auch die Katheterablation sowie die medikamentöse Therapie zur Verfügung.

7.5.3 Ventrikuläre Extrasystolie und nicht-anhaltende Kammertachykardie

Gehäufte oder komplexe ventrikuläre Extrasystolen sowie nicht-anhaltende Kammertachykardien sollten Anlass sein, nach einer zugrundeliegenden Herzerkrankung zu fahn-

den. **Ohne kardiale Grunderkrankung und mit normaler Ventrikelfunktion** wie z. B. bei der idiopathischen rechtsventrikulären Ausflusstraktextrasystolie mit guter Prognose sollte therapeutische Zurückhaltung geübt werden. Falls symptomatisch erforderlich, kann primär ein Versuch mit β-Blockern in Verbindung mit einer Magnesium- und Kaliumgabe erfolgen. Bei Ineffektivität und relevanten Beschwerden können empirisch Sotalol, Propafenon, Flecainid oder in Einzelfällen auch Amiodaron getestet werden. Nach Ausschluss einer rechtsventrikulären Erkrankung und signifikanter Symptomatik kann bei diesen meist jüngeren Patienten wie auch bei allen übrigen Formen von monomorphen Extrasystolen eine Katheterablation durchgeführt werden.

Im Falle einer **strukturellen Herzerkrankung mit reduzierter LV-Funktion** muss bei gehäufter komplexer ventrikulärer Extrasystolie oder nicht-anhaltenden Kammertachykardien das Ausmaß der Gefährdung durch den plötzlichen rhythmogenen Herztod geklärt werden. Falls sich hierbei ein hochgradiges Risikoprofil, z. B. aufgrund einer anhaltenden Kammertachyarrhythmie in der programmierten Ventrikelstimulation, ergibt, ist nach aktuellen Untersuchungsergebnissen wie z. B. der MUSTT-Studie (»Multicenter Unsustained Tachycardia Trial«) der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) in der Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei koronarkranken Patienten einer elektrophysiologisch ausgetesteten Antiarrhythmikatherapie überlegen (Buxton 1999). Im Falle einer medikamentösen Therapie sollten nach den Erfahrungen aus der CAST-Studie nur β-Rezeptorenblocker, insbesondere bei einem vermehrten Auftreten unter Belastung oder Klasse-III- sowie Klasse-IB-Antiarrhythmika wie z. B. Mexitil eingesetzt werden.

Die gemeinsame Analyse zweier großer Amiodaron-Studien an Postinfarktpatienten zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes (EMIAT-CAMIAT-Meta-Analyse; ECMA) fand ein niedrigeres Risiko z. B. für die Gesamtmortalität und den plötzlichen rhythmogenen Herztod bei den Patienten, die eine Kombination von β-Blockern und Amiodaron einnahmen gegenüber der alleinigen Plazebo-, aber auch Amiodarontherapie (Boutitie 1999).

Wichtig

Bei Einleitung einer Amiodaron-Behandlung bei Postinfarktpatienten sollte eine β-Blockertherapie möglichst nicht abgesetzt, sondern additiv eingeleitet werden.

Literatur

Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ et al. (1999) Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. Circulation 99:2268–2275

Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L et al. (2000) Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 342:1937–45

7.5.4 Anhaltende Kammertachykardie und Sekundärprophylaxe des überlebten plötzlichen Herztodes

Wichtig

Der plötzliche Herztod (PHT) gehört heutzutage zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen (Zipes et al. 1998). Der PHT ist definiert als plötzlicher, unerwarteter kardialer Tod innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn, meist durch maligne Kammerarrhythmien (Zipes et al. 1998, Hinkle et al. 1982, Kannel et al. 1988).

In der Rezidivprophylaxe lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien liegt eine klare Studienlage mit dokumentiertem Überlebensvorteil nach Versorgung mit einem internen Kardioverter-Defibrillator (ICD) vor. Im Rahmen der Primärprophylaxe ist dagegen das Ziel aktueller Studien, Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien (VT) sicher zu identifizieren, die von einer prophylaktischen Versorgung mit einem ICD gegenüber einer optimierten antiarrhythmischen Therapie profitieren. Hierbei müssen zunehmend neben gesicherten medizinischen auch gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigt werden.

Hauptrisikofakor für das Auftreten einer ventrikulären Tachyarrhythmie und des plötzlichen Herztodes ist das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK), insbesondere der überlebte Myokardinfarkt. Die dilatative Kardiomyopathie (DCMP) stellt gemeinsam mit der hypertrophen Kardiomyopathie die zweithäufigste Ursache dar; klinisch relevant aber seltener als kardiale Grunderkerankungen bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sind neben der hypertensiven Kardiomyopathie, die valvuläre Herzerkrankung, die postmyokarditische Kardiomoypathie sowie die rechtsventrikuläre Dysplasie (RVD) zu nennen (Bänsch 2002; Knight 1999).

Von der Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei gefährdeten Patientenkollektiven ist die **Sekundärprophylaxe** der ventrikulären Tachyarrhythmie und des plötz-

lichen Herztodes zu trennen, die dann notwendig wird wenn bereits ein oder mehrere ventrikuläre Tachyarrhythmieereignisse aufgetreten sind. Die wesentliche therapeutische Maßnahme bei anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien auf dem Boden einer kardialen Grunderkrankung stellt die Implantation eines **Kardioverter-Defibrillator** (ICD) dar.

In diesem Zusammenhang ist es sinnvoll, zwischen einer hämodynamisch wirksamen anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmie und einer hämodynamisch stabilen Kammertachykardie zu unterscheiden. Die hämodynamische Relevanz zeigt sich entweder in einem Herz-Kreislauf-Stillstand, Präsynkope oder Synkope, kardiogener Schock, Lungenödem oder Angina pectoris.

Prinzipiell gilt, dass anhaltende hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachyarrhythmien ohne ausräumbare oder vermeidbare Ursache (u. a. Myokardinfarkt <48 h, schwere Hypokaliämie, eindeutig Antiarrhythmika-induzierte polymorphe VT) unabhängig von der Art der kardialen Grunderkrankung aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils gegenüber einer medikamentösent Behandlung eine Klasse-IA-Indikation zur Implantation eines ICD darstellen (Gregoratos 2002, Jung 2006).

Anhaltende hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachyarrhythmie

Wichtig

Prinzipiell gilt, dass anhaltende hämodynamisch wirksame ventrikuläre Tachyarrhythmien ohne ausräumbare oder vermeidbare Ursache (u. a. Myokardinfarkt <48 h, schwere Hypokaliämie, eindeutig Antiarrhythmika-induzierte polymorphe VT) unabhängig von der Art der kardialen Grunderkrankung aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils gegenüber einer medikamentösent Behandlung eine Klasse-IA-Indikation zur Implantation eines ICD darstellen (Gregoratos et al. 2002, Jung 2006).

Die wissenschaftliche Evidenz für die ICD-Indikation beruht im Wesentlichen auf den Studien CIDS (Canadian Implantable Cardioverter Study), CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) und AVID (Antiarrhythmics versus Implantable Cardioverters) sowie deren Meta-Analyse. Obwohl diese Untersuchungen von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und dilatativer Kardiomyopathie dominiert wurden überträgt man heute diese Ergebnisse auch auf die selteneren strukturellen Erkrankungen wie u. a. hypertrophe Kardiomyopathie und rechtsventrikuläre Dysplasie:

In der CIDS-Studie konnte in einem Nachbeobachtungszeitraum von 35 Monaten eine 20%-ige, in der CASH-Studie (Nachbeobachtung 57 Monate) eine 28%-ige und in AVID nach 3 Jahren eine 31%-ige relative Reduktion der Gesamtmortalität nachgewiesen werden (Connolly 2000, Kuck 2000, Sheldon 2000). Die AVID-Studie belegte am deutlichsten den Vorteil der ICD-Therapie auf die Mortalitätsreduktion in der Sekundärprophylaxe nach plötzlichem Herztod: In dieser randomisierten, multizentrischen Studie wurden die beiden Behandlungsstrategien ICD versus antiarrhythmische Therapie (96,2% Amiodaron) verglichen. Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≤40% und überlebter Reanimation bei Kammerflimmern, hämodynamisch instabilen anhaltenden Kammertachykardien bzw. selbstlimitierenden, symptomatischen Kammertachykardien wurden eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtsterblichkeit, sekundärer Endpunkt die Arrhythmie-Mortalität. Aufgrund des deutlichen Vorteils der ICD-Therapie musste die Studie nach Einschluss von 1016 Patienten abgebrochen werden, da nicht nur die Gesamtsterblichkeit, sondern auch der arrhythmogene PHT (um 58%) signifikant gegenüber der Antiarrhythmika-Gruppe reduziert war (Connolly 2000).

Auch wenn der ICD das Kernstück der Therapie darstellt, sind die eine optimale medikamentöse Therapie der Grunderkrankung wie auch eine flankierende Antiarrhythmikabehandlung bei gehäuften Defibrillatorentladungen von Bedeutung, was in der SHIELD (Shock Inhibition Evaluation with Azimilide, Dorian et al. 2004) und OPTIC-Studie in Form einer signifikanten Reduktion adäquater Schockereignisse unter einer kombinierten Amiodaron und ß-Blockertherapie gezeigt werden konnte (Bollmann 2005; Connolly 2006).

Anhaltende hämodynamisch stabile Kammertachykardie

Weder zum Spontanverlauf noch zur Frage der Überlegenheit der ICD-Therapie bei Patienten mit den o. g. kardialen Grunderkrankungen und anhaltender hämodynamisch stabiler Kammertachykardie liegen verlässliche Daten aus prospektiven Untersuchungen vor. Zwar existieren Hinweise, dass die Gesamtsterblichkeit wie auch der plötzliche Herztod bei Patienten mit stabiler VT vergleichbar mit der Ereignishäufigkeit bei Patienten mit hämodynamisch instabiler VT ist, so dass man überwiegend die Indikation zur ICD-Implantation stellen wird; dennoch sollte diese Entscheidung individuell getroffen werden und insbesondere gegen die Katheterablation abgewogen werden.

Leitlinie

Leitlinienempfehlung: ICD-Indikation in Abhängigkeit von der klinischen Indexarrhythmie (Jung et al. 2006)

	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Herz-Kreislauf-Stillstand durch Kammertachykardie oder Kammerflimmern ohne einmalige oder vermeidbare Ursache	I	A
Kammertachykardie mit hämodynamischer Wirksamkeit ohne einmalige oder vermeidbare Ursache	I	A
Nicht aufgezeichnete Synkope (ohne EKG-Dokumentation + LV-EF ≤40% nach Ausschluss anderer Ursachen und in der elektrophysiologischen Untersuchung induzierbarer Kammertachykardie	I	A

Literatur

Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. (2005) Brugada syndrome: report of the second consensus conference. Heart Rhythm 4:429–440

Bänsch D, Antz M, Boczor S et al. (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 105:1453–1458

Bollmann A, Husser D, Cannom DS (2005) Antiarrhythmic drugs in patients with implantable cardioverter-defibrillators. Am J Cardiovasc Drugs 5:371–378

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. (2000) Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 101:1297–1302

Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS et al. (2006) Comparison of ß-blockers, amiodarone plus ß-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators. JAMA 295:165–171

Dorian P, Borggrefe M, Al-Khalidi HR et al. (2004) SHock Inhibition Evaluation with azimiLiDe (SHIELD) Investigators. Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Circulation. 110:3646–3654

Francis J, Sankar V, Nair VL et al. (2005) Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2:550–554

Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. (2003) Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. Circulation 108:965–970

Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. (2000) Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? Cardiology 94:99–102

Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. (2002) ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 106:2145–2161

Ito S, Tada H, Naito S et al. (2003) Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:1260–1286

Joshi S, Wilber DJ (2005) Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: current perspective. J Cardiovasc Electrophysiol 16(suppl 1):S52–8

Jung W et al. (2006) Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. Clin Res Cardiol 95:696–708

Knight BP, Goyal R, Pelosi F et al. (1999) Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. J Am Coll Cardiol 33:1964–1970

Kuck KH, Cappato R, Siebels J et al. (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 102:748–754

Kurzidim K, Neumann T, Vukajlovic D et al. (2002) Gekühlte HF-Stromkatheterablation epikardialer Ausflusstrakttachykardien über die sinus valsalvae der Aorta. Z Kardiol 91:796–805

Lehnart SE, Terrenoire C, Reiken S et al. (2006) Stabilisation of cardiac ryanodine receptor prevents intracellular calcium leak and arrhythmias. Proc Natl Acad Sci 103:7906–10

Lin FC, Finley CD, Rahimtoola SH et al. (1983) Idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia with a QRS pattern of right bundle branch block and left axis deviation: A unique clinical entity with specific properties. Am J Cardiol 52:95–100

Moss AJ, Kass RS (2005) Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. J Clin Invest 115:2018–2024

Moss AJ, Windle JR, Hall WJ et al. (2005) Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPQ mutation): a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann Noninvasive Electrocardiol 10:59–66

Ouyang F, Cappato R, Ernst S et al. (2002) Electroanatomical substrate of idiopathic left ventricular tachycardia. Unidirectional block and macroreentry within the Purkinje network. Circulation 105:462–469

Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY et al. (2002) Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp. J Am Coll Cardiol 39:500–8

Paul M, Schulze-Bahr E, Eckhardt L et al. (2005) Rechtsventrikuläre Tachyarrhythmien – Diagnostik und Therapie. Herzschr Elektrophys 16:260–269

Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ et al. (2004) Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with ß-blockers. JAMA 292:1341–44

Roberts R (2006) Genomics and cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol 47:9–21

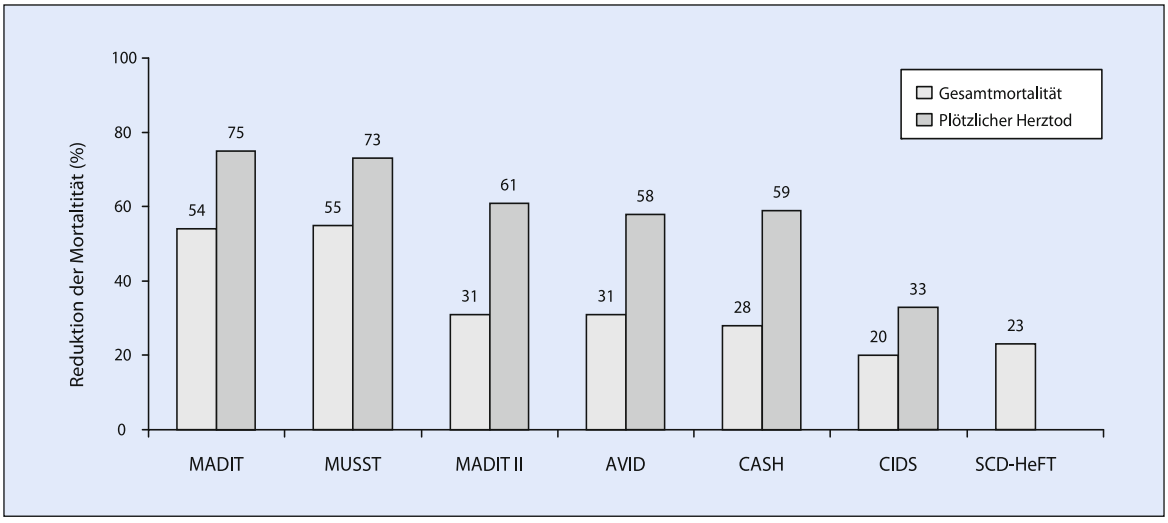
Swan H, Laitinen P, Kontula K et al. (2005) Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. J Cardiovasc Electrophysiol 16:162–166

Sheldon R, Connolly S, Krahn A et al. (2000) Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. Circulation 101:1660–1664
Shimlizul W, Aiba T, Antzelevitch C (0205) Specific therapy based on the genotype and cellular mechanisms in inherited cardiac arrhythmias. Long QT syndrome and Brugada Syndrome. Curr Pharm Des 11:1561–1572
Shimoike E, Ohnishi Y, Ueda N et al. (1999) Radiofrequency catheter ablation of the left ventricular outflow tachycardia from the coronary cusp: a new approach to the tachycardia focus. J Cardiovasc Electrophysiol 10:1005–9
Scheinman MM, Lam J (2006) Exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with no structural cardiac disease. Annu Rev Med 57:473–84
Schwartz PJ, Vincent GM, Moss AF et al. (1993) Diagnostic criteria for the long QT syndrome – an update. Circulation 88:782–4
Tada H, Ito S, Naito S et al. (2005) Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus. J Am Coll Cardiol 45:877–86
Tanner H, Wolber T, Schwick N et al. (2005) Electrocardiographic pattern as a guide for management and radiofrequency ablation of idiopathic ventricular tachycardia. Cardiology 103:30–6
Tchou P, Mehdirad AA (1995) Bundle branch reentry ventricular tachycardia. PACE 18:1427–1437
Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C et al. (2005) Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. J Cardiovasc Electrophysiol 16:54–58

7.5.5 Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung

T. Lewalter, B. Lüderitz

Ein allgemein anerkannter prädiktiver Wert für die Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes (PHT) in diesen Patienten ist das Ausmaß der Einschränkung der linksventrikuklären Pumpfunktion. Da das individuelle Risiko auch mit den aktuell zur Verfügung stehenden modernen Untersuchungsmethoden (genannt seien hier unter vielen anderen die Analyse von Spätpotenzialen und T-Wellen-Alternans mittels hochauflösendem EKG, die Evaluation der Herzfrequenzvariabilität, aber auch die kathetetergestützte, invasive elektrophysiologische Untersuchung mit ventrikulärer Vulnerabilitätstestung) nur bedingt eingeschätzt werden kann, geht die Suche nach verlässlichen Prädiktoren für das arrhythmogene Risiko unvermindert weiter. So können selbst Patienten mit nachgewiesen erhöhtem Risiko für einen PHT durch programmierte Kammerstimulation nicht immer eindeutig identifiziert werden (Sesselberg et al. 2003). Auch wenn die individuelle Risikostratifikation somit schwierig bleibt, besteht dennoch eine besondere Relevanz in der Prophylaxe des arrhythmogenen PHT in definierten Risikokollektiven. Im Folgenden sollen kurz die wesentlichen Studien dargestellt werden, die die Primärprophylaxe des PHT bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und DCM untersucht haben (◘ Abb. 7.42). Die ebenfalls wichtige Thematik der kardialen Synchronisationstherapie und die Relevanz dieser therapeutischen Strategie kann in diesem Rahmen nicht näher behandelt werden.



◘ **Abb. 7.42.** Vergleich der Reduktion der Gesamtmortalität und Mortalität durch plötzlichen Herztod in der wichtigsten Studien zur Primär- und Sekundärprophylaxe. Es zeigt sich durchgehend ein relevanter Vorteil der ICD-Therapie gegenüber der optimierten medikamentösen, antiarrhythmischen Therapie, insbesondere mit Amiodaron. SCD-HeFT als aktuellste Studie führte noch keine Analyse der Mortalität des PHT durch

In mehreren randomisierten Studien in den Jahren 1985–1995 ist die Rolle von Amiodaron gegenüber Plazebo in der Behandlung von Vorhofflimmern und auch maligner ventrikulärer Arrhythmien untersucht worden. Die wichtigsten und für die Therapie heutzutage entscheidenden Ergebnisse erbrachten 2 große Studien, EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial, Julian et al. 1997) und CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial, Cairns 1997) mit 1486 und 1201 eingeschlossenen Postinfarktpatienten sowie deren Meta-Analyse (ECMA). Diese haben im Wesentlichen gezeigt, dass Amiodaron zwar das Risiko des arrhythmogenen PHT reduzierte, jedoch dadurch keinen entscheidenden Effekt auf die Gesamtmortalität hat (Boutitie 1999).

MADIT-I-Studie. Die erste prospektive Primärpräventionsstudie, die den Einfluss der ICD-Therapie gegenüber Antiarrhythmika untersuchte, war die MADIT-I-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial). In MADIT wurden 196 Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion ≤35%) nach Myokardinfarkt und in der elektrophysiologischen Untersuchung induzierbaren, nicht-anhaltenden Kammertachykardien bzw. spontanen asymptomatischen nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien, die nicht durch das Klasse-I-Antiarrhythmikum Procainamid supprimierbar waren, auf die Therapialternativen ICD versus optimierte antiarrhythmische Medikation randomisiert. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 27 Monaten wurde die Studie aufgrund des offensichtlichen Vorteils der ICD-Therapie (54%ige Reduktion der Gesamtmortalität, 75% Reduktion des PHT) vorzeitig beendet. MADIT war damit die erste Primärpräventionsstudie, die einen Vorteil der ICD-Therapie bei einer definierten Patienten-Gruppe zeigen konnte (Moss 1996).

MADIT-II-Studie. In der später durchgeführten MADIT-II-Studie wurden >1200 Patienten auf die Arme ICD-Versorgung versus optimierte medikamentöse Therapie randomisiert. Im Gegensatz zu MADIT-I blieben alle weiteren Risikoprädiktoren ohne Berücksichtigung, Einschlusskriterien waren also ausschließlich erlebter Myokardinfarkt >1 Monat und reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion >30%. Nach einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 20 Monaten war die Mortalität in der ICD-Gruppe 14,2% und in der Kontrollgruppe 19,8%. Die ICD-Therapie führte somit zu einer 31%-igen relativen Risikoreduktion (Moss 2002; Bigger 2002). Diese positiven Ergebnisse von MADIT-II für den ICD sind bereits in die Richtlinien von ACC/AHA und NASPE (Gregoratos 2002) sowie der ESC (Priori et al. 2003) implementiert und haben zur Erweiterung der ICD-Indikation geführt (so z. B. Klasse-IIB-Indikation bei Postmyokardinfarktpatienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion <35%).

MUSTT-Studie. Die MUSTT-Studie. (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) war eine weitere wesentliche prospektiv randomisierte Primärpräventionsstudie bei induzierbaren Patienten mit koronarer Herzerkrankung, eingeschränkter Pumpfunktion (Ejektionsfraktion ≤40%) und spontanen, nichtanhaltenden VT. Auch diese Studie zeigte, dass solche Patienten von der prophylaktischen ICD-Implantation profitieren. MUSTT wurde aber darüber hinaus initiiert, um zu prüfen, ob eine elektrophysiologisch geführte antiarrhythmische Therapie bei dieser Patientengruppe das Risiko des PHT reduzieren kann. Patienten mit induzierbaren ventrikulären Tachykardien in der invasiven Testung wurden in zwei Gruppen randomisiert: Medikamentöse antiarrhythmische Therapie versus Plazebo. Bei Patienten der Antiarrhythmikagruppe konnte bei Versagen mindestens eines Antiarrhythmikums ein ICD implantiert werden, es wurde so bei 46% dieser Patienten die Entscheidung zur ICD-Implantation getroffen. Nach 5 Jahren war die Gesamtmortalität im ICD-Arm 24%, im medikamentösen Arm 55% und im Plazebo-Arm 48%. Diese Befunde verdeutlichen den Vorteil der ICD-Implantation und deuteten zugleich erneut auf einen fehlenden positiven Einfluss der Antiarrhythmika-Therapie auf die Gesamtmortalität hin (Buxton 2000).

Mehrere Studien (z. B. DEFINITE: Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation; CASIS: Cardiomyopathy and Syncope ICD-Study) untersuchten Patienten mit nicht-ischämischer DCM und zusätzlichen Risikoprädiktoren (anhaltende oder nichtanhaltende VT, Synkopen, fortschreitende Herzinsuffizienz). Erste Analysen (DEFINITE) zeigen einen Vorteil der ICD-Therapie bei der Reduktion des sekundären Endpunktes (PHT), nicht aber bei der Reduktion des primären Endpunktes Gesamtmortalität (Kadish 2000).

SCD-HeFT-Studie. In die aktuellste Studie zu dieser wichtigen Thematik, SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) wurden neben KHK-Patienten auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen, ausschließlich nach dem klinischen Bild (NYHA II oder III). Insgesamt 2521 herzinsuffiziente Patienten wurden in 3 therapeutische Arme randomisiert:

- Standardherzinsuffizienztherapie (847 Patienten)
- Standardherzinsuffizienztherapie mit Amiodaron (845)
- Standardherzinsuffizienztherapie und ICD-Versorgung (829)

Primärer Endpunkt war hier ausschließlich die Gesamtsterblichkeit jedweder Ursache im Gesamtkollektiv. Das 5-Jahres-Follow-up zeigte eine signifikante Reduktion der

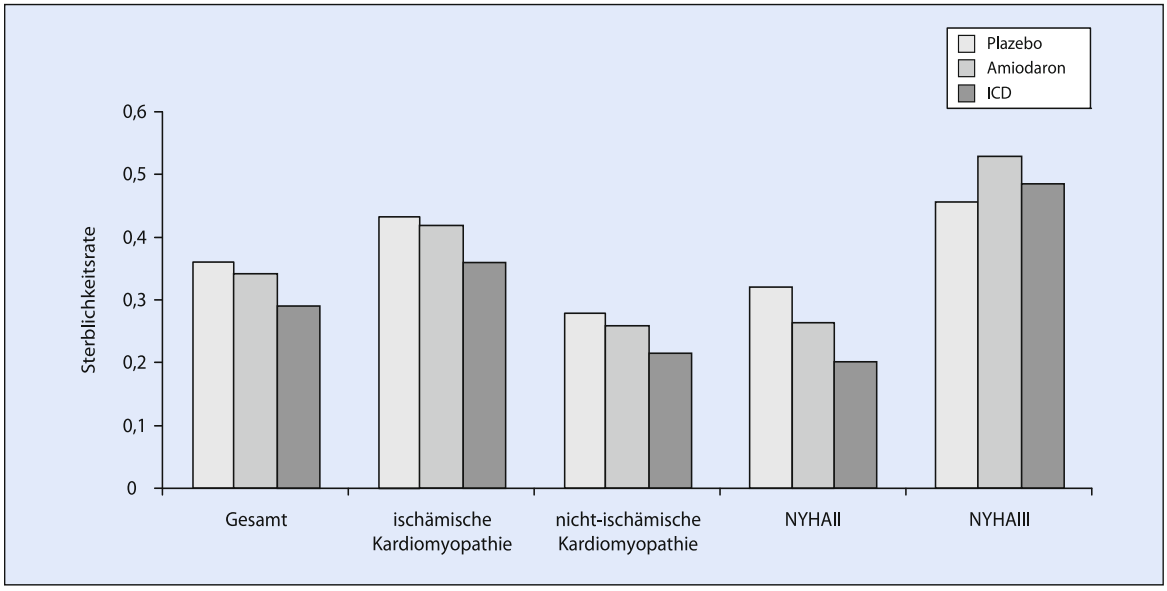


Abb. 7.43. Gesamtmortalität als primärer Endpunkt sowie die präspezifizierten Subgruppenanalysen der Mortalitätsrate (sekundäre Endpunkte) im SCD-HeFT-Kollektiv. Amiodaron zeigte bei schwerkranken Patienten eine signifikante Tendenz zur Übersterblichkeit (**; p<0,05), auch der ICD zeigte hier keinen Benefit gegenüber Plazebo. In allen anderen Gruppen zeigte sich eine Überlegenheit des ICD gegenüber Plazebo (*; p<0,05, aber nicht signifikant in Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie) und kein Vorteil von Amiodaron gegenüber der Kontrollgruppe

Gesamtmortalität von 23% in der ICD-Gruppe, also eine deutlichen Überlebensvorteil für dieses heterogene Gesamtkollektiv mit KHK und DCM. Die vordefinierte Subgruppenanalyse der NYHA-Klassen ergab eine signifikante Mortalitätsreduktion bei Patienten der NYHA-Gruppe II, nicht aber NYHA III. Die Sub-Gruppe der DCM-Patienten erlangte nur tendenziell einen Vorteil durch die ICD-Versorgung ohne einen signifikanten Überlebensvorteil. Allerdings muss zu den letzten Ergebnissen angemerkt werden, dass das Studiendesign nicht für die Analyse dieser zahlenmäßig relativ kleinen Subgruppen ausgelegt war. Das Vorliegen der signifikanten Risikoreduktion im Gesamtkollektiv, das zu 48% aus DCM-Patienten bestand, weist demgegenüber deutlich auf den primärprophylaktischen Nutzen des ICD auch bei Patienten mit DCM hin. In SCD-HeFT bestand unter Amiodaron kein positiver Effekt auf die Mortalität. NYHA-III-Patienten wiesen unter Amiodaron sogar eine relevante Übersterblichkeit gegenüber der Plazebo-Gruppe auf, mit einem relativen Anstieg von 44% für das Risiko zu versterben (Abb. 7.43; Bardy 2005).

Wichtig

Die Überlegenheit der ICD-Therapie ist somit nun auch in der Primärprävention als gesichert anzusehen. Amiodaron wird zukünftig bei der Behandlung ventrikulärer Arrhythmien weiter an Bedeutung verlieren.

Relevanz der β-Blockertherapie bei struktureller Herzerkrankung. Die β-Blockertherapie gehört heutzutage zum Therapiestandard in der Herzinsuffizienztherapie bei strukturellen Herzerkrankungen wie der DCM oder KHK. Den antiarrhythmischen Eigenschaften der β-Blockade mit Abschirmung adrenerger Effekte wird hier ein zusätzlicher Benefit in der Therapie solcher Patienten zugesprochen. An dieser Stelle soll auf einige Studien zu dieser Thematik hingewiesen werden.

Für **Carvedilol** wurde schon vor nahezu 10 Jahren in einer prospektiven, randomisierten Analyse von 1094 Patienten mit NYHA II–IV (U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group; Packer 1996) eine Senkung der Gesamtmortalität um 65% beschrieben. Das relative Risiko für PHT wurde hier aber nicht evaluiert. Die MERIT-HF Studie (Metroprolol Randomized Intervention Trial for Heart Failure; 3991 eingeschlossene Patienten) zeigte eine relevante Senkung der Mortalität um 34% unter **Metoprolol** bei der Behandlung herzinsuffizienter Patienten der NYHA-Klasse II–IV. Zusätzlich ergab sich eine Reduktion des PHT als sekundärem Endpunkt um 49%, so dass der Benefit dieser β-Blockertherapie insbesondere der Reduktion des Arrhythmierisikos zugesprochen wurde (MERIT-HF Study Group 1999).

Ähnliche Effekte zeigte die CIBIS-II-Studie (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) für **Bisoprolol**; 2647 Patienten mit NYHA-Stadium III und IV) mit einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 34% und des PHT um

44% (CIBIS-II Study Group 1999). Die Meta-Analyse von EMIAT-CAMIAT, ECMA fand zudem ein niedrigeres Risiko für die Gesamtmortalität und den plötzlichen arrhythmogenen Herztod bei den Patienten, die eine Kombination aus β-Blockern und Amiodaron einnahmen, gegenüber der alleinigen Plazebo- oder auch Amiodaron-Therapie (Boutitie 1999). In Zusammenschau können die β-Blocker als wesentlicher Bestandteil der Basistherapie bei diesen Patienten angesehen werden.

Leitlinie

Leitlinienempfehlung zur Primärprävention nach Myokardinfarkt (Jung et al. 2006)

	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen nach Myokardinfarkt, mit einer LF-EF ≤35% und reduziertem autonomen Tonus	III	B
Patienten mit mindestens 4 Wochen zurückliegendem Myokardinfarkt und einer LV-EF ≤30%	I	B

Leitlinienempfehlung zur Primärprävention bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie

	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Dilatative Kardiomyopathie, LV-EF <35%, Dauer >9 Monate mit/ohne symptomatische ventrikuläre Extrasystolie oder nicht-anhaltende Kammertachykardie	IIb	A

Literatur

Bänsch D, Antz M, Boczor S et al. (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 105:1453–1458

Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225237

Bigger JT (2002) Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. N Engl J Med 346:931–933

Bollmann A, Husser D, Cannom DS (2005) Antiarrhythmic drugs in patients with implantable cardioverter-defibrillators. Am J Cardiovasc Drugs;5:371–378

Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ et al. (1999) Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. Circulation 99:2268–2275

Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L et al. (2000) Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 342:1937–45

Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R et al. (1997) Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet 349:675–682

CIBIS-II study-group. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999,353:9–13

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. (2000) Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 101:1297–1302

Dorian P, Borggrefe M, Al-Khalidi HR et al.; SHock Inhibition Evaluation with azimiLiDe (SHIELD) Investigators (2004) Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Circulation 110:3646–3654

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. (1991) Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 324:781–78

Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. (2002) ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 106:2145–2161

Hinkle LE Jr, Thaler HT (1982) Clinical classification of cardiac deaths. Circulation 65:457–464

Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al. (1997) Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet 349:667–674

Kadish A, Quigg R, Schaechter A et al. (2000) Defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation. Pacing Clin Electrophysiol 23:338–43

Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA (1988) Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. Am Heart J 115:869–875

Knight BP, Goyal R, Pelosi F et al. (1999) Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathyand unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. J Am Coll Cardiol 33:1964–1970

Kuck KH, Cappato R, Siebels J et al. (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in pa-

tients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 102:748–754
MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 353:2001–2007
Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 335:1933–1940
Moss AJ (2002) MADIT-II and implications for noninvasive electrophysiologic testing. Ann Noninvasive Electrocardiol 7:179–180
Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 334:1349–1355
Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. (2003) Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 24:13–15
Saksena S, Waldo AL, Wilber D et al. (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 335:1933–40
Sesselberg HW, Moss AJ, Steinberg J et al. (2003) Factors associated with ventricular inducibility in the MADIT-II study population. Am J Cardiol 91:1002–1004
Sheldon R, Connolly S, Krahn A et al. (2000) Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. Circulation 101:1660–1664
Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al. (1996) Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet 348:7–12
Zipes DP, Wellens HJ (1998) Sudden cardiac death. Circulation 98:2334–2351

7.5.6 Langes QT-Syndrom

C. Wolpert

Bei Patienten mit Synkopen oder überlebtem plötzlichen Herztod ohne Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung konnten angeborene Ionenkanalerkrankungen (»channelopathies«) identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einhergehen. Die größte Gruppe stellt hier das lange QT-Syndrom (Synonym: »Long-QT-Syndrom«, LQTS) dar, für die vielfältige Störungen aufgrund verschiedener Mutationen nachgewiesen werden konnten. Jervell und Lange-Nielsen berichteten erstmals im Jahre 1957 über eine Familie, in der mehrere Kinder taub waren und unter rezidivierenden Synkopen litten bzw. plötzlich verstarben (Jervell et al. 1957) In ihren EKG fanden sich lange QT-Zeiten. Parallel berichteten Romano und Ward unabhängig voneinander über Patienten mit Synkopen bei langer QT-Zeit ohne begleitende Taubheit. In den Folgejahren wurden dann immer mehr Fälle berichtet und schließlich wurden im Jahre 1995 die beiden ersten Mutationen von ionenkanalkodierenden Genen identifiziert (Romano et al. 1965, Ward et al. 1964).

Die zuletzt geschätzte **Prävalenz** beträgt 1:2000 und ist damit höher als die bisher angenommene 1:5000 (Hofmann et al. 2007). Es werden 2 Formen, das autosomal-rezessiv vererbte **Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom**, bei dem gleichzeitig eine Innenohrschwerhörigkeit vorliegt, und das autosomal-dominant vererbte **Romano-Ward-Syndrom** ohne Hörstörung unterschieden. Patienten mit LQTS weisen im Regelfall im Oberflächen-EKG eine Zunahme des frequenzkorrigierten QT-Intervalls von mehr als 440 ms auf. Allerdings besteht bei bis zu 15% der Patienten, bei denen ein LQTS vorliegt, ein normales QT-Intervall. In den meisten Fällen liegt eine Mutation vor, die zu einer Abnahme des betroffenen Ionenstroms und damit auf der Basis einer Verlängerung der Repolarisation zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials führt. Die 3 häufigsten Formen sind die LQT-Typen 1–3. Bis auf das LQT 3 sind bei den meisten Unterformen entweder die langsam aktivierende (I_{Ks}) oder die schnell aktivierende Komponente des Gleichrichterstroms (I_{Kr}) betroffen. Bei dem LQT 3 liegt eine Mutation im Natriumkanal-kodierenden Gen SCN5A vor, die dazu führt, dass während der Plateauphase des Aktionspotenzials der normalerweise nur kurz dauernde Natriumeinwärtsstrom (I_{Na}) noch aktiviert ist. Darüber hinaus konnten in den letzten Jahren auch Mutationen im L-Typ-Kalziumkanal sowie in Ankerproteinen wie dem Ankyrin identifiziert werden. Ein genetischer Defekt kann bei etwa 50–70% der Betroffenen mit LQTS identifiziert werden (Roden et al. 2008).

Klinik

Das klinische Bild des manifesten LQTS ist gekennzeichnet durch rezidivierende Schwindelattacken, Krampfanfälle, Synkopen oder Herz-Kreislauf-Stillstand bei Torsade de pointes-Tachykardien oder Kammerflimmern. Die Erstmanifestation des LQTS ist typischerweise in der Kindheit oder in der frühen Adoleszenz gelegen (Moss et al. 1979, 1982, 1991, 1995, 1999, 2000, 2002, Schwartz et al. 1975, 1993, 1995, 2001, 2004, Priori et al. 1998, 2001, 2003, 2004). Das weibliche Geschlecht überwiegt bei den symptomatischen Patienten.

EKG-Bild

Zhang und Mitarbeiter haben ein Kollektiv von 284 Genträgern mit Long-QT-Syndrom bezüglich ihrer EKG-Veränderungen analysiert (◘ Abb. 7.45 und 7.46). Es wurden die 3 wichtigsten Subtypen LQT 1, 2 und 3 miteinander verglichen (Zhang et al. 2000).

- **Long-QT 1:** Es wurden verschiedene typische Muster identifiziert:
  - So genanntes infantiles Muster mit einer breitbasigen T-Welle, spitz und symmetrisch

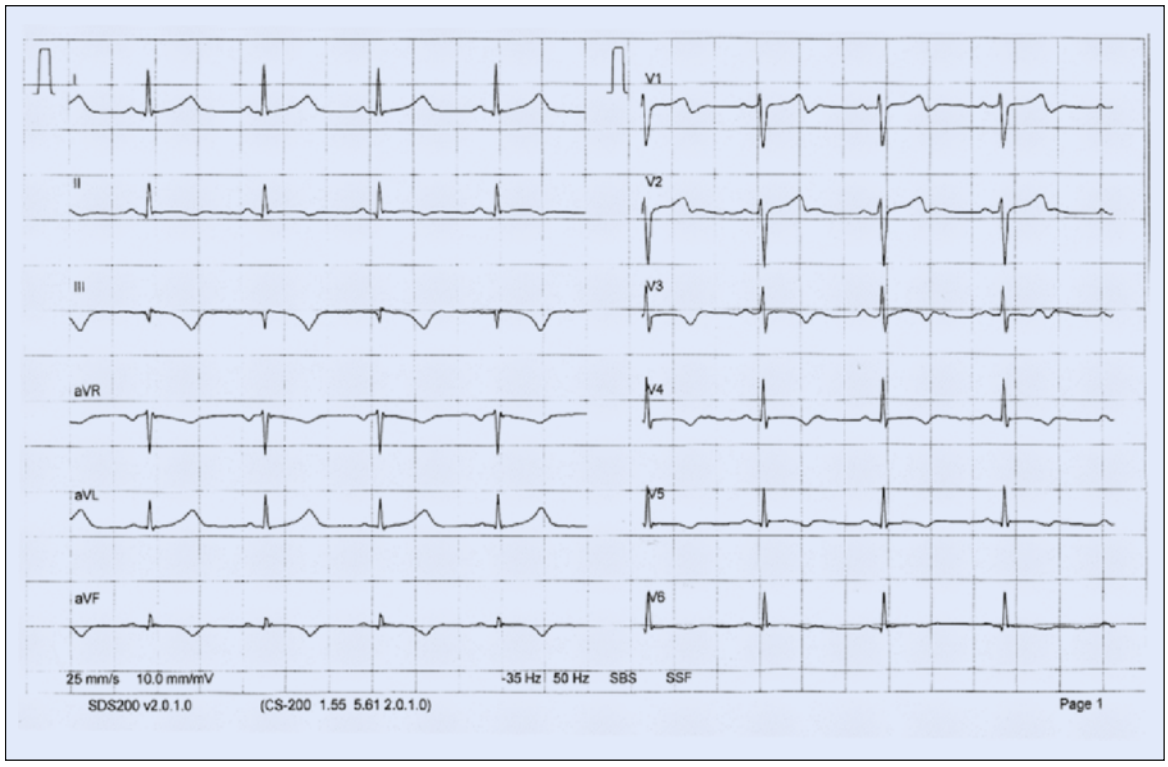


Abb. 7.44. EKG einer Patientin mit rezidivierenden Synkopen. Die QT-Zeit ist deutlich verlängert; die T-Wellen sind in Ruhe in den Ableitungen III und aVF terminal negativ sowie in den präkordialen Ableitungen präterminal negativ

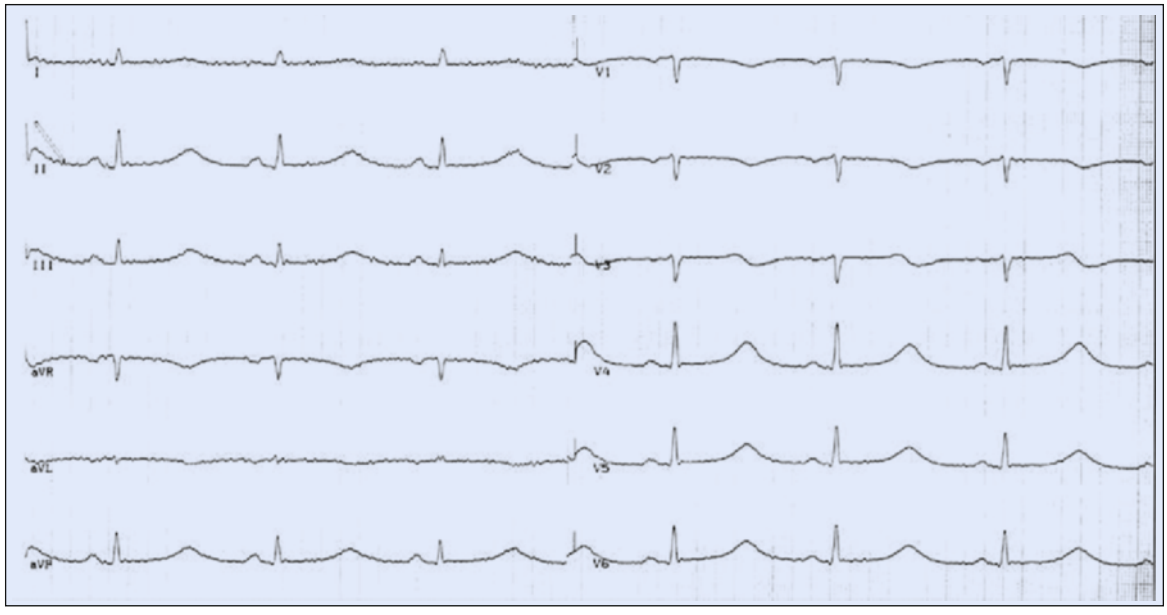


Abb. 7.45. EKG bei einer Patientin mit Long-QT-Syndrom und Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation bei Kammerflimmern. Man erkennt, dass die T-Welle mehr als die Hälfte des RR-Intervalls einnimmt

Abb. 7.46. Beginn einer Torsade de pointes-Tachykardie bei Long-QT-Syndrom

- Breitbasige T-Welle ohne einen distinkten T-Wellen-Beginn
- Normal aussehende T-Welle
- Spät von der isoelektrischen aufsteigende, normal erscheinende T-Welle

- **Long-QT 2:** Hier fanden die Autoren sog. geknotete oder bifide T-Wellen: Sie unterscheiden zwischen der offensichtlich bifiden T-Welle, der subtil bifiden T Welle mit einer zweiten Komponente auf der Spitze der T-Welle, der subtil bifiden T-Welle mit der zweiten Komponente im Abstrich der T-Welle sowie schließlich die niedrigamplitudige bifide T-Welle.
- **Long-QT-3:** Hier wurden 2 Typen mit einem späten Beginn der T-Welle, spitz oder biphasisch, und eine spitze asymmetrische T-Welle beschrieben. Diese sog. typischen T-Wellen fanden sich allerdings weniger häufig bei Long-QT 3 (65%) als bei Patienten mit Long-QT 1 und 2 (88%).

Wichtig

EKG-Veränderungen sind ein guter Indikator für das möglicherweise betroffene Gen, reichen allerdings nicht als Ersatz für eine Genotypisierung aus.

Das **QT-Intervall** wird absolut und frequenzkorrigiert gemessen. Die Frequenzkorrektur des QT-Intervalls erfolgt üblicherweise nach der **Bazett-Formel** ($QTc=QT/RR^{½}$) oder der **Fridericia-Formel** ($QTc=QT/RR^{1/3}$). Es gibt Normwerttabellen für verschiedene Altersgruppen und Geschlecht. Für die Bestimmung nach der Bazett-Formel gilt für das Alter von 1–15 Jahren <440 ms als normal, 440–460 ms als grenzwertig und >460 als verlängert. Für das Erwachsenenalter gilt für Männer <430 ms als normal, 430–450 ms als grenzwertig und >450 ms als verlängert und für Frauen <450 ms als normal, 450–470 ms als grenzwertig und >470 ms als verlängert (Moss et al. 1982, 1991).

Von besonderer Bedeutung ist darüber hinaus die Messung des **Anpassungsverhaltens des QT-Intervalls** an die Herzfrequenz. Hier verhalten sich die jeweiligen Subtypen verschieden. Während bei Long-QT 1 die Anpassung bzw. notwendige Verkürzung des QT-Intervalls erheblich eingeschränkt ist, findet man bei dem Long-QT 2 eine bessere Anpassung und bei Long-QT 3 häufig adäquate Verkürzung des QT-Intervalls bei Frequenzzunahme, wie unter anderem Swan und Schwartz zeigen konnten. Dieses Verhalten wird durch die jeweils betroffenen Ionenströme (Swan et al. 1999, Schwartz et al. 1995) bedingt. Da bei Long-QT 1 der I_{Ks} betroffen ist, der als Hauptrepolarisationsstrom unter Sympathikusaktivierung bei höheren Frequenzen fungiert, ist die Maladaptation des QT-Intervalls hinreichend erklärt.

Genetik

- Bei **Long-QT 1** liegt eine Mutation in KvLQT1 (KCNQ1) vor. Dieses Gen kodiert für das Kanalprotein, welches für den I_{Ks} verantwortlich ist. Es kommt hier zu einer Abnahme des langsamen Kaliumgleichrichterstroms.

- Bei **Long-QT 2** wird die Erkrankung durch eine Mutation in HERG (KCNH2) verursacht, die für den schnellen Gleichrichterkaliumstrom I_{kr} verantwortlich ist (◘ Abb. 7.47).
- Bei **Long-QT 3** ensteht eine verlängerte Aktivierung des Natriumstroms I_{Na} durch eine Mutation in SCN5A (Nav1.5).
- Dem **Long-QT 4** liegt eine Mutation im Ankyrin B oder Ankyrin 2, einem Ankerprotein, vor.
- Im Falle des **Long-QT 5** ist eine Untereinheit des Kaliumkanalproteins, nämlich minK durch eine Mutation in KCNE1 verursacht, die zu einer Beeinträchtigung des I_{Ks} führt.
- Bei der Unterform **Long QT 6** ist die Untereinheit MIRP1 durch eine Mutation in KCNE2 verändert, so dass es zu einer Abnahme des I_{Kr} kommt.
- Beim Andersen-Tawil-Syndrom (**Long-QT 7**) ist der Kir 2.1 durch eine Mutation in KCNJ2 verändert, die zu einer Abnahme des I_{K1} führt.

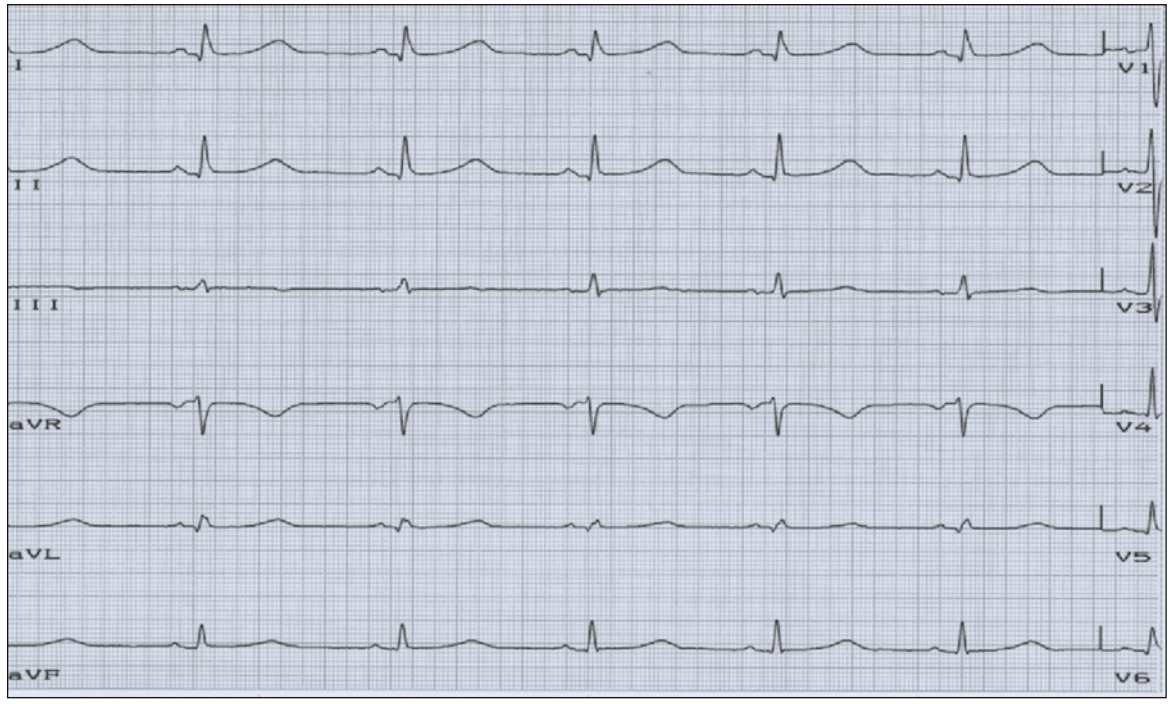
Es wurden bis dato hunderte verschiedene Mutationen identifiziert, die mit dem Phänotyp eines Long-QTSyndroms einhergehen (Towbin et al. 2007). Bis auf die Mutation in einem Ankerprotein, dem Ankyrin sowie der Caveolin-3 Mutationen, betreffen alle Mutationen Ionenströme bzw. die direkt für die Kanalproteine kodierenden Gene.

Bis auf die Unterform des Long-QT 3 (SCN5A) mit einem verlängerten Natriumstrom und die Unterform Long-QT 8, dem Timothy-Syndrom (CACNAC1A und CACNAC1), bei denen es sich um sog. **»Gain-of-function«-Mutationen** mit fehlender Inaktivierung des L-Typ Kalziumstroms handelt und schließlich dem Long-QT 9 (Caveolin-3) mit Zunahme des späten Natriumstroms, sind alle anderen Mutationen **»Loss-of-function«-Mutationen**. Hier kommt es zu einer Reduktion der Nettoströme, in allen Fällen der Kaliumströme, mit dem Effekt einer verlängerten Repolarisation.

Die große Mehrzahl aller Long-QT-Fälle wird durch Long-QT 1 und 2 verursacht. Die Prävalenz von LQT 4–10 ist sehr gering. Bei manchen Patienten liegt eine sog. **Coumpound-Mutation** vor, die nicht selten mit einem maligneren Phänotyp einhergeht (Ali et al. 2000, Keating et al. 1991, Splawski et al. 2000, Schulze-Bahr et al. 1997, Windle et al. 2001).

Pathomechanismus und Arrhythmogenese

Beim Long-QT-Syndrom führen frühe und späte Nachdepolarisationen bei gleichzeitiger Zunahme einer transmuralen Dispersion der Repolarisation zu Reentryphänomenen. Aufgrund der unterschiedlichen Dichte an I_{Ks} endokardial, epikardial und in den sog. M-Zellen kommt es bei einem Verlust oder einer Abnahme des I_{Ks} zu einer unterschied-



◘ **Abb. 7.47.** Die Abbildung zeigt das EKG einer jungen Frau mit zwei je von Mutter und Vater geerbten Mutation in HERG (Long-QT 2), die über Jahre wegen einer vermeintlichen Epilepsie behandelt wurde. Während eines Schlafentzugs-EEG konnte dann erstmalig eine Torsade de pointes Tachykardie gesehen werden. Nach Implantation eines ICD traten mehrfach noch Episoden von Kammerflimmern trotz β-Blockertherapie auf

lichen Veränderung der Aktionspotenzialdauer in den verschiedenen Zelltypen, so dass es zu einer ausgeprägten transmuralen Dispersion kommt. Die Aktionspotenzialdauer nimmt vor allem in den M-Zellen zu, da hier die I_{Ks}-Dichte am geringsten ist. Neben den Veränderungen der Dispersion der Repolarisation tritt gleichzeitig eine Dispersion der Refraktärität auf. Eine EAD oder getriggerte Aktivität aus dem Purkinje-System oder den M-Zellen induziert dann die Reentryarrhythmie (Antzelevitch et al. 2004).

Triggerfaktoren für ventrikuläre Tachyarrhythmien

Die Auslösefaktoren für das Auftreten von Torsade de pointes-Tachykardien sind für die einzelnen Unterformen verschieden. Systematische Untersuchungen von Schwartz und Zhang haben zeigen können, dass die verschiedenen Subtypen des Long-QT-Syndroms unterschiedliche Triggerfaktoren für maligne Ereignisse aufweisen (Ali et al. 2000; Schwartz et al. 2001; Moss et al. 1999). Beim LQT 1 und LQT 2 treten Tachyarrhythmien eher unter einer gesteigerten sympathischen Stimulation, psychischem Stress oder unter Anstrengung auf. So findet man bei etwa einem Drittel der Patienten plötzliche Todesfälle oder Synkopen beim Schwimmen oder ausgelöst durch akustische Reize (z. B. Weckerklingeln). Beim LQT 3 treten die Ereignisse bevorzugt im Schlaf während der frühen Morgenstunden und in Ruhe auf. Auch wenn bei Patienten mit LQT 3 insgesamt seltener Symptome auftreten, sind diese jedoch zumeist schwerwiegender als bei Patienten mit LQT 1 und LQT 2.

Diagnostik

Die Diagnose eines Long-QT-Syndroms wird anhand des **Ruhe-EKG** und der **Anamnese** gestellt. Die Bestimmung des QT-Intervalls sollte bei verschiedenen Herzfrequenzen durchgeführt werden. Bei Frequenzen jenseits von 100 Schlägen/min ist eine zuverlässige Beurteilung der frequenzkorrigierten QT-Zeit nicht möglich. Darüber hinaus sollte eine **Belastungs-EKG-Untersuchung** erfolgen, um eine mangelnde QT-Zeit-Verkürzung bei Frequenzzunahme zu überprüfen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die **T-Wellen-Morphologie** mit Einkerbungen, Abflachungen der T-Welle etc., die bei den unterschiedlichen LQT-Formen differieren. Eine Hilfe bei der Diagnose des Long-QT-Syndroms bietet der **Schwartz-Score** (Tab. 7.3; Schwartz et al. 1993). Er erfasst verschiedene klinische und EKG-Parameter und wenn ein gewisser Wert erreicht ist, ist die Diagnose eines Long-QT-Syndroms mit hoher Zuverlässigkeit gesichert. Darüber hinaus sollte eine **molekulargenetische Untersuchung** zur Identifikation einer Mutation eines kardialen Ionenkanals eingeleitet werden. Bei Vorliegen einer Mutation ist dann ein Screening weiterer Angehöriger möglich.

Wichtig

Die wesentlichen Parameter zur Diagnose eines Long-QT-Syndroms sind das Ruhe-EKG, die Eigen- und Familienanamnese. Die programmierte Ventrikelstimulation im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung spielt bei Long-QT-Syndrom keine Rolle und ist nicht indiziert.

Krankheitsverlauf und Prognose

Der natürliche Verlauf bei Long-QT-Syndrom ist durch einen **frühen Beginn der ersten Symptome** und eine **hohe Mortalität bei Unbehandelten** gekennzeichnet. Im Weiteren wird nur auf die Long-QT-Formen 1–3 eingegangen. Unbehandelt versterben ca. 20% der Patienten mit LQTS nach einer Synkope innerhalb eines Jahres. Nach 10 Jahren beträgt die Sterblichkeit unbehandelt etwa 50% (Moss et al. 1979, 1982, 1991, 1995, 1999, 2000, 2002, Schwartz et al. 1975, 1993, 1995, 2001, 2004, Priori et al. 1998, 2001, 2003, 2004).

Die größte Untersuchung an insgesamt 647 Patienten aus 193 Familien, wobei hier 104 Individuen an einem Long-QT 1, 68 am Long-QT 2 und 21 an einem Long-QT 3 litten, ist die von Priori und Mitarbeitern (Priori et al. 2003). In dieser Langzeitstudie lag die niedrigste Mortalität vor

Tab. 7.9. Diagnosekriterien des Long-QT-Syndroms. (Nach Schwartz et al. 1993)

	Punkte
EKG	
Korrigierte QT-Zeit (QT_c) >480 ms	3
QT_c 460–470 ms	2
QT_c 450 ms bei männlichen Patienten	1
Torsade de pointes	2
T-Wellen-Alternans	1
T-Wellen-Kerbung in ≥3 Ableitungen	1
Niedrige Herzfrequenz*	0,5
Klinik	
Stressbedingte Synkopen	2
Nicht stressbedingte Synkope	1
Angeborene Taubheit	0,5
Familiengeschichte	
Angehöriger mit Long-QT-Syndrom	1
Plötzlicher Herztod ungeklärter Ursache bei Familienangehörigen <30 Jahre	0,5

* Unterschreiten der altersabhängigen 2. Perzentile bei Kindern

Erreichen des 40. Lebensjahres bei unbehandelten Long-QT-1-Patienten. Long-QT-2-Patienten ebenso wie Long-QT-3-Patienten wiesen eine höhere Mortalität auf. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Prognose bei Long-QT 1, bei Long-QT 2 war die Prognose jedoch schlechter für Frauen, und bei Long-QT 3 war das männliche Geschlecht mit einem höheren kardialen Risiko vergesellschaftet.

Bezüglich der QT-Zeit haben Priori und Mitarbeiter das EKG in Intervalle von <500 ms und >500 ms eingeteilt. Hier konnte gezeigt werden, dass ein Intervall von >500 ms mit einem höheren kardialen Risiko verbunden war.

Auffällig ist, dass die Erstmanifestation bei Patienten mit LQT 1 und LQT 2 im Kindes- und frühen Jugendalter liegt, während bei Long-QT 3 der Onset etwas später im Adoleszentenalter zu finden ist. 86% aller Patienten, die im Laufe ihres Lebens Symptome entwickeln, hatten ihr erstes Ereignis bis zum 20. Lebensjahr.

Die Prognose unter Behandlung mit einem **β-Blocker** (◘ Abb. 7.48) wurde ebenfalls von Priori untersucht. Patienten mit Long-QT 1 sprechen besser auf die Therapie an und die Ereignisrate kann stärker als bei LQT 2 und 3 reduziert werden. Der Anteil an Patienten mit Rezidiven kardialer Ereignisse war bei Long-QT 1 19%, Long-QT 2 41% und bei Long-QT 3 50%. Die Rate eines Herzstillstandes oder plötzlichen Herztodes lag bei Long-QT 1 und 2 bei 4% und bei Long-QT 3 bei 17%. Patienten mit kardialen Ereignissen unter β-Blocker hatten in dieser Studie eine höhere Mortalität mit 23, 11 und 33% für Long-QT 1, 2 und 3 (Priori et al. 2004).

Wichtig

Treten unter β-Blockertherapie weiter Synkopen auf, so ist dies auch bezüglich des plötzlichen Herztodes, wie oben erwähnt, prognostisch belastend, so dass über eine weiterführende Therapie mit einem ICD entschieden werden muss.

Schließlich haben Moss et al. in einer umfassenden **Genotypisierung** von Patienten mit Long-QT1 zeigen können, dass bestimmte Mutationen mit einem maligneren Phänotyp assoziiert sind. Die Studie an 600 Patienten mit 77 verschiedenen Mutationen ergab, dass transmembranöse Mutationen und Mutationen mit dominant negativem Effekt mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes verbunden waren (Moss et al. 2002).

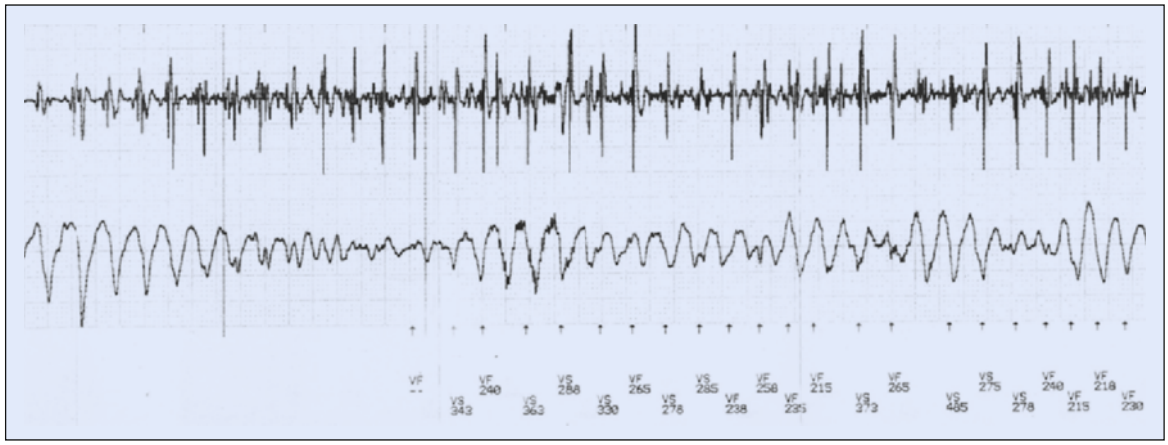
Risikostratifizierung

Durch Einsatz von β-Blockern, Herzschrittmachern oder implantierbaren Defibrillatoren, die für die jeweiligen Niedrig- bis Hochrisikogruppen die Therapie der Wahl darstellen, kann die Sterblichkeit erheblich gesenkt werden.

Eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen für die Risikostratifizierung wurde von Priori und Mitarbeitern vorgeschlagen. Risikofaktoren für eine Synkope oder einen plötzlichen Herztod sind in ◘ Übersicht 7.5 aufgeführt.

Übersicht 7.5. Einteilung in Risikogruppen (nach Priori et al. 2003)

- Hohes Risiko
  - Korrigiertes QT-Intervall (QTc) >500 ms bei LQT-1-Unterform und LQT-2-Unterform
  - Männliches Geschlecht bei Long-QT 3
- Intermediäres Risiko
  - QTc <500 ms bei weiblichem Geschlecht und Long-QT 2, weiblichem Geschlecht und Long-QT 3, männliches Geschlecht und Long-QT3 sowie QTc >500 ms und weibliches Geschlecht und Long-QT 3
- Niedrigeres Risiko
  - QTc <500 ms bei männlichem Geschlecht und Long-QT 2 oder Long-QT 1



◘ **Abb. 7.48.** Ausschnitt aus einem Speicherelektrogramm eines implantierbaren Defibrillators, das eine spontane Episode von Kammerflimmern unter β-Blockertherapie bei einer 17 Jahre alten Patientin mit Long-QT-Syndrom zeigt

Therapie

In Bezug auf die Risikostratifizierung und das therapeutische Management von Patienten mit Long-QT-Syndrom hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie eine Task Force gebildet, die im Jahre 2001 eine Anleitung herausgab (Priori et al. 2001). In ihren Ausführungen empfiehlt sie, dass alle betroffenen Patienten, unabhängig von der Symptomatik, physischen Stress und kompetitiven Sport unbedingt vermeiden sollen. Darüber hinaus müssen QT-Zeit-verlängernde Substanzen vermieden werden (siehe z. B. Webseite: www.qtdrugs.org)

Das Mittel der Wahl in der Behandlung bzw. Basistherapeutikum bei Long-QT-Syndrom ist der **β-Blocker ohne intrinsische Aktivität**. Die meisten Erfahrungen bestehen mit Propanolol (2–3 mg/kg KG/Tag). Häufig wird auch Metoprolol oder Atenolol eingesetzt. Vergleichende Untersuchungen zu verschiedenen β-Blockern fehlen. Eine Indikation zur Therapie besteht auch bei asymptomatischen Patienten (auch bei Kindern und jungen Erwachsenen). Während die β-Blocker Therapie bei Patienten mit Long-QT 1 und 2 sehr wirksam ist, sind die Ergebnisse bei Long-QT 3 deutlich schlechter. Bei Long-QT 3 wurde in einigen Fällen Mexiletin erfolgreich eingesetzt.

Bei Patienten mit zusätzlichen Bradykardien oder pausenabhängiger Induktion von Torsade de pointes-Tachykardien ist die Implantation eines **Herzschrittmachers** zu erwägen. Bei Synkopen trotz β-Blockade mit oder ohne Schrittmachertherapie sollte ein **ICD** implantiert werden. Bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod oder der rezessiven Variante des Jervell-Lange-Nielsen-Syndroms (JLN), bei Patienten mit komplettem AV-Block oder bei symptomatischen JLN-Patienten und Kindern mit zusätzlicher Syndaktilie empfiehlt die Task Force eine ICD-Implantation, wobei hier verständlicherweise keine systematischen randomisierten Daten zugrundegelegt werden können. Bezüglich der Effektivität der ICD-Therapie bei Patienten mit einem hohen Risiko haben Zareba und Mitarbeiter über eine Gruppe von 73 ICD-Träger versus einer Kontrollgruppe von 161 Patienten berichtet, bei denen eine Reduktion der Mortalität durch den ICD erreicht werden konnte (p=0,07; Zareba et al. 2003).

Bei therapierefraktären Patienten ist außerdem in Einzelfällen eine erfolgreiche operative **Sympathektomie** durch Ganglion-stellatum-Entfernung in wenigen hochspezialisierten Zentren durchgeführt worden (Schwartz et al. 2004).

Leitlinie

Leitilinienempfehlung

Die ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death empfehlen eine Lebensstilveränderung mit entsprechendem Verbot für bestimmte körperlichen Tätigkeiten bzw. Sportarten bei Patienten mit klinischer oder molekulargenetisch gesichertem Long-QT-Syndrom. Außerdem empfehlen sie die Gabe eines β-Blockers bei Patienten mit der klinischen Diagnose eines Long-QT-Syndroms (Evidenzgrad IB). Bei Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten Long-QT-Syndrom und normalem QT-Intervall besteht eine Klasse-IIa-Indikation (Evidenzgrad B). Für Patienten mit einem überlebten plötzlichen Herztod und Long-QT-Sndrom besteht eine Klasse-I-Indikation für einen ICD (Evidenzgrad A). Bei Patienten mit einem langen QT-Syndrom sollte die ICD-Therapie immer mit einer ausreichenden β-Rezeptoren-Blockade kombiniert sein (Empfehlungsgrad I, Evidenzniveau B). Patienten, die trotz adäquater β-Blockertherapie eine anhaltende Torsade de pointes-Tachykardie oder eine Synkope erleiden, sollten einen ICD erhalten (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzniveau B). Bei Patienten mit einer familiären Häufung des plötzlichen Herztods oder mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod wie z. B. bei dem LQT-2- oder LQT-3-Syndrom kann auch der primärprophylaktische Einsatz eines ICD diskutiert werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzniveau C).

Literatur

Ali RH, Zareba W, Moss AJ et al. (2000) Clinical and genetic variables associated with acute arousal and nonarousal-related cardiac events among subjects with long QT syndrome. Am J Cardiol 85:457–461

Antzelevitch C (2004) Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. Ann Med 36 Suppl 1:5–14

Curran ME, Splawski I, Timothy KW et al. (1995) A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. Cell 80:795–803

Hofmann N, Wilde AA, Tan HL (2007) Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? Eur Heart J 28:1399

Jervell A, Lange-Nielsen F (1957) Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. Am Heart J 54:59–68

Keating M, Atkinson D, Dunn C et al. (1991) Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. Science 252:704–706

Keating M, Dunn C, Atkinson D et al. (1991) Consistent linkage of the long-QT syndrome to the Harvey ras-1 locus on chromosome 11. Am J Hum Genet 49:1335–1339

Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al. (1998) Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. Circulation 97:2237–2244
Moss AJ, MCDonald J (1971) Unilateral cervicothoracic symptathetic gangionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. N Engl J Med 285:903–904
Moss AJ, Schwartz PJ (1979) Sudden death and the idiopathic long Q-T syndrome. Am J Med. 66:6–7
Moss AJ, Schwartz PJ (1982) Delayed repolarization (QT or QTU prolongation) and malignant ventricular arrhythmias. Modern Concepts Cardiovasc Dis. 51:85–90
Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. (1991) The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. Circulation 84:1136–1144
Moss AJ, Zareba W, Benhorin J et al. (1995) ECT T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation 92:2929–2934
Moss AJ, Zareba W, Kaufmann ES et al. (2002) Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-ago-go-go-related gene potassium channel. Circulation 105:794–799
Moss AJ, Robinson JL, Gessmann L et al. (1999) Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associtated with loud noise versus swimming among subjects with the long qT syndrome. Am J Cardiol 84:876–879
Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. (2000) Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation 101:616–623
Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. (2003) Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 348:1866–74
Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. (2001) Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 22:1374–1450
Priori SG, Rivolta I, Napolitano C (2003) Genetics of long QT, Brugada and other channellopathies. In: Zipes DP, Jalife J (eds) Cardiac electrophysiology, 4th ed. Elsevier, Philadelphia, pp 462–470
Priori SG, Napolitano C, Schwarzt PJ et al. (2004) Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with ß-blockers. JAMA 292:1341–1344
Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. (1998) A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? Circulation. 97:2420–2425
Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ et al. (1998) Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. Circulation 97:451–456
Roden DM (2008) Clinical practice. Long-QT syndrome. N Engl J Med 358:169–76
Romano C, Gemme G, Pongiglione R (1956) Aritmie cardiache rare dell' età pediatrica. Clin Pediatr 45:656
Romano C (1965) Congenital Cardiac Arrhythmia. Lancet 17:658–9
Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H et al. (1997) KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Nat Genet 1997 17: 267–8
Schwartz PJ, Malliani A (1975) Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. Am Heart J 89:45–50
Schwartz PJ, Periti M, Malliani A (1975) The long Q-T syndrome. Am Heart J 89:378–390
Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al. (1993) Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. Circulation 88:782–784
Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. (2001) Geno-type-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation 103:89–95
Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH et al. (1995) Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na+ channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy. Circulation 92:3381–3386
Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M et al. (2004) Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. Circulation 109:1826–1833
Splawski I, Shen J, Timothy KW et al. (2000) Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation 102:1178–1185
Swan H, Viitasalo M, Piippo K et al. (1999) Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. J Am Coll Cardiol 34:823–9
Tan HL, Hofman N, van Langen IM et al. (2005) Sudden unexplained death: Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. Circulation 112:207–213
Wang Q, Shen J, Splawski I et al. (1995) SCN5A mutations associtated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. Cell 80:805–811
Wang Q, Curran ME, Splawski I et al. (1996) Positional clining of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. Nat Genet. 12:17–23
Ward OCJ (1964) A new familial cardiac syndrome in children. J Irish Med Ass 54:103
Windle JR, Geletka RC, Moss AJ et al. (2001) Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A:ΔKPQ mutationi. Ann Nonvinvasive Electrocardiol 6:153–158
Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al. (1998) Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. N Engl J Med 339:960–965
Zareba W, Moss AJ, Daubert JP et al. (2003) Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. J Cardiovasc Electrophysiol 14:337–341
Zhang L, Timothy KW, Vincent GM et al. (2000) Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. Circulation 102:2849–55

7.5.7 Kurzes QT-Syndrom

C. Wolpert

Grundlagen

Im Jahre 2000 beschrieben Gussak et al. erstmals einen Fall mit familiär auftretendem kurzen QT-Intervall und Vorhofflimmern (Gussak et al. 2000). Eine Verkürzung des QT-Intervalls war bis dahin nur im Rahmen z. B. von endokrinen Erkrankungen, Elektrolytstörungen, unmittelbar nach Reanimation oder als Folge von antiarrhythmischer Behandlung beschrieben. Damals vermuteten sie bereits eine mögliche Disposition zu malignen ventrikulären Arrhythmien. Im Jahre 2003 konnte dann unsere eigene Arbeitsgruppe gemeinsam mit Gaita und Mitarbeitern erstmalig einen familiär auftretenden plötzlichen Herztod bei kurzem QT-Intervall nachweisen (Gaita et al. 2003). In zwei unabhängigen Familien wurde dann wenig später als verursachende Störung eine Mutation in KCNH2 (HERG) identifiziert, die zu einem »gain of function« des Kaliumstroms I_{Kr} führt. Seitdem sind bis heute mehr als 50 Patienten mit

einem Short-QT-Syndrom identifiziert worden (Giustetto et al. 2006). Bei einem Teil der genotypisierten Patienten konnten bis heute noch zwei weitere Kaliumkanal-Mutationen identifiziert werden, eine Mutation in KCNQ1 und eine weitere in KCNJ2, die für den I_{Ks} bzw. I_{K1} kodieren (Bellocq et al. 2004, Priori et al. 2004).

Klinik

Die bisher dokumentierten klinischen Ereignisse manifestieren sich in allen Altersgruppen vom Neugeborenenalter bis in das hohe Alter, wobei die Erstmanifestation eher im jungen Erwachsenenalter mit einem Median von 30 Jahren liegt (Giustetto et al. 2006). Somit stellt das Short-QT-Syndrom unter anderem eine neue Ursache für das Syndrom des plötzlichen Kindstodes dar. Die bisherigen Befunde legen eine hohe Letalität der Erkrankung nahe. Einschränkend gilt es allerdings festzustellen, dass wie bei anderen Ionenkanalerkrankungen auch Familien mit gleichem Genotyp und identischen elektrophysiologischen Befunden unterschiedliche Verläufe aufweisen. In der bisher größten publizierten Patientenpopulation wurden 25 Mitglieder von 8 Familien und 4 sporadischen Fälle untersucht. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 30 Jahre (4–80 Jahre). 62% der Patienten waren symptomatisch. 34% hatten einen plötzlichen Herztod überlebt, wobei es sich bei 8 Patienten um die Erstmanifestation der Erkrankung handelte. Bei 2 Patienten traten die Ereignisse in den ersten Lebensmonaten auf. 24% der Patienten hatte eine oder mehrere Synkopen erlitten und 31% wiesen Vorhofflimmern mit Palpitationen auf.

EKG-Bild

Zahlreiche Untersuchungen an großen Populationen haben die Verteilung der QT-Zeiten in der Normalbevölkerung sowie in ausgewählten Patientenpopulationen sehr gut darstellen können (Akar et al. 2002, Rautaharju et al. 1992). Es existierten allerdings im Gegensatz zu der verlängerten QT-Zeit keine klinisch relevanten Normwertskalen für verkürzte QT-Intervalle bis zur Beschreibung des Short-QT-Syndroms.

Die meisten der bisher beschriebenen Fälle weisen eine frequenzkorrigierte QT-Zeit von **<330 ms** auf (◘ Abb. 7.49 und 7.50). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten zeigt eine deutlich überhöhte T-Welle in den rechtspräkordialen und septalen Ableitungen mit einer T-Welle/R-Zacke-Ratio >1 auf. Die T-Welle geht wie beim frühen Repolarisationssyndrom unmittelbar aus der S-Zacke hervor. Es finden sich keine pathologischen Q-Zacken.

Um die Frage zu beantworten, wann es sich um ein verkürztes QT-Intervall handelt, müssen verschiedene Studien herangezogen werden, die zumindest die Kürze in Bezug auf die Norm beschreiben, ohne dass dies jedoch gleich bedeutend mit einem A-priori-Krankheitswert oder Risiko wäre. Rautaharju und Mitarbeiter untersuchten die QT-Intervalle bei 14.379 gesunden Individuen und etablierten eine Formel, mit der das QT-Intervall vorhergesagt werden kann („predicted QT" [QTp]; Rautaharju et al. 1992). Die Formel lautete **QTp=656/(1+Herzfrequenz/100)**. In ihrer Untersuchung war die Inzidenz von QT-Intervallen, die weniger als 88% des prädizierten Wertes betrugen, 2,5%. Eine QT-Zeit von <80% des prädizierten Wertes lag bei 0,03% vor. Es gilt zu bemerken, dass 88% zwei Standardabweichungen unter der Norm darstellen. Die meisten Patienten mit Short-QT-Syndrom lagen unterhalb von 80%. Es kann derzeit noch keine Untergrenze für eine normale bzw. eine Obergrenze für eine pathologische verkürzte QT-Zeit angegeben werden.

Schulze-Bahr hat in einer kürzlich erschienenen Arbeit basierend auf Daten von Moss aus dem Jahre 1993 zwei Standardabweichungen als mögliche Grenze vorgeschlagen, was für Kinder eine nicht korrigierte QT-Zeit von 310 ms und für Männer und Frauen eine QT-Zeit von <330 ms ergeben würde (Schulze-Bahr et al. 2005). Ein Wert von 87 oder 90% des Normalen muss dann immer im klinischen Kontext beurteilt werden und schließt eine Erkrankung keineswegs aus, ebenso wie ein Wert von <88% eine Erkrankung nicht beweist. Die Patienten zeichnen sich darüber hinaus durch eine fehlende Anpassung der QT-Zeit an die Herzfrequenz aus, wie systematische Belastungs- und Langzeit-EKG-Untersuchungen nachweisen konnten. Geht man von einer linearen Abhängigkeit von QT-Intervall und Herzfrequenz aus, so ist die Steigung im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich abgeflacht und bis auf ein Drittel reduziert, wie wir haben zeigen können.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass selbstverständlich sowohl das Ausmaß der QT-Verkürzung als auch die Frequenzanpassung wesentlich von dem betroffenen Ionenstrom bzw. dem Kanalprotein abhängen und daher eine entsprechende Bandbreite an Veränderungen erwartet werden kann. Die Rekrutierung der verschiedenen Kanalströme, der Zeitpunkt und die Dauer ihrer Aktivität während des Aktionspotenzials und die Abhängigkeit z. B. von Vagus und Sympathikusaktivierung etc. bedingt z. B. verschiedene Ausmaße der QT-Intervall-Verkürzung und auch Unterschiede in der Frequenzanpassung. Man kann dies bereits deutlich sehen, wenn man die Veränderungen bei der I_{Kr} und der I_{K1}-Mutation bei den beiden beschriebenen Familien vergleicht.

Pathophysiologie

Potenzielle Erklärungen für eine verkürzte QT-Zeit können in einer Veränderung der Dichte oder der Kinetik von Inaktivierung und Reaktivierung des transienten auswärtsgerichteten Kaliumstroms (I_{to}), der schnell aktivierenden Komponente des »verzögerten Gleichrichterstroms« (I_{Kr}), der langsam aktivierenden Komponente des »verzögerten Gleichrichterstroms« (I_{Ks}), des adenosindiphosphatakti-

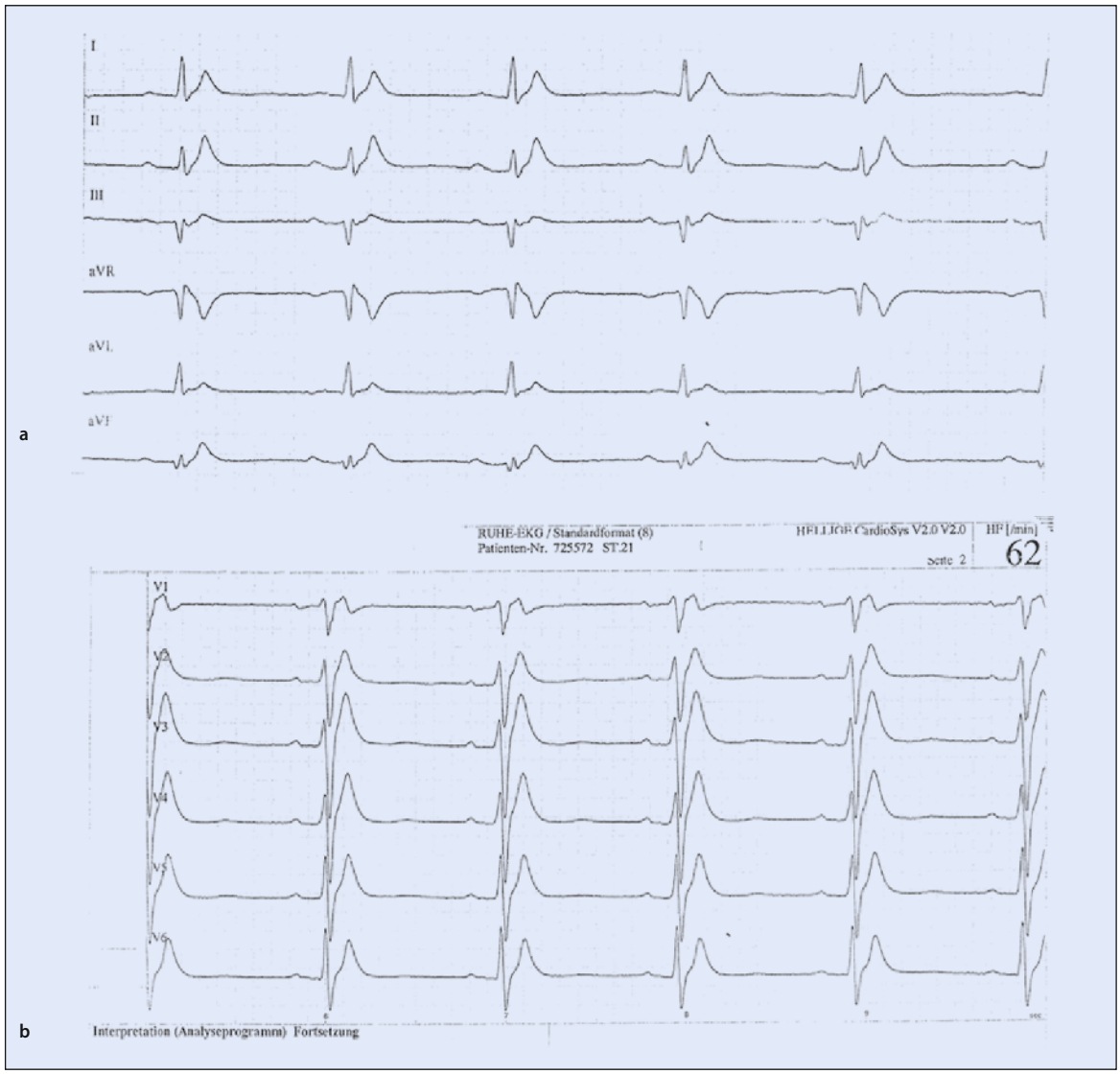


Abb. 7.49a, b. EKG eines Patienten mit Short-QT-Syndrom mit rezidivierenden Synkopen und Vorhofflimmern sowie einer positiven Familienanamnese für einen plötzlichen Herztod. Eine Mutation konnte bisher noch nicht identifiziert werden. Man sieht deutlich die frühe Repolarisation und das kurze QT-Intervall

vierten Kaliumstroms (I_{KATP}) oder des M2-Rezeptor gesteuerten Kaliumstroms ($I_{K, ACH}$) liegen. Diese Kanäle tragen maßgeblich zur Dauer der kardialen Repolarisation bei. Wie kürzlich gezeigt wurde, können darüber hinaus Veränderungen der Kalziumkanäle und damit gestörte Kalziumströme unter gewissen Bedingungen zu einer Verkürzung der QT-Zeit führen. Der Mechanismus, der zur Entstehung von malignen ventrikulären Tachyarrhythmien führt, besteht am ehesten in einer deutlichen Zunahme der transmuralen Dispersion der Repolarisation durch eine inhomogene Verkürzung der Refraktärzeiten (Antzelevitch et al. 2004).

In einer tierexperimentellen Untersuchung zur Arrhythmogenese beim Short-QT-Syndrom induzierten Extramiana und Antzelevitch in einer »Wedge«-Präparation am Hundemyokard durch Pinacidil, einem Aktivator des ATP-sensitiven Kaliumstroms (I_{KATP}) pharmakolgisch eine Verkürzung der QT-Zeit (Extramiana et al. 2004). Dabei kam es zu einer Zunahme der transmuralen Dispersion der Repolarisation und reproduzierbar induzierbaren Tachyarrhythmien. Ohne Pincacidil waren die Tachyarrhythmien in dem Präparat nicht mehr induzierbar. Die Ursache hierfür ist die unterschiedliche Dichte von I_{ks} in den verschiedenen Zellschichten, wodurch eine inhomogene Verkürzung des Aktionspotenzials in den letzteren erzeugt wird, die wiederum die Entstehung von Reentryphänomenen und Nachdepolarisationen begünstigen.

Abb. 7.50. Ausschnitt aus einer elektrophysiologischen Untersuchung eines Patienten mit Short-QT-Syndrom. Links im Bild sieht man 4 Stimuli mit sehr kurzen Zykluslängenintervallen, die aufgrund der deutlich verkürzten Refraktärzeit noch mit einer Kammeraktion beantwortet werden

Genetik

Es konnten bisher 5 verschiedene Mutationen identifiziert werden, die 3 verschiedene Kaliumströme, den I_{Kr}, I_{Ks} und I_{K1}, betreffen (Tab. 7.10; Brugada et al. 2004, Bellocq et al. 2004, Priori et al. 2004, Hong et al. 2005). Bei den ersten beschriebenen Patienten lag eine Mutation im sog. **HERG** (I_{Kr}) vor. Die Mutation **N588K** führte zu einem Aminosäurenaustausch in der S5-P-loop-Region des »outer mouth« des Kaliumkanals **KCNH2**. Sie bewirkt einen sog. »gain of function« des schnell aktivierenden »einwärtsgerichteten Gleichrichterstroms« I_{Kr}, der zu einer deutlichen Verkürzung des atrialen und ventrikulären Aktionspotenzials führt. Ähnliche Befunde wurden bei einer weiteren Mutation in **KCNQ1** (I_{Ks}) beobachtet. Auch hier war die QT-Zeit deutlich verkürzt und der Patient war bei Kammerflimmern reanimiert worden. Schließlich haben Priori und Mitarbeiter über ein familiäres Short-QT-Syndrom berichtet, bei dem das verursachende Gen das **KCNJ2** ist, das für Kir2.1 kodiert (I_{K1}). Hier war die QTc-Zeit zwar weit unter der Norm, allerdings nicht so stark verkürzt wie bei der SQT-1- oder SQT-2-Unterform. In

Tab. 7.10. Genmutationen beim Short-QT-Syndrom

Short-QT-Typ	Ionenkanal	Mutation
Short-QT 1	HERG (KCNH2) (I_{Kr})	N588K
Short-QT 2	KvLQT1 (KCNQ1) (I_{Ks})	V307L
Short-QT 3	Kir 2.1 (KCNJ2) (I_{K1})	D172N

dieser Familie war der klinische Phänotyp eine Synkope sowie eine Induzierbarkeit von ventrikulären Tachyarrhythmien in der programmierten Stimulation.

Schließlich konnte erst kürzlich eine neue klinische Entität beschrieben werden, bei der es aufgrund einer Mutation in 2 Genen (**CACNA1C** und **CACNB2b**) die für 2 Untereinheiten des L-Typ-Kalziumkanals kodieren, Cav1.2 und CavB2b, zu einem Brugada-EKG bei gleichzeitig kurzem QT-Intervall kommt (Antzelevitch et al. 2007). In diesen Familien waren familiär Vorhofflimmern, Synkopen bzw. plötzliche Herztode aufgetreten. Eine Zuordnung dieser Erkrankung zu dem Brugada-Syndrom oder Short-QT-Syndrom kann derzeit noch nicht erfolgen. Diese Erkrankung weist einen doppelten EKG-Phänotyp auf. Der Vererbungsgang bei allen Formen des SQT-Syndroms bisher scheint autosomal-dominant zu sein. Es treten allerdings auch sporadische Fälle auf.

EKG-Bild

Klinisch sind die bisher invasiv untersuchten Patienten durch gegenüber der Norm deutlich **verkürzte effektive ventrikuläre Refraktärzeiten** auf Vorhof- und Ventrikelebene gekennzeichnet. Bei Patienten mit einer HERG-Mutation lagen die ventrikulären effektiven Refraktärzeiten (VERP) bei <150 ms und die atrialen effektiven Refraktärzeiten (AERP) bei 140 ms im Mittel (Abb. 7.50 und 7.51). Darüber hinaus lassen sich mittels programmierter ventrikulärer Stimulation bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten anhaltende maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien induzieren (Giustetto et al. 2006, Wolpert et al. 2004). Auffällig war, dass bei einigen Patienten leicht mechanisch durch Kathetermanipulation polymorphe Tachykardien oder Kammerflimmern auftraten.

Therapie

Es gibt noch keine ausreichenden Erfahrungen mit einer medikamentösen Therapie. In zwei Familien mit einer Mutation in HERG konnte eine relative Unempfindlichkeit gegen I_{Kr}-blockierende Antiarrhythmika nachgewiesen werden (Wolpert et al. 2004, Gaita et al. 2004). Dies haben Untersuchungen an Patienten und In-vitro-Untersuchungen an exprimierten Mutantenkanälen ergeben. Lediglich

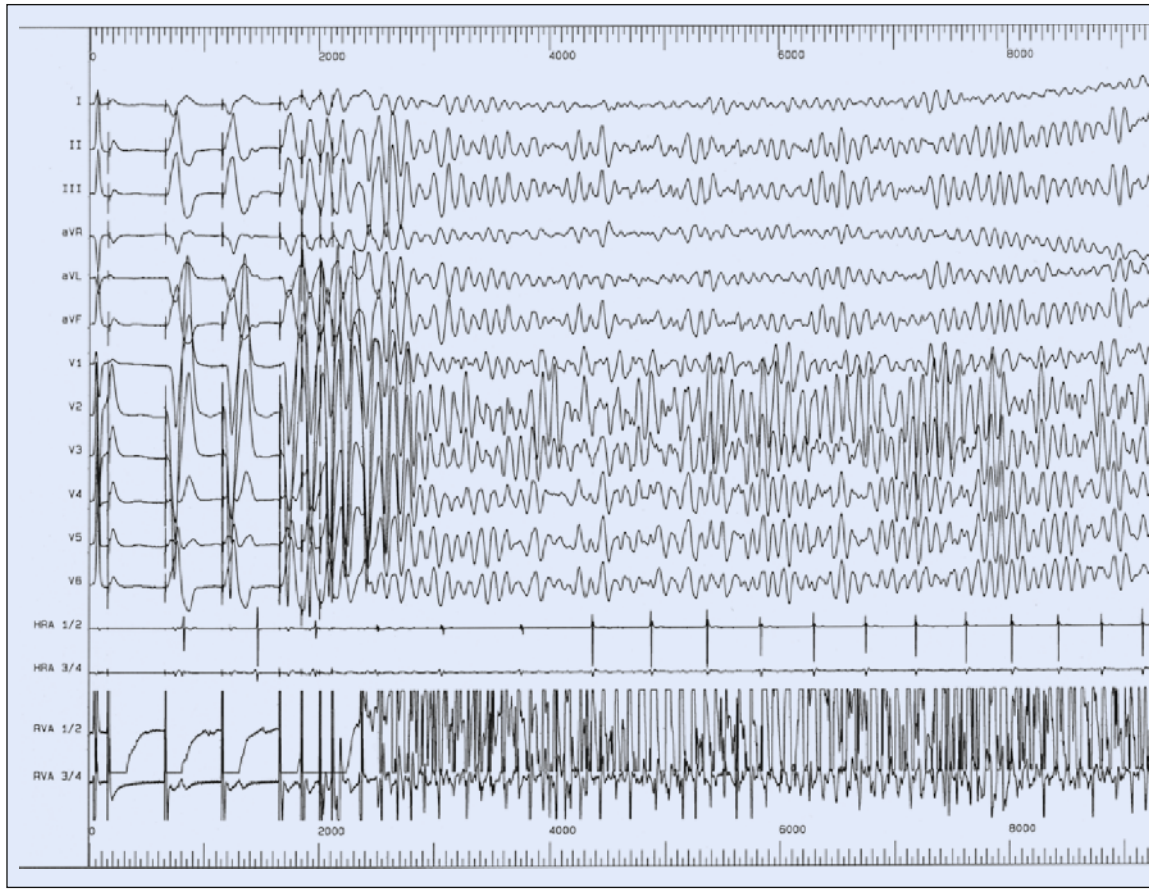


Abb. 7.51. Induktion von Kammerflimmern in der programmierten Stimulation während der elektrophysiologischen Untersuchung. Die ventrikuläre effektive Refraktärzeit betrug bei diesem Patienten 130 ms

Chinidin war in der Lage, die QT-Zeit und die ventrikulären Refraktärzeiten zu normalisieren (Abb. 7.52). Dies konnte durch »patch-clamp«-Untersuchungen an Mutanten-Kanälen bestätigt werden, die analoge Ergebnisse zu den in-vivo-Untersuchungen ergaben. Schließlich konnte die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien während der programmierten Ventrikelstimulation bei einigen mit Chinidin behandelten Patienten mit HERG Mutation verhindert werden.

In einer anderen Familie mit häufigem Vorhofflimmern wurde **Propafenon** erfolgreich zur Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern eingesetzt, ohne dass es Einfluss auf die ventrikulären effektiven Refraktärzeiten oder das QT-Intervall hatte (Hong et al. 2005).

Außerdem konnte **Disopyramid** sowohl in vivo als auch in vitro einen blockierenden Effekt auf den mutierten I_{Kr}-Strom erreichen. Bei diesen Versuchen war das QT-Intervall zwar in vivo verlängert, erreichte jedoch nicht den blockierenden Effekt wie Chinidin (Schimpf et al. 2007).

Bei einem Patienten mit einer Kalziummutation war Chinidin in der Lage, die Induzierbarkeit von Kammerflimmern zu unterdrücken, wobei hier sicher noch keine voreiligen Schlüsse bezüglich einer medikamentösen Begleittherapie gezogen werden sollten (Antzelevitch et al. 2007).

Was die **Prävention des plötzlichen Herztodes** anbetrifft, scheint die Therapie mit dem **implantierbaren Defibrillator** derzeit die Therapie der Wahl zu sein. Inwieweit eine medikamentöse Therapie insbesondere bei Kindern zur Vermeidung einer ICD-Implantation erfolgreich sein kann, ist derzeit noch nicht klar. Es konnte auch gezeigt werden, dass besonderes Augenmerk auf die ausgewählten Detektionsalgorithmen der ICD gerichtet werden muss, da aufgrund des inhärenten Risikos einer Doppelzählung von kurzen RT-Intervallen bei gleichzeitig hoher T-Wellen-Amplitude das Risiko inadäquater ICD-Interventionen hoch ist, insbesondere wenn das R-Wellen-Signal vergleichsweise niedrig ist (Schimpf et al. 2003). Allerdings können diese Probleme durch Auswahl bestimmter Aggregate und Detektionsparameter sowie Umprogrammierung der Empfindlichkeit zumeist verhindert werden.

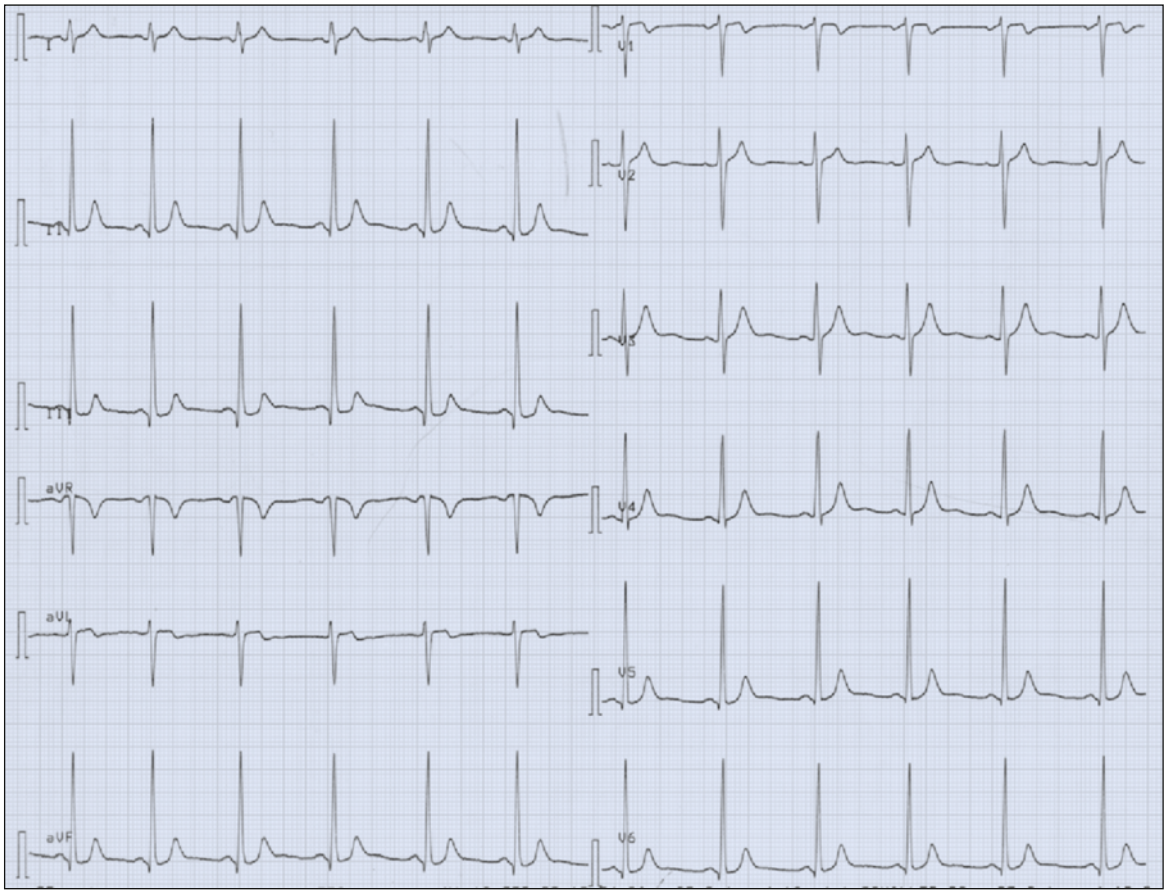


Abb. 7.52. EKG einer Patientin mit Short-QT-Syndrom unter Chinidin. Die QT-Zeit hat sich normalisiert, die T-Wellen in den präkordialen Ableitungen sind jetzt deutlich niedriger als ohne Medikament

Leitlinie

Leitlinienempfehlung kurzes QT-Syndrom

Die deutschen Leitlinien für die Therapie mit dem ICD aus dem Jahre 2007 sehen aufgrund der wenigen Daten keine Empfehlungen bei Patienten mit einem Short-QT-Syndrom vor. Es handelt sich hier noch um Einzelfallentscheidungen. Ein überlebter Herztod ist eine Klasse-I-Indikation zur ICD-Implantation. Bei asymptomatischen Patienten mit und ohne molekulargenetischem Befund spielt sicher die Familienanamnese eine Rolle, ohne dass hier aber ausreichend Daten vorliegen.

Literatur

Akar FG, Yan GX, Antzelevitch C et al. (2002) Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. Circulation 105:1247–1253

Antzelevitch C (2004) Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. Ann Med 36:5–16

Antzelevitch C, Pollevick G, Cordeiro J et al. (2007) Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death. Circulation 30;115(4):442–9

Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR et al. (2004) Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. Circulation 109:2394–7

Brugada R, Hong K, Dumaine R et al. (2004) Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG. Circulation 109:30–35

Extramiana F, Antzelevitch C (2004) Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome. Circulation 110:3661–6

Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. (2003) Short QT syndrome: A familial cause of sudden death. Circulation 108:965–970

Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. (2004) Short QT syndrome: pharmacological treatment. J Am Coll Cardiol 43:1494–9

Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C et al. (2006) Short QT Syndrome: Clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. Eur Heart J 27:2440–2447

Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. (2000) Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? Cardiology 94:99–102

Hong K, Bjerregaard P, Gussak I et al. (2005) Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. J Cardiovasc Electrophysiol 16:397–398

Priori SG, Pandit SV, Rivolta I et al. (2005) A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. Circ Res 96:800–807

Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S et al. (1992) Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. Can J Cardiol 8:690–5

Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F et al. (2003) Congenital short QT-syndrome and ICD treatment: Inherent risk for inappropriate shock delivery. J Cardiovasc Electrophysiol 14:1273–1277

Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F et al. (2005) Short QT syndrome: Successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter defibrillator treatment for primary prophylaxis. Heart Rhythm 2(4):416–7

Schimpf R, Veltmann C, Giustetto C et al. (2007) In vivo effects of mutant HERG K(+) channel inhibition by disopyramide in patients with a short QT-1 syndrome: a pilot study. J Cardiovasc Electrophysiol 18(11):1157–60

Schulze Bahr E, Breithardt G (2005) Short QT interval and short QT syndromes. J Cardiovasc Electrophysiol 16:397–398

Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C et al. (2005) Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. Journal Cardiovasc Electrophysiol 16(1):54–8

7.5.8 Brugada-Syndrom

C. Wolpert

Grundlagen

Im Jahre 1992 wurden von den Brüdern Josep und Pedro Brugada erstmalig 8 Fälle mit ST-Strecken-Veränderungen in den rechtspräkordialen Ableitungen und polymorphen Kammertachykardien oder Kammerflimmern in der Anamnese beschrieben (Brugada et al. 1992). Bei all diesen Patienten konnte eine strukturelle Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Die hier beschriebenen EKG-Veränderungen waren charakterisiert durch ST-Strecken-Hebungen am J-Punkt mit einer steil abfallenden Schulter der T-Welle, dem sog. **»Coved-type«-EKG** (◘ Abb. 7.53), und dem Bild eines **inkompletten Rechtsschenkelblocks**. Da die Veränderungen sich nur in V1–V3 befanden, wurde von einer elektrischen Erkrankung des rechten Ventrikels ausgegangen. Darüber hinaus handelte es sich bei dem ersten Patienten, bei dem Brugada die Assoziation von malignen ventrikulären Tachyarrhythmien und den entsprechenden EKG-Veränderungen beobachtete, um einen Jungen, dessen Schwester dieselben EKG-Veränderungen aufwies und im Alter von 2 Jahren plötzlich verstorben war, so dass man von einer familiären Häufung oder gar Vererbung ausgehen musste. In der Folge konnten dann mehrere Jahre nach der Erstbeschreibung und zunehmendem Bekanntwerden vermehrter Fälle mit gleichem EKG und Arrhythmieprofil Yan und Antzelevitch die Erklärung für die sog. **J-Welle** liefern und damit einen Pathomechanismus für die Entstehung maligner Tachyarrhythmien bei entsprechendem EKG bieten (Yan et al. 1999).

Über die tatsächliche **Prävalenz** des Brugada-Syndroms kann man sicher noch keine abschließende Aussage treffen, da erstens die Krankheit nach wie vor nicht ausreichend bekannt ist und zweitens das Screening relativ schwierig ist, da die Registrierung eines EKG in nahezu keinem epidemiologisch wichtigen Screeningverfahren oder Vorsorgeprogramm integriert ist.

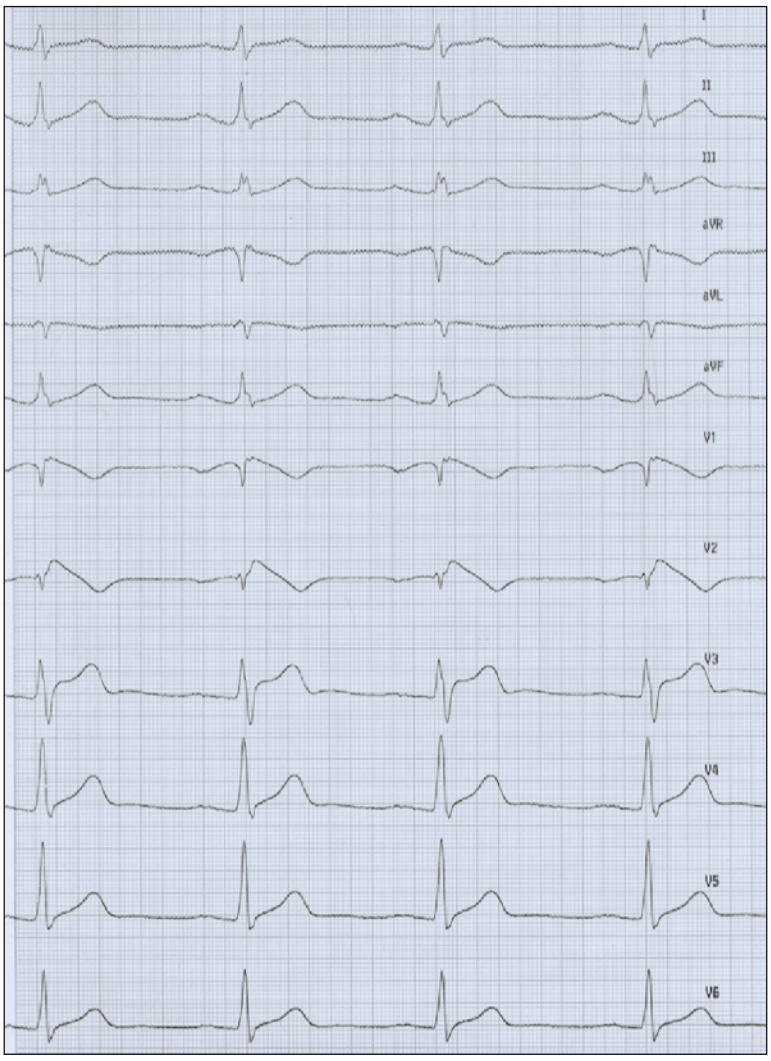


Abb. 7.53. Typische schulterförmige »Coved-type«-EKG-Veränderungen in den Ableitungen V1 und V2 bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom und spontanem Kammerflimmern

Wichtig

Man geht davon aus, dass das Brugada-Syndrom in etwa 30% der sog. idiopathischen plötzlichen Herztodesfälle involviert ist.

Die Prävalenz spontaner Brugada-typischer EKG-Veränderungen wird in epidemiologischen Untersuchungen in Japan mit ca. 0,14–0,7% angegeben. Männer sind etwa 9-mal häufiger betroffen als Frauen. Bei diesen Erhebungen handelt es sich um die Auswertung von Ruhe-EKG von jeweils 13.929, 4788 und 8612 asymptomatischen Individuen, die sich einer Routineuntersuchung unterzogen (Hermida et al. 2000, Furuhashi et al. 2001, Matsuo et al. 2001).

Zelluläre Grundlagen und Arrhythmogenese

Die Phasen 1 und 2 des Aktionspotenzials sind im Wesentlichen bestimmt durch den Natrium- und Kalziumeinwärtsstrom, die die Depolarisation und die Plateauphase bewirken. Nach Phase 1 setzen mit Beginn der Phase-2-Repolarisationsströme und hier insbesondere der schnelle auswärtsgerichtete Kaliumstrom I_{to} ein, der durch 4-Aminopyridin aktiviert werden kann. Der I_{to} ist entscheidend bei der Initiierung früher Nachdepolarisationen. Im Normalfall ist er verantwortlich für den sog. »notch«, die Einkerbung des Aktionspotenzials. I_{to} ist im Herzen unterschiedlich regional verteilt. Er ist in endokardialen Schichten kaum vorhanden und ist besonders in epikardialen Zellen, den sog. M-Zellen und in Purkinje-Zellen zu finden. Im rechtsventrikulären Epikard, wo normalerweise ein Gleichgewicht zwischen I_{Na} und I_{to} besteht, kann eine Verminderung des I_{Na} und damit indirekte Stärkung des I_{to} zu einer Veränderung der Aktionspotenzialdauer führen.

Beim Brugada-Syndrom liegt eine Abnahme des Natriumeinwärtsstroms vor, dem besonders im Epikard des rechten Ventrikels ein starker I_{to} entgegenwirkt. Hierdurch kommt es zu einem Verlust der Spike- und Dome-Morpho-

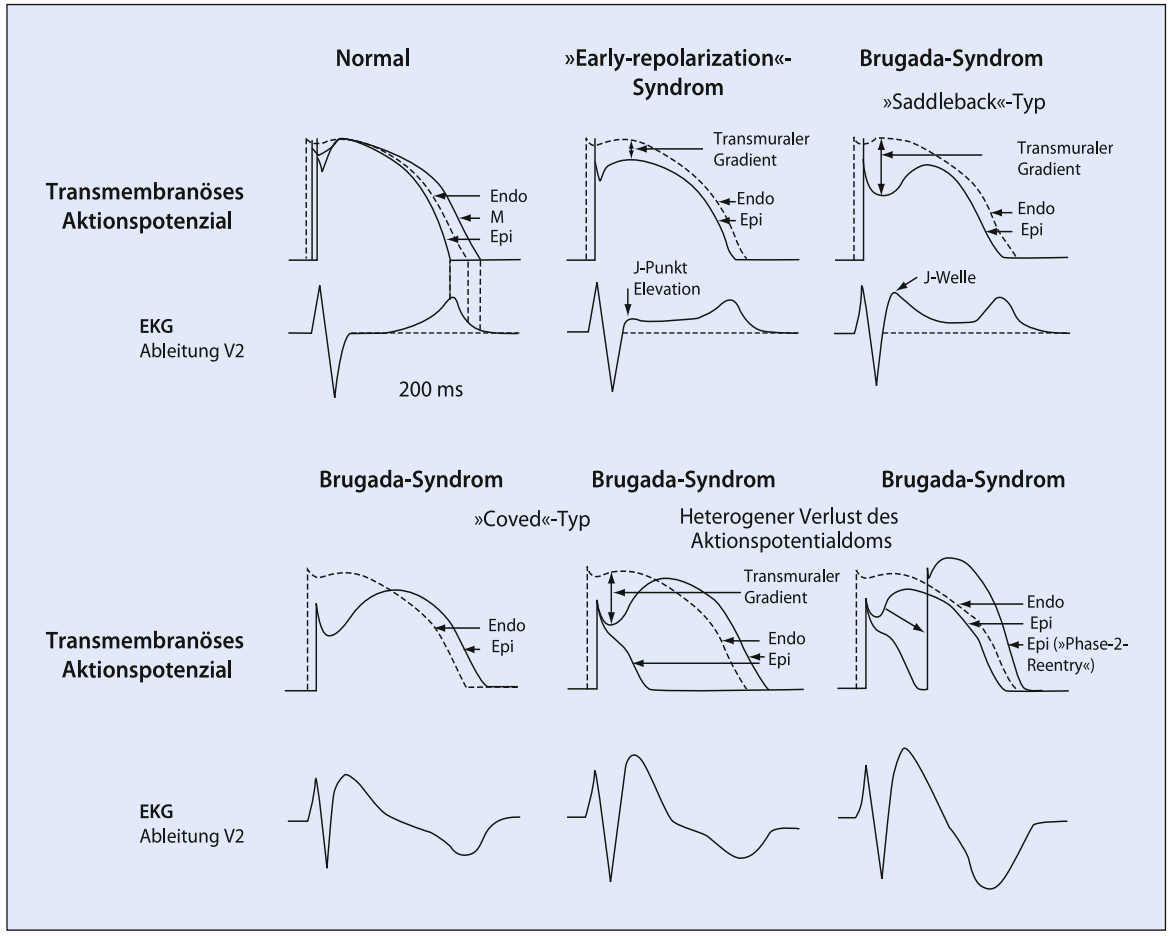


Abb. 7.54. Ursache für die J-Punkt-Elevationen. (Nach Antzelevitch et al.)

logie des Aktionspotenzials und einer Vertiefung oder Akzentuierung des »notch«, d. h. der frühen Einkerbung. Dies wiederum erzeugt einen transmuralen Gradienten zwischen dem rechtsventrikulären Epikard und Endokard und begünstigt die Entstehung von frühen Nachdepolarisationen und die Initiierung eines Phase-2-Reentry mit der Entstehung von polymorphen Kammertachykardien und Kammerflimmern (Abb. 7.54; Yan et al. 1999, Antzelevitch et al. 2004).

EKG-Bild

Bei Vorliegen eines Brugada-Syndroms werden verschiedene Phänomene beobachtet. Die EKG-Veränderungen werden nach der Brugada-Konsensus-Konferenz in sog. typische oder diagnostische und nicht-diagnostische unterschieden (Abb. 7.55):

- Die typischen Veränderungen werden **»coved type«** (Typ I) genannt und gelten als diagnostisch, wenn in mindestens 2 rechtspräkordialen Ableitungen eine Hebung am J-Punkt von mindestens 2 mm vorliegt.
- Die **»Saddleback«-Veränderungen** (Typ II) haben eine entsprechende ST-Hebung am J-Punkt, aber keine präterminal negative T-Welle, und die T-Welle durchschneidet nicht die isoelektrische Linie.
- Die Typ-III-EKG entsprechen im Prinzip dem Typ-II-EKG, kehren aber früh zur isoelektrischen Linie zurück (Wilde et al. 2002).

Die EKG können nur transient pathologisch verändert und erst nach Gabe von Natriumkanal-Blockern zu sehen sein. Bei manchen Patienten treten die Veränderungen unter Fieber auf.

Wichtig

Grundsätzlich sollten bei Patienten mit Brugada Syndrom immer repetitive EKG-Registrierungen durchgeführt werden, da vor allem für die Risikostratifizierung wichtig ist, ob die pathologischen Veränderungen bereits spontan vorliegen oder nur nach Provokation mit einem Natriumkanalblocker auftreten.

Abb. 7.55. Die 3 verschiedenen EKG-Typen I–III gemäß der Brugada-Konsensus-Konferenz

Klinik

Das Brugada-Syndrom ist definiert als die Kombination von plötzlichem Herztod und typischen EKG-Veränderungen, spontan oder nach Natriumkanal-Blocker-Gabe, Synkope und positivem EKG, positivem EKG und Induzierbarkeit von ventrikulären Tachyarrhythmien oder positive Familienanamnese für den plötzlichen Herztod und positivem EKG.

Die **Erstmanifestation** maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Brugada-Syndrom befindet sich bevorzugt im jungen und mittleren Erwachsenenalter mit einer besonderen Häufung zwischen 40 und 45 Jahren, auch wenn bereits bei Neugeborenen und über 80-Jährigen plötzliche Todesfälle oder Synkopen beschrieben werden. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei einigen Patienten mit Brugada-Syndrom werden zusätzliche Leitungsstörungen im His-Purkinje-System sowie eine Assoziation mit einer dualen AV-Leitung mit AV-Knoten-Reentrytachykardien, akzessorischen Leitungsbahnen bzw. Vorhofflimmern beobachtet (Brugada et al. 2000, Bordachar et al. 2004, Smits et al. 2002).

Genetik

Bei ca. 15–30% aller Patienten mit Brugada-Syndrom kann eine Genmutation identifiziert werden (Towbin et al. 2007). In den allermeisten Fällen handelt es sich um einen autosomal-dominant vererbten Defekt des **SCN5A-Gens** (Natriumkanal-kodierendes Gen). Chen und Mitarbeiter konnten erstmals den Zusammenhang zwischen dem Gen für die α-Untereinheit des Natriumkanals und dem Syndrom herstellen (Chen et al. 1998). Insgesamt wurden über 5 Dutzend verschiedene Mutationen identifiziert und zahlreiche Mutationen in Expressionsstudien detailliert untersucht. Dabei wurden verschiedene Defekte nachgewiesen:

- Expressionsdefekt des I_{Na}
- Verschiebung der spannungs- und zeitabhängigen I_{Na}-Aktivierung, -Inaktivierung oder -Reaktivierung
- Beschleunigte Inaktivierung von I_{Na} oder Eintreten in einen Intermediärzustand des I_{Na}, aus dem er verlangsamt reaktiviert
- Trafficking-Defekte

Außerdem konnten kürzlich 2 weitere Mutationen nachgewiesen werden, die ein typisches Brugada-EKG und einen plötzlichen Herztod verursachen. Hier sind die Mutationen in den Untereinheiten des L-Typ-Kalziumkanal-Gens CACNAC1 und CACNAB2b und eine Mutation der Glycerol-3-Phosphatdehydrogenase-1-like-Gens (GPD1-L) zu nennen, das für den Transport des Natriumkanals an die Zelloberfläche und den Einbau in die Zellmembran verantwortlich ist (Antzelevitch et al. 2007, Towbin et al. 2007). Inwieweit der Nachweis einer Mutation mit der Prognose zusammenhängt, ist derzeit noch nicht zu beantworten. Schließlich haben erste Untersuchungen gezeigt, dass bei sporadischen Fällen im Gegensatz zu familiären Fällen die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises einer Mutation deutlich geringer ist (Schulze-Bahr et al. 2003).

Diagnostik

Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Entstehung der pathognomonischen EKG-Veränderungen (Übersicht 7.6) besteht die Diagnostik aus folgenden Schritten:

- Pharmakologisches Provokationsmanöver mittels intravenöser Gabe von Natriumkanal-Blockern
- Molekulargenetische Untersuchung auf eine Mutation des SCN5A
- Programmierte Ventrikelstimulation zur Überprüfung der Induzierbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien

Übersicht 7.6. Differenzialdiagnose Brugada-typischer EKG-Veränderungen

- Rechts- oder Linksschenkelblock bei linksventrikulärer Hypertrophie
- Akute Koronarischämie, akuter Myokardinfarkt
- Akute Myokarditis
- Rechtsventrikuläre Ischämie
- Dissezierendes Aortenaneurysma
- Akute Lungenembolie
- Verschiedene Abnormalitäten des zentralen und autonomen Nervensystems
- Heterozyklische Antidepressiva in Überdosis
- Muskelatrophie vom Typ Duchenne
- Friedreich-Ataxie
- Thiaminmangel
- Hyperkalziämie
- Hyperkaliämie
- Kokainintoxikation
- Mediastinaltumor z. B. Thymom mit Kompression des RVOT
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- Long-QT-Syndrom

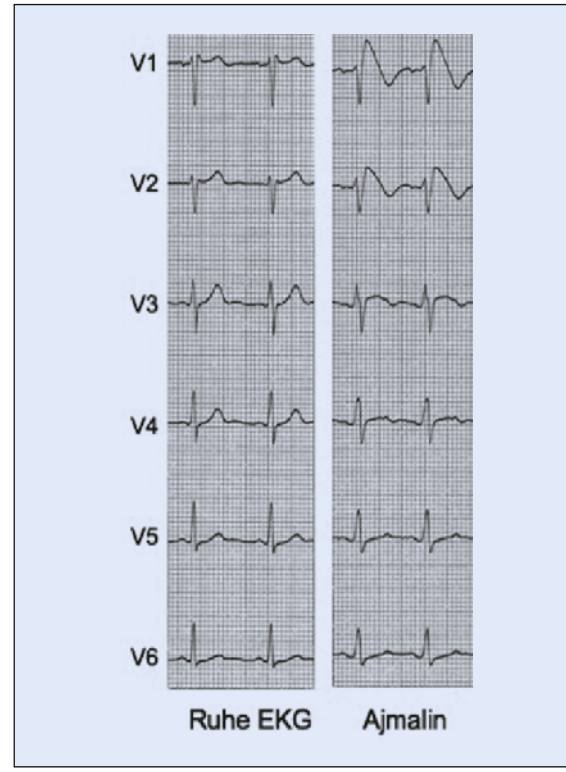


Abb. 7.56. EKG in Ruhe und nach Gabe von 1 mg/kg KG Ajmalin. Man erkennt deutlich die schulterförmigen ST-Streckenanhebungen in V1 und V2 nach Gabe von Ajmalin i.v.

Das **pharmakologische Provokationsmanöver** wird in der Regel mit Flecainid, Ajmalin, Pilsicainid oder Procainamid geographisch unterschiedlich durchgeführt. In Deutschland werden der Ajmalin- und Flecainid-Test verwendet. Da die Substanzen bis auf kleine Untersuchungen nicht vergleichend eingesetzt wurden, besteht immer noch keine Sicherheit darüber, wie die Sensitivität und Spezifität der Tests mit den einzelnen Substanzen zu bewerten ist (Wolpert et al. 2004). Vorteil des Ajmalin-Tests (Abb. 7.56) ist die kurze Halbwertszeit und damit die Möglichkeit zur ambulanten Durchführung des Tests.

Durchführung des Ajmalin-Tests. Das pharmakologische Provokationsmanöver wird in Reanimationsbereitschaft mit der Möglichkeit einer externen Defibrillation und Stimulation durch einen erfahrenen Arzt durchgeführt. Nach Anlage eines 12-Kanal-Oberflächen-EKG wird unter kontinuierlicher EKG-Registrierung mit einer Schreibgeschwindigkeit von 10 mm/s über einen großlumigen venösen Zugang entweder 1 mg/kg KG Ajmalin fraktioniert mit maximal 10 mg/min über 5–10 min oder Flecainid 2 mg/kg KG über 10 min bis maximal 150 mg infundiert. Die Abbruchkriterien sind das Auftreten von VES, QRS-Verbreiterung auf >130% des Ausgangswertes sowie ein diagnostisches EKG mit einer »Coved-type«-EKG-Veränderung mit ≥2 mm am J-Punkt in >1 Ableitung. Der Test gilt entsprechend den Kriterien der Brugada-Konsensus-Konferenz als positiv, wenn in >1 Ableitung in V1–V3 eine ST-Streckenhebung am J-Punkt von ≥2 mm mit einem »Coved-type«-EKG auftritt (Wilde et al. 2002, Antzelevitch et al. 2005, Rolf et al. 2004).

In der Literatur manifestieren sich die typischen EKG-Veränderungen je nach Kollektiv bei zwischen 100/334 bzw. 90/176 der Patienten erst nach Gabe eines Natriumkanal-Blockers, so dass dem pharmakologischen Provokationsmanöver eine erhebliche Bedeutung für die Phänotypisierung zukommt (Abb. 7.57; Brugada et al. 2000, Priori et al. 2000, Veltmann et al. 2006).

Klinik und Krankheitsverlauf

Die Klinik des Brugada-Syndroms ist charakterisiert durch Synkopen, Palpitationen und den plötzlichen Herztod, verursacht durch nicht anhaltende polymorphe Tachykardien oder Kammerflimmern. Die Erstbeschreibung des Brugada-Syndroms basierte auf der Identifikation spezifischer EKG-Veränderungen in den rechtspräkordialen EKG-Ableitungen in einer großen Familie mit einer auffällig hohen Inzidenz an plötzlichen Herztodesfällen. Im weiteren Verlauf wurden dann Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern und überlebtem plötzlichen Herztod auf diese typischen EKG-Veränderungen untersucht, um ein Brugada-Syndrom nachzuweisen oder auszuschließen. Daher

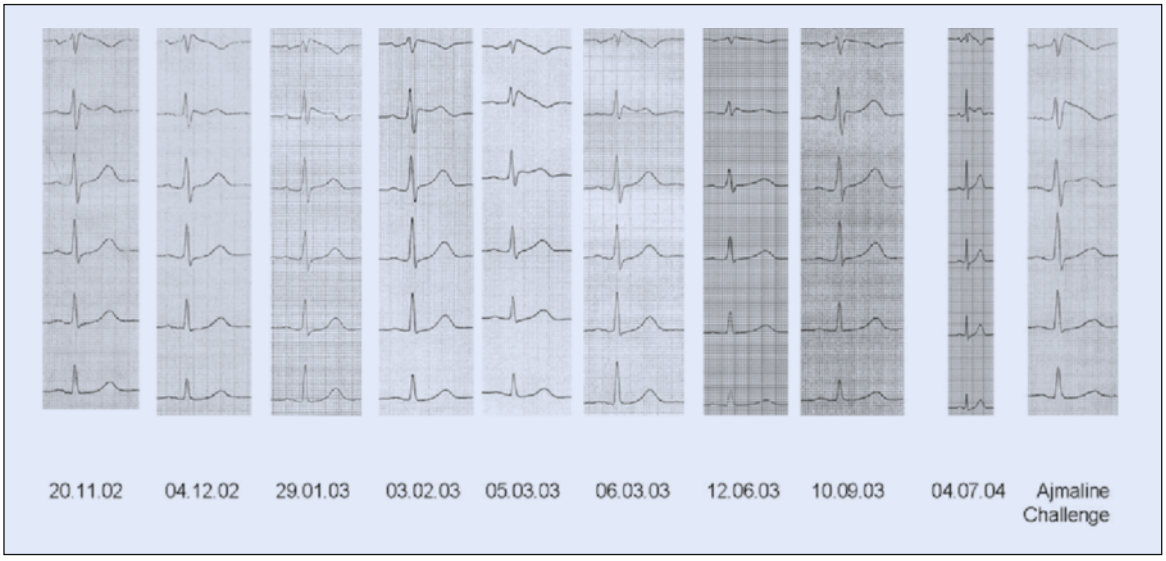


Abb. 7.57. EKG-Registrierungen eines Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Man erkennt, dass die ST-Strecken sich fluktuierend verändern und dass das EKG alle Formen vom Typ I bis zum Typ III bietet

sind sämtliche Untersuchungen zum Risiko des plötzlichen Herztodes aus der Anfangszeit nach Beschreibung des Brugada-Syndroms naturgemäß an Hochrisikopatienten durchgeführt worden.

Die ersten größeren Patientenkollektive am Ende der 90er-Jahre hatten daher eine hohe Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder Erstereignisses von 34% für symptomatische und bis zu 28% für asymptomatische Patienten, wenn diese in der programmierten Ventrikelstimulation induzierbar waren (Brugada et al. 1998, 2001). Umgekehrt war die Prognose von asymptomatischen Patienten ohne induzierbare VT/VF über einen Verlauf von 25±27 Monaten exzellent. Diese Zahlen und Untersuchungen haben die Entscheidung zur primärprophylaktischen ICD-Implantation stark beeinflusst. Priori und Mitarbeiter haben dann im Jahre 2002 eine multizentrische Untersuchung durchgeführt und nachweisen können, dass kein asymptomatischer Patient während eines vergleichbaren Nachbeobachtungszeitraums plötzlich verstarb (Priori et al. 2002). In dieser Studie hatte die programmierte Ventrikelstimulation demnach keinen positiv prädiktiven Wert im Gegensatz zu der Untersuchung von Brugada und Mitarbeitern.

Analog konnte in einer multizentrischen Untersuchung an 4 großen Kollektiven nachgewiesen werden, dass das Risiko eines plötzlichen Herztodes oder einer adäquaten ICD-Therapie über einen mittleren Verlauf von 40±50 Monaten geringer als in anderen Registern ausfällt (Eckardt et al. 2005). Entgegen den ersten Erfahrungen von Brugada et al. konnte auch in dieser Untersuchung kein positiv prädiktiver Wert für die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien gezeigt werden. Schließlich sind Gehi et al. und Paul et al. in Meta-Analysen zu dem Ergebnis gekommen, dass die programmierte Stimulation kein unabhängiger Risikoprädiktor für einen plötzlichen Herztod ist (Gehi et al. 2006, Paul et al. 2007).

Es gibt verschiedene Erklärungen für die unterschiedlichen Beobachtungen bezüglich eines Arrhythmierisikos in den Untersuchungen von Brugada, Priori oder dem hier beschriebenen Patientenkollektiv. Wie eingangs erwähnt, handelt es sich bei dem Brugada-Register von Brugada und Mitarbeitern um die Sammlung von Patienten, die dem Register gemeldet werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um symptomatische Patienten handelt, die ein spontanes »Coved-type«-EKG aufweisen oder Patienten, die im Rahmen einer Familienuntersuchung identifiziert wurden, d. h. Patienten mit einem a priori höheren Arrhythmierisiko. Kürzlich berichteten Brugada und Mitarbeiter über den Verlauf von 547 Patienten ohne überlebten plötzlichen Herztod in der Vorgeschichte und spontanem »Coved-type«-EKG oder nach Natriumkanal-Blocker-Gabe (Brugada et al. 2003). Die Inzidenz eines plötzlichen Herztodes oder einer adäquaten ICD-Therapie bei Kammerflimmern betrug hier über das ganze Kollektiv 8%, was bereits deutlich unter der Ereignisrate der ersten Berichte liegt. Darüber hinaus war in dieser Patientengruppe lediglich bei 163 von 408 Patienten Kammerflimmern oder eine polymorphe Kammertachykardie induzierbar. Auch dies liegt unter der Induzierbarkeitsrate früherer Berichte. Dem liegt wahrscheinlich der Einschluss von mehr asymptomatischen Patienten zugrunde, die im Rahmen eines erweiterten Screenings und aufgrund eines verbesserten Informationsstandes über das Krankheitsbild auffielen.

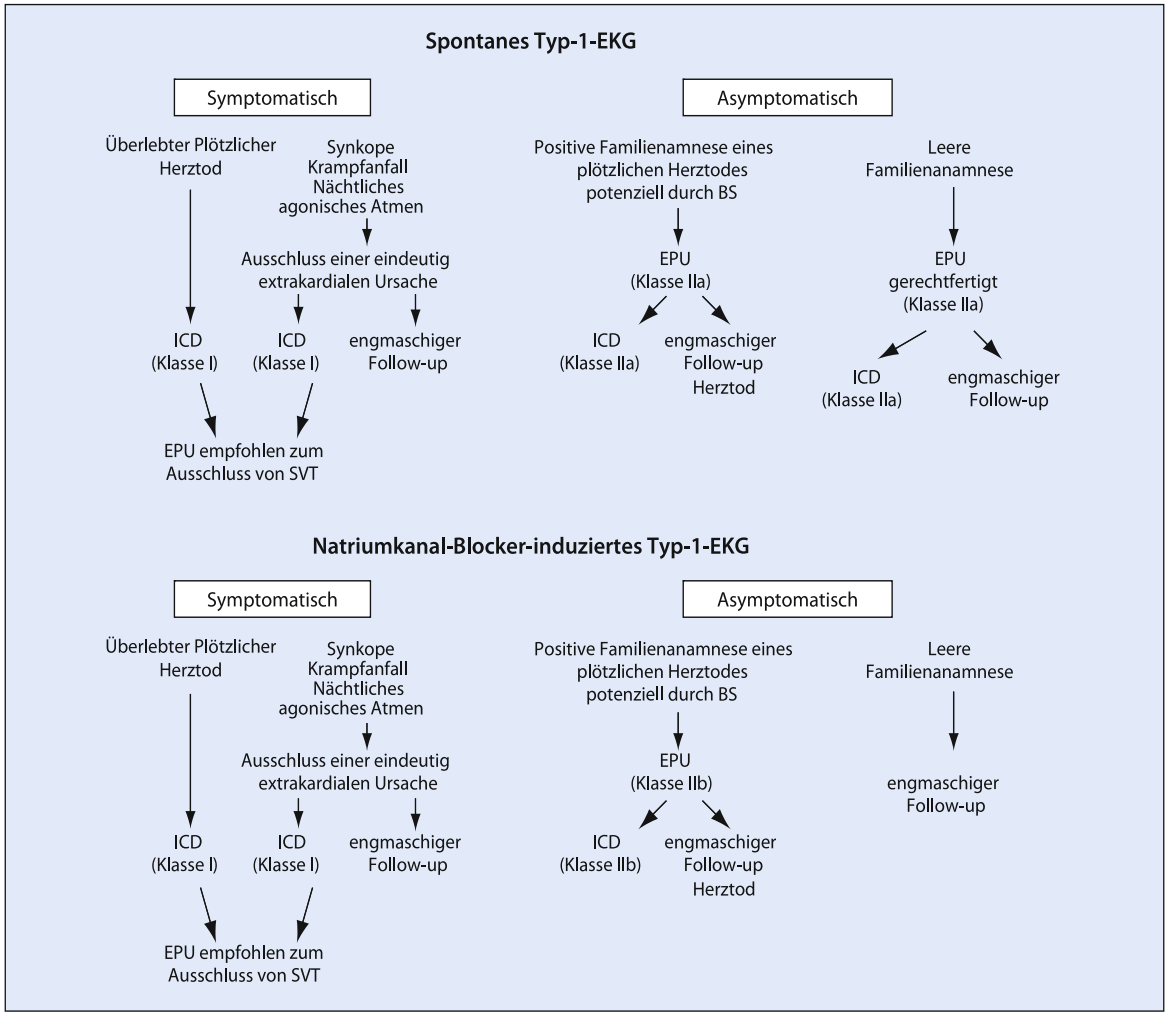


Abb. 7.58. Empfehlungen zur Risikostratifizierung bei Brugada-EKG gemäß der 2. Brugada Konsensus Konference

Rolle der programmierten Ventrikelstimulation

Die elektrophysiologische Untersuchung mit der programmierten Ventrikelstimulation dient dazu, die Induzierbarkeit einer ventrikulären Tachyarrhythmie zu erfassen, die nach Stand der frühen Literatur auch beim asymptomatischen Patienten mit Brugada-Syndrom mit einem ca. 6-fach erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes verbunden ist. International werden verschiedene Stimulationsprotokolle eingesetzt, die sich in der Anzahl der Extrastimuli sowie der maximalen Kürze der Kopplungsintervalle unterscheiden. Derzeit besteht noch kein allgemeiner Konsens über das Stimulationsprotokoll. Daten aus verschiedenen Studien haben jedoch zeigen können, dass bei Stimulation bis zur absoluten Refraktärzeit die Induzierbarkeit bei Brugada-Patienten zunimmt, ohne dass hier eindeutige prognosebezogene Aussagen gemacht werden können bzw. geklärt werden konnte, ob die Spezifität hierdurch abnimmt.

Die Empfehlung bezüglich der Risikostratifizierung wurde 2005 von der 2. Brugada-Konsensus-Konferenz herausgegeben und dient als eine Anleitung sowohl für die erforderliche Diagnostik als auch das therapeutische Vorgehen bei unterschiedlichen klinischen Konstellationen. Hier handelt es sich allerdings um eine Empfehlung und keine Richtlinie. Im Einzelfall bleibt sowohl die Diagnostik als auch die Therapie eine individuelle Entscheidung nach Risiko-Nutzen-Abwägung (Abb. 7.58).

Risikostratifizierung

Wichtig

Die stärksten Prädiktoren in der Arbeit von Brugada sowie nach der 2. Konsensus-Konferenz für ein zukünftiges Ereignis sind allgemein eine Synkope, ein spontan abnormales EKG, männliches Geschlecht und wie oben erwähnt, in einigen Studien die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien.

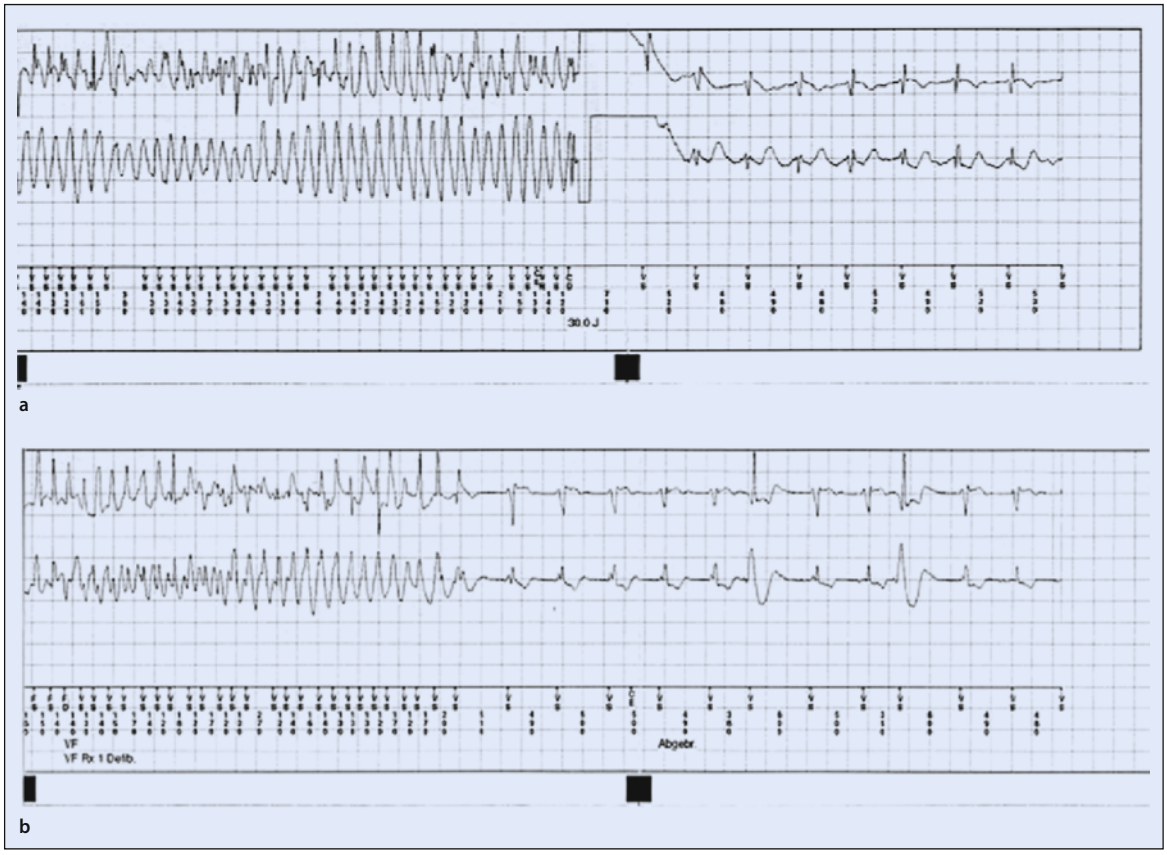


Abb. 7.59a, b. Speicherelektrogramm eines implantierbaren Defibrillators von einer Episode von nachts aufgetretenem Kammerflimmern mehr als 2 Jahre nach primärprophylaktischer ICD-Implantation, die mittels einmaliger Schockabgabe terminert wird

Fasst man die Ergebnisse von Brugada zusammen, so haben Patienten mit einem spontan abnormalen EKG, einer Synkope sowie induzierbaren Tachyarrhythmien mit 27,2% das höchste Risiko, über einen Verlauf von 2 Jahren einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Wenn kein spontanes Typ-I-EKG vorliegt und die EKG-Veränderungen lediglich nach Gabe von Natriumkanal-Blockern auftreten, reduziert sich das Risiko bei ansonsten gleichen Risikofaktoren auf etwa ein Drittel mit 9,7% (Brugada et al. 2003).

Es wird aus diesen Daten ersichtlich, dass die Risikoeinschätzung der ersten Jahre möglicherweise revidiert werden muss und dass noch weitere Untersuchungen an homogeneren, großen Kollektiven notwendig sind. Hierbei muss jedoch eingeräumt werden, dass ein Großteil der Patienten von einem Typ-I-EKG während des Verlaufs in normale EKG und vice versa wechselt, so dass eine Einteilung in eine Risikogruppe nicht anhand eines einzelnen EKG, sondern erst nach mehrfachen EKG erfolgen sollte, wie Veltmann zeigen konnte (Veltmann et al. 2006).

Therapie

Es gibt keine Hinweise, dass antiarrhythmische Medikamente die Prognose bei Brugada-Syndrom verbessern. Es bestehen allerdings positive Erfahrungen mit Chinidin in der Behandlung eines elektrischen Sturms oder als additive Behandlung zu einem ICD bei häufigen Entladungen. Darüber hinaus wurde in Einzelfällen im Rahmen eines elektrischen Sturms Isoproterenol zur Kupierung der Tachykardien eingesetzt.

Wichtig

Die Therapie der Wahl besteht bei entsprechender Indikationsstellung in der Implantation eines Kardioverter-Defibrillators.

Die Ergebnisse zahlreicher Berichte belegen die Effizienz des ICD zur Terminierung der Episoden bei diesen Patienten (Abb. 7.59). Wichtig bleibt es darauf hinzuweisen, dass man bei der Programmierung der Geräte darauf achten sollte, möglichst inadäquate Therapien zu vermeiden, da es sich häufig um junge Patienten mit breitem Sinusfrequenzprofil und intermittierendem Vorhofflimmern handelt. Die Wahrscheinlichkeit inadäquater Episoden ist nach den ersten Berichten aus großen Kollektiven ausgesprochen hoch und kann durch entsprechende individualisierte Programmierung der ICD signifikant reduziert werden (Sarkozy et al. 2007, Sacher et al. 2006).

Leitlinie

Leitlinienempfehlung Brugada-Syndrom

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Fehlen randomisierter Studien ist der Evidenzgrad der Empfehlungen zu Primärprophylaxe mit ICD-Implantation bei Patienten mit Brugada-Syndrom lediglich C für alle Empfehlungen. Im Folgenden sind die Empfehlungen aus den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Implantation von Defibrillatoren aus dem Jahre 2007 aufgeführt- Bei Patienten mit Zustand nach Reanimation bei Kammerflimmern besteht eine Klasse-I-Indikation zur ICD-Implantation (Evidenzgrad C). Ebenso besteht eine Klasse-I-Indikation (Evidenzgrad C) für eine ICD-Implantation bei Patienten mit spontanem Typ-I-EKG und unklarer Synkope nach ausführlicher Abklärung. Bei Patienten mit einem Typ-I-EKG lediglich nach pharmakologischer Provokation und Synkope besteht eine IIa-Indikation (Evidenzgrad C), d. h. eine Implantation kann erwogen werden.

In der Primärprävention (asymptomatische Patienten) wird die ICD Implantation kontrovers diskutiert. Hier sagen die Leitlinien, dass die elektrophysiologische Testung für eine Risikostratifizierung beim asymptomatischen Brugada-Patienten mit spontaner ST-Elevation herangezogen werden kann (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C). Die ICD-Implantation sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patienten (mit oder ohne familiäre Häufung plötzlicher Todesfälle), die spontan (d. h. ohne Provokation durch Ajmalin oder Flecainid) dieses EKG-Muster zeigen und bei denen anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien induziert werden können (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzniveau C).

7

Die Indikation zur Implantation richtet sich in der Primärprophylaxe nach den Konsensusempfehlungen, wobei hier immer wieder individuell abgewogen und entschieden werden muss.

Literatur

Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al. (2005) Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference. Circulation 111:659–670

Antzelevitch C (2004) Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. Ann Med 36 Suppl 1:5—14

Antzelevitch C (2001) The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. J Cardiovasc Electrophysiol 12: 268–72

Antzelevitch C, Fish J (2001) Electrical heterogeneity within the ventricular wall. Basic Res Cardiol 96: 517–27

Baroudi G, Acharfi S, Larouche C et al. (2002) Expression and intracellular localization of an SCN5A double mutant R1232W/T1620M implicated in Brugada syndrome. Circ Res 90: E11–6

Baroudi G, Carbonneau E, Pouliot V et al. (2000) SCN5A mutation (T1620M) causing Brugada syndrome exhibits different phenotypes when expressed in Xenopus oocytes and mammalian cells. FEBS Lett 467:12–6

Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP et al. (1999) A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. Circ Res 85:1206–13

Bordachar P, Reuter S, Garrigue S et al. (2004) Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. Eur Heart J 25:879–84

Brugada P, Brugada J (1992) 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 20:1391–6

Brugada J, Brugada R, Brugada P (1998) Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. Circulation 97:457–60

Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C et al. (2000) Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. Circulation 101:510–5

Brugada P, Geelen P, Brugada R et al. (2001) Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 12:1004–7

Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al. (2002) Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. Circulation 105:73–8

Brugada J, Brugada R, Brugada P (2003) Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. Circulation 108:3092–6.

Brugada P, Brugada R, Mont L et al. (2003) Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. J Cardiovasc Electrophysiol 14:455–7

Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. (1998) Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 392: 293–6

Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ et al. (2002) Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. Circulation 106: 2004–11

Eckardt L, Probst V, Smits J et al. (2005) Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-elevation – Brugada Syndrome. Circulation 111:257–263

Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E et al. (2002) Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. Eur Heart J 23:1394–401

Fish JM, Antzelevitch C (2003) Cellular and ionic basis for the sex-related difference in the manifestation of the Brugada syndrome and progressive conduction disease phenotypes. J Electrocardiol 36 Suppl: 173–9

Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K et al. (2001) Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. Heart 86: 161–6

Gasparini M, Priori SG, Mantica M et al. (2003) Flecainide test in Brugada syndrome: a reproducible but risky tool. Pacing Clin Electrophysiol 26:338–41
Gehi AK, Duong TD, Metz LD et al. (2006) Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 17:577–583
Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB et al. (2000) Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. Am J Cardiol 86: 91–4
Kyndt F, Probst V, Potet F et al. (2001) Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. Circulation 104:3081–6
Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E et al. (2001) The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. J Am Coll Cardiol 38:765–70
Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K et al. (2001) Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. J Am Coll Cardiol 38:771–4
Papavassiliu T, Wolpert C, Fluchter S et al. (2004) Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 15:1133–8
Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E et al. (2007) Role of programmed ventricular stimuliation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. Eur Heart J 28:2126–2133
Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. (2002) Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. Circulation 105:1342–7
Priori SG, Napolitano C, Giordano U et al. (2000) Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. Lancet 355:808–9
Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. (2000) Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. Circulation 102:2509–15
Rolf S, Bruns HJ, Wichter T et al. (2003) The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. Eur Heart J 24:1104–12
Sacher F, Probst V, Iesaka Y et al. (2006) Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. Circulation 114:2317–2324
Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G et al. (2007) Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. Eur Heart J 28:334–344
Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G et al. (2003) Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. Hum Mutat 21:651–2
Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K et al. (2000) Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 11:1320–9
Smits JP, Eckardt L, Probst V et al. (2002) Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. J Am Coll Cardiol 40:350–6
Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. (2002) Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. Circulation 106:2514–9
Wolpert C, Echternach C, Veltmann C et al. (2005) Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2:254–260
Yan GX, Antzelevitch C (1999) Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. Circulation 100:1660–6

7.5.9 Katecholaminerge ventrikuläre Tachykardie

C. Wolpert

Grundlagen

Die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) stellt eine primäre elektrische Erkrankung mit deutlich erhöhtem Risiko für Synkopen und/oder einen plötzlichen Herztod, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen dar. Untersuchungen aus jüngerer Zeit konnten demonstrieren, dass auch junge Erwachsene bis zu einem Alter von <40 Jahren mit einem ersten Ereignis auffällig werden und die Erkrankung nicht auf das Kindes- und Jugendalter begrenzt werden kann.

Im Jahre 1978 wurde diese Form der Tachykardie erstmals von Coumel beschrieben (Coumel et al. 1978). Die Autoren beschrieben damals 3 charakteristische Bedingungen:

- Direkter Zusammenhang zwischen adrenerger Stimulation entweder durch physische Anstrengung oder emotionalen Stress
- Typisches Muster einer bidirektionalen ventrikulären Tachykardie bei unauffälligem Ruhe-EKG
- Strukturell unauffälliges Herz

In den letzten Jahren konnten dann genetische Ursachen für diese Form der malignen ventrikulären Tachyarrhythmien identifiziert werden.

Klinik

Typische Arrhythmieform sind polymorphe oder bidirektionale ventrikuläre Tachykardien, die im Rahmen körperlicher Belastung und unter emotionalem Stress auftreten. Diese können zu Synkopen und dem plötzlichen Herztod führen. Das Ruhe-EKG ist bei diesen Patienten unauffällig (Abb. 7.60). In der ersten größeren Untersuchung von Leenhardt und Mitarbeitern war das mittlere Alter bei Erstmanifestation 7,8±4 Jahre. In einer weiteren Untersuchung von Priori und Mitarbeitern traten die Episoden erstmals in einem mittleren Alter von 8±2 Jahren auf (Leenhardt et al. 1995, Priori et al. 2002, di Barletta et al. 2006, Bhuiyan et al. 2007, Francis et al. 2005, Lahat et al. 2003, Laitinen et al. 2003). Eine Untersuchung aus der Arbeitsgruppe von Ackerman hat zeigen können, dass bei Todesfällen, die beim Schwimmen auftraten, immerhin 9/43 Individuen eine Ryanodinrezeptormutation aufwiesen (Choi et al. 2004). Daher sollte unter anderem Schwimmen von Patienten mit CPVT vermieden werden. Kürzlich haben schließlich Tan und Mitarbeiter zeigen können, dass bei einem Familienscreening von Patienten mit plötzlichem Herztod die CPVT eine relativ häufige Diagnose ist (Tan et al. 2005).

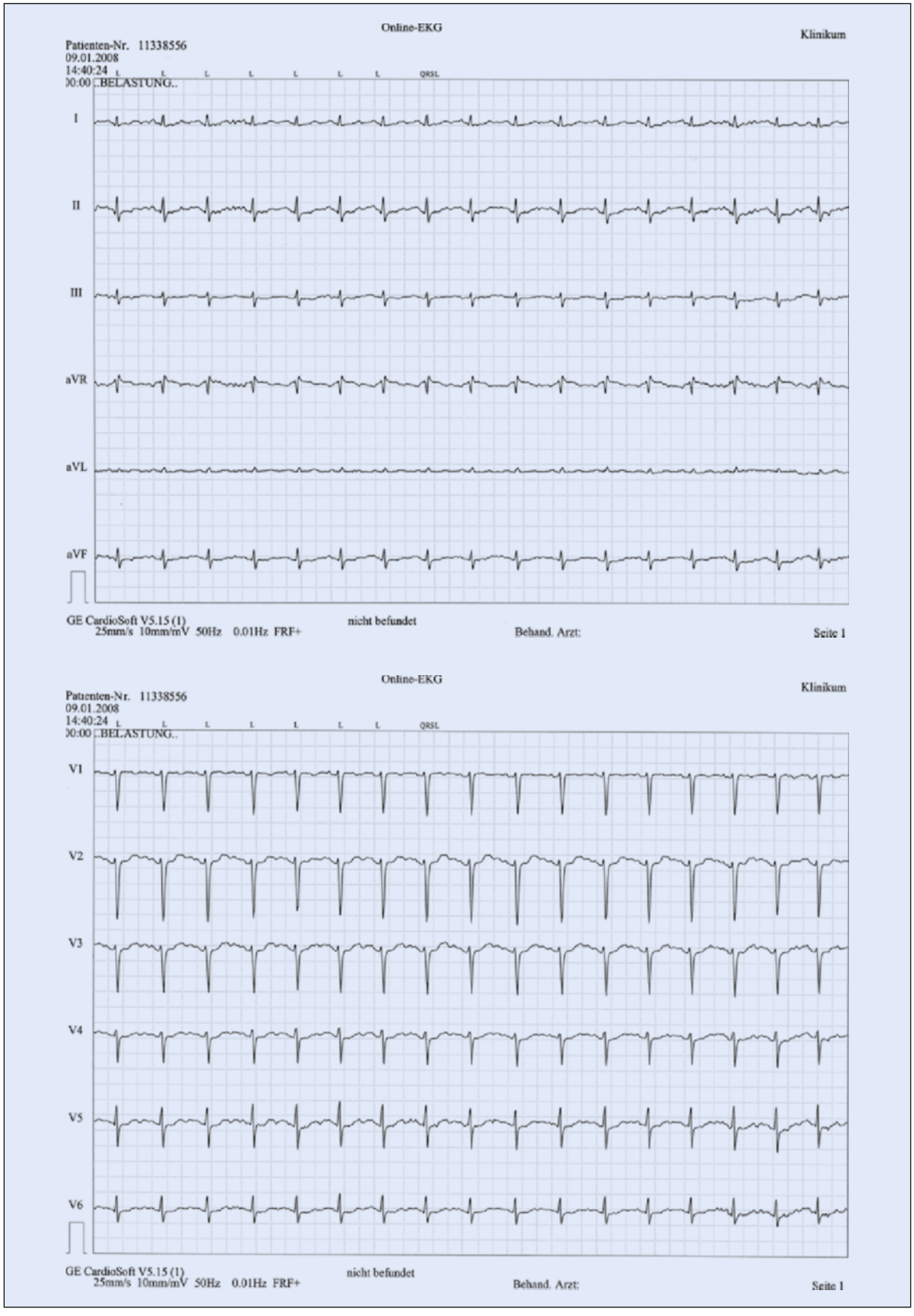


Abb. 7.60. Ruhe-EKG einer Patientin mit CPVT. Man sieht keine Extrasystolen

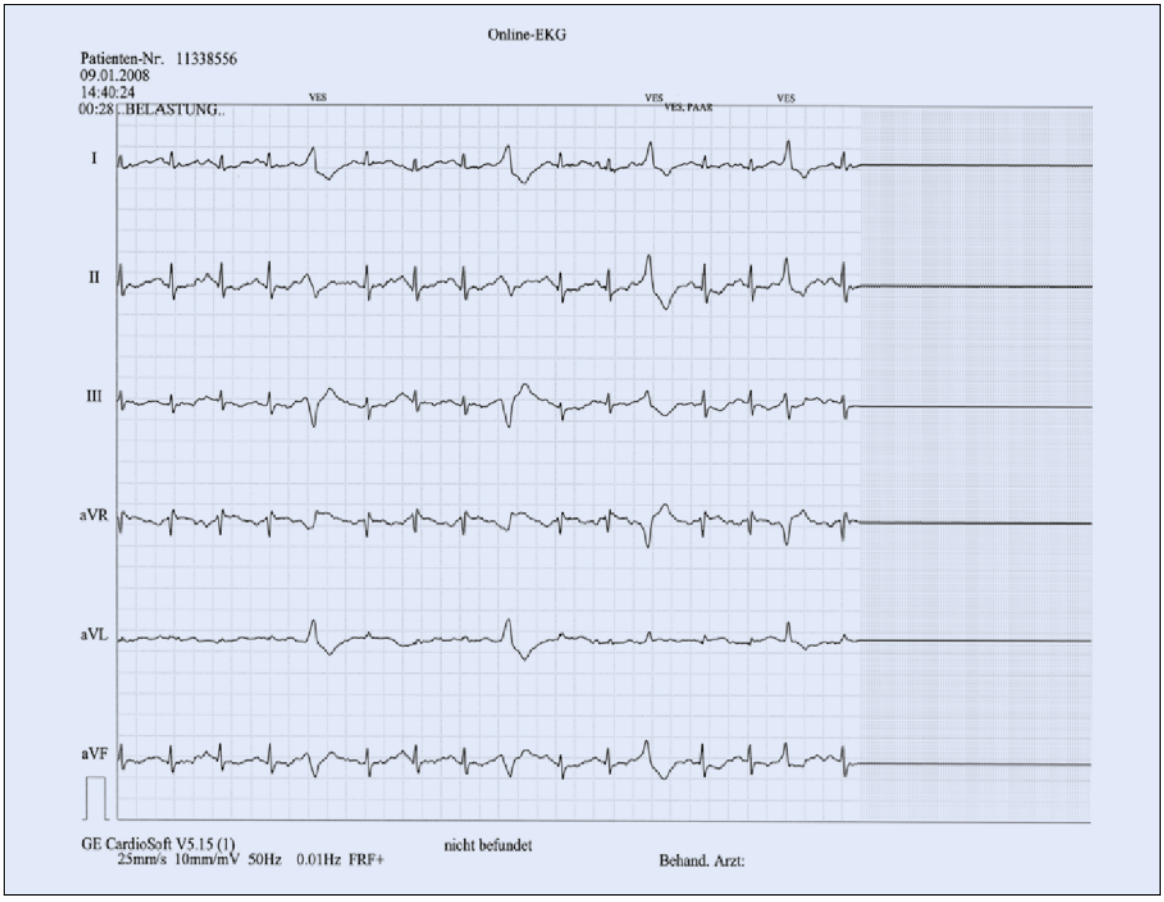


Abb. 7.61. Zu Beginn der Belastung findet man einzelne ventrikuläre Extrasystolen bei einer Patientin mit CPVT

Ätiologie

Die CPVT liegt in vielen Fällen familiär gehäuft vor. Der Vererbungsmodus ist autosomal-dominant. Für diese angeborenen belastungsinduzierten polymorphen Kammertachykardien konnten Mutationen des **Ryanodinrezeptor-Gens** (RyR2) und des **Calsequestrin 2** (CASQ2) als Ursache identifiziert werden, die eine tragende Rolle bei der elektromechanischen Kopplung im sarkoplasmatischen Retikulum des Herzmuskels spielen (Di Barletta et al. 2006, Priori et al., Laitinen et al., Lahat et al. 2001, Paavola et al. 2007, Postma et al. 2002, Song et al. 2007, Tester et al. 2005). Mutierte Ryanodinrezeptoren bei katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardien haben zudem eine geringere Affinität für die kanalstabilisierende Untereinheit Calstabin 2. Unter körperlicher Belastung bei erhöhter Herzfrequenz kommt es zu einem Ca^{++}-Leckstrom, der zu einem intrazellulären Kalzium-Overload und in Folge zu späten Nachdepolarisationen (DAD, »delayed afterdepolarisation«) führt, die dann wiederum ventrikuläre Tachyarrhythmien triggern (Mohamed et al. 2007, Tester et al. 2006, 2007). Die bidirektionalen Kammertachykardien entstehen am ehesten aufgrund eines alternierenden Ursprungs zwischen endokardialen, M-Zell- und epikardialen Regionen (Nam et al. 2005, Kannankeril et al. 2006, Cerrone et al. 2007, Dirksen et al. 2007).

Diagnostik

Wichtigstes Diagnostikum ist die **Ergometerbelastung**, um ein Arrhythmierisiko im Falle einer belastungsinduzierten ventrikulären Tachykardie zu detektieren. Untersuchungen von Leenhardt et al. haben zeigen können, dass ab einer gewissen Belastungsstufe bzw. einer mittleren Frequenz von 120/min zunächst Extrasystolen und dann komplexere Salven und bidirektionale Kammertachykardien auftreten, die dann in Kammerflimmern degenerieren können (Abb. 7.61 und 7.62; Napolitano et al. 2007).

Daneben sollte eine umfassende **kardiale Diagnostik** durchgeführt werden, um andere Differenzialdiagnosen auszuschließen wie z. B. die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.

Ein **molekulargenetisches Screening** ist sinnvoll, da die Erkrankung in der Literatur in bis zu 30% der Fälle familiär auftritt. In einer kürzlich publizierten Untersuchung von Priori et al. konnte bei Patienten mit bidirektionaler Tachy-

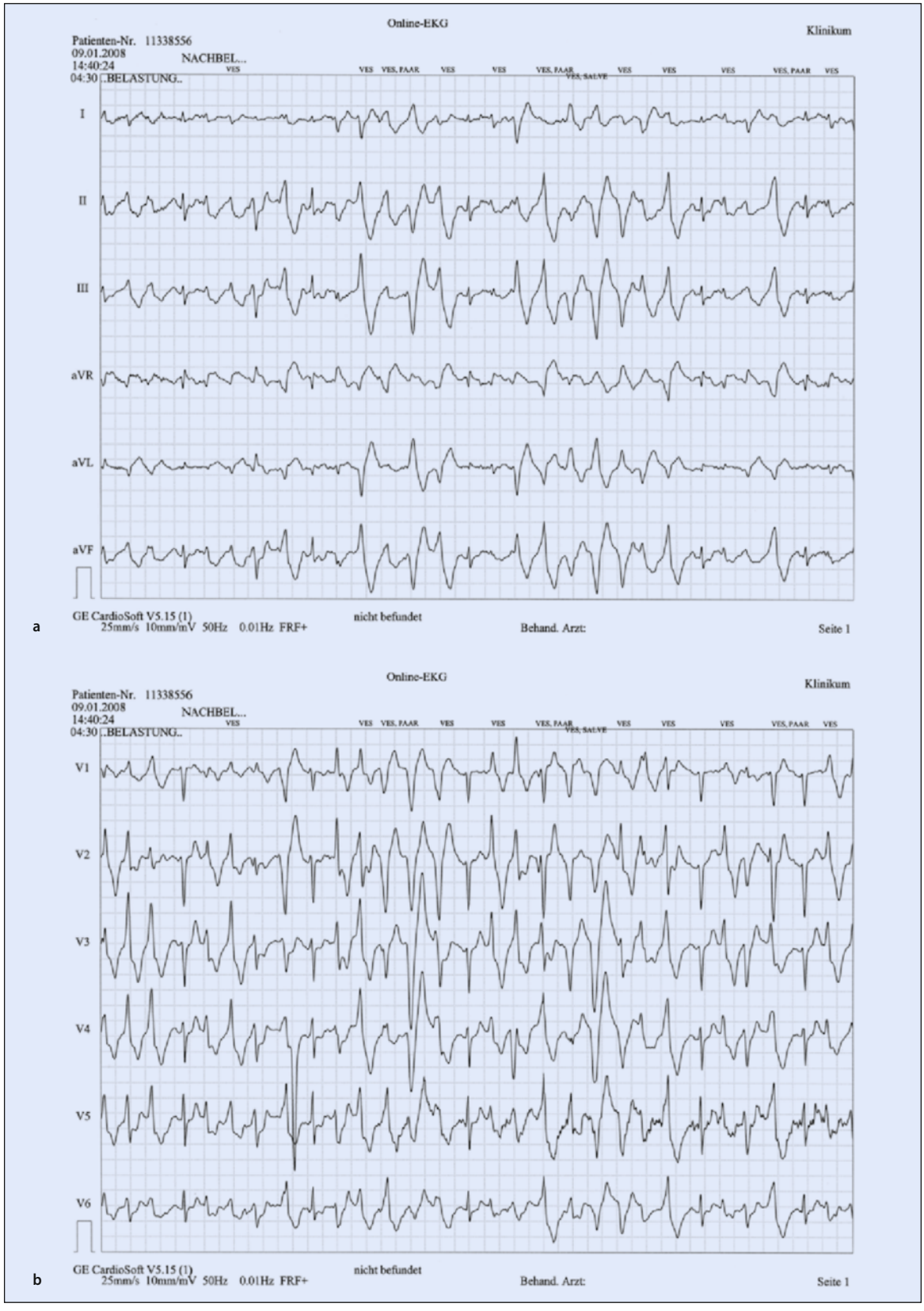


Abb. 7.62a, b. Bei maximaler Belastungsstufe sieht man das Auftreten von ventrikulären Salven bei derselben Patientin wie in Abb. 7.60 und 7.61

kardie, polymorpher Tachykardie und katecholaminergem Kammerflimmern bei 36%, 58% bzw. 50%, respektive, ein Gendefekt nachgewiesen werden (Priori et al. 2002).

Die elektrophysiologische Untersuchung ist nicht sensitiv bei CPVT, selbst wenn Katecholamine appliziert werden. Bei eindeutiger klinischer Diagnose besteht daher keine Indikation zur programmierten ventrikulären Stimulation.

Therapie

Aufgrund des pathognomonischen Induktionsmechanismus durch körperliche Belastung ist die Gabe eines **β-Blockers** die Therapie der Wahl. β-Blocker inhibieren den katecholamin-getriggerten cAMP Anstieg und die konsekutive Ryanodinrezeptor-Aktivierung. Es findet sich zwar eine Reduktion der kardialen Ereignisse und Salven, allerdings werden die Tachykardien nicht vollständig unterdrückt. Eine suffiziente Behandlung wird mit β-Blockern nur in etwa 40% der Fälle erreicht (Leenhardt et al. 1995, Rosso et al. 2007, Tester et al. 2006, Napolitano et al. 2007). Insofern ist die Therapie mit der höchsten Sicherheit vor schwerwiegenden rhythmogenen Ereignissen der **implantierbare Kardioverter-Defibrillator** (ICD). Durch immer mehr Erkenntnisse im Bereich der zellulären Mechanismen, die den Arrhythmien bei katecholaminergen polymorphen Kammertachykardien zugrunde liegen, werden derzeit andere therapeutische Konzepte geprüft. Diese basieren auf dem Versuch die alterierte Kalziumfreisetzung bei dieser potenziell letalen Erkrankung spezifisch zu beeinflussen. Eine erste In-vivo-Untersuchung konnte eine deutliche Reduktion belastungsinduzierter ventrikulärer Extrasystolen unter einer Therapie mit Verapamil nachweisen.

Leitlinie

Leitlinienempfehlung katecholaminerge ventrikuläre Tachykardie

- β-Blocker sind indiziert bei dokumentierten stressinduzierten ventrikulären Tachyarrhythmien bei Patienten mit diagnostizierter CPVT. Die gemeinsame Behandlung mit einem ICD und β-Blocker ist indiziert bei Patienten, die einen plötzlichen Herztod überlebt haben und eine Lebenserwartung >1 Jahr aufweisen.
- Die Gabe von β-Blockern kann indiziert sein (Klasse IIa) bei Patienten, bei denen im frühen Kindesalter die genetische Diagnose gestellt wurde.
- Die Implantation eines ICD kann erfolgen (Klasse IIa) wenn Patienten unter β-Blockereinnahme eine Synkope oder eine anhaltende VT erleiden.
- Ein β-Blocker kann gegeben werden bei asymptomatischen Patienten, bei Individuen, bei denen die Diagnose im Erwachsenenalter gestellt wird (Klasse IIb).

Literatur

Bhuyian ZA, Hamdan MA, Shamsi ET et al. (2007) A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22. J Cardiovasc Electrophysiol 18: 1060–1066

Bhuyian ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP et al. (2007) Expanding-spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural and genetic features. Circulation 116:1569–1576

Cerrone M, Noujaim SF, Tokacheva EG et al. (2007) Arrhythomogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Res 101:968–970

Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ et al. (2004) Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. Circulation 110:2119–2124

Coumel P, Fidelle J, Lucet V et al. (1978) Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stockes syndrome in children: report of four cases. Br Heart J 40:28–37

di Barletta MR, Viatchenko-Karpinski S, Nori A et al. (2006) Clinical phenotype and functional characterization of CASQ2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 114:1012–1019

Dirksen WP, Lacombe VA, Chi M et al. (2007) A mutation in calsequestrin CASQ2D307H, impairs Sarcoplasmic Reticulum Ca2+ handling and causes complex ventricular arrhythmias in mice. Cardiovasc Res 75:69–78

Francis J, Sankar V, Krishnan V et al. (2005) Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2:550–554

Kannankeril PJ, Mitchell BM, Goonasekera SA et al. (2006) Mice with the R176Q cardiac ryanodine receptor mutation exhibit catecholamine-induced ventricular tachycardia and cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci USA 103:12179–84

Knollmann BC, Chopra N, Hlaing T et al. (2006) Casq2 deletion causes sarcoplasmic reticulum volume increase, premature Ca2+ release, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Clin Invest 116:2510–2520

Lahat H, Pras E, Eldar M (2003) RYR2 and CASQ2 mutations in patients suffering from catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 107:e29

Laitinen PJ, Swan H, Kontula K (2003) Molecular genetics of exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: identification of three novel cardiac ryanodine receptor mutations and two common calsequestrin 2 amino-acid polymorphisms. Eur J Hum Genet 11:888–91

Lehnart SE, Terrenoire C, Reiken S et al. (2006) Stabilization of cardiac ryanodine receptor prevents intracellular calcium leak and arrhythmias. Proc Natl Acad Sci USA 103:7906–10

Lehnart SE, Wehrens XH, Kushnir A et al. (2004) Cardiac ryanodine receptor function and regulation in heart disease. Ann N Y Acad Sci 1015:144–59

Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I et al. (1995) Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. Circulation 91:1512–1519

Mohamed U, Napolitano C, Priori SG (2007) Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 18:791–797

Nam GB, Burashnikov A, Antzelevitch C (2005) Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia.Circulation 111:2727–2733

Napolitano C, Priori SG (2007) Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 4:675–678

Paavola J, Viitasalo M, Laitinine-Forsblom PJ et al. (2007) Mutant ryanodine receptors in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia generate delayed afterdepolarizations due to increased propensity to Ca2+ waves. Eur Heart J 28:1135–1142

Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM et al. (2002) Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Res 91:e21–6

Priori SG, Napolitano C, Memmi M et al. (2002) Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 106:69–74

Rosso R, Kalman JM, Rogowski O et al. (2007) Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blcokers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 4:1149–1154

Song L, Alcalai R, Arad M et al. (2007) Calsequestrin 2 (CASQ2) mutations increase expression of calreticulin and ryanodine receptors, causing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Clin Invest 117:1814–1823

Swan H, Laitinen P, Kontula K et al. (2005) Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. J Cardiovasc Electrophysiol 16:162–6

Tan HL, Hofmann N, van Langen IM et al. (2005) Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. Circulation 112:207–213

Tester DJ, Arya P, Will M et al. (2006) Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. Heart Rhythm 3:800–805

Tester DJ, Dura M, Carturan E et al. (2007) A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress-induced leak via ryanodine receptors. Heart Rhythm 4:733–739

Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML et al. (2005) Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. Heart Rhythm 2:1099–105

7.5.10 Ventrikuläre Tachyarrhythmie bei Mitralklappenprolaps, Mitral- und Aortenvitien sowie nach Herzklappenersatz

C. Wolpert

Mitralklappenprolaps

Ein Mitralklappenprolaps (MKP) wird als ein relativ häufiger Befund mit einer Prävalenz von 5–12% beschrieben. In den allermeisten Fällen ist er asymptomatisch. Es besteht eine Assoziation mit einer Mitralinsuffizienz, erhöhter Schlaganfallrate, Vorhofflimmern sowie ventrikulären Tachyarrhythmien (Pratt et al. 1986, Vohra et al. 1993). Wahrscheinlich werden die Prävalenz und das Risiko schwerwiegender Komplikationen überschätzt, wie Freed et al. in einer populationsbasierten Studie 1999 zeigen konnten (Freed et al. 1999). Hier war die Prävalenz mit 2,4% deutlich niedriger als in der Literatur; die Häufigkeit kardialer Beschwerden wie Brustschmerz, Dyspnoe sowie elektrokardiographischer Veränderungen entsprach der in einem Vergleichskollektiv ohne Mitralklappenprolaps.

In der Literatur wurden in den letzten Jahren immer wieder anekdotisch einzelne Fälle eines plötzlichen Herztodes bei gleichzeitig vorliegendem Mitralklappenprolaps berichtet. Bezüglich eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Prolaps und ventrikulärer Tachykardien oder Kammerflimmern existieren keine systematischen Daten. In einer Untersuchung aus der Mayo-Klinik wurden 833 Patienten mit einer Erstdiagnose eines asymptomatischen MKP aus einer Gemeinde in Minnesota bezüglich ihres natürlichen Verlaufs untersucht (Avierinos et al. 2002). Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Mortalität waren in dieser Untersuchung eine Ejektionsfraktion <50% sowie eine moderate oder schwere Mitralinsuffizienz. Sekundäre Risikofaktoren waren eine leichte Mitralinsuffizienz, ein »flail leaflet«, ein links-atrialer Diameter >40 mm sowie Vorhofflimmern und ein Alter >50 Jahre. Allerdings sind hier keine Angaben darüber gemacht, ob es sich bei den sog. Mitralklappenprolaps-bezogenen Todesfällen auch um arrhythmogene Herztode handelte.

Es besteht eine gegenüber der Normalpopulation erhöhte Prävalenz von akzessorischen Leitungsbahnen bei MKP. Außerdem werden bei einigen Patienten T-Wellen-Veränderungen und QT-Zeitverlängerungen gesehen, die allerdings bisher kausal nicht mit ventrikulären Tachyarrhythmien in Verbindung gebracht werden konnten. Bei manchen Patienten finden sich ventrikuläre Extrasystolen. Schließlich konnten bei Patienten mit MKP häufiger Spätpotenziale im Signalmittelungs-EKG nachgewiesen werden, ohne dass dem eine sichere prognostische Bedeutung zukommt.

Mitral- und Aortenklappenvitien

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenvitien aufgrund der erheblichen Druck- und/oder Volumenbelastung z. B. des linken Ventrikels bei hochgradiger Mitralinsuffizienz, Aorteninsuffizienz oder Aortenstenose (von Olshausen et al. 1983). Die Hypertrophie bzw. bei der Insuffizienz linksventrikuläre Dilatation mit Erhöhung der Wandspannung sowie Änderung der intraventrikulären Erregungsausbreitung und -rückbildung erhöhen das Risiko bei oben genannten Erkrankungen. Es sind für derartige Patienten gehäufte ventrikuläre Extrasystolen, Salven sowie auch Kammertachykardien oder Kammerflimmern beschrieben. Insgesamt ist die Literatur jedoch bezüglich genauer Angaben über Höhe des Risikos bzw. Art der Arrhythmien relativ begrenzt.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien nach Herzklappenersatz

Auch was die Häufigkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien nach Herzklappenersatz (Abb. 7.63) angeht, ist die Litera-

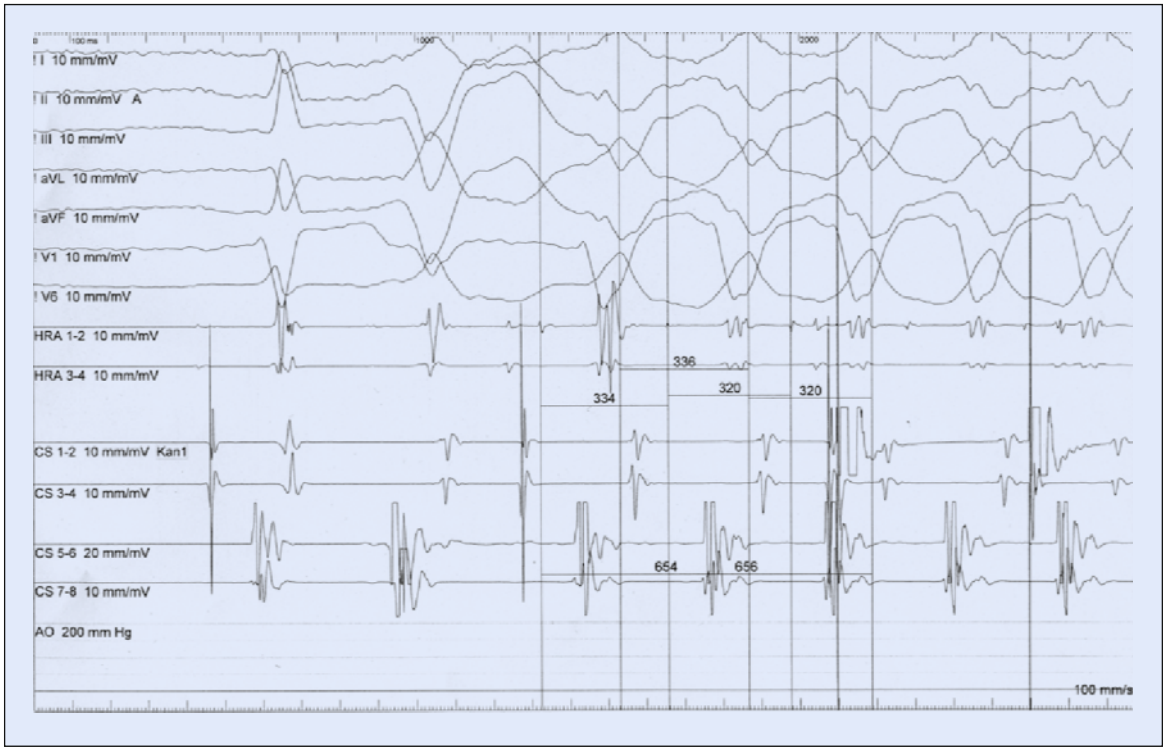


Abb. 7.63. Oberflächen-EKG-Registrierung einer ventrikulären Tachykardie bei Zustand nach mechanischem Aortenklappenersatz bei hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz. Es handelt sich hier um eine Bundle-Branch-Reentrytachykardie, die mittels Ablation des rechten Faszikels erfolgreich behandelt werden kann. Man sieht deutlich die lange HV-Zeit und ein retrogrades His-Signal zwischen 2 QRS-Komplexen in den endokardialen His-Katheterableitungen

tur wenig ergiebig. Neben dem bekannten Risiko, im Rahmen einer Aortenklappenoperation oder nach Operation einen AV-Block zu entwickeln, werden jedoch auch einzelne Fälle von ventrikulären Tachyarrhythmien nach Operation berichtet (Brembilla-Perrot et al. 2003, Lewalter et al. 2002). In einer kanadischen Untersuchung über die Häufigkeit von neu auftretenden Kammertachykardien oder Kammerflimmern nach Herzoperation an einer Serie von 4748 Patienten fand sich eine Inzidenz von 0,74% nach isoliertem Klappenersatz und 2,58% bei kombiniertem aortokoronarem Bypass und Klappeneingriff (Yeong-Lai-Wah et al. 2004).

Eine der wenigen systematischen Untersuchungen zu Patienten mit Klappenerkrankungen ist die von Martinez-Rubio et al., die 97 Patienten mit einer Klappenerkrankung und entweder einer Synkope oder dokumentierter ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern untersuchte (Martinez-Rubio et al. 1997). Es hatten 40% der Patienten einen prothetischen Klappenersatz erhalten (27 Aortenklappe, 6 Mitralklappe, 6 Aortenklappe und Mitralklappe), 15 Patienten hatten eine Korrekturoperation bei Fallot-Tetralogie. Die restlichen Patienten litten an mild bis moderaten Aorten- oder Mitralklappenvitien. In der Gesamtpopulation war das ereignisfreie Überleben für den plötzlichen Herztod, anhaltende VT oder VF nach 1 Jahr, 2 Jahren und 3 Jahren 77%, 68% und 61%, respektive. Als Risikofaktoren konnten die Autoren damals die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien und eine Volumenbelastung identifizieren.

Schließlich haben Eckart et al. kürzlich eine Serie von 20 Patienten vorgestellt, die sich mit einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie nach Herzklappenersatz präsentierten (Eckart et al. 2007). 4 Patienten wiesen die VT unmittelbar nach Operation auf und bei den restlichen 16 Patienten trat die Tachykardie im Mittel 12 Monate nach Operation auf. In dieser Population handelte es sich bei 2/20 Patienten um ein Bundle-branch-Reentry und bei den 18/20 Patienten um narbenabhängige Tachykardien. Demgegenüber konnten Narasimhan et al. zeigen, dass bei 31 Patienten mit Zustand nach Klappenersatz und induzierbaren ventrikulären Tachykardien bei 9 Patienten eine induzierbare Bundle-branch-Reentrytachykardie zu finden ist (Nasrimhan et al. 1997).

Literatur

Avierinos JF, Gersh BJ, Melton J et al. (2002) Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation 106:1355–1361

Brembilla-Perrot B, Villemot JP, Carteaux JP et al. (2003) Postoperative ventricular arrhythmias after cardiac surgery: immediate- and long-term significance. Pacing Clin Electrophysiol 26:619–625

Eckart RE, Hruczkowski TW, Tedrow UB et al. (2007) Sustained ventricular tachycardia associated with corrective valve surgery. Circulation 116:2005–2011

Freed LA, Levy D, Levine rA et al. (1999) Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolpase. N Engl J Med 341:1–7

Lewalter T, Jung W, Preusse CJ et al. (2002) Radiofrequency catheter ablation of an incessant ventricular tachycardia following valve surgery. Pacing Clin Electrophysiol 25:105–108

Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E et al. (1997) Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope. Circulation 96:500–508

Narasimhan C, Jazayeri MR, Sra J et al. (1997) Ventricular tachycardias in valvular heart disease: facilitation of sustained bundle-branch reentry by valve surgery. 96:4307–4313

Pratt CM, Young JB, Wiermann AM et al. (1986) Complex ventricular arrhythmias associated with the mitral valve prolapse syndrome. Am J Med 80:626–632

Vohra J, Sathe S, Warren R et al. (1993) Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. Pacing Clin Electrophysiol 16:387–393

Von Olshausen KV, Schwarz F, Apfelbach M et al. (1983) Determinants of the incidcence and severity of ventricular arrhythmias in aortic valve disease. Am J Cardiol 51:1103–1109

Yeong-Lai-Wah JA, Qi A, McNeill E et al. (2004) New-onset sustained ventricular tachycardia and fibrillation early after cardiac operations. Ann Thorac Surg 77:2083–2088

7.5.11 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

C. Wolpert

Grundlagen

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist primär eine Erkrankung des rechten Ventrikels, die allerdings auch eine linksventrikuläre Beteiligung aufweisen kann (Marcus et al. 1982, 1989, 1995, Fontaine et al. 1998, 1999). Es handelt sich, wie man heute weiß, in der Mehrzahl der Fälle um eine sog. **desmosomale Erkrankung**, da mittlerweile gezeigt werden konnte, dass die Veränderungen, die der Krankheit zugrunde liegen, durch Mutationen bzw. Erkrankungen der Desmosomen verursacht wird. Die **Prävalenz** liegt bei etwa 1:5000.

Bei der ARVC kommt es zu einem fibrolipomatösen Ersatz der Myokardzelle, die zu einer Verdünnung der Ventrikelwand mit konsekutiver Ausbildung von Aneurysmata und zu einer Hypertrabekularisierung führt. Die Prädilektionsstellen für die Veränderungen sind die Basis des rechten Ventrikels entlang der Trikuspidalklappe sowie der rechtsventrikuläre Apex und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt. Diese Verteilung wird auch **»triangle of dysplasia«** genannt. Die derartig veränderten Areale bilden das Substrat für maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien. Bis zu 50% der ARVC-Fälle treten familiär auf (Corrado et al. 2000).

Pathophysiologie

Der Umbau von Myokardzellen in fibrolipomatöses Ersatzgewebe führt zu einer zunächst inselartigen und dann im Verlauf nicht selten auch großflächigen Veränderung des Ventrikels (Nava et al. 1987, 1988, 2000, Thiene et al. 1997, Fontaine et al. 1998, 1999, Marcus et al. 1982, 1989, 1995, Corrado et al. 1990, 1996, 1997, 2000, 2003). Diese morphologischen Veränderungen führen häufig zu lokaler Verlangsamung der elektrischen Leitung mit dem Risiko der Entstehung eines Reentry.

Systematische Untersuchungen mittels endokardialem elektroanatomischen Mappings haben diese Areale elektrisch gut beschreiben können. So konnten Reithmann und Corrado eine deutliche Abnahme der lokalen Signalamplituden bei Patienten mit ARVC gegenüber Patienten mit idiopathischer VT nachweisen. Boulos fand ebenfalls eine Fragmentierung der lokalen Signale, mit deutlicher Verbreiterung der Signaldauer und Abnahme der Amplitude (Reithmann et al. 2003, Corrado et al. 2006, Boulos et al. 2005, O'Donnell et al. 2003).

Genetik

Es wurden bis dato zahlreiche **Mutationen** an verschiedenen Genen identifiziert. Es sind derzeit 11 verschiedene Subtypen der ARVC bekannt. Hierunter zählen unter anderem Mutationen des Desmoplakin, Plakophillin 2, Plakoglobin, Desmoglein 2, und Desmocollin 2. Außerdem wurden Mutationen des Ryanodinrezeptor-2-Gens beschrieben. Der Vererbungsgang ist autosomal-dominant. Für einige Unterformen sind bisher nur die Loci, nicht jedoch die genauen Mutationen bekannt. Eine Sonderform ist die sog. **»Naxos disease«** mit Hyperkeratosis, wolligem Haar und rechtsventrikulärer Kardiomyopathie. Der Vererbungsgang ist hier autosomal-rezessiv. Insgesamt muss festgestellt werden, dass häufig eine inkomplette Penetranz vorliegt. Darüber hinaus ist die Expressivität sehr variabel (Bauce et al. 2000, 2002, 2005, Basso et al. 1996, Gerull et al. 2004, Kaplan et al. 2004, McKoy et al. 2000, Paul et al. 2003, Protonatorius et al. 2001, Rampazzo et al. 1994, Swan et al. 1999, Syrris et al. 2006, Tiso et al. 2001).

Diagnostik

Die Diagnosestellung bei der ARVC erfolgt anhand der Kriterien der Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology (McKenna et al. 1994, Corrado et al. 2000).

Die Klassifikation ist unterteilt in sog. Minor- und Major-Kriterien, die im Detail in ◘ Tab. 7.11 aufgelistet sind. Die

Tab. 7.11. Task-Force-Kriterien für die Diagnose einer rechtsventrikulären Kardiomyopathie/Dysplasie

	Major	Minor
Globale und/oder regionale Dysfunktion und strukturelle Veränderungen	Schwere Dilatation und Reduktion der rechtsventrikulären Auswurffraktion mit keiner oder nur milder Einschränkung des linken Ventrikels Lokalisierte rechtsventrikuläre Aneurysmata (akinetische oder dyskinetische Areale mit diastolischer Auswölbung) Schwere segmentale Dilatation des rechten Ventrikels	Milde globale rechtsventrikuläre Dilatation und/oder Reduktion der rechtsventrikulären Auswurffraktion bei normalem linken Ventrikel Regionale rechtventrikuläre Hypokinesie
Gewebecharakterisierung der Wände	Fettig-fibröser Ersatz von Myokardgewebe in der endomyokardialen Biopsie	
Repolarisationsveränderungen		Invertierte T-Wellen in den rechtspräkordialen Ableitungen (V2 und V3) (bei Patienten älter als 12 Jahre ohne Rechtsschenkelblockbild)
Depolarisations-/Leitungsstörungen	Epsilon-Welle oder lokalisierte Verlängerung des QRS-Komplexes (>110 ms) in den rechtspräkordialen Ableitungen V1–V3	Spätpotenziale im Signalmittelungs-EKG
Arrhythmien		Linksschenkelblock-konfigurierte ventrikuläre Tachykardie (anhaltend oder nicht-anhaltend) (EKG, Holter, Belastungs-EKG) Häufige ventrikuläre Extrasystolen (>1000/24 h) (Holter)
Familienanamnese	Familiäre Erkrankung bewiesen anhand von Autopsie oder Chirurgie	Familiäre Vorgeschichte eines vorzeitigen plötzlichen Todes vor dem 35. Lebensjahr aufgrund einer vermuteten ARVC Positive Familienanamnese (klinische Diagnose anhand der Task-Force-Kriterien)

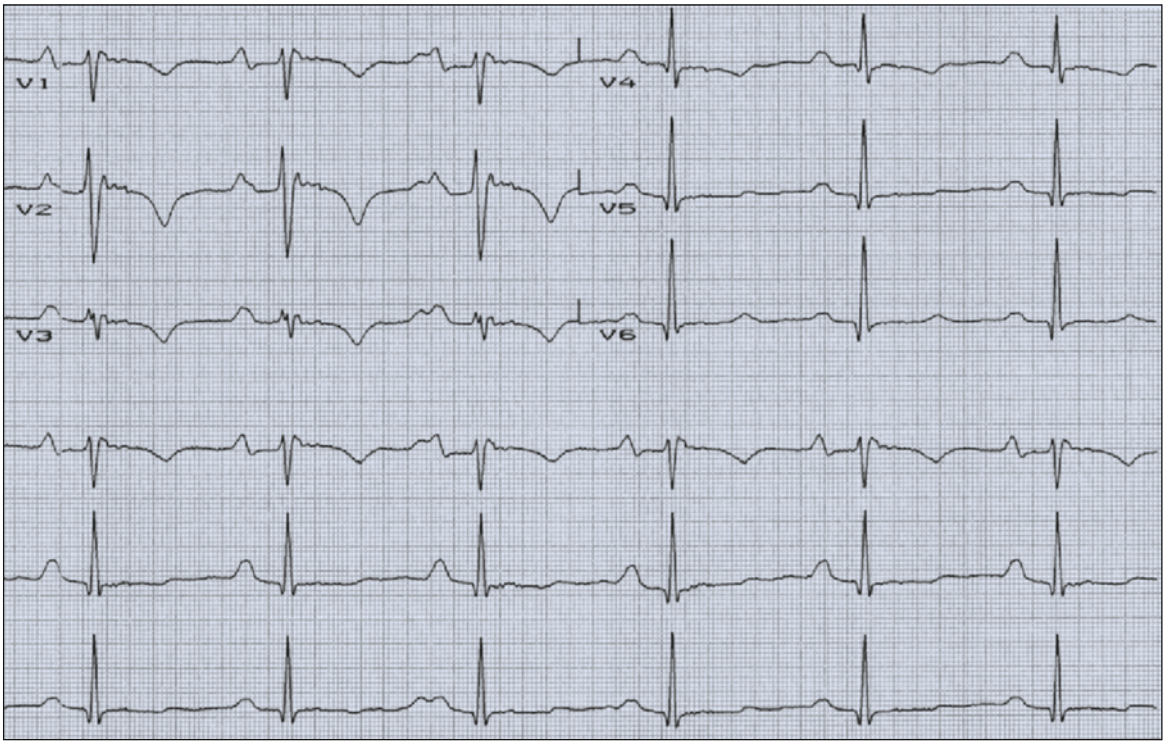


Abb. 7.64. EKG eines Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Dysplasie. Man sieht deutlich eine Epsilon-Welle in Ableitung V1 und V2 unmittelbar hinter dem Ende des QRS-Komplexes

Diagnose ist gesichert, wenn mindestens 2 Major- oder 1 Major- und 2 Minor- oder 4 Minor-Kriterien erfüllt sind. Im Besonderen spielen hier neben den morphologischen und hämodynamischen Veränderungen EKG-Veränderungen wie die QRS-Verbreiterung in V1, die T-Wellen Inversion jenseits von Ableitung V1 sowie die sog. Epsilon-Welle eine Rolle (◘ Abb. 7.64 und 7.65; Turrini et al. 2001). Die Häufigkeit des Vorkommens dieser Kennzeichen in größeren ARVC-Patientenkollektiven wird unterschiedlich beschrieben. In einer Untersuchung von Nasir fand sich bei 50 Patienten mit gesicherter ARVC nach den Task-Force-Kriterien bei 32% eine Epsilon-Welle, bei 87% der Patienten ohne Rechtsschenkelblock eine T-Wellen-Inversion in V2 und V3 sowie bei 56% der Patienten Spätpotenziale im Signalmittelungs-EKG. Bei 42% der Patienten lagen anhaltende Kammertachykardien, bei 28% nicht-anhaltende VT und bei 22% >100 VES/24-h-Holter-EKG vor. Schwere morphologische Veränderungen des rechten Ventrikels bzw. eine hochgradig eingeschränkte RV-Funktion fanden sich bei 56% der Patienten und milde Veränderungen bei 44% (Nasir et al. 2004).

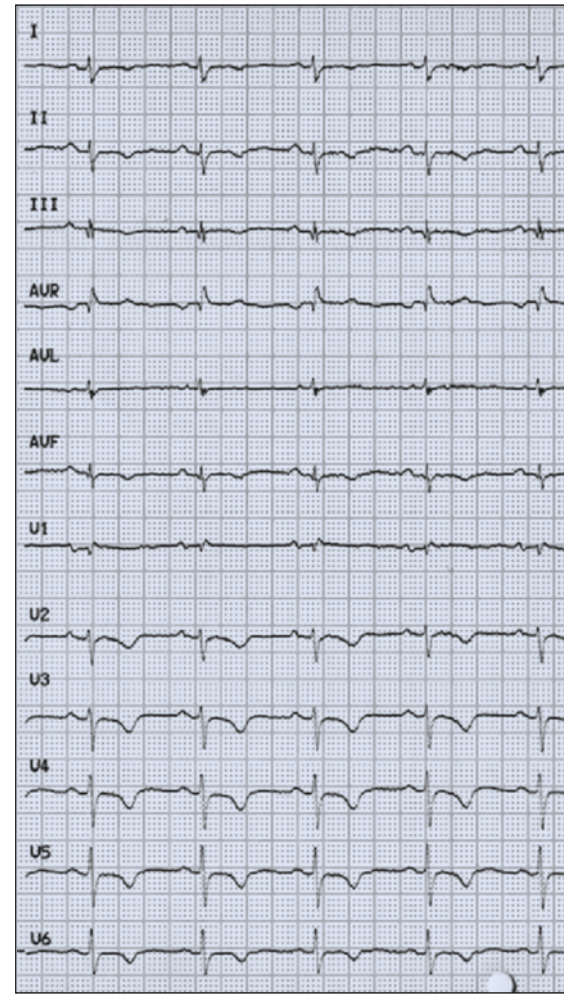
Die Beurteilung, ob es sich um idiopathische Tachykardien aus dem rechten Ventrikel oder Tachykardien oder VES auf dem Boden einer ARVC handelt, erfolgt im Ausschlussverfahren unter Berücksichtigung der Task-Force-Kriterien und ist nicht selten besonders bei milden strukturellen Veränderungen nicht einfach.

Bei Patienten mit Tachykardien aus dem rechten Ventrikel auf dem Boden einer ARVC sind diese in nahezu allen Fällen durch **programmierte Ventrikelstimulation** auslösbar (Niroomand et al. 2002). Das hat Niroomand in einer vergleichenden Untersuchung von Patienten mit idiopathischer Tachykardie aus dem rechten Ventrikel versus Patienten mit RV-Tachykardie auf dem Boden einer ARVC zeigen können. Außerdem geben der Lagetyp und das Aussehen der QRS-Komplexe einen Hinweis darauf, ob es sich um eine idiopathische VT oder eine VT bei ARVC handelt (Farzaneh-Far et al. 2005). Ein überdrehter Linkstyp mit Linksschenkelblock ist extrem selten eine idiopathische VT, sondern am ehesten eine VT bei ARVC aus der Region der rechtsventrikulären Basis nahe der Trikuspidalklappe. Ebenso ist die QRS-Breite während Tachykardie bei ARVC meistens größer und die QRS-Komplexe weisen eine gewisse Fragmentierung auf (◘ Abb. 7.66 und 7.67). Die Induzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien bei ARVC wird durch Gabe von **Orciprenalin** erleichtert und daher sollte bei Nicht-Induzierbarkeit während einer programmierten Stimulation eine erneute programmierte Stimulation unter Orciprenalin durchgeführt werden.

Bezüglich der **strukturellen Abklärung** finden sich Veränderungen wie Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion, Dilatation der rechtsventrikulären Kavität sowie Pseudoaneurysmata in der rechtsventrikulären Angiographie, der Echokardiographie und der kardialen Magnetresonanztomographie (Tandri et al. 2003, Bluemke et al. 2003, Carlson et al. 1994). Einzelne Berichte untersuchten zusätzlich auf »late enhancement« nach Gadoliniumgabe in der MRT bzw. lokale Wandgeschwindigkeiten mittels Tissue-Doppler-Echokardiographie. Die Daten sind jedoch noch nicht ausreichend, um Aussagen über die Sensitivität und Spezifität machen zu können.

Schließlich bietet die **rechtsventrikuläre Myokardbiopsie** die Möglichkeit des histologischen Nachweises von entsprechend mikroskopischen Veränderungen und Infiltration des Myokards.

Die **genetischen Untersuchungen** auf eine der Mutationen, die bisher für die ARVC als pathogen nachgewiesen werden konnten, ist fakultativ, allerdings in Bezug auf die Familienuntersuchung und ggf. auch Einschätzung der Prognose möglicherweise bedeutend, da gezeigt werden



◘ **Abb. 7.65.** Patient mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Dysplasie. Hier fällt eine periphere Niedervoltage mit T-Wellen-Negativierungen in V1–V3 auf

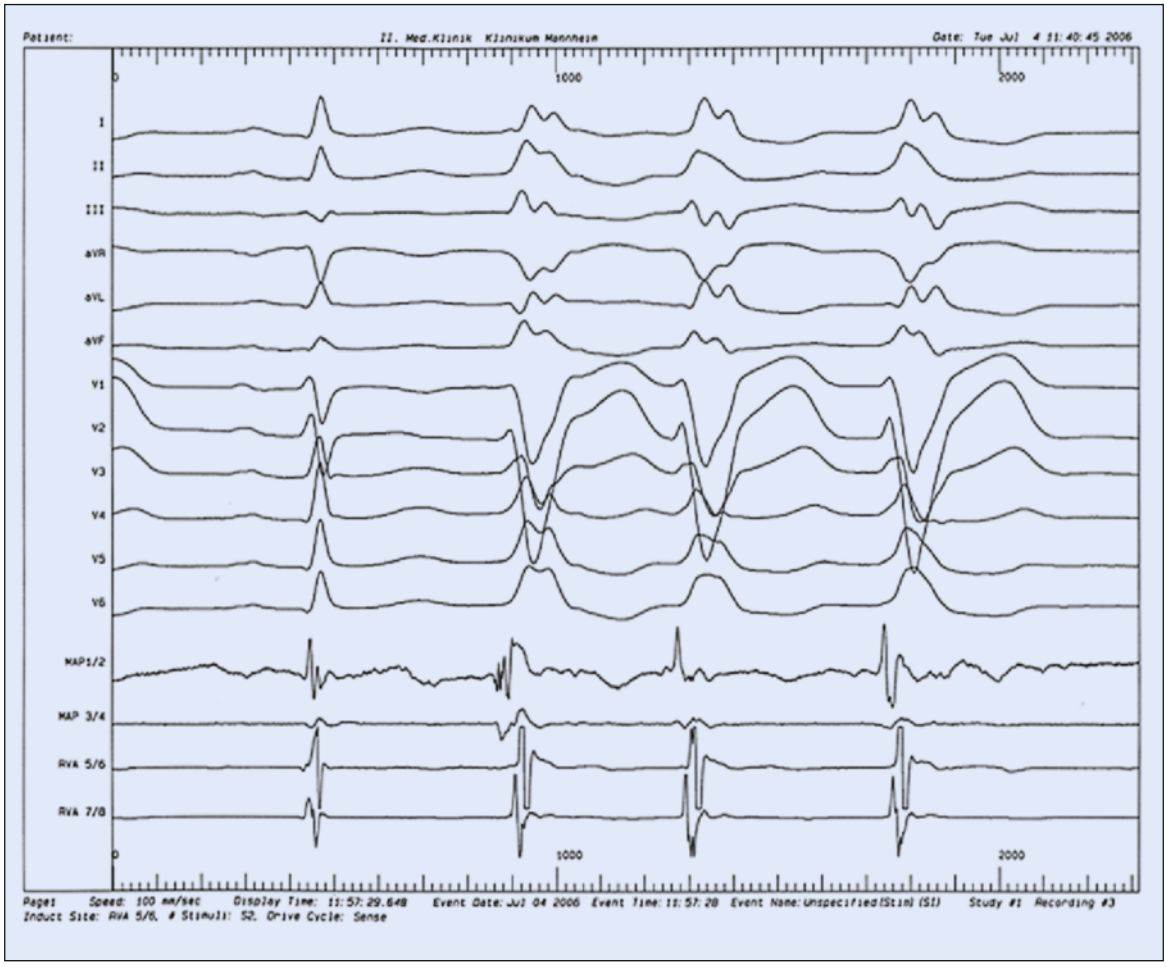


Abb. 7.66. Ventrikuläre Salve aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Man sieht, dass der Ablationskatheter Map 1/2 am Ort der frühesten systolischen Erregung liegt

konnte, dass bestimmte Mutationen mit einem maligneren Phänotyp vergesellschaftet sind.

Klinik

Die jährliche Sterblichkeit durch den plötzlichen Herztod bei ARVC liegt bei konventioneller medikamentöser Therapie bei etwa 2,3% bei einem mittleren Follow-up von 8,1±7,4 Jahren nach Untersuchungen von Fontaine (Fontaine et al. 1998). Etwa 2/3 der Todesfälle sind plötzlicher rhythmogener Natur und wenige Patienten sterben aus hämodynamischer Ursache. Es treten sowohl monormorphe ventrikuläre Tachykardien als auch seltener polymorphe ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern auf. Die Erstmanifestation einer malignen ventrikulären Arrhythmie liegt zumeist im zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt (Fontaine et al. 1998, Corrado et al. 2000, 2003, McKenna et al. 1994). Die Tachykardien können bereits bei milder struktureller Veränderung auftreten und erstes Symptom der Erkrankung sein. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die Tachykardien treten vor allen Dingen bei Stress und körperlicher Belastung bzw. Sport auf (Heidbüchel et al. 2006; Pelliccia et al. 2005, Tabib et al. 2003).

Bei einigen Patienten tritt dann im Verlauf ein **VT-Pleomorphismus**, d. h. verschiedene Tachykardie-Morphologien, auf, der die Katheterablation als kurative Maßnahme häufig nicht ausreichen lässt (Dalal et al. 2007, Verma et al. 2005, Yao et al. 2007).

Therapie

Die Behandlung dieser Tachykardien besteht in der Gabe von β-Blockern und hier vorzugsweise Sotalol, Amiodaron oder aber in der Katheterablation oder dem implantierbaren Defibrillator je nach Risiko. Die Task Force Guidelines for the Management of Ventricular Tachyarrhythmias geben hier die in Tab. 7.12 angegebenen Empfehlungen (Zipes et al. 2006).

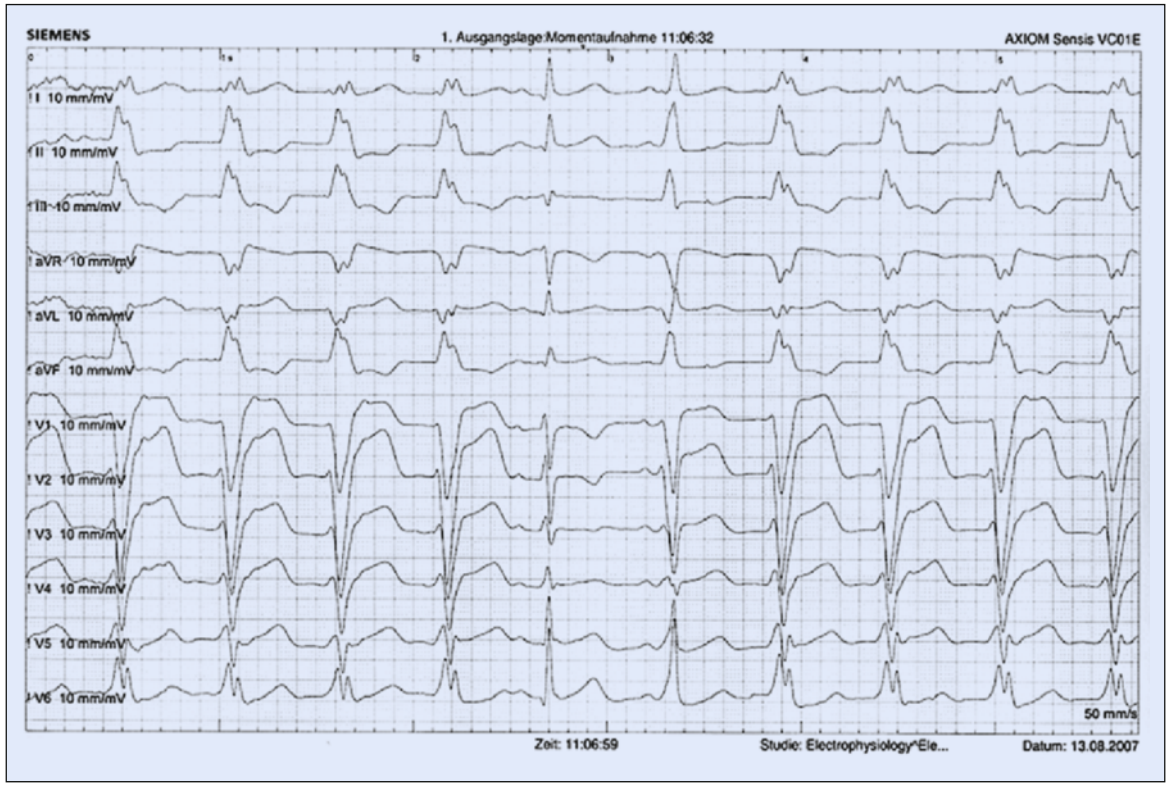


Abb. 7.67. Dokumentation einer ventrikulären Tachykardie bei einem Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Dysplasie. Der Ursprung der Tachykardie liegt im rechten Ventrikel. Man erkennt deutlich die Fragmentierung des QS-Komplexes in Ableitung I, II, III und V5 und V6, die man bei einer idiopathischen Kammertachykardie in der Regel nicht beobachtet. Diese Fragmentierung ist ein Merkmal der VT bei ARVC in Abgrenzung zur idiopathischen VT

Wichtig

Die Entscheidung für die eine oder andere Therapie wird maßgeblich durch das Ausmaß der strukturellen Veränderungen und der Hämodynamik beeinflusst. Eine schwere funktionelle Einschränkung des rechten Ventrikels, Zustand nach Reanimation, Zustand nach Synkope bei VT sind entscheidende Faktoren für die Indikation zur ICD-Implantation.

Die Ergebnisse der **Katheterablation** von ventrikulären Tachykardien sind in Bezug auf die Prognose bzw. Rezidivfreiheit relativ ernüchternd. Wenn auch die akuten Ergebnisse der Ablation zufriedenstellend sind, so sind die Rezidivraten und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer neuen Tachykardieform sehr hoch. Dalal et al. konnten an 48 Patienten akut eine Nicht-Induzierbarkeit der klinischen Tachykardie bei 31% der Patienten und eine Nicht-Induzierbarkeit aller vorher auslösbaren Tachykardien bei 46% erreichen. Kein Ablationserfolg war bei 32% zu beobachten (Dalal et al. 2007). Allerdings war die Rezidivrate trotz Einsatzes von komplexen Mappingverfahren mit 85% sehr hoch. Dies wurde auch von Verma et al. an einem Kollektiv von 22 Patienten bestätigt, bei denen die Rezidivrate von VT nach 1, 2 und 3 Jahren bei 23, 27 und 47% lag (Verma

Tab. 7.12. Empfehlungen der ACC/AHA/ESC Task Force for Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. (Nach Zipes et al. 2006)

Klasse I	Klasse IIa	Klasse IIb
ICD-Implantation bei Zustand nach anhaltender VT oder VF	ICD-Implantation bei »extensive disease« im Sinne einer – LV-Beteiligung – 1 oder mehr Angehörige mit plötzlichem Herztod Ungeklärte Synkope, wenn VT nicht ausgeschlossen ist Amiodaron oder Sotalol bei VT oder VF, wenn ICD nicht implantierbar Katheterablation als zusätzliche Maßnahme bei rezidivierenden VT	Programmierte Stimulation zur Risikostratifizierung

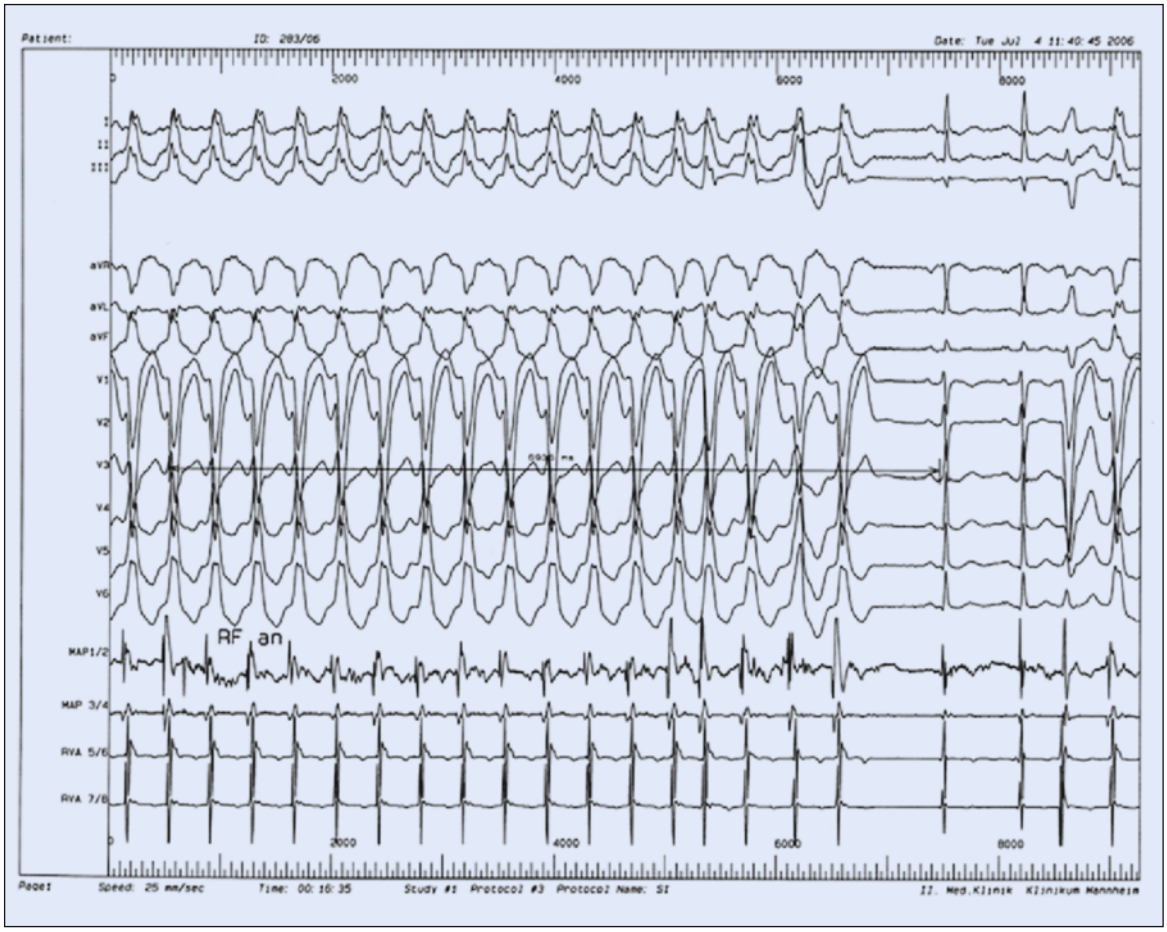


Abb. 7.68. Beispiel einer VT bei einem Patienten mit ARVC. Auch hier erkennt man eine deutliche Fragmentierung des QRS-Komplexes und einen trägen initialen Aufstrich der R-Zacke. Im Rahmen einer Katheterablation bei VT-Pleomorphismus auf dem Boden einer ARVC wird unter laufender Kammertachykardie Radiofrequenzenergie abgegeben (RF an), die zu einer Terminierung der VT führt

et al. 2005). Ursache für diesen Verlauf sind der Progress der Erkrankung und häufig das Vorliegen inselartiger Fibroseareale, die mehr als eine Reentryform ermöglichen (Abb. 7.68 und 7.69).

Die **ICD-Therapie** bei Patienten mit hohem Arrhythmierisiko ist in der Lage, den plötzlichen Herztod dramatisch zu reduzieren, allerdings auch mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet als bei Kollektiven mit z. B. ischämischer Kardiomyopathie (Sen-Chowdry et al. 2007, Roguin et al. 2004, Watanabe et al. 2006, Corrado et al. 2003, Wichter et al. 2004). Grund dafür ist die häufig vorzufindende Abnahme der R-Wellen-Amplitude und die Zunahme der Stimulationsreizschwelle im Verlauf. Hier müssen nicht selten vorzeitig Elektroden neu implantiert und alte extrahiert werden. In der Untersuchung von Wichter an 60 Patienten mit ARVC und einem ICD war die Rate an elektrodenbezogenen Komplikationen nach 1, 3, 5 und 7 Jahren 95, 85, 74 und 63% respektive (Wichter et al. 2004). Eine adäquate Therapie erhielten immerhin 74% der Patienten bis zum 5. Jahr nach Implantation, wobei 31% der Patienten sogar ein VT-Cluster aufwiesen.

In einer Studie von Corrado an 132 Patienten mit einer ARVC und einem ICD traten während der Nachbeobachtung bei 48% adäquate ICD-Therapien auf (Corrado et al. 2003). Immerhin 28% wiesen Kammerflattern oder Kammerflimmern innerhalb von 3 Jahren auf. Die Indikation zur Implantation eines ICD war in diesem Patientengut ein überlebter plötzlicher Herztod bei 10%, eine anhaltende VT bei 62% sowie eine Synkope bei 16% gewesen.

Neuere Untersuchungen wie z. B. die von Hodgkinson für Patienten mit ARVC 5 haben den Effekt der ICD-Therapie für bestimmte Mutationen an kleinen Kollektiven untersucht (Hodgkinson et al. 2005). Hieraus geht vor allem hervor, dass bei einzelnen Mutationen ein sehr maligner Phänotyp zu erwarten ist und daher der Effekt der ICD-Therapie auf das Gesamtüberleben möglicherweise stärker ausgeprägt ist und in Einzelfällen eine prophylaktische Therapie in Erwägung gezogen werden sollte (Bauce et al. 2005, Sen-Chowdry et al. 2007).

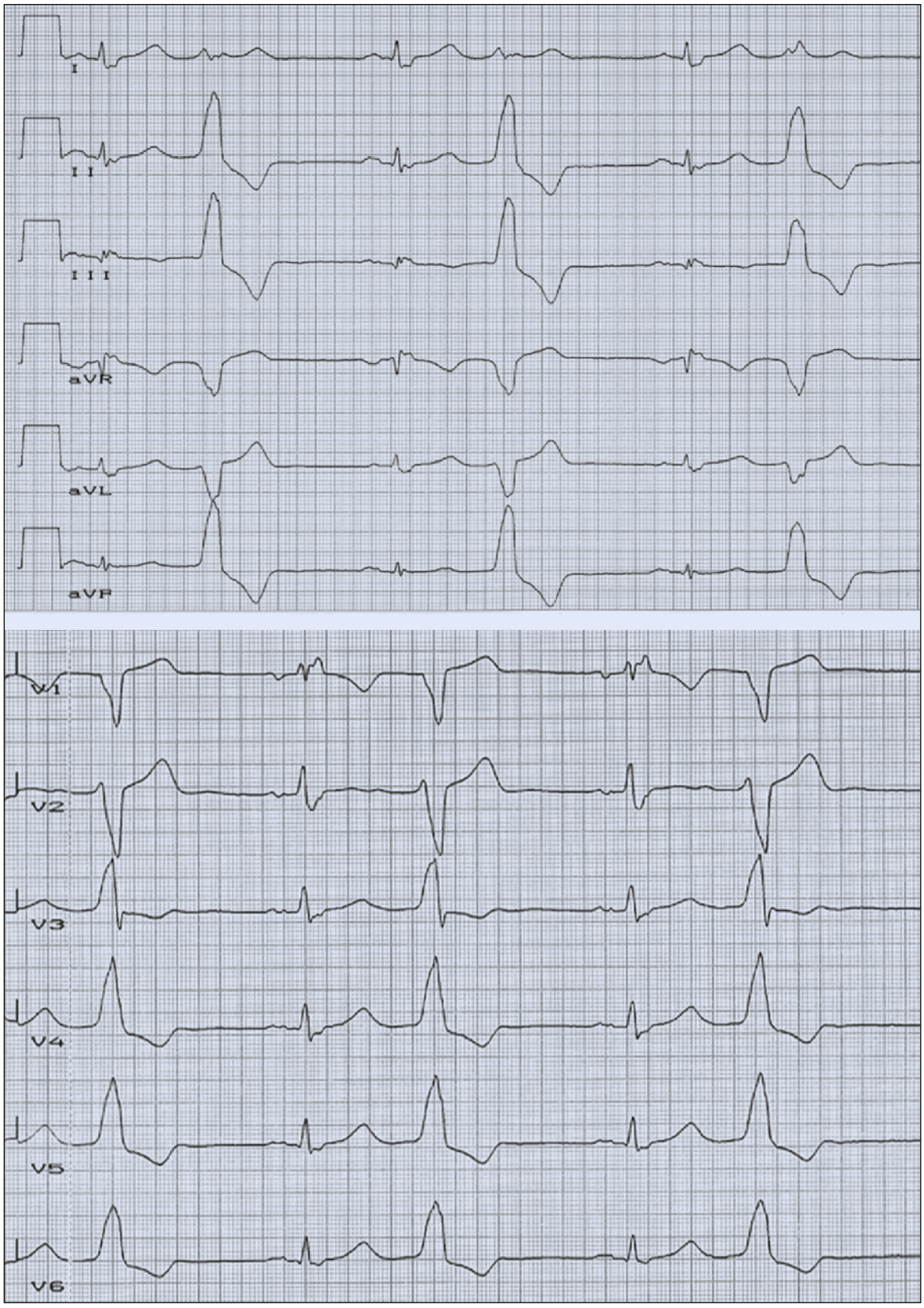


Abb. 7.69. Beispiel einer bigeminusartigen ventrikulären Extrasystolie bei einem Patienten mit ARVC, der zu den ventrikulären Extrasystolen eine ausgeprägte Niedervoltage und Rechtsverspätung aufweist. Der Patient zeigte eine zweite Morphologie einer VT

Leitlinie

Leitlinienempfehlung arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die ACC/AHA/ESC 2006 »Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death« empfehlen für Patienten mit ARVC und anhaltenden VT bzw. Kammerflimmern die Implantation eines ICD (Klasse I, Evidenzgrad B). Die ICD-Implantation wird bei Patienten mit ausgeprägter Erkrankung, linksventrikulärer Beteiligung, einem oder mehr Familienangehörigen mit plötzlichem Herztod oder Zustand nach Synkope ohne Ausschluss von VT/VF als mögliche Therapie (Klasse IIa, Evidenzgrad C) empfohlen. Des Weiteren besteht eine Klasse-IIa-Empfehlung für die Gabe von Sotalol und Amiodaron bzw. eine Katheterablation bei Patienten mit rezidivierenden VT trotz optimaler antiarrhythmischer Therapie (Evidenzgrad C). Bezüglich einer elektrophysiologischen Untersuchung zur Risikostratifizierung wird eine Klasse IIb Empfehlung gegeben.

Literatur

Antoniades L, Tsatsopoulous A, Anastasakis A et al. (2006) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype–phenotype relations, diagnostic features and prognosis. European Heart Journal 27:2208–2216

Basso C, Thiene G, Corrado D et al. (1996) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy or myocarditis? Circulation 94:983–991

Bauce B, Nava A, Rampazzo A et al. (2000) Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. Am J Cardiol 85:573–579

Bauce B, Rampazzo A, Basso C et al. (2002) Screening of ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: Early diagnosis of asymptomatic carriers. J Am Coll Cardiol 30:341–349

Bauce B, Basso C, Rampazzo A et al. (2005) Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. Eur Heart J 26:1666–75

Boulos M, Lshevsky I, Gepstein (2005) Usefulness of electroanatomical mapping to differentiate between right ventricular outflow tract tachycardia and arrhythmogenic right ventricular dysplasie. Am J Cardiol 95:935–940

Boulos M, Lshevsky I, Reisner S et al. (2001) Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasie. J Am Coll Cardiol 38:2020–2051

Bluemke D, Krupinski E, Ovitt T et al. (2003) MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. Cardiology 99:153–162

Carlson MD, White RD, Trohmann RG et al. (1994) Right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: detection of previously unrecognised anatomic abnormalities using cine magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 24:720–727

Corrado D, Fontaine G, Marcus FI et al. (2000) Arrhythmogenic right ventricular dysplasie/cardiomyopathy: need for an international registry. Circulation 101:E101–E106

Corrado D, Theine G, Nava A et al. (1990) Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases (see comments) Am J Med 89:588–596

Corrado D, Leoni L, Links MS et al. (2003) Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation 108:3084–3091

Corrado D, Fontaine G, Marcus FI et al. (2000) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy of the working groups on myocardial and pericardial disease and arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. Circulation 101:E101–E106

Corrado D, Basso C, Thiene G et al. (1997) Spectrum of clinico-pathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. A multicenter study. J Am Coll Cardiol 30:1512–1520

Corrado D, Nava A, Buja G et al. (1996) Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. J Am Coll Cardiol 27:443–448

Corrado D, Basso C, Thiene G (2000) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. Heart 83: 588–595

Dalal D, Jain R, Tandri H et al. (2007) Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 50:432–40

Farzaneh-Far A, Lermann B (2005) Idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. Heart 91:136–138

Fontaine G, Fontaliran F, Hébert JL et al. (199) Arrhythmogenic right ventricular dysplasie. Annu Rev Med 50: 17–35

Fontaine G, Fontaliran F, Frank R (1998) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies. Clinical forms and main differential diagnoses. Circulation 97:1532–1535

Fontaine G, Prost-Squarcioni (2004) Implantable cardioverter defibrillator in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies circulation 109:1445–1447

Gemayel C, Plliccia A, Thompson PD (2001) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 38:1773–81

Gerull B, Heuser A, Wichter T et al. (2004) Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Nat Genet 36:1162–1164

Heidbüchel H, Corrado D, Biffi A et al. (2006) Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part II: Ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 13:676–686

Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS et al. (2005) The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). J Am Coll Cardiol 45: 400–8

Hulot JS, Jouven X, Empana JP et al. (2004) Natural History and Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. Circulation 110:1879–1884

Kaplan SR, Gard JJ, Protonaotarios N et al. (2004) Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease) Heart Rhythm 1:3–11

Francis E. Marchlinski, Erica Zado, Sanjay Dixit et al. (2004) Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. Circulation 110:2293–2298

Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G (1982) Right ventricular dysplasie: a report of 24 adult cases. Circulation 65:384–398
Marcus F, Fontaine G, Frank R et al. (1989) Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Eur Heart J 10:68–73
Marcus F, Fontaine G (1995) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: A review. Pacing Clin Electrophysiology 18:1298–1314
Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al. (1999) The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada Syndrome. European Heart Journal 20, 465–470
McKenna WJ, Thiene G, Nva A et al. (1994) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Task force of the working group on myocardial and precardial disease of the European Society of Cardiology and the scientific council on cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 71:215–218
McKoy G, Protonotarios N, Crosby A et al. (2000) Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). Lancet 355:2119–2124
Nasir K, Bomma C, Tandri H et al. (2004) Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. Circulation 110:1527–34
Nava A, Scognamiglio R, Thiene G et al. (1987) A polymorphic form of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasie. Am J Cardiol 59:1405–1409
Nava A, Thiene G, Canciani B et al. (1988) Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. J Am Coll Cardiol 12:1222–1228
Nava A, Bauce B, Basso C et al. (2000) Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardioymopathy. J Am Coll Cardiol 36:2226–2233
Niroomand F, Carbusicchio C, Tondo C et al. (2002) Electrophysiological characteristics and outcome in patients with idiopathic right ventricular arrhythmia compared with arrythmogenic right ventricular dysplasia. Heart 87:41–47
O'Donnell D, Cox D, Bourke J et al. (2003) Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. Eur Heart J 24:801–810
Paul M, Schulze-Bahr E, Breithardt G et al. (2003) Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-status quo and future perspectives. Z Kardiol 92:128–136
Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH et al. (2005) Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 26:1422–1445
Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A et al. (2001) Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. J Am Coll Cardiol 38:1477–1484
Rampazzo A, Nava A, Danieli GA et al. (1994) The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. Hum Mol Genet 3:959–962
Reithmann C, Hahnefeld A, Remp T et al. (2003) Electroanatomic mapping of endocardial right ventricular activation as a guide for catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Pacing Clin Electrophysiol 26:1308–1316
Roguin A, Bomma C, Nasir K et al. (2004) Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 43:1843–1852
Satomi K, Kurita T, Suyama K et al. (2006) Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Cardiovasc Electrophysiol. 17:469–476
Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D et al. (2007) Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. Circulation 115:1710–1720
Swan H, Piippo K, Viitasalo MT et al. (1999) Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. J Am Coll Cardiol 34:2024–2042.
Syrris P, Ward D, Asimaki A et al. (2006) Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circulation 113:356–364
Tabib A, Loire R, Chalabreysse L et al. (2003) Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. Circulation 108:3000–3005
Tandri H, Calkins H, Nasir K et al. (2003) Magnetic resonance imaging findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Cardiovasc Electrophysiol 14:476–482
Thiene G, Brasso D, Danieli G et al. (1997) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Trends Cardiovasc Med 8:84–90
Tiso N, Stephan DA, Nava A et al. (2001) Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). Hum Mol Genet 10:189–194
Turrini P, Corrado D, Basso C et al. (2001) Dispersion of ventricular depolarization-repolarization a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circulation 103:3075–3080
Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA et al. (2005) Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Circulation 111:3209–3216
Watanabe H, Chinushi M, Izumi D et al. (2006) Decrease in amplitude of intracardiac ventricular electrogram and inappropriate therapy in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Int Heart J 363–370
Wichter T, Paul M, Wollmann C et al. (2004) Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. Circulation 109:1503–8
Yao Y, Zhang S, Sheng He D et al. (2007) Radiofrequency ablation of the ventricular tachycardia with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using non-contact mapping. PACE 30:526–533

7.5.12 Rechts- und linksventrikuläre Ausflusstrakttachykardien

T. Lewalter, B. Lüderitz

Grundlagen

Bei monomorpher Kammertachykardie oder Extrasystolie mit Linksschenkelblockkonfiguration sowie Steil- oder rechtstypischer Lage des QRS-Vektors handelt es sich nach Ausschluss einer strukturellen kardialen Erkrankung (insbesondere einer rechtsventrikulären Dysplasie) um eine idiopathische rechts- oder linksventrikulären Tachykardie mit Ta-

chykardieursprungsort meist im linksventrikulären oder in ca. 20% der Fälle auch im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT/LVOT; Iwai 2006). Weitere mögliche, aber seltenere Ursprungsorte sind die Pulmonalarterie, die Sinus der Aortenklappe, Regionen in der Nähe des His-Bündels oder auch epikardiale Ursprünge wurden beschrieben (Hachiya 2002, Yamauchi 2005, Ouyang 2002, Tada 2001, Sekiguchi 2005).

Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Vorgänge dieser Tachykardieform sind nur in Ansätzen untersucht: Die Tatsache, dass das Auftreten der Tachykardien oft durch psychische oder physische Anstrengungen ausgelöst werden kann bzw. durch β-Blocker oder auch vagale Manöver terminierbar ist, weist auf eine bedeutsame Rolle des autonomen Nervensystems hin. In PET-Analysen fand sich neben einer signifikant reduzierten präsynaptischen Tracer-Aufnahme auch eine postsynaptisch verminderte Dichte von β-adrenergen Rezeptoren, was gemeinsam mit einer veränderten intrazellulären Signaltransduktion zum Nachweis einer erhöhten Dispersion von Refraktärzeiten, Nachdepolarisationen und schließlich das Auftreten ventrikulärer Tachykardien erklären könnte (Schäfers 1998, Wichter 2002). Lerman zeigte, dass eine gestörte intrazelluläre Regulation des cAMP für das Auftreten von späten Nachdepolarisationen als Grundlage der Ausflusstrakttachykardien verantwortlich ist, von daher kann die Terminierung dieser Tachykardieformen durch Adenosin als pathognomonisch betrachtet werden (Lerman 1998, 2007).

Klinik

In aller Regel werden Patienten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr symptomatisch, wobei ein höheres Vorkommen bei Frauen beschrieben wurde (Joshi 2005, Nakagawa 2002). Man unterscheidet eine belastungs- und stressinduzierte Form von einer primär unter Ruhebedingungen auftretenden Variante, wobei meist nicht-anhaltende Kammertachykardien oder gehäufte Extrasystolen beschrieben wurden, seltener werden anhaltende oder gar unaufhörliche Formen des Tachykardieauftretens berichtet (Wilber 1993).

Sofern andere Erkrankungen, die mit rechtsventrikulären Tachykardien einhergehen (wie Brugada-Syndrom, rechtsventrikuläre Dysplasie oder katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie) ausgeschlossen wurden, weisen die Patienten in aller Regel einen günstigen, prognostisch nicht belasteten Verlauf auf. Sollte es zum Auftreten von isolierten ventrikulären Extrasystolen oder nicht-anhaltenden bis anhaltenden Tachykardien kommen, werden diese aufgrund der meist normalen linksventrikulären Pumpfunktion hämodynamisch gut toleriert, auch wenn in Einzelfällen von Synkopen berichtet wurde.

Es darf allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass sich in der Literatur auch Übergänge bzw. Mischbilder mit malignen Kammerarrhythmien finden, wobei aber entweder untypisch kurze Kopplungsintervalle der Extrasystolen oder aber ein primär polymorphes Erscheinungsbild auffallen (Viskin 2005, Belhassen u. Viskin 1993).

Bei einem gehäuften Auftreten von Extrasystolen oder nicht-anhaltenden Kammertachykardien ist eine spezielle Form einer Tachykardie-induzierten Form einer Kardiomyopathie beschrieben (**»Tachymyopathie«**), bei der in einem Teil der Fälle nach Katheterablation eine Reversibilität beobachtet werden kann.

EKG-Bild

Das EKG im Sinusrhythmus zeigt meist keine Auffälligkeiten, bei ca. 10% der Patienten wurde ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock beschrieben. Das typische Anfalls-EKG zeigt monomorphe Kammertachykardien oder Extrasystolie mit Linksschenkelblockkonfiguration sowie inferiorer Achse (Steil- oder rechtstypischer Lage des QRS-Vektors; ◘ Abb. 7.70 und 7.71). Eine Unterscheidung zwischen rechtsventrikulärem und linksventriklärem Ausflusstrakt ist über spezielle Diagnosealgorithmen möglich (◘ Abb. 7.72). Grundsätzlich ist ein Ursprung im LVOT zu vermuten, falls sich bereits in Ableitung V1 eine R-Zacke zeigt bzw. ein früher R/S-Umschlag in den Brustwandableitungen zu beobachten ist (◘ Tab. 7.13). Ein spezifisches EKG-Bild ist darüber hinaus für Tachykar-

◘ **Tab. 7.13.** Ursprungslokalisation von Ausflusstrakttachykardien mittels 12-Kanal-Oberflächen-EKG

Autor	Lokalisationsalgorithmus
Hachiya et al. 2000	Ursprung im linksventrikulären Ausflusstrakt ist zu vermuten, wenn sich eine S-Zacke in I und eine R/S-Relation >1 in V1 oder V2 zeigt; ein Ursprung in den Sinus der Aortenklappe zeigt kein S-Zacke in V5 oder V6
Miles et al. 2001	LVOT-Tachykardien weisen einen deutlich früheren R/S-Umschlag in den Brustwänden auf als RVOT-Tachykardien; meist findet sich auch eine R-Zacke in V1
Ouyang et al. 2002	Ein »R wave duration index« >50% (QRS-Komplex-Dauer geteilt durch die R-Zacken-Dauer in V1 oder V2) und ein R/S-Amplituden-Index in V1 oder V2 >30% weisen auf einen Ursprung im Aortenbulbus hin
Ito et al. 2003	Bei einer S-Zacke von >0,1 mV ist der Tachykardieursprung endokardial im linken Ventrikel zu vermuten; bei einem R/S-Umschlag ≥V4 oder Fehlen einer S-Zacke in I: Ursprung der Ausflusstrakttachykardie im rechten Ventrikel
Lerman et al. 2007	Früher R/S-Umschlag in V2 oder V2 lässt einen linksventrikulären Ursprung vermuten; bei einem R/S-Umschlag in V2 bei rechtsventrikulärem Ursprung findet sich der Fokus direkt unterhalb der Pulmonalklappe

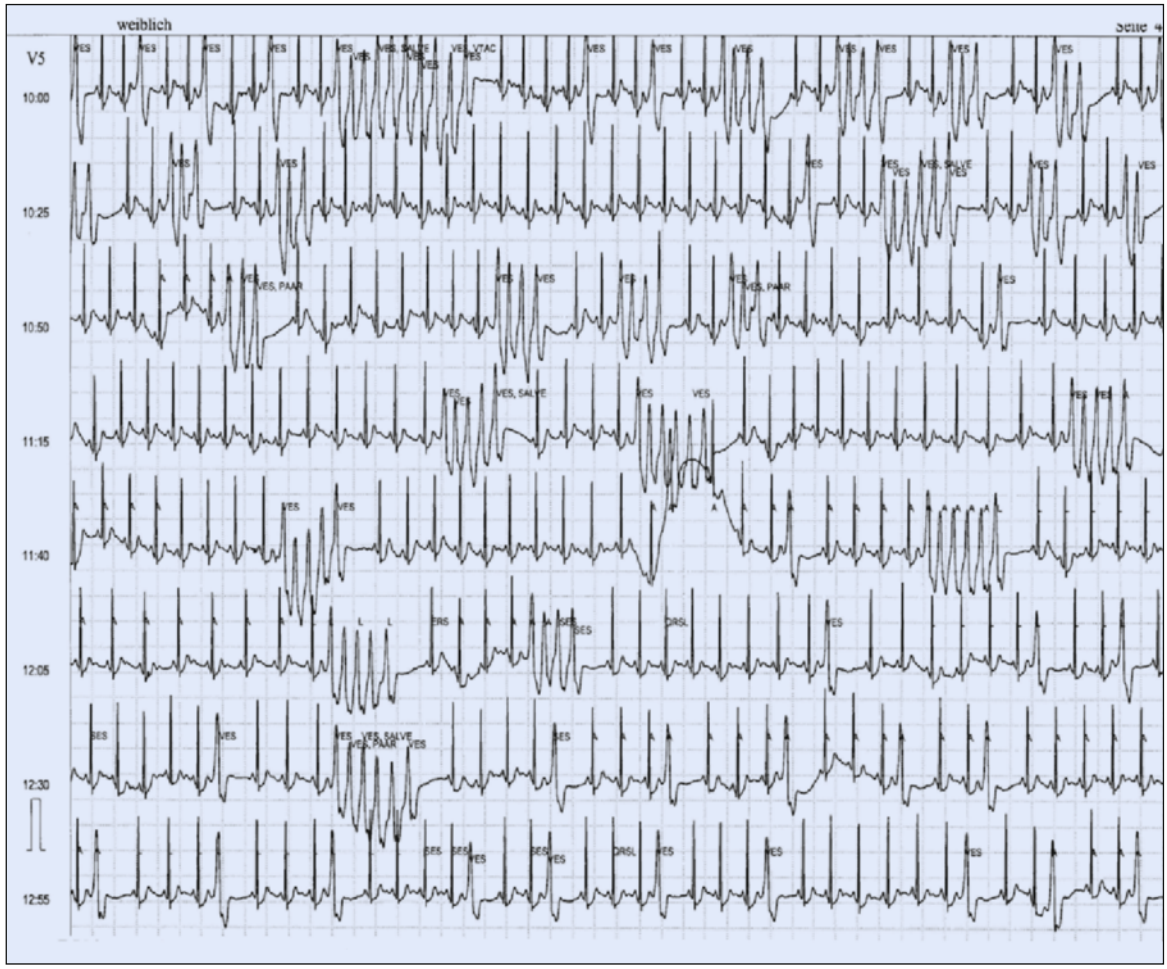


Abb. 7.70. Ausschnitt aus einem Langzeit-EKG mit einer wiederholten ventrikulären Extrasystolie in Form von monomorphen Salven oder isolierter Extrasystolie

dien mit Ursprung in der Arteria pulmonalis beschrieben (Sekiguchi 2005).

Diagnostik

Im Falle einer rechtsventrikulären Dysplasie ist von einer progredienten kardialen Erkrankung mit belasteter Prognose auszugehen (s. oben; zum Ausschluss einer RVD Abb. 7.73). Bei Patienten mit idiopathischer RVOT- oder LVOT-Tachykardie liegt dagegen keine identifizierbare strukturelle Herzerkrankung bei insgesamt guter Prognose vor; insgesamt muss bei der Diagnosestellung einer idiopathischen Ausflusstrakttachykardie zwar ein typisches EKG vorliegen, im übrigen muss der Weg einer Ausschlussdiagnose eingehalten werden.

Therapie und Verlauf

Falls die Arrhythmie-korrelierte Symptomatik nur gering ist bzw. das Auftreten der Extrasystolen oder Tachykardien selten ist, kann von einer Behandlung Abstand genommen werden. In der **Akutsituation** kann eine Terminierung ggf. durch vagale Manöver, Karotis-Sinus-Massage, Adenosin i.v. oder Verapamil i.v. erreicht werden. Fall eine medikamentöse Dauertherapie und Rezidivprophylaxe erfolgen soll werden in erster Linie β-Blocker oder Kalziumantagonisten eingesetzt (ggf. auch in Kombination). Klasse-IC-Antiarrhythmika aber auch Sotalol oder Amiodaron können in über 50% der Fälle die Arrhythmie unterdrücken (Lerman 2004).

Patienten mit **signifikanter Symptomatik** unter medikamentöser Therapie oder aber mit dem Wunsch einer nicht-medikamentösen Behandlung können einer Katheterablation unterzogen werden. Der Akuterfolg der Ablationsbehandlung hängt u. a. von dem spontanen, aber auch von der Möglichkeit der Provokation des Auftretens ab, dabei erleichtert ein gehäuftes Auftreten die Ursprungslokalisation erheblich. Als Besonderheit ist zu erwähnen, dass die Häufigkeit einer AV-Knoten-Reentrytachykardie bei Patienten mit Ausflusstrakttachykardie höher als in der

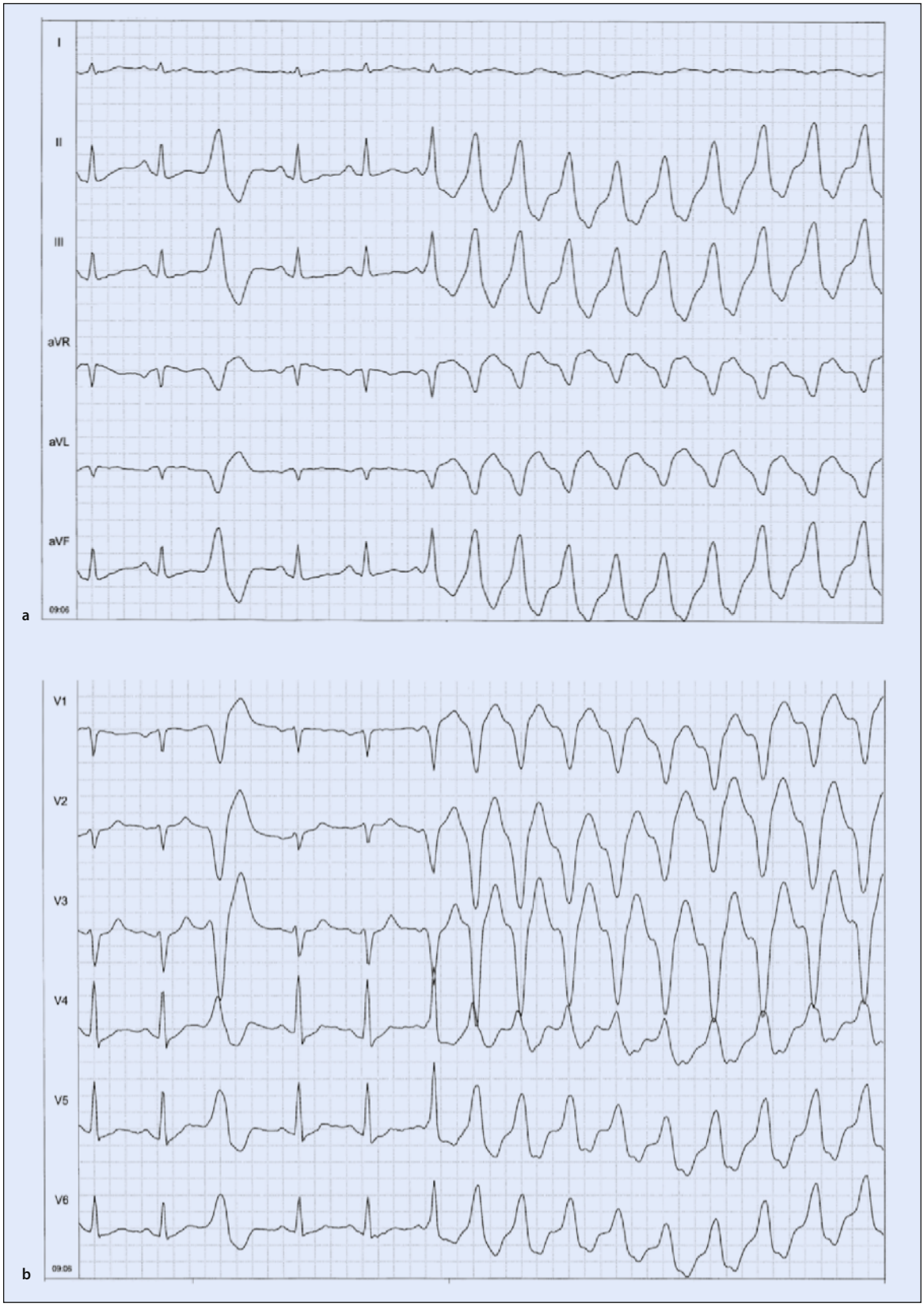


Abb. 7.71a, b. 12-Kanal-EKG. 12-Kanal-Registrierung einer isolierte ventrikulären Extrasystolie und einer ventrikulären Tachykardie mit Ursprung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (Steiltyp, Linksschenkelblockmorphologie; R/S-Umschlag in V3/V4)

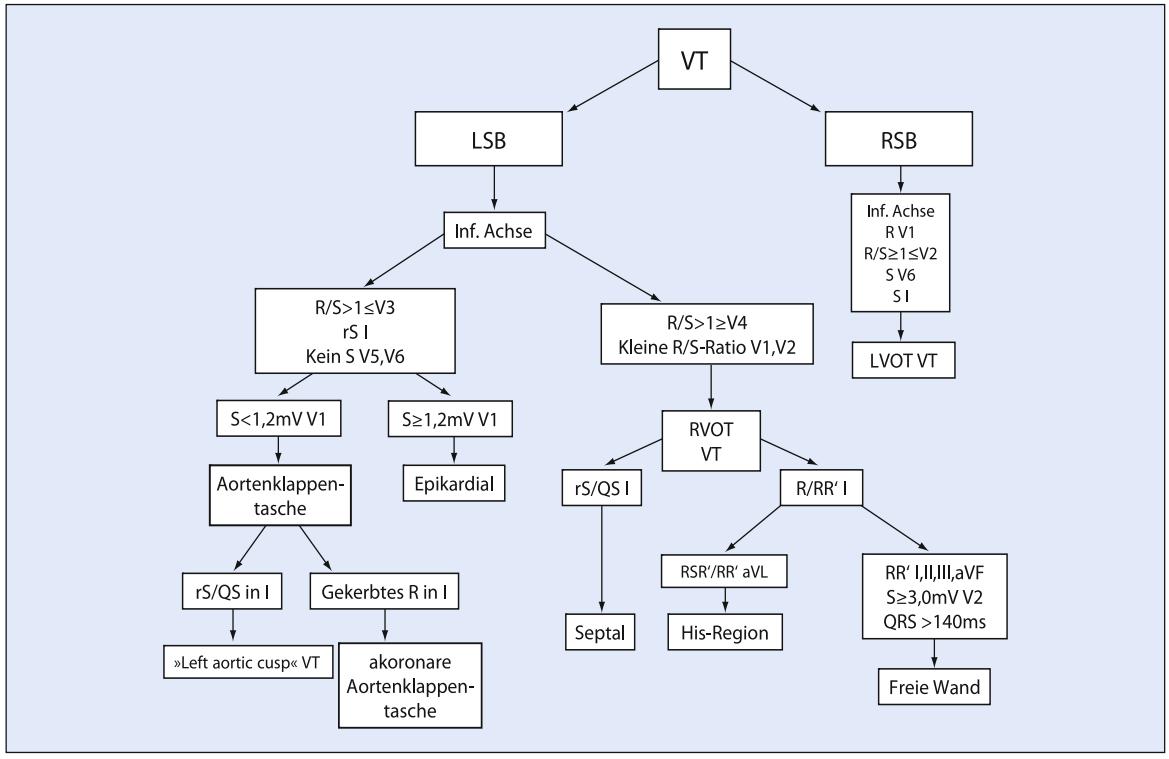


Abb. 7.72. Lokalisierungsalgorithmus »idiopathische Kammertachykardie«. *VT* ventrikuläre Tachykardie, *LSB* Linksschenkelblock, *RSB* Rechtsschenkelblock, *LVOT* linksventrikulärer Ausflusstrakt, *RVOT* rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, *inf* inferior. (Nach Ito 2003)

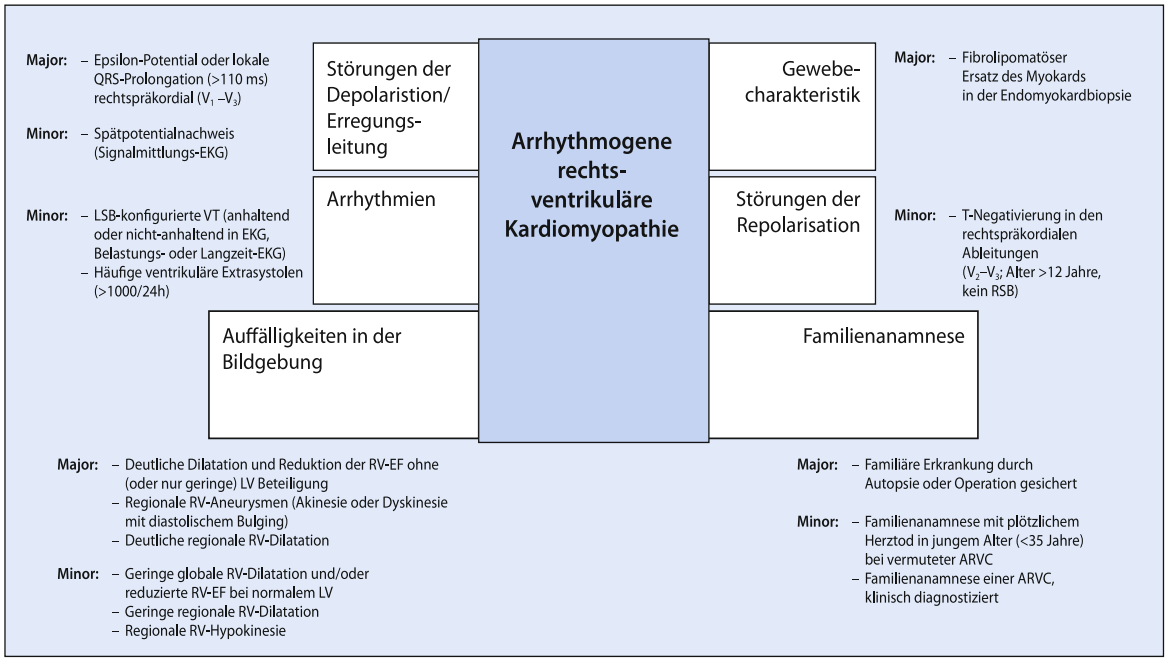


Abb. 7.73. Schematische Darstellung der Diagnosekriterien der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC); 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien oder 4 Nebenkriterien aus verschiedenen Gruppen lassen die Diagnose ARVC zu. *LSB* Linksschenkelblock, *LV* linker Ventrikel, *RSB* Rechtsschenkelblock, *RV* rechter Ventrikel, *VT* ventrikuläre Tachykardie. (Nach Paul et al. 2005)

Normalbevölkerung ist; dies sollte im Rahmen der invasiven elektrophysiologischen Untersuchung berücksichtigt werden (Topilski 2006).

Leitlinie

Leitlinienempfehlung idiopathische ventrikuläre Tachykardie (nach ACC/AHA/ESC Guidelines 2006)

Tachykardien aus dem rechten Ventrikel bei strukturell herzgesunden Patienten haben eine gute Prognose. Es gelten die folgenden Empfehlungen:

- Klasse I: Sind Antiarrhythmika unwirksam oder werden vom Patienten langfristig nicht gewünscht, ist eine Katheterablation indiziert (Evidenzgrad C).
- Klasse IIa: Idiopathische faszikuläre VT und Ausflusstrakttachykardien können mit β-Blockern oder Kalziumantagonisten behandelt werden, bei Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt sind auch Klasse-IC-Antiarrhythmika wirksam (Evidenzgrad C)

Literatur

AHA/ACC/ESC (2006) Guidelines for the Management of Patients witrh Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Excecutive Summary. Circulation 114:1088–1132

Belhassen B, Viskin S (1993) Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 4:356–68

Hachiya H, Aonuma K, Yamauchi Y et al. (2000) Electrocardiographic characteristics of left ventricular ouflow tract tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 23:1930–4

Ito S, Tada H, Naito S et al. (2003) Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 14:1260–1286

Iwai S, Cantillon DJ, Kim RJ et al. (2006) Phenotypic and electropharmacologic comparison of idiopathic right and left ventricular outflow tract tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 17:1052–1058

Lerman BB (2007) Mechanism of outflow tract tachycardia. Heart Rhythm 4:973–976

Lerman BB, Bei D, Stein KM et al. (1998) Right ventricular outlfow tract tachycardia due to somatic cell mutation in G protein subunit. J Clin Invest 101:2862–2868

Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM et al. (2004) Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. In: Zipes DP, Jalife J (eds) Cardiac electrophysiology from cell to bedside. Saunders, Philadelphia, pp 668–82

Miles WM (2001) Idiopathic ventricular outflow tract tachycardia: where does it originate? J Cardiovasc Electrophysiol 12:536–7

Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S et al. (2002) Gender differences in various types of idiopathic ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 13:633–8

Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY et al. (2002) Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. J Am Coll Cardiol 39:500–8

Paul M, Schulze-Bahr E, Eckardt L et al. (2005) Rechtsventrikuläre Tachyarrhythmien – Diagnose und Therapie. Herzschr Elektrophys 16: 260–269

Schäfers M, Lerch H, Wichter T et al. (1998) Cardiac sympathetic innervation in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. J Am Coll Cardiol 32:181–186

Sekiguchi Y, Aonuma K, Takahashi A et al. (2005) Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of repetitive monomorphic right ventricular tachycardia originating near the His-bundle. J Cardiovasc Electrophysiol 16:1041–8

Sekiguchi Y, Aonuma K. Takahashi A, Yamauchi Y et al. (2005) Eelctrocardiographic and electrophysiologic characteristics of ventricular tachycardia originating within the pulmonary artery. J Am Coll Cardiol 45:887–95

Tada H, Nogami A, Naito S et al. (2001) Left ventricular epicardial outflow tract tachycardia: a new distinct subgroup of outflow tract tachycardia. Jpn Circ J 65:723–30

Topilski I, Glick A, Viskin S et al. (2006) Frequency of spontaneous and inducible atrioventricular nodal reentry tachycardia in patients with idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 29:21–8

Viskin S, Rosso R, Rogowski O et al. (2005) The short coupled variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia. A not so benign form of benign ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 16:912–6

Wichter T, Schulze-Bahr E, Eckardt L et al. (2002) Molecular mechanisms of inherited ventricular arrhythmias. Herz 27:712–739

Wilber DJ, Bärman J, Olshansky B et al. (1993) Adenosine sensitive ventricular tachycardia: clinical characteristics and response to catheter ablation. Circulation 87:126–34

7.5.13 Schenkel- und Faszikel-Reentrytachykardien

T. Lewalter, B. Lüderitz

Grundlagen

Ventrikuläre Tachyarrhythmien, die entweder beide Tawara-Schenkel (»Schenkel-Reentrytachykardien«) oder aber den links-anterioren und links-posterioren Faszikel (interfaszikuläre Reentrytachykardien) in den Reentry-Kreis einbeziehen sind Unterformen ventrikulärer Tachykardien. Akhtar gelang es als erstem, **Kreiserregungsphänomene im His-Purkinje-System** zu beschreiben: Durch programmierte ventrikuläre Stimulation konnten isolierte ventrikuläre Kreiserregungen im His-Purkinje-System als durchaus physiologisches Phänomen induziert werden (V3-Phänomen; Akhtar 1974, 1978). In aller Regel ist es nicht möglich, bei gesunden Individuen eine anhaltende Kammertachykardie auf dem Boden eines His-Purkinje-Reentry auszulösen, da die Kombination aus hoher Leitungsgeschwindigkeit und relativ langer Refraktärzeit hier einen Schutz darstellt. Bei Patienten mit einer Leitungsstörung im His-Purkinje-System konnten allerdings anhaltende Tachykardien beschrieben und konzise nachgewiesen werden (Reddy 1980, Welch 1982; Lloyd 1982, Touboul 1983, Caceres 1989, Cohen 1991; Blank 1993; Mehdirad

1995; Narasimhan 1997, Merino 1998, Blank 1993). Insgesamt finden sich bei konsekutiven Patienten mit anhaltenden Kammertachykardien, die einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen werden, in ca. 6% der Fälle induzierbare Schenkel- oder Faszikel-Reentrytachykardien (Caceres 1989, Cohen 1991, Blank 1993).

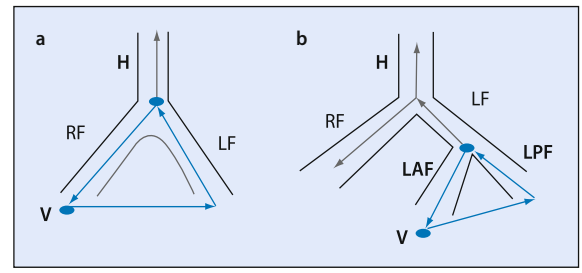
Klinik

Üblicherweise weisen Patienten mit Schenkel- oder Faszikel-Reentrytachykardie eine erworbene **strukturelle Herzerkrankung** und eine signifikante **Leitungsstörung im His-Purkinje-System** auf. Eine dilatativ verlaufende Kardiomyopathie, entweder ischämischer oder nicht-ischämischer Genese ist hierbei die wichtigste Grunderkrankung. Bei Patienten mit nicht-ischämischer Genese der Kardiomyopathie findet sich in bis zu 40% aller induzierbarer Kammertachykardien ein Schenkel- oder Faszikel-Reentrytachykardie-Mechanismus, bei der nicht-ischämischer Genese dagegen nur in maximal 6% (Cohen 1991, Blank 1993, Mehdirad 1995). Auch nach **herzchirurgischen Eingriffen** an der Aorten- oder Mitralklappe, insbesondere in der frühen postoperativen Phase, sind anhaltende Faszikel-Reentrytachykardien beschrieben, deren Auftreten man mit der Manipulation in der Nähe zum vulnerablen His-Purkinje-System erklärt (Narasimhan 1997, Lewalter 2003).

Da die Frequenz der Kammertachykardie oftmals über 200/min liegt, präsentieren sich die Patienten mit relevanten **hämodynamischen Auswirkungen** wie Präsynkope, Synkope oder plötzlichem Herztod. Das Oberflächen-EKG in der Tachykardie zeigt ein typisches Blockbild, was identisch zum Blockbild im Sinusrhythmus sein kann (Oreto 1996); überwiegend weisen die Tachykardien ein Linksschenkelblockbild auf (Narasimhan 1997, Merino 1998), was sich durch eine antegrade Leitung im rechten Faszikel und retrograde Leitung über den linken Faszikel erklären lässt. Beim Vorliegen eines **Rechtsschenkelblocks** findet sich eine entsprechend umgekehrte Aktivierung (◘ Abb. 7.74a). Beim **interfaszikulären Reentry** kommt es entweder zu einer antegraden Aktivierung über den links-anterioren Faszikel und retrograden Leitung über den links-posterioren Faszikel mit dem Bild eines links-anterioren Hemiblocks im Oberflächen-EKG (◘ Abb. 7.74b) oder zu einem umgekehrten Erregungsablauf mit dem Bild eines links-posterioren Hemiblocks im Oberflächen-EKG (◘ Abb. 7.74b).

EKG-Bild

Schenkeltachykardie. In aller Regel kann im Sinusrhythmus bei Patienten mit Faszikel-Reentry ein **verlängertes HV-Intervall** nachgewiesen werden. Bei normalen HV-Zeiten lassen sich zum Teil andere Zeichen einer Schädigung des His-Purkinje-Systems ableiten wie »Split-His«-Potenziale oder HV-Verlängerung unter atrialer Stimulation (funktionelle Leitungsstörung des His-Bündels; Li 2002). Die Induktion



◘ **Abb. 7.74a, b.** Inter- und intrafaszikuläres Reentry. **a** Antegrade Aktivierung des rechten Faszikels und retrograde Aktivierung des linken Faszikels; im Oberflächen-EKG wäre hier eine Linksschenkelblock-Morphologie ableitbar. **b** Interfaszikuläre Reentry zwischen links-anteriorem und links-posteriorem Faszikel. *H* His, *RF* rechter Faszikel, *LF* linker Faszikel, *LAF* links-anteriorer Faszikel, *LPF* links-posteriorer Faszikel, *V* Ventrikel)

einer Faszikel-Reentrytachykardie gelingt mit ventrikulärer oder atrialer Stimulation; in Einzelfällen ist eine Induktion nur mit atrialer Stimulation möglich, was die Bedeutung dieser Stimulation bei der Abklärung von Patienten mit Synkopen unterstreicht (Simons 1996). Die Induktion von Tachykardien mit Rechtsschenkel-block-Morphologie erfordert ggf. eine linksventrikuläre Stimulation.

Folgende elektrophysiologischen Parameter sind regelhaft beim Vorliegen eines Faszikel-Reentry nachweisbar bzw. gelten als Nachweis, dass es sich um einen Faszikel-Reentrymechanismus handelt:

- Reproduzierbare Tachykardieinduktion mit einer kritischen HV-Intervall-Verlängerung, die darauf hinweist, dass eine Verzögerung der Erregungsleitung im His-Purkinje-System notwendig für die Tachykardieinduktion ist.
- Ein His-Bündel oder Schenkelpotenzial geht jeder ventrikulären Aktivierung voraus (in aller Regel ist das HV-Intervall unter Tachykardie länger als das entsprechende Intervall im Sinusrhythmus, nur selten ist es identisch oder sogar kürzer). Das Zeitintervall HV unter Tachykardie im Vergleich zum Sinusrhythmus hängt dabei von 2 Parametern ab: die relativen Unterschiede der Leitungsgeschwindigkeit zwischen antegradem und retrogradem Leitungsschenkel und dem Ableitungspunkt des His-Potenzials in Relation zum oberen Umschlagpunkt der Kreiserregung. Verzögerungen der Leitungsgeschwindigkeit im antegraden Schenkel führen zu einer HV-Intervall-Verlängerung, wohingegen Verzögerungen im retrograden Schenkel im Verbund mit einem relativ proximalen Ableitungsort des His-Bündels (»weit« entfernt vom oberen Umschlagpunkt) zu einer Verkürzung des HV-Intervalls führen würden. Die Messung eines Teils des antegraden Schenkel, also rechter Schenkel-V-Intervall oder linker Schenkel-V-Intervall, muss zu identischen oder längeren Leitungszeiten führen als im Sinusrhythmus.

- Die Sequenz der Aktivierung von His-Bündel und rechtem oder linkem Faszikel unter Tachykardie muss zur vermuteten Aktivierungsrichtung (nach Maßgabe der Schenkelblockmorphologie) passen.
- Änderungen im H-H-Intervall gehen Änderungen im V-V-Intervall voraus.
- Reproduzierbare Terminierung der Tachykardie mit Blockierung im His-Purkinje-System.
- Fehlende Re-Induktion nach Ablation des rechten oder linken Faszikels.

Interfaszikuläre Tachykardien. Interfaszikuläre Tachykardien (Abb. 7.74b) zeigen üblicherweise eine Rechtsschenkelblock-Morphologie und können neben Schenkel-Reentrytachykardien zusätzlich bei einem Patienten beobachtet werden (Berger 1996, Lopera 2004). Im Gegensatz zu den Schenkeltachykardien ist das HV-Intervall bei einem interfaszkulären Reentry üblicherweise um mehr als 40 ms kürzer als im Sinusrhythmus, da der obere Umschlagpunkt des Tachykardiekreises (hier: die Aufzweigung des linken Schenkels) relativ weit weg von der Ableitungsstelle des His-Potenzials ist. Unter Tachykardie sollte das Linksschenkelpotenzial dem His-Potenzial vorangehen.

Therapie und klinischer Verlauf

Da die medikamentöse Therapie der Schenkel- und Faszikel-Reentrytachykardie normalerweise nicht effektiv ist, gilt die **Katheterablation** als die Behandlungsform der Wahl. In aller Regel stellt der rechte Tawara-Schenkel die zu abladierende Zielstruktur dar, es sei denn, es handelt sich um ein linksseitiges interfaszikuläres Reentry oder es liegt im Sinusrhythmus bereits ein Linksschenkelblock vor (Cohen 1991, Blank 1993, Blank 1995, Lopera 2004). Die Angaben in der Literatur, die die Notwendigkeit einer **Schrittmacherimplantation** nach Ablation betreffen, variieren von 0–30%.

Die verfügbaren Daten über die mittel- und langfristige **Prognose** von Patienten mit Schenkel- oder Faszikel-Reentrytachykardien und Katheterablation umfassen lediglich kleine Kollektive und zumeist retrospektiv erhobene Verläufe (Caceres 1989, Cohen 1991, Blank 1993, Mehdiradad 1995, Narasimhan 1997, Li 2002, Tchou 1988). Hier ist die Prognose im Wesentlichen durch das Ausmaß der kardialen Grunderkrankung, insbesondere durch die linksventrikuläre Pumpfunktion, bestimmt.

Wichtig

Patienten mit reduzierter LV-Funktion oder weiteren induzierbaren Kammertachykardien, die nicht auf einem His-Purkinje-Reentry beruhen, sollten mit einem implantierbaren Defibrillator versorgt werden, auch nach erfolgreicher Katheterablation der Reentrytachykardie.

Das Vorgehen bei Patienten mit erfolgreicher Ablation und erhaltener LV-Funktion ist dagegen weniger klar; es gibt Hinweise, dass in dieser Situation die Prognose günstig ist und von daher auf die Implantation eines ICD verzichtet werden kann (Mehdiradad 1995, Narasimhan 1997, Blank 1993).

Literatur

Akhtar M, Damata AN, Batsford WP et al. (1974) Demonstration of rentry within His-Purkinje system in man. Circulation 50:1150–1162

Akhtar M, Gilbert C, Wolf F et al. (1978) Reentry within the His-Purkinje system: elucidation of reentrant circuit using right bundle branch and His bundle recordings. Circulation 58:295–304

Berger RD, Orias D, Kasper EK et al. (1996) Catheter ablation of coexistent bundle branch and interfascicular reentrant ventricular tachycardias. J Cardiovasc Electrophysiol 7:341–347

Blank Z, Dhala A, Deshpande S et al. (1993) Bundle branch re-entrant ventricular tachycardia: Cumulative experience in 48 patients. J Cardiovasc Electrophysiol 4:253–262

Blank Z, Jazayeri M, Dhala A et al. (1993) Bundle branch reentry: a mechanism of ventricular tachycardia in the absence of myocardial or valvular dysfunction. J Am Coll Cardiol 22:1718–1722

Blank Z, Deshpande S, Jazayeri MR et al. (1995) Catheter ablation of the left bundle branch for the treatment of sustained bundle branch reentrant ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 6: 40–43

Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J et al. (1989) Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. Circulation 79:256–270

Cohen TJ, Chien WW, Lurie KG et al. (1991) Radiofrequency catheter ablation for treatment of bundle branch reentrant ventricular tachycardia: results and long-term follow-up. J Am Coll Cardiol 18:1767–1773

Lewalter T, Jung W, Preusse CJ et al. (2002) Radiofrequency catheter ablation of an incessant ventricular tachycardia following valve surgery. PACE 25:105–108

Li YG, Grönefeld G, Israel C et al. (2002) Bundle branch reentrant tachycardia in patients with apparent normal His-Purkinje conduction: the role of functional conduction impairment. J Cardiovasc Electrophysiol 13:1233–1239

Lloyd EA, Zipes DP, Heger JJ et al. (1982) Sustained ventricular tachycardia due to bundle branch reentry. Am Heart J 104:1095–1097

Lopera G, Stevenson WG, Soejima K et al. (2004) Identification and ablation of three types of ventricular tachycardia involving the His-Purkinje system in patients with heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 15:52–58

Mehdiradad AA, Keim S, Rist K et al. (1995) Long-term clinical outcome of right bundle branch radiofrequency catheter ablation for treatment of bundle branch re-entrant ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 18:2135–2143

Merino JL, Carmona JR, Fernando-Lozano I et al. (1998) Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. Circulation 98:541–546

Narasimhan C, Jazayeri M, Sra J et al. (1997) Ventricular tachycardia in valvular heart disease: Facilitation of bundle-branch reentry by valve surgery. Circulation 96:4307–4313

Oreto G, Smeets JL, Rodriguez LM et al. (1996) Wide complex tachycardia with atrioventricular dissociation and QRS morphology identical to that of sinus rhythm: a manifestation of bundle branch reentry. Heart 6:541–547

Reddy CP, Slack JD (1980) Recurrent sustained ventricular tachycardia: report of a case with His-bundle branches reentry as the mechanism. Eur J Cardiol 11:23–31

Simons GR, Sorrentino RA, Zimerman LI et al. (1996) Bundle branch reentry tachycardia and possible sustained interfascicular reentry tachycardia with a shared unusual induction pattern. J Cardiovasc Electrophysiol 7:44–50

Tchou P, Jazayeri M, Denker S et al. (1988) Transcatheter electrical ablation of right bundle branch: a method of treating macroreentrant ventriculare tachycardia attributed to bundle branch reentry. Circulation 78:246–257

Touboul P, Kirkorian G, Atallah G et al. (1983) Bundle branch reentry: a possible mechanism of ventricular tachycardia. Circulation 67:674–680

Welch WJ, Straberg B, Coelho A et al. (1982) Sustained macroreentrant ventricular tachycardia. Am Heart J 104:166–169

8 Notfallbehandlung

T. Lewalter, B. Lüderitz

8.1 Notfallbehandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen – 323

8.2 Notfallbehandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen – 325

Literatur – 328

Die antiarrhythmische Akuttherapie unterscheidet zwischen medikamentösen und elektrotherapeutischen Maßnahmen. Die **Elektrotherapie** umfasst die externe Defibrillation oder R-Wellen-synchronisierte Kardioversion, die antitachykarde Stimulation z. B. zur Terminierung von Kammertachykardien oder Vorhofflattern sowie die antibradykarde Stimulation, im Rahmen der Akuttherapie meist in Form der passageren transvenösen oder transkutanen Schrittmachertherapie. Die Behandlung hämodynamisch stabiler Tachykardien stellt dagegen die Domäne der **antiarrhythmischen Arzneimitteltherapie** dar. Die zurzeit gebräuchlichsten Antiarrhythmika in der Notfallbehandlung sind mit Dosisangabe für die Akuttherapie, Rezidivprophylaxe, Kontraindikationen und häufigsten extrakardialen Nebenwirkungen in ◘ Tab. 8.1 aufgeführt (Lewalter u. Lüderitz 2000).

◘ **Tab. 8.1.** Gebräuchliche Antiarrhythmika, Dosierung, extrakardiale Nebenwirkungen und Kontraindikationen. (Nach Lewalter u. Lüderitz 2000)

Substanz	Akuttherapie	Rezidivprophylaxe	Extrakardiale Nebenwirkungen	Kontraindikationen
IA				
Ajmalin	25–50 mg i.v.	Bis 300 mg i.v./12 h	Übelkeit, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Cholestase	Herzinsuffizienz, Bradykardie, Adams-Stokes-Anfälle
Disopyramid	2 mg/kg KG i.v. (<150 mg)	400–600 mg/Tag	Anticholinerge Effekte: Mundtrockenheit, Seh- und Miktionsstörungen	Herzinsuffizienz, Bradykardie, Adams-Stokes-Anfälle
IB				
Lidocain	1,5–2 mg/kg KG	60–120 mg/h i.v. (maximal. 4 g/24 h)	Bei rascher Infusion/hoher Dosis: zentralnervöse Symptome: Schwindel, Krämpfe	Herzinsuffizienz
IC				
Flecainid	1–2 mg/kg KG i.v.	2-mal 50–100 mg tgl. p.o.	Selten: Schwindel, Kopfschmerzen, Doppelsehen	Herzinsuffizienz, LV-EF <35%, Zustand nach Myokardinfarkt (innerhalb des ersten Jahres)
Propafenon	1–2 mg/kg KG i.v.	450–900 mg/Tag p.o.	Sehstörungen, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen	Zusätzlich: schwere Hypotonie, schwere obstruktive Lungenerkrankung, Myasthenia gravis
II β-Rezeptorenblocker (Auswahl)				
Metoprolol	5–10 mg i.v. (bis 20 mg)	1-mal 50–200 mg/Tag p.o.	Unter anderem Bradykardie, Müdigkeit, Antriebsschwäche, Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerz, Claudicatio intermittens, psoriasiforme Exantheme, Bronchospasmus	Höhergradiger AV-Block, kardiogener Schock, Bradykardie, Hypotonie, COPD, Asthma bronchiale, pAVK, metabolische Azidose, Zustand nach i.v. Verapamil oder Diltiazem, gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen
Esmolol	0,5 mg/kg KG über 2–3 min i.v.	0,1–0,2 mg/kg KG/min i.v.	◘ Metoprolol Zusätzlich: Leber- oder Nierenfunktionsstörung, Elektrolytentgleisung, Allergie, Psoriasis	
III				
Sotalol	20 mg i.v. über 5 min (bis 1,5 mg/kg KG)	2-mal 80–160 mg/Tag p.o	Hypotonie, Übelkeit, Mattigkeit	◘ β-Blocker, zusätzlich vorbestehende QT-Verlängerung
Amiodaron ▼	5 mg/kg KG i.v. (bis 450 mg)	Sättigungsdosis i.v. oder p.o. 0,6–1,0 g/Tag über 7–10 Tage Erhaltungsdosis: 100–400 mg/Tag p.o.	Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hornhautablagerungen, Photosensibilisierung, selten: interstitielle Lungenfibrose, toxische Neuropathie, Hepatopathie	Höhergradige AV-Blockierungen, Sinusknotensyndrom, Schilddrüsenfunktionsstörung

Tab. 8.1 (Fortsetzung)

Substanz	Akuttherapie	Rezidivprophylaxe	Extrakardiale Nebenwirkungen	Kontraindikationen
IV Kalziumantagonisten (Auswahl)				
Verapamil	5–10 mg i.v.	3-mal 80–120 mg/Tag p.o	Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden, Obstipation, Knöchelödeme, Kopfschmerzen	Herzinsuffizienz, höhergradige AV-Blockierung, Sinusknotensyndrom, Vorhofflimmern bei WPW-Syndrom
Diltiazem	0,3 mg/kg KG i.v.	0,2–1 mg/min i.v., 3-mal 60/2-mal 90–120 mg/Tag p.o.	Hypotonie, Kopfschmerzen, Schwindel, Knöchelödeme	
Varia				
Adenosin	6–18 mg i.v.	–	Flush, innere Unruhe, Übelkeit, Geschmacksstörung. Dyspnoe, Bronchospasmus	AV-Block II. und III. Grades, Sick-sinus-Syndrom, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, obstruktive Lungenerkrankung, verlängertes QT-Intervall

LV-EF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *MAO-Hemmstoffe* Monoaminooxidase-Hemmstoffe, *COPD* chronisch obstruktive Lungenerkrankung, *WPW-Syndrom* Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Die Notfallbehandlung von Herzrhythmusstörungen stellt an den Therapeuten hohe Ansprüche: In kurzer Zeit müssen »strategische« Entscheidungen sowie konkrete Maßnahmen in zum Teil lebensbedrohlichen Situationen eingeleitet und durchgeführt werden.

Cave: Bei hämodynamisch instabilen Tachykardien steht nicht die differenzierte EKG-Diagnostik und Arrhythmie-spezifische Therapie, sondern die Ausrichtung der Behandlungsmaßnahmen nach möglichst einfachen und auch unter Zeitdruck sicher erkennbaren Kriterien klar im Vordergrund.

Im Folgenden werden daher praktisch relevante und klar strukturierte Therapialgorithmen wie die unterschiedliche Behandlung bei bradykarden oder tachykarden Arrhythmien bzw. bei hämodynamisch stabilen oder instabilen Tachykardien vorgestellt. Die Therapieempfehlungen fußen zum einen auf der eigenen langjährigen klinischen Erfahrung, zum anderen sind die aktuellen Therapieempfehlungen des European Resuscitation Council aus dem Jahre 2005 und die 2003 veröffentlichten Leitlinien des American College of Cardiology, der American Heart Association und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien berücksichtigt. Anders als sonst üblich, ist es bei der Notfallbehandlung kardialer Arrhythmien nicht möglich, anerkannte Empfehlung- und Evidenzgrade anzugeben: Der Großteil der empfohlenen Maßnahmen beruht auf einem Expertenkonsens und allenfalls wenigen kleinen, meist nicht prospektiven Untersuchungen. Daher verzichten z. B. die Therapieempfehlungen des European Resuscitation Council aus dem Jahre 2005 vollständig auf die Angabe des »level of evidence«. Da die vorliegende Arbeit ja eine Zusammenfassung der bestehenden Empfehlungen sein soll und nicht selbst eine offizielle Leitlinie darstellt, haben wir auf eine eigenständige Vergabe von Empfehlungs- und Evidenzgraden verzichtet. Diejenigen Therapieempfehlungen, die auf einer adäquaten Datenlage beruhen, wurden mit einem entsprechenden Hinweis versehen.

8.1 Notfallbehandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen

Von einer bradykarden Herzrhythmusstörung spricht man beim Vorliegen einer effektiven Ventrikelfrequenz von **<60/min**, üblicherweise werden erst Frequenzen <40/min relevant im Sinne einer Notfallbehandlung. Die Akuität und das Ausmaß der Therapie bradykarder Arrhythmien richten sich in erster Linie nach den hämodynamischen Auswirkungen der Bradykardie und der korrelierenden Symptomatik. Eine erkennbare Ursache muss, soweit in der Akutsituation möglich, behoben werden, z. B. Elektrolytentgleisung, starker Vagusreiz, Perikardtamponade, Myokardischämie etc.

Bei ausgeprägter Bradykardie oder Asystolie mit Bewusstseinsverlust sind unverzüglich Reanimationsmaßnahmen einzuleiten (Hazinski et al. 2000, European Resuscitation Guidelines for Resuscitation 2005). Bis zur Verfügbarkeit einer passageren Schrittmacherstimulation

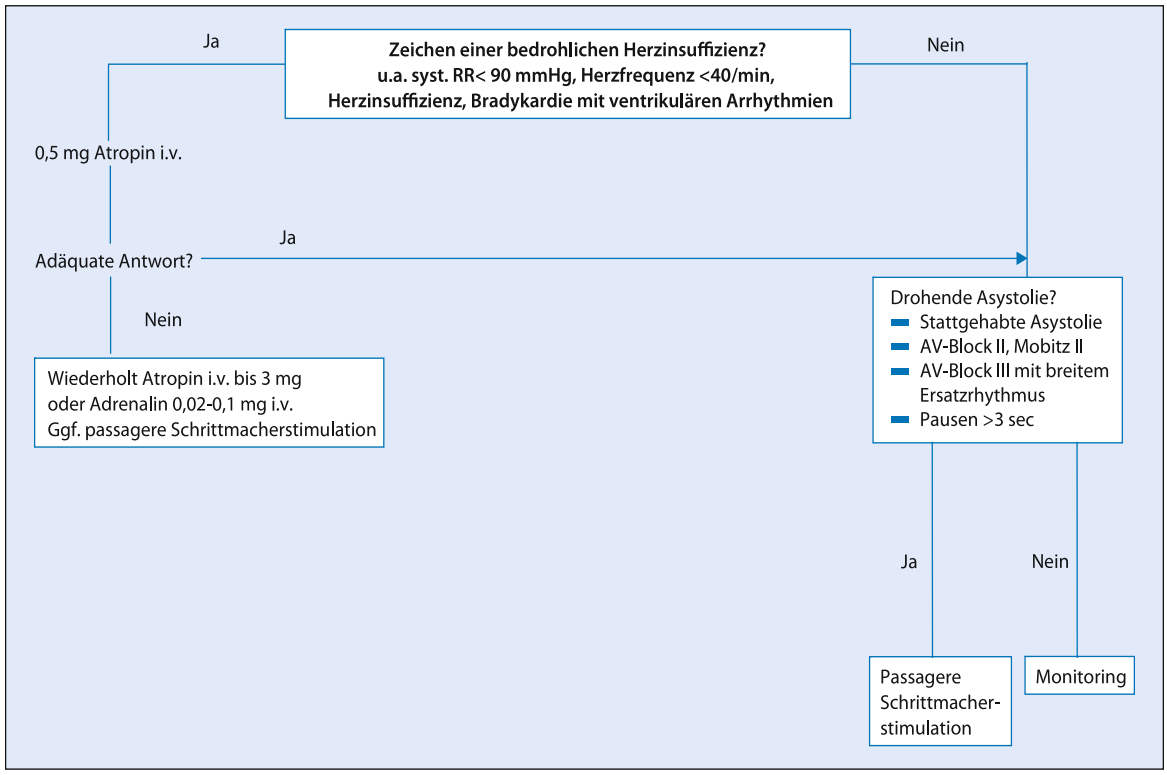


Abb. 8.1. Therapieschema »Bradykardie«. (Nach European Resuscitation Guidelines for Resuscitation 2005)

sollte möglichst zeitgleich zum Beginn der Reanimationsmaßnahmen die Gabe von Atropin oder Katecholaminen erfolgen. Bei schweren symptomatischen, aber hämodynamisch noch kompensierten Bradykardien erfolgt primär die Gabe von Atropin, sofern kein Anhalt für einen infrahisären AV-Block (Lokalisation der Leitungsstörung unterhalb der His-Bündel-Region, u. a. erkennbar an Ersatzrhythmus mit breiten Komplexen oder fehlender PQ-Verlängerung vor Ausfall der nodalen Überleitung bei AV-Block II. Grades) vorliegt und in zweiter Linie die Anwendung von Katecholaminen. Bei anhaltender Bradykardie muss eine passagere Schrittmachertherapie erfolgen (Abb. 8.1; Lüderitz 1998; Lemke et al. 2005).

Atropin. Die Indikationen zur Gabe des Parasympatholytikums Atropin sind die vagal vermittelte Sinusbradykardie und Asystolie sowie der suprahisäre AV-Block. Atropin kann in einer Dosis von 0,5–1,0 mg alle 2–5 min bis zu einer Maximaldosis von 0,04 mg/kg KG (das entspricht bei einem 70 kg schweren Patienten einer Dosis von ca. 3 mg) gegeben werden. Bei Fehlen eines venösen Zuganges ist die endotracheale Gabe via Tubus möglich (2- bis 3-fache der i.v. Dosis in 10–20 ml physiologischer Kochsalzlösung). Sofern im EKG Anhalt für eine infrahisäre Leitungsblockade besteht (AV-Block II. Grades Typ Mobitz oder AV-Block III. Grades bei Ersatzrhythmus mit verbreitertem QRS-Komplex), kann es zu einer paradoxen Bradykardisierung unter Atropin kommen, so dass hier primär auf Katecholamine oder besser eine rasche antibradykarde Stimulation zugegangen werden sollte.

Katecholamine: Orciprenalin und Adrenalin. Der primäre Einsatz von Katecholaminen wie z. B. Orciprenalin (Alupent) oder Adrenalin (Suprarenin) wird bei fehlendem oder unzureichendem Frequenzanstieg nach Atropingabe oder aber bei initial bereits reanimationspflichtiger Asystolie empfohlen (Hazinski et al. 2000). Eine Katecholamin-bedürftige bradykarde Rhythmusstörung sollte rasch einer passageren Schrittmachertherapie zugeführt werden. Zur Anwendung in der Akuttherapie kommen v. a. Bolusgaben: Orciprenalin i.v. 0,25–0,5 mg bzw. Adrenalin i.v. 0,02–0,1 mg (bei endotrachealer Applikation: 2- bis 3-fache der i.v. Dosis in 10–20 ml physiologischer Kochsalzlösung).

Wann ist eine passagere antibradykarde Schrittmacherstimulation indiziert? Übersicht 8.1 weist – nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – eine Auswahl der Indikationen zur passageren Schrittmachertherapie aus (Lemke et al. 2005).

Übersicht 8.1. Indikationen zur passageren Schrittmacherstimulation (nach Lemke et al. 2005)

- Beim akuten Myokardinfarkt mit AV-Block II. Grades Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig oder AV-Block III. Grades, alternierender Faszikelblock oder progredienter bifaszikulärer Block
- Als Überbrückung bei symptomatischen bradykarden Rhythmusstörungen bis zur Implantation eines permanenten Schrittmachersystems
- Bei akuten Intoxikationen mit konsekutiven Bradyarrhythmien
- Bei akuten Notfällen unklarer Ursache mit Asystolie oder Atropin-refraktärer symptomatischer Bradykardie

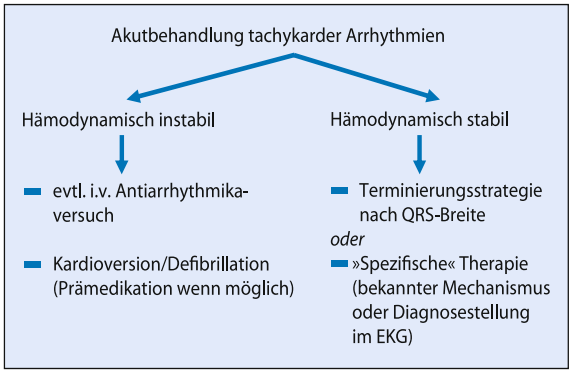


Abb. 8.2. Akutbehandlung tachykarder Arrhythmien

8.2 Notfallbehandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen

Als Tachykardie bezeichnet man Herzfrequenzen >100/min, dabei ist in aller Regel erst ab Frequenzen von **150/min** von einer symptomatisch oder hämodynamisch relevanten Notfallsituation auszugehen. Die Unterscheidung in hämodynamisch stabile oder instabile Tachykardien ist für das Vorgehen in der Akutsituation entscheidend (Abb. 8.2). Bei **hämodynamisch instabilen Tachykardien**, die mit einer Schocksymptomatik, Bewusstseinsstörung oder Stauungslunge einhergehen ist eine rasche Kardioversion bzw. Defibrillation durchzuführen. Hämodynamisch instabile Tachykardien mit schmalem QRS-Komplex, z. B. auf dem Boden von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern reagieren, meist auf niedrige Defibrillationsenergien von 50 oder 100 J. Polymorphe Kammertachykardien oder Kammerflimmern sollten dagegen primär mit mindestens 200–300 J defibrilliert werden. Bei Ineffizienz erfolgen die weiteren Defibrillationen mit maximaler Energie (360 J).

Das nicht-terminierbare Kammerflimmern oder Kammerflattern wird additiv zu den üblichen Reanimationsmaßnahmen mit einer intravenösen Amiodarongabe (150–300 mg i.v.) behandelt (Kudenchuk et al. 1999; Empfehlung ist durch prospektiv randomisierte Daten abgesichert). Wird bei Patienten mit instabiler Hämodynamik und noch erhaltenem Bewusstsein aufgrund der klinischen Symptomatik eine Defibrillation oder Kardioversion erforderlich, sollte eine sedierende (z. B. Midazolam) oder analgetische Prämedikation (z. B. Morphinderivate) erfolgen. Maßnahmen zur Analgosedierung können aber nur dann ergriffen werden, wenn sie rasch zur Verfügung stehen und müssen in ihrer Intensität an den hämodynamischen und respiratorischen Status des Patienten angepasst werden. Bei noch erhaltenem Bewusstsein des Patienten kann der externen Kardioversion ein kurzer Versuch mit der i.v. Gabe eines spezifischen Antiarrhythmikums wie beispielsweise Amiodaron vorgeschaltet werden (Jung u. Lüderitz 1998).

Die Therapie einer **hämodynamisch stabilen Tachykardie** stellt dagegen die Domäne der medikamentösen Behandlung dar. Generell ist bei hämodynamisch stabilen Patienten die Registrierung eines 12-Kanal-EKG durchzuführen. Die aus diesem EKG gewonnene Information führt zu der in Abb. 8.3 dargestellten Tachykardieeinteilung, die die Grundlage für eine meist medikamentöse Differenzialtherapie darstellt.

Wichtig

Als Entscheidungskriterium für einen mutmaßlich supraventrikulären oder aber ventrikulären Tachykardieursprung wird die QRS-Breite genutzt: Bei Tachykardien mit schmalem QRS-Komplex geht man davon aus, dass eine QRS-Breite <120 ms aufgrund der physiologischen antegraden Nutzung des His-Purkinje-Systems entsteht und damit beweisend für einen oberhalb des His-Bündels gelegenen supraventrikulären Ursprung der Tachykardie ist.

Ausnahme von dieser Regel stellen alle Tachykardien dar, bei denen zwar eine supraventrikuläre Tachykardieentstehung bzw. antegrade Nutzung des His-Purkinje-Systems vorliegt, aufgrund eines Faszikelblocks oder aber einer antegraden Leitung via akzessorische Bahn bei WPW-Syndrom ein breiter QRS-Komplex erzeugt wird. Bei Tachykardien mit breitem QRS-Komplex kann man bis auf die genannten Ausnahmen von einer Tachykardieentstehung auf ventrikulärer Ebene ausgehen:

- In der **Akuttherapie des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns** (QRS-Breite <120 ms; unregelmäßiger RR-Abstand) unterscheidet man die Frequenzkontrolle mit AV-nodal leitungsverzögernden Substanzen, wie Verapamil, Digitalisglykosiden oder ß-Blocker von der Kardioversion (Abb. 8.3 und 8.4). Die akute Kardioversion sollte nur dann durchgeführt werden, wenn das Vorhof-

flimmern entweder mit Sicherheit kürzer als 48 h vorlag oder aber eine intraatriale Thrombusbildung mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen wurde. In allen anderen Fällen ist eine Frequenznormalisierung anzustreben, um eine elektive Kardioversion zu planen.

- **»Schmalkomplexige« regelmäßige Tachykardien (QRS<120 ms)** werden primär einem vagalen Manöver (wie Karotismassage oder Valsalva-Pressversuch) unterzogen (AHA/ACC/ESC Guidelines 2003). Bei ausbleibender Terminierung erfolgt die rasche Bolusapplikation von Adenosin (initial 6 mg, bis auf 12 oder 18 mg Bolusgaben steigerbar; Camm u. Garratt 1991). Bei einer Dosis von 12–18 mg Adenosin kann in 90–95% der Fälle eine Terminierung erzielt werden, sofern es sich nicht um Vorhofflimmern oder Vorhofflattern handelt. Alternativ oder bei Ineffizienz des Adenosin kommen Kalziumantagonisten (Verapamil i.v.: unter Blutdruckkontrolle werden langsam 2,5–5 mg i.v. appliziert; mit einer 2. Applikation von 5–10 mg sollten insgesamt 20 mg Verapamil nicht überschritten werden) oder β-Blocker zur Anwendung. Falls trotz dieser Maßnahmen keine Terminierung eingetreten sein sollte, ist bei stabilen hämodynamischen und respiratorischen Verhältnissen der Versuch einer spezifischen Antiarrhythmikagabe angezeigt (z. B. Flecainid i.v., Propafenon i.v., Ajmalin i.v. oder Disopyramid, ◘ Tab. 8.1). Es ist dabei zu beachten, dass die Anwendung von Ajmalin der eigenen klinischen Erfahrung, der Datenlage kleinerer prospektiver Studien und einer in Deutschland üblichen Praxis entspricht und nicht Bestandteil der Empfehlungen des European Resuscitation Council ist, wohl auch deshalb, weil für die USA keine Zulassung für die meisten intravenösen Formulierungen von Klasse-IC-Antiarrhythmika vorliegt. Bei fehlendem Erfolg muss dann unter Analgosedierung auf eine elektrische Kardioversion zurückgegriffen werden.
- Die **breitkomplexige (QRS ≥120ms) Tachykardie** ist entweder ventrikulären Ursprungs (dies trifft für ca. 80% der akut aufgetretenen Tachykardien mit breitem QRS-Komplex zu) oder sie beruht auf einer supraventrikulären Tachykardie mit aberrierender Überleitung. Klinisch selten ist sie Folge von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder atrialer Tachykardie mit akzessorischer Überleitung bei WPW-Syndrom. Unserer Erfahrung nach werden bei der Behandlung der initial hämodynamisch tolerierten Tachykardie mit breiten QRS-Komplexen die meisten Fehler begangen. Eine Überinterpretation des EKG, wie die Annahme eines funktionellen Schenkelblocks bei tatsächlicher Kammertachykardie oder die falsche Formel einer »stabilen Hämodynamik bei geringen Symptomen und breite QRS-Tachykardie = supraventrikuläre Tachykardie mit Schenkelblock« sind hier meist der Ausgangspunkt. Es gilt vielmehr, dass jede Tachykardie mit breiten Komplexen als Kammertachykardie anzusehen ist, bis das Gegenteil bewiesen ist. Darüber hinaus sind anders als die wichtige kardiale Anamnese und das Alter des Patienten die Symptomatik, Tachykardiefrequenz und hämodynamische Tolerabilität nur wenig für die Differenzialdiagnose einer ventrikulären versus supraventrikulären Tachykardie hilfreich. Dennoch kann in Einzelfällen bei stabiler Hämodynamik und dem Verdacht auf eine supraventrikuläre Genese auch bei einer breiten QRS-Tachykardie aus diagnostischen Gründen eine initiale intravenöse Adenosin-Bolusapplikation durchgeführt werden (AHA/ACC/ESC Guidelines 2003).

Das von uns empfohlene Vorgehen bei der hämodynamisch tolerierten regelmäßigen Tachykardie mit breitem QRS-Komplex kann ◘ Abb. 8.3 entnommen werden: Neben Amiodaron i.v. kann der eigenen klinischen Erfahrung nach bei der monomorphen regelmäßigen Kammertachykardie auch Ajmalin i.v. eingesetzt werden (Jung u. Lüderitz 1998; Manz et al. 1992).

Einer der Vorteile der Ajmalin-Gabe bei breitkomplexiger Tachykardie mit nicht näher geklärtem Tachykardiemechanismus ist darin zu sehen, dass durch Ajmalin auch bei supraventrikulären Tachykardien mit Schenkelblock in den meisten Fällen eine Tachykardieterminierung oder zumindest eine deutliche Frequenzsenkung zu erzielen ist. Darüber hinaus stellt Ajmalin eine Alternative bei Vorhofflimmern mit schneller akzessorischer Überleitung bei WPW-Syndrom dar (Chen et al. 1994; Empfehlung durch kleinere aber prospektive randomisierte Studien abgesichert; nicht Bestandteil der u. a. Leitlinien); hier ist zu beachten, dass die i.v. Gabe von Adenosin, Verapamil und Digitalis kontraindiziert ist (u. a. aufgrund einer Beschleunigung der akzessorischen atrioventrikulären Überleitung durch Verkürzung der antegraden Refraktärzeit der akzessorischen Faser bei gleichzeitiger Hemmung der AV-nodalen Leitungskapazität). Sofern ein akutes Infarktgeschehen vorliegt oder aber Anhalt für eine ischämische Tachykardieauslösung besteht, ist neben Amiodaron unserer Erfahrung nach auch die Gabe von Lidocain (100–150 mg i.v.) möglich. Andere spezifische Antiarrhythmika wie Sotalol, Flecainid oder Propafenon spielen in der Akutbehandlung der Kammertachykardie eine nur untergeordnete Rolle, z. B. als Reservesubstanzen im Rahmen der Intensivtherapie.

Im Falle von **polymorphen Kammertachykardien** ist die Erkennung von »Torsade de pointes«-Tachykardien im Rahmen einer kongenitalen oder erworbenen QT-Verlängerung von großer Wichtigkeit (European Resuscitation Guidelines for Resuscitation 2005). Diese Form der polymorphen Kammertachykardie beruht nicht auf einem

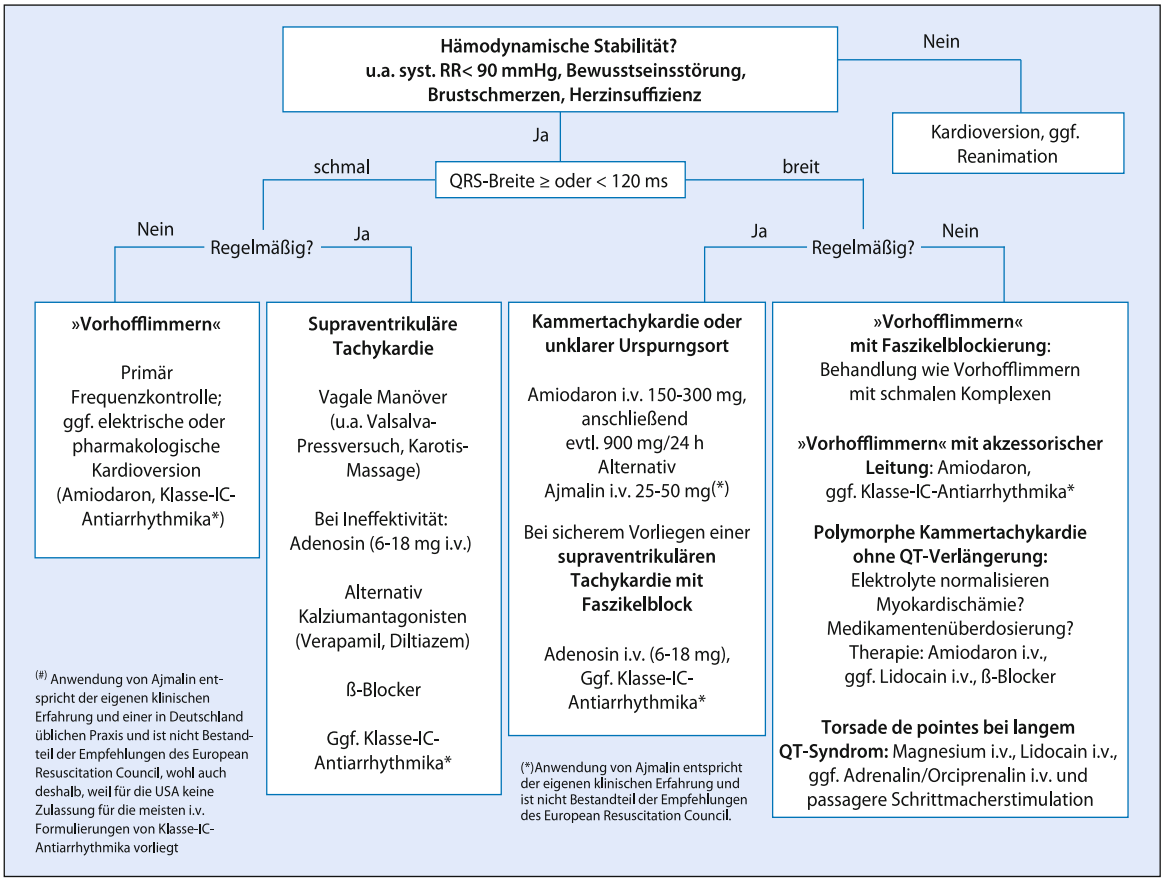


Abb. 8.3. Therapieschema »Tachykardie«

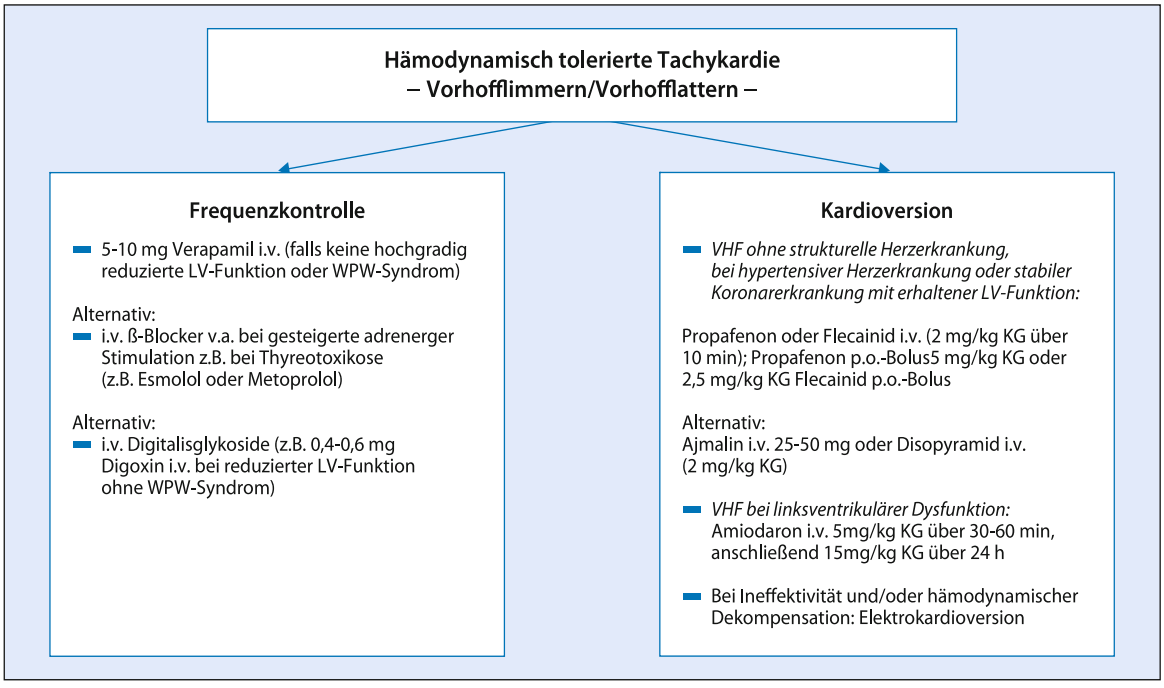


Abb. 8.4. Akuttherapie Vorhofflimmern/Vorhofflattern (I). *VHF* Vorhofflimmern, *WPW-Syndrom* Wolff-Parkinson-White-Syndrom, *LV* linker Ventrikel

stabilen Kreiserregungsphänomen sondern ist Ausdruck multipler fokaler Entladungen, die zum einen zu deutlich wechselnden Frequenzen und dem typischen Bild der »Spitzenumkehrtachykardie« oder »Torsade des pointes« führt. In diesem Falle verbieten sich repolarisationsverlängernde Antiarrhythmika wie z. B. Sotalol oder Ajmalin; die Therapie basiert vielmehr auf einer hochdosierten Magnesiumgabe (1–2 g i.v.) und der Anwendung von β-Blockern oder Katecholaminen, Lidocain und elektrotherapeutischen Maßnahmen (Überstimulation). Bei polymorphen Kammertachykardien, die nicht Folge einer Repolarisationsverlängerung sind sondern z. B. im Rahmen einer ischämischen oder dilatativen Herzerkrankung auftreten, stellt nach dem Ausgleich einer Elektrolytentgleisung und Behandlung einer kardialen Ischämie sowie Fahndung nach einem medikamententoxischen Effekt die intravenöse Gabe von Amiodaron (150–300 mg i.v.) eine effektive Therapieoption dar. Wie auch bei der monomorphen Kammertachykardie ist hier ebenfalls die Gabe von Lidocain i.v. sowie von β-Blockern möglich.

Literatur

AHA/ACC/ESC (2003) Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias – Executive Summary. Circulation 108:1871–1909

Camm AJ, Garratt CJ (1991) Adenosine and supraventricular tachycardia. N Engl J Med 325:1621–1629

Chen X, Borggrefe M, Martinez-Rubio A et al. (1994) Efficacy of ajmaline and propafenone in patients with accessory pathways: a prospective randomised study. J Cardiovasc Pharmacol 24:664–669

European Resuscitation Guidelines for Resuscitation (2005) Resuscitation 67:S1

Hazinski MF, Cummins RO, Field J.M (2000) Handbook of emergency cardiovascular care. American Heart Association

Jung W, Lüderitz B (1998) Empfehlungen für die präklinische Notfallmedizin. Internist 39:142–151

Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK et al. (1999) Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med 341:871–8

Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D (2005) Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie. Indikationen, Systemwahl, Nachsorge. Z Kardiol 94:704–720

Lewalter T, Lüderitz B (2000) Arzneimitteltherapie der Herzrhythmusstörungen. Internist 41:S22–S33

Lüderitz B (1998) Herzrhythmusstörungen, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Manz M, Mletzko R, Jung W et al. (1992) Electrophysiological and hemodynamic effects of lidocaine and ajmaline in the management of sustained ventricular tachycardia. Eur Heart J 13:1123–1128

9 Besondere Therapieprobleme und Therapieindikationen

9.1 Antiarrhythmische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit – 330
T. Lewalter, B. Lüderitz
9.1.1 Physiologische Änderungen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwangerschaft – 330
9.1.2 Herzrhythmusstörungen während einer Schwangerschaft bei Herzgesunden – 330
9.1.3 Herzrhythmusstörungen während einer Schwangerschaft bei Herzkranken – 330
9.1.4 Besonderheiten der Pharmakotherapie während Schwangerschaft – 330
9.1.5 Antiarrhythmika – 331
9.1.6 Antiarrhythmische Differenzialtherapie in der Schwangerschaft – 332
9.1.7 Antiarrhythmische Therapie in der Stillzeit – 334
9.1.8 Schlussfolgerungen – 335
Literatur – 336

9.2 Herzrhythmusstörungen bei Kindern – 337
J. Schrickel, B. Lüderitz
Literatur – 340

9.3 Herzrhythmusstörungen bei Sportlern – 341
T. Lewalter, B. Lüderitz
9.3.1 Bradykardien – 341
9.3.2 Supraventrikuläre Tachykardien – 342
9.3.3 Plötzlicher Herztod beim Athleten – 342
Literatur – 343

9.1 Antiarrhythmische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit

T. Lewalter, B. Lüderitz

9.1.1 Physiologische Änderungen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwangerschaft

Um Entwicklung und Wachstum des Fetus zu ermöglichen, kommt es im Laufe der Schwangerschaft zu verschiedenen physiologischen Änderungen des Herz-Kreislauf-Systems. Die im Einzelfall schwierige Abgrenzung zwischen physiologischen und pathologischen Veränderungen setzt eine gute Kenntnis der physiologischen Umstellung des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwangerschaft voraus (Klein u. Pich 2003). Bereits in der 5. bis 6. Schwangerschaftswoche steigt das **Herz-Minuten-Volumen** (HZV) signifikant an und erreicht in der 32. Schwangerschaftswoche ein Maximum von etwa 7 l/min. Ein weiterer Anstieg bis auf etwa 10–11 l/min ist während der Wehentätigkeit zu erwarten. Parallel zum Anstieg des HZV nimmt die **Herzfrequenz** während der Schwangerschaft kontinuierlich um etwa 10–20/min zu, während der Blutdruck in der Regel konstant bleibt. Bedingt durch die Zunahme des HZV, der Pulsfrequenz und des Blutvolumens (Steigerung des Blutplasmavolumens von etwa 30–40%, Steigerung des Erythrozytenvolumens von etwa 10–15%) kommt es zu einer **Vergrößerung des linken Ventrikels**, während die linksventrikuläre Kontraktilität unverändert bleibt (Facchini et al. 2000).

9.1.2 Herzrhythmusstörungen während einer Schwangerschaft bei Herzgesunden

Über Art und Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen bei Herzgesunden während einer Schwangerschaft liegen nur wenige Berichte vor (Brodsky et al. 1992, Shotan et al. 1997). Es ist oft schwierig zu entscheiden, ob Herzrhythmusstörungen bereits vor einer Schwangerschaft vorlagen und erst während der Schwangerschaft manifest wurden oder durch eine Schwangerschaft hervorgerufen werden (Ferrero et al. 2004, Bravermann et al. 1991, Nakagawa et al. 2004).

Lee und Mitarbeiter (1995) wiesen darauf hin, dass die Erstmanifestation von Tachykardien während einer Schwangerschaft mit einer Häufigkeit von etwa 4% relativ selten ist: Von 107 Patientinnen mit akzessorischen Leitungsbahnen traten bei 7 Frauen (7%) erstmals während einer Schwangerschaft Tachykardien auf; bei Patientinnen mit AV-Knoten-Reentrytachykardien war dieses nur in 1/100 Fällen (1%) beobachtet worden. Demgegenüber wurde bei Frauen mit (bekannten) rezidivierenden Tachykardien in 14 von 63 Fällen (22%) während einer Schwangerschaft eine Aggravierung der Symptomatik gesehen, eine Beobachtung, die auch von anderen Autoren, meist jedoch nur in Einzelfällen, gemacht wurde (Bravermann et al. 1991, Navarro et al. 1993). Ursachen für das häufigere Auftreten von Arrhythmien während einer Schwangerschaft sind unbekannt und bleiben spekulativ (Chow et al. 1998); denkbar sind hämodynamische, hormonelle, emotionelle und Einflüsse des zentralen Nervensystems (Nakagawa et al. 2004, Wilson 1977). Insgesamt ist das Auftreten von bedrohlichen Arrhythmien eher die Ausnahme; die am häufigsten beobachteten supraventrikulären Tachykardien sind in aller Regel gut medikamentös behandelbar (Lewalter 2008).

9.1.3 Herzrhythmusstörungen während einer Schwangerschaft bei Herzkranken

Die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen ist bei Schwangeren mit einer Inzidenz von etwa 1% insgesamt sehr niedrig (Joglar u. Page 1999). Über die Bedeutung einer kardialen Grundkrankheit für den Verlauf einer Schwangerschaft und das Risiko für Mutter und Kind ist bis jetzt nur relativ wenig bekannt (Davies u. Herbert 1995, Joglar u. Page 1999). Wada und Mitarbeiter (1996) berichteten über den Verlauf von 594 schwangeren Patientinnen, die in einem Zeitraum von 11 Jahren (1982–1993) untersucht wurden. Bei allen Frauen lagen kardiale Erkrankungen vor: 227 Schwangere (38%) hatten angeborene Herzfehler mit (8 Fälle [1%]) oder ohne (219 Fälle [37%]) pulmonale Hypertonie, 63 Patientinnen (11%) hatten Klappenfehler und bei 38 Schwangeren (6%) wurde echokardiographisch ein Mitralsegelprolaps nachgewiesen. Eine Myokarditis wurde in 15 Fällen (3%) beobachtet und verschiedenste andere kardiovaskuläre Erkrankungen wurden bei 29 Schwangeren (5%) diagnostiziert. Es ist wichtig zu bemerken, dass bei 222 Patientinnen (37%) Herzrhythmusstörungen beobachtet wurden, und dass Herzrhythmusstörungen bei Schwangeren mit kardialer Grunderkrankung eine nicht unbedeutende Rolle spielen (Wada et al. 1996).

9.1.4 Besonderheiten der Pharmakotherapie während Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft sind einige Besonderheiten der medikamentösen Behandlung zu beachten (Page 1995, Gowda et al. 2003, Wolbrette 2003): Das intravaskuläre Volumen ist während der Schwangerschaft erhöht und erfordert unter Umständen eine Dosisanpassung zum Erreichen einer maximalen therapeutischen Effektivität. Die Plasma-Proteinkonzentration und damit die Plasma-Pro-

teinbindung von Antiarrhythmika kann erniedrigt sein; da die elektrophysiologischen Effekte der Antiarrhythmika vor allem bei ungebundenen Formen vorliegen, kann während der Schwangerschaft eine reduzierte Serum-Proteinkonzentration mit einer höheren Konzentrationen ungebundener Antiarrhythmika zu einer verstärkten antiarrhythmischen Wirkung führen (Chow et al. 1998, Klein u. Pich 2003). Andere beobachtete Besonderheiten der Pharmakotherapie sind eine erhöhte renale Perfusion mit gesteigerter Medikamenten-Clearance sowie Änderungen der gastrointestinalen Absorption oder hepatischen Metabolisierung von Antiarrhythmika (Mitani et al. 1987, Shotan et al. 1997).

9.1.5 Antiarrhythmika

Für die medikamentöse Therapie von Herzrhythmusstörungen stehen Antiarrhythmika der Klassen I–IV nach der Vaughan Williams-Klassifikation zur Verfügung (Vaughan Williams 1984). Diese Medikamente sind seit langem bekannt und für die meisten liegen ausreichende Erfahrungen über den Einsatz während einer Schwangerschaft und deren Auswirkungen auf den Feten vor (Rotmensch et al. 1983). Für die meisten antiarrhythmisch wirksamen Medikamente ist eine Anwendung während der Schwangerschaft möglich, teratotoxische Effekte sind in der Regel nicht bekannt, sieht man einmal von Phenytoin, Amiodaron und Diltiazem ab (◘ Tab. 9.1). Diese Antiarrhythmika sollten in einer Schwangerschaft definitiv nicht verabreicht werden (Danielsson et al. 1997, Magee et al. 1995, Plomp et al. 1992). Obgleich der Einsatz der meisten antiarrhythmisch wirksamen Medikamente in der Regel möglich ist und die Risiken offensichtlich nur gering sind, besteht Übereinstimmung, dass kein Medikament absolut sicher und ohne Gefahren ist, und dass die beste Therapie darin besteht, Medikamente in der Schwangerschaft, wenn irgend möglich, zu vermeiden (Page 1995).

◘ **Tab. 9.1.** Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiko von Antiarrhythmika oder Medikamenten mit antiarrhythmischer Wirkung. (Nach Page 1995)

Medikament	Vaughan-Williams-Klassifikation	FDA-Klassifikation	Plazentagängig	Teratotoxisch	Schwangerschaft	Nebenwirkungen
Chinidin	Ia	C	Ja	Nein	++	Trombopenie, Torsade de pointes
Procainamid	Ia	C	Ja	Nein	++	Nicht bekannt
Disopyramid	Ia	C	Ja	Nein	+	Uteruskontraktion
Lidocain	Ib	C	Ja	Nein	++	Bradykardie, ZNS
Mexiletin	Ib	C	Ja	Nein	+	Bradykardie
Phenytoin	Ib	*	Ja	Ja	–	Retardierung, fetale Missbildungen
Flecainid	Ic	C	Ja	Nein	+	Nicht bekannt
Propafenon	Ic	C	Ja	Nein	++	Nicht bekannt
Propranolol	II	C	Ja	Nein	++	Bradykardie, Wachstumsverzögerung, Apnoe, Hypoglykämie
Metoprolol	II	C	Ja	Nein	++	β-Blocker-Effekte
Sotalol		III	B	Ja	+	β-Blocker-Effekte
Amiodaron	III	D	Ja	Unklar	–	Hypothyreose, Wachstumsverzögerung, vorzeitige Geburt
Verapamil	IV	C	Ja	Nein	+	Bradykardie, AV-Block, Hypotonie
Diltiazem	IV	C	Nein	Unklar	–	Nicht bekannt
Digoxin	–	C	Ja	Nein	++	Niedriges Geburtsgewicht
Adenosin	–	C	Nein	Nein	++	Nicht bekannt

+ = akzeptabel, ++ = empfohlen, – = nicht empfohlen
*Kontraindikation

Wichtig

Ist eine Indikation zur antiarrhythmisch-medikamentösen Behandlung aufgrund von Symptomatik, Hämodynamik oder prognostischer Relevanz gegeben, sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, die zu einem zufrieden stellenden Therapieergebnis führt. Medikamente mit kurzer Halbwertzeit sollten durch das geringere Risiko einer Akkumulation solchen mit längeren Halbwertzeiten vorgezogen werden (Chow et al. 1998).

9.1.6 Antiarrhythmische Differenzialtherapie in der Schwangerschaft

Bradykarde Arrhythmien

Symptomatische Bradykardien sind während einer Schwangerschaft selten (Shotan et al. 1997). In einigen Fällen können Sinusbradykardien oder Sinusknotenstillstände durch Uteruskompression der Vena cava inferior mit unzureichendem venösem Rückfluss bedingt sein (McAnulty et al. 1988). In seltenen Fällen sind aber auch komplette AV-Blockierungen beschrieben worden (Huang et al. 1997, Lau et al. 1990, Ramsewak et al. 1992). Die therapeutischen Möglichkeiten liegen in der temporären oder permanten **Schrittmacherimplantation**, wobei möglichst die Echokardiographie als bildgebendes Verfahren eingesetzt werden sollte (Dalvi et al. 1992). Ab dem 60. Tag einer Schwangerschaft scheinen auch röntgenologische Techniken nur ein sehr geringes Risiko für das Kind zu haben (Page 1995). Die vorliegenden (wenigen) Fallberichte beschrieben problemlose und erfolgreiche Schrittmacheriimplantationen, die für den Verlauf der Schwangerschaft keine nachteiligen Folgen hatten (Huang et al. 1997, Lau et al. 1990, Ramsewak et al. 1992).

Supraventrikuläre Arrhythmien

Supraventrikuläre Extrasystolie. Supraventrikuläre Extrasystolen gehören sicher mit zu den häufigsten Rhythmusstörungen während einer Schwangerschaft (Shotan et al. 1997). Sie sind in der Regel harmlos und ohne prognostische Bedeutung. Patientinnen mit atrialer Extrasystolie sollten daher per se nicht behandelt werden, sondern über die Harmlosigkeit der Rhythmusstörung informiert und aufgeklärt werden. Sollte trotz entsprechender Maßnahmen eine klinisch unakzeptable Symptomatik bestehen bleiben, sind β-Blocker Medikamente der ersten Wahl. **Selektive β_1-Rezeptorenblocker** wie Metoprolol sind besonders geeignet, da sie β_2-typische Effekte wie uterine Relaxation oder periphere Vasodilatation vermeiden (Tab. 9.2). Zudem haben sie möglicherweise geringere Nebenwirkungen (intrauterine Wachstumsverzögerung, fetale Bradykardie, Hypoglykämie) als nicht-selektive β-Blocker und sollten diesen daher vorgezogen werden (Habib u. McCarthy 1977).

Supraventrikuläre Tachykardien. Therapeutische Maßnahmen der ersten Wahl sind bei supraventrikulären Tachykardien (atriale Tachykardien, AV-Knoten-Reentrytachykardien, »Circus movement«-Tachykardien bei akzessorischen Leitungsbahnen) **vagale Manöver**, die leicht durchzuführen sind und durch parasympathische Stimulation zu einer Blockierung oder Leitungsverzögerung im AV-Knoten und so zur Terminierung von den Tachykardien führen, deren Impulsausbreitung den AV-Knoten miteinbezieht (Sermer et al. 2003, Trappe 1996, Wellens u. Conover 1992). Ein klassisches vagales Manöver ist die Karotissinusmassage, die nur nach vorheriger beidseitiger Auskultation der A. carotis und nicht länger als 5 s erfolgen sollte.

Beim Versagen vagaler Manöver hat **Adenosin** das Spektrum der bisher verfügbaren Medikamente nicht nur erweitert, sondern macht das Adenosin aufgrund seiner extrem kurzen Halbwertzeit von wenigen Sekunden zu einem Medikament der ersten Wahl bei supraventrikulären Tachykardien (Trappe 1997). Adenosintriphosphat wird als Bolus verabreicht und sollte initial in Dosen von 9 mg oder 12 mg gegeben werden (Erfolgsrate etwa 90%). Fetotoxische Effekte sind vom Adenosin nicht bekannt (Tab. 9.2). Eine andere Alternative ist, besonders bei AV-Knoten-Reentrytachykardien, die Applikation von **Verapamil** (10 mg i.v. über 3 min, Reduktion der Dosis auf 5 mg bei vorbestender Betablocker-Behandlung oder arterieller Hypotonie [RR_{syst} <100 mmHg]).

Besonders bei Verapamilgabe ist auf eine mütterliche Hypotension zu achten, die zu einer fetalen Hypoperfusion führen kann und unbedingt vermieden werden muss (Chow et al. 1998, Schaefer u. Spielmann 2001a).

Weitere therapeutische Alternativen sind die medikamentöse Intervention mit **Ajmalin** (50–100 mg i.v. über 5 min) oder, falls alle genannten Maßnahmen nicht erfolgreich sind, die elektrische Kardioversion in Kurznarkose; geringe Energiemengen mit 10–50 Joules sind vielfach zur erfolgreichen Tachykardieterminierung ausreichend (Mozo de Rosales et al. 1994, Page 1995). Elektrokardioversionen sind unproblematisch, weil die Reizschwelle beim fetalen Herzen relativ hoch ist und der Fetus außerdem nicht im direkten Spannungsfeld bzw. Stromfluss liegt (Schaefer u. Spielmann 2001a).

Zur **Rezidivprophylaxe** sind vor allem β_1-selektive β-Blocker zu bevorzugen, spezifische Klasse-I- (Flecainid, Propafenon) oder Klasse-III-Antiarrhythmika (Sotalol) sind weitere therapeutische Optionen, die aber nur bei entsprechender klinischer Symptomatik und mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden sollten (Chow et al. 1998, Schaefer u. Spielmann 2001a). In Ausnahmefällen wurden während einer Schwangerschaft bei nicht anderweitig zu beeinflussenden Tachykardien erfolgreich Katheterablationen durchgeführt (Dominguez et al.1999, Gras et al. 1992, Pagdad et al. 2004).

Tab. 9.2. Therapiestrategien bei supraventrikulären Arrhythmien während Schwangerschaft und Stillzeit

Art der Arrhythmie	Schwangerschaft	Stillzeit
Instabile supraventrikuläre Arrhythmie	Elektrokardioversion (50–100 J)	Elektrokardioversion (200–360 J)
Stabile supraventrikuläre Arrhythmie		
SVES	Metoprolol	Metoprolol
AT, AVNRT, CMT	Adenosin Verapamil	Adenosin Verapamil
Vorhofflimmern-Terminierung	Elektrokardioversion (50–100 J)	Elektrokardioversion (200–360 J)
Frequenzverlangsamung	Digoxin, Metoprolol Verapamil	Digoxin, Metoprolol Verapamil
Vorfhofflattern	Elektrokardioversion (50–100 J)	Elektrokardioversion (200–360 J)

AT atriale Tachykardie, *AVNRT* AV-Knoten-Reentrytachykardie, *CMT*=»Circus-movement«-Tachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn, *SVES* supraventrikuläre Extrasystolie

Tab. 9.3. Therapiestrategien bei ventrikulären Arrhythmien während Schwangerschaft und Stillzeit

Art der Arrhythmie	Schwangerschaft	Stillzeit
Instabile ventrikuläre Arrhythmie	Elektrokardioversion (50–100 J)	Elektrokardioversion (200–360 J)
Stabile ventrikuläre Arrhythmie		
VES	Metoprolol Flecainid, Propafenon	Metoprolol Flecainid, Mexiletin
VT	Ajmalin, Lidocain	Lidocain
Kammerflimmerterminierung	Elektrokardioversion (50–100 J)	Elektrokardioversion (200–360 J)

VES ventrikuläre Extrasystolen, VT ventrikuläre Tachykardien

Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Von entscheidender Bedeutung der therapeutischen Option bei Vorhofflimmern ist die hämodynamische Situation: Bei instabiler Hämodynamik sollte unverzüglich eine elektrische Kardioversion mit 50–100 Joule in Kurznarkose durchgeführt werden (Walsh et al. 1988). Bei stabiler Hämodynamik ist auch eine medikamentöse Konversion möglich, wobei aufgrund der langjährigen Erfahrung, besonders in den USA, Chinidin (Tab. 9.2), Klasse-IA-, Klasse-IC-Antiarrhythmika und Sotalol zur Kardioversion prinzipiell geeignet sind (Chow et al. 1998). Therapeutische Alternative zur Kardioversion ist, besonders bei Vorhofflimmern und Wolff-Parkinson-White-Syndrom, das Ajmalin (Mozo de Rosales et al. 1994). Zur Frequenzkontrolle bei persistierendem Vorhofflimmern kommen Digoxin und Metoprolol in Frage (Chow et al. 1998); ist unter diesen Medikamenten allein oder in Kombination keine zufriedenstellende Frequenzkontrolle zu erreichen, sollte Verapamil hinzugefügt werden.

Ventrikuläre Arrhythmien

Ventrikuläre Extrasystolie. Das Vorkommen ventrikulärer Extrasystolen ist während einer Schwangerschaft nicht ungewöhnlich, in der Regel, besonders bei Herzgesunden, harmlos, ohne prognostische Relevanz und nicht therapiebedürftig (Chow et al. 1998, Schaefer u. Spielmann 2001a). Sollte aufgrund der klinischen Symptomatik, trotz Aufklärung über die Harmlosigkeit der Extrasystolen, eine Indikation zur Behandlung gegeben sein, kommen vor allem β_1-selektive β-Blocker vom Typ des **Metoprolol** in Frage (Tab. 9.3). Spezifische Antiarrhythmika der Klasse-I- oder der Klasse-III- (Sotalol) sollten aufgrund bekannter Nebenwirkungen und möglicher proarrhythmischer Effekte nicht oder nur mit größter Zurückhaltung eingesetzt werden (Chow et al. 1998, Hohnloser et al. 1988, Shotan et al. 1997).

Ventrikuläre Tachykardien. Obgleich anhaltende ventrikuläre Tachykardien (Dauer >30 s) bei Schwangeren selten sind, liegen Berichte über morphologische, elektrophysio-

logische und therapeutische Details vor; Kammertachykardien sind bei herzgesunden Schwangeren vor allem im rechtsventrikulären Ausflusstrakt lokalisiert (Rahilly et al. 1982). Auch ventrikuläre Tachykardien aus dem linken Ventrikel (idiopathische linksventrikuläre Tachykardien), die hämodynamisch meist gut toleriert werden, sind bei Schwangeren bekannt (Page et al. 1993). Ventrikuläre Tachykardien können auch bei herzkranken Schwangeren beobachtet werden und gehen vielfach mit einer schlechteren Prognose einher als bei Herzgesunden (Chow et al. 1998). Bei ventrikulären Tachykardien und hämodynamischer Instabilität ist die sofortige **elektrische Kardioversion** mit 50–100 Joules durchzuführen (Finlay u. Edmunds 1979, Page 1995). Auch die Anwendung höherer Energiemengen (100–360 Joules) ist zur Tachykardieterminierung möglich und nach vorliegenden Berichten für Mutter und Kind ohne Risiko (Tab. 9.4).

Bei stabiler Hämodynamik sollte eine Tachykardieterminierung initial mit **Ajmalin** oder **Lidocain** versucht werden, wobei für Patientinnen mit akuter myokardialer Ischämie auch Lidocain eine therapeutische Möglichkeit darstellt (Chow et al. 1998). Vereinzelt liegen auch Fallberichte über erfolgreiche Behandlungen mit Magnesium vor, das allerdings auch zu mütterlicher Hypothermie und fetaler Bradykardie führen kann (Cardosi u. Chez 1998, Varon et al. 1992). In seltenen Fällen hat auch Verapamil bei rechts- und/oder linksventrikulären Tachykardien einen Stellenwert (Cleary-Goldmann et al. 2003). Für die **Langzeittherapie** kommen als Rezidivprophylaxe idiopathischer linksventrikulärer oder rechtsventrikulärer Ausflussbahntachykardien vor allem β_1-selektive β-Blocker in Betracht (Chow et al. 1998, Schaefer u. Spielmann 2001a). Sind diese Maßnahmen erfolglos, sollten Sotalol oder Klasse-IC-Antiarrhythmika in Erwägung gezogen werden. Amiodaron ist aufgrund möglicher teratotoxischer Wirkung nicht zu empfehlen. Bei medikamentös therapierefraktären Kammertachykardien ist vielmehr die Implantation eines automatischen Defibrillators als therapeutische Alternative zu diskutieren (Joglar u. Page 1999, Natale et al. 1997, Trappe et al. 1994).

Kammerflattern und Kammerflimmern. Lebensgefährliche ventrikuläre Rhythmusstörungen können durch Kammerflattern, Kammerflimmern oder Torsade de pointes-Tachykardien bei langem QT-Syndrom oder Brugada-Syndrom auch im Rahmen einer Schwangerschaft auftreten (Chow et al. 1998, Isaacs et al. 1993, Trappe u. Schuster 2000). Es ist selbstverständlich, dass die Akuttherapie solcher Rhythmusstörungen nur in der sofortigen **elektrischen Kardioversion/Defibrillation** mit oder ohne Reanimation liegen kann (Tab. 9.3).

Für die **Langzeittherapie** von Patienten ist nach erfolgreicher Reanimation wegen tachykarder ventrikulärer Arrhythmien auch für Schwangere die Implantation eines automatischen Defibrillators als die therapeutische Option anzusehen (Isaacs et al. 1993, Natale et al. 1997, Piper et al. 1992). Natale und Mitarbeiter (1997) stellten 1997 die Befunde einer multizentrischen Studie von 44 Patientinnen vor, bei denen wegen Kammerflimmern und/oder Kammertachykardien ein automatischer Defibrillator entweder abdominell (42 Frauen [96%]) oder transvenös (2 Frauen [4%]) implantiert wurde. Implantation und Verlauf waren bei 36 Patientinnen (82%) problemlos, während bei 8 Patientinnen (18%) verschiedenste Komplikationen beobachtet wurden. Während des Schwangerschaftsverlaufs wurden bei 11 Frauen (25%) Entladungen des ICD-Systems beobachtet (1–11 Schocks [im Mittel 0,66±1,9 Schocks]), während bei 33 Schwangeren (75%) keine Arrhythmien mit ICD-Intervention beobachtet wurden. Bei 39 Patientinnen (89%) wurden gesunde Kinder geboren, 1 Kind (2%) wurde totgeboren, 2 Kinder (4%) waren zu klein, bei 1 Kind (2%) kam es zu einer Hypoglykämie und bei 1 Patientin (2%) wurde die Schwangerschaft (nicht durch ICD bedingt) unterbrochen.

Wichtig

Die Kinder der Patientinnen mit ICD-Entladungen während der Schwangerschaft zeigten keinerlei Auffälligkeiten, so dass sowohl die ventrikulären Tachyarrhythmien als auch die ICD-Schocks offensichtlich keine nennenswerten Effekte auf das fetale Gedeihen haben (Natale et al. 1997).

9.1.7 Antiarrhythmische Therapie in der Stillzeit

Allgemeine Überlegungen

Die Vorzüge des Stillens sind allgemein bekannt und vielfach nachgewiesen worden (Lawrence u. Lawrence 1999). In der Muttermilch sind Eiweiße, Fette, Kohlenhydrate, Elektrolyte und Vitamine dem Säuglingsbedarf optimal angepasst. Zusammen mit Laktoferrin und anderen Stoffen wirken Immunglobuline wie das sekretorische IgA wachstumshemmend auf verschiedene intestinale Krankheitserreger und auch Atemwegsinfektionen sind bei gestillten Säuglingen seltener als bei Babys, die Flaschennahrung erhielten. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die den positiven Effekt gegenüber konventioneller Flaschennahrung zur Vermeidung/Reduktion von Erkrankungen eindrucksvoll belegt haben (Bowsmann-Finkelstein u. Finkelstein 1985, Saarinen et al. 1997). Arzneimittelverordnungen in der Stillzeit führen jedoch aufgrund mangelnder Informationen der Mutter häufig zu Irritationen und infolgedessen zum Nichtbefolgen von Arzneiverordnungen. Es ist unbestritten, dass jede Therapie auch in der Stillzeit eine besonders intensive

ärztliche Betreuung notwendig macht. Wenn in der Stillzeit eine Arzneimitteltherapie der Mutter indiziert ist, sind die Vor- und Nachteile für den Säugling genau abzuwägen, in einzelnen Fällen ist eine Stillpause oder ein Abstillen notwendig. Die meisten Medikamente erreichen in der Muttermilch nur Konzentrationen, die für den Säugling weit unter dem therapeutischen Bereich liegen.

Adenosin

Die Bedeutung von Adenosin in Schwangerschaft und Stillzeit ist gut belegt und aufgrund der kurzen Halbwertzeit und der nur kurzfristigen Anwendung kann es in der Stillzeit als unbedenklich eingestuft werden (Tab. 9.2). Adenosin ist das Medikament der Wahl zur Akuttherapie supraventrikulärer Tachykardien (Schaefer u. Spielmann 2001b, Trappe 1997).

β-Rezeptorenblocker

Hypotonie und Hypoglykämie werden zwar immer wieder im Zusammenhang mit der Aufnahme von β-Rezeptorenblockern über die Muttermilch genannt, im Gegensatz zur präpartalen Exposition ist ein solcher Effekt während der Stillzeit jedoch eher unwahrscheinlich (Schaefer u. Spielmann 2001b). Von den β-Rezeptorenblockern können in der Stillzeit Labetalol, Metoprolol, Oxprenolol, Propranolol, Timolol und Nadolol verabreicht werden, während Sotalol, Atenolol, Acebutolol und Mepindolol als kritisch angesehen werden müssen, da diese β-Rezeptorenblocker durch niedrige Eiweißbindung und überwiegend renale Ausscheidung durch erheblichen Transfer zum Kind eine Anreicherung beim Säugling möglich machen (Tab. 9.2). Bradykardie, Hypotonie und Tachypnoe wurden im Zusammenhang mit Acebutolol gesehen, bei Atenolol wurden Bradykardie, Zyanose und Hypotonie beobachtet (Schaefer u. Spielmann 2001b).

Antiarrhythmika der Klasse I

Unter den Antiarrhythmika der Klasse I nach Vaughan Williams bestehen gegenüber Chinidin nach Empfehlungen der American Academy of Pediatrics keine Bedenken (etwa zur Behandlung ausgeprägter supraventrikulärer Extrasystolien). Fallberichte über Symptome bei gestillten Kindern liegen nicht vor (American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs 1994). In Deutschland wird Chinidin, wenn überhaupt, im Gegensatz zu den USA sehr zurückhaltend eingesetzt. Von Disopyramid können offenbar bis zu 15% der mütterlichen Dosis vom Säugling aufgenommen werden, so dass dieses Medikament nicht verabreicht werden sollte (Schaefer u. Spielmann 2001b). Von den weit verbreiteten Klasse-IC-Antiarrhythmika ist nach Empfehlungen der amerikanischen Academy of Pediatrics **Flecainid** zu favorisieren, da der Säugling durch die Muttermilch nur einen sehr geringen Teil dieses Medikamentes aufnehmen würde (American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs 1994). Auch **Mexiletin** ist ein akzeptables Antiarrhythmikum in der Stillzeit, das auch bei Langzeittherapie der Mutter beim Säugling im Serum nicht nachweisbar war (Schaefer u. Spielmann 2001b). Andere Antiarrhythmika wie Ajmalin, Ibutilide und Propafenon sind hinsichtlich von Nebenwirkungen während der Stillzeit unzureichend untersucht, so dass diese Medikamente vermieden werden sollten.

Antiarrhythmika der Klasse III

Von den Vertretern der Klasse-III-Antiarrhythmika, besitzt das **Amiodaron** eine bekanntermaßen lange Halbwertzeit (Trappe 2001). Aufgrund dieses Phänomens und des hohen Jodanteils von etwa 40% ist Amiodaron in der Stillzeit kontraindiziert (Schaefer u. Spielmann 2001b). Auch Sotalol, das neben den antiarrhythmischen Eigenschaften auch über β-blockierende Wirkungen verfügt, sollte aufgrund seiner bekannten Nebenwirkungen zurückhaltend eingesetzt werden. Wenn unbedingt eine antiarrhythmische Behandlung mit einem Klasse III Antiarrhythmikum, z. B. bei redivierenden ventrikulären Tachykardien, erfolgen soll, ist in jedem Fall Sotalol dem Amiodaron vorzuziehen (Schaefer u. Spielmann 2001b).

Antiarrhythmika der Klasse IV

Kalziumkanalantagonisten vom Typ des Verapamil bzw. Diltiazem sind in der Stillzeit gut verträglich und unerwünschte Wirkungen sind nicht beschrieben worden (Schaefer u. Spielmann 2001b). Unter Dauerbehandlung mit Verapamil wie auch mit Diltiazem wurden nur sehr geringe Dosen dieser Medikamente über die Muttermilch vom Säugling aufgenommen (etwa 1%), so dass die Gabe der Klasse-IV-Antiarrhythmika während der Stillzeit unbedenklich ist.

9.1.8 Schlussfolgerungen

Supraventrikuläre und/oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sind während einer Schwangerschaft nicht selten. Sie erfordern eine genaue Abklärung der vorliegenden Arrhythmieformen und besonders eine Beurteilung der kardialen Funktion. Obgleich sicherlich die meisten Rhythmusstörungen harmlos und für den Verlauf der Schwangerschaft unbedeutend sind, können Herzrhythmusstörungen auch schwerwiegend sein und zum Tod von Mutter und Fetus führen. Es ist daher unumgänglich, dass vor der Entscheidung einer antiarrhythmisch medikamentösen Behandlung oder einer nicht pharmakologischen therapeutischen Intervention eine enge Kooperation zwischen Gynäkologen und Kardiologen stattfinden sollte, um geeignete Maßnahmen zu diskutieren, die mit einem mög-

lichst geringen Risiko für Schwangere und Fetus einhergehen.

Die vorliegenden Studienergebnisse und bisher publizierten Resulte der Behandlung Schwangerer mit Rhythmusstörungen zeigen, dass trotz notwendiger Besonderheiten im therapeutischen Verhalten alle bekannten supraventrikulären und/oder ventrikulären Arrhythmien adäquat behandelt werden können, und dass bei sorgfältiger Beachtung von bekannten Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen der zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen auch komplizierte Schwangerschaften erfolgreich beendet werden können. In der Stillzeit ist bei Anwendung antiarrhythmischer Substanzen neben der Indikation zur Behandlung ein Übertritt eines Medikaments auf den Säugling zu bedenken. Nur in wenigen Fällen ist aufgrund von medikamentösen Interaktionen eine Stillpause oder ein Abstillen notwendig. Allerdings sind engmaschige klinische Kontrollen von Mutter und Säugling angezeigt.

Literatur

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs (1994) The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. Pediatrics 93:137–150

Boesmann-Finkelstein M, Finkelstein RA (1985) Antimicrobial effects of human milk inhibitory activity on enteric pathogens. FEMS microbiology letters 27:167–174

Bravermann AC, Bromley BS, Rutherford JD (1991) New onset ventricular tachycardia during pregnancy. Int J Cardiol 33:409–412

Brodsky M, Doria R, Allen B et al. (1992) New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. Am Heart J 123:933–941

Cardosi RJ, Chez RA (1998) Magnesium sulfate, maternal hypothermia, and fetal bradycardia with loss of heart rate variability. Obstet Gynecol 92:691–693

Chow T, Galvin J, McGowern B (1998) Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. Am J Cardiol 82:581–621

Cleary-Goldmann J, Salva CR, Infeld JI et al. (2003) Verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 14:132–135

Dalvi BV, Chaudhuri A, Kulkarni HL et al. (1992) Therapeutic guidelines for congenital heart block presenting in pregnancy. Obstet Gynecol 79:802–804

Danielsson BR, Azarbayjani F, Skold AC et al. (1997) Initiation of phenytoin teratogenesis: pharmacologically induced embryonic bradycardia and arrhythmia resulting in hypoxia and possible free radical damage at reoxygenation. Teratology 56:271–281

Davies GAL, Herbert WNP (1995) Cardiac disease in pregnancy. Cardiol Rev 35:262–272

Dominguez A, Iturralde P, Hermosillo AG et al. (1999) Successful radiofrequency ablation of an accessory pathway during pregnancy. Pacing Clin Electrophysiol 22:131–134

Facchini M, Bauersfeld U, Fasnacht M et al. (2000) Mütterliche Herzrhythmusstörungen während der Schwangerschaft. Schweiz Med Wochenschr 130:1962–1969

Ferrero S, Colombo BM, Ragni N (2004) Maternal arrhythmias during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 269:244–253

Finlay AY, Edmunds V (1979) DC cardioversion in pregnancy. Br J Clin Pract 33:88–94

Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ et al. (2003) Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. Int J Cardiol 88:129–133

Gras D, Mabo P, Kermarrec A et al. (1992) Radiofrequency ablation of atrioventricular conduction during the 5th month of pregnancy. Arch Mal Coeur Vaiss 85:1873–1877

Habib A, McCarthy JS (1977) Effects on the neonate of propranolol admininstered during pregnancy. J Pediatr 91:808–811

Hohnloser SH, Meinertz T, Zehender M et al. (1988) Auslösung und Verstärkung von Herzrhythmusstörungen durch Antiarrhythmika. Internist 29:338–344

Huang H, Lin Q, Zhang L (1997) Clinical observation of cardiac pacemaker in pregnant women. Chuang Hua Fu Chan Ko Tsa Chih 32:345–346

Isaacs JD, Mulholland DH, Hess LW et al. (1993) Pregnancy in a woman with an automatic implantable cardioverter defibrillator: a case report. J Reprod Med 36:487–488

Joglar JA, Page RL (1999) Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. Drug Saf 20:85–94

Klein HH, Pich S (2003) Physiologische Änderungen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwangerschaft. Herz 28:173–174

Lau CP, Lee CP, Wong CK et al. (1990) Rate responsive pacing with a minute ventilation sensing pacemaker during pregnancy and delivery. Pacing Clin Electrophysiol 13:158–163

Lawrence R, Lawrence M (1999) Breastfeeding: a guide for the medical profession, 5th ed. Mosby, St. Louis

Lee SH, Chen SA, Wu TJ et al. (1995) Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. Am J Cardiol 76:675–678

Lenz W (1961) Kindliche Fehlbildungen nach Medikament während der Gravidität? Dtsch Med WSchr 86:2555–2556

Li SR, Nguyen C, Joglar JA et al. (2008) Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. Clin Cardiol 31:538–541

Magee LA, Downar E, Sermer M et al. (1995) Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. Am J Obstet Gynecol 172:1307–1311

McAnulty JH, Morton MJ, Ueland K (1988) The heart and pregnancy. Curr Probl Cardiol 13:589–665

McBride WG (1961) Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 28:1358–1364

Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ et al. (1987) The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. Clin Pharmacokinet 12:253–291

Mozo de Rosales F, Moreno J, Bodegas A et al. (1994) Conversion of atrial fibrillation with ajmaline in a pregnant woman with Wolff-Parkinson-White syndrome. Eur J Obstet Gynecol 56:63–66

Nakagawa M, Katou S, Ichinose M et al. (2004) Characteristics of new-onset ventricular arrhythmias in pregnancy. J Electrocardiol 37: 47–53

Natale A, Davidson T, Geiger MJ et al. (1997) Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy. A safe combination? Circulation 96:2808–2812

Navarro V, Nathan PE, Rosero H et al. (1993) Accelerated idioventricular rhythm in pregnancy: a case report. Angiology 44:506–508

Pagdad SV, Barmade AB, Toal SC et al. (2004) »Rescue« radiofrequency ablation for atrial tachycardia presenting as cardiomyopathy in pregnancy. Indian Heart J 56:245–247

Page RL (1995) Treatment of arrhythmias during pregnancy. Am Heart J 130:871–876

Page RL, Shenasa H, Evans J et al. (1993) Radiofrequency catheter ablation of idiopathic recurrent ventricular tachycardia with a right

bundle branch block, left axis pattern. Pace Clin Electrophysiol 16:327–336
Piper JM, Berkus M, Ridgway LE (1992) Pregnancy complicated by chronic cardiomyopathy and an automatic implantable cardioverter defibrillator. Am J Obstet Gynecol 167:506–507
Plomp TA, Vulsma T, de Vijlder JJ (1992) Use of amiodarone during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 43:201–207
Rahilly GT, Prystowsky EN, Zipes DP et al. (1982) Clinical and electrophysiologic findings in patients with repetitive monomorphic ventricular tachycardia and otherwise normal electrocardiogram. Am J Cardiol 50:459–468
Ramsewak S, Persad P, Perkins S et al. (1992) Twin pregnancy in a patient with complete heart block. A case report. Clin Exp Obstet Gynecol 19:166–167
Rotmensch HH, Elkayam U, Frishman W (1983) Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. Ann Intern Med 98:487–497
Saarinen UM, Patwari AK, Satyanarayana L (1997) Relactation: an effective intervention to promote exclusive breastfeeding. J Trop Pediatrics 43:213–216
Schaefer C, Spielmann H (2001) Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. Urban & Fischer, München Jena, S 2–26
Schaefer C, Spielmann H (2001) Spezielle Arzneimitteltherapie in der Stillzeit. In: Schaefer C, Spielmann (Hrsg.) Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. Urban & Fischer, München Jena, S 440–599
Schardein JL (2000) Chemically induced birth defects, 4th ed. Marcel Dekker, New York
Sermer M, Colman J, Siu S (2003) Pregnancy complicated by heart disease: a review of Canadian experience. J Obstet Gynaecol 23:540–544
Shotan A, Ostrzega E, Mehra A et al. (1997) Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. Am J Cardiol 79:1061–1064
Task Force Members, Oakley C, Child A, Iung B et al. (2003) Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 24:761–781
Trappe HJ, Pfitzner P, Fieguth HG et al. (1994) Nonpharmacological therapy of ventricular tachyarrhythmias: observations in 554 patients. Pace 17:2172–2177
Trappe HJ (1996) Therapie von Herzrhythmusstörungen ohne Antiarrhythmika. Möglichkeiten und Indikationen. In: Gerok W, Hartmann F, Pfreundschuh M, Philipp T, Schuster HP, Sybrecht GW (Hrsg.) Klinik der Gegenwart. Urban & Schwarzenberg, München, S 14:1–25
Trappe HJ (1997) Akuttherapie supraventrikulärer Tachykardien: Adenosin oder Ajmalin ? Intensivmed 34:452–461
Trappe HJ, Schuster HP (2000) Brugada-Syndrom. Definition, Diagnostik, Therapie, Prognose. Intensivmed 37:680–687
Trappe HJ (2001) Amiodaron. Intensivmed 38:169–178
Varon ME, Sherer DM, Abramowicz JS et al. (1992) Maternal ventricular tachycardia associated with hypomagnesemia. Am J Obstet Gynecol 167:1352–1355
Vaughan Williams EM (1984) A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 24:129–147
Wada H, Chiba Y, Murakami M et al. (1996) Analysis of maternal and fetal risk in 594 pregnancies with heart disease. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 48:255–262
Walsh KA, Erzi MD, Denes P (1988) Emergency treatment of tachyarrhythmias. Med Clin North Am 70:791–811
Warkany J, Nelson RC (1940) Appearance of skeletal abnormalities in the offspring of rats retarded on a deficient diet. Science 92:383–384
Wellens HJJ, Conover MB (1992) The ECG in emergency decision making. Saunders, Philadelphia New York
Widerhorn J, Widerhorn ALM, Rahimtoola SH et al. (1992) WPW syndrome during pregnancy: increased incidence of supraventricular arrhythmias. Am Heart J 123:796–798
Wilson JD (1977) Embryotoxicity of drugs to man. In: Wilson JD, Frazer FC (eds) Handbook of teratology. Plenum Press, New York, pp 309–355
Wolbrette D (2003) Treatment of arrhythmias during pregnancy. Curr Womens Health Rep 3:135–139

9.2 Herzrhythmusstörungen bei Kindern

J. Schrickel, B. Lüderitz

Die Behandlung von Herzrhythmusstörungen im Kindesalter ist mit einer Reihe von Besonderheiten verbunden. Zu Detailfragen sei auf das einschlägige Schrifttum verwiesen. Auf einige grundlegende Aspekte der pädiatrischen Arrhythmiebehandlung soll jedoch im Folgenden hingewiesen werden.

Kardiale Arrhythmien im Kindesalter sind keine Seltenheit. Meistens sind die Rhythmusstörungen jedoch harmlos und bedürfen keiner differenten Therapie. Ebenso wie in der Erwachsenenkardiologie sollte wegen der bekannten und z. T. nicht bekannten potenten Nebenwirkungen den bewährten und gut untersuchten Medikamenten der Vorzug gegenüber Wirkstoffen mit weniger klinischer Erfahrung gegeben werden. Eine entscheidende Rolle spielt im Kindesalter naturgemäß die **alters- bzw. gewichtsbezogene Dosierung** (◘ Tab. 9.4). Die Elektrotherapie mit permanenten Herzschrittmachern hat auch in der Pädiatrie erhebliche Fortschritte gemacht und ist heute weit weniger komplikationsbelastet als in früherer Zeit.

Intrauterine Rhythmusstörungen. Der Normalwert für die fetale Herzfrequenz liegt bei 120–160/min. Eine Frequenz unter 100/min wird als Bradykardie angesehen, eine Schlagfolge über 180/min wird als Tachykardie bezeichnet. Intrauterine Arrhythmien werden häufiger in höherem Gestationsalter beobachtet. Überwiegend finden sich supraventrikuläre Heterotopien; ventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Tachykardien sowie AV-Blockierungen sind seltener. Bestimmte angeborene Herzfehler prädisponieren zu intrauterinen Rhythmusstörungen: angeborene korrigierte (L-)Transposition der großen Arterien, Ebstein-Anomalie, Fibroelastosis endocardica, Pulmonalatresie und die verschiedenen Typen des univentrikulären Herzens. Eine Therapie in utero ist durch Verabreichung der entsprechenden Medikamente an die Mutter möglich. Ein Teil der intrauterinen Arrhythmien sistiert bereits während der Geburt oder kurz danach. Die Indikation zur Sectio aus rhythmologischer Indikation ist sehr selten (Lindinger 1982).

Tab. 9.4. Antiarrhythmika in der Pädiatrie – Indikation, Dosierung. (Nach Apitz 2002)

Medikament	Indikation	Akuttherapie (Dosis/kg KG i. v.)	Prophylaxe (Dosis/kg KG/d p. o.)
Atropin (Atropinum sulfuricum)	Bradykardie	0,01 mg	–
Adenosin (Adrekar)	Supraventrikuläre Tachyarrhythmien	0,05–0,5 mg; Dauerinfusion: 0,05 µg/kg KG/min	–
Digoxin (β-Acetyldigoxin-Novodigal)	Vorhofflimmern/-flattern; supraventrikuläre Tachyarrhythmien	0,025–0,03 mg (Neugeborene) 1,0 mg/m^2 KOF (ältere Kinder)	20–25% der Akutdosis
Lidocain (Xylocain)	Ventrikuläre Extrasystolie, ventrikuläre Tachyarrhythmie	1 mg (Bolus); Dauerinfusion: 20-50 µg/kg KG/min	–
Mexiletin (Mexitil)	Ventrikuläre Extrasystolie, ventrikuläre Tachyarrhythmie	3 mg Bolus; Dauerinfusion: 15 µg/kg KG/min	8–16 mg
Propafenon (Rytmonorm)	Supraventrikuläre, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachykardie	0,5–2 mg Bolus; Dauerinfusion: 4–16 µg/kg kG/min	10–25 mg (200-600 mg/m^2)
Flecainid (Tambocor)	Supraventrikuläre, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachykardie	1–2 mg Bolus; Dauerinfusion: 3 µg/kg kG/min	3–6 mg (100–250 mg/m^2)
Propranolol (Dociton)	Supraventrikuläre, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachyarrhythmie; Vorhofflimmern, QT-Syndrom	0,01–0,1 mg Bolus; Dauerinfusion: 20 µg/kg kG/min	1–5 mg
Nadolol (Corgard)	Supraventrikuläre, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachyarrhythmie	–	0,5–2,5 mg
Atenolol (Tenormin)	Supraventrikuläre, ventrikuläre Extrasystolie, supraventrikuläre Tachyarrhythmie	–	1–2 mg
Sotalol Sotalex)	Supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien	1,5 mg Bolus; Dauerinfusion: 3 µg/kg KG/min	1–8 mg
Amiodaron (Cordarex)	Supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien	5 mg über 20–60 min; maximal 15 mg/d; Dauerinfusion: 6–12 µg/kg KG/min	2,5–20 mg (125–250–500 mg/m^2)

Definitionen. Zur Beurteilung der Schlagfolge im Kindesalter ist die Normalfrequenz der einzelnen Altersstufen zu berücksichtigen (Tab. 9.5; Gutheil u. Singer 1982). Allgemein wird von einer **Sinustachykardie** gesprochen, wenn die Herzfrequenz zwischen 140 und 200/min und bei einem Säugling mehr als 200 Schläge/min beträgt. Eine **Sinusbradykardie** liegt vor, wenn die Herzfrequenz bei einem Säugling unter 100/min, bei einem älteren Kind unter 80/min und bei einem Jugendlichen unter 60/min liegt. Für das Vorliegen einer **Sinustachykardie** ist das Überschreiten der Maximalwerte der Altersstufen um mindestens 20%, für eine **Sinusbradykardie** das Unterschreiten des unteren Altersnormalwerts um mindestens 20% zu fordern (Tab. 9.5).

Extrasystolie. Extrasystolen sind die häufigste Herzrhythmusstörung im Kindesalter. Vereinzelt auftretende **supraventrikuläre Extrasystolen** sind meist harmlos. Bei 20% herzgesunder Kinder konnten im Langzeit-EKG supraventrikuläre Extrasystolen nachgewiesen werden (Gutheil u. Singer 1982). Die Extrasystolen treten oft nur bei vegetativer Stimulation, Lagewechsel oder körperlicher Belastung auf. Die Häufigkeit **ventrikulärer Extrasystolen** bei herzgesunden Kindern wird mit 0,8–2,2% angegeben (Gutheil u. Singer 1982). Meist liegt der Extrasystolie ein Ungleichgewicht des vegetativen Nervensystems zugrunde. Gelegentlich kommen auch infektiös-toxische Ursachen (Myokarditis, Infektionskrankheiten), Kardiomyopathien, evtl. Mitralklappenprolapssyndrom (häufiger als beim Erwachsenen) oder angeborene Herzfehler ätiologisch in Betracht. Eine Langzeitstudie bei herzgesunden Kindern mit ventrikulärer Extrasystolie ergab, dass uniforme und unter Belastung verschwindende oder seltener werdende Extrasystolen keiner Behandlung bedürfen, auch wenn sie häufig auftreten und über Jahre beobachtet werden (Lang et al. 1986).

Tab. 9.5. Normalwerte für Herzfrequenz (Schläge/min) in den einzelnen Lebensaltersstufen. (Nach Gutheil u. Singer 1982)

Lebensalter		Minimum	Maximum	Mittel
Säuglingsalter	*Frühgeborene*			
Geburtsgewicht	1500–2500 g			
	1–7 Tage	100	195	147
	2–4 Wochen	123	190	157
	Reifgeborene			
	1–7 Tage	100	175	133
	2–4 Wochen	115	190	163
	2.–6. Monat	120	160	150
	7.–12. Monat	100	180	130
2– 3 Jahre		100	130	
4– 8 Jahre		70	120	
9–12 Jahre		65	100	
13–15 Jahre		60	90	

Abb. 9.1. Multifokale atriale Tachykardie. Ableitung I, III, aVF und rechtsatriales Elektrogramm (*RA*). Chaotische Vorhoftätigkeit mit unterschiedlich geformten P-Zacken, verschieden langen PQ-Intervallen und gelegentlicher Deformierung des Kammerkomplexes durch intraventrikuläre Aberration. (Nach Toussaint et al. 1984)

Sinusknotensyndrom. Ein Sinusknotensyndrom (▶ Kap. 6.2) ist bei Kindern ohne vorangegangene Herzoperation eine Rarität. Dagegen wird dieser Symptomenkomplex nicht selten nach Mustard- oder Senning-Operation bei kompletter Transposition der großen Gefäße, gelegentlich auch nach Operation eines Vorhofseptumdefekts angetroffen (Greenwood et al. 1975).

Supraventrikuläre Tachykardie. Die supraventrikulären Tachykardien sind im Kindesalter vergleichsweise häufig und treten meist als paroxysmale Tachykardien auf. Zwischen 13 und 56% der Kinder mit paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien weisen ein Wolff-Parkinson-White-(WPW-)Syndrom auf (▶ Kap. 7.3.4); umgekehrt leiden ca. 50% der Patienten mit Präexzitations- bzw. WPW-Syndrom unter paroxysmalen Tachykardien (Swiderski et al. 1982). Bleiben physikalische Maßnahmen mit Vagusreiz, therapeutisch erfolglos, so ist eine medikamentöse Behandlungsstrategie anzustreben (Tab. 9.6). Bei Vorhofflimmern und WPW-Syndrom ist Digitalis wegen der Gefahr der schnellen Kammererregung (Tachysystolie) analog zur Erwachsenenkardiologie kontraindiziert.

Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Vorhofflimmern und Vorhofflattern sind selten im Kindesalter. Diese Rhythmusstörungen treten am ehesten bei Myokarditis, Kardiomyopathie, bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern mit Vorhofvergrößerung sowie nach Herzoperationen auf. Gelegentlich beobachtet man jedoch auch ein Vorhofflattern bei sonst gesunden Neugeborenen (v. Bernuth 1985). Digitalis ist im Kindesalter Mittel der Wahl zur Behandlung von Vorhofflimmern und Vorhofflattern, da bei Fehlen struktureller Substrate eine hohe spontane Konversionsrate zu beobachten ist.

Multifokale atriale Tachykardie. Die multifokale atriale Tachykardie ist eine im Säuglingsalter seltene Form der Arrhythmie. Sie ist medikamentös schwer zu beeinflussen, verschwindet jedoch häufig spontan innerhalb des 1. Lebensjahres (Toussaint et al. 1984; Abb. 9.1).

Kammertachykardien. Im Gegensatz zu den supraventrikulären Tachykardien sind anfallsweise auftretende Kammertachykardien im Kindesalter sehr selten. Ohne strukturelle Ursache beträgt die Häufigkeit der Kammertachykardie unter den Tachyarrhythmien weniger als 3%. Einer ventrikulären Tachykardie liegt aber im Gegenschluss häufig eine schwere Herzerkrankung zugrunde (Myokarditis, Kardiomyopathie). Weiterhin werden behandlungspflichtige ventrikuläre Tachykardien nach Herzoperationen (z. B. nach Korrektur einer Fallot-Tetralogie), bei Mitralklappenprolapssyndrom, bei Herztumoren, Digitalisintoxikation, Überdosierung von Chinidin, Phenothiazinen und Sympathomimetika beobachtet, wie auch bei Azidose, Hypoxie und Elektrolytstörungen (v. Bernuth 1985).

Therapeutisch sind hierbei vagusstimulierende Maßnahmen erfolglos, Digitalis ist im Allgemeinen kontraindiziert. Ist die Tachykardie weder medikamentös (Tab. 9.4) noch durch präkordialen Faustschlag zu terminieren, so sollte eine transthorakale Kardioversion mit 1–2 J/kg KG vorgenommen werden.

Über die Anwendung von Amiodaron im Kindesalter liegen insgesamt wenige Daten vor (u. a. Coumel u. Fidelle

1980; Bucknall et al. 1986). Es ist aber ein prinzipiell in der Akutversorgung auch im Kindesalter einsetzbares Antiarrhythmikum (▶ Kap. 5.3.7) bei anderweitig therapierefraktären Tachyarrhythmien. Von einer Daueranwendung sollte aufgrund des Nebenwirkungsspektrums aber abgesehen werden.

QT-Syndrome. Kammerflattern und Kammerflimmern stellen im Kindesalter wohl die seltenste Rhythmusstörung dar. Synkopen und plötzliche Todesfälle auf der mutmaßlichen Grundlage von Kammerflimmern bei sonst herzgesunden Kindern sind aber typisch für die QT-Syndrome (Einzelheiten ▶ Kap. 7.4.6 und 7.4.7; Moss et al. 1985, Haverkamp et al. 1995). Therapeutisch kommen hier (prinzipiell kardioselektive β-Rezeptorenblocker in Betracht. Nebenwirkungen einer im frühen Säuglingsalter beginnenden Dauerbehandlung mit β-Rezeptorenblockern entsprechen denen im adulten Lebensalter (▶ Kap. 5.3.6). Einzelheiten zum QT-Syndrom einschließlich Differenzialtherapie und anderen angeborenen Erkrankungen mit Assoziation zu ventrikulären Arrhythmien finden sich in ▶ Kap. 7.4).

Sinuatriale Leitungsstörungen. Während im späteren Lebensalter mehr degenerativ-ischämische Prozesse als Ursache eines sinuatrialen Blocks vorkommen, sind bei Kindern am häufigsten Läsionen des Sinusknotens und/oder der sinuatrialen Leitungsbahnen nach kardiochirurgischen Eingriffen ursächlich. Postoperative Verlaufsuntersuchungen haben gezeigt, dass Schädigungen dieser Region v. a. nach dem operativen Verschluss von Vorhofseptumdefekten (Ostium-secundum- oder Sinus-venosus-Defekt) sowie nach allen sonstigen operativen Eingriffen im Vorhofbereich auftreten können: Mustard- oder Senning-Korrekturoperationen, Palliativoperationen nach Blalock-Hanlon (Atrioseptektomie), operativer Verschluss von Endokardkissendefekten, Korrektureingriffe bei totaler Lungenvenentransposition. Neben diesen organischen Faktoren kommen vagale Einflüsse bei Narkosen, bei In- und Extubation, bei Tonsillektomie und Tracheotomie als Ursache sinuatrialer Leitungsstörungen in Frage (Gutheil u. Singer 1982).

Atrioventrikuläre Leitungsstörungen. Wichtigste Ursachen für die AV-Blockierung im Kindesalter sind angeborene Herzfehler, speziell der Endokardkissendefekt, die Ebstein-Anomalie, die korrigierte Transposition der großen Arterien und die totale Lungenvenentransposition. Auch entzündliche oder infektiös-toxische Erkrankungen des Herzens können verantwortlich sein. Von den Infektionskrankheiten können Scharlach, Typhus abdominalis und Viruserkrankungen wie Masern und Mumps AV-Leitungsstörungen hervorrufen. Ein AV-Block III. Grades ist im Kindesalter seltener als beim Erwachsenen. Der totale AV-Block kommt als isolierte angeborene Anomalie oder in Verbindung mit angeborenen Herzfehlern vor. Die erworbene Form der AV-Blockierung III. Grades tritt überwiegend im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Eingriffen auf. Die Häufigkeit der angeborenen Form wird mit 1:20.000 Lebendgeborenen angegeben. Für einen Teil der kongenitalen totalen AV-Blockierungen werden immunologische Prozesse als Ursache vermutet. In einer Untersuchung wurden mütterliche Antikörper gegen kardiale Antigene des Fetus im Zusammenhang mit angeborenen kompletten atrioventrikulären Leitungsblockierungen nachgewiesen (Taylor et al. 1986). Bei ca. 30% der Kinder mit totalem AV-Block liegt gleichzeitig ein angeborener Herzfehler vor (Gutheil u. Singer 1982).

Wichtig

Während Kinder mit angeborenen Blockierungen nicht obligat einer Schrittmacherimplantation zugeführt werden müssen, stellen die erworbenen Blockierungen häufig eine akute Indikation zur Schrittmacherversorgung dar, wenn die Frequenzen unter 30–40/min absinken und eine entsprechende klinische Symptomatik auftritt (Stoermer u. Schramm 1979).

Neben der Schrittmachertherapie bei antibradykarder Indikation (▶ Kap. 5.5) sind weitere Möglichkeiten der **Elektrotherapie** heute bei Kinden einsetzbar: Kardioversion bzw. Defibrillation, Ablation sowie antitachykarde Stimulation. Bei der Schrittmacherimplantation wird heutzutage in den meisten Fällen der transvenöse Zugang auch im Kindesalter gewählt, wobei mit den modernen Elektrodenkabeln v. a. bei kleinen Kindern große Schlingen gebildet werden können. Ein ausreichendes Schrittmacherbett für die zunehmend volumenreduzierten Aggregate findet sich meist in dem präperitonealen Fettgewebe oder unterhalb der Pektoralismuskulatur. Bei der Elektroschockanwendung im Kindesalter sind naturgemäß die gewichtsbezogene Energiedosis (0,5–2 J/kg KG) und Elektrodengröße zu berücksichtigen. Bei sachgerechter Durchführung ist die Kardioversion im Säuglings- und Kindesalter jedoch eine weitgehend ungefährliche Maßnahme.

Perspektivisch stehen zukünftig eventuell **Gentherapien** oder **Zellersatztherapien** als sog. biologische Schrittmacher zur Verfügung (▶ Kap. 5.9).

Literatur

Apitz J (2002) Pädiatrische Kardiologie, Steinkopff, Darmstadt

Bucknall CA, Keeton BR, Curry PVL et al. (1986) Intravenous and oral amiodarone for arrhythmias in children. Br Heart J 56:278

Coumel P, Fidelle J (1981) Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children, 135 cases. In: Harrison DC (ed) Cardiac arrhythmias. A decade of progress. Hall Medical, Boston

Greenwood RD, Rosenthal A, Sloss LJ et al. (1975) Sick sinus syndrome after surgery for congenital heart disease. Circulation 52:208

Gutheil H, Singer H (1982) Herzrhythmusstörungen im Kindesalter. Thieme, Stuttgart
Haverkamp W, Hördt M, Borggrefe M et al. (1995) Torsade de pointes and QT-Syndrome. Med Klin 90:240–245
Lang D, Kupferschmid Ch, Bernuth G von (1986) Langzeitbeobachtung bei herzgesunden Kindern mit ventrikulärer Extrasystolie. Dtsch Med Wochenschr 111:7
Lindinger A (1982) Herzrhythmusstörungen im Neugeborenen- und Säuglingsalter. In: Gutheil H, Singer H (Hrsg.) Herzrhythmusstörungen im Kindesalter. Thieme, Stuttgart
Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. (1985) The long QT syndrome: a prospective international study. Circulation 71:17–21
Stoermer J, Schramm G (1979) AV-Block und Schrittmacher-Behandlung im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 127:697
Swiderski J, Lees MJ, Nadas AS (1982) The Wolff-Parkinson-White-syndrome in infancy and childhood. Br Heart J 24:561
Taylor PV, Scott JS, Gerlis LM et al. (1986) Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. N Engl J Med 11:667
Toussaint R, Hofstetter R, Bernutz G von (1984) Multifokale atriale Tachykardie im Säuglingsalter. Klin Pädiatr 196:118

9.3 Herzrhythmusstörungen bei Sportlern

T. Lewalter, B. Lüderitz

Elektrokardiographische Veränderungen mit Störungen der Reizbildung und Erregungsleitung werden bei ansonsten herzgesunden Sportlern nicht selten beobachtet (▶ Übersicht 9.1; Einzelheiten Reindell et al. 1960, Rost u. Hollmann 1980). Diese Veränderungen werden auf den durch das körperliche Training erhöhten Vagotonus und reduzierten Sympathikotonus zurückgeführt.

Übersicht 9.1. EKG-Veränderungen in Folge der physiologischen Anpassungsprozesse beim Athleten (nach Estes et al. 2001)

- Sinusbradykardie, u. a. mit Pausenbildung
- Junktionale Rhythmen
- Atriale Extrasystolie
- Ventrikuläre Extrasystolen
- AV-Block Grad I (PQ-Verlängerung)
- AV-Block Grad II mit Wenckebach-Periodik, z. T. kompletter AV-Block
- EKG-Zeichen einer links- oder rechtsventrikulären Hypertrophie
- J-Punkt und ST-Segment-Elevation
- Veränderungen der T-Wellen-Morphologie

9.3.1 Bradykardien

Beim trainierten Sportler kann ein weites Spektrum an bradykarden Herzrhythmusstörungen beobachtet werden (◘ Übersicht 9.1). Sofern keine klinischen Symptome vorliegen ist eine weitergehende Abklärung meist nicht erforderlich. Ausgeprägte Bradyarrhythmien (wie Ruheherzfrequenzen <30/min oder Sinuspausen > 3 s) werden v. a. bei Ausdauersportlern wie Langstreckenläufern, Fahrradfahrern oder Schwimmern von Langstrecken beobachtet (Baldesberger et al. 2008). Sofern keine korrelierende Symptomatik oder eine begleitende strukturelle kardiale Erkrankung vorliegen, besteht keine Indikation, von der sportlichen Aktivität abzuraten; beim Vorliegen einer strukturellen Erkrankung ergeben sich Restriktionen im Wesentlichen aus der Art und dem Grad der Ausprägung dieser Erkrankungsform.

Die Bradykardie im Gefolge einer **trainingsbedingten Vagotonie** bei Sportlern ist zu trennen von der sog. **pathologischen Bradykardie**, die bei Belastung keinen adäquaten Frequenzanstieg zeigt und mit einer Leistungsminderung verbunden ist; hier ist eine weitergehende kardiologische Abklärung angezeigt. Intraventrikuläre Leitungsstörungen sind – abgesehen vom inkompletten Rechtsschenkelblock – in aller Regel nicht trainingsbedingt. Sinuatriale Blockierungen und der AV-Block Grad III weisen auf eine organische Herzerkrankung hin. Eine trainingsinduzierte (zusätzliche) Leitungsverzögerung könnte jedoch bei vorgeschädigtem Erregungsleitungssystem zu einer Gefährdung des Patienten führen. Der inkomplette Rechtsschenkelblock als Folge einer trainingsbedingten Hypertrophie bildet sich fast immer vollständig zurück, wenn die sportliche Betätigung aufgegeben wird (Roskamm et al. 1964).

Bei Sportlern mit AV-Block Grad I oder AV-Block Grad II Typ Wenckebach ohne klinische Symptomatik, strukturelle Herzerkrankung oder aber dem Nachweis von höhergradigen AV-Blockierungen unter Belastung besteht keine Notwendigkeit, die sportliche Belastung mit Wettkampfcharakter einzuschränken (Estes et al. 2001). Bei Sportlern mit AV-Block Grad II Typ II oder AV-Block III und korrelierender bradygener Symptomatik ist meist eine Schrittmacherimplantation erforderlich; falls keine Beschwerden bestehen, kann auch hier der sportlichen Betätigung weiter nachgegangen werden, sofern die Ruhefrequenzen über 40/min liegen und keine ventrikulären Arrhythmien unter Belastung auftreten. Sportler, die einen Herzschrittmacher tragen, sollten keine Sportarten ausüben, bei denen es zu Kollisionen kommen kann (Estes et al. 2001).

Bei Sportlern mit Synkope oder Präsynkope muss eine weitergehende kardiologische Abklärung erfolgen. So zeigte sich u. a. in einer Studie an 16 Athleten mit Synkopen und/oder Adams-Stokes-Anfällen klinisch rhythmologische Veränderungen, die mehrheitlich auf eine organische Erkrankung des Herzens hinweisen (Ector et al. 1984). Im Einzelnen handelte es sich um bifaszikuläre und trifaszikuläre

Tab. 9.6. Beurteilungskriterien der Frequenzerholung nach maximaler ergometrischer und sportlicher Ausbelastung Jugendlicher (6–18 Jahre). (Nach Kleinmann 1985)

Erholungszeit (min nach Belastung)	Herzfrequenz	Beurteilung
5	>140	Schlecht, Verdacht auf krankhafte Veränderungen
5	130–139	Ausreichend
5	120–129	Befriedigend
5	110–119	Gut
5	100–109	Sehr gut
5	<100	Hochleistungstrainingszustand

läre Blockierungen (linksposteriorer Hemiblock mit intermittierendem Rechtsschenkelblock), sinuatriale Blockbilder und AV-Blockierungen I. bis III. Grades. Allein 15 von den 16 regelmäßig sporttreibenden Patienten wiesen ein Sinusknotensyndrom auf. Bei insgesamt 7 Patienten erfolgte eine Schrittmacherimplantation. 8 der 9 übrigen Athleten wurden symptomfrei, nachdem sie den Leistungssport eingestellt hatten.

Zur allgemeinen **Frequenzbewertung** nach sportlicher Aktivität mit Leistungscharakter ist zu konstatieren, dass die Ruhefrequenzwerte umso schneller erreicht werden, je besser der Trainingszustand ist (Tab. 9.6).

9.3.2 Supraventrikuläre Tachykardien

Unter den anhaltenden regelmäßigen supraventrikulären Tachykardien ist die typische AV-Knoten-Reentrytachykardie die häufigste Form gefolgt von der orthodromen AV-Reentrytachykardie bei WPW-Syndrom oder auch Vorhofflattern. Bei korrelierender Symptomatik oder hohen Tachykardiefrequenzen sollte beim Sportler in Analogie zum Nicht-Sportler hier eine Katheterablation vorgenommen werden (Estes et al. 2001). Auch beim Vorhofflimmern wird man beim aktiven Sportler insbesondere bei rascher Überleitung mit hohen Ventrikelfrequenzen unter Belastung einer linksatrialen Katheterablation den Vorrang gegenüber einer pharmakologischen Therapie geben, insbesondere wenn der Wunsch nach Fortführung der sportlichen Aktivität besteht.

9.3.3 Plötzlicher Herztod beim Athleten

Die jährliche Häufigkeit des plötzlichen Herztodes bei sportlich Aktiven wird auf ca. 1 von 200.000 Athleten geschätzt (Maron et al. 1998). Neben den seltenen Rupturen von kardialen oder herznahen Strukturen bzw. intrakranieller Gefäße finden sich bei den plötzlich verstorbenen Sportlern v. a. strukturelle kardiale Erkrankungen, die im Rahmen der Belastung eine dann letal verlaufende Rhythmusstörung, meist Kammerflimmern auslösen. Als häufigste strukturelle Erkrankungen unter den Autopsiebefunden von 387 plötzlich verstorbener Atheleten konnte eine hypertrophe Kardiomyopathie (26,4%), Commotio cordis (19,9%), Anomalien der Koronararterien (13,7%) oder eine Myokarditis (5,2%) nachgewiesen werden (Maron et al. 2003).

Medizinhistorisch wird der Tod des ersten Marathonläufers Pheidippides (oder Fidipidis) als Folge einer exzessiven Sympathikusaktivierung angesehen: Der Legende nach soll dieser Meldeläufer 490 v. Chr. nach Athen gerannt sein, um vom Sieg Athens über die persischen Truppen des Darius in der Schlacht von Marathon zu berichten. Nach den Worten (νενικημεν »Wir haben gewonnen«) soll er an den Folgen der Anstrengung gestorben sein. Den militärischen Regeln des Altertums entsprechend müsste der Bote in voller Ausrüstung gelaufen sein. Diese ganz und gar unsportliche »Sportkleidung« wäre ein anderer Grund für den plötzlichen Tod eines gut trainierten »Dromokirikas« oder »Imerodromo«, wie die Boten der damaligen Zeit genannt wurden (Abb. 9.2; Hahn 1997). In einer kürzlich erschienenen Studie konnten Möhlenkamp und Mitarbeiter zeigen, dass regelmäßiges Marathontraining zwar einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risikoprofil hat; Marathonläufer aber nicht davor schützt koronare Ereignisse zu erleiden (Möhlenkamp 2008).

Die Gefährdung durch Rhythmusstörungen hängt – namentlich bei Herzkranken – auch von der Sportart ab. Bei unterschiedlich provozierten Pulsbeschleunigungen nehmen Rhythmusstörungen in folgender Reihenfolge zu (Kleinmann 1985):

Sauna → Fahrradfahren → Gehen → Laufen → Gymnastik → Rückenschwimmen → Brustschwimmen

Die arrhythmogene Wirkung des Schwimmens wird auf vagal ausgelöste Gesichtsreflexe zurückgeführt (Samek et al. 1978).

Cave: Durch Rhythmusstörungen gefährdeten Patienten sollte vom Schwimmen abgeraten werden.

Abb. 9.2. Die klassische Marathonstrecke

Literatur

Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R et al. (2008) Sinus node disease and arrhythmias in the long term follow-up of former professional cyclists. Eur Heart J 29(1):71–78

Ector H, Verlinden M, Eynde EV et al. (1984) Bradycardia, ventricular pauses, syncope and sports. Lancet 15:591

Estes M, Link SM, Cannom D et al. (2001) Report of the NASPE Policy Conference on Arrhythmias and the Athlete. J Cardiovasc Electrophysiol 1208–1219

Hahn J (1997) Die klassische Marathonstrecke – die Geschichtsschreibung ist unklar. Frankfurter Allgemeine Zeitung, 9.8.1997

Kleinmann D (1985) Sport als Medizin für Jedermann. Hippokrates, Stuttgart

Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D (1998) Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. J Am Coll Cardiol 32:1881–4

Maron BJ (2003) Sudden death in young athletes. N Engl J Med 349:1064–1075

Möhlenkamp S, Lehmann N, Brinckmann F et al. (2008) Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. Eur Heart J 29:1903–1910

Reindell H, Klepzig H, Steim H et al. (1960) Herz-Kreislaufkrankheiten und Sport. Barth, München

Roskamm H, Reindell H, Weissleder H et al. (1964) Zur Frage der Spätschäden nach intensivem Hochleistungssport: Herzgröße, Leistungsfähigkeit und EKG bei 92 ehemaligen Hochleistungssportlern. Med Welt 15:2170

Rost R, Hollmann W (1980) Elektrokardiographie in der Sportmedizin. Thieme, Stuttgart

Anhang

Elektrophysiologisches Glossar – 347

Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie – 359
B. Lemke, B. Nowak, D. Pfeiffer

WPW-Syndrom – Der »Rosetta-Stein« der Rhythmologie – 377
B. Lüderitz

Sachverzeichnis – 383

Elektrophysiologisches Glossar

»active fixation lead«	→ Schraubelektrode
Adams-Stokes-Anfall	Anfall mit Bewusstlosigkeit als Folge einer verminderten Herzauswurfleistung durch bradykarde oder tachykarde Rhythmusstörungen
Adapter	Kopplungsteil zwischen Schrittmacher und Elektrode zur Kombination von Schrittmachern und Elektroden verschiedener Hersteller
Ah	Ampèrestunden (vgl. Batteriekapazität)
Akkumulator	Aufladbare Energiequelle, vgl. Sekundärelement
Aktionspotenzial	Zeitlicher Verlauf des intrazellulären elektrischen Potenzials bei Erregung der Zelle
Algorithmus	Rechenverfahren, z. B. zur Umsetzung der Information des Sensors eines frequenzadaptiven Schrittmachers in eine adäquate Stimulationsfrequenz
Ampère (A)	Internationale Einheit der elektrischen Stromstärke
Ankerelektrode	Schrittmacherelektrode mit abspreizbarem Ankerelement an der Elektrodenspitze
Anode	Positiver Pol eines elektrischen Stromkreises, positiver Pol einer Batterie, indifferente Elektrode bei der elektrischen Stimulation des Myokards
Anstiegsflanke	Vorangehender Teil eines Impulses, in dem dieser von Null ausgehend seinen Anfangswert erreicht
Anstiegszeit	Dauer der Anstiegsflanke eines Impulses
Antidrome AV-Reentrytachykardie	Kreisende Erregung unter Einbeziehung von Vorhof und Kammer, die den AV-Knoten in retrograder und die akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahn in antegrader atrioventrikulärer Richtung durchläuft
Asynchroner Schrittmacher	Auch starrfrequenter Schrittmacher; Schrittmacher, der unabhängig von der Eigenaktion mit der programmierten Frequenz stimuliert
»area of slow conduction«	Zone langsamer Leitung, die z. B. bei ventrikulären Reentrytachykardien nach Myokardinfarkt als kritischer Bestandteil des Reentry gewertet wird und eine der Zielstrukturen der Ablationsbehandlung darstellt
Asystolie	Herzstillstand
Ausgangskondensator	Entladekondensator im Ausgangskreis, über den der Schrittmacher den Stimulationsimpuls an die Elektrode abgibt
Ausgangswiderstand	Scheinwiderstand einer elektronischen Schaltung im Ausgangskreis, der die Ausgangsspannung in Abhängigkeit vom Strom determiniert (auch Innenwiderstand)
Austauschindikation	Schrittmacherkenngröße, die das Ende der Funktionszeit des Schrittmachers anzeigt
Automatie	Spontane Reizbildung in myokardialen Fasern durch Abnahme des Membranpotenzials auf das Schwellenpotenzial (diastolische Depolarisation)
»autothreshold«	Automatischer Reizschwellentest
AV-Blockierungen	Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen
AV-Knoten-Reentrytachykardie	Kreisende Erregung im AV-Knoten, bei deren typischen Form, dem »Slow-fast«-Typ, es zu einer antegraden Leitung im sog. »slow-pathway« und einer retrograden Leitung im sog. »fast-pathway« kommt. Seltener ist der »Fast-slow«-Typ mit umgekehrtem Erregungsmuster
AV-Verzögerung	Zeitintervall zwischen Vorhof- und Kammerstimulation bei vorhofgesteuertem Schrittmacher
AV-Reentrytachykardie	Kreisende Erregung unter Einbeziehung von Vorhof und Kammer, üblicherweise bei Vorliegen akzessorischer atrioventrikulärer Leitungsstrukturen
»basic pulse interval«	→ Basisintervall
»basic rate«	→ Basisfrequenz
Basisfrequenz	Frequenz der Impulsabgabe des Schrittmachers bei ausbleibenden Eigenaktionen
Basisintervall	Intervall zwischen 2 Impulsabgaben bei der Basisfrequenz
Batteriekapazität	Gesamtladungsmenge der Batterie; Angabe meist in Ah (Ampèrestunden)
Batteriespannung	Klemmenspannung der Batterie in Abhängigkeit vom Betriebszustand (Leerlauf, Last); beim Schrittmacher maximale Stimulationsspannung

Bazett-Formel	Rechenvorschrift, um eine Frequenzkorrektur der gemessenen QT-Zeit durchzuführen: $QTc=QT/\sqrt{R}$
Belastung	Widerstand, gegen den eine Spannungsquelle arbeitet
Betriebsspannung	Generatorspannung bei Belastung
Bifokaler Schrittmacher	Zweikammerschrittmacher mit jeweils einer Elektrode in Vorhof und Ventrikel
»bifurcated connector«	Elektrode mit getrennten Anschlüssen für Anode und Kathode (vgl. In-line-Konnektor)
»binodal disease«	Zweiknotenerkrankung (Sinusknoten, AV-Knoten)
Biosensor	Technischer Messfühler zur Wahrnehmung biologischer Parameter (z. B. Muskelaktivität, Atmung)
Bipolare Elektrode	Katheter mit Anode und Kathode in einer Elektrode
Bitspeicher	Elektronisches Bauelement, das Informationseinheiten (bits) speichern kann
Blankingzeit	Ventrikuläre Ausblendphase; kurzes Intervall in Zweikammerschrittmacheraggregaten im Anschluß an den Vorhofimpuls, in dem der ventrikuläre Detektionsverstärker ausgeschaltet ist
Blindwiderstand	frequenzabhängiger Wechselstromwiderstand einer Spule (Induktivität) oder eines Kondensators (Kapazität)
B. O. L.	»begin of life«: Betriebsbeginn des Schrittmachers
Brustwandstimulation	Applikation elektrischer Impulse durch die Brustwand zur Unterdrückung (Auslösung) signalinhibierter (getriggerter) Bedarfsschrittmacher
Brustwandstimulus	Elektrischer Impuls zur Triggerung der Detektionseinheit eines Schrittmachers
»capture threshold«	Reizschwelle
»chest wall stimulation«	→ Brustwandstimulation
Chronaxie	Minimale Reizdauer zur Auslösung einer Erregung bei doppelter Rheobase
»closed loop system«	Regulationssystem mit »geschlossenem Kreis« und Rückkopplung
»coaxial lead«	Bipolare Elektrode mit 2 Leitungsbahnen, eine als Draht im Kern, die andere als Ummantelung, die in Verbindung mit In-line-Konnektoren (→ dort) verwendet wird, während früher die parallele Führung der Elektrodenleiter mit verzweigten (»bifurcated«) Konnektoren üblich war
»committed stimulation«	Jede Vorhofaktion hat zwingend eine ventrikuläre Stimulation mit fixer AV-Zeit zur Folge ohne Berücksichtigung der herzeigenen Ventrikelaktionen. Der ventrikuläre Eingangsverstärker ist für die gesamte Dauer des AV- oder PV-Intervalls ausgeschaltet
»concealed conduction«	Phänomen der verborgenen Leitung
»cross talk«	Übersprechphänomen; Inhibition der Impulsabgabe in einer Kammer durch die inadäquate Detektion eines Signals aus der anderen Kammer. Ist der Ursprungsort des fälschlich detektierten Signals der Vorhof, wird die ventrikuläre Impulsabgabe inhibiert [atrioventrikuläres (AV) »cross talk«]; ist der Ursprungsort der Ventrikel, wird die atriale Impulsangabe inhibiert [ventrikuloatriales (VA) »cross talk«]
Cryoablation	Kathetergestütztes Verfahren zur endokardialen Arrhythmiebehandlung um eine lokale Gewebsnekrose durch Kälteeinwirkung hervorzurufen. Die Kälteübertragung erfolgt entweder über eine Spitzenelektrode oder aber mittels Ballonverfahren (Cryoballon)
Defibrillation	Elektroschock mit hoher Spannung zur Beendigung von bedrohlichen supraventrikulären oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen (z. B. Kammerflimmern)
Defibrillationsschutz	Schaltung mit Zener-Diode im Schrittmachereingangskreis zum Schutz des Schrittmachers gegen Zerstörung bei hohen Spannungen, wie sie bei elektrischer Defibrillation auftreten
Defibrillationsschwelle	Niedrigste Leistung, die reproduzierbar in der Lage ist, eine effektive Defibrillation zu bewirken, z. B. von Vorhofflimmern in Sinusrhythmus
Delay	→ Verzögerungsintervall

Delta-Welle	Elektrokardiographisches Zeichen der ventrikulären Präexzitation durch eine antegrade akzessorische atrioventrikuläre Erregungsleitung, typisches Vorliegen beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom
Demandempfindlichkeit	→ Detektionsempfindlichkeit
Demandmechanismus	→ Detektionseinheit
Demandschrittmacher	→ Bedarfsschrittmacher
»depletion indicator«	Indikator für Batterieerschöpfung
Detektionseinheit	Teil der elektronischen Schaltung des Bedarfsschrittmachers, der durch intrakardiale Spannungssignale getriggert wird und die Impulsabgabe unterdrückt (signalinhibierter Bedarfsschrittmacher) oder mit der Eigenaktion synchronisiert ist (getriggerter Bedarfsschrittmacher)
Detektionsempfindlichkeit	Triggerschwelle der Detektionseinheit des Schrittmachers für ein Testsignal. Zur Auslösung der Detektionseinheit erforderliche Mindestspannung in mV (um 2 mV). Maßgeblich für die Detektion sind Amplitude und Frequenzinhalt des Signals bzw. des endokardialen Elektrogramms
Diode	Elektronisches Bauelement zur Gleichrichtung von Wechselstrom; Stromleitung erfolgt fast ausschließlich in einer Richtung
»dual chamber pacemaker«	Zweikammerschrittmacher
Echtzeittelemetrie	Telemetrische Bestimmung eines tatsächlichen Wertes zum Messzeitpunkt
Effektive Refraktärperiode	Längstes Stimulations-(S)1–S2-Intervall, das zu keiner Depolarisation nach S2 führt
Eigenaktion	Spontane Herzaktion im Gegensatz zur schrittmacherinitiierten Herzaktion (vgl. Schrittmacheraktion)
Eingangsempfindlichkeit	Minimale Spannung in mV, die zur Steuerung eines Schrittmachers ausreicht
Eingangswiderstand	Scheinwiderstand einer elektrischen Schaltung im Eingangskreis. Bei Bedarfsschrittmachern bestimmt der Eingangswiderstand die Höhe der zur Detektion notwendigen Spannungsamplitude
Ektope atriale Tachykardie	Impulsentstehung außerhalb der Sinusknotenregion. Zugrunde liegt meist eine Automatiestörung oder eine Tachykardie vom getriggerten Typ
Elektrode, bipolare	Elektrode mit intrakardial gelegener Anode und Kathode
Elektrode, differente	Meist Kathode; Lage: endokardial, perikardial oder myokardial
Elektrode, endokardiale	Schrittmacherelektrode mit endokardial fixierter Kathode
Elektrode, epikardiale	Schrittmacherelektrode mit epikardial fixierter Kathode
Elektrode, indifferente	Meist Anode; Lage: herzfern (z. B. subklavikulär, abdominal)
Elektrode, myokardiale	Schrittmacherelektrode mit myokardial (subepikardial) fixierter Kathode
Elektrode, Polarisation	Spannung an Grenzfläche unterschiedlicher Medien aufgrund ungleicher Konzentration und Beweglichkeit von Ladungsträgern: Elektronen (im Metall) und Ionen (im Elektrolyten)
Elektrode, unipolare	Elektrode mit einem Pol (Kathode). Als zweiter Pol (Anode) dient der metallische Teil des Schrittmachergehäuses
Elektrodenimpedanz	→ Elektrodenmyokardwiderstand
Elektrodenmyokardwiderstand	Scheinwiderstand am Übergang zwischen Elektrodenkopf und Myokard
Elektrodenwiderstand	Summe aus den elektrischen Widerständen der Elektrodenzuleitung (abhängig von der Länge) und des Elektrodenkopfes (abhängig von der Oberfläche und dem Material)
E. M. C.	»electromagnetic compatibility«: elektromagnetische Abschirmung
»EMI-rate«	»electromagnetic interference rate«: Störfrequenz des Schrittmachers bei elektromagnetischer Störbeeinflussung
Empfindlichkeit	Programmierbare Einstellung, die die vom Schrittmacher akzeptierte Minimalamplitude eines wahrgenommenen Signals in mV bestimmt
»endless loop tachycardia«	→ Schrittmachertachykardie
Energiedichte	Energievorrat der Batterie, bezogen auf das Batterievolumen (VAh/m3) oder auf die Batteriemasse (VAh/kg)
Energiekompensation	Verlängerung der Impulsdauer bei abnehmender Impulsamplitude

»entrance block«	Ausfall der Wahrnehmungsfunktion beim Demandschrittmacher; es resultiert eine asynchrone Arbeitsweise (Ursache: Überschreiten der Empfindlichkeitsschwelle)
Entrainment	Die Beschleunigung einer Reentrytachykardie (Kreiserregung) in eine schnellere Stimulationsfrequenz mit Wiederaufnahme der intrinsischen Tachykardiefrequenz bei Unterbrechung der Stimulation
E. O. L.	»end of life«: definiertes Betriebsende eines Schrittmachers
E. R. I.	»elective replacement indicator«: definierter Indikator für elektiven Schrittmacherwechsel
E. R. T.	»elective replacement time«: empfohlener Zeitpunkt für elektiven Schrittmacherwechsel
Erwartungsintervall	Zeitintervall von der letzten Eigenaktion bis zum nächsten Schrittmacherimpuls
»escape interval«	→ Erwartungsintervall
Eventrecorder	Aufnahmegeräte zur Aufzeichnung von EKG's, die entweder vom Patienten oder aufgrund präspezifizierter Parameter als Ereignis (»event«)-korreliert angesehen werden (z. B. Palpitatione (Patient), Bradykardie oder Vorhofflimmern (Gerät)). Man unterscheidet externe von implantierbaren Eventrecordern
»exit block«	Ineffektive Stimulation des Myokards durch den Schrittmacherimpuls (z. B. bei Reizschwellenerhöhung, Batterieerschöpfung, Elektrodenbruch)
Fallback	Nachdem belastungsinduziert bzw. aufgrund einer Schrittmacher-Reentry- oder supraventrikulären Tachykardie die obere Grenzfrequenz der AV-sequenziellen Stimulation erreicht ist, fällt die Ventrikelfrequenz auf eine programmierte Frequenz (Fallbackfrequenz) zurück
»fast recharge«	Schnelle Rückladung des Impulses über die Ausgangsstufe (→ Rückladeimpuls); damit Vermeidung von fälschlicher Inhibierung bei Zweikammerschrittmachern, Optimierung der Wahrnehmungsfunktion im Ventrikel, Möglichkeit der vollen Energieabgabe des Stimulus auch bei hohen Frequenzen im Atrium
Faszikelreentrytachykardie	Kammertachykardie unter Einbeziehung der Faszikel in den Reentrykreis; morphologisch liegt somit ein typisches Schenkelblockbild vor. Die invasive elektrophysiologische Diagnostik kann bei dieser Kammertachykardie ein His-Potenzial vor jedem QRS-Komplex bzw. V-Potenzial nachweisen
»fly wheel«	Schwingrad: Ein plötzlicher Frequenzabfall bzw. Aussetzen der Sinusknotentätigkeit wird durch entsprechende Stimulation mit der vorhergehenden Eigenfrequenz aufgefangen
Frequenzadaption	Fähigkeit eines Schrittmachers, seine Stimulationsfrequenz wahrgenommenen körpereigenen Veränderungen unter Belastung anzupassen
Funktionelle Längsdissoziation des AV-Knotens	Nachweis einer funktionell schnellen sowie langsamen AV-Knoten-Leitungsbahn. Die schnellere Bahn weist üblicherweise eine längere effektive Refraktärperiode als die langsamere Bahn auf. Im Rahmen der programmierten atrialen Stimulation findet sich als typischer Befund beim Erreichen der ERP der schnellen Bahn eine sprunghafte Zunahme der Stimulus-H-Zeit bzw. des H1–H2-Intervalls als Ausdruck einer geänderten Leitungcharakteristik über die langsame AV-Knoten-Bahn. Der Nachweis einer diskontinuierlichen Leitungskurve stellt zwar einen typischen Befund wie auch die elektrophysiologische Voraussetzung für das Auftreten von AV-Knoten-Reentrytachykardien dar; es findet sich jedoch auch die Konstellation einer funktionellen Längsdissoziation des AV-Knotens ohne Tachykardieinduktion und Tachykardieanamnese
»fusion beat«	Zeitliches Zusammenfallen einer spontanen Herzaktion mit einem Schrittmacherimpuls (→ Kombinationssystole)
Grundfrequenz	→ Basisfrequenz
Grundperiode	→ Basisintervall

Hardwareschrittmacher	Schrittmacher mit unveränderlichem Speicherprogramm (ohne Softwareprogramm)
Heliumlecktest	Verfahren zur Prüfung der Dichtigkeit hermetisch geschlossener Schrittmacher
High-power-Schrittmacher	Schrittmacher mit hoher Ausgangsleistung bei hohen Reizschwellen des Myokards
Hochfrequenzstimulation	Schrittmacherstimulation mit Frequenzen über 200/min zur Konversion von Vorhofflattern in Vorhofflimmern bzw. Sinusrhythmus
Holter-Funktion	Integrierte EKG-Registrierungen in Form von Histogrammen, Frequenzzählern etc. in softwaregesteuerten Schrittmachern
Hybride Schaltung	Elektronische Schaltung mit unterschiedlichen Technologien (diskreten und integrierten Bauelementen)
Hysterese	Definierte Verlängerung des Basisintervalls nach Detektion einer spontanen Herzaktion
IC	»integrated circuit«, → Schaltung, integrierte
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
Idioventrikulärer Rhythmus	Beschleunigter ventrikulärer Rhythmus (»accelerated ventricular rhythm«)
Impedanz	→ Scheinwiderstand
Impuls	Kurzzeitiger Spannungs- oder Stromstoß am Ausgang eines Schrittmachers
Impuls, biphasischer	Impulsform mit positivem und negativem Anteil, bei dem sich Stimulationsstrom und Rückladestrom entsprechen. Durch diese Impulsform werden elektrolytische Veränderungen an der Elektrode weitgehend vermieden
Impulsamplitude	Amplitude des Schrittmacherimpulses in V oder mA bei definierter Belastung
Impulsanalyse	elektronische Bestimmung von Dauer, Intervall, Amplitude und Zeitkonstante des Impulsartefakts eines Herzschrittmacherimpulses nach Implantation
Impulsartefakt	Artefakt des Schrittmacherimpulses im Oberfächen-EKG
Impulsartefakt, Amplitude	Amplitude des Impulsartefarkts in mV, abhängig von Belastung und Impulsdauer sowie von der Lagebeziehung zwischen Implantationsort und EKG-Ableitort
Impulsartefakt, Zeitkonstante	Intervall, nach dem die Amplitude des Impulsartefakts um den Faktor 1/e abgesunken ist
Impulsbreite	→ Impulsdauer
Impulsdauer	Dauer eines Schrittmacherimpulses (0,3–1 ms)
Impulshöhe	→ Impulsamplitude; auch für Amplitude des Impulsartefakts
Impulsintervall	Intervall zwischen dem Beginn zweier aufeinanderfolgender Schrittmacherimpulse. Das Impulsintervall kann bei Basisfrequenz, Testfrequenz und Störfrequenz unterschiedlich sein
Indikatorimpuls	»tracking impulse«, Markierungsimpuls: mit Eigenaktionen synchroner unterschwelliger elektrischer Impuls zur Diskriminierung von Schrittmacheraktionen bei telefonischer Schrittmacherüberwachung
Inhibition	Unterdrückung des Schrittmacherimpulses durch Herzeigenaktion
In-line-Konnektor	Bipolare Stecker mit Anode und Kathode, hintereinander auf dem Konnektor angeordnet (→ »bifurcated connector«)
Innenwiderstand	Widerstand eines elektrischen Spannungsgenerators (Batterie)
»integrated circuit«	Abkürzung IC; → Schaltung, integrierte
»interference rate«	Störfrequenz
Interferenz	Auftreten von Störsignalen
Joule (J)	Maßeinheit für Energie; Schrittmacher verbrauchen zwischen 20 und 50 µJ bei normaler Belastung
Kardioversion	Durch R-Wellen getriggerte Schockabgabe zur elektiven Konversion von supraventrikulären und ventrikulären Rhythmusstörungen (vgl. Defibrillation)
Kathode	Negativer Pol eines elektrischen Stromkreises, negativer Pol einer Batterie, differente Elektrode bei der elektrischen Stimulation des Myokards
Kombinationssystole	Gleichzeitige Depolarisation verschiedener Myokardanteile durch den Schrittmacherimpuls und durch intrinsische Reizbildung

Kombinationssystole, Pseudo-	Im Oberflächen-EKG erscheint das Impulsartefakt des Schrittmachers in den QRS-Komplex integriert; der Impuls hat jedoch keinen Anteil an der Depolarisation des Myokards
Kondensator	Auch Kapazität: elektronisches Bauelement; unendlicher Widerstand für Gleichstrom, abnehmender Wechselstromwiderstand mit steigender Wechselstomfrequenz, Ladungsspeicher, Bauteil in Frequenzfiltern, elektronischen Differentiatoren und Schaltverzögerungen
Konnektor	Elektrodenstecker zur Verbindung des Schrittmachergehäuses mit der Elektrode
Lead	Elektrodenzuleitung
»leading edge«	→ Anstiegsflanke
Leckstrom	Verluststrom einer Batterie aufgrund ihres endlichen Innenwiderstandes
Leerlaufspannung	Batteriespannung ohne Belastung
»lower rate«	Untere Frequenzgrenze
Magnetfrequenz	Asynchrone Stimulationsfrequenz unter Magnetauflage
Magnetschalter	»reed switch« (»reed relay«): Schalter im Schrittmacher, der durch externe Magnetauflage betätigt wird und die Wahrnehmung abschaltet
Mandrin	Formbarer stählerner Führungsdraht zum Positionieren von Elektroden
»mapping«	Kartographie eines kardialen Impulsursprungs mit seiner Erregungsausbreitung (»Aktivierungsmapping«) bzw. räumliche Zuordnung von Signalamplituden zu einer Herzkammer (»Voltagemapping«)
»marker channel«	(Markerkanal): telemetrische Übertragungsmöglichkeit von intrakardialen Signalen auf das Oberflächen-EKG als Markerimpuls
Markerimpuls	→ Indikatorimpuls
Mikroprozessor	Integrierte zentrale Steuerungseinheit von Rechnern, die sich durch ihre Kompaktheit und hohe Leistungsfähigkeit auszeichnen
»mode switch«	Automatischer Betriebsartwechsel, der in Zweikammerschrittmachern beim Auftreten einer atrialen Tachyarrhythmie zum Wechsel von einem atrial getriggerten in einen nichtatrial getriggerten Modus führt
Monolithische Schaltung	Integrierte Schaltung mit nur einer Technologie im Gegensatz zur hybriden Schaltung (→ dort)
Muskelinhibition	Unterdrückung eines Demandschrittmachers durch Muskelpotenziale
Muskelzucken	Unerwünschte Stimulation des Muskelgewebes in der Nähe der Schrittmachertasche
Nachtabsenkung	Die Basisfrequenz wird über Nacht automatisch abgesenkt
NASPE/BPEG-Code	Amerikanischer/britischer Schrittmachercode (North American Society of Pacing and Electrophysiology; British Pacing and Electrophysiology Group)
»noise rate«	→ Störfrequenz
»noise sampling period«	→ Störmesszeit
Nominaleinstellung	Standardeinstellung der verschiedenen Schrittmacherparameter, wie sie von den Herstellerfirmen vorgegeben werden
»non committed stimulation«	Funktion eines Zweikammerschrittmachers, bei dem auf einen atrialen Impuls nicht zwangsläufig ein ventrikulärer Impuls folgt; eine Ventrikeleigenaktion inhibiert die ventrikuläre Stimulation. Der ventrikuläre Eingangsverstärker ist nur für die Blankingzeit (→ dort) abgeschaltet
Obere Frequenzbegrenzung	Auch »upper rate«, »maximal tracking rate«, »upper limit«: maximale vorhofgesteuerte Kammerfrequenz
Ohm	Einheit des elektrischen Widerstandes
Orthodrome AV-Reentrytachykardie	Kreisende Erregung unter Einbeziehung von Vorhof und Kammer, die den AV-Knoten in antegrader, also atrioventrikulärer, und eine akzessorische atrioventrikuläre Erregungsleitung in retrograder, also ventrikuloatrialer, Richtung durchläuft; häufigste Tachykardieform beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Orthorhythmische Stimulation	Frequenzbezogene Intervallstimulation zur Unterbrechung von Tachykardien
Ösophaguselektrode	Bipolare Elektrode zur externen Elektrostimulation des Herzens über den linken Vorhof vom Ösophagus aus
Overdrive	Stimulation mit einer Frequenz, die oberhalb der Spontanfrequenz liegt
Oversensing	Wahrnehmung inadäquater herzeigener oder herzfremder Signale mit konsekutiver Störung des regelrechten Funktionsablaufs (z. B. Wahrnehmung von Muskelpotenzialen, T-Wellen, externen Störsignalen)
»pacemaker«	Herzschrittmacher
»pacemaker syndrome«	→ Schrittmachersyndrom
»pacemaker tachycardia«	→ Schrittmachertachykardie
»pacemaker twiddler's syndrome«	Rotation des implantierten Schrittmachers mit Aufwickelung der Elektrodenzuleitung um das Schrittmachergehäuse, nachfolgender Dislokalisation und ineffektiver Myokardstimulation
»pace mapping«	Stimulationstechnik zur Lokalisierung eines Erregungsursprungs durch Morphologievergleich von stimuliertem und spontanem Komplex, z. B. im Rahmen der Ablation von Kammertachykardien
»pacing mode«	Betriebsart des Schrittmachers
»pacing rate«	Stimulationsfrequenz
Parasystolie	Gleichzeitiges Bestehen von zwei oder mehreren Reizbildungszentren mit wechselnder Initiierung der Herzaktion
»passive fixation lead«	Elektrode ohne Schraubvorrichtung (z. B. Anker- und J-Elektrode)
Periode	→ Impulsintervall
permanente junktionale Reentrytachykardie	Beim Vorliegen einer unidirektional retrograd leitfähigen akzessorischen Leitungsstruktur mit dekrementalen Leitungseigenschaften kann diese seltene Form einer orthodromen AV-Reentry-Tachykardie beobachtet werden (»permanent junctional reciprocating tachycardia« oder »PJRT«)
Pleomorphismus	Durch programmierte Ventrikelstimulation können mehrere monomorphe Kammertachykardien mit jeweils unterschiedlicher QRS-Morphologie und/oder Frequenz induziert werden
Polarisationsspannung	→ Elektrode, Polarisation
Polarisationswiderstand	Übergangswiderstand an der Grenzfläche Elektrodenpol – Herzgewebe
»post-pacing interval«	Bezeichnet das Intervall vom letzten Stimulationsartefakt bis zum ersten am Stimulationskatheter wahrgenommenen lokalen Elektrogramm. Bei bestimmten Stimulationsmanövern unter laufender Reentrytachykardie repräsentiert das »post-pacing interval« die Zeit vom Stimulationsort zum Reentrykreis, durch den Reentrykreis und zurück zum Stimulationsort. Der Vergleich von »post-pacing interval« und Tachykardiezykluslänge ermöglicht ein Abschätzen der Distanz von Stimulationsort und Tachykardie-Reentry, d. h. eine weitgehende Identität von »post-pacing interval« und Tachykardiezykluslänge ist einer der Parameter, die für eine Lage des Stimulationskatheters im Reentrykreis sprechen
Potenzial, intrakardiales	Endokardial abgeleitetes elektrisches Potenzial
Präautomatische Pause	Intervall bis zum Auftreten einer Herzaktion nach Aussetzen des aktuellen Reizbildungszentrums oder des elektrischen Schrittmachers
Primärelement	Elektrochemisches Element, das aus chemischen Reaktionen elektrische Energie bezieht. Ein oder mehrere Elemente bilden eine Batterie
Programmer	→ Programiergrät
Programmiergerät	Elektronisches Gerät zur Umschaltung (Frequenz, Impulsdauer, Impulsamplitude) programmierbarer Schrittmacher durch elektromagnetische Impulse
Programmiermagnet	Magnet zur Frequenzprogrammierung entsprechender Schrittmacher (magnetische Feldstärke ca. 400 G)
Pseudokombinationssystole	→ Kombinationssystole, Pseudo-
»pulse duration«	→ Impulsdauer
»pulse generator«	Impulsgenerator

»pulse interval«	→ Impulsintervall
»pulse width«	→ Impulsdauer
PVB, PVC	»premature ventricular beat« (»contraction«): ventrikuläre Extrasystole
Radiofrequenzablation	Ablationsbehandlung unter Einsatz von Radiofrequenz (150 kHz–1 MHz). Im Gegensatz zu der initial genutzten Gleichstrom-(DC-)Ablation weist die Radiofrequenz geringere Risiken und Nebenwirkungen im Rahmen der endokardialen Anwendung auf und ist daher die zur Zeit am häufigsten genutzte Energiequelle
RAM	»random access memory«: Schreib-Lese-Speicher im Schrittmacher
»rate adaptive stimulation«	»rate responsive«; frequenzadaptive Stimulation
R-auf-T-Phänomen	Auslösung von Zusatzerregungen durch eine in die Repolarisationsphase fallende Herzaktion
»real time telemetry"	Echtzeittelemetrie
Redundanz	In der Schrittmacherelektronik: Prinzip der Bestückung elektronischer Schaltungen mit überzähligen Funktionseinheiten, die andere bei Funktionsausfall vollständig oder teilweise ersetzen
»reed relay«	→ Reedschalter
Reedschalter	Mechanischer Schalter in Schrittmachern. Die Schaltung erfolgt durch Auflegen eines Dauermagneten, wobei eine Metallfeder im Magnetfeld den Kontakt schließt (Umschaltung vom Bedarfsbetrieb auf festfrequente Stimulation)
Reentry (Kreiserregung)	Herzrhythmusstörungen, die durch eine kreisende Erregung bzw. durch eine Umkehrerregung ausgelöst werden (Wiedereintrittsmechanismus). Folgende Bedingungen müssen für eine kreisende Erregung erfüllt sein: (a) Myokardareale mit unterschiedlichen Refraktärzeiten und Leitungseigenschaften, (b) das Vorliegen eines unidirektionalen Blocks (Aufhebung der Leitfähigkeit in eine Richtung) und (c) das Vorhandensein einer verzögerten Erregungsleitung (slow conduction)
»refractory period«	→ Refraktärzeit
Refraktärzeit	Intervall nach Stimulation, in dem bei signalinhibierten oder getriggerten Bedarfsschrittmachern keine Detektion bzw. Triggerung erfolgt (auch »absolute Refraktärzeit« oder »poststimulatorische Refraktärzeit«)
Refraktärzeit, postdetektorische	Intervall nach Detektion, in dem keine weitere Detektion erfolgt
Refraktärzeit, poststimulatorische	Intervall nach Stimulation, in dem keine Detektion erfolgt
Refraktärzeit, relative	→ Störmesszeit
Reizintervall	→ Impulsintervall
Reizschwelle	zur Stimulation des Herzens erforderliche minimale Energie (vereinfacht in V oder mA angegeben).
Reizspannungsschwelle	Spannung, die ein Reiz definierter Dauer und Form übersteigen muss, um eine Herzaktion hervorzurufen
Reizstromschwelle	Stromstärke, die ein Reiz definierter Dauer und Form übersteigen muss, um eine Herzaktion hervorzurufen
Reizzeit	→ Impulsdauer
Reset	Rückstellung des Zeitgenerators auf den Nullpunkt des Basisintervalls, z. B. bei Detektion einer Herzeigenaktion
Reversion	Automatische Aufhebung der Schrittmacherinhibition in Gegenwart externer Störeinflüsse
Rheobase	Extrapolierte Amplitude der Reizschwelle bei unendlicher Reizdauer (Gleichstromreizung)
Rheographiespikes	Vom Schrittmacher werden für den Herzmuskel ineffektive Stromimpulse abgegeben, z. B. bei atmungsgesteuertem »α-rate« über die Hilfselektrode
»rise-time«	→ Anstiegszeit
ROM	»read only memory«: Lesespeicher im Schrittmacher
Röntgenidentifikation	Identifikation des Schrittmachers aufgrund eines röntgenpositiven Codes im Schrittmachergehäuse

Rückladeimpuls	Strom, der nach Impulsabgabe entgegengesetzt durch die Elektrode fließt. Dabei wird der Ausgangskondensator des Schrittmachers wieder aufgeladen und eine elektrolytische Veränderung am Elektrodenkopf verhindert (vgl. »fast recharge«)
»runaway pacemaker«	Schrittmacher, der bei Batterieerschöpfung unkontrollierte Frequenzzunahme zeigt
»safety window pacing«	Synonym »ventricular safety pacing«; Reversionsfunktion einiger Zweikammerschrittmacher, die bei ventrikulärer Wahrnehmung eines Störimpulses während des ersten Teils des AV-Intervalls sicherheitshalber einen ventrikulären Stimulus abgeben
Schaltung, diskrete	Nach herkömmlichen Technologien gefertigte und konventionell verschaltete elektronische Bauelemente: Widerstände, Kondensatoren, Transistoren, Spulen und Dioden sind durch gesonderte Leitungen und Lötstellen miteinander verbunden
Schaltung, integrierte	Elektronische Funktionseinheiten (Verstärker, Schalter, Multivibratoren, Kippstufen); komplexe elektronische Miniaturschaltung auf einem Siliziumträger (Chip). In mehreren Produktionsschritten werden Widerstände, Kapazitäten, Transistoren und Dioden in speziellen Techniken (Dünnfilmtechnik, Dickfilmtechnik, Aufdampfverfahren, Siebdruckverfahren) auf den Träger aufgebracht
Schaltung, monolithische	Die gesamten Bauteile liegen in integrierter Form vor
Scheinwiderstand	Impedanz; vektorielle Summe aus Wirk- und Blindwiderstand
Schraubelektrode	Stimulationskatheter mit wendelförmig ausgebildeter distaler Elektrode. Die Elektrode wird in das Myokard eingeschraubt (scharfer Wendel) oder im Trabekelwerk verankert (stumpfer Wendel)
Schrittmacher, asynchroner	Schrittmacher mit festfrequenter Impulsangabe ohne Detektionseinheit
Schrittmacher, bifokaler	Schrittmacher für sequenzielle oder vorhofgesteuerte Kammerstimulation
Schrittmacher, QRS-getriggerter	→ Bedarfsschrittmacher, getriggerter
Schrittmacher, QRS-inhibierter	→ Bedarfsschrittmacher, signalinhibierter
Schrittmacher, sequenzieller	Schrittmacher mit 2 Elektroden, der Vorhöfe und Kammern nacheinander mit einer der PQ-Zeit entsprechenden Verzögerung stimuliert
Schrittmacher, vorhofgesteuerter	Schrittmacher mit atrialer Detektionselektrode, der durch P-Wellen gesteuert wird und die Ventrikel nach einem der PQ-Zeit entsprechenden Intervall über eine zweite Elektrode stimuliert
Schrittmacheraktion	Schrittmacherinitiierte Herzaktion im Gegensatz zur spontanen Herzaktion (vgl. Eigenaktion)
Schrittmacherausgangskreis, spannungskonstanter	Während der Impulsdauer fließt ein elektrischer Strom vom Ausgangskondensator durch das Myokard. Der Stromfluß nimmt exponentiell mit der Impulsdauer ab. Derzeit gebräuchlichste Schaltung
Schrittmacherausgangskreis, strombegrenzter	Widerstandsschaltung, die den initialen Anteil der exponentiell verlaufenden Kondensatorentladung bei Stimulation auf einen definierten Wert begrenzt
Schrittmacherausgangskreis, stromkonstanter	Während der Impulsdauer fließt ein konstanter elektrischer Strom von der Batterie durch das Myokard; dieser Strom wird begrenzt durch den Widerstand des Ausgangskreises des Schrittmachers
Schrittmachereingangsempfindlichkeit	→ Detektionsempfindlichkeit
Schrittmachersyndrom	Periodisch auftretende Schwäche- oder Kollapszustände, hervorgerufen durch ventrikuläre Stimulation mit VA-Rückleitung (Vorhofpfropfung)
Schrittmachertachykardie	a) Schrittmacher vermittelte Tachykardie: Eine supraventrikuläre Tachykardie wird vom Vorhofseingangsverstärker detektiert. Bei P-Wellensynchronen ventrikulären Stimulationsarten wird diese Tachykardie entsprechend ihrem Steuerungsmechanismus auf die Kammer übergeleitet b) Schrittmacher induzierte Tachykardie: Die »Endless-loop-Tachykardie« hat eine intakte retrograde Leitung zur Voraussetzung. Die retrograde Vorhofaktion kann vom Vorhofeingangsverstärker detektiert werden und so bei P-Wellensynchronen ventrikulären Stimulationsarten auf die Kammern übergeleitet werden
Sekundärelement	Durch elektrischen Strom aufladbares elektrochemisches Element (Akkumulator)

Sensibilität eines Schrittmachers	→ Detektionsempfindlichkeit
»sensitivity«	Sensitivität, → Detektionsempfindlichkeit
»sensitivity threshold«	Wahrnehmungsschwelle
Sicherheitsfrequenzbegrenzung	Sicherheitsbegrenzung der Maximalfrequenz auf ca. 130–190 Schläge/min; Schutz gegen Schrittmacherrasen (→ »runaway pacemaker«)
Siliziumchip	Trägerplatte für integrierte elektronische Schaltungen aus einer dünnen Siliziumschicht von 1–2 mm2 Fläche
»sleeve«	Kunststoffhülse zur Konnektoranpassung
»slew rate«	Anstiegssteilheit eines intrakardialen Signals in V/s
Slope (Anstiegssteilheit)	Das Maß der Frequenzanpassung eines Herzschrittmachers in Abhängigkeit des angewandten Sensorprinzips, z. B. vom Atemminutenvolumen
Softwareschrittmacher	Schrittmacher mit programmierbarer Steuerelektronik auf der Basis eines Mikroprozessors
Spannungsverdoppler	elektronische Schaltungsanordnung zur Verdopplung der Spannung, wenn die Batteriespannung des Schrittmachers niedriger ist als die gewünschte Ausgangsspannung
Spike	typische Zacke eines Schrittmacherimpulses im EKG
Spiralelektrode	Schrittmacherelektrodenkatheter, dessen Zuleitung aus mehrfachen Drahtwendeln besteht
Spule	auch Induktivität: elektronisches Bauelement: zunehmender Wechselstromwiderstand mit steigender Wechselstromfrequenz; Bauteil in Frequenzfiltern, Verwendung als Überträger und Transformator
Stand-by-Schrittmacher	→ Bedarfsschrittmacher, positiv gesteuerter
Stimulation, ineffektive	elektrische Stimulation des Myokards ohne Auslösung einer Herzaktion (z. B. bei Reizschwellenerhöhung, Batterieerschöpfung, Elektrodenbruch, Elektrodendislokation)
Stimulation, physiologische	Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Vorhof-Kammer-Koordination
»stimulation, threshold«	→ Reizschwelle
Störfrequenz	Asynchrone Stimulationsfrequenz eines Bedarfsschrittmachers, auf die der Impulsgeber bei elektromagnetischer Störung umschaltet
Störmesszeit	Intervall am Ende der Refraktärzeit des Schrittmachers (relative Refraktärzeit), in dem Störsignale den Schrittmacher auf festfrequente Betriebsart umschalten
Strombegrenzung	→ Schrittmacherausgangskreis, strombegrenzter
SSI	»single single inhibited«: Einkammerschrittmacher, der entweder im Atrium oder im Ventrikel verwendet werden kann
Suchhysterese	Nach Ablauf einer bestimmten Anzahl von Impulsen setzt der Schrittmacher mit der Stimulation kurz aus, um zu erkennen, ob die Eigenfrequenz des Herzens wieder über die Hysteresefrequenz angestiegen ist (→ Hysterese)
Telemetrie	Daten mit Signalübermittlung mittels Radiofrequenz vom Schrittmacher auf das externe Programmiergerät und umgekehrt
Testfrequenz	Stimulationsfrequenz des Schrittmachers nach Umschalten mit dem Testmagneten
Testmagnet	Dauermagnet zur Umschaltung eines Bedarfsschrittmachers auf die Testfrequenz. Bei den meisten Schrittmachern kombinierte Umschaltung auf festfrequente Betriebsart (magnetische Feldstärke ca. 80 G)
»threshold«	→ Reizstromschwelle, Reizspannungsschwelle
»tracking«	Mitziehen (in einem konstanten Abstand folgen): Schrittmacherfunktion, bei der die Ventrikelstimulation synchron (in einem konstanten Abstand) zur detektierten Vorhoftätigkeit erfolgt
»tracking impulse«	→ Indikatorimpuls
Transistor	Elektronisches Halbleiterbauelement; Bauteil in elektronischen Verstärkern und Schaltern
Triggern	Auslösen einer Funktion durch ein Signal, z. B. Auslösen der Detektionseinheit des Schrittmachers durch das endokardiale Elektrogramm, durch das Elektromyogramm eines Skelettmuskels, durch einen Brustwandstimulus oder durch einen elektromagnetischen Störimpuls

»T-wave sensing«	T-Wellenwahrnehmung: Fehlsteuerung durch die detektierte T-Welle
T-Wellen-Alternans	Veränderungen der T-Welle im Mikrovolt-Bereich unter Belastung
»undersensing«	P- oder R-Wellen werden nicht wahrgenommen, so dass eine inadäquate Impulsabgabe des Schrittmachers resultiert
»unilead«	Die Hilfselektrode zur Atmungssteuerung über Impedanzmessung ist auf der Schrittmacherelektrode
»upper rate«	Obere Frequenzbegrenzung der ventrikulären Stimulation bei Zweikammerschrittmachern mit Trackingfunktion
»use before date«	Spätester Implantationszeitpunkt des Schrittmachers
Variomechanismus	Programmierbare stufenweise Spannungsverminderung am Schrittmacherausgang zur Kontrolle der Reizschwelle nach Schrittmacherimplantation
ventrikuläre Spätpotenziale	Niederamplitudige, fraktionierte Signale am Ende eines QRS-Komplexes, die entweder mittels endokardialer Katheterableitung oder aber von der Körperoberfläche z. B. durch Signalmittelungstechnik registriert werden können
Verzögerungsintervall	Verzögerung der Kammerstimulation nach einer Vorhofaktion bei vorhofgesteuerten und sequenziellen Schrittmachern
Volt (V)	Einheit der elektrischen Spannung. 1 V ist die Spannung, die bei Stromfluß von 1 A eine Leistung von 1 Watt erbringt
Vorhofflattern	Atriales Makroreentry, dessen Erregungskreis durch anatomische und funktionelle Leitungsblockaden bestimmt wird. Typisch sind sägezahnartige Flatterwellen im Oberflächen-EKG, die in einem nachvollziehbaren Verhältnis (1:1, 2:1 oder Wenckebach-Periodik) auf die Kammer übergeleitet werden
Vorhofschrittmacher	Schrittmacher mit atrialer Stimulationselektrode
Vorhofvulnerabilität	Neigung der Vorhöfe zu chaotischen Erregungsabläufen (z. B. Vorhofflimmern)
Vulnerable Phase	Intervall in der Repolarisationsphase des Myokards, in dem durch elektrische Stimulation (oder durch eine spontane Herzaktion) zusätzliche Erregungen ausgelöst werden
Wenckebach-Punkt	Frequenz, bei der nicht mehr jede Vorhoferregung zum Ventrikel weitergeleitet wird
Widerstand	Elektronisches Bauelement zur Strombegrenzung oder Spannungsteilung
Wirkwiderstand	Ohmscher Widerstand eines elektronischen Bauelementes
Zener-Diode	Halbleiterdiode, deren Ausgangsspannung von der Eingangsspannung weitgehend unabhängig ist; Bauteil im Eingangskreis von Schrittmachern, welches das endokardiale Spannungssignal leitet, hohe Spannungen jedoch, wie sie z. B. bei Defibrillation mit Elektroschock auftreten, stark begrenzt; vgl. Defibrillationsschutz
Zweikammerschrittmacher	»dual chamber pacer«: Schrittmacher mit je einer Elektrode im Vorhof und im Ventrikel

Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie

B. Lemke[1], B. Nowak[2], D. Pfeiffer[3]

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie R.H. Strasser, D. Andresen, F. de Haan, G. Ertl, H. Mudra, A. Osterspey, H.J. Trappe, K. Werdan, außerdem G. Arnold, H.M. Hoffmeister, E. Fleck und der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher der DGK W. Hemmer, B. Nowak, C. Israel, L. Krämer, J. Neuzner, D. Pfeiffer, K. Rybak, A. Schuchert, U. Wiegand

Z Kardiol 94:704–720 (2005) DOI 10.1007/s00392-005-0269-3

Diese Leitlinie ist eine wissenschaftlich und systematisch erarbeitete Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand zum Thema wiedergibt und allen behandelnden Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung für eine angemessene Behandlung dieser spezifischen Krankheitssituation erleichtern soll. Diese Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an die spezifische Situation des einzelnen Patienten.

Empfehlungsgrad	Definition
I	Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.
Evidenzniveau	**Definition**
A	Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
B	Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
C	Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.

1 Priv.-Doz. Dr. Bernd Lemke, Klinikum Lüdenscheid Innere Klinik III Kardiologie und Angiologie, Paulmannshöher Str. 14, 58515 Lüdenscheid; Tel.: 02351/463326, Fax: 02351/463275, E-Mail: bernd.lemkerub.de

2 Priv.-Doz. Dr. Bernd Nowak, Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Im Prüfling 23, 60389 Frankfurt/Main; Tel.: 069/945028-0, Fax: 069/461613, E-Mail: b.nowakccb.de

3 Prof. Dr. Dietrich Pfeiffer, Universität Leipzig, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Klinik I, Kardiologie und Angiologie, Johannisallee 32, 04103 Leipzig; Tel.: 0341/9712650, Fax: 0341/9712659, E-Mail: pfeidmedizin.uni.leipzig.de

1 Einführung – 361

2 Indikation zur Schrittmachertherapie – 361
2.1 Erworbene atrioventrikuläre Leitungsstörungen – 361
2.2 Kongenitaler AV-Block – 362
2.3 Chronische bifaszikuläre/trifaszikuläre Leitungsstörungen – 362
2.4 Resynchronisationstherapie – 363
2.5 Akuter Myokardinfarkt mit atrioventrikulärer Leitungsstörung – 363
2.6 Bradyarrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern – 364
2.7 Sinusknotensyndrom – 364
2.8 Präventive Stimulation bei paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien – 365
2.9 Karotissinus-Syndrom – 365
2.10 Vasovagale Synkope – 365
2.11 Bradykarde Rhythmusstörungen nach Herzoperationen – 366
2.12 Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie – 366
2.13 Long-QT-Syndrom – 366
2.14 Schlafapnoe-Syndrom – 366

3 Systemwahl – 367
3.1 Ergebnisse der Schrittmachertherapie – 367
3.1.1 Mortalität – 367
3.1.2 Vorhofflimmern und Thromboembolien – 367
3.1.3 Herzinsuffizienz, Belastbarkeit und Lebensqualität – 367
3.1.4 Komplikationen – 368
3.2 Indikationsbezogene Systemwahl – 368
3.2.1 Atrioventrikuläre/faszikuläre Leitungsstörungen – 368
3.2.2 Bradyarrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern – 368
3.2.3 Sinusknoten-Syndrom – 368
3.2.4 Karotissinus-Syndrom und vasovagale Synkope – 369
3.2.5 HOCM – 369

4 Elektroden – 369

5 Nachsorge – 370
5.1 Aufgaben der Schrittmacherkontrolle – 370
5.2 Apparative Voraussetzungen – 370
5.3 Durchführung der Schrittmacherkontrollen – 370
5.3.1 Inhalt der Nachsorge – 370
5.3.2 Bestimmung der Reizschwelle(n) – 371
5.3.3 Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle(n) – 371
5.3.4 Weitere Messungen – 371
5.3.5 Individuelle Programmierung – 371
5.3.6 Aktivierung von Diagnostik- und Therapiefunktionen – 371
5.3.7 Zeitplan der Schrittmacherkontrollen – 372
5.3.8 Empfehlung zur effektiven Zusammenarbeit zwischen implantierendem Zentrum und ambulanter Nachsorge – 372

6 Aggregatwechsel – 372

7 Explantation – 372

8 Temporäre Elektrostimulation – 373

Literatur – 374

1 Einführung

Die vorliegenden »Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie« sind eine Überarbeitung und Weiterentwicklung der zuletzt 1996 erschienenen Empfehlungen [1]. Hierin wurde der »2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices« des American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) und North American Society for Pacing and Electrophysiology, berücksichtigt [2].

Eine symptomatische Bradykardie impliziert in der Regel eine Schrittmachertherapie. Bei der Indikationsstellung ist vor allem die Frage zu stellen, ob die Symptomatik wirklich in kausalem Zusammenhang mit der dokumentierten oder vermuteten Bradykardie steht. Dabei ist auszuschließen, dass der Zustand passager ist (Ischämie, Medikamentenintoxikation, Elektrolytentgleisung, entzündliche Herzerkrankung, Sepsis) und durch temporäre Stimulation und/oder Absetzen einer verzichtbaren chronotropen/dromotropen Medikation beseitigt werden kann.

Bei der Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation muss oft neben der jeweiligen Rhythmusstörung eine etwaige kardiale Grunderkrankung und hier insbesondere eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion beachtet werden. Bei diesen Patienten wird die Indikation zur Schrittmachertherapie meist früher gestellt und findet bei den jeweiligen Indikationsgruppen entsprechende Erwähnung.

Diese Leitlinien beziehen sich auf den adäquaten Einsatz von Herzschrittmachern und nicht auf die allgemeine Behandlung von Rhythmusstörungen. Eine Klasse-I-Indikation für eine Schrittmacherimplantation schließt daher nicht aus, dass alternative Behandlungsmöglichkeiten existieren. Differenzialdiagnostisch sind andere kardiale und nichtkardiale Ursachen wie insbesondere tachykarde Rhythmusstörungen, neurologische Erkrankungen und ein Schlafapnoesyndrom auszuschließen.

2 Indikation zur Schrittmachertherapie

2.1 Erworbene atrioventrikuläre Leitungsstörungen

Indikation bei symptomatischen Patienten

Indikation (Klasse I)

- AV-Block III. [C] und II. Grades [B] [3], permanent oder intermittierend, ungeachtet der anatomischen Lokalisation, spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation.

Indikation (Klasse IIb)

- AV-Block I. Grades mit deutlich verlängerter AV-Überleitung (>300 ms) bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und symptomatischer Herzinsuffizienz, bei denen eine Verkürzung des AV-Intervalls zur hämodynamischen Verbesserung führt [C] (siehe auch Indikation zur Resynchronisationstherapie).

Prognostische Indikation bei asymptomatischen Patienten

Indikation (Klasse I)

- AV-Block III. Grades permanent [C].
- Häufige intermittierende AV-Blockierungen III. Grades oder II. Grades vom Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig mit breiten QRS-Komplexen [B] [4].
- AV-Block III. Grades im Zusammenhang mit einer AV-Knoten-Ablation (HIS-Bündel-Ablation) [C].

Indikation (Klasse IIa)

- AV-Block III. Grades intermittierend, außerhalb von Schlafphasen oder bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C].
- AV-Block II. Grades bei Nachweis einer Blockierung im His-Purkinje-System [B] [5, 6].
- AV-Block II. Grades Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig mit schmalen QRS-Komplexen bei persistierender Blockierung unter Belastung, insbesondere bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C].
- Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung (Myotone Dystrophie, Kearns-Sayre-Syndrom, Schultergürtel-Dystrophie, Emery-Dreifus-Muskeldystrophie) und AV-Block II. Grades (Typ I und II) [B] [7–9].

Indikation (Klasse IIb)

- AV-Block III. Grades intermittierend, ohne die oben aufgeführten Kriterien [C].
- AV-Block II. Grades Mobitz Typ I (Wenckebach), bei älteren Patienten [B] oder bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C].
- Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung und AV-Block I. Grades [B] [7–9].

Kommentar

Beim **erworbenen AV-Block** gilt der Nachweis einer intra- oder infrahissären Blockierung als gesicherte prognostische Indikation. Hierzu kann invasiv ein His-Bündel-Elektrogramm abgeleitet werden. Für die Mehrzahl der Patienten kann der Gefährdungsgrad nichtinvasiv anhand der QRS-Breite festgelegt werden. Ein Ersatzrhythmus mit breitem Kammerkomplex muss nicht in jedem Fall einer distalen AV-Blockierung entsprechen. Dies gilt z. B. bei einem bereits vorbestehenden faszikulären Block. Demgegenüber entspricht ein Ersatzrhythmus mit schmalem Kammer-

komplex meist einer proximalen und damit prognostisch günstigen Blockierung. Zusätzlich kann die Reaktion auf Atropin, Katecholamine, Belastung und Vagusreizung herangezogen werden.

In der klinischen Praxis wird bei Patienten mit **permanentem AV-Block III** in der Regel eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. In Einzelfällen kann bei asymptomatischen Patienten mit ausreichendem Ersatzrhythmus und Frequenzanstieg unter Belastung abgewartet werden. Beim intermittierenden AV-Block liegen meist AV-Überleitungsstörungen wechselnden Ausmaßes vor. Er kann jedoch auch unvorhergesehen mit einer lang andauernden Asystolie auftreten (paroxysmaler AV-Block). Tritt ein höhergradiger AV-Block unter Belastung auf, sollte vor einer Schrittmacherimplantation eine ischämische und damit potenziell reversible Genese ausgeschlossen werden.

Der **AV-Block II. Grades** bezieht sich auf stabilen Sinusrhythmus und nicht auf funktionelle Blockierung im Rahmen von Vorhoftachykardien. Der häufig auftretende **AV-Block II. Grades Mobitz Typ I (Wenckebach)** kann insbesondere bei Patienten in höherem Lebensalter (>70 Jahren) einer höhergradigen AV-Blockierung vorausgehen. Demgegenüber findet sich der gleiche Befund häufig bei jüngeren Patienten (<50 Jahren) als Ausdruck einer nicht behandlungsbedürftigen Vagotonie. Das gleiche gilt für einzelne Phasen von AV-Blockierungen II. und III. Grades, insbesondere nachts oder bei gleichzeitiger Zunahme der Sinus-Zyklus-Längen. Sie stellen bei asymptomatischen herzgesunden Patienten in der Regel keine prophylaktische Schrittmacherindikation dar. Die Prognose des isolierten **AV-Blocks I. Grades** ist gut.

Bei Patienten mit **Emery-Dreifus-Muskeldystrophie** und **Kearns-Sayre-Syndrom** kommt es regelhaft zur Ausbildung von AV-Leitungsstörungen, so dass bei diesen Erkrankungen eine frühzeitige Schrittmacherimplantation gerechtfertigt ist.

Bei Patienten mit **Schlafapnoe-Syndrom** kann es im Rahmen nächtlicher Hypoxien zu AV-Blockierungen kommen. Die prognostische Bedeutung dieser Bradykardien ist unklar. Daher unterliegt eine Schrittmacherindikation der Einzelfallentscheidung.

2.2 Kongenitaler AV-Block

Indikation (Klasse I)

- AV-Block III. und II. Grades bei symptomatischen Patienten [**C**].
- AV-Block III. und II. Grades bei asymptomatischen Patienten mit [**B**] [11, 12]
  - eingeschränkter LV-Funktion,
  - assoziiertem Herzfehler,
  - Herzfrequenz <50 min^{-1}, fehlender Frequenzanstieg unter Belastung oder Asystolien >3 s,
  - Ersatzrhythmus mit verbreitertem Kammerkomplex,
  - gehäuften ventrikuläre Ektopien,
  - verlängertem QT-Intervall.

Indikation (Klasse IIa)

- AV-Block III. und II. Grades bei asymptomatischen Patienten ohne die oben angeführten Kriterien [**B**] [13].

Kommentar

In einer prospektiven Studie zum kongenitalen AV-Block III war das Risiko von Adams-Stokes-Anfällen und plötzlichem Herztod in jedem Alter und unabhängig von prognostischen Hinweisen erhöht, so dass von Michaëlsson et al. [13] eine prophylaktische Schrittmacherimplantation bei allen Patienten mit angeborenem AV-Block III empfohlen wurde. Bei abwartender Haltung sind jährliche Nachuntersuchungen durchzuführen, um auch milde Symptome und prognostisch ungünstige Kriterien rechtzeitig zu erfassen.

Eine eingeschränkte Belastbarkeit lässt sich hier insbesondere mit Belastungstests (Spiroergometrie) erfassen.

2.3 Chronische bifaszikuläre/trifaszikuläre Leitungsstörungen

Indikation (Klasse I)

- Bifaszikulärer Block mit intermittierendem totalen AV-Block (siehe atrioventrikuläre Leitungsstörungen) [**C**].
- Bifaszikulärer Block mit häufigen AV-Blockierungen II. Grades vom Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig (siehe atrioventrikuläre Leitungsstörungen) [**B**] [4].
- Alternierender Schenkelblock [**C**].

Indikation (Klasse IIa)

- Bifaszikulärer Block, bei Patienten mit Verdacht auf kardiale Synkopen, nach Ausschluss anderer Ursachen. Dies sind insbesondere ventrikuläre Tachyarrhythmien bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung [**B**] [14–16].
- Nachweis einer deutlichen HV-Zeit-Verlängerung (≥100 ms) oder infrahissären Blockierung unter kontinuierlicher Vorhofstimulation bei asymptomatischen Patienten im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung aus anderer Indikation [**B**] [17].

Indikation (Klasse IIb)

- Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung und faszikulärem Block unabhängig von Symptomen [**B**] [7–9].

Kommentar

Bei Patienten mit Synkopen, bifaszikulärem Block und unauffälliger elektrophysiologischer Untersuchung konnte im Langzeitverlauf gezeigt werden, dass in 42% paroxysmale AV-Blockierungen und Asystolien auftraten [14]. Daher kann bei diesen Patienten mit bifaszikulärem Block, rezidivierenden Synkopen und unauffälligem elektrophysiologischem Befund auch eine primäre Schrittmacherimplantation gerechtfertigt sein. Alternativ kann ein implantierbarer Event Recorder zur Diagnosesicherung eingesetzt werden. Unter den bifaszikulären Blockierungen zeigt insbesondere die Kombination Rechtsschenkelblock mit linksposteriorem Hemiblock eine erhöhte Inzidenz kompletter AV-Blockierungen, da der verbliebene linksanteriore Faszikel die geringste Stabilität aufweist. Der bifaszikuläre Block mit oder ohne AV-Block I. Grades stellt dennoch bei asymptomatischen Patienten keine Indikation zur prophylaktischen Schrittmacherimplantation dar.

2.4 Resynchronisationstherapie

Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie mit einer Ejektionsfraktion ≤35%, einer linksventrikulären Dilatation ≥55 mm enddiastolisch und einer intraventrikulären Leitungsverzögerung.

Indikation (Klasse I)

- NYHA-Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >150 ms und Sinusrhythmus [**A**] [18–22].

Indikation (Klasse IIa)

- NYHA-Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite von 120–150 ms und Sinusrhythmus [**A**] [20–24].
- NYHA-Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >150 ms und Vorhofflimmern [**C**].

Indikation (Klasse IIb)

- NYHA-Stadium III/IV und einer QRS-Breite >120 ms ohne Linksschenkelblock [**B**] [20–24].
- NYHA-Stadium III/IV und konventionelle Schrittmacherindikation mit erforderlicher rechtsventrikulärer Stimulation [**C**].
- NYHA-Stadium II, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >150 ms und Sinusrhythmus [**B**] [25].

Kommentar

Es wird auf das Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie verwiesen [26]. Neben der Breite des QRS-Komplexes spielt der echokardiographische Nachweis einer ventrikulären Dyssynchronie eine zunehmende Rolle bei der Indikationsstellung zur Resynchronisationstherapie. Bisher gibt es jedoch keinen Konsensus, welche echokardiographischen Parameter zur Quantifizierung der Asynchronie am besten geeignet sind.

Patienten mit Rechtsschenkelblock oder mit QRS-Verbreiterung ohne typisches Schenkelblockbild wurden nur in geringer Zahl in Studien zur Resynchronisationstherapie eingeschlossen. Daher ist der klinische Nutzen bei dieser Patientengruppe bislang weniger gut belegt. Bei diesen Patienten sollte der echokardiographische Nachweis einer ventrikulären Dyssynchronie erfolgen.

Die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers sollte nicht bei Dekompensation sondern nach Stabilisierung erfolgen. Bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz sollte vor einer Resynchronisationstherapie die Möglichkeit zur Revaskularisation geprüft werden.

Zur Implantation links- oder biventrikulärer Systeme bei Patienten mit konventioneller Schrittmacherindikation, z. B. bei intermittierendem höhergradigem AV-Block, liegen derzeit keine Daten vor. Wenn jedoch bei einem herzinsuffizienten Patienten (NYHA III/IV) alle Kriterien (außer dem LSB) erfüllt sind (s. o.), kann die Implantation eines solchen Systems erwogen werden, um mögliche negative, hämodynamische Auswirkungen der ansonsten erforderlichen rechtsventrikulären Stimulation zu vermeiden. Bei allen Patienten zur Resynchronisationstherapie muss eine gleichzeitig bestehende Indikation zur prophylaktischen Defibrillatorimplantation geprüft werden.

2.5 Akuter Myokardinfarkt mit atrioventrikulärer Leitungsstörung

Indikation (Klasse I)

- AV-Block II. Grades Mobitz Typ II oder III. Grades, der mehr als 2 Wochen nach Infarktereignis besteht [**C**].

Indikation (Klasse IIa)

- Transienter AV-Block III. oder II. Grades mit konsekutivem persistierenden Schenkelblock [**B**] [27, 28].

Indikation (Klasse IIb)

- Vorbestehender Schenkelblock mit transientem AV-Block II. Grades Mobitz Typ II oder III. Grades [**B**] [27, 28].

Kommentar

Durch den häufigen Einsatz reperfundierender Maßnahmen in der Akuttherapie des Myokardinfarkts sind bleibende atrioventrikuläre Leitungsstörungen seltener geworden. Bei Patienten mit inferiorem Infarkt kommt es in der Regel bereits innerhalb einer Woche zu einer Restitution der AV-Überleitung. Demgegenüber muss bei einem Vorderwandinfarkt häufiger mit einer bleibenden Schädigung des Erregungsleitungssystems gerechnet werden. Ein neu

aufgetretener Schenkelblock und/oder AV-Block I. Grades stellt keine prophylaktische Schrittmacherindikation dar. Vor der Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation nach länger zurückliegendem Myokardinfarkt mit deutlich eingeschränkter LV-Funktion muss überlegt werden, ob eine ICD-Indikation besteht.

2.6 Bradyarrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern

Indikation bei symptomatischen Patienten

Indikation (Klasse I)

- Vorhofflimmern mit langsamer Kammerfrequenz (z. B. <40 min^{-1}) oder langen Pausen (z. B. >3 s tagsüber und >4 s nachts), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation, mit eindeutigem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik, inklusive der symptomatischen chronotropen Inkompetenz [**C**].

Indikation (Klasse IIa)

- Vorhofflimmern mit langsamer Kammerfrequenz (z. B. <40 min^{-1}) oder langen Pausen (z. B. >3 s tagsüber und >4 s nachts), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation, und vermutetem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik [**C**].

Prognostische Indikation bei asymptomatischen Patienten

Indikation (Klasse I)

- Vorhofflimmern mit langsamer *regelmäßiger* Kammerfrequenz und breiten QRS-Komplexen [**C**].
- Im Zusammenhang mit einer geplanten AV-Knoten-Ablation [**C**].

Indikation (Klasse IIa)

- Vorhofflimmern mit langsamer *unregelmäßiger* Kammerfrequenz (<40 min^{-1}) oder langen Pausen (>3 s tagsüber und >4 s nachts) und breiten QRS-Komplexen [**C**].
- Vorhofflimmern mit anhaltend langsamer *regelmäßiger* Kammerfrequenz und schmalen QRS-Komplexen, insbesondere bei kardialer Grunderkrankung [C].

Indikation (Klasse IIb)

- Vorhofflimmern mit chronischen Herzfrequenzen <40 min^{-1} oder längeren asystolischen Pausen (>3–4 s) und schmalen QRS-Komplexen außerhalb von Schlafphasen, bei herzkranken Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [**C**].

Kommentar

Bei der Beurteilung der Kammerfrequenzen muss beachtet werden, dass sich die Angaben auf die Anzahl der QRS-Komplexe pro Minute beziehen. Hierbei können einzelne Intervalle auch einer niedrigeren Frequenz entsprechen. Eine Pausendauer tagsüber bis 2,8 s und nachts bis 4 s gehört zum Normalbefund einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern.

Bei Vorhofflimmern mit langsamer regelmäßiger Kammerfrequenz (im Allgemeinen Frequenzschwankungen <10%) ist von einem totalen AV-Block, bei unregelmäßiger Kammerfrequenz von einer instabilen AV-nodalen Leitung auszugehen. Ein breiter QRS-Komplex weist auf eine distale Blockierung hin. In Analogie zu den atrioventrikulären Leitungsstörungen begründet dies bei asymptomatischen Patienten eine Klasse-I- bzw. Klasse-IIa-Indikation.

Vorhofflimmern kann auf ein Sinusknotensyndrom hinweisen, das erst nach Kardioversion diagnostizierbar wird. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern sollte vor der Schrittmacherimplantation auf die Möglichkeit und Indikation zur Kardioversion überprüft werden.

2.7 Sinusknotensyndrom

Indikation (Klasse I)

- Sinusknotenfunktionsstörung (z. B. Herzfrequenz <40 min^{-1}, Pausen >3 s), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation, mit eindeutigem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik, inklusive der symptomatischen chronotropen Inkompetenz [**C**].

Indikation (Klasse IIa)

- Sinusknotenfunktionsstörung (z. B. Herzfrequenz <40 min^{-1}, Pausen >3 s), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation mit vermutetem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik [**C**].

Indikation (Klasse IIb)

- Chronische Herzfrequenzen <40 min^{-1} oder längere asystolische Pausen (>3 s) außerhalb von Schlafphasen bei herzkranken Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [C].

Kommentar

Die Schrittmacherindikation der Sinusknotenerkrankung ist symptomorientiert. Bei fraglicher Indikation ist eine abwartende Haltung gerechtfertigt.

Die symptomatische chronotrope Inkompetenz wird jetzt als eigenständiger Bestandteil der Sinusknotenerkrankung aufgeführt. Hierfür liegen unterschiedliche Definitionen vor. Als allgemein anerkannt gelten eine Maximal-

frequenz <100–110 min^{-1} oder eine Frequenz an der anaeroben Schwelle von <90 min^{-1}.

Eine Sinusknotenerkrankung kann zu Synkopen führen. Im Rahmen der Synkopendiagnostik kann eine elektrophysiologische Untersuchung indiziert sein. Sofern hierbei eine deutlich pathologische Sinusknotenerholungszeit nachgewiesen wird, ist eine Sinusknotenerkrankung als Ursache der Synkope möglich.

Sinusknotenfunktionsstörungen treten oft in Kombination mit paroxysmalem Vorhofflimmern als Bradykardie-Tachykardie-Syndrom auf. Nach spontaner Termination von Vorhofflimmerepisoden können symptomatische präautomatische Pausen auftreten.

Bei Ausdauersportlern werden häufig ausgeprägte vagotoniebedingte Sinusbradykardien mit Frequenzen <40 min^{-1} dokumentiert. Eine Therapienotwendigkeit ist nur bei eindeutigen und persistierenden bradykardieassoziierten Symptomen zu erwägen. Niedrige Herzfrequenzen und Pausen bei asymptomatischen herzgesunden Patienten sind keine prophylaktischen Schrittmacherindikationen.

2.8 Präventive Stimulation bei paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien

Indikation (Klasse I)

- Keine

Indikation (Klasse IIa)

- Hochsymptomatische, medikamentös refraktäre paroxysmale Vorhoftachyarrhythmien vor geplanter AV-Knoten-Ablation [**C**].

Indikation (Klasse IIb)

- Patienten mit medikamentös refraktären, bradykardieassoziierten paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien [**C**].

Kommentar

Für die präventive Stimulation bei refraktären paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien liegen bisher uneinheitliche Daten vor. Eine eigenständige Klasse-I-Indikation zur präventiven Stimulation ist derzeit nicht gegeben.

Bei Patienten, die eine konventionelle Schrittmacherindikation aufweisen, können Präventivalgorithmen erfolgreich sein. Die Identifikation von Therapierespondern ist Gegenstand aktueller Studien. Für die aktive Terminierung atrialer Tachykardien besteht keine primäre Schrittmacherindikation.

2.9 Karotissinus-Syndrom

Indikation (Klasse I)

- Rezidivierende Synkopen, die in eindeutigem Zusammenhang mit einer Reizung des Karotissinus stehen und die durch Alltagsbewegungen (z. B. Drehen des Kopfes) auslösbar sind und dadurch zu einer Asystolie von >3 s führen [**C**].

Indikation (Klasse IIa)

- Rezidivierende, anderweitig nicht erklärbare Synkopen ohne eindeutig auslösende Alltagsbewegungen, aber mit positivem Nachweis eines symptomatischen hypersensitiven Karotissinus-Reflexes (Pause >3 s) [**C**].

Kommentar

Ein hypersensitiver Karotissinus-Reflex (Pause >3 s) ohne spontane Symptomatik stellt keine Schrittmacherindikation dar. Dies gilt ebenso für uncharakteristische Symptome wie Schwindel, Benommenheit oder Verwirrtheitszustände sowie für die rein vasodepressorische Form des hypersensitiven Karotissinus-Reflexes. Es wird empfohlen, die Karotissinusmassage sowohl im Liegen als auch im Stehen durchzuführen.

2.10 Vasovagale Synkope

Indikation (Klasse I)

- Keine [**B**] [16, 29].

Indikation (Klasse IIa)

- Rezidivierende (≥5/Jahr) vasovagale Synkopen oder schwere synkopenbedingte Verletzungen bei Patienten über 40 Jahre mit kardioinhibitorischen Pausen >3 s, z. B. im Rahmen einer Kipptischuntersuchung, mit unzureichendem Ansprechen auf andere Maßnahmen [**B**] [16, 29].

Indikation (Klasse IIb)

- Rezidivierende vasovagale Synkopen mit dokumentierter Bradykardie, z. B. im Rahmen einer Kipptischuntersuchung, mit unzureichendem Ansprechen auf andere Maßnahmen [**C**].

Kommentar

Bei der Mehrzahl der Patienten mit vasovagalen Synkopen stehen Allgemeinmaßnahmen wie Vermeiden auslösender Trigger und Verhaltensregeln sowie ein Orthostasetraining im Vordergrund, bevor Medikamente zum Einsatz kommen.

2.11 Bradykarde Rhythmusstörungen nach Herzoperationen

Der höhergradige AV-Block ist die überwiegende Indikation zur Schrittmacherimplantation nach Herzoperationen. Insbesondere nach Klappenchirurgie, am häufigsten Aortenklappen-, Trikuspidalklappenoperationen, und VSD-Verschluss, besteht das Risiko einer mechanischen Schädigung des Erregungsleitungssystems. Die Indikationsstellung orientiert sich dabei an den allgemeinen Leitlinien. Da postoperative Bradykardien reversibel sein können – dies gilt insbesondere für Sinusknotendysfunktionen – sollte mit einer Schrittmacherimplantation in der Regel zunächst etwa eine Woche abgewartet werden. Eine individuelle Verkürzung dieses Warteintervalls bis zur Schrittmacherimplantation kann unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren vorgenommen werden: bereits präoperativ bestehende Überleitungsstörungen, ausgedehnte mechanische Schädigung des Erregungsleitungssystemes zu erwarten (z. B. ausgedehntes Debridement bei Endokarditis), keine Hinweise für eine Erholung der Überleitung in den ersten postoperativen Tagen.

Für den AV-Block gibt es Hinweise, dass er wenig bis keine Rückbildungstendenz zeigt, wenn er innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden nach Aorten- oder Mitralklappenchirurgie auftritt und dann mehr als 48 h anhält.

Bei Patienten, die im postoperativen Verlauf intermittierende höhergradige AV-Blockierungen entwickeln, kann unter individueller Nutzen-/Risiko-Abwägung eine Schrittmacherimplantation erfolgen.

Nach rhythmuschirurgischen Operationen (z. B. MAZE-Techniken) treten häufig postoperativ Sinusknotenfunktionsstörungen auf. Wegen der hohen, wenn auch teilweise verzögerten, Remissionsrate ist die Indikation zur Schrittmacherimplantation hier zurückhaltend zu stellen.

AV-Blockierungen nach Herztransplantation sind eine Rarität. Bei Auftreten einer Sinusknotenfunktionsstörung sollte die Entscheidung über eine Schrittmacherimplantation möglichst erst nach Ablauf eines Monats gestellt werden.

2.12 Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) kann unter AV-synchroner rechtsventrikulärer Stimulation eine Reduktion des linksventrikulären Ausflusstraktgradienten erreicht werden. Die stimulationsinduzierte ventrikuläre Desynchronisation wird neben anderen Mechanismen als Ursache für die Reduktion des LVOT-Gradienten angesehen. Zur Effektivität der Therapie liegen keine überzeugenden Daten aus randomisierten Studien vor. Es besteht ein wiederholt gesicherter Plazeboeffekt der Schrittmachertherapie. Das eigentliche Therapieziel, die ausreichende Senkung des Ausflusstraktgradienten, wird in der Regel nicht erreicht und ein dauerhafter Therapieeffekt ist nicht vorhersehbar. Ein ausbleibender akuter hämodynamischer Effekt in einer invasiven Testung mittels temporärer AV-synchroner Stimulation identifiziert Patienten, die nicht profitieren. Ein positiver Effekt der Akuttestung ist aber kein Prädiktor für einen dauerhaften klinischen Erfolg der Schrittmachertherapie.

Die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie stellt daher keine primäre Schrittmacherindikation dar. Ihr Einsatz kann als alternatives Behandlungsverfahren insbesondere bei älteren medikamentös refraktären Patienten angesehen werden, bei denen eine Myektomie oder eine transkoronare Ablation der Septumhypertrophie nicht in Frage kommt. Nach Alkohol-Injektion in einen Septalast (TASH), ist in etwa 10% der Patienten mittel- bis langfristig mit einer Schrittmacherpflichtigkeit zu rechnen.

Sofern eine Schrittmachertherapie bei HOCM durchgeführt wird, ist eine hämodynamische Kontrolle der Programmierung erforderlich. Diese muss neben der Quantifizierung der Reduktion des Ausflusstraktgradienten auch Parameter der diastolischen Ventrikelfunktion berücksichtigen.

2.13 Long-QT-Syndrom

Die Basistherapie des Long-QT-Syndroms besteht in adrenolytischen Maßnahmen durch β-Rezeptorenblocker oder chirurgischer Grenzstrangresektion. Die Schrittmachertherapie hat einen Stellenwert bei therapierefraktären Patienten, insbesondere wenn durch Bradykardien oder Pausen Torsade de pointes-Tachykardien induziert werden, und bei hämodynamisch wirksamer Bradykardie unter β-Blockertherapie. Die β-Blockertherapie muss auch nach Schrittmacherimplantation konsequent fortgeführt werden.

Hierbei ist ein vorhofbeteiligendes frequenzadaptives System mit Frequenzglättung einzusetzen. Bei der Programmierung muss eine ausreichend hohe Grundfrequenz (≥80/min) gewählt werden. Es müssen abrupte Frequenzabfälle mit Long-short-long-Sequenzen vermieden werden. Bei Patienten mit Long-QT-Syndrom kann auch eine gleichzeitige ICD-Indikation bestehen.

2.14 Schlafapnoe-Syndrom

Bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom kann es im Rahmen nächtlicher Hypoxien zu Sinusbradykardien und Vorhofstillstand kommen. Die prognostische Bedeutung dieser Bradykardien ist unklar. Daher unterliegt eine Schrittmacherindikation der Einzelfallentscheidung. Im Vordergrund steht die CPAP-Beatmung. Sofern trotz suffizienter

Therapie längere Bradykardien/Asystolien persistieren, kann eine Schrittmachertherapie indiziert sein.

In einer Studie mit 15 Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom, bei denen aufgrund eines Sinusknotensyndroms ein Zweikammerschrittmacher implantiert war, konnte durch eine atriale Overdrive-Stimulation die Anzahl der Apnoeepisoden reduziert werden. In einzelnen polysomnographischen Aufzeichnungen zeigte sich, dass eine Bradykardie dem Abfall der Atemfrequenz voranging. Für derartige Patienten wird derzeit untersucht, ob eine Verhinderung des Herzfrequenzabfalls durch Schrittmacherstimulation eine gesteigerte Vagotonie und damit die Reduktion der Atemfrequenz vermeiden kann.

Eine eigenständige Indikation zur Schrittmachertherapie des Schlafapnoe-Syndroms ist derzeit nicht gegeben.

3 Systemwahl

Bei der Systemwahl müssen die folgenden Punkte berücksichtigt werden: Art und Häufigkeit der zugrunde liegenden Rhythmusstörung, kardiale Grunderkrankung, Hämodynamik, Medikation und Alter, Allgemeinzustand und Prognose des Patienten.

Zur Charakterisierung der Schrittmachermodi wird der revidierte NASPE/BPEG-Code für die antibradykarde, frequenzadaptive und multifokale Stimulation verwendet [30] (◘ Tab. 1). Die ersten 3 Buchstaben charakterisieren die Stimulation, die Wahrnehmung und die Betriebsart. Der 4. Buchstabe charakterisiert das Vorhandensein einer Frequenzadaptation und der 5. Buchstabe bezieht sich auf eine biventrikuläre oder biatriale Stimulation.

3.1 Ergebnisse der Schrittmachertherapie

3.1.1 Mortalität

Eine Senkung der Mortalität für alle Indikationen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Schrittmacherimplantation durch eine Zweikammerstimulation ist bisher nicht belegt. Für Patienten mit Sinusknotenerkrankung kann eine Prognoseverbesserung (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) bisher nur für die AAI-Stimulation gezeigt werden [**B**] [31].

In Subgruppenanalysen der CTOPP- und MOST-Studien profitierten vor allem Patienten unter 74 bzw. unter 75 Jahre von einer vorhofbeteiligenden Stimulation [B] [32, 33]. Subgruppenanalysen der CTOPP-Studie zeigen eine Abhängigkeit der Prognose von der Spontanfrequenz. Bei Patienten mit einer Spontanfrequenz ≤60/min bestand unter vorhofbeteiligter Stimulation eine signifikant geringere Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität als unter VVI-Stimulation [**B**] [34].

3.1.2 Vorhofflimmern und Thromboembolien

Nach den Ergebnissen kleinerer prospektiv-randomisierter Studien [31, 35, 36] und dem Ergebnis zweier großer Studien mit Vorhofflimmern als sekundärem Endpunkt (*CTOPP, MOST*) reduziert die vorhofbeteiligende Stimulation im Vergleich zur reinen Ventrikelstimulation das Auftreten von Vorhofflimmern im Langzeitverlauf [**A**] [32, 33, 37].

Auch unter AV-sequenzieller Stimulation ist die Häufigkeit von Vorhofflimmern abhängig von dem Ausmaß der rechtsventrikulären Stimulation [**B**] [38].

Für Patienten mit Sinusknoten-Syndrom zeigte sich in einer kleinen randomisierten Studie im Vergleich zur AAI-Stimulation, ein erhöhtes Thromboembolierisiko unter VVI-Stimulation [39]. Dagegen konnte der Zusammenhang zwischen Schlaganfallhäufigkeit und Schrittmachertherapie in zwei großen prospektiv-randomisierten Studie nicht nachgewiesen werden. Die Art der Schrittmachertherapie spielt demnach bei der Verhinderung thromboembolischer Ereignisse nur eine untergeordnete Rolle [**A**] [32, 33].

Den größten Einfluss auf die Thromboembolierate hat die adäquate Antikoagulation.

3.1.3 Herzinsuffizienz, Belastbarkeit und Lebensqualität

Die in kleineren Studien nachgewiesenen Verbesserungen der Belastbarkeit und des subjektiven Befindens unter physiologischer Stimulation lassen sich nicht auf die Alltagssituation aller Schrittmacherpatienten übertragen.

Tab. 1. Revidierter NASPE/BPEG-Code

I Ort der Stimulation	II Ort der Delektion	III Betriebsart	IV Frequenzadaptation	V Multifokale Stimulation
0 = keine	0 = keine	0 = keine	0 = keine	0 = keine
A = Atrium	A = Atrium	T = getriggert	R = Rate modulation	A = Atrium
V = Ventrik	LI	I = inhibiert		V = Ventrikel
D = Dual A + V	D = Dual A + V	D = Dual T + I		D = Dual A + V
S = single (A oder V)	S = single (A oder V)	[Nur für Hersteller]		

Patienten mit häufiger Schrittmacherstimulation *(CTOPP)* sowie Patienten mit Sinusknoten-Syndrom *(PASE, MOST)* profitieren bezüglich der Belastbarkeit und Lebensqualität von einer vorhofbeteiligten Stimulation [**B**] [33, 36].

Rechtsventrikuläre Impulsabgabe bei erhaltener spontaner AV-Überleitung scheint die Morbidität durch Herzinsuffizienz zu erhöhen [38]. Durch die Resynchronisationstherapie konnte bei entsprechenden Patienten eine Verbesserung der Herzinsuffizienz, der Belastbarkeit, der Lebensqualität und der Überlebensrate nachgewiesen werden [**A**] [18, 20, 21, 22].

3.1.4 Komplikationen

Bei Verwendung einer Vorhofelektrode muss im Vergleich zur reinen Ventrikelstimulation mit einer höheren Sondenkomplikationsrate gerechnet werden [**A**] [32, 33, 39, 40].

3.2 Indikationsbezogene Systemwahl

3.2.1 Atrioventrikuläre/faszikuläre Leitungsstörungen

Die vorhofbeteiligende Stimulation (DDD/VDD) ist im Vergleich zur VVI- und VVIR-Stimulation die hämodynamisch günstigere Stimulationsform [**B**] [1]. Voraussetzung für die VDD-Stimulation ist eine normale Sinusknotenfunktion. Insbesondere Patienten mit überwiegender Schrittmacherbedürftigkeit profitieren von der Zweikammerstimulation [**I-B**] [34]. Eine VVIR-Stimulation ist wegen des erhöhten Auftretens von Vorhofflimmern und höherer Mortalität nicht als gleichwertige Alternative zur Zweikammerstimulation zu empfehlen [**IIb-B**] [32, 37]. Ein VVI-System ohne Frequenzadaptation ist ungeeignet (s. a. Tab. 2).

Bei Patienten mit atrioventrikulären/faszikulären Leitungsstörungen und paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien sollte bevorzugt ein DDD(R)-System implantiert werden. Dieses muss über Schutzmechanismen verfügen, die eine schnelle ventrikuläre Stimulation getriggert durch atriale Tachykardien verhindern (Mode-Switch, automatischer Moduswechsel von DDD in einen asynchronen DDI- oder VVI-Modus) [**I**-C]. Hierbei können Schrittmacher eingesetzt werden, die die Möglichkeit der präventiven Vorhofstimulation, z. B. durch spezielle Algorithmen, bieten. Die binodale Erkrankung sollte bevorzugt mit einem DDDR-System versorgt werden [**I-C**].

Liegt eine intermittierende Eigenüberleitung vor, sollte diese möglichst erhalten werden, da die rechtsventrikuläre Stimulation über eine Desynchronisation der Ventrikel zu einer hämodynamischen Verschlechterung führen kann [**I-C**]. Hierzu kann z. B. eine AV-Hysterese programmiert werden. Bei seltenen AV-Überleitungsstörungen (<5%) kann auch eine VVI-Stimulation mit niedriger Interventionsfrequenz (z. B. <45 min^{-1}) erfolgen [**I-B**] [32, 34].

Bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium III/IV mit atrioventrikulärer Leitungsstörung, die – außer dem Linksschenkelblock – alle Kriterien für eine Resynchronisationstherapie erfüllen (Ejektionsfaktion ≤35%, linksventrikuläre Dilatation ≥55 mm enddiastolisch), kann die Implantation eines biventrikulären Systems erwogen werden, um mögliche negative, hämodynamische Auswirkungen der erforderlichen rechtsventrikulären Stimulation zu vermeiden [**IIb-C**].

3.2.2 Bradyarrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern

Bei schrittmacherbedürftigem permanenten Vorhofflimmern ist ein VVI-Schrittmacher indiziert. Patienten mit einem unzureichenden Frequenzanstieg unter Belastung, sollten ein frequenzadaptives System (VVIR) erhalten [**I-C**].

3.2.3 Sinusknoten-Syndrom

Eine hämodynamische Verbesserung kann bei dem Sinusknoten-Syndrom nur durch eine Vorhofstimulation erreicht werden [**B**] [1]. Bei erhaltener AV-Überleitung ist die AAI-/AAIR-Stimulation die optimale Stimulationsform [**I-B**] [31]. Die jährliche Inzidenz therapiebedürftiger AV-Blockierungen ist bei sorgfältiger Patientenselektion gering [**B**] [39, 41]. Hierbei müssen die folgenden Voraussetzungen beachtet werden:

- kein AV-Block I°,
- schmaler QRS-Komplex,
- Wenckebach-Punkt >120/min,
- keine Medikamente mit leitungsverzögernder Wirkung,
- kein Karotissinus-Syndrom,
- keine Synkope als primäre Schrittmacherindikation.

Ist die AV-Überleitung gestört, sollte ein Zweikammerschrittmacher implantiert werden. Dies gilt auch für Patienten mit fortgeschrittener kardialer Grunderkankung. Bei intermittierenden AV-Überleitungsstörungen sind Systeme optimal, die eine überwiegende Ventrikelstimulation vermeiden (AV-Hysterese, automatischer Moduswechsel). Bei seltenen paroxysmalen Pausen (<5%) kann eine VVI-Stimulation mit niedriger Interventionsfrequenz (<45 min^{-1}) akzeptabel sein [**I-B**] [32, 34]. Bei chronotroper Inkompetenz ist ein frequenzadaptives System erforderlich.

Patienten mit Sinusknoten-Syndrom und paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien sollten wegen der Gefahr einer gestörten AV-Überleitung unter antiarrhythmischer Therapie bevorzugt einen Zweikammerschrittmacher erhalten. Diese muss über Schutzmechanismen verfügen, die eine ventrikuläre Triggerung atrialer Tachykardien verhindern (DDI-Modus, DDD mit niedriger Trackingfrequenz, Mode-Switch) [**I-C**]. Im Einzelfall kann die Programmierung spezieller Algorithmen zur präventiven Vorhofstimulation hilfreich sein.

3.2.4 Karotissinus-Syndrom und vasovagale Synkope

Sofern eine Schrittmacherimplantation notwendig wird, sollte ein Zweikammerschrittmacher eingesetzt werden, da für die Aufrechterhaltung der Hämodynamik die AV-sequenzielle Stimulation mit Verhinderung einer retrograden Leitung erforderlich ist [**I-B**] [16].

Ein AAI-System ist ungeeignet, da neben der Inhibition des Sinusknotens auch ein intermittierender AV-Block auftreten kann.

3.2.5 HOCM

Die Schrittmachertherapie der HOCM erfordert einen DDD-/VDD-Schrittmacher. Damit ist durch eine kurze AV-Zeit eine vollständige AV-synchrone ventrikuläre Präexzitation möglich.

4 Elektroden

Im Vorhof sollten bipolare Elektroden implantiert werden [**I-B**] [42, 43]. Hierdurch können ausreichend empfindliche Wahrnehmungseinstellungen wie zur Erkennung von atrialen Arrhythmien erforderlich programmiert werden. Gleichzeitig wird ein besserer Schutz vor Störsignalen erzielt.

Im Ventrikel können sowohl unipolare als auch bipolare Elektroden implantiert werden [**I-B**] [44, 45]. Beim Einsatz unipolarer Ventrikelelektroden muss bei der Implantation auf hohe Signalamplituden (möglichst >10 mV) geachtet werden. Damit kann die ventrikuläre Wahrnehmungsschwelle ausreichend hoch programmiert werden (≥5 mV).

Als Argumente für unipolare Ventrikelelektroden werden angeführt: weniger Elektrodendefekte, die Möglichkeit

Tab. 2. Indikationsbezogene Schrittmachertherapie

Indikation	Klasse I	EG	Klasse II	a/b	Literatur
Atrioventrikuläre/faszikuläre Leitungsstörung					
Häufige Schrittmacherbedürftigkeit					
– normale Sinusknotenfunktion	DDD, VDD	B	VVIR	b	32, 34, 37
– binodale Erkrankung	DDDR	C	DDD	b	
Seltene AV-Überleitungsstörungen (<5%)	WI <45 min^{-1}	B			32, 34, 37
	DDD-AV, VDD-AV	B			
Resynchronisationstherapie					
– Sinusrhythmus	DDD(R)V	A			18, 20, 21, 22
– Vorhofflimmern	WI(R)V	C	DDD(R)V*		
Sinusknoten-Syndrom					
Häufige Schrittmacherbedürftigkeit					
– ohne AV- und intraventrikulärer Leitungsstörung	AAI(R)	B	DDD(R)-AV	a	31, 33, 36, 39
– mit AV- und intraventrikulärer Leitungsstörung	DDD(R)-AV	B			
Seltene paroxysmale Pausen (<5%)	DDD-AV	B	AAI	b	32, 34
	VVI <45 min^{-1}	B			
Bradyarrhythmie bei permanentem Vorhofflimmern	VVI(R)	C			
Karotissinus-Syndrom, vasovagale Synkope	DDD (+ Spezialalgorithmen)	B			16

EG=Evidenzgrad, AV=AV-überleitungserhaltende Programmierung oder Algorithmen (AV-Hysterese, DDD-AAI-Moduswechsel u.a.), *=sofern ein Erhalt des Sinusrhythmus möglich erscheint, (R)=optional programmierbar bei chronotroper Inkompetenz.
Bei Patienten mit paroxysmalen Vorhoftachyarrhythmien muss ein Zweikammersystem über Schutzmechanismen verfügen, die eine schnelle ventrikuläre Stimulation, getriggert durch atriale Tachykardien, verhindern.
Bei der Implantation eines AAI-Systems müssen die folgende Voraussetzungen beachtet werden: kein AV-Block I. Grader, schmaler QRS-Komplex, Wenckebach-Punkt >120 min^{-1}, keine Medikamente mit leitungsverzögernder Wirkung, kein Karotissinus-Syndrom, keine Synkope als primäre Schrittmacherindikation.

der Elektrodenreparatur bei Beschädigungen im Konnektorbereich und die etwas geringeren Kosten. Bipolare Elektroden bieten auch im Ventrikel einen wirkungsvollen Schutz vor Störsignalen, zudem setzen manche Schrittmacherfunktionen bipolare Elektroden voraus. Fortgeschrittenes Patientenalter und kardiale Grunderkrankung können niedrigere intrinsische Signalamplituden zur Folge haben. Hier kann der Einsatz bipolarer Elektroden von Vorteil sein.

Bei der Fixation der Elektroden stehen aktiv und passiv fixierende Elektroden zur Verfügung. Vorteil der aktiven Fixierung ist die freie Wahl der Implantationsposition, nicht nur im Vorhof, sondern auch in der Kammer. Nach Implantation von Schraubelektroden, insbesondere im lateralen Vorhof und unter weiter bestehender effektiver Antikoagulation sind verzögert auftretende Perikardtamponaden beschrieben.

5 Nachsorge

Schrittmachersysteme sind durch die Einführung und ständige Weiterentwicklung von Diagnostik- und Therapieoptionen in den letzten Jahren zunehmend komplexer geworden. Die Schrittmacherkontrolle und die optimale Führung von Patienten mit Herzschrittmachersystemen stellen daher an den nachbetreuenden Arzt zunehmende Anforderungen.

5.1 Aufgaben der Schrittmacherkontrolle

- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Systems
- Erkennen und Beheben von Komplikationen bzw. Fehlfunktionen
- Verlängerung der Laufzeit des Schrittmachers
- Festlegung des optimalen Austauschzeitpunktes eines Systems
- Individuelle Optimierung der programmierbaren Parameter
- Anpassung der zur Verfügung stehenden Diagnostik- und Therapieoptionen
- Entscheidung über erforderliche Aufrüstung eines Schrittmachersystems (Zweikammer-, CRT-System, Defibrillator).

Eine Schrittmacherkontrolle erfolgt mit dem für das jeweilige Aggregat bestimmten Programmiergerät des Herstellers. Eine Schrittmacherprüfung allein mittels Magnet-Auflage und Messung der Stimulationsfrequenz bzw. Impulsdauer ist nur im Notfall zur orientierenden Überprüfung von Batteriestatus und Effektivität der Stimulation angezeigt und ersetzt nicht die komplette Schrittmacherkontrolle.

5.2 Apparative Voraussetzungen

Schrittmacherkontrollierende Einrichtungen müssen neben der erforderlichen Sachkunde über folgende apparative Voraussetzungen verfügen:

- Programmiergerät für das zu kontrollierende Aggregat,
- ein zur Schrittmacherkontrolle geeignetes EKG-Gerät,
- Testmagnet,
- Notfallausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation, einschließlich Defibrillator.

Zur Kontrolle komplexer Schrittmachersysteme und zum Management von Problemfällen und Fehlfunktion sollten darüber hinaus verfügbar sein:

- Belastungs-EKG/Laufband,
- Langzeit-EKG mit Schrittmachererkennung,
- (Echokardiographiegerät),
- (Röntgenanlage).

5.3 Durchführung der Schrittmacherkontrollen

5.3.1 Inhalt der Nachsorge

Anamnese

- Medikation
- Synkopen
- Dyspnoe
- Herzklopfen
- Angina pectoris
- Belastungsfähigkeit
- Zwerchfellzucken
- Muskelstimulation
- Anzeichen für Schrittmachersyndrom.

Körperliche Untersuchung Minimum:

- Inspektion der Schrittmachertasche
- Blutdruck
- Zeichen der Herzinsuffizienz.

EKG (mindestens 3-kanalig), ggf. Magnet-EKG

Schrittmacherabfrage

- Batteriestatus
- Elektrodenimpedanz
- Programmierte Parameter
- Diagnostikdaten.

Überprüfung des Eigenrhythmus

Insbesondere Überprüfung auf neu aufgetretene Rhythmusstörungen (z. B. AV-Blockierungen, Vorhofflimmern) sowie Überprüfung der Schrittmacherabhängigkeit (Ruhefrequenz <40 min^{-1}).

5.3.2 Bestimmung der Reizschwelle(n)

Die Verfahren der Reizschwellenprüfung sind modellgebunden vorgegeben. Aufgrund des natürlichen Reizschwellenverlaufs ist, abhängig vom verwendeten Sondentyp, mit einem passageren Anstieg der Reizschwelle innerhalb der ersten Wochen nach Implantation zu rechnen. In diesem Zeitraum ist insbesondere bei schrittmacherabhängigen Patienten ggf. ein größerer Sicherheitsabstand erforderlich. Die endgültige Einstellung mit dem Ziel der Energieeinsparung und konsekutiven Laufzeitverlängerung sollte dann nach 3, spätestens 6 Monaten erfolgen. Als ausreichender Sicherheitsabstand wird die Verdoppelung der gemessenen Reizschwellen-Amplitude angesehen. Auf die Sicherheitsprogrammierung ist bei permanent schrittmacherabhängigen Patienten besonders zu achten.

5.3.3 Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle(n)

Erfahrungsgemäß ist eine falsche Programmierung der Wahrnehmungsempfindlichkeit eine der häufigsten Ursachen von Schrittmacherfehlfunktionen. Zur korrekten Einstellung ist eine Messung der Wahrnehmungsschwelle(n), bei unipolarer Wahrnehmungskonfiguration auch eine Messung der Muskelsignalschwelle erforderlich. Allgemein wird eine Empfindlichkeitseinstellung von 30–50% der gemessenen Wahrnehmungsschwelle empfohlen, solange dieser Wert noch oberhalb der gemessenen Muskelsignalschwelle liegt.

Atriale Wahrnehmung. Bei den heute meist verwendeten bipolaren Vorhofelektroden sollte die Wahrnehmungsprogrammierung das Erkennen von Vorhofflimmern berücksichtigen, um eine korrekte Mode-Switch-Funktion zu ermöglichen. Hierfür ist in der Regel eine Empfindlichkeit von kleiner als 1,0 mV erforderlich. Bei Werten unter 0,5 mV kann jedoch auch bei bipolaren Elektroden eine Muskelsignalwahrnehmung auftreten. Bei unipolaren Elektroden sind dagegen Werte unter 1,0 mV wegen einer hohen Wahrscheinlichkeit von Muskelsignalwahrnehmung nicht zu empfehlen. Bei VDD-Systemen mit einer Einzelelektrode wird die maximale Empfindlichkeit, bei der kein Oversensing nachweisbar ist, in der Regel 0,1 bis 0,3 mV als zu programmierende Empfindlichkeit empfohlen.

Ventrikuläre Wahrnehmung. Bei unipolarer Wahrnehmungskonfiguration ist bei programmierten Empfindlichkeiten von weniger als 4 bis 5 mV grundsätzlich mit einer Störsignalbeeinflussung zu rechnen. Bei permanent schrittmacherabhängigen Patienten mit unipolarer Wahrnehmungskonfiguration ist deshalb eine Einstellung von möglichst nicht unter 5 mV zu empfehlen, wobei ein Undersensing von ventrikulären Extrasystolen z. B. mittels Langzeit-EKG ausgeschlossen werden sollte.

5.3.4 Weitere Messungen

Abhängig von dem verwendeten Schrittmachersystem und der Rhythmussituation des Patienten sind weitere Messungen erforderlich:

- retrograde Leitungszeit
- Fernfeldwahrnehmung der Vorhofsonde
- Wenckebach-Punkt
- T-Wellen-Amplitude
- evoziertes Potenzial.

5.3.5 Individuelle Programmierung

In Abhängigkeit von der klinischen und rhythmologischen Situation des Patienten und dem verwendeten Schrittmachersystem sind folgende Parameter anzupassen bzw. zu optimieren:

- Betriebsart
- Frequenzgrenzen
- AV-Intervall, LV/RV-Intervall
- Ausblendzeiten
- Refraktärzeiten
- Schutzoptionen vor schrittmacherbeteiligten Tachykardien.

Zur Optimierung des AV-Intervalles sowie des LV/RV-Intervalles müssen ggf. zusätzliche Untersuchungen, z. B. eine Echokardiographie, hinzugezogen werden. Für eine Optimierung der frequenzadaptiven Funktion können Belastungsuntersuchungen notwendig sein.

5.3.6 Aktivierung von Diagnostik- und Therapiefunktionen

Diagnostikfunktionen. Schrittmacher-Diagnostikfunktionen sind ein wichtiger Bestandteil der Schrittmachernachsorge. Diese Funktionen sollten aktiviert und bei der Schrittmacherkontrolle sorgfältig analysiert werden. Insbesondere bei komplexen Arrhythmien sollten Aggregate mit umfangreichen Diagnostikfunktionen zum Einsatz kommen. Hierbei spielt die Ereignisspeicherung in Form von Elektrogrammen eine wesentliche Rolle. Daneben ist der Langzeitverlauf von Messwerten wie Elektrodenimpedanz, Wahrnehmungs- und Reizschwelle wichtig für die frühzeitige Erkennung von Elektrodenproblemen. Hier ist die Wiedergabe dieser Daten als sog. Trend-Histogramm hilfreich.

Symptome der Patienten, die mit der Kontrolle der Schrittmacherfunktion allein nicht zu klären sind, können im Rahmen einer intermittierenden Schrittmacher-Fehlfunktion oder im Rahmen von Herzrhythmusstörungen der Patienten auftreten. Über Schrittmacher-Diagnostikfunktionen kann ein Großteil dieser Symptome ursächlich geklärt oder ein Zusammenhang mit Arrhythmien/Schrittmacher-Fehlfunktionen nachgewiesen, bzw. ausgeschlossen werden. Dies kann wichtige Konsequenzen beinhalten,

z. B. Antikoagulation bei anhaltenden Episoden von Vorhofflimmern, weitere Diagnostik bei nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien.

Therapieoptionen. Allgemeine, in den meisten Schrittmachermodellen verfügbare Funktionen wie Hysteresefunktionen, Algorithmen zur Verhinderung schrittmacherbeteiligter Tachykardien, Mode-Switch-Algorithmen usw. sollten – wo sinnvoll – unter Beachtung ihrer Interaktion mit anderen Parametern wie Wahrnehmungsempfindlichkeit, Ausblend- und Refraktärzeiten aktiviert werden.

In Abhängigkeit vom Schrittmachermodell existiert darüber hinaus eine Reihe von Therapieoptionen für bestimmte patientenindividuelle Situationen. Eine Verwendung dieser Therapien setzt eine genaue Kenntnis der Funktionsweise inklusive der möglichen unerwünschten Wirkungen voraus, und sollte deshalb nur gezielt erfolgen. Spezielle Therapieoptionen existieren u. a. für:

- Algorithmen zur Sicherstellung einer vollständigen ventrikulären Stimulation
- Algorithmen zur Vermeidung ventrikulärer Stimulation
- Reaktion auf plötzlichen Frequenzabfall
- Algorithmen zur präventiven Vorhofstimulation
- Algorithmen zur Terminierung tachykarder Vorhofrhythmen.

5.3.7 Zeitplan der Schrittmacherkontrollen

Die Schrittmachernachsorge beginnt mit der individuellen Programmierung nach der Implantation und vor Entlassung des Patienten. Spätestens zu diesem Zeitpunkt ist ein ausführliches Informationsgespräch mit dem Patienten zu führen. Darüber hinaus sind dem Patienten eine schriftliche Information mit notwendigen Verhaltensanweisungen sowie ein Schrittmacherausweis auszuhändigen. Hierbei sind die gesetzlichen Bestimmungen (§10 MPBetreibV) zu beachten. In dem Schrittmacherausweis sind jeweils die wesentlichen Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen zu vermerken.

Die 2. Kontrolle erfolgt bei komplikationslosem Verlauf nach etwa 4 Wochen mit Messung aller Parameter und Überprüfung der Wundverhältnisse. Spätestens 3–6 Monate nach Implantation sollte die Endeinstellung mit Optimierung der Stimulationsparameter zur Reduktion der Stimulationsenergie vorgenommen werden, da nach diesem Zeitraum von einer Stabilisierung der Reizschwelle ausgegangen werden kann. Weitere planmäßige Kontrollen erfolgen in der Regel in Abständen von 6–12 Monaten unabhängig vom Aggregattyp. Kürzere Kontrollabstände (3 Monate und kürzer) sind bei baldigem Erwarten des Austauschzeitpunkts oder bei instabilen Messwerten, insbesondere bei schrittmacherabhängigen Patienten angezeigt. Außerplanmäßige Kontrollen sind nach chirurgischen Eingriffen mit Elektrokauter, nach Defibrillation, nach versehentlichen MRT-Untersuchungen, nach Bestrahlungstherapien, nach akuten kardialen Ereignissen, neu aufgetretenen Rhythmusstörungen oder Synkopen sowie bei jeglichem Verdacht auf Schrittmacherfehlfunktion erforderlich. Bei chronischen Infektionen/Sepsis ist die Möglichkeit einer Infektion des Schrittmachersystems zu bedenken.

Bei epimyokardialen Systemen empfiehlt sich generell ein 3-monatiges Kontrollintervall.

5.3.8 Empfehlung zur effektiven Zusammenarbeit zwischen implantierendem Zentrum und ambulanter Nachsorge

Für die Nachsorge von Schrittmacherpatienten ist eine gegenseitige Information über alle durchgeführten Maßnahmen zwischen implantierender Einrichtung und ambulanter Nachsorge unerlässlich und wird im Schrittmacherausweis vermerkt. Die implantierende Einrichtung erstellt einen Krankheitsbericht mit detaillierter Beschreibung der Indikation zur Implantation und des Implantationsverlaufs sowie eine Aufstellung mit Bezeichnung des implantierten Schrittmachers und der Elektroden, deren Funktionsweise, der aktuell programmierten Parameter und der Austauschkriterien.

6 Aggregatwechsel

Vor einem Aggregatwechsel sind die folgenden Punkte zu beachten:

- Welche Schrittmacherindikation liegt zugrunde, liegen neue Arrhythmien vor?
- Sind die implantierten Elektroden mit dem neu zu implantierenden Aggregat kompatibel, falls nicht, welche Adapter sind erforderlich?
- Ist die Funktion der implantierten Elektroden normal?
- Falls neue Elektroden implantiert werden müssen, welcher Zugang?
- Ist eine Umrüstung auf einen anderen Aggregattyp erforderlich?
- Liegt ein ausreichender Eigenrhythmus vor, ist ein passagerer Schrittmacher erforderlich?

7 Explantation

Eine Aggregatexplantation kann z. B. bei Tascheninfektion oder -perforation erforderlich werden. Daneben kann sich anläßlich eines Aggregatwechsels die Frage stellen, ob der Patient überhaupt noch einer weiteren Schrittmachertherapie bedarf, oder ob eine Explantation erfolgen sollte [46]. In der Regel ist die Indikation zur Explantation ohne Neuimplantation wegen Wegfalls der Schrittmacherindika-

tion zurückhaltend zu stellen, da intermittierende symptomatische Bradykardien bei bestehender Schrittmacherstimulation nur schwierig auszuschließen sind. Einzelfallentscheidungen unter Hinzuziehung aller verfügbaren Vorinformationen, insbesondere der initialen Schrittmacherindikation sind jedoch möglich. Ein Belassen eines Schrittmachers mit erschöpfter Batterie ist auch bei Wegfall der Schrittmacherindikation nur bei einem Vorhofschrittmacher möglich, bei einem Ventrikel- oder Zweikammerschrittmacher in der Regel jedoch nicht akzeptabel, da die technische Funktion eines Schrittmacheraggregats nach Überschreiten des Austauschzeitpunkts nicht mehr definiert ist.

Bezüglich der Explantation von Elektroden wird auf den Kommentar zu den NASPE-Empfehlungen zur Entfernung von permanent implantierten, transvenösen Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden verwiesen [47].

8 Temporäre Elektrostimulation

Für eine temporäre Elektrostimulation des Herzens liegt eine therapeutische Indikation vor, wenn bei einer voraussichtlich reversiblen Bradykardie oder Asystolie eine zeitlich befristete Abhängigkeit von einem Herzschrittmacher aus hämodynamischen oder prognostischen Gründen besteht oder wenn eine Notfallsituation unklarer Ursache eine rasche Stabilisierung der Herzfrequenz erfordert.

Diese Indikation ist gegeben:

- beim akuten Myokardinfarkt mit AV-Block II. Grades Mobitz Typ II, 2:1 oder höhergradig oder AV-Block III. Grades, alternierendem Faszikelblock oder progredientem bifaszikulären Block,
- als Überbrückung bei symptomatischen bradykarden Rhythmusstörungen bis zur Implantation eines permanenten Schrittmachersystems,
- zur Terminierung von paroxysmalen Tachykardien,
- während der Behandlung einer Septikämie (z. B. bei Sepsis, nach Aggregat- und/oder Sondenexplantation bei Systeminfektionen eines stimulationsabhängigen Patienten),
- bei Endo- oder Myokarditis (z. B. Lyme-Borreliose),
- im Rahmen von Katheterablationen (z. B. bei Ablation von AV-Knotentachykardien, fokalen Tachykardien aus dem paranodalen oder parahisiären Septum),
- bei akuten Intoxikationen mit konsekutiven Bradyarrhythmien,
- nach kardiochirurgischen Eingriffen (z. B. Aortenklappenersatz, Septum-primum-Defekte, Endokarditiden mit paravalvulären Abszessen, jedoch auch infolge temporärer traumatischer Schädigung der Sinusknotenfunktion infolge einer Kanülierung der oberen Hohlvene, in der Regel über epikardiale Herzdrähte,
- sowie bei akuten Notfällen unklarer Ursache mit Asystolie oder Atropin-refraktärer symptomatischer Bradykardie. Eine Katecholaminbehandlung mit dem ausschließlichen Ziel der Frequenzstabilisierung ist obsolet.

Eine prophylaktische Indikation ist nur in begründeten und seltenen Ausnahmen gegeben:

- zur Überbrückung zu erwartender präautomatischer Pausen, z. B. vor Elektrokardioversion bei unklarer Sinusknotenautomatiefunktion,
- während Behandlung mit bradykardisierenden Medikamenten bei vorbestehender kritischer Bradykardie,
- zur Suppression von Torsade de pointes-Tachykardien vor allem beim«Long-QT-Syndrom«,
- während Einschwemmkatheterismus bei vorbestehendem Linksschenkelblock,
- während des Aggregatwechsels bei schrittmacherabhängigen Patienten,
- während chirurgischer Eingriffe mit vagaler Reizung bei vorbekannten latenten Automatie- und Leitungsstörungen,
- zur Unterdrückung von idioventrikulären Rhythmen oder Reperfusionsarrhythmien.

Die prophylaktische Indikation kann eng gestellt werden und ist in den Händen des Erfahrenen häufig verzichtbar. So stellt der bifaszikuläre Block bei asymptomatischen Patienten im Rahmen von Operationen in der Regel keine Indikation dar.

Eine diagnostische Indikation zur temporären Elektrostimulation liegt vor im Rahmen aller

- elektrophysiologischer Untersuchungen,
- zur hämodynamischen Untersuchung vor Implantation eines Herzschrittmachers mit hämodynamischer Indikation (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, biventrikuläre Stimulation).

Eine temporäre Elektrostimulation kann

- extern (epikutan, extrathorakal, nichtinvasiv),
- transösophageal (semiinvasiv),
- epikardial (intraoperativ am offenen Thorax, postoperativ über Herzdrähte) oder
- intrakardial (meist transvenös über einen Zugang in der V. cubitalis, V. subclavia, V. jugularis oder V. femoralis, seltener transarteriell oder transseptal, ausschließlich im Rahmen von Katheterablationen) erfolgen.

Während beim akuten asystolischen Herzstillstand für eine rasche suffiziente Stimulation der externe Zugang (Zoll-Stimulation) zu bevorzugen ist, gelingt die stabilste und am wenigsten belastende therapeutische Stimulation durch die intrakardiale Elektrostimulation. Mit der transoesophagealen Elektrostimulation können supraventrikuläre Tachykar-

dien einfach untersucht und oftmals leicht terminiert werden, während die epikardiale Stimulation nach Anlage von Herzdrähten bei einer Herzoperation sehr zuverlässige Ergebnisse auch über längere Zeit hat.

Auch bei der temporären Stimulation kommen verschiedene Stimulationsformen mit VVI oder AAI zur Aufrechterhaltung der Frequenz, DDD oder VDD mit dem Ziel einer Stabilisierung der Hämodynamik oder AOO oder VOO zur Tachykardieterminierung als »overdrive«, »tune-down«, »burst« oder »ramp« in Frage.

Die häufigsten Komplikationen können in Form von Infektionen der Elektroden oder Perforationen von Herzhöhlen bei invasiver Elektrostimulation auftreten. Alle Formen der temporären Stimulation können sowohl zu intermittierendem Exit-Block wie zur Induktion von Tachyarrhythmien führen. (Relative) Kontraindikationen gegen eine temporäre Stimulation werden bei Hypothermie und bei bestimmten Intoxikationen gesehen. Technische Probleme können bei Trikuspidalatresie oder -klappenersatz, Shuntvitien, bei Venenanomalien (z. B. linkspersistierende Hohlvene), im Kleinkindesalter oder anatomischen Anomalien (Skoliose) auftreten.

Literatur

1. Lemke B, Fischer W, Schulten HK (1996) Richtlinien zur Herzschrittmachertherapie. Indikationen, Systemwahl, Nachsorge. »Kommission für Klinische Kardiologie« der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Arbeitsgruppen »Herzschrittmacher« und »Arrhythmie«. Z Kardiol 85:611–627
2. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers und antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee on Pacemaker Implantation) (2002). www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/pacemaker.pdf
3. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC et al (1981) Natural history of chronicsecond-degree atrioventricular nodal block. Circulation 63:1043–1049
4. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM (1974) The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block: observations regarding site and type of block. Circulation 49:638–646
5. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R et al (1979) Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. Circulation 60:1455–1464
6. Scheinman MM, Peters RW, Sauvè MJ et al (1982) Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol 50:1316–1322
7. Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK et al (1984) Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): a prospective study of 25 patients. Am J Cardiol 54: 1074–1081
8. Charles R, Holt S, Kay JM, Epstein EJ, Rees JR (1981) Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. Circulation 63:214–219
9. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN, Anderson TL (1990) Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. J Am Coll Cardiol 15:292–299
10. Shaw DB, Kerwick CA, Veale D, Gowers J, Whistance T (1985) Survival in second degree atrioventricular block. Br Heart J 53:587–593
11. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ et al (2001) Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. J Am Coll Cardiol 37:238–242
12. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A Jr, McNamara DG (1982) Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. Pediatrics 69: 728–733
13. Michaëlsson M, Jonzon A, Riesenfeld T (1995) Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 92:442–449
14. Brignole M, Menozzi C, Moya A et al (2001) Mechanism of synkope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. Circulation 104:2045–2050
15. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy ES et al (1982) Natural history of »high risk« bundle-branch block: Final report of a prospective study. N Engl J Med 307:137–143
16. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al (2004) Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope – Update 2004. Europace 6:467–537
17. Scheinman MM, Peters RW, Sauvè MJ et al (1982) Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol 50:1316–1322
18. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 344: 873–880
19. Auricchio A, Stellbrink C, Block M et al for the PATH-CHF Study Group (1999) The effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Circulation 99:2993–3001
20. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al, for the MIRACLE Study Group (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 346:1845–1853
21. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in hear failure. N Engl J Med 352:1539–1549
22. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al (2004) Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. N Engl J Med 350: 2140–2150
23. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group (2002) Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 39:2026–2033
24. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK et al (2003) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 42:1454–1459
25. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C et al (2003) Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 42:2109–2116
26. Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B, von Scheidt W, Vogt J (2003) Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie. Z Kardiol 92:96–103
27. Col JJ, Weinberg SL (1972) The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 29:344–350
28. Ritter WS, Atkins J, Blomqvist CG, Mullins CB (1976) Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 38:205–208

29. Seidl K, Schuchert A, Tebbenjohanns J et al (2005) Kommentar zu den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Synkopen – der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2001. www.dgk.org/leitlinien/LLSynkopen 2005.pdf
30. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD et al (2002) The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing. PACE 25:260–264
31. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB et al (1997) Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 350: 1210–1216
32. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al (2000) Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. N Engl J Med 342:1385–1391
33. Lamas GA, Kerry LL, Sweeney MO et al (2002) Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med 346:1854–1862
34. Tang ASL, Roberts RS, Kerr C et al (2001) Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. Circulation 103:3081–3085
35. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G (1998) Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. A prospective study. Eur Heart J 19:282–286
36. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al, for the Pacemaker Selection in the Elderly Investigators (1998) Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. N Engl J Med 338:1097–1104
37. Kerr CL, Connolly SJ, Abdollah H et al (2004) Canadian trial of physiological pacing. Effects of physiological pacing during long-term follow-up. Circulation 109:357–362
38. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al (2003) Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 107:2932–2937
39. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PEB (1994) Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. Lancet 344:1523–1528
40. Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG et al (1995) Early complications of permanent pacemaker implantation: No difference between dual and single chamber systems. Br Heart J 73:571–575
41. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H (1988) Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. Am Heart J 116:16–22
42. Wiegand UKH, Schier H, Bode F et al (1998) Should unipolar leads be implanted in the atrium? A Holter electrocardiographic comparison of threshold adapted unipolar and high sensitive bipolar sensing. PACE 21: 1601–1608
43. Gross JN, Platt S, Ritacco R et al (1992) The clinical relevance of the electromyopotential oversensing in current unipolar devices. PACE 15: 2023–2027
44. Moller M, Arnsbo P (1996) Appraisal of pacing lead performance from the Danish Pacemaker Register. PACE 19: 1327–1336
45. Wiegand UKH, Bode F, Bonnemeier H, Tölg R, Peters W, Katus HA (2001) Incidence and predictors of pacemaker dysfunction with unipolar ventricular lead configuration. Can we identify patients who benefit from bipolar electrodes? PACE 24:1383–1388
46. Martinelli M, Costa R, Nishioka S et al (2002) Criteria for pacemaker explant in patients without a precise indication for pacemaker implantation. PACE 25:272–277
47. Hemmer W, Fröhlig G, Markewitz A (2002) Kommentar zu den NASPE-Empfehlungen zur Entfernung von permanent implantierten, transvenösen Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. Z Kardiol 91:956–968

WPW-Syndrom – Der »Rosetta-Stein« der Rhythmologie

Zur Geschichte des Steins von Rosetta*

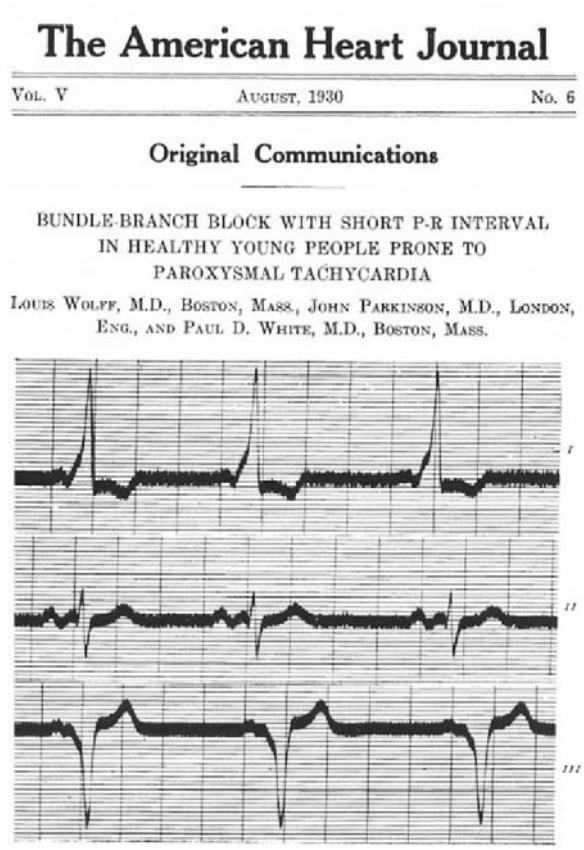
B. Lüderitz

* Mit freundlicher Genehmigung von Actavis Herz AS 2008

Wohl jeder rhythmologisch interessierte Internist und Kardiologe kennt die berühmte Metapher von T.N. James »Das Wolff-Parkinson-White(WPW)-Syndrom ist der Rosetta-Stein der Elektrokardiographie, der durch ein umfassendes Verständnis aller Charakteristika und möglichen Mechanismen viele fundamental wichtige Prinzipien erkennbar macht« (Hamid Ikram 1977 nach Thomas Naum James 1969). Und tatsächlich öffnete das 1930 von Louis Wolff, John Parkinson und Paul Dudley White im American Heart Journal beschriebene Syndrom den Elektrophysiologen weltweit die Augen für die Pathogenese tachykarder Rhythmusstörungen auf supraventrikulärer und ventrikulärer Ebene. Der Symptomenkomplex ist charakterisiert durch eine Doppelerregung der Herzkammern über eine vorzeitige Kammererregung (Präexzitation, Antesystolie) auf präformierten akzessorischen Erregungsbahnen unter Umgehung der normalen, d.h. orthodromen AV-Leitungsbahn (Abb. 1). Durch die zusätzliche atrioventrikuläre Verbindung werden die anatomischen und funktionellen Voraussetzungen für eine Kreiserregung (»circus movement«, Reentry) geschaffen, die sich klinisch meist als (supraventrikuläre) Reentry-Tachykardien via Vorhof – AV-Knoten – Ventrikel – akzessorisches Bündel – Vorhof darstellen (Abb. 2). Das WPW-Syndrom weist eine erhebliche Individualität auf und kann in vielerlei Form in Erscheinung treten (Einzelheiten s. Lüderitz u. Steinbeck 1976; Lüderitz 1998).

Vor der »Entdeckung« des WPW-Syndroms bewegte sich die Interpretation entsprechender Phänomene wahrhaft »hieroglyphenartig« und entzog sich damit einer eindeutigen pathophysiologischen sowie praktisch-klinischen Erkenntnis. Die elektrophysiologisch korrekte Deutung kreisender Erregungen als Grundlage tachykarder Rhythmusstörungen glich insofern durch die epochale Arbeit von Wolff, Parkinson und White durchaus der Entzifferung der Hieroglyphen durch Champollion im Jahre 1822 mit Hilfe des Steins von Rosetta.

Rosetta (heute Rashid), der Fundort des gleichnamigen Steins, ist eine ägyptische Hafenstadt im westlichen Nil-Delta (Abb. 3). 1799 wurde dort der Stein von Rosetta (oder Rosette) gefunden, mit dessen Hilfe die Entzifferung des hieroglyphischen Schriftsystems gelang. Der Stein von Rosetta ist eine halbrunde steinerne Stele mit einem in drei Schriften eingemeißelten Text, der maßgeblich zur Entzifferung der ägyptischen Hieroglyphen (»Heilige Zeichen«) beitrug. Er befindet sich heute im British Museum in London. Der Stein ist 114,4 cm hoch, 72,3 cm breit und 27,9 cm tief; er wiegt 762 kg und besteht aus dunkelgrauem Granodiorit – dem härtesten Basalt. Er stammt aus dem Jahre 196 v. Chr. und enthält ein eingemeißeltes Dekret des Rates der ägyptischen Priester. Die gesamte Stele ist jedoch stark verwittert; die gesamte linke obere Ecke ist abgesprengt, aber auch an anderen Stellen fehlen größere Textpassagen. Dadurch sind vom Hieroglyphentext ca. 2/3 verloren.



The American Heart Journal

VOL. V AUGUST, 1930 No. 6

Original Communications

BUNDLE-BRANCH BLOCK WITH SHORT P-R INTERVAL IN HEALTHY YOUNG PEOPLE PRONE TO PAROXYSMAL TACHYCARDIA

LOUIS WOLFF, M.D., BOSTON, MASS., JOHN PARKINSON, M.D., LONDON, ENG., AND PAUL D. WHITE, M.D., BOSTON, MASS.

Abb. 1. Das PR-Intervall ist verkürzt und liegt deutlich unter 0,1 s. Die Verbreiterung des QRS-Komplexes resultiert aus der Präexzitation mit sog. Delta-Welle. (Mit freundlicher Genehmigung aus Am Heart J 1930, 5:685)

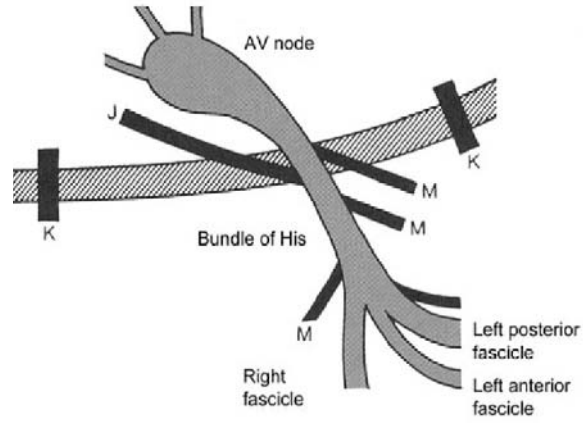


Abb. 2. Vereinfachte Darstellung verschiedener Möglichkeiten der akzessorischen Leitungsbahnen beim WPW-Syndrom. *K* Kent-Bündel; *J* James-Bündel; *M* Mahaim-Fasern. Die schraffierte Fläche markiert die Vorhof-Kammergrenze

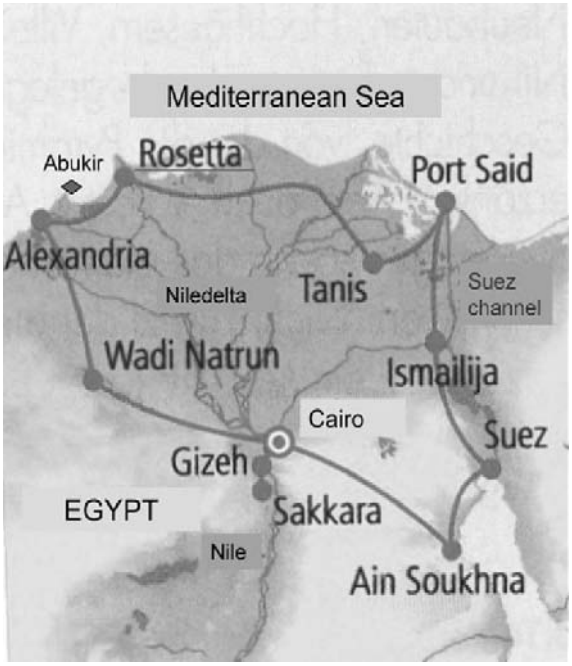


Abb. 3. Kartenausschnitt (Nil-Delta) mit Topographie der Stadt Rosetta (heute Rashid)

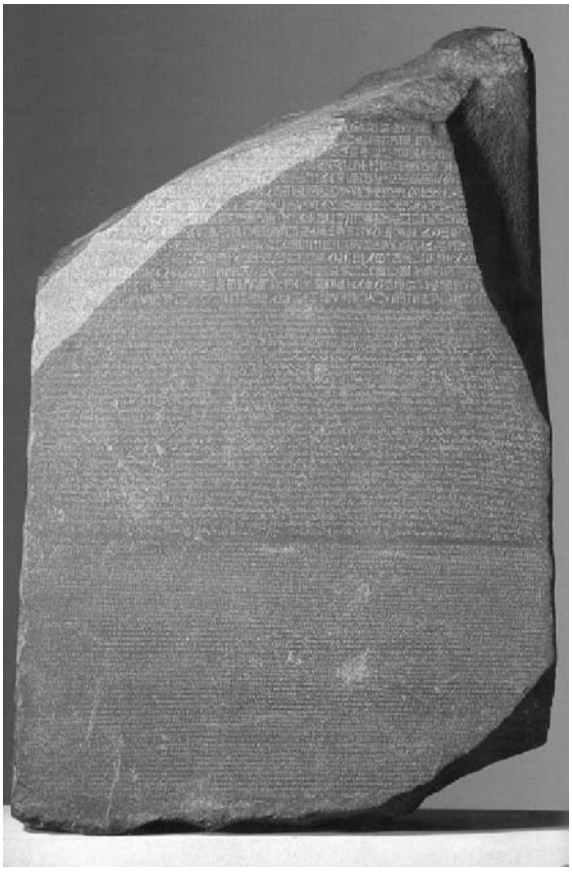


Abb. 4. Der Stein von Rosetta in seiner heutigen Konfiguration

Dieser Text – ein priesterliches Dekret zu Ehren des Königs Ptolemäus von Epiphanis – wurde in drei verschiedenen Schriften geschrieben, so dass ihn drei Bevölkerungsgruppen lesen konnten (Abb. 4):

- die Priester auf ägyptisch in Hieroglyphen (hieratische Schrift seit ca. 2400 v. Chr.),
- die Beamten auf ägyptisch in demotischer Schrift (Demos = Volk), also der altägyptischen Umgangssprache (ca. 600–470 v. Chr.) und
- die griechischen Herrscher über Ägypten auf altgriechisch in griechischen Großbuchstaben.

Während der ägyptischen Expedition Napoleons (1798–1801) und Anlegung eines Lagers (Kâit Bey = Rosetta-Festung) wurde der Stein am 15. Juli 1799 von dem französischen Leutnant Pierre François Xavier Bouchard bei Befestigungsarbeiten am Fort St. Julien, ca. 4 km von der Stadt Rosetta entfernt, im Nil-Delta gefunden. Von Wissenschaftlern, die Napoleon auf seinem Feldzug begleiteten, wurde der Stein eingehend untersucht.

Im Krieg zwischen Frankreich und England unternahm Napoleon die Invasion Ägyptens. Von hier aus wollte er Indien unterwerfen, die reichste Kolonie der englischen Krone, und so das britische Weltreich zum Einsturz bringen. Während Bonaparte in Ägypten gelandet war, Alexandria im Sturm genommen und den Marsch in den Süden begonnen hatte, durchkreuzte der britische Admiral Sir Horatio Nelson das östliche Mittelmeer. Im August 1798 kam es zur Seeschlacht von Abukir (etwa 20 km nordöstlich von Alexandria), wo die französische Kriegsflotte vor Anker lag. Die französische Armada, die zuvor das Expeditionsheer Napoleons in das Land der Pyramiden gebracht hatte, wurde durch den britischen Flottenverband unter Admiral Nelson geschlagen. Damit hatten die Briten die Seeherrschaft über das Mittelmeer zurück gewonnen. Sechs Jahre später fand Nelson den Tod in der Seeschlacht von Trafalgar (1805), die den Sieg über die napoleonischen Seestreitkräfte brachte und der britischen Flotte die uneingeschränkte Herrschaft über die Weltmeere sicherte. Es war der Anfang vom Ende der Herrschaft Napoleons.

Nach der Niederlage der Franzosen in Ägypten mussten diese jedoch den Rosetta-Stein zusammen mit anderen Antiquitäten 1801 den Engländern überlassen. Als nämlich im Frühjahr 1801 Kairo durch die militärischen Operationen von Sir Ralph Abercromby bedroht wurde, brachten die akademischen Schüler der französischen Expedition den Rosetta-Stein nach Alexandria in Sicherheit. Nach dem unglücklichen Kapitulationsvertrag musste der Stein General Hutchinson übergeben werden, blieb aber zunächst im Gepäck des französischen Generals Menou verborgen.

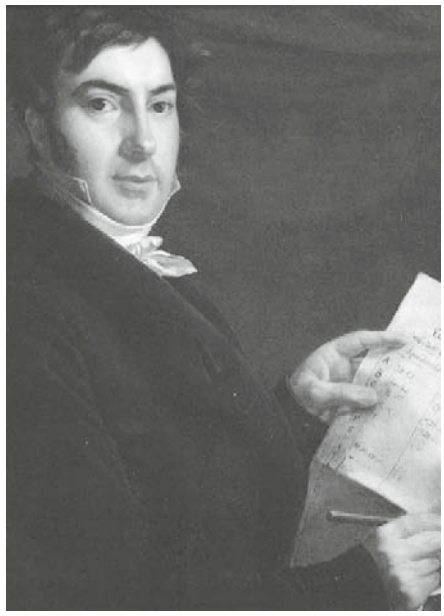


Abb. 5. 1822 gelang dem 31-jährigen Jean François Champollion mit der Entzifferung der Pharaonennamen Ramses und Thutmosis der Durchbruch bei der Entschlüsselung der Hieroglyphen. Champollion machte eine glänzende wissenschaftliche Karriere, die durch seinen Tod im Alter von 41 Jahren ein frühes Ende fand. Champollion bezeichnete die Hieroglyphen als eine Schrift, die innerhalb eines Textes, eines Satzes, ja sogar innerhalb eines Wortes gleichzeitig bildliche, symbolische und phonetische Elemente enthält. (Aus: Untergegangene Kulturen, Ägypten: Das Land der Pharaonen; Time-Life, Amsterdam 1992)

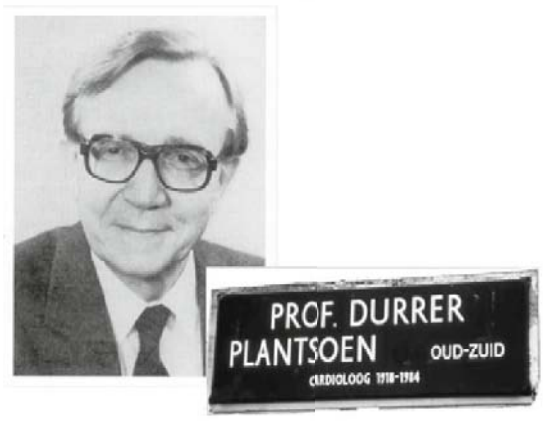


Abb. 6. Der berühmte niederländische Kardiologe Dirk Durrer, Professor für Kardiologie und klinische Physiologie an der Universität Amsterdam, Begründer der klinischen Elektrophysiologie. Ihm zu Ehren wurde in Amsterdam ein Park angelegt, der seinen Namen trägt

Letztlich gelangte der Rosetta-Stein, allen Fährnissen zum Trotz, in die Hände des Oberst (und späteren Generalmajors) Turner, der die Trouvaille mit HMS L'Egyptienne im Februar 1802 nach Portsmouth verschiffte. Nach eingehender archäologischer und graphologischer Untersuchung durch die Society of Antiquaries, gelangte der Rosetta-Stein schließlich in das Britische Museum, wo er bis heute zu bewundern und zu bestaunen ist.

Abb. 7. Metallplastik im »Durrer-Park«, die die Doppelläufigkeit der atrioventrikulären Überleitung erkennbar macht und damit die Grundlage der Reentry-Tachykardien erahnen lässt. (Minerva Plein, Amsterdam)

Jean-François Champollion (Abb. 5) gelang 1822 anhand des Steins die Entzifferung der demotischen Schrift sowie die Entschlüsselung der hieratischen Schrift und die der Hieroglyphen. Die Ehre der Entzifferung kommt zugleich Silvestre de Sacy, dem Schweden Johan David Åkerblad und dem Engländer Thomas Young zu.

Die klinischen Konsequenzen der Entdeckung des WPW-Syndroms, des Rosetta-Steins der Rhythmologie, wurden durch den berühmten niederländischen Kardiologen Dirk Durrer (1918-1984) und seiner Schule realisiert. Ihm zu Ehren wurde in Amsterdam ein Park angelegt (Abb. 6) am Minerva Plein nahe seiner ehemaligen Wohnung in der Rubensstraat 27. Ein Denkmal im Durrer-Park zeigt eine Metallplastik, die in überdimensionaler Weise die Doppelläufigkeit der atrioventrikulären Überleitung versinnbildlicht und damit die Basis der Reentry-(Kreis-) Erregung als Grundlage tachykarder Rhythmusstörungen erahnen lässt (Abb. 7).

Literatur

Ikram H (1977) Direct demonstration of pure infranodal preexcitation (Mahaim conduction) by A-V nodal and His bundle electrography. Angiology 28:376

James TN (1969) The Wolff-Parkinson-White syndrome. Ann Intern Med 71:399–405

Wolff L, Parkinson J, White PD (1930) Bundle branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. Am Heart J 5:683–704

Lüderitz B (1993) Geschichte der Herzrhythmusstörungen; von der antiken Pulslehre zum implantierbaren Defibrillator. Springer, Berlin Heidelberg New York

Lüderitz B (2005) Profiles in cardiac pacing and electrophysiology. Blackwell Futura

Lüderitz B, Steinbeck G (1976) Rhythmusstörungen beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom. MMW 118:377–382

Sachverzeichnis

A

A1-Adenosin-Rezeptoren 38
AAI-Stimulation 155
Ableitung
– atriale 78
– epikardiale 77
– intrakardiale 77–85
– ventrikuläre 80
Adams, Robert 3
Adenosin 123–125
– Notfallbehandlung 323
– Schwangerschaft 332
– Stillzeit 335
ADONIS-Studie 132
Adrenalin 324
AICD-System 19
Ajmalin 98, 99, 322, 332
Ajmalin
– Geschichte 8
Ajmalin-Test 292
Aktionspotenzial 28, 29
– Dauer 46
– molekulare Basis 30, 31
– Phasen 42
– Vorhof 47
Alles-oder-nichts-Gesetz 29
Amiodaron 111–118, 243, 322
– Applikationen 112
– Geschichte 9, 10
– Indikationen 111
– Interaktionen 113
– klinische Studien 114–118
– Kombination mit Mexiletin 136
– Kontraindikationen 112, 322
– Nebenwirkungen 112, 322
– Schilddrüsenfunktion 113, 114
– Serumspiegel 113
AMIOVIRT-Studie 191
ANDROMEDA-Studie 132
Antiarrhythmika 95–138
– Ausflusstachykardie 314
– historische Entwicklung 6–11
– investigative 133, 134
– Kinder 338
– Klasse I 335
– Klasse IA 96, 97
– Klasse IB 100–103
– Klasse IC 103–106
– Klasse II 106–111
– – ▶ a. Beta-Rezeptorenblocker
– Klasse III 111–120, 335
– Klasse IV 120–123
– Klasse IV 335
– Kombinationen 134–138
– Notfallbehandlung 322, 323
– Schwangerschaft 331
– Sinusknotensyndrom 214
– Stillzeit 334, 335
Antikoagulation 246, 247
Antithrombotika 238
AOO-Stimulation 155
Aortenklappenvitien 302
Aprindin 106
Arbeitsmyokard, fibrotisches 51
Arrhythmie
– ▶ a. Rhythmusstörungen
– maligne 92, 217
– Prognose 91
– supraventrikuläre 91
– Therapie 92
– Ursachen 44–51, 91
– ventrikuläre 91
Arrhythmie-Histogramm 86
Arrhythmiezähler 86
Aschoff, Ludwig 4
ATHENA-Studie 132
atriales natriuretisches Peptid 93
ATRIA-Studie 233
Atropin 95
– Notfallbehandlung 324
Atropintest 63, 212
Ausflusstrakttachykardie
– linksventrikuläre 312–317
– rechtsventrikuläre 312–317
Auswurffraktion 93
Automatie 44
– abnorme 45, 46
– gesteigert 45
– getriggerte 44, 45, 47
AV-Block
– bifaszikulärer 153
– erworbener 361
– Grad I 362
– Grad I 80
– Grad II 362
– Grad III 362
– kongenitaler 150, 340, 362
– Sportler 341
– Systematik 58, 59
– transienter 151
– Typ Mobitz 151
– unifaszikulärer 153
AV-Dissoziation 223
AVID-Studie 188
AV-Knoten-Reentrytachykardie 221, 251–254
– antidrome 254
– Elektrophysiologie 252
– Katheterablation 252
– Therapie 252
Azimilide 119

B

Bazett-Formel 277
Belastungs-EKG 63
Beta-Rezeptorenblocker 106–111
– ▶ a. Antiarrhythmika, Klasse II
– Elektrophysiologie 108
– Geschichte 9
– Herzinsuffizienz 273
– Indikationen 108, 109
– Kombination mit Klasse-I-Antiarrhythmika 135
– Kontraindikationen 110, 111
– Nebenwirkungen 109, 110
– Plasmahalbwertszeit 107
– QT-Syndrom, langes 281
– Schwangerschaft 332
– Stillzeit 335
– Wirkungen 107
Bisoprolol 273
Block
– atrioventrikulärer ▶ AV-Block
– sinuatrialer ▶ SA-Block
– bifaszikuläre 216
Bradyarrhythmie ▶ Rhythmusstörungen, bradykarde
Bradykardie ▶ Rhythmusstörungen, bradykarde
Bradykardie-Tachykardie-Syndrom ▶ Sinusknotensyndrom
Brezelphänomen 51
Brugada-Syndrom 288–296
– Arrhythmogenese 288, 289
– Diagnostik 291, 292
– Differenzialdiagnose 292
– EKG 290
– Genetik 291
– ICD-Therapie 295
– Klinik 291–293
– Prävalenz 288
– Risikostratifizierung 294, 295
– Therapie 295
– Ventrikelstimulation 294

bundle branch reentrant tachycardia 60

C

Calsequestrin-2-Gen 298
CAMIAT-Studie 115, 117, 118
Cardioverter ▶ Kardioverter
CARTO-System 82
Carvedilol 273
CASH-Studie 188
CAST-Studien 10, 11
CAT-Studie 191
$CHADS_2$-Score 237
Chardack-Greatbatch-Pacemaker 16
Chinidin 96, 97
– Geschichte 6
– Kombination mit Mexiletin 135
– kurzes QT-Syndrom 287
CIDS-Studie 188
Cocain, Geschichte 6, 7
Connexine 40–42
– Aufbau 41
Connexone 41–42
Cordarex 111
Cordichin 121, 122
Coved-type-EKG 288

D

Dabigatran 238
DAFNE-Studie 129
DDD-R-Schrittmacher 161
DDD-Stimulation 157
DDI-Stimulation 158
Debrillator, implantierbarer, automatischer pharmakologischer 20
Defibrillation
– elektrische ▶ a. Elektrokardioversion
– Geschichte 16–20
– intraatriale 18
Defibrillationsenergie 187
Defibrillationsschwellentestung 187
Defibrillator, implantierbarer 18, 19
– ▶ a. Kardioverter-Defibrillator, implantierbarer
DEFINITE-Studie 191
Digitalis 214
Diltiazem 122, 123, 323
DINAMIT-Studie 190, 191
DIONYSOS-Studie 133
Diphtherie, Sinusknotensyndrom 212
Disopyramid 99, 322
– Geschichte 8
– kurzes QT-Syndrom 287
Dofetilide 119
Dronedaron 128–133
DVI-Stimulation 157

E

Einwärtsstrom, transienter 40
EKG, Sportler 341
Elektrokardioversion 143, 144
– Komplikationen 144
– Schwangerschaft 334
– Vorhofflimmern 242
Elektrophysiologie, kardiale 25–52
Elektroschock, transthorakaler 143, 144
Elektrostimulation, temporäre 171, 373
Elektrotherapie, Geschichte 11–16
Emery-Dreifus-Muskeldystrophie 362
EMIAT-Studie 115, 117
Encainid, Geschichte 10, 11
EnSite-Array 83, 84
ERATO-Studie 132
Ereignisrecorder ▶ Eventrecorder
Erregbarkeit, supranormale 30
Erregung, kreisende 47–50
– Aufrechterhaltung 49
– Entstehung 49
– Unterbrechung 49
Erregungsausbreitung
– interzelluläre 27
– kardiale 28
Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit 27
Erregungsleitung 26, 93
Erregungsleitungsgeschwindigkeit 44
Erregungsleitungsstörungen 45
– atrioventrikuläre 216, 217
– – erworbene 361
– – Kinder 340
– – Schrittmachertherapie 361, 368
– AV-nodale 149, 150
– bisfaszikuläre 362
– faszikuläre, Schrittmachertherapie 368
– nach Myokardinfarkt 151
– sinuatriale, Kinder 340
– Systematik 58
– trifaszikuläre 362
– unterhalb des His-Bündels 59
– ventrikuläre 150
Esmolol 322
EURIDIS-Studie 132
Eventrecorder 71, 72
– externer 71
– implantierbarer 72
Extrasystolie
– supraventrikuläre 59
– – Kindesalter 338
– – Schwangerschaft 332
– Systematik 59
– ventrikuläre 267, 268
– – Kindesalter 338
– – Schwangerschaft 333
Exzitation, molekulare Repolarisation 44

F

Fast-slow-Tachykardie 252
Faszikel-Reentrytachykardie 317–319
Faszikeltachykardie 266
Flack, Martin William 4
Flecainid 103, 104, 322
– Geschichte 8, 10, 11
Framingham Heart Study 233
Fridericia-Formel 277
Funny-Strom 39
Fusionsschläge 223

G

gap junction modulators 134
gap junctions 40–42
Gentherapie, biologische Schrittmacher 205
Gerbezius, Marcus 3
Gleichrichterstrom, verzögerter 37

H

Harvey, William 2
Hemiblock 59

Herzaktivation 42, 43
Herzfrequenz 93
– nach körperlicher Belastung 342
– Normalwerte 339
Herzfrequenzturbulenz 67, 68
Herzfrequenzvariabilität 67
Herzinaktivierung 42, 43
Herzinsuffizienz
– Beta-Rezeptorenblocker 273
– Resynchronisationstherapie 363
– Schrittmachertherapie 367
Herzrhythmusstörungen ▶ Rhythmusstörungen
Herzschrittmacher ▶ Schrittmacher
Herztod, plötzlicher
– Prophylaxe 268, 271–274, 287
– Risikofaktoren 268
– Sportler 342
– überlebter 268, 269
Herzversagen, Na^+-K^+-ATPase-Senkung 40
His d. J., Wilhelm 3
His-Bündel-Elektrographie 16, 212, 77, 79, 80
His-Bündel-Potenzial 78
Holiday-heart-Syndrom 234
Hyperpolarisation 44
Hyperthyreose, Beta-Rezeptorenblocker 109
Hypertonie, arterielle, Sinusknotensyndrom 211
Hystereseoption 160

I

Ibutilide 119
ICD ▶ Kardioverter-Defibrillator, implantierbarer
Inward-rectifier-Kanal 37, 38
Ionenaustauscher 30
Ionenkanal
– kardialer 26
– klassischer 30–38
Ionenkanalverbindungen, interzelluläre 40–42
Ionenpumpe 30, 39, 40
Ionentransporter 30, 39, 40
Ipratropiumbromid 96
Ischämie, stumme, Diagnostik 65

J

Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 275

K

Kabeltheorie 27
Kaliumauswärtsstrom 43
Kaliumkanal 31, 36–38
– Aktivierung 43
– Aufbau 36
– inward-rectifier 37, 38
Kalziumantagonisten 120–123
– Geschichte 10
– Wirkungsspektrum 120
Kalziumkanal 34–36
– Aufbau 35
– Inaktivierung 35, 43
Kalziumkanal
– L-Typ 35, 36
– T-Typ 36
Kalziumstrom 43
Kammerextrasystole, Beta-Rezeptorenblocker 109
Kammerflattern
– Differenzialdiagnose 60
– EKG 267
– Schwangerschaft 334
Kammerflimmern
– Differenzialdiagnose 60
– EKG 267
– Schwangerschaft 334
Kammerschrittmacher 158
Kammertachykardie
– anhaltende 136, 268, 269
– intraktable 203
– Kinder 339
– monomorphe 266, 312
– nicht-anhaltende 267, 268
– persistierende 136, 268, 269
– polymorphe 326
– unaufhörliche 266
12-Kanal-EKG 86
Kardiochirurgie, antiarrhythmische 202–204
Kardiomyopathie
– arrhythmogene rechtsventrikuläre 304–311
– hypertrophe obstruktive 366
Kardiomyozyten 26
– latente Schrittmacherströme 206
– Refraktärzeit 28, 29
– ventrikuläre 43
Kardioversion
– elektrische ▶ Elektrokardioversion
– intrakardiale 183
– Geschichte 16–20
– pharmakologische 242
– transthorakale 339
Kardioverter-Defibrillator, implantierbarer 91, 180–198
– Autofahren 197, 198
– biventrikulärer 150
– Brugada-Syndrom 295
– Elektroden 181
– Geschichte 17
– Herzinsuffizienz 191, 192
– Implantation 184, 185
– Indikationen 188–192
– Komplikationen 192, 193
– Primärprävention 189, 190
– Programmierung 187, 196, 197
– psychosoziale Aspekte 198
– Sekundärprävention 188, 189
– Speicherelektrogramm 183
– Stimulation 181
– Telematik 184
– Telemedizin 198
– Untersuchung 184
– ventrikuläre Tachykardie 269, 301, 309
– Zweikammerdetektion 182
– Risikopatienten 66
Karotisdruckversuch 58, 63, 212
Karotissinus, hypersensitiver 215
Karotis-Sinus-Massage 58
Karotissinussyndrom 152, 215, 216
– Ätiologie 216
– Klinik 215
– Schrittmachertherapie 365
– Therapie 216
– vasovagale Synkope 369
Katheterablation 200–202
– AV-Knoten-Reentrytachykardie 252
– Komplikationen 202
– Schenkeltachykardie 319
– Tachykardie
– – supraventrikuläre 253
– – ventrikuläre 308
– Vorhofflattern 231, 232
– Vorhofflimmern 247–249
– Wolff-Parkinson-White-Syndrom 257–261

Kathetermanipulation, intrakardiale 85
Kearns-Sayre-Syndrom 362
Knoten-Reentrytachykardie, atrioventrikuläre ▶ AV-Knoten-Reentrytachykardie
koronare Herzkrankheit, Sinusknotensyndrom 211

L

Langzeit-EKG 63–66
– 24 h 66
– Auswertung 64, 65
– Technik 64
Leitungsbahn, akzessorische 254–266
Leitungsstörungen ▶ Erregungsleitungsstörungen
Leitungszeit, sinuatriale 78
Lidocain 100, 322
– Geschichte 7
Linksschenkelblock 151, 216, 223
Long-QT-Syndrom ▶ QT-Syndrom, langes

M

MADIT-Studie 190, 272
Magnesium 125–128
– Geschichte 11
– Indikationen 127
– Kontraindikationen 127
– Nebenwirkungen 128
– Rhythmusstörungen 125
Mahaim-Syndrom 264
Makro-Reentrytachykardie
– ▶ a. Vorhofflattern
– atriale 226, 229, 253
Mapping, elektroanatomisches dreidimensionales 77, 81–84
MAZE-Operation 202, 203, 249
Membranwiderstand 28
Mercuriale Geronimo 3
Metoprolol 273, 322, 333
Mexiletin 100–102
– Kombination mit Amiodaron 135
– Kombination mit Chinidin 135
– Kombination mit Sotalol 135
Mitralklappenprolaps 302
Mitralvitien 302
Morgagni, Giovanni Battista 3
Morgagni-Adams-Stokes-Syndrom 153
Moricizin, Geschichte 10, 11
Multiple-wavelet-These 50
MUSTT-Studie 189, 272
Myokardinfarkt, akuter, Schrittmachertherapie 153, 363

N

Na^+-Ca^{2+}-Austauscher 39
Na^+-K^+-ATPase 40
Nachdepolarisation 40
Narben-Reentry-Tachykardie 51
Natriumeinwärtsstrom 43
Natriumkanal 32–34
– Aktivierung 33
– Aufbau 32
– Inaktivierung 33, 43
– Phosphorylierung 33
Navigation, magnetische 85
NavX 83
Naxos disease 304

O

Oberflächen-EKG 63–76
Orciprenalin 94, 306, 324
Overdrive-Effekt 46

P

PAFAC-Studie 234
Palpitation, EKG-Diagnostik 72–74
Parasympatholytika 95
Parasympathomimetika 94
Patch-clamp-Methode 29
Phenytoin 102, 103
– Geschichte 8
Prajmalin 98, 99
Prinzmetal-Angina 65
Procainamid 97
– Entdeckung 7
Propafenon 104, 105, 322
– Geschichte 9
– kurzes QT-Syndrom 287
Proteinkinase C 34
Pulmonalvenenisolation 248
Purkinje, Johann Evangelista 3
Purkinje-System 51

Q

QRS-Komplex
– breiter 222, 326
– schmaler 222, 326
QT-Syndrom
– Kinder 340
– kurzes 282–288
– – EKG 283, 286
– – Genetik 285, 286
– – Klinik 283
– – Pathophysiologie 283, 284
– – Therapie 286, 287
– langes 275–281
– – Diagnostik 279
– – EKG 275–277
– – Genetik 277, 278
– – Klinik 275
– – Pathomechanismus 278, 279
– – Risikostratifizierung 280
– – Schrittmachertherapie 366
– Sympathektomie 281
– Therapie 281
– Verlauf 279, 280

R

Radiofrequenzablation 225
Ratio, anisotrope 42
Reanimationsblock 18
Rechtsschenkelblock 223, 318
– inkompletter 288
Reentry 47, 48
Reentrytachykardie
– interfaszikuläre 60
– permanente junktionale 254, 264, 265
Refraktärität, atriale 166
Refraktärzeit 28, 29
– funktionelle 30
– relative 30
Reizbildung 93
Reizbildungssystem 26
Rekonfirmationsfenster 181

Resynchronisationstherapie 150, 151, 363
Rhythmusstörungen
– ▶ a. Arrhythmie
– bradykarde
– – asymptomatische 151
– – Entstehung 44, 45
– – nach Herzoperation 366
– – Notfallbehandlung 323, 324
– – schrittmacherbedingte 178
– – Schrittmachertherapie 363
– – Schwangerschaft 332
– – Sportler 341
– – symptomatische 151
– – Systematik 58
– Diagnostik 62–86
– Differenzialdiagnose 58
– intrauterine 337
– Kinder 337–340
– Klinik 58–60
– Magnesium 125
– Ruhe-EKG 58
– Schwangerschaft 330–335
– Sportler 341–343
– supraventrikuläre 125
– Systematik 58–60
– tachykarde 219–319
– – ▶ a. AV-Knoten-Reentrytachykardie
– – ▶ a. Sinustachykardie
– – ▶ a. Torsade-de-pointes-Tachykardie
– – atriale 59, 60, 221, 223–250
– – – Diagnostik 227
– – – ektope 226, 229
– – – fokale 226–229, 253
– – – multifokale 125, 339
– – – Therapie 227, 228
– – atrioventrikuläre 59, 60, 221
– – bidirektionale 297
– – breiter QRS-Komplex 222, 326
– – Differenzialdiagnostik 221, 222
– – Entstehung 45–52
– – fokale atriale 226–229, 253
– – fokale junktionale 253
– – hämodynamisch instabile 325
– – hämodynamisch stabile 325
– – idioventrikuläre 60
– – Katheterablation 253
– – multifokale atriale 125, 339
– – Notfallbehandlung 325–327
– – paroxysmale supraventrikuläre 109
– – persistierende 136
– – polymorphe 297
– – regelmäßige 221, 325
– – schmaler QRS-Komplex 222, 326
– – schrittmacherbedingte 178
– – Schwangerschaft 332
– – supraventrikuläre 59, 60, 253, 339
– – – Magnesium 125
– – – Sportler 342
– – Systematik 59, 60
– – unregelmäßige 222
– – Ursprungsort 226
– – ventrikuläre 59, 60, 81, 127, 221, 266–281
– – – EKG 266
– – – Herzvitien 302
– – – ICD-Therapie 301, 309
– – – idiopathische 317
– – – katecholaminerge 297–301
– – – Katheterablation 308
– – – nach Herzklappenersatz 302, 303
– – – Schwangerschaft 333
– – – Therapie 301
– – – Triggerfaktoren 279
– Therapie 94
– Ursachen 62
– ventrikuläre 125
Risikostratifikation, nichtinvasive 66–70
Romano-Ward-Syndrom 275
Rosetta-Stein 378
Rotigaptide 134
Ruhe-EKG 58, 86
Ruhemembranpotenzial 26–28
Ryanodinrezeptor-Gen 298, 304
Rytmonorm 104, 105

S

SA-Block 58
Saddleback-Veränderungen 290
SCD-HeFT-Studie 191, 272
Schenkelblockierung 150
Schenkel-Reentrytachykardie 317–319
Schenkeltachykardie 318
Schlafapnoe-Syndrom 362, 366, 367
Schlaganfall, ischämischer, Risikofaktoren 237
Schrittmacher
– Aggregatentfernung 154
– Aggregatwechsel 173, 372
– antibradykarder 216
– Atemfrequenz 162
– Ausweis 168
– automatischer Betriebsartwechsel 172, 173
– Batterie 168, 170
– biologische 205–207
– Bluttemperatur 164
– Diagnostikfunktionen 169
– Diebstahlsicherung 174
– Elektroden 159, 160, 369, 370
– Explantation 173, 174, 372, 373
– frequenzadaptive 161–165
– – Atemminutenvolumen 164
– – Doppelsensorsystem 164
– – Indikationen 165
– – Stimulus-T-Intervall 164
– – Zweikammersystem 166
– Geschichte 11–16
– Heimmonitoring 168
– Hystereseoption 160
– implantierbarer, Diagnostikspeicher 86, 87
– Interventionsfrequenz 160
– Kernspintomographie 175
– medizintechnische Geräte 175
– Mobiltelefon 176
– Muskelaktivität 163
– Nachsorge 167
– Nomenklaturcode 155
– passagerer 324
– permanenter 217
– physiologischer 158
– Programmierung 160, 161
– QT-Intervall 162
– Reizschwelle 168, 169
– Sonden 168, 170
– Sondenwechsel 173
– Stimulationsarten 155
– Systemwahl 367
– Therapieoptionen 170
– Typen 158
– Überwachung 166, 167
– vorhofsynchroner, ventrikelstimulierender 16
– Wahrnehmungsschwelle 169
Schrittmacherimplantation, Komplikationen 174
Schrittmacherkanäle, synthetische 207
Schrittmacherkontrolle 370–372
Schrittmacherrasen 177
Schrittmacherstrom 39
Schrittmachersyndrom 176, 177

Schrittmachertherapie
– antibradykarde 145–150, 368
– Anwendung 145, 146
– Bradyarrhythmie 368
– Determinanten 153, 154
– Ergebnisse 367
– Erregungsleitungsstörungen, atrioventrikuläre 361
– Herzinsuffizienz 363
– Herzzeitvolumen 154
– Indikationen 148–153, 158, 159, 217, 361–366
– intermittierendes Vorhofflimmern 172
– Karotissinussyndrom 365
– klinische Studien 146–148
– Komplikationen 177, 178
– langes QT-Syndrom 281
– Langzeitverlauf 154
– Leitlinien 359–374
– Leitungsstörungen, atrioventrikuläre 368
– Myokardinfarkt 363
– Nachsorge 370
– Prognose 154
– Rhythmusstörungen, bradykarde 364
– Sinusknotensyndrom 215, 364
– temporäre 171
– – transkutane 172
Schrittmacherzellen 26
– Generierung 205–207
Schwangerschaft, antiarrhythmische Therapie 330–335
Sensei-Robotersystem 85
Sick-sinus-Syndrom ▶ Sinusknotensyndrom
Sinusbradykardie 151
Sinusknotenerholungszeit 78, 213
Sinusknotenfrequenz, erhöhte 46
Sinusknotenfunktionsstörung 151
Sinusknoten-Reentry 50
Sinusknotensyndrom 210–214
– Antiarrhythmika 214
– Ätiologie 211, 212
– Definition 210
– Diagnostik 212, 213
– Kinder 339
– Schrittmachertherapie 364, 368
– Symptomatik 210, 212
– symptomatisches 151
– Synkope 210
– Therapie 214, 215
– Verlauf 213, 214
Sinusstillstand 58
Sinustachykardie, Beta-Rezeptorenblocker 109
Sinustachykardie, inadäquate 223–225
Sinustachykardie, Kindesalter 338
Slow-fast-Tachykardie 252
Slow-slow-Tachykardie 252
Sotalex 118
Sotalol 118, 119, 322
– Geschichte 10
– Kombination mit Mexiletin 136
– Kombination mit Tocainid 136
Spätpotenzial 68
Stammzellen, biologische Schrittmacher 206
Stillzeit, antiarrhythmische Therapie 334, 335
Stimulation
– ▶ a. Ventrikelstimulation
– antitachykarde 183
– atriale
– – schnelle 212, 213
– – vorzeitige 213
– AV-sequenzielle 157
– intrakardiale 77, 78, 212
– ventrikuläre 77, 80
Stokes, William 3
ST-Streckenanalyse 65
Sympathektomie, langes QT-Syndrom 281
Sympathomimetika 95
Synkope
– Diagnostik 75
– Schrittmacherimplantation 152
– Ursachen 210
– vasovagale 152, 369

T

Tachyarrhythmie ▶ Rhythmusstörungen, tachykarde
Tachykardie ▶ Rhythmusstörungen, tachykarde
Tachymyopathie 313
Tawara, Sunao 4
Tawara-Schenkel 51
Telematik 184
Telemedizin 198
Thrombembolie
– Prävention 236
– Vorhofflimmer-assoziierte 236, 367
Tocainid 102
Torsade-de-pointes-Tachykardie 266
– Differenzialdiagnose 60
– Magnesium 125
– Triggerfaktoren 279
Triangular Index 67
T-Wellen-Alternans 67, 68, 70

V

Vagotonie, trainingsbedingte 341
VAT-Stimulation 157
VDD-Schrittmacher 165, 157
Ventrikeldemandschrittmacher 155
Ventrikelstimulation
– Brugada-Syndrom 294
– programmierte 77, 80, 82, 294, 306
– P-Wellen-synchrone 157
Verapamil 120, 121, 323, 332
Vernakalant 133
VOO-Stimulation 155
Vorhofdemandschrittmacher 155, 158
Vorhofextrasystole 109
Vorhofflattern 229–232
– Akuttherapie 325
– atypisches 229
– – EKG 231
– Beta-Rezeptorenblocker 109
– EKG 230
– Isthmus-abhängiges 229, 230
– Katheterablation 231, 232
– Kinder 339
– medikamenteninduziertes 229
– Schwangerschaft 333
– Therapie 231
Vorhofflimmern 233–249
– Akuttherapie 325
– Amiodaron 243
– Antikoagulation 246, 247
– asymptomatisches 246, 364
– Beta-Rezeptorenblocker 109
– Diagnostik 235, 236
– elektrophysiologische Charakteristika 234
– Epidemiologie 233
– Frequenzkontrolle 239–242
– idiopathisches 202
– intermittierendes, Schrittmachertherapie 172
– Katheterablation 247

Vorhofflimmern
– Kinder 339
– Klinik 235, 236
– nicht-valvuläres 237
– paroxysmales 125
– Pathogenese 234
– permanentes 151, 245, 368
– – Schrittmachertherapie 364
– Rezidivprophylaxe 243
– Rhythmuskontrolle 239–241
– Schlaganfallrisiko 237
– Schrittmachertherapie 158, 367
– Schwangerschaft 333
– spontan terminierendes 245
– Therapie 239–241
– – chirurgische 249
– – intraoperative 247
– therapierefraktäres 242
– Triggerablation 248
– Triggerelimination 248
Vorhofschrittmacher 158
Vorhofstimulation 77, 78, 212, 213
Vorhoftachyarrhythmie, paroxysmale 152, 365
VVI-Stimulation 155
VVT-Stimulation 157

W

Wahrnehmungsschwelle 371
Waller 4
Wedenski-Modulation 67
Wellenpotenzial 46
Wenckebach, Karl Frederik 4
Wenckebach-Verhalten 166
Wolff-Parkinson-White-Syndrom 254, 378
– asymptomatisches 256
– EKG 255
– Erregungsablauf 80
– Historie 378–380
– Katheterablation 257–261
– offenes 261
– Tachykardieformen 256
– Therapie 257–261
– verborgenes 258

X

Xylocain 100

Z

Zellersatztherapie 205