

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie des Brugada-Syndroms

Johannes Steinfurt, Jürgen Biermann, Christoph Bode, Katja E. Odening

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Mit einer geschätzten Prävalenz von 1–5 pro 10 000 zählt das Brugada-Syndrom (BrS) zu den häufigeren familiären Arrhythmiesyndromen. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine rechtsventrikuläre Leitungsverzögerung, dynamische oder persistierende ST-Strecken-Hebungen in den Brustwandableitungen  $V_{1-3}$  und durch ein erhöhtes Risiko für Synkopen und einen plötzlichen Herztod bei jungen Erwachsenen ohne strukturelle Herzerkrankung.

**Methode:** Selektive Literaturrecherche in PubMed nach Original- und Übersichtsartikeln zum BrS, die seit 2010 in englischer Sprache publiziert wurden, unter Berücksichtigung internationaler Konsensuspublikationen zu erblichen arrhythmogenen Erkrankungen.

**Ergebnisse:** Das BrS wird durch EKG-Veränderungen in nur noch einer Ableitung diagnostiziert, wodurch die Sensitivität, aber vermutlich auch die Zahl asymptomatischer Patienten zunehmen wird. Etablierte Risikomarker sind ein überlebter plötzlicher Herztod und ein spontanes Typ-1-EKG mit rhythmogener Synkope. Patienten mit diesen Merkmalen profitieren von der Implantation eines Cardioverter-Defibrillators. Für asymptomatische Patienten gibt es keinen validierten Algorithmus zur Risikostratifizierung. Aufgrund der niedrigen Prävalenz des BrS existieren keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu dieser Erkrankung, und alle Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen. Das BrS wird autosomal-dominant vererbt. Neu entdeckte Genpolymorphismen modifizieren das Erkrankungsrisiko und stellen das bisherige monogenetische Konzept der Erkrankung infrage. Elektroanatomische Mapping-Untersuchungen konnten erstmals ein arrhythmogenes Substrat über dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei BrS-Patienten nachweisen.

**Schlussfolgerung:** Das BrS ist eine wichtige Differenzialdiagnose für Synkopen und einen überlebten plötzlichen Herztod. Ziel der aktuellen Forschung ist es, ein tieferes Verständnis der genetischen und elektrophysiologischen Veränderungen, die dem BrS zugrunde liegen, zu gewinnen. Diese Erkenntnisse sind notwendig, um die Risikostratifizierung asymptomatischer BrS-Patienten künftig zu verbessern.

### ► Zitierweise

Steinfurt J, Biermann J, Bode C, Odening KE: The diagnosis, risk stratification and treatment of Brugada syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 394–401. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0394

Die spanischen Brüder Pedro und Josep Brugada haben im Jahr 1992 ein neues Krankheitsbild mit den Merkmalen Rechtsschenkelblock, persistierende ST-Strecken-Hebungen und plötzlicher Herztod bei acht Patienten beschrieben (1), das in den nächsten Jahren weltweit als „Brugada-Syndrom“ (2) bekannt werden sollte. Mit einer geschätzten Prävalenz von 1–5/10 000 zählt das Brugada-Syndrom (BrS) zu den häufigeren Formen erblicher arrhythmogener Erkrankungen (3, 4). Charakteristische Kennzeichen sind

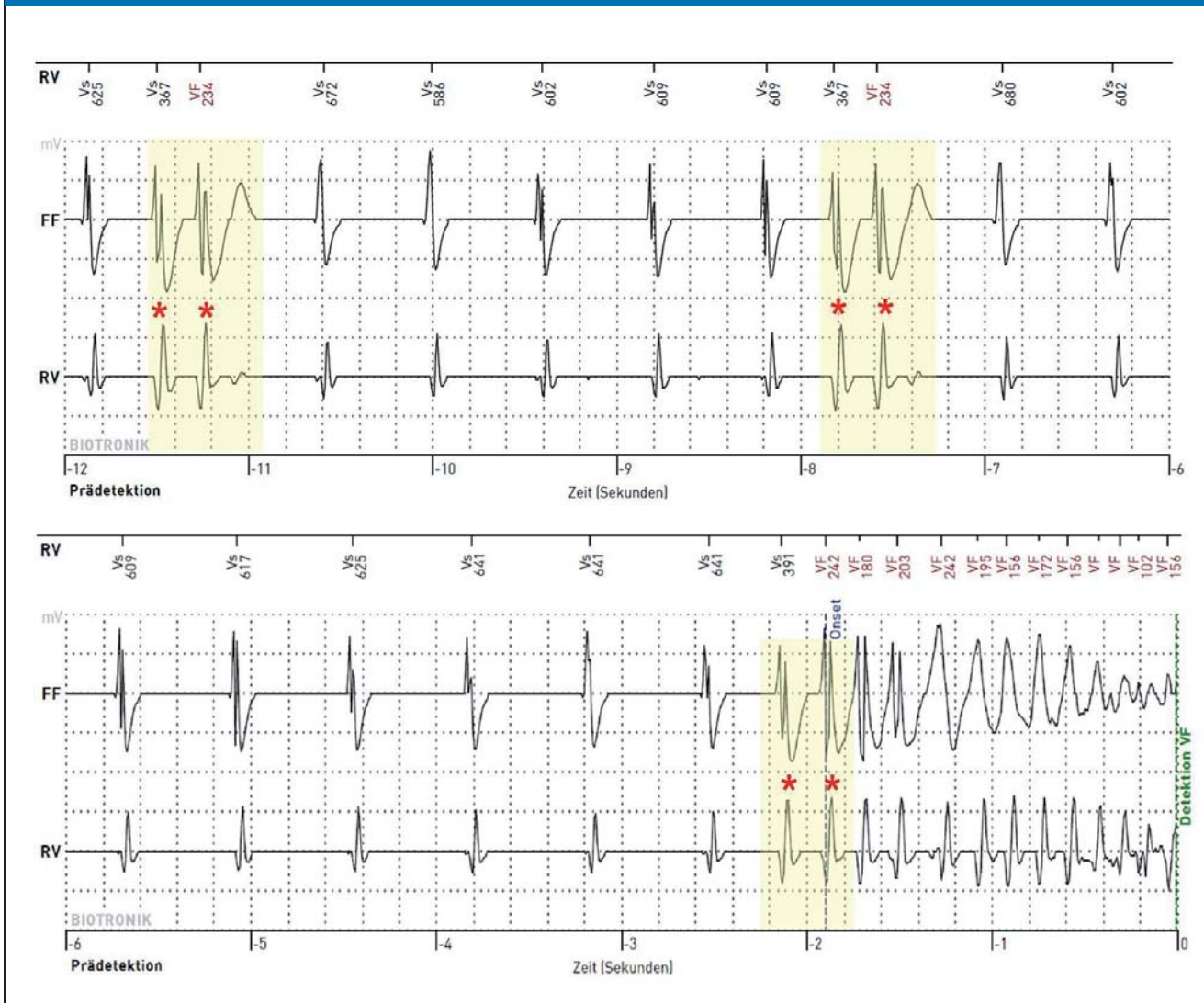
- eine rechtsventrikuläre Leitungsverzögerung
- dynamische oder persistierende ST-Strecken-Hebungen in den Brustwandableitungen  $V_{1-3}$  und
- ein deutlich erhöhtes Risiko für Synkopen und einen plötzlichen Herztod durch polymorphe Kammertachykardien (VT) und Kammerflimmern (VF) bei jungen Erwachsenen ohne strukturelle Herzerkrankung (1–6, e1).

Nach einem überlebten plötzlichen Herztod beträgt das VT/VF-Rezidivrisiko circa 50 % in den nächsten fünf Jahren (7). Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (8) und zeigen in der Regel einen ausgeprägteren Phänotyp (9), wobei viele Patienten bei Erstdiagnose und auch im weiteren Verlauf asymptomatisch sind (10). Das typische Manifestationsalter liegt zwischen dem dritten bis fünften Lebensjahrzehnt, die Erkrankung kann jedoch prinzipiell in jedem Alter auftreten (1, 8, e2). Die Symptomatik reicht von Palpitationen oder Schwindel bis zu rezidivierenden Synkopen, nächtlicher agonaler Atmung und einem (überlebten) plötzlichen Herztod.

Kammerflimmern tritt bei BrS-Patienten typischerweise nachts (11) oder in Ruhephasen während eines erhöhten Vagotonus auf und kann durch monomorphe Extrasystolen (*Grafik 1*) aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) initiiert werden (e3–e5). Supraventrikuläre Arrhythmien (insbesondere Vorhofflimmern) findet man bei 15 bis 30 % der Patienten (e6–e9). Zu den bekannten Auslösern für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beim BrS zählen Fieber, das sofort gesenkt werden sollte, und bestimmte Medikamente ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)) (1, 5–6).

Da es bei erblichen arrhythmogenen Erkrankungen wie dem Brugada-Syndrom keine randomisierten kontrollierten und/oder verblindeten Studien gibt, repräsentieren alle im Text angegebenen Empfehlungen

GRAFIK 1



**Spontanes Kammerflimmern** bei einem 50-jährigen Mann mit überlebtem plötzlichem Herztod (PHT) als Erstmanifestation eines Brugada-Syndroms. Die Aufzeichnung des implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) besteht aus drei Kanälen. Der oberste Markerkanal (RV) zeigt die Interpretation der wahrgenommenen Ereignisse (Vs = ventrikuläres sensing) durch den ICD. Darunter befinden sich das Far-Field (FF) und das rechtsventrikuläre (RV) Elektrogramm (EGM), abgeleitet zwischen Elektrodenspitze und ICD-Gehäuse (FF) beziehungsweise an der bipolaren Elektrodenspitze (RV) mit der Prädetektionszeit (in Sekunden). Im Defibrillator-EGM sind monomorphe ventrikuläre Extrasystolen (in Coupletform, Sternchen) mit exakt identischen Kopplungsintervallen (in Millisekunden) zu sehen, die schließlich Kammerflimmern (VF) auslösen.

Meinungen des Expertenkonsensus (Evidenzniveau C) und sind wie folgt zu verstehen (3–6):

- Klasse-I-Empfehlung: Vorgehen oder therapeutische Maßnahme wird empfohlen.
- Klasse-IIa-Empfehlung: Vorgehen oder therapeutische Maßnahme kann nützlich/effektiv sein.
- Klasse-IIb-Empfehlung: Vorgehen oder therapeutische Maßnahme kann erwogen werden.
- Klasse-III-Empfehlung: Vorgehen oder therapeutische Maßnahme wird nicht empfohlen.

#### Pathophysiologie

Als Ursprungsort maligner Arrhythmien ist der rechte Ventrikel als Schwachpunkt und der RVOT als

Achillesferse des BrS bezeichnet worden (e10, e11). Ob dem BrS eine Depolarisations-, eine Repolarisations- oder eine kardiale Entwicklungsstörung in diesem Bereich zugrundeliegt, wird kontrovers diskutiert (12, 13). Es gibt Studien, die eine reduzierte Leitungsgeschwindigkeit im RVOT (14, 15), eine reduzierte „gap junction“-Expression (e12) sowie eine vermehrte Fibrose (14, e12) zeigen, und für eine gestörte Depolarisation sprechen.

Die Repolarisationshypothese postuliert ein gestörtes Gleichgewicht zwischen depolarisierenden Einwärtsströmen („sodium current“  $[I_{Na}]$  und „L-type calcium current“  $[I_{Ca,L}]$ ) und dem prominenten transienten Kalium-Auswärtsstrom („transient outward

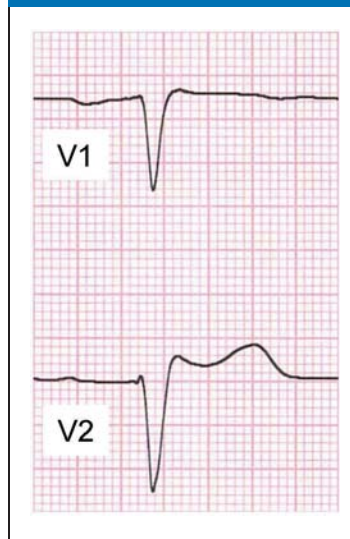
GRAFIK 2



**Dynamische ST-Strecken-Veränderungen** während fraktionierter Ajmalin-Gabe. Nach zwölf Minuten und insgesamt 60 mg Ajmalin zeigt sich in V<sub>1</sub> (2. ICR) ein schulterförmiges Typ-1-EKG (ST-Strecken-Hebung  $\geq 2$  mm mit deszendierender ST-Strecke und invertierter T-Welle, „coved pattern“ (e23). V<sub>1</sub> = 1. Brustwandableitung; ICR = Intercostalraum; EKG = Elektrokardiogramm

**BrS-verdächtiges, sattelförmiges Typ-2-EKG in V<sub>2</sub>:**  
 erhöhter ST-Abgang  $\geq 2$  mm mit Hebung der ST-Strecke  $\geq 0,5$  mm und positiver T-Welle, wobei  $T_{max} > ST_{min} > 0$ , „saddle-back pattern“ (e23)

GRAFIK 3



potassium current“ [I<sub>to</sub>]) während der frühen Repolarisation im epikardialen RVOT (13). Tierexperimentelle Daten konnten zuletzt eine reduzierte Depolarisationsreserve als Entwicklungsgeschichtliche Besonderheit des RVOT aufzeigen (e13).

**Diagnose**

Zur Diagnose wurden bislang ein klassisches schulterförmiges Typ-1-EKG („coved type“) (Grafik 2) in mindestens zwei Ableitungen (V<sub>1-3</sub>) und ein klinisches Kriterium gefordert:

- dokumentierte Herzrhythmusstörung: polymorphe VT oder VF
- arrhythmiebezogenes Symptom: Synkope, Krampfanfall oder nächtliche agonale Atmung
- positive Familienanamnese: plötzlicher Herztod vor dem 45. Lebensjahr oder Typ-1-EKG bei Verwandten (8, 11).

**Neue Diagnosekriterien**

Der Expertenkonsensus aus dem Jahr 2013 zu erblichen arrhythmogenen Erkrankungen (5, 6) verzichtet

zugunsten einer höheren Sensitivität auf ein klinisches Kriterium (e14) und fordert EKG-Veränderungen in nur noch einer Ableitung (e15). Nach Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen mit gleichen EKG-Veränderungen („Phänokopien“) (e16) – wie zum Beispiel Elektrolytstörungen, Perikarditis, akuter Myokardinfarkt, Lungenembolie (8) – oder einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (e17) – wird definitiv ein BrS diagnostiziert, wenn ein spontanes oder nach Na<sup>+</sup>-Kanalblockade (zum Beispiel durch Ajmalin) (e18–e20) ein medikamentös induziertes Typ-1-EKG in V<sub>1</sub> oder V<sub>2</sub> vorliegt. Die Ableitungen V<sub>1</sub> und V<sub>2</sub> können in Standardposition oder höher bis zum 2. Intercostalraum (ICR) positioniert sein (Grafik 2) (5, 6). Echokardiographisch (e21) und mittels Magnetresonanztomographie (MRT) (e22) konnte eine Korrelation zwischen der Lokalisation des RVOT und des Intercostalraums mit diagnostischen EKG-Veränderungen aufgezeigt werden. Diese neuen Kriterien wurden in einer ersten Fallserie bei Patienten mit bekanntem BrS bereits erfolgreich validiert (e21).

Die BrS verdächtigen, sattelförmigen Typ-2- und Typ-3-EKG-Muster (8) sind zu einem Typ-2-EKG („saddle-back type“) (Grafik 3) zusammengefasst worden (e23). Ein Typ-2-EKG ist nicht diagnostisch und die Diagnose BrS darf nur nach (medikamentöser) Konversion in ein Typ-1-EKG gestellt werden (5, 6). Aufgrund häufiger Fluktuationen zwischen einem diagnostischen, nichtdiagnostischen oder normalen EKG ohne ST-Strecken-Veränderungen sollten zur korrekten Risikostratifizierung repetitive EKG-Aufzeichnungen erfolgen (16, e24). Bei asymptomatischen Patienten können weitere EKG-Veränderungen die Diagnose stützen (5) wie zum Beispiel

- AV-Block I° (e25)
- Rechtsschenkelblock (e25)
- fragmentierter QRS-Komplex (17)
- eine Verstärkung der ST-Strecken-Hebung während Belastung (e26) oder in der Erholungsphase nach Belastungsende (e27–e29)
- ventrikuläre Extrasystolen mit Linksschenkelblock-Muster (Grafik 4) (e3, e4)
- Vorhofflimmern (e14).

**Genetik**

Das Brugada-Syndrom ist eine autosomal-dominante hereditäre Erkrankung mit inkompletter Penetranz (3–4). Bislang wurden Veränderungen in 22 Genen mit dem BrS in Verbindung gebracht (18) (e30–e32). Praktisch relevant ist die häufigste Mutation im Na<sup>+</sup>-Kanal-Gen *SCN5A*, die sich bei 20–30 % der Patienten nachweisen lässt (e33, e34). Bei den übrigen Genen handelt es sich um seltene Einzelfälle oder einzelne BrS-Familien (18, 19, e35). Funktionell zeigen die Mutationen entweder einen „loss of function“-Effekt auf depolarisierende Ströme (I<sub>Na</sub> oder I<sub>Ca,L</sub>) oder einen „gain of function“-Effekt auf repolarisierende Ströme (I<sub>to</sub> und „ATP-sensitive potassium current“ [I<sub>K-ATP</sub>]) (19). Ob diese Veränderungen tatsächlich ursächlich für ein BrS sind oder nur eine modifizierende Rolle spielen, ist Gegenstand der Diskussion (19, 20). Neuere Daten zeigen bei BrS-Patienten häufige genetische Varianten („single nucleotide polymorphisms“ [SNPs]) in den Genen *SCN5A*, *SCN10A* und *HEY2* (*SCN5A* kodiert die Alpha-Untereinheit des spannungsgesteuerten Na<sup>+</sup>-Kanals Na<sub>v</sub> 1.5; *SCN10A* kodiert die Alpha-Untereinheit des spannungsgesteuerten Na<sub>v</sub> 1.8; *HEY2* kodiert den Transkriptionsfaktor HEY2). Diese Genpolymorphismen beeinflussen das individuelle Erkrankungsrisiko und erlauben es, künftig möglicherweise einen auch klinisch einsetzbaren, genetischen Risikoscore zu entwickeln (21).

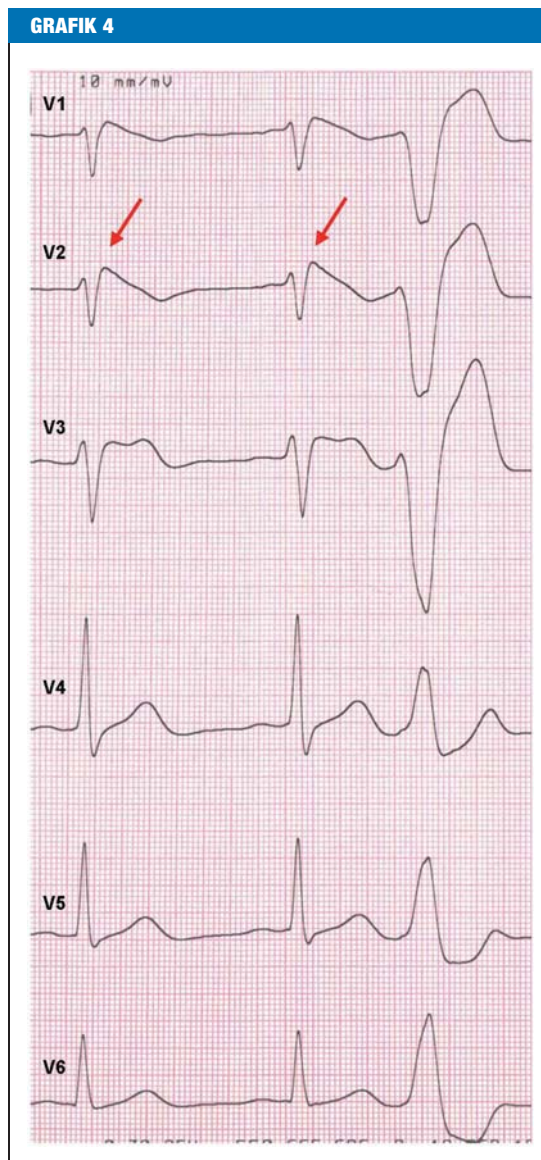
Aktuell wird eine molekulargenetische Untersuchung für alle Patienten mit Typ-1-EKG empfohlen (Klasse-IIa-Empfehlung) (3–4, 18). Aufgrund der schwierigen Interpretation der Mutationen, vor allem im *SCN5A*-Gen bei „overlap“-Syndromen (Long-QT-Typ 3, progressive Leitungsstörung, J-wave-Syndrom und andere) (e36), sollte die Beratung in Kooperation mit einem ausgewiesenen Expertenzentrum durchgeführt werden, um Verunsicherung von Arzt, Patient und Angehörigen zu minimieren (3, 4).

**Risikostratifizierung**

Nach Wegfall des klinischen Diagnosekriteriums ist eine genaue Risikostratifizierung (*Grafik 5*) entscheidend, um einerseits Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod zu erkennen, die tatsächlich von einer ICD-Therapie profitieren, und um andererseits asymptomatischen Patienten mit sehr niedrigem Risiko eine wahrscheinlich unnötige ICD-Implantation mit potenziellen ICD-Komplikationen (7, e37–e41) zu ersparen (5–6, 19) (ICD, implantierbarer Cardioverter-Defibrillator).

**Klassische Risikomarker**

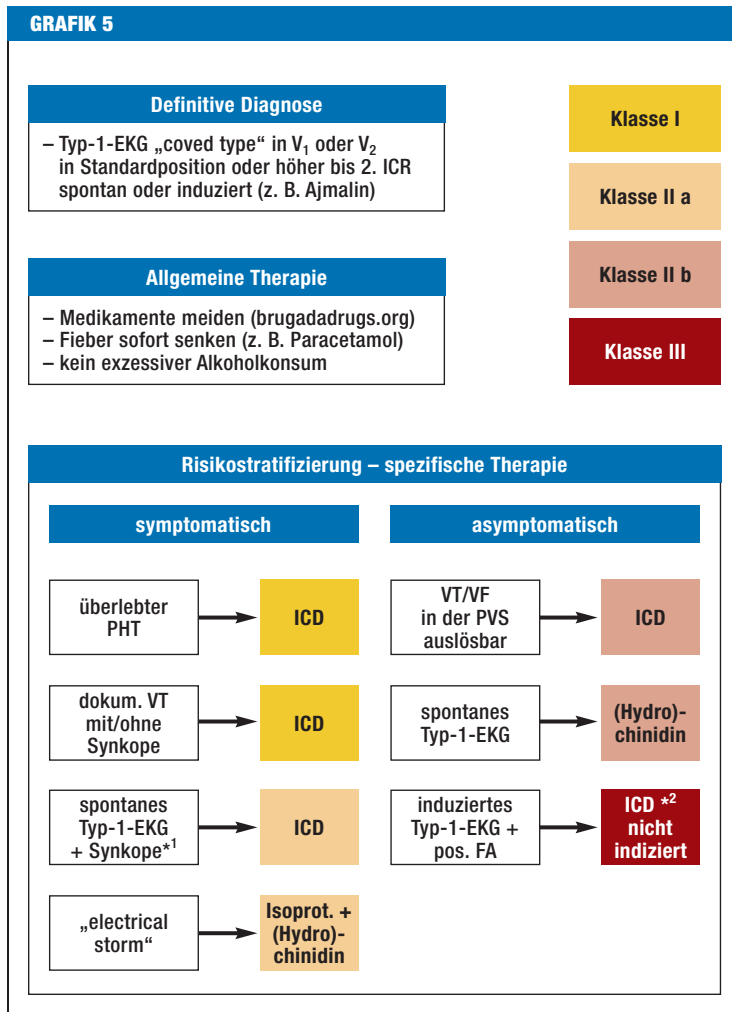
Seit der Erstbeschreibung des BrS (1) wurden zahlreiche Marker zur Risikostratifizierung identifiziert, von denen nur Symptome (überlebter plötzlicher Herztod sowie Synkopen) und ein spontanes Typ-1-EKG in allen Studien mit einem erhöhten VT/VF-Risiko assoziiert und prognostisch bedeutsam waren (10, 19, 22, 23). Etablierte Risikomarker sind ein



**Ventrikuläre Extrasystole mit Linksschenkelblock-Muster** aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom mit spontanem Typ-1-EKG in V<sub>2</sub> (Pfeile) und Typ-2-EKG in V<sub>3</sub>.

überlebter plötzlicher Herztod sowie ein spontanes Typ-1-EKG verbunden mit dem Auftreten einer rhythmogenen Synkope (5, 6). Die bei BrS-Patienten ebenfalls häufigen, nicht rhythmogen bedingten Synkopen (zum Beispiel vasovagale oder orthostatische Synkopen) haben prognostisch keinen Einfluss und müssen anamnestisch genau differenziert werden (24).

Asymptomatische BrS-Patienten zeigen in den bis dato publizierten Follow-up-Zeiträumen eine sehr niedrige Inzidenz maligner Arrhythmien (zum Beispiel 0,5 % pro Jahr im größten BrS-Register [10] mit 1 029 Patienten und einem Follow-up von 14–54 Monaten) (19). Als Methode zur Prüfung des individuellen Arrhythmierisikos benennt der aktuelle



**Algorithmus Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie des Brugada-Syndroms**

(modifiziert nach Priori et al. [5, 6])

\*<sup>1</sup> rhythmogen bedingt;

\*<sup>2</sup> Erläuterungen in den Abschnitten „Risikostratifizierung“ und „Therapie“

ICR, Intercostalraum; PHT, plötzlicher Herztod; ICD, implantierbarer Cardioverter-Defibrillator; VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern; PVS, programmierte Ventrikelstimulation; Dokum., Dokumentation; EKG, Elektrokardiogramm; pos. FA, positive Familienanamnese; Isoprot., Isoproterenol

Expertenkonsensus (5, 6) die programmierte Ventrikelstimulation, die die VF-Induzierbarkeit im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung testet. Die prognostische Aussagekraft bei VF-Induzierbarkeit ist jedoch weiterhin zwischen den Initiatoren des Brugada-Registers und anderen Gruppen umstritten (25–28). Während im Brugada-Register die VT/VF-Induktion bei bisher asymptomatischen BrS-Patienten mit einem deutlich erhöhten zukünftigen Arrhythmierisiko verbunden war (27), konnten zwei Metaanalysen keine prognostische Bedeutung einer VT/VF-Induktion zeigen (22, 26). Diese Ergebnisse wurden in der FINGER(France, Italy, Netherlands, Germany)-Studie (10) und in der prospektiven italienischen PRELUDE(PRogrammed ELectrical stimU-

lation preDICTive valuE)-Studie (23) bestätigt, so dass die initiale IIa-Empfehlung (11) zur ICD-Implantation bei VF-Induzierbarkeit im neuen Expertenkonsensus auf IIb (5, 6) herabgestuft wurde (Grafik 5). In einer Studie wurde eine Kombination aus programmierter Ventrikelstimulation und klinischen Parametern zur Risikostratifizierung asymptomatischer Patienten angewendet (29) und Giustetto (e42) und Brugada et al. (27) betonten den hohen negativen prädiktiven Wert der programmierten Ventrikelstimulation. Asymptomatische Patienten sollten in regelmäßigen Abständen reevaluiert werden; insbesondere ein spontanes Typ-1-EKG gilt als Indikator für ein erhöhtes Arrhythmierisiko (16).

**Neue Risikomarker**

Als relativ neuer Risikomarker und Zeichen einer gestörten Depolarisation wurde ein fragmentierter QRS-Komplex (fQRS) (Grafik 6) bei Patienten mit BrS beschrieben (17). Der fQRS ist definiert durch zwei oder mehr „spikes“ innerhalb des QRS-Komplexes in den Ableitungen V<sub>1-3</sub> (23). Die QRS-Fragmentierung, initial als Risikomarker nach Myokardinfarkt erkannt (e43), ist nach ersten Studienergebnissen bei BrS-Patienten mit einem deutlich erhöhten VF-Risiko assoziiert (17, 23, 30). Ob ein fQRS in V<sub>1-3</sub> das arrhythmogene Substrat (siehe Katheterablation) widerspiegelt, ist noch nicht untersucht. Zur Detektion der hochfrequenten QRS-Fragmentierungen ist eine Anpassung der EKG-Filtereinstellungen erforderlich (17).

Häufiger als in der Normalbevölkerung weisen ungefähr 10 % der BrS-Patienten Zeichen einer frühen Repolarisation („early repolarization“ [ER]) in den inferolateralen Ableitungen auf (e44) (Grafik 7). Diese EKG-Veränderungen, die lange Zeit als gutartig angesehen wurden (e45), können als sogenanntes ER-Syndrom mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod und dem Auftreten von VF assoziiert sein (e46–e48). In ersten Studien zeigen BrS-Patienten mit Zeichen einer frühen Repolarisation einen ausgeprägteren Phänotyp beziehungsweise ein deutlich erhöhtes VF-Risiko (30–33). Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für einen „electrical storm“ (≥ 3 VT/VF-Episoden in 24 Stunden), wenn zusätzlich Zeichen einer ER vorliegen (33, 34). Patienten mit rechtspräcordialem fQRS und inferolateraler ER scheinen ein besonders hohes VF-Risiko zu haben (30).

Paroxysmales Vorhofflimmern war in zwei Studien mit häufigeren Synkopen und/oder Kammerflimmern assoziiert (e7, e8).

**Keine Relevanz für die Risikostratifizierung**

Eine familiäre Belastung im Sinne einer positiven Familienanamnese für einen plötzlichen Herztod oder der Nachweis einer SCN5A-Mutation ist nach den bisherigen Erkenntnissen (10, 22, e49) prognostisch nicht bedeutsam und wird daher aktuell bei der Risikostratifizierung nicht berücksichtigt (5, 6).

GRAFIK 6



Fragmentierter QRS-Komplex (fQRS) mit zwei „spikes“ (Pfeile) innerhalb des QRS-Komplexes in V<sub>1</sub> bei einem Brugada-Syndrom-Patienten mit Typ-1-EKG.

**Therapie**

**Therapie mit implantierbarem Cardioverter-Defibrillator**

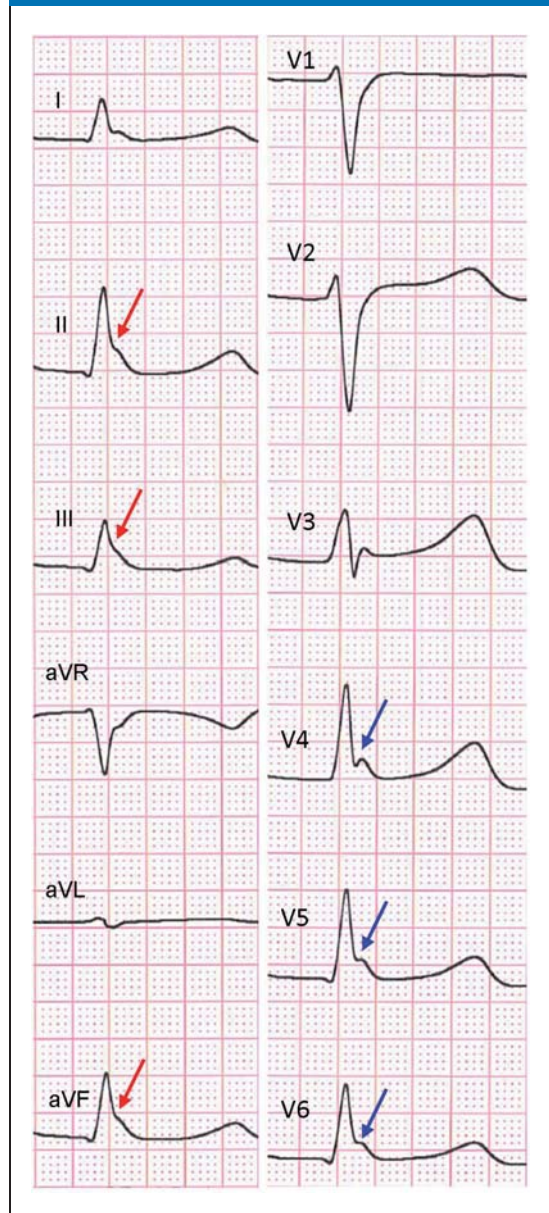
Bei symptomatischen BrS-Patienten (überlebter plötzlicher Herztod, dokumentierte VT mit oder ohne Synkope) ist eine ICD-Implantation klar indiziert (Klasse-I-Empfehlung) (5, 6) (Grafik 5). Aufgrund des hohen Arrhythmierisikos wird eine ICD-Implantation bei symptomatischen BrS-Patienten mit rhythmogener Synkope und spontanem Typ-1-EKG ebenfalls empfohlen (Klasse-IIa-Empfehlung) (5–6, 35) (Grafik 5). Die ICD-Therapie stellt die einzige in Studien nachgewiesene effektive Therapie zur Prävention des plötzlichen Herztodes bei BrS-Patienten dar (7). Zur Vermeidung inadäquater ICD-Schocks kann eine alleinige VF-Therapiezone mit langer Detektionszeit programmiert werden (7, e50). Der Stellenwert des subkutanen ICDs (S-ICD) beim BrS wird demnächst in einer multizentrischen Studie (S-ICD Brugada; NCT02344277) evaluiert werden.

Für asymptomatische BrS-Patienten wird eine individuelle Risikobewertung in Zusammenschau mit anderen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Baseline-EKG und Induzierbarkeit) empfohlen (5, 6). Aufgrund des sehr niedrigen Arrhythmierisikos asymptomatischer BrS-Patienten (10) ohne spontanes Typ-1-EKG (19) wird eine primärprophylaktische ICD-Implantation allein auf Basis eines medikamentös-induzierten Typ-1-EKGs und einer positiven Familienanamnese (FA) für einen plötzlichen Herztod aktuell nicht befürwortet (Klasse-III-Empfehlung) (5, 6) (Grafik 5). Diese Empfehlungen sind eine Momentaufnahme und die bisherigen Follow-up-Zeiträume erlauben noch keine definitiven Aussagen über das Langzeitrisiko dieser Patientengruppe (e51). Die neuesten Daten des Brugada-Registers zeigen beispielsweise VT/VF-bedingte ICD-Schocks bei 13 % der initial asymptomatischen BrS-Patienten (durchschnittliches Follow-up: sieben Jahre) (e41).

**Allgemeinmaßnahmen**

Bei BrS-Patienten können neben Klasse-IC-Antiarrhythmika unter anderem  $\beta$ -Blocker, verschiedene Psychopharmaka, Narkosemittel, Antihistaminika, Cocain und exzessiver Alkoholkonsum proarrhythm-

GRAFIK 7



„Early repolarization pattern“ in Form von QRS „slurring“ (rote Pfeile) bzw. QRS „notching“ (blaue Pfeile) in den inferioren (II, III, aVF) und lateralen (V<sub>4-6</sub>) Ableitungen bei einem 49-jährigen Mann mit überlebten plötzlichen Herztod als Erstmanifestation eines Brugada-Syndroms.

misch wirken und sollten daher unbedingt vermieden werden. Fieber, ein weiterer wichtiger Trigger für EKG-Veränderungen und VT/VF bei BrS-Patienten, sollte umgehend antipyretisch, zum Beispiel mit Paracetamol, behandelt werden (Klasse-I-Empfehlung) (5, 6) (Grafik 5).

Eine aktuelle Liste kontraindizierter Medikamente sowie weitere Informationen zum Verhalten bei Fieber, Narkosen und rhythmologischen Notfällen erhält man auf [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org).

### Medikamentöse Therapie

Therapeutisch kommen in akuten Notfallsituationen („electrical storm“  $\geq 3$  VT/VF-Episoden in 24 Stunden)  $\beta$ -Sympathomimetika wie Isoproterenol und  $I_{10}$ -Blocker wie (Hydro)chinidin zum Einsatz (Klasse-IIa-Empfehlung) (5, 6, e3, e52) (*Grafik 5*). Mögliche Auslöser wie zum Beispiel Fieber oder eine Hypokaliämie müssen zeitgleich behandelt werden (e3, e52). Isoproterenol kann zur sofortigen Reduktion der typischen ST-Hebungen (e53) und (triggernder) ventrikulärer Extrasystolen mit VF-Suppression führen (e54). Unter (Hydro)chinidin zeigten sich ein Rückgang der ST-Hebungen, teilweise bis zur EKG-Normalisierung (e55), und eine VF-Suppression bei circa 85 % der Patienten (36). Limitierend für eine (Hydro)chinidin-Therapie kann neben den bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen insbesondere eine relevante Verlängerung der QTc-Zeit sein (19).

Auch bei bisher asymptomatischen BrS-Patienten mit spontanem Typ-1-EKG kann die Gabe von (Hydro)chinidin erwogen werden (Klasse-IIb-Empfehlung) (5, 6) (*Grafik 5*). Die Erfahrungen einer beendeten Studie (NCT00927732) (e56) und einer aktuell noch rekrutierenden Studie (NCT00789165) (e57, e58) zu (Hydro)chinidin bei asymptomatischen BrS-Patienten zeigen bisher eine gute Langzeitverträglichkeit und eine niedrige Arrhythmierate bei allerdings sehr kleinen Patientenzahlen (insgesamt circa 200 Patienten).

### Katheterablation

Die Katheterablation wird im aktuellen Expertenkonsens erstmals mit einem Empfehlungsgrad belegt und kann bei therapierefraktären Patienten nach „electrical storm“ oder rezidivierenden adäquaten ICD-Schocks erwogen werden (Klasse-IIb-Empfehlung) (5, 6). Haïssaguerre et al. und andere Gruppen konnten bereits erfolgreiche endokardiale Katheterablationen der VF-Trigger (RVOT-Extrasystolen) bei einzelnen BrS-Patienten demonstrieren (37, e59). Da diese Trigger jedoch extrem selten auftreten, wurde eine substratbasierte Ablationsstrategie entwickelt. Als Ausdruck einer gestörten Depolarisation konnten Nademanee et al. erstmals fraktionierte Elektrogramme über dem anterioren RVOT als arrhythmogenes Substrat bei neun hochsymptomatischen BrS-Patienten identifizieren. Nach epikardialer Katheterablation dieser Potenziale kam es bei acht von neun Patienten ohne Antiarrhythmika zur EKG-Normalisierung und zu keinen weiteren VF-Episoden über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 20 Monaten (38). Gleiche Ergebnisse erzielten Cortez-Dias et al. mit einer epikardialen Katheterablation bei einer hochsymptomatischen BrS-Patientin (39). Als weiterer Hinweis für eine gestörte Depolarisation beim BrS konnten Sacher et al. zeigen, dass eine medikamentös induzierte EKG-Konversion (Typ-2- in Typ-1-EKG) mit einer zunehmenden Verbreiterung der epikardialen fraktionierten Potentiale korreliert (40).

### KERNAUSSAGEN

- Das Brugada-Syndrom (BrS) ist eine wichtige Differenzialdiagnose für Synkopen und einen (überlebten) plötzlichen Herztod bei jungen Erwachsenen ohne strukturelle Herzerkrankung.
- Die Diagnose wird anhand der 2013 aktualisierten Kriterien bei spontanem oder medikamentös induziertem Typ-1-EKG in  $V_1$  oder  $V_2$  (Standardposition oder höher bis 2. Intercostalraum [ICR]) gestellt.
- Symptomatische Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod oder spontanem Typ-1-EKG plus rhythmogener Synkope haben ein hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod und sollten mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) versorgt werden.
- Neue nichtinvasive Risikomarker sind möglicherweise ein fragmentierter QRS-Komplex in den rechtspräcordialen Ableitungen und Zeichen einer frühen Repolarisation in den inferolateralen Ableitungen.
- Mit Hilfe elektroanatomischer Mapping-Verfahren konnte bei BrS-Patienten erstmals ein arrhythmogenes Substrat über dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) nachgewiesen werden.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Manuskriptdaten

eingereicht: 6. 11. 2014, revidierte Fassung angenommen: 16. 3. 2015

### LITERATUR

1. Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391–6.
2. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061–70.
3. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al.: HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8: 1308–39.
4. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al.: HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011; 13: 1077–109.
5. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al.: HRS/EHRA/APHRS Expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1932–63.
6. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al.: Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15: 1389–406.

7. Sacher F, Probst V, Maury P, et al.: Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation* 2013; 128: 1739–47.
8. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al.: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514–9.
9. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al.: Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1567–73.
10. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al.: Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635–43.
11. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al.: Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659–70.
12. Hoogendijk MG, Opthof T, Postema PG, Wilde AA, de Bakker JM, Coronel R: The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 283–90.
13. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, et al.: The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 543–53.
14. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, et al.: Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005; 112: 2769–77.
15. Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K, et al.: Cardiac electrophysiologic substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation* 2015; Epub ahead of print.
16. Richter S, Sarkozy A, Veltmann C, et al.: Variability of the diagnostic ECG pattern in an ICD patient population with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 69–75.
17. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al.: Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008; 118: 1697–704.
18. Campuzano O, Allegue C, Iglesias A, Brugada R: Genetic basis of Brugada syndrome. *J Genet Syndr Gene Ther* 2013; 4: 1–8.
19. Mizusawa Y, Wilde AA: Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 606–16.
20. Probst V, Wilde AA, Barc J, et al.: SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 552–7.
21. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, et al.: Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013; 45: 1044–9.
22. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D: Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 577–83.
23. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al.: Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 37–45.
24. Olde Nordkamp LR, Vink AS, Wilde AA, et al.: Syncope in Brugada syndrome: Prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm* 2015; 12: 367–75.
25. Brugada P, Brugada R, Brugada J: Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279–92; discussion 279–92.
26. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, et al.: Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007; 28: 2126–33.
27. Brugada J, Brugada R, Brugada P: Electrophysiologic testing predicts events in Brugada syndrome patients. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1595–7.
28. Wilde AA, Viskin S: EP testing does not predict cardiac events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1598–600.
29. Delise P, Allocca G, Marras E, et al.: Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32: 169–76.
30. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, et al.: Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2131–8.
31. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, et al.: Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 154–61.
32. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al.: Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1–V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 495–503.
33. Kawata H, Morita H, Yamada Y, et al.: Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1161–8.
34. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, et al.: Electrical storm in patients with Brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1122–8.
35. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al.: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–7.
36. Marquez MF, Bonny A, Hernandez-Castillo E, et al.: Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1995–2000.
37. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al.: Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108: 925–8.
38. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al.: Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; 123: 1270–9.
39. Cortez-Dias N, Placido R, Marta L, et al.: Epicardial ablation for prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 305; e1–e7.
40. Sacher F, Jesel L, Jais P, Haissaguerre M: Insight into the mechanism of Brugada syndrome: epicardial substrate and modification during ajmaline testing. *Heart Rhythm* 2014; 11: 732–4.

**Anschrift für die Verfasser**

PD Dr. med. Katja E. Odening  
 Klinik für Kardiologie und Angiologie I  
 Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen  
 Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg  
 katja.odingen@universitaets-herzzentrum.de  
 www.herzzentrum.de

**Zitierweise**

Steinfurt J, Biermann J, Bode C, Odening KE: The diagnosis, risk stratification and treatment of Brugada syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 394–401. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0394



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit2315](http://www.aerzteblatt.de/lit2315) oder über QR-Code



The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie des Brugada-Syndroms

Johannes Steinfurt, Jürgen Biermann, Christoph Bode, Katja E. Odening

## eLITERATUR

- e1. Perez-Riera AR, Ferreira Filho C, de Abreu LC, et al.: Do patients with electrocardiographic Brugada type 1 pattern have associated right bundle branch block? A comparative vectorcardiographic study. *Europace* 2012; 14: 889–97.
- e2. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al.: Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007; 115: 2042–8.
- e3. Maury P, Hocini M, Haissaguerre M: Electrical storms in Brugada syndrome: review of pharmacologic and ablative therapeutic options. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005; 5: 25–34.
- e4. Morita H, Nagase S, Miura D, et al.: Differential effects of cardiac sodium channel mutations on initiation of ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2009; 6: 487–92.
- e5. Zuberi Z, Jogiya R, Behr ER: VEP in Brugada syndrome – Very effective risk predictor? *Int J Cardiol* 2015; 184C: 270–1.
- e6. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al.: Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 680–5.
- e7. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, et al.: Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1437–44.
- e8. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al.: Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1169–75.
- e9. Richter S, Brugada P: Remote monitoring of a high-risk patient with Brugada syndrome: association of different arrhythmic manifestations. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2013; 24: 275–9.
- e10. Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, et al.: Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007; 4: 359–65.
- e11. Brugada P: On the intriguing phenotypic manifestations of Brugada syndrome and the diagnostic value of the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2299–300.
- e12. Raju H, de Noronha SV, Rothery S, et al.: The Brugada syndrome and cardiomyopathy: altered collagen and gap junction expression. *Europace* 2014; 16: iii8.
- e13. Boukens BJ, Sylva M, de Gier-de Vries C, et al.: Reduced sodium channel function unmasks residual embryonic slow conduction in the adult right ventricular outflow tract. *Circ Res* 2013; 113: 137–41.
- e14. Sarkozy A, Paparella G, Boussy T, et al.: The usefulness of the consensus clinical diagnostic criteria in Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2700–4.
- e15. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, et al.: Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J* 2010; 31: 1357–64.
- e16. Anselm DD, Gottschalk BH, Baranchuk A: Brugada phenocopies: consideration of morphologic criteria and early findings from an international registry. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1511–5.
- e17. Hoogendijk MG: Diagnostic dilemmas: overlapping features of brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Front Physiol* 2012; 3: 144.
- e18. Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, et al.: The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003; 24: 1104–12.
- e19. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al.: Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005; 2: 254–60.
- e20. Arnalsteen-Dassonville E, Hermida JS, Kubala M, et al.: Ajmaline challenge for the diagnosis of Brugada syndrome: which protocol? *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 570–8.
- e21. Savastano S, Rordorf R, Vicentini A, et al.: A comprehensive electrocardiographic, molecular, and echocardiographic study of Brugada syndrome: validation of the 2013 diagnostic criteria. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1176–83.
- e22. Veltmann C, Papavassiliu T, Konrad T, et al.: Insights into the location of type I ECG in patients with Brugada syndrome: correlation of ECG and cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2012; 9: 414–21.
- e23. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, et al.: Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012; 45: 433–42.
- e24. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, et al.: A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006; 27: 2544–52.
- e25. Maury P, Rollin A, Sacher F, et al.: Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1384–9.
- e26. Amin AS, de Groot EA, Ruijter JM, Wilde AA, Tan HL: Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 531–9.
- e27. Grimster A, Segal OR, Behr ER: Type I Brugada electrocardiogram pattern during the recovery phase of exercise testing. *Europace* 2008; 10: 897–8.
- e28. Papadakis M, Petzer E, Sharma S: Unmasking of the Brugada phenotype during exercise testing and its association with ventricular arrhythmia on the recovery phase. *Heart* 2009; 95: 2022.
- e29. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al.: Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1576–84.
- e30. Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, et al.: Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 66–79.
- e31. Hu D, Barajas-Martinez H, Terzic A, et al.: ABC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *Int J Cardiol* 2014; 171: 431–42.
- e32. Juang JM, Lu TP, Lai LC, et al.: Disease-targeted sequencing of ion channel genes identifies de novo mutations in patients with non-familial Brugada syndrome. *Sci Rep* 2014; 4: 6733.
- e33. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al.: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–6.

- e34. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al.: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2010; 7: 33–46.
- e35. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud JB, et al.: Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; (Epub ahead of print).
- e36. Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR: Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 78–87.
- e37. Sacher F, Probst V, Ilescu Y, et al.: Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006; 114: 2317–24.
- e38. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al.: Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 334–44.
- e39. Rosso R, Glick A, Gliksan M, et al.: Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 435–9.
- e40. Miyazaki S, Uchiyama T, Komatsu Y, et al.: Long-term complications of implantable defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1448–51.
- e41. Conte G, Sieira J, Cicone G, et al.: Implantable cardioverter-defibrillator therapy in brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 879–88.
- e42. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al.: Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009; 11: 507–13.
- e43. Das MK, Saha C, El Masry H, et al.: Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1385–92.
- e44. Letsas KP, Sacher F, Probst V, et al.: Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1685–9.
- e45. Wellens HJ: Early repolarization revisited. *N Engl J Med* 2008; 358: 2063–5.
- e46. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al.: Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016–23.
- e47. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al.: Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361: 2529–37.
- e48. Sinner MF, Reinhard W, Muller M, et al.: Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010; 7: e1000314.
- e49. Sarkozy A, Sorgente A, Boussy T, et al.: The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern. *Eur Heart J* 2011; 32: 2153–60.
- e50. Veltmann C, Kuschyk J, Schimpf R, et al.: Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 37–44.
- e51. Viskin S, Rosso R: Risk of sudden death in asymptomatic Brugada syndrome: not as high as we thought and not as low as we wished...but the contrary. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1585–8.
- e52. Veerakul G, Nademanee K: Treatment of electrical storms in Brugada syndrome. *J Arrhythm* 2013; 29: 117–24.
- e53. Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S, et al.: Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1293–4.
- e54. Maury P, Couderc P, Delay M, Boveda S, Brugada J: Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace* 2004; 6: 130–3.
- e55. Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A: Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1420–2.
- e56. Probst V, Leenhardt A, Babuty D, et al.: Clinical presentation and short-term effect of hydroquinidine in Brugada syndrome patients included in the QUIDAM study. *Eur Heart J* 2013; 34: 418.
- e57. Viskin S, Wilde AA, Tan HL, Antzelevitch C, Shimizu W, Belhassen B: Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry. *Heart Rhythm* 2009; 6: 401–4.
- e58. Adler A, Nordkamp LO, Crotti L, et al.: Empiric quinidine for asymptomatic Brugada syndrome – preliminary results of an international registry. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1918–9.
- e59. Nakagawa E, Takagi M, Tatsumi H, Yoshiyama M: Successful radio-frequency catheter ablation for electrical storm of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *Circ J* 2008; 72: 1025–9.