

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

273e

Grundlagen der Elektrophysiologie

Für die deutsche Ausgabe Sascha Rolf und Martin Möckel

HISTORISCHES UND EINLEITUNG

Die *kardiale* Elektrophysiologie beginnt mit der Entwicklung des Elektrokardiogramms durch Einthoven zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Die Ableitung zellulärer Membranpotenziale ergab, dass das an der Körperoberfläche abgeleitete EKG die Summe der zellulären Aktionspotenziale von Vorhöfen und Ventrikeln widerspiegelt. In den späten 1960er-Jahren markiert die Einführung intrakardialer EKG-Registrierungen und insbesondere die Ableitung von His-Bündel-Potenzialen den Beginn der gegenwärtigen *klinischen* Elektrophysiologie. Die Anwendung von Hochfrequenzstrom zur Ablation kardialen Gewebes Ende der 1980er-Jahre ist die Geburtsstunde der *interventionellen* kardialen Elektrophysiologie.

Die klinische Problematik des durch ventrikuläre Rhythmusstörungen verursachten plötzlichen Herztodes, der unter anderem in Zusammenhang mit einem akuten koronaren Verschluss auftritt, wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts erkannt. Die immense Relevanz des Problems ist offensichtlich und hat zur Entwicklung pharmakologischer und nicht pharmakologischer Therapieoptionen geführt. Zu Letzteren gehören der transthorakale Defibrillator, die Herzdruckmassage und seit einiger Zeit der implantierbare Kardioverter/Defibrillator. Inzwischen sind die Limitationen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie durch die Ergebnisse klinischer Studien aufgezeigt worden, sodass die Katheterablation und implantierbare Aggregate zur Therapie der Wahl bei vielen Formen von Herzrhythmusstörungen geworden sind.

In den letzten 20 Jahren konnten die genetischen Grundlagen zahlreicher erblich bedingter Herzrhythmusstörungen geklärt werden. Hierdurch ergaben sich wichtige Einblicke nicht nur in die Mechanismen dieser seltenen Rhythmusstörungen, sondern auch hinsichtlich der Genese ähnlicher Herzrhythmusstörungen, die bei häufigeren Formen von Herzerkrankungen auftreten.

■ DESKRIPTIVE PHYSIOLOGIE

Der normale elektrische Impuls wird durch die Schrittmacherzellen des Sinusknotens gebildet, der am Übergang von der Vena cava superior

zum rechten Vorhof lokalisiert ist (*siehe Abb. 268-1*). Dieser Impuls wird langsam durch das nodale Gewebe zu den anatomisch komplexen Vorhöfen geleitet, von denen aus die Erregungsweiterleitung zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) dann schneller abläuft. Im Elektrokardiogramm (EKG) findet sich dementsprechend eine P-Welle (*siehe Abb. 268-2*). Eine bedeutsame Verzögerung der Erregungsleitung entsteht im anatomisch und funktionell heterogenen AV-Knoten. Die Zeit, die die Aktivierung der Vorhöfe benötigt, und die Verzögerung im AV-Knoten spiegeln sich im EKG im PR-Intervall wider. Der AV-Knoten ist die einzige elektrische Verbindung zwischen Vorhöfen und Kammern des gesunden Herzens. Der elektrische Impuls verlässt den AV-Knoten und wird zum His-Purkinje-System, insbesondere dem His-Bündel, dann über den linken und rechten Tawara-Schenkel letztendlich zu den Purkinje-Fasern übergeleitet. Hierdurch wird die Depolarisation der ventrikulären Muskelfasern erleichtert. Unter normalen Umständen erfolgt eine schnelle und gezielt vorgegebene Aktivierung der Ventrikel, die durch den Verlauf des Purkinje-Fasernetzwerks bestimmt und im QRS-Komplex beschrieben wird (*siehe Abb. 268-2*). Die Erregungsrückbildung und damit Wiederherstellung der elektrischen Erregbarkeit verläuft langsamer. Die Aktivierungszeit sowie die Dauer der regionalen Aktionspotenziale sind hierfür maßgebend. Die relativ kurze Aktionspotenzialdauer im Epikard der Herzkammern führt dazu, dass die Repolarisation epikardial beginnt und dann zum Endokard hin fortschreitet. Im EKG findet sich daher normalerweise eine T-Welle, die die gleiche Polarität wie der QRS-Komplex aufweist. Die Dauer der ventrikulären Aktivierung und der Erregungsrückbildung wird durch die Aktionspotenzialdauer bestimmt, welche im Oberflächen-EKG durch das QT-Intervall repräsentiert wird (*siehe Abb. 268-2*).

Kardiale Myozyten weisen charakteristischerweise ein langes Aktionspotenzial (200–400 ms) auf, das deutlich länger als bei Neuronen oder Skelettmuskelzellen (1–5 ms) ist. Das Profil des Aktionspotenzials wird geformt durch das komplexe Zusammenspiel von vielen unterschiedlichen zeit- und spannungsabhängigen Ionenströmen (*Abb. 273e-1A*). Diese Ionenströme wiederum werden von komplexen

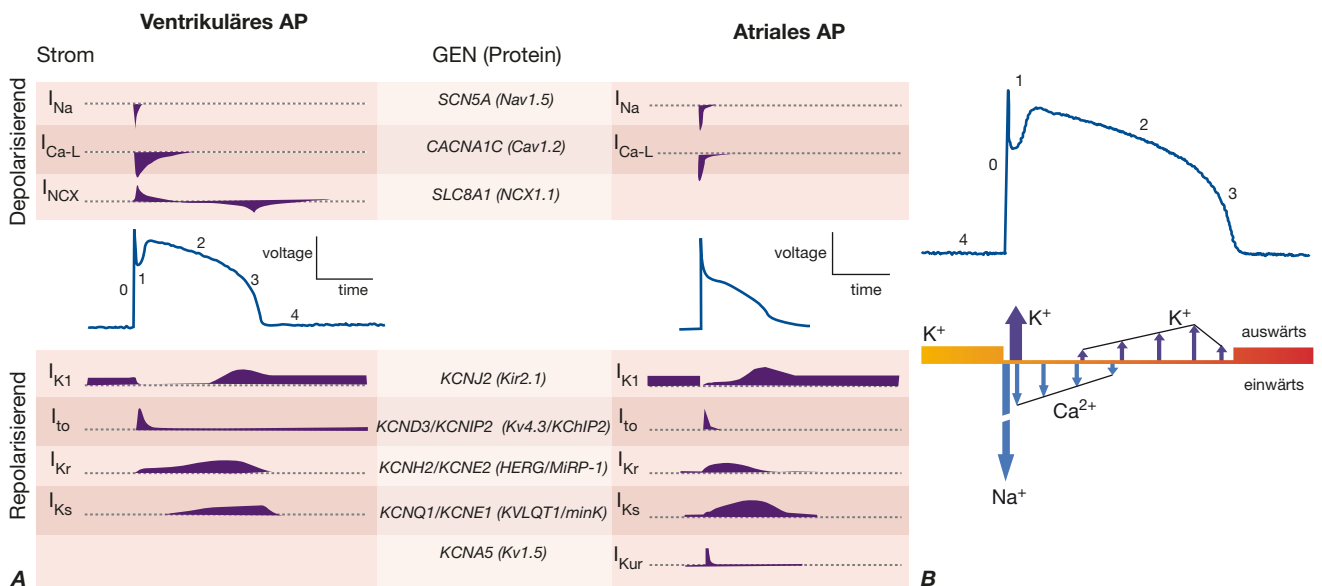


Abbildung 273e-1 **A.** Atriale und ventrikuläre zelluläre Aktionspotenziale. Die Phasen 0 bis 4 entsprechen dem schnellen Aufstrich, der frühen Repolarisation, dem Plateau, der späten Repolarisation und der Diastole. Die Ionenströme und die verantwortlichen Gene sind schematisch oberhalb und unterhalb der Aktionspotenziale dargestellt. Die Ionenströme, die das Aktionspotenzial verursachen, sind in Vorhof- und Ventrikelmuskelzellen unterschiedlich. **B.** Ein ventrikuläres Aktionspotenzial mit einer schematischen Darstellung der Ionenströme während des Aktionspotenzials. Der Kaliumstrom (I_{K1}) ist der wesentliche Strom in Phase 4. Er bestimmt das Ruhemembranpotenzial des Kardiomyozyten. Der Natriumstrom generiert den Aufstrich des Aktionspotenzials (Phase 0), Aktivierung von I_{Ca-L} und Inaktivierung von Natriumströmen führen zur frühen Repolarisation (Phase 1). Die Plateau-Phase (2) entsteht durch eine Balance zwischen repolarisierenden Kaliumströmen und depolarisierenden Kalziumströmen. Die Inaktivierung des Kalziumstroms während aktiver Kaliumströme (vor allem I_{Kr} und I_{Ks}) führt zur Phase-3-Repolarisation.

TABELLE 273e-1 Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen

Elektrophysiologische Eigenschaft	Molekulare Komponenten	Mechanismen	Typische Arrhythmien
Zellulär			
Impulsinitiierung			
Automatie	I_f , I_{Ca-L} , I_{Ca-T} , I_K , I_{K1}	Unterdrückung/Beschleunigung der Phase 4	Sinusbradykardie, Sinustachykardie
Getriggerte Automatie	Kalziumüberladung, I_{T1}	Späte Nachdepolarisationen	Digitalisoxizität, ventrikuläre Reperfusionstachykardie
	I_{Ca-L} , I_K , I_{Na}	Frühe Nachdepolarisationen	Torsade de pointes, angeborene und erworbene
Exzitation	I_{Na}	Unterdrückung der Phase 0	Ischämisches VF
	I_{K-ATP}	Verkürzung des AP, Unerregbarkeit	
	I_{Ca-L}	Unterdrückung	AV-Block
Repolarisation	I_{Na} , I_{Ca-L} , I_K , I_{K1} , Ca^{2+} -Homöostase	AP-Verlängerung, frühe und späte Nachdepolarisationen	Polymorphe VT (HF, LVH)
	I_{Ca-L} , K-Kanäle, Ca^{2+} -Homöostase	AP-Verkürzung	Vorhofflimmern
Multizellulär			
Zelluläre Verkopplung	Connexine (Cx43), I_{Na} , I_{K-ATP}	Verminderte Kopplung	Ischämische VT/VF
Gewebestruktur	Extrazelluläre Matrix, Kollagen	Erregbare Lücke und funktionales Reentry (Wiedereintritt)	Monomorphe VT, Vorhofflimmern

Abkürzungen: AP = Aktionspotenzial; AV = atrioventrikulär; HF = Herzinsuffizienz; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; VF = Kammerflimmern; VT = ventrikuläre Tachyarrhythmie.

zials) und Wiedereintritt (= Reentry; kreisende Ausbreitung der Depolarisation). Eine Reihe verschiedener Mapping-Verfahren und Stimulationsmethoden während einer elektrophysiologischen Untersuchung können den zugrunde liegenden Mechanismus einer Tachyarrhythmie oft aufdecken (Tab. 273e-1).

Veränderungen der Impulsbildung: Automatie

Die Fähigkeit zur spontanen diastolischen Depolarisation (Phase 4) bildet die Grundlage für die Automatie (Schrittmacherfunktion) der Zellen des Sinusknotens und AV-Knotens, des His-Purkinje-Systems, des Koronarsinus und der Pulmonalvenen. Die Phase-4-Depolarisation ist das Ergebnis einer konzentrierten Aktion mehrerer Ionenströme, wobei Kaliumströme, Kalziumströme, die elektrogene Na^+/K^+ -ATPase, der Natrium-Kalzium-Austauscher und der sog. „funny“- oder Schrittmacherstrom I_f eine Rolle spielen. Der relative Beitrag dieser Ströme wird kontrovers diskutiert.

Die Geschwindigkeit der Phase-4-Depolarisation und damit auch die Entladungsrate von Schrittmacherzellen werden dynamisch reguliert. Dabei steht bei den Faktoren, die die Phase 4 regulieren, das autonome Nervensystem bzw. der autonome Tonus ganz im Vordergrund. Die negativ chronotropen Effekte, die aus einer Aktivierung des parasympathischen Nervensystems resultieren, sind das Ergebnis der Freisetzung von Acetylcholin, das an muskarinerge Rezeptoren bindet, wodurch $\beta\gamma$ -Untereinheiten von G-Proteinen freigesetzt werden, was wiederum zur Aktivierung eines Kaliumstroms (I_{KACH}) in nodalen und atrialen Zellen führt. Die resultierende Zunahme der Kaliumleitfähigkeit wirkt der Membrandepolarisation entgegen und führt so zu einer Verlangsamung der spontanen Phase-4-Depolarisation des Aktionspotenzials. Andererseits bewirkt eine Verstärkung des Sympathikotonus eine Zunahme der myokardialen Katecholamin-Konzentration, die in einer Aktivierung von alpha- und betaadrenergen Rezeptoren mündet. Bei schrittmacherfähigen Zellen dominiert der Effekt der beta-1-adrenergen Stimulation, der sowohl zu einer Steigerung des L-Typ-Kalzium-Stroms (I_{Ca-L}) als auch von I_f führt und somit eine Beschleunigung der Phase-4-Depolarisation bewirkt. Eine gesteigerte sympathoadrenerge Aktivität kann zu einer dramatischen Zunahme der Entladungsfrequenz des Sinusknotens führen. Sinustachykardien mit Frequenzen von über 200/min können resultieren. Demgegenüber ist die maximale Entladungsrate von Purkinje-Zellen limitiert, nur selten kommt es zu ventrikulären Tachyarrhythmien mit einer Frequenz von über 120/min.

Die normale Automatie kann durch zahlreiche andere Faktoren, die zum Teil im Zusammenhang mit Herzerkrankungen auftreten, beeinflusst werden. Hypokaliämie und Ischämie können die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase vermindern und reduzieren so repolarisierende Hintergrundströme. Es kommt zur Beschleunigung der Phase-4-De-

polarisation in der Diastole. Endresultat ist eine Zunahme der spontanen Entladungsrate von Schrittmacherzellen. Eine mäßige Zunahme der extrazellulären Kaliumkonzentration führt dazu, dass das maximale diastolische Potenzial positiver wird. Auch hieraus kann eine Zunahme der Entladungsrate von Schrittmacherzellen resultieren. Eine stärkere Zunahme der extrazellulären Kaliumkonzentration führt hingegen zur Unerregbarkeit durch Depolarisation des Membranpotenzials.

Die normale und die beschleunigte Automatie von untergeordneten latenten Schrittmacherzellen führen bei Versagen der dominanten Schrittmachermechanismen zu Ersatzrhythmen. Bei Unterdrückung von Schrittmacherzellen durch einen schnelleren Rhythmus steigt die intrazelluläre Natriumkonzentration (Na_i). Dabei erhöht der durch Stimulation der Na^+/K^+ -ATPase vermehrte Natriumausstrom repolarisierende Hintergrundströme, welche die diastolische Phase-4-Depolarisation verlangsamen („overdrive suppression“). Bei niedrigen Frequenzen ist die intrazelluläre Natriumkonzentration, ebenso wie die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, vermindert. Dies führt zu einer zunehmend schnelleren diastolischen Depolarisation und zu einer Steigerung der Tachykardiefrequenz („warming-up“). „Overdrive suppression“ und „warming-up“ sind oft beobachtete Charakteristika, die aber nicht obligat für automatisierte Tachykardien sind. Eine abnorme Leitung in Gewebe mit gesteigerter Automatie (Eintrittsblock) kann diese Phänomene verwischen oder eliminieren.

Eine abnorme Automatie kann zu Vorhoftachykardien, beschleunigten idioventrikulären Rhythmen und Kammertachykardien führen, besonders solchen, die bei Ischämie und Reperfusion auftreten. Es wird angenommen, dass Verletzungsströme im Randbereich des ischämischen Myokards zur Depolarisation angrenzender, nicht ischämischer Zellen führen und damit das Auftreten von automatisierten ventrikulären Tachykardien begünstigen.

Nachdepolarisationen und getriggerte Automatie

Getriggerte Automatie bzw. Aktivität bezieht sich auf eine Impulsbildung, die abhängig von Nachdepolarisationen ist (Abb. 273e-3). Nachdepolarisationen sind Oszillationen der Membranspannung, die entweder während (frühe Nachdepolarisation) oder nach (späte Nachdepolarisation) einem Aktionspotenzial auftreten.

Zu den zellulären Besonderheiten, die zum Auftreten von späten Nachdepolarisationen führen, gehört eine erhöhte intrazelluläre Kalziumlast des Zytosols und des sarkoplasmatischen Retikulums. Überdosierte Digitalisglykoside, Katecholamine und eine Ischämie können zu einer Kalziumüberladung führen, die späte Nachdepolarisationen begünstigen. Auch eine Akkumulation von Lysophospholipiden im ischämischen Myokard und die nachfolgende Natrium- und Kalziumüberladung scheinen verantwortliche Mechanismen für späte Nach-

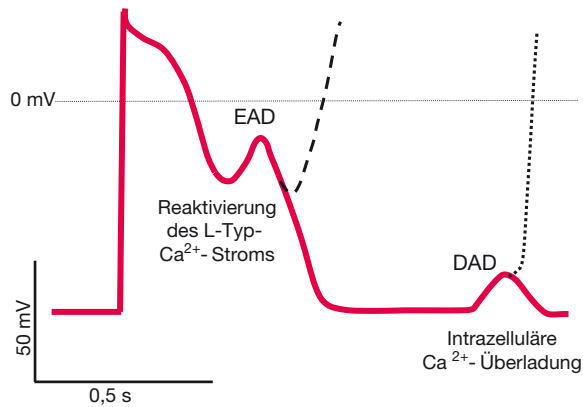


Abbildung 273e-3 Schematische Darstellung von Aktionspotenzialen mit früher und verzögerter Nachdepolarisation. Nachdepolarisationen sind spontane Depolarisationen in kardialen Myozyten. Frühe Nachdepolarisationen treten vor dem Ende des Aktionspotenzials (Phase 2 oder 3) auf; sie unterbrechen die Repolarisation. Späte Nachdepolarisationen entstehen in Phase 4 des Aktionspotenzials nach Vervollständigung der Repolarisation. Die den frühen und späten Nachdepolarisationen zugrunde liegenden zellulären Mechanismen unterscheiden sich (siehe Text).

depolarisationen und getriggerte Aktivität bzw. Automatie zu sein. Zellen in geschädigten Myokardarealen oder überlebende Zellen nach Myokardinfarkt können spontan Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freisetzen. Dies kann zu einer wellenförmigen Zunahme der intrazellulären Kalziumkonzentration und zu Herzrhythmusstörungen führen.

Frühe Nachdepolarisationen treten während des Aktionspotenzials auf und unterbrechen die normale Repolarisation des Myozyten. Lange Zeit nahm man an, dass frühe Nachdepolarisationen durch eine Verlängerung des Aktionspotenzials und eine Reaktivierung depolarisierender Ströme entstehen; aktuelle experimentelle Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass doch ein Zusammenhang zwischen intrazellulärer Kalziumüberladung und frühen Nachdepolarisationen besteht. Zu einer Zunahme der zytosolischen Kalziumkonzentration kann es auch bei Verlängerung des Aktionspotenzials kommen. Dies wiederum scheint eine Zunahme des Stroms über L-Typ-Kalziumkanäle zu bewirken. Dieser zieht eine weitere Verlängerung der Aktionspotenzialdauer nach sich und stellt gleichzeitig den einwärts gerichteten Strom dar, der frühe Nachdepolarisationen begünstigt. Eine intrazelluläre Kalziumüberladung durch Verlängerung des Aktionspotenzials kann ebenfalls die Wahrscheinlichkeit von späten Nachdepolarisationen steigern. Die Interaktion zwischen intrazellulärer Kalziumkonzentration sowie späten und frühen Nachdepolarisationen kann eine Erklärung für die erhöhte Arrhythmieeigung des Herzens bei Kalziumüberladung (während einer Ischämie oder bei chronischer Herzinsuffizienz) darstellen, vor allem, wenn gleichzeitig eine Exposition mit das Aktionspotenzial verlängernden Medikamenten vorliegt.

Durch frühe Nachdepolarisationen getriggerte Herzrhythmusstörungen zeigen eine Frequenzabhängigkeit. Grundsätzlich gilt, dass die Amplitude von frühen Nachdepolarisationen bei langsamen Frequenzen mit der dadurch verlängerten Aktionspotenzialdauer zunimmt. Eine fundamentale Bedingung, der die Entwicklung von frühen Nachdepolarisationen unterliegt, ist die Verlängerung des Aktionspotenzials und der QT-Zeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Bradykardie und, am häufigsten, Medikamente können zum Auftreten von frühen Nachdepolarisationen prädisponieren, dies aber immer nur in Zusammenhang mit einer Verlängerung des Aktionspotenzials. Antiarrhythmika der Klassen IA und III (siehe unten) können zu einer Aktionspotenzial- und QT-Verlängerung führen, die zwar therapeutisch beabsichtigt ist, aber häufig auch für die Auslösung von Herzrhythmusstörungen ursächlich ist. Auch Medikamente mit nicht kardialer Indikation, wie Phenothiazine, nicht sedierende Antihistaminika und einige Antibiotika, können das Aktionspotenzial verlängern und zu Herzrhythmusstörungen führen, die durch frühe Nachdepolarisationen bedingt sind. Eine Abnahme der extrazellulären Kaliumkonzentration kann paradoxerweise zu einer Abnahme von transmembranösen Kaliumströmen (besonders der verzögerte Gleichrichterstrom I_{Kr}) in ventrikulären Kardiomyozyten führen. Dies erklärt, warum eine Hypokaliämie eine Verlängerung des Aktionspotenzials bewirkt und das Auftreten von frühen Nachdepolarisationen begünstigen kann. Tatsächlich führt eine Infusion von Kalium bei

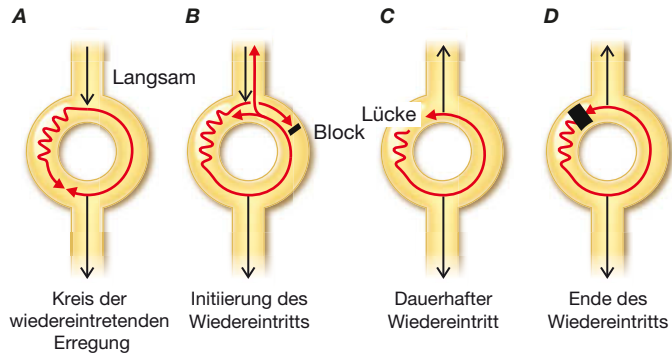


Abbildung 273e-4 Schematische Darstellung eines Wiedereintritts (Reentry). **A.** Die kreisende Erregung umfasst zwei Schenkel, einen davon mit langsamer Überleitung. **B.** Ein vorzeitiger Impuls wird im schnellen Anteil blockiert und über den langsamen Pfad weitergeleitet, was die Erholung des schnellen Pfades zulässt. Dies ermöglicht den Wiedereintritt der Aktivierungswelle in den schnellen Anteil in rückwärtiger Richtung. **C.** Während des anhaltenden Reentry-Kreislaufs existiert eine Lücke (erregbare Lücke) zwischen dem aktivierenden Kopf der Welle und dem sich in der Erholungsphase befindlichen Anteil. **D.** Ein Mechanismus der Beendigung eines Wiedereintritts besteht in der Änderung der Überleitungs- und Erholungscharakteristika der kreisenden Erregung. Das Zusammentreffen des aktivierenden Anteils mit dem Ende der Erregungswelle kann zur Aufhebung der Tachykardie führen.

Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom und bei Patienten mit medikamenteninduzierter erworbener QT-Verlängerung zu einer Verkürzung des QT-Intervalls.

Ebenso unterliegt die Initiierung einer Sonderform der polymorphen Kamertachykardie, nämlich der Torsade de pointes, die bei Patienten mit kongenitalen und erworbenen Formen der QT-Verlängerung beobachtet werden kann, wahrscheinlich einer durch frühe Nachdepolarisationen vermittelten getriggerten Aktivität. Auch strukturelle Herzkrankungen, wie eine kardiale Hypertrophie oder auch eine Herzinsuffizienz, können die ventrikuläre Repolarisation (im Rahmen eines sog. elektrischen Remodeling) verzögern und das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, die auf Abnormalitäten der Repolarisation beruhen, begünstigen. Die bei Hypertrophie und Herzinsuffizienz auftretende Störung der Repolarisation wird häufig durch eine begleitende Medikamententherapie oder Elektrolytstörungen noch verstärkt.

Abnorme Impulsleitung: Wiedereintritt (Reentry)

Der häufigste Arrhythmie-mechanismus ist Wiedereintritt (Reentry) infolge einer aberranten elektrischen Impulsweiterleitung, definiert als ein Kreisen der Aktivierung um ein nicht erregbares Hindernis. Voraussetzung für das Auftreten eines Wiedereintritts sind zwei elektrophysiologisch unterschiedliche Leitungswege für die Impulsausbreitung um eine unerregbare Region (Abb. 273e-4). Ein Wiedereintritt kann um eine fixe anatomische Struktur herum entstehen (z. B. eine Myokardnarbe), wobei sich die Depolarisation immer in derselben Abfolge entlang eines anterograden und retrograden Schenkels kreisförmig ausbreitet. Diese Form von Wiedereintritt, welche als *anatomisches Reentry* oder *Reentry mit erregbarer Lücke* bezeichnet wird (siehe unten), beginnt in dem Moment, wenn eine Depolarisationsfront auf einen unidirektionalen Leitungsblock im retrograden Schenkel trifft. Die Leitung entlang des anterograden Schenkels erfolgt mit Verzögerung, die bei ausreichend langer Dauer zu einer Erholung der retrograden Leitungsbahn mit retrogradem Wiedereintritt der Depolarisationsfront führt. Bei einem verzögerten Wiedereintritt ist es notwendig, dass die funktionelle Dimension des depolarisierten Gewebes, also die Wellenlänge der Tachykardie (λ = Leitungsgeschwindigkeit \times Refraktärperiode), innerhalb der vollständigen anatomischen Länge des Kreises, also der Wegstrecke, Platz hat. Wenn die Wegstrecke des Erregungskreises größer ist als das λ der Tachykardie, wird die Region zwischen Anfang und Ende der Depolarisationswelle als die *erregbare Lücke* bezeichnet. Ein anatomisch determinierter, auf einer erregbaren Lücke basierender Wiedereintritt kann zahlreiche klinisch wichtige Tachykardien wie AV-Reentry-Tachykardien, Vorhofflattern, ventrikuläre Tawara-Schenkel-Reentry-Tachykardien und ventrikuläre Tachykardien bei vernarbtem Myokard erklären. Es gibt Hinweise, dass andere, weniger organisierte Herzrhythmusstörungen, wie Vorhof- und Kammerflimmern, mit einer komplexeren Aktivierung des Herzens einhergehen und auf funktionellem Wiedereintritt beruhen.

Reentry-Arrhythmien können auch auftreten, ohne dass eine erregbare Lücke besteht und selbst dann, wenn die Tachykardie-Zykluslänge nahezu der Länge des Leitungsweges entspricht. In diesem Fall verläuft die elektrische Erregung durch partiell refraktäres Gewebe, ohne dass ein anatomisches Hindernis oder eine voll erregbare Lücke besteht. Dies wird als *Leading-Circle-Reentry-Konzept* bezeichnet. Es handelt sich um eine Sonderform des funktionellen Reentry (Wiedereintritt, der abhängig ist von den funktionellen Eigenschaften des Gewebes). Im Gegensatz zum Wiedereintritt, der auf einer erregbaren Lücke basiert, gibt es keine anatomisch fixierten Leitungswege bei einem Leading-circle-reentry. Daher kann es unmöglich sein, die Tachykardie durch Stimulation oder Zerstörung eines Teils des Kreises zu terminieren. Weiterhin ist die Kreisbahn beim Leading-Circle-Reentry tendenziell weniger stabil als beim Reentry mit erregbarer Lücke, was zu ausgeprägter Variabilität der Zykluslängen und Neigung zur spontanen Terminierung führt. Es gibt klare Hinweise, dass weniger organisierte Herzrhythmusstörungen, wie Vorhof- und Kammerflimmern, mit einer komplexeren Aktivierung des Herzens einhergehen und auf funktionellem Wiedereintritt beruhen.

Interventionelle und medikamentöse Therapien bei Reentry-Arrhythmien zielen darauf ab, entweder den anatomischen Kreis zu unterbrechen oder das Verhältnis von Wellenlänge und Wegstrecke des Kreises zu verändern, um so eine aberrante elektrische Leitung zu unterbrechen. Beispielsweise sind Antiarrhythmika, die das Aktionspotenzial verlängern (Klasse-III-Antiarrhythmika) dann effektiv, wenn sie das λ ausreichend verlängern, sodass es nicht mehr innerhalb der anatomischen Kreisbahn Platz findet. Eine Katheterablation hat meist zum Ziel, den kritischen Schenkel des Reentry-Kreises zu identifizieren und zu zerstören (z. B. Ablation eines verzögert leitenden Kanals innerhalb einer Myokardinfarkt Narbe, sogenannter kritischer Isthmus, bei infarktassozierten Kammertachykardien). Aufgrund der weniger genau definierten Aktivierungswege bei einem funktionellen Wiedereintritt zielt die Ablation bei diesen Rhythmusstörungen meist eher auf auslösende Trigger (z. B. Pulmonalvenenpotenziale bei der Katheterablation bei Vorhofflimmern) als auf die anatomische Kreisbahn ab.

Strukturelle Herzerkrankungen stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Veränderungen der Erregungsleitung und der Refraktärzeit, die wiederum das Risiko für das Auftreten von auf Wiedereintritt beruhenden Arrhythmien erhöhen. Im chronisch ischämischen Myokard kommt es zu einer Downregulation der Gap-junction-Kanal-Proteine (Connexin 43), die die interzellulären Ionenströme tragen. Im Grenzbereich von Infarkten und im insuffizienten Herzmuskel kommt es nicht nur zu funktionellen Beeinträchtigungen der Ionenströme, sondern auch zu einem Remodeling des Gewebes und einer veränderten Verteilung der Gap Junctions. Eine veränderte Expression und Verteilung von Gap-Junction-Kanälen, in Kombination mit makroskopischen Veränderungen des Gewebes, unterstreichen die besondere Rolle einer verlangsamten Erregungsleitung für das Auftreten von auf Wiedereintritt beruhenden Arrhythmien, die die chronische koronare Herzerkrankung häufig komplizieren. Im Alter zeigt das menschliche Vorhofmyokard eine veränderte Erregungsleitung, die sich im fraktionierten Vorhofelektrogramm widerspiegelt. Diese bildet ein ideales Substrat für den Wiedereintritt, der dem häufig in fortgeschrittenem Lebensalter auftretenden Vorhofflimmern zugrunde liegt.

ZUGANG ZUM PATIENTEN: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN

Das Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf Herzrhythmusstörungen erfolgt sehr individuell. Allerdings gibt es zwei wesentliche Aspekte, die Anamnese und das Elektrokardiogramm (EKG), die maßgebend für die weitere Diagnostik und das therapeutische Vorgehen sind. Das Spektrum, mit dem sich Patienten mit Herzrhythmusstörungen präsentieren können, ist groß. Es reicht von asymptomatischen EKG-Veränderungen bis hin zu einem überlebten plötzlichen Herztod. Grundsätzlich gilt, dass die Evaluierung und das Vorgehen umso aggressiver werden, je schwerer die Symptome sind, mit denen sich der Patient vorstellt. Ein Bewusstseinsverlust, von dem angenommen wird, dass ihm eine kardiale Ursache zugrunde liegt, macht eine ausführliche Suche nach der Ätiologie sowie weiterführende diagnostische Maßnahmen und häufig auch eine invasive, Aggregat-basierte Therapie notwendig. Das Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung und eines frü-

heren Myokardinfarkts weist maßgeblich den Weg für die Behandlung von Synkopen oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Eine Familienanamnese für schwerwiegende ventrikuläre Herzrhythmusstörungen oder frühzeitigen plötzlichen Herztod beeinflusst die Evaluierung bei Verdacht auf kongenitale Herzrhythmusstörungen.

Die körperliche Untersuchung konzentriert sich auf das eventuelle Vorhandensein von kardiopulmonalen Erkrankungen, die mit spezifischen Rhythmusstörungen assoziiert sind. Die Abwesenheit einer bedeutsamen kardiopulmonalen Erkrankung deutet oft, wenn auch nicht immer, darauf hin, dass die Rhythmusstörungen gutartig sind. Im Gegensatz dazu sind Palpitationen, Synkopen oder Präsynkopen bei Vorliegen einer signifikanten Erkrankung von Herz oder Lunge ein ungünstiges Zeichen. Darüber hinaus geht es auch darum, bei der körperlichen Untersuchung festzustellen, ob eine persistierende Rhythmusstörung vorliegt (z. B. Vorhofflimmern).

Der zielgerichtete Einsatz nicht invasiver diagnostischer Tests ist ein wichtiger Bestandteil bei der Evaluierung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen. Dabei steht das EKG an erster Stelle, vor allem, wenn seine Aufzeichnung im zeitlichen Zusammenhang mit Symptomen erfolgt. Ungewöhnliche, aber diagnostisch wichtige Zeichen für elektrophysiologische Störungen lassen sich bereits im Ruhe-EKG feststellen, wie Delta-Wellen beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom, eine Verlängerung oder Verkürzung des QT-Intervalls, rechts-präkordiale Veränderungen der ST-Strecke beim Brugada-Syndrom und eine Epsilon-Welle bei arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie. Modifikationen des an der Körperoberfläche abgeleiteten EKGs können wichtige Informationen über Substrate und Trigger von Arrhythmien liefern. Beim Holter- und Ereignismonitoring, das kontinuierlich oder intermittierend erfolgen kann, wird das EKG über längere Zeit registriert. Hierdurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Nachweises von Herzrhythmusstörungen während des Auftretens von Symptomen. Ein Langzeit-EKG-Monitoring ist insbesondere geeignet, um täglich auftretende Symptome zu untersuchen, die möglicherweise die Arrhythmie verursachen, oder um bestimmte Arrhythmieformen näher zu quantifizieren (z. B. ventrikuläre Extrasystolen). Ein ambulantes Ereignismonitoring ist indiziert, wenn die möglicherweise durch eine Arrhythmie ausgelösten Symptome seltener auftreten (z. B. nur einige Episoden pro Monat); da die Ereignisrekorder normalerweise vom Patienten aktiviert werden, können Symptome und Rhythmusstörungen gut miteinander korreliert werden. Implantierbare Langzeit-Ereignisrekorder erlauben ein verlängertes telemetrisches Monitoring sowohl für diagnostische Zwecke als auch zur Überwachung der Therapie. Sie werden üblicherweise zur Evaluation maligner Symptome eingesetzt, welche nur selten auftreten und im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung nicht provoziert werden können.

Das Belastungs-EKG erlaubt den Nachweis von belastungsabhängigen Ischämien; kürzlich wurde ein neues Verfahren eingeführt, bei dem eine Bestimmung der Morphologie des QT-Intervalls unter Belastung erfolgt, um ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende ventrikuläre Rhythmusstörungen zu identifizieren. Ein Belastungs-EKG ist insbesondere bei Beschwerden sinnvoll, die assoziiert mit körperlicher Aktivität auftreten. Die kardiale Bildgebung ist wichtig für die Diagnostik von Myokardveränderungen, welche die Wahrscheinlichkeit von Rhythmusstörungen erhöhen. Zum Beispiel kommen ventrikuläre Tachyarrhythmien häufiger vor bei Patienten mit systolischem Pumpversagen nach Myokardinfarkt oder dilatativer Kardiomyopathie, bei hypertropher Kardiomyopathie und bei infiltrativen Erkrankungen wie Sarkoidose. Supraventrikuläre Tachykardien finden sich teilweise bei bestimmten Erbkrankheiten, z. B. AV-Reentry-Tachykardie bei Ebstein-Anomalie. Die Echokardiografie wird häufig zum Screening auf strukturelle und funktionelle Störungen des Herzens eingesetzt. Die Magnetresonanztomografie des Myokards wird zunehmend angewandt zur Aufdeckung narbiger Veränderungen, eine fibröse Infiltration des Herzmuskels (wie man sie bei der rechtsventrikulären arrhythmogenen Kardiomyopathie sieht) und anderer Veränderungen.

Die Kippisch-Untersuchung ist eine sinnvolle Untersuchung zur Evaluierung einiger Patienten mit Synkopen, wenn eine auto-

nome Kreislaufdysregulation als (neurokardiogene) Ursache infrage kommt. Die physiologischerweise bei einer Kipptisch-Untersuchung ablaufenden Vorgänge sind bisher nur unvollständig verstanden; es kommt jedoch regelhaft zu einer Umverteilung von Blut und einer Zunahme der ventrikulären Kontraktilität. Eine überschießende Aktivierung von zentralen Reflexen als Antwort auf die Kipptisch-Untersuchung führt zu einem stereotypen Muster mit einem initialen Abfall des Blutdrucks und kompensatorischer Zunahme der Herzfrequenz, die von einer (ungünstigen) Abnahme der Herzfrequenz gefolgt ist, wie sie für eine neuronal vermittelte Hypotension charakteristisch sind. Andere Reaktionen bei der Kipptischuntersuchung können bei Patienten mit orthostatischer Hypotension und autonomer Insuffizienz beobachtet werden. Die Kipptisch-Untersuchung wird häufig bei Patienten mit wiederholten Synkopen eingesetzt, ihr Einsatz kann aber auch sinnvoll sein bei Patienten mit vereinzelt Synkopen und assoziierter schwerer Verletzung, insbesondere wenn keine Hinweise auf eine strukturelle Herzerkrankung vorliegen. Bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung kann sich eine Indikation zur Kipptisch-Untersuchung dann ergeben, wenn andere Ursachen für die Synkope (z. B. eine Asystolie oder ventrikuläre Tachyarrhythmien) ausgeschlossen wurden. Auch bei anderen Erkrankungen wird eine Kipptisch-Untersuchung als sinnvolle Therapie- und Diagnostikoption angesehen. Hierzu gehören die wiederkehrende idiopathische Vertigo, das chronische Erschöpfungssyndrom, wiederholte transitorisch-ischämische Attacken und mehrfache Stürze unklarer Ursache bei älteren Patienten. Wichtig zu wissen ist, dass eine Kipptisch-Untersuchung relativ kontraindiziert ist bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung mit Stenosierung der proximalen koronaren Gefäße, bei schwerer zerebrovaskulärer Erkrankung, schwerer Mitralstenose und bei Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. bei Aortenstenose).

Die elektrophysiologische Untersuchung leistet einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis und der Behandlung vieler Herzrhythmusstörungen. In den meisten Fällen beinhaltet heutzutage die elektrophysiologische Diagnostik auch die interventionelle Behandlung, sodass Diagnose und Therapie in einer Sitzung erfolgen. Seltener ist eine elektrophysiologische Untersuchung indiziert, um den Mechanismus einer Rhythmusstörung zu ermitteln oder um die Ursache von Symptomen zu untersuchen, welche möglicherweise durch eine Rhythmusstörung hervorgerufen werden (z. B. Synkopen, Palpitationen). Zu den grundlegenden Komponenten der elektrophysiologischen Untersuchung gehören Messungen unter Ausgangsbedingungen sowie im Zusammenhang mit Provokationsmanövern, beispielsweise durch eine programmierte Vorhof- oder Kammerstimulation oder die Gabe von Pharmaka, um Herzrhythmusstörungen zu induzieren. Zahlreiche, sehr spezielle elektrische Mapping- und Katheter-Navigationsysteme wurden entwickelt, um kathetervermittelte therapeutische Techniken im elektrophysiologischen Labor zu erleichtern.

BEHANDLUNG: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN

MEDIKAMENTÖSE ANTIARRHYTHMISCHE THERAPIE Die Interaktion zwischen Antiarrhythmika und Herzgewebe sowie die resultierenden elektrophysiologischen Veränderungen sind komplex. Das unvollständige Verständnis der Effekte von Medikamenten hat zu schwerwiegenden Fehlinterpretationen geführt, die die Prognose von Patienten und die Entwicklung neuer Pharmaka negativ beeinflussen haben. Gegenwärtig wird den Antiarrhythmika nur eine Nebenrolle bei der Behandlung der meisten Herzrhythmusstörungen zugesprochen.

Es gibt zahlreiche Erklärungen für die Komplexität medikamentöser antiarrhythmischer Wirkungen: strukturelle Ähnlichkeiten der Ionenkanäle, die durch eine Therapie beeinflusst werden sollen; regionale Unterschiede im Ausmaß der Expression von Kanälen und Transportern, die sich zudem bei Erkrankungen verändern; Zeit- und Spannungsabhängigkeit von Medikamentenwirkungen ebenso wie die Wirkungen dieser Medikamente auf andere Zielstrukturen als Ionenkanäle. Die Limitationen jeden Schemas zur Klassifizierung von Antiarrhythmika anerkennend, erscheint eine Beschreibung der wesentlichen Mechanismen der Wirkung von Antiarrhythmika brauchbar. Ein solches Klassifikationsschema

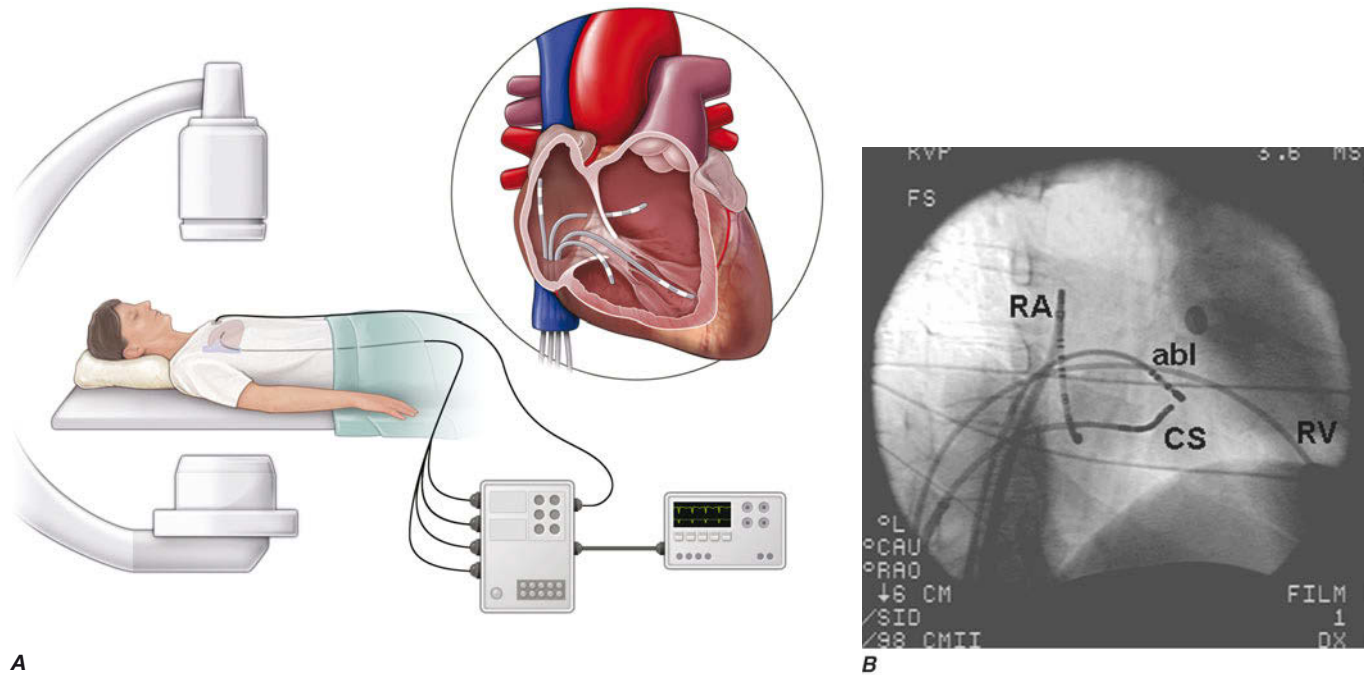
TABELLE 273e-2 Wirkungsweise von Antiarrhythmika

Substanz	Wirkungsklassen				Sonstige Wirkung
	I	II	III	IV	
Chinidin	++		++		α-adrenerge Blockade
Procainamid	++		++		Ganglionblockade
Flecainid	+++		+		
Propafenon	++	+			
Sotalol		++	+++		
Dofetilid			+++		
Amiodaron	++	++	+++	+	α-adrenerge Blockade
Dronedaron	+	++	++	+	
Ibutilid			+++		Natriumkanalaktivator

wurde 1970 von Vaughan-Williams entwickelt und später durch Singh und Harrison modifiziert. Die Klassen der antiarrhythmischen Wirkungsweisen sind: Klasse I: lokal-anästhetische Effekte aufgrund einer Blockade von Natriumströmen; Klasse II: Interferenz mit der Wirkung von Katecholaminen an beta-adrenergen Rezeptoren; Klasse III: Verzögerung der Repolarisation aufgrund einer Hemmung von Kaliumströmen oder Aktivierung depolarisierender Ströme; Klasse IV: Beeinflussung der Kalziumleitfähigkeit (Tab. 273e-2). Die Antiarrhythmika der Klasse I werden anhand der Kinetik und Potenz ihrer Bindung an den Natriumrezeptor weiter unterteilt. Klasse-Ia-Antiarrhythmika (Chinidin, Procain) besitzen eine moderate Potenz und intermediäre Kinetik; Klasse-Ib-Antiarrhythmika (Lidocain, Mexiletin) besitzen eine niedrige Potenz und eine rasche Kinetik; und Klasse-Ic-Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon) besitzen eine hohe Potenz und die langsamste Kinetik. Zu den Limitationen der Vaughan-Williams-Klassifizierung gehört, dass die meisten Medikamente zahlreiche Wirkungen entfalten, dass antagonistischen Wirkungsmechanismen zu viel Bedeutung geschenkt wird und die Tatsache, dass zahlreiche Medikamente in dieses Vier-Klassen-Schema nicht einzuordnen sind. Chinidin, Procainamid, Dofetilid, Ibutilid sind auf dem deutschen Markt nicht frei erhältlich bzw. nicht zugelassen. Dronedaron ist ein seit 2010 in Deutschland zugelassenes Antiarrhythmikum (Amiodaron-Derivat) zur Rezidivprophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmern.

KATHETERABLATION Das Prinzip der Katheterablation basiert darauf, dass kritische anatomische Strukturen bzw. Regionen der Impulsbildung und -weiterleitung für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Herzrhythmusstörungen notwendig sind. Die Zerstörung solcher kritischer Regionen führt zur Elimination der Herzrhythmusstörung. Hochfrequenzstrom wird in der klinischen Medizin bereits seit einem Jahrhundert angewendet. Die erste Katheterablation unter Verwendung von Gleichstromenergie wurde 1982 von Scheinman und Kollegen durchgeführt. Seit den späten 1980er-Jahren wird Hochfrequenzstrom zu katheterbasierten Ablationszwecken am Herzen eingesetzt (Abb. 273e-5).

Hochfrequenzstrom (300–30.000 kHz) wird in vielen biomedizinischen Bereichen eingesetzt, inklusive der Koagulation und der Kauterisierung von Gewebe. Ein Strom dieser Frequenz führt nicht zur Skelett- oder Herzmuskelstimulation. Es bildet sich Widerstandswärme, wobei sich die Erwärmung des Gewebes proportional zur abgegebenen Leistung verhält. Alternativ, aber seltener, werden andere Energiequellen für die Katheterablation von Herzrhythmusstörungen eingesetzt, wie Mikrowellenenergie (915 MHz oder 2450 MHz), Laserenergie, Ultraschall oder auch Kälte (Kryoablation). Von den alternativen Techniken wird die Kryoablation klinisch am meisten eingesetzt, vor allem bei Pumonvalvenisolationen (als Kryo-Ballon) und Ablationen in der Kardiologie. Bei Temperaturen knapp unterhalb von 32 °C kommt es zu einer Störung der membranösen Ionentransporte. Dies hat eine Depolarisation von Zellen, eine verminderte Amplitude und Dauer des Aktionspotenzials sowie eine Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit (mit lokalem Leitungsblock) zur Folge. All diese Effekte sind reversibel, wenn das Gewebe zeitgerecht wiedererwärmt wird.



A

B



C

Abbildung 273e-5 Katheterablation von Herzrhythmusstörungen. **A.** Schema des Ableitsystems und Generators bei einem Patienten zum Zweck einer Hochfrequenz-Katheterablation; das elektrische System beinhaltet die Ableitung im Herzen und eine einzelne Klebeelektrode auf der Körperoberfläche (üblicherweise auf dem Rücken). Das Nebenbild zeigt ein Diagramm des Herzens mit einem am AV-Klappen-Ring lokalisierten Katheter für die Ablation einer zusätzlichen Leitungsbahn. **B.** Rechtsanterior angewinkeltes Fluoreszenzbild der Katheterposition zum Zweck der Ablation einer linksseitigen zusätzlichen Leitungsbahn. Ein Katheter wurde via transseptaler Punktion an der linksatrialen Seite des Mitralklappenrings (abl) platziert. Weitere Katheter befinden sich im Sinus coronarius, im rechten Vorhof (RA) und in der rechtsventrikulären Herzspitze (RV), um lokale elektrische Aktivitäten zu messen. **C.** Aufzeichnung eines EKGs an der Körperoberfläche (I, II, V1) und endokardiale Elektrogramme (HRA = oberer rechter Vorhof, HISp = proximales Elektrogramm des HIS-Bündels, CS 7,8 = Aufzeichnungen der Pole 7 und 8 eines zehnpoligen Katheters, der im Sinus coronarius platziert wurde) während Hochfrequenz-Katheterablation einer linksseitigen akzessorischen Leitungsbahn bei einem Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom. Der QRS-Komplex verschmälert sich im vierten abgeleiteten Komplex, der Pfeil deutet auf das Elektrogramm des HIS-Bündels, welches nach Eliminierung der ventrikulären Präexzitation über die zusätzliche Leitungsbahn erkennbar wird.

Die Gewebekühlung kann zum Mapping und zur Ablation verwendet werden. Das Kryo-Mapping kann verwendet werden, um die Lokalisation eines angestrebten Ablationziels zu bestätigen, beispielsweise eine akzessorische Leitungsbahn beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder auch bei Ablation im Bereich des AV-Knotens, wobei die AV-Überleitung dann während des Kühlvorganges kontrolliert wird. Ein weiterer Vorteil der Kryoablation ist, dass die Katheterspitze, sobald Temperaturen unter dem Gefrierpunkt erreicht sind, am Gewebe anhaftet. Dies erhöht die Katheterstabilität, unabhängig vom zugrunde liegenden Rhythmus oder Stimulationsverfahren. Diese Vorteile kommen insbesondere bei den engen anatomischen Bedingungen von Kindern zum Tragen.

SCHRITTMACHER UND ICD Bradykarde Rhythmusstörungen, denen eine primäre Sinusknotendysfunktion oder eine atrioventrikuläre Leitungsstörung zugrunde liegt, können durch Implantation eines permanenten Herzschrittmachers behandelt werden. Zu den Indikationen zählen eine symptomatische Bradykardie oder ein unzureichender Ersatzrhythmus. Eine genauere Besprechung erfolgt in den **Kapiteln 274 und 275**.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien können trotz medikamentöser Therapie oder Katheterablation wieder auftreten, wenn eine fortgeschrittene Herzmuskelerkrankung die Ursache ist, z. B. eine ischämische Kardiomyopathie oder eine arrhythmogene rechts-

ventrikuläre Kardiomyopathie. Bei geeigneten Patienten kann die Implantation eines ICD (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator) die Zahl der Todesfälle durch einen plötzlichen Herztod verringern. Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz und dyssynchroner Ventrikelkontraktion profitieren oft von einer kardialen Resynchronisation durch einen Schrittmacher bzw. ICD mit linksventrikulärer Schrittmachersonde. Die Morbidität und Mortalität dieser Patienten konnte auf diese Weise gesenkt werden.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, SCHEINMAN MM, ALIOT EM et al; AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY; AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE GUIDELINES; EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES: Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: 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 Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 108(15):1871–909, 2003

- BRIGNOLE M, AURICCHIO A, BARON-ESQUIVIAS G et al: 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 34(29):2281–329, 2013
- CAMM AJ et al; ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES (CPG): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33(21):2719–747, 2012
- EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION; EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY, CAMM A et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31(19):2369–429, 2010
- LANGBERG JJ, CHIN MC, ROSENQVIST M, COCKRELL J, DULLET N, VAN HARE G, GRIFFIN JC, SCHEINMAN MM: Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 80(6):1527–535, 1989
- PRIORI SG et al; AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS; DOCUMENT REVIEWERS: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 36(41):2793–867, 2015
- SCHEINMAN MM, MORADY F, HESS DS, GONZALEZ R: Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 248(7):851–55, 1982