Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie
(Kommisarische Leitung: PD Dr. med. U. J. Krause)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Auswirkungen der linksseitigen kardialen sympathischen Denervation auf die Arrhythmielast und das vegetative Nervensystem bei jungen Patienten mit therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien bei LQTS und CPVT

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Marco Kanitz

aus

Suhl

Göttingen 2024

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in	PD. Dr. med. M. Müller
Ko-Betreuer/in:	Prof. Dr.med. L. Lüthje

Prüfungskommission

Referent/in	PD. Dr. med. M. Müller
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. L. Lüthje
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 11.06.2025

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Auswirkungen der linksseitigen kardialen sympathischen Denervation auf die Arrhythmielast und das vegetative Nervensystem bei jungen Patienten mit therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien bei LQTS und CPVT“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 01.12.2024 ……

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**

Abbildungsverzeichnis ..... **III**

Tabellenverzeichnis ..... **IV**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VI**

1 Einleitung **1**

1.1 Entwicklung der linksseitigen kardialen sympathischen Denervation 1

1.2 Das Long-QT-Syndrom (LQTS) 3

1.3 Katecholaminerge Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie (CPVT) 4

1.4 Entwicklung des sympathischen Nervensystems 6

1.5 Entwicklung des parasympathischen Nervensystems 8

1.6 Modulierende Wirkung des vegetativen Nervensystems auf das Herz 9

1.6.1 Einfluss des sympathischen Nervensystems 9

1.6.2 Einfluss des parasympathischen Nervensystems 9

1.7 Durchführung der linksseitigen kardialen sympathischen Denervation (LCSD) 9

1.8 Potentielle postoperative Komplikationen nach LCSD 10

1.8.1 Horner-Syndrom 10

1.8.2 Pneumothorax 11

1.8.3 Harlequin-Syndrom 12

1.8.4 Verminderte Fluchtreaktion 12

1.8.5 Thermoregulation/Temperaturempfindungsstörungen 12

1.8.6 Kompensatorische Hyperhidrosis 13

1.9 Zielsetzung dieser Arbeit 13

2 Patienten und Methoden **14**

2.1 Studiendesign 14

2.2 Einschlusskriterium 14

2.2.1 Ruhe-EKG 14

2.2.2 Langzeit EKG (LZ-EKG) 15

2.2.3 Langzeit Blutdruck (LZ-RR) 17

2.2.4 Spontane Blutdruckmessung 18

2.2.5 Patientenfragebogen 18

2.3 Datenverarbeitung 19

2.4 Statistische Methoden 19

3 Ergebnisse **20**

3.1 Patientenbezogene Daten 20

3.1.1 Patienten-Charakteristika 20

3.1.2 Indikation zur LCSD 22
3.1.3 Medikation vor LCSD 22
3.1.4 ICD-Implantation 23
3.2 Kardiale Ereignisse und Symptome 23
3.3 Auswertung der 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung 24
3.3.1 P-Welle und PQ-Zeit 24
3.3.2 QRS-Dauer und elektrische Herzachse 25
3.3.3 Analyse der QT-Zeiten und der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc-Zeiten) 26
3.4 Analyse des Langzeit-EKG 28
3.4.1 Allgemeine Analyse des Langzeit-EKG 28
3.4.2 Herzfrequenz im Langzeit-EKG 28
3.4.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität im Langzeit-EKG 28
3.5 Langzeit-Blutdruckmessung (LZ-RR) 31
3.5.1 Langzeit-Blutdruckmessung (LZ-RR) im Tagesprofil 35
3.5.2 Analyse der Langzeit-Blutdruckmessung (LZ-RR) im Nachtprofil 39
3.5.3 Analyse der einzelnen Blutdruckmessungen 43
3.5.4 Analyse der einzelnen Blutdruckmessungen bei LQTS-Patienten 45
3.5.5 Analyse einzelner Blutdruckmessungen bei den CPVT-Patienten 47
3.6 Auswertung der Fragebögen 49
3.6.1 Anhidrosis und Hyperhidrosis 49
3.6.2 Harlequin-Syndrom 49
3.6.3 Schmerzen 49
3.6.4 Parästhesien 50
3.6.5 Taubheitsgefühl 50
3.6.6 Temperaturempfindungs-/Temperaturregulationsstörung 50
3.6.7 Horner-Syndrom 51
3.6.8 Psychosoziale Aspekte 52

4 Diskussion 54
4.1 Allgemeine Einleitung/Effektivität der LCSD 54
4.2 EKG-Auswertung 55
4.3 RR-Auswertung 56
4.4 Vegetative Begleiterscheinungen nach LCSD und das sympathische und parasympathische Gleichgewicht 57
4.5 Limitation der Arbeit 57
4.6 Ausblick 58
4.7 Schlussfolgerung 58

5 Zusammenfassung 59

6 Anhang/ Fragebogen 61

7 Literaturverzeichnis 66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des linken Ganglion stellatum sowie der Ganglien Th 2 bis Th 4 beim Menschen, Präparierzange am thorakalen Anteil des Ganglion stellatum (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages; Collura et al. 2009) 2

Abbildung 2: EKG mit einer Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s; links: 10-jährige gesunde Patientin ohne LQTS (QT-Zeit 340 ms) mit normalem QT-Intervall; rechts: 5-jähriger Junge mit symptomatischem LQTS, QT-Zeit 560 ms (Quelle: eigene Bilder Sammlung) 4

Abbildung 3: 12-Kanal-EKG eines Teenagers mit genetisch gesichertem LQTS 1; ambulantes 24-h-EKG, das eine Torsade de Pointes-Tachykardie zeigt (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. M. Müller). 4

Abbildung 4: Polymorphe ventrikuläre Tachykardie bei einem 15-jährigen Patienten mit CPVT in der Ergometrie (eigene Bildersammlung) 5

Abbildung 5: Neurulation und Neutralleistenwanderung: mit fortschreitender Neurulation rollt sich die Nervenplatte (Neural plate) auf und der Rand der Nervenplatte wird zur Nervenfalte (Neural fold). Nach dem Neuralrohrverschluss durchlaufen die Neuralhauptzellen eine Umwandlung von Epithel zu Mesenchym. Zu diesem Zeitpunkt werden diese Zellen Neuralleistenzellen (Neural crest Cells) genannt und wandern von der Neuralfalte entlang definierter Bahnen (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Chaya Kalcheim; Wislet-Gendebien et al. 2012). 6

Abbildung 6: Schematische Darstellung der funktionellen Kommunikationseinheit zwischen Rückenmark, Grenzstrang und Endorgan (Mit Freundlicher Genehmigung von Dr. med. W. Reuter; Reuter 2018); siehe Text. 7

Abbildung 7: Schematische Darstellung des Plexus cardiacus mit den beiden präganglionären Vagusnerven (blau) des Herzens, die zur Synapse in parasympathische Ganglien (rot) ziehen. Die parasympathischen Ganglien sind an mehreren Stellen des Epikards sowie im Vorhof- und Ventrikelseptum verteilt. Die parasympathischen postganglionären Neurone senden Axone (grün) an verschiedene Regionen des Herzens einschließlich des Sinusknotens (SAN) und des Atrioventrikularknotens (AVN) sowie von epikardial weiter unterhalb der AV-Klappeneben zur Herzspitze nach subendokardial (IVC=unterer Hohlvene, LA=linker Vorhof, LV=linker Ventrikel, PV=Pulmonalvenen, RA=rechte, RV=rechter Ventrikel, SVC=obere Hohlvene) (Mit freundlicher Genehmigung von The Journal of Physiology © 2013 Die Physiologische Gesellschaft; Coote 2013) 8

Abbildung 8: Intraoperative Aufnahme einer videoassistierten linksseitigen thorakoskopischen LCSD bei einem 14-jährigen Jungen mit LQTS (Quelle: eigene intraoperative Aufnahme) 10

Abbildung 9: Postoperatives komplettes Horner Syndrom nach LCSD bei einem 9-jährigen Jungen mit LQTS 2 (Quelle: eigene Bilder) 11

Abbildung 10: Harlequin-Syndrom bei einem 7-jährigen Mädchen mit LQTS Typ 3 nach LCSD. Der kleine weiße Pfeil markiert die ausgeprägte Rötung der rechten Gesichtshälfte, im Gegensatz dazu ist die blasse Gesichtshälfte mit dem kleinen schwarzen Pfeil markiert. Man beachte die scharfe Mittellinie, markiert mit dem dicken schwarzen Pfeil (Quelle: eigene Bildersammlung) 12

Abbildung 11: Angelegtes L-EKG (Quelle: eigene Bildersammlung) 16

Abbildung 12: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv; n= 27 Patienten, M = männliche Patienten und W = weibliche Patienten 20

Abbildung 13: Verteilung der Diagnosen der Patienten mit LCSD 21

Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Indikationen zur LCSD 22

Abbildung 15: kardiale Ereignisse und Symptome vor und nach LCSD. 24
Abbildung 16: Herzfrequenzvariabilität (Magid-Index, rMSSD, SDNN) im LZ-EKG des gesamten Patientenkollektivs prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD (alle Werte in ms) 29
Abbildung 17: Herzfrequenzvariabilität (pNN>50%) im LZ-EKG des gesamten Patientenkollektiv prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD (alle Werte in %) 30
Abbildung 18: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des gesamten Patientenkollektivs prä- (n=12) und postoperativ (n=8) nach LCSD (alle Werte in mmHg) 31
Abbildung 19: Im LZ-RR erfasste diastolische Blutdruckwerte des Patientenkollektivs prä- (n=12) und postoperativ (n=8) nach LCSD (alle Werte in mmHg) 33
Abbildung 20: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr entsprechend dem Tagesprofil (alle Werte in mmHg) 35
Abbildung 21: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektiv vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr 37
Abbildung 22: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr 39
Abbildung 23: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr 41
Abbildung 24: Spontane Blutdruckmessung des gesamten Patientenkollektiv vor (n=27) und nach (n=27) LCSD (alle Werte in mmHg) 43
Abbildung 25: Spontane Blutdruckmessungen der LQTS-Patienten vor und nach (n=16) LCSD (Diastole, MAD sowie Systole) 45
Abbildung 26: Spontane Blutdruckmessungen des CPVT-Patientenkollektivs prä- und postoperativ (n=11) nach LCSD 47
Abbildung 27: Anhidrosis und kompensatorische Hyperhidrosis Verteilung nach LCSD 49
Abbildung 28: Vegetative Symptome nach LCSD (Teil 1) 50
Abbildung 29: Vegetative Symptome nach LCSD (Teil 2) 51
Abbildung 30: Horner-Syndrom nach LCSD 52
Abbildung 31: Psychosoziale Komplikationen nach LCSD 53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzwerte der Herzfrequenzvariabilität (Kleiger et al. 1987) 17
Tabelle 2: Biometrische Daten zum Zeitpunkt der LCSD angegeben als Median sowie als Spannbreite (minimal/maximal) 21
Tabelle 3: Herzfrequenz im 12-Kanal-EKG prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD 24
Tabelle 4 P-Wellendauer und PQ-Zeiten im 12-Kanal-EKG prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD 25
Tabelle 5: QRS-Dauer im 12-Kanal-EKG prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD 25
Tabelle 6: QT- und QTc-Zeiten im 12-Kanal-EKG des gesamten Patientenkollektivs vor (n=27) und nach LCSD (n=27) 26
Tabelle 7: QT- und QTc-Zeiten im 12-Kanal-EKG der LQTS-Patienten prä- (n=16) und postoperativ (n=16) nach LCSD 27
Tabelle 8: QT- und QTc-Zeiten im 12-Kanal-EKG der CPVT-Patienten prä- (n=11) und postoperativ (n=11) nach LCSD 27

Tabelle 9: Herzfrequenz im Langzeit-EKG des gesamten Patientenkollektivs prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD 28
Tabelle 10: HRV im LZ-EKG des gesamten Patientenkollektiv vor (n=27) und nach (n=27) LCSD 30
Tabelle 11: Im LZ-RR erfasste systolische Blutdruckwerte des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD 32
Tabelle 12: Im LZ-RR erfasste diastolische Blutdruckwerte des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD 34
Tabelle 13: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr 36
Tabelle 14: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektiv vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr 38
Tabelle 15: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr 40
Tabelle 16: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr 42
Tabelle 17: Spontane Blutdruckmessung des gesamten Patientenkollektiv vor (n=27) und nach (n=27) LCSD 44
Tabelle 18: Spontane Blutdruckmessungen der LQTS-Patientenkollektivs vor und nach (n=16) nach LCSD (Diastole, MAD sowie Systole) 46
Tabelle 19: Spontane Blutdruckmessungen des CPVT-Patientenkollektiv prä- und postoperativ (n=11) nach LCSD 48

Abkürzungsverzeichnis

Ablt.	Ableitung
CPVT	Catecholaminerge Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie
EKG	Elektrokardiographie
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
ICR	Intercostalraum
LCSD	Linksseitigen kardiale sympathetische Denervation
Lgz.	Langzeit
LQTS	Long-QT-Syndrom
MAD	Mittlerer Arterielle Blutdruck
Magid Index/ SD	Standardabweichung von Schlag zu Schlag
ms	Milisekunden
n	Fallzahl
pNN>50%	Prozentsatz der Intervalle die mindesten 50 ms abweichen
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
rMSSD	Root mean square standard deviation
SDNN	Standard Deviation Normal to Normal
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventrikuläre Tachykardie

1 Einleitung

Die linksseitige kardiale sympathische Denervation (LCSD) stellt eine Therapieoption bei Patienten mit lebensbedrohlichen therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien dar. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden die Auswirkungen der LCSD auf die Arrhythmieaktivität und auf das vegetative Nervensystem untersucht.

1.1 Entwicklung der linksseitigen kardialen sympathischen Denervation

Die Idee, dass das vegetative Nervensystem Einfluss auf das Herz nimmt und damit auch ein Zusammenhang mit der Entstehung der Angina Pectoris besteht, lässt sich bis zu Francois-Frank im Jahr 1899 zurückverfolgen (Dusi et al. 2019). Die erste LCSD durch Entfernung des Ganglion stellatum links wurde im Jahr 1916 von Jenesco bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen durchgeführt (Dusi et al. 2019). Es gelang Jenesco, durch die LCSD die Herzrhythmusstörungen dauerhaft zu unterdrücken (Dusi et al. 2019). Im Jahr 1929 zeigten Lerich und Fontaine, dass die Sympathikusaktivität zu einer Verengung der Herzkranzgefäße führt. Auf dieser Grundlage wurde die Resektion des Ganglion stellatum zur Stabilisierung und Verminderung von Angina-Pectoris-Beschwerden angewendet (BURNETT and EVANS 1956). In den folgenden Jahren wurde kontinuierlich die chirurgische Technik zur Entfernung des Ganglion stellatum sowie der Resektion der dazugehörigen sympathischen Nervenfasern weiterentwickelt und die Therapieindikationen wurden auf Patienten mit Bluthochdruck, Koronararterienverschluss, Phantomschmerzen am Arm und Raynaud Syndrom ausgeweitet (Hughes 1942). Es konnte eine Verbesserung der Symptome nach Entfernung des linken Ganglion stellatum sowie der linksseitigen Ganglien Th4/Th5 erzielt werden (siehe Abbildung 1) (Hughes 1942).

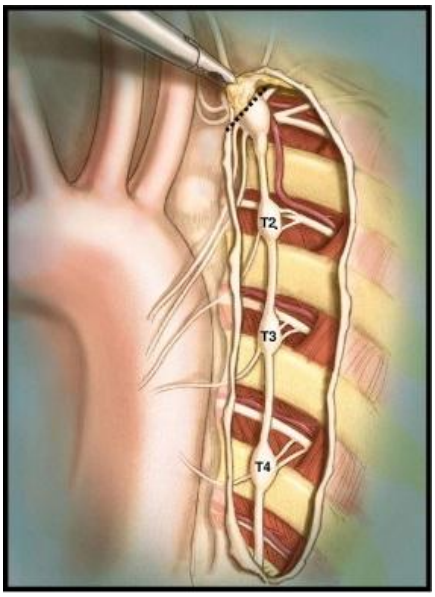

Abbildung 1: Schematische Darstellung des linken Ganglion stellatum sowie der Ganglien Th 2 bis Th 4 beim Menschen, Präparierzange am thorakalen Anteil des Ganglion stellatum (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages; Collura et al. 2009)

Nach diesen erfolgsversprechenden Ergebnissen wurde im Jahr 1951 eine minimalinvasive endoskopische Operationstechnik zur LCSD entwickelt (KUX 1951; JOB und VILLINGER 1951). Trotz der Wirksamkeit der LCSD insbesondere bei Angina-pectoris rückte diese Technik nach Einführung der ß-Blockertherapie in den Hintergrund (Schwartz 1984; Ferrari et al. 2015). Abgesehen von vereinzelten Fallberichten wurde bis in das Jahr 1971 das antiarrhythmische Potential der LCSD nicht weiter untersucht und beachtet (Drott et al. 1995; Katara et al. 2007). Seit den 1980er Jahren erlebte die LCSD eine Renaissance (Schwartz et al. 1991). Die LCSD wurde bei Patienten mit Ionenkanalerkrankungen durchgeführt, die in der Folge einer vermehrten Sympathikusaktivität lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien entwickelt haben (Schwartz et al. 1991). Hierzu zählen das Long-QT-Syndrom (LQTS) und die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) (Schwartz et al. 1991). Aktuell ist der Erfahrungsschatz zur LCSD bei Patienten mit Ionenkanalerkrankungen und insbesondere zum Langzeitverlauf sowie zu den psychosozialen Aspekten jedoch begrenzt (Schwartz et al. 2004a; Wilde et al. 2008; Ferrari et al. 2015).

Seit einer Studie von Schwartz und Kollegen über die Wirksamkeit der LCSD beim LQTS (Schwartz et al. 1991) wurde die LCSD immer häufiger bei therapierefraktären ventrikulären Herzrhythmusstörungen erfolgreich angewandt (Singh et al. 2019). Die erste Anwendung und Wirksamkeit der LCSD bei Patienten mit CPVT konnte im Jahr 2008 anhand eines kleinen Patientenkollektivs aufgezeigt werden. Weitere Studien mit positiven Ergebnissen bei Patienten mit CPVT folgten. Allerdings sind die Ergebnisse zum Langzeitverlauf noch unzureichend (Wilde et al. 2008; Ferrari et al. 2015).

1.2 Das Long-QT-Syndrom (LQTS)

Aufgrund einer unzureichenden Repolarisationsreserve, die häufig durch eine fehlerhafte Expression von Natrium-, Kalium- oder Kalziumkanälen bedingt ist (Locati et al. 2019), kommt es bei Patienten mit einem LQTS zu einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abbildung 2). Die Verlängerung des QT-Intervalls kann zu lebensbedrohlichen Tachyarrhythmien wie Kammerflimmern oder Torsade de Pointes-Tachykardien führen (Abbildung 3). Ein erhöhter Sympathikotonus, wie er beispielweise bei emotionalem oder körperlichem Stress vorliegt, kann das Entstehen von ventrikulären Tachyarrhythmien bei Patienten mit einem LQTS begünstigen (van Niekerk et al. 2017). Unterschieden wird das genetisch bedingte LQTS vom erworbenen LQTS. Bislang konnten 17 Formen des genetisch bedingten LQTS identifiziert werden (Behr et al. 2003; Rodríguez-Calvo et al. 2008; Bohnen et al. 2017). Das LQTS kann im Rahmen von Spontanmutationen auftreten sowie autosomal dominant oder autosomal rezessiv vererbt sein (Priori et al. 1999; Behr et al. 2003; Rodríguez-Calvo et al. 2008). Im Durchschnitt sind 1:2500 Lebendgeborene von einem LQTS betroffen. Erworbene, sekundäre LQTS-Formen werden beispielweise durch Medikamente oder Kardiomyopathien induziert (Altmann et al. 2008).

Bei ca. 50 % der betroffenen Patienten manifestiert sich das genetisch bedingte LQTS vor dem 18. Lebensjahr in Form von Palpitationen oder Synkopen. Unbehandelt sterben innerhalb eines Jahres ca. 20 % der Patienten nach der ersten Synkope (Abrams et al. 2012). Therapie der Wahl beim genetisch bedingten LQTS ist die Einnahme von unselektiven Betablockern wie Propranolol oder Nadolol und das Meiden von Medikamenten, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen. Zusätzlich zu Betablockern kann das Klasse Ib Antiarrhythmikum Mexiletin in Erwägung gezogen werden. Bei Betablocker-Unverträglichkeit oder beim Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien trotz optimierter antiarrhythmischer Therapie wird die LCSD empfohlen. Zudem besteht bei Patienten mit LQTS nach überlebtem plötzlichem Herztod die Indikation zur sekundärprophylaktischen ICD-Implantation (Leitlinie: Pädiatrische Kardiologie: Tachykarde Herzrhythmusstörungen im Kindes-, Jugend und jungen Erwachsenenalter vom 28.11.2018; AWMF-Register Nr. 023/022 Klasse S2k).

Bei Patienten mit einem erworbenen LQTS steht zunächst die Therapie der zugrundeliegenden Ursache im Mittelpunkt. Bei unzureichender Kontrolle gelten die o.g. Empfehlungen.

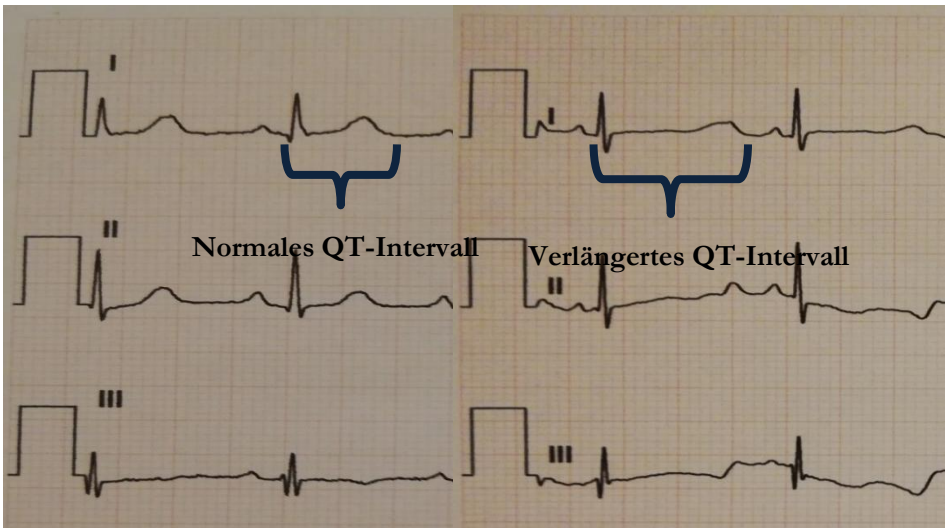

Abbildung 2: EKG mit einer Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s; links: 10-jährige gesunde Patientin ohne LQTS (QT-Zeit 340 ms) mit normalem QT-Intervall; rechts: 5-jähriger Junge mit symptomatischem LQTS, QT-Zeit 560 ms (Quelle: eigene Bilder Sammlung)

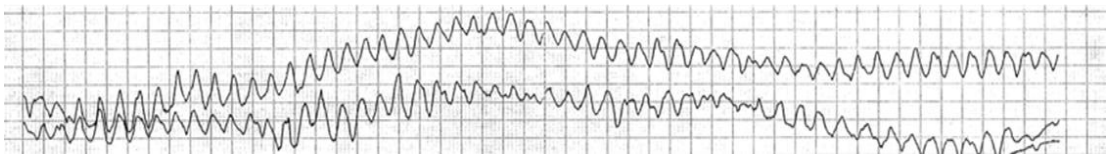

Abbildung 3: 12-Kanal-EKG eines Teenagers mit genetisch gesichertem LQTS 1; ambulantes 24-h-EKG, das eine Torsade de Pointes-Tachykardie zeigt (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. M. Müller).

1.3 Katecholaminerge Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

Die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) ist wie das LQTS eine Ionenkanalerkrankung, die zu belastungs- oder emotionsbedingten lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien/Kammerflimmern führen kann. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung typischerweise im Kindesalter während oder nach emotionaler oder körperlicher Anstrengung (Schwartz et al. 2013). Nach Sympathikusaktivierung und entsprechender Noradrenalin-Freisetzung kommt es zur erhöhten intrazellulären Kalzium-Freisetzung (Behere and Weindling 2016) und somit zur intrazellulären Kalzium-Überladung mit Störung der myokardialen Ca^{2+} -Homöostase (Hamilton and Terentyev 2018). Durch diesen Mechanismus kommt es zu späten Nachdepolarisation mit dem Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien, typischerweise zur bidirektionalen bzw. polymorphen ventrikulären Tachykardie (siehe Abbildung 4).

Die CPVT ist eine Erkrankung, die wie auch das LQTS sporadisch auftreten kann und in autosomal dominanter Form vererbt wird (Schwartz et al. 2013; Priori et al. 2013). Die

Prävalenz der CPVT liegt in Europa bei ca. 1:10.000 (Schulze-Bahr et al. 2015). Die Letalität beträgt unbehandelt 20-30 % vor dem 30. Lebensjahr (Schulze-Bahr et al. 2015). Bisher wurden für die CPVT zwei krankheitsverursachende Gene identifiziert, das für das kardiale Ryanodin kodierende RYR-2-Gen und das für das kardiale Calsequestrin kodierende CASQ2-Gen (Hamilton and Terentyev 2018). Die Therapie der CPVT ist der des LQTS sehr ähnlich. Jeder CPVT-Patient soll emotionalen Stress sowie hohe körperliche Belastungen und kompetitiven Sport bzw. Leistungssport vermeiden. Die medikamentöse Therapie besteht in erster Linie aus nicht-selektiven Betablockern wie Nadolol oder Propranolol. Bei einer unzureichenden Symptomkontrolle soll die antiarrhythmische Therapie um Flecanid erweitert werden (van der Werf et al. 2011). CPVT-Patienten, die trotz ausgeschöpfter antiarrhythmischer Therapie Synkopen oder polymorphe bzw. bidirektionale ventrikuläre Tachykardien entwickeln oder einen plötzlichen Herztod überlebt haben, wird die Implantation eines internen Cardioverter-Defibrillators (ICD) empfohlen. Die LCSD ist bei CPVT-Patienten indiziert, die Kontraindikationen der antiarrhythmischen Therapie aufweisen oder diese nicht vertragen, sowie bei Patienten, die trotz optimierter antiarrhythmischer Therapie symptomatisch bleiben.

Studien zum Langzeitverlauf und zu den psychosozialen Aspekten bei CPVT-Patienten nach LCSD sind ebenso wie bei Patienten mit LQTS limitiert (Leitlinie: Pädiatrische Kardiologie: Tachykarde Herzrhythmusstörungen im Kindes-, Jugend und jungen Erwachsenenalter vom 28.11.2018, AWMF-Register Nr. 023/022 Klasse S2k).

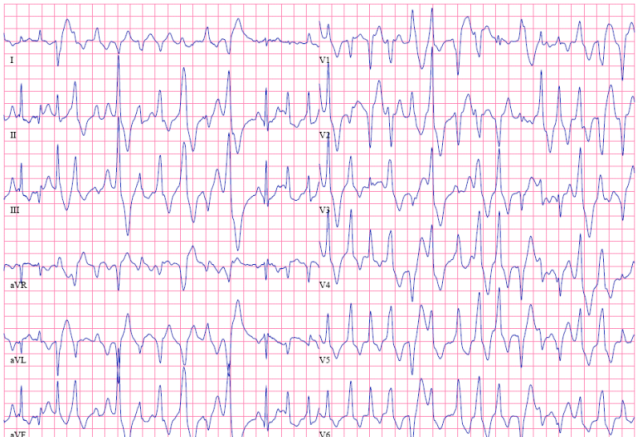

Abbildung 4: Polymorphe ventrikuläre Tachykardie bei einem 15-jährigen Patienten mit CPVT in der Ergometrie (eigene Bildersammlung)

1.4 Entwicklung des sympathischen Nervensystems

Das sympathische Nervensystem entwickelt sich aus den Neuralleistenzellen des Ektoderms in der Phase der Neurulation (Abbildung 5) unter dem Einfluss verschiedener Signalproteine wie Noggin und Chordin zu Beginn des 19. Entwicklungstags des Embryos (van der Zee et al. 2006; Moore et al. 2011). Die Bildung des sympathischen Nervensystems entsteht durch die Wanderung der Neuralleistenzellen, die sich aus der Nervenfalte bei vollständiger Neurulation herauslösen (Sadler und Langman 2014; Rohen und Lütjen-Drecoll 2017).

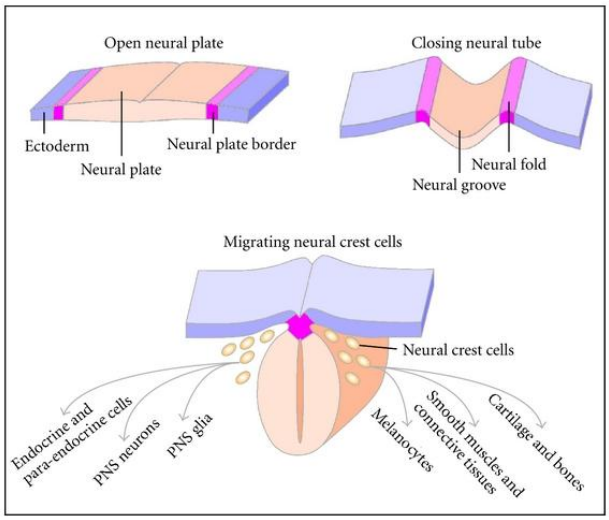

Abbildung 5: Neurulation und Neutralleistenwanderung: mit fortschreitender Neurulation rollt sich die Nervenplatte (Neural plate) auf und der Rand der Nervenplatte wird zur Nervenfalte (Neural fold). Nach dem Neuralrohrverschluss durchlaufen die Neuralhauptzellen eine Umwandlung von Epithel zu Mesenchym. Zu diesem Zeitpunkt werden diese Zellen Neuralleistenzellen (Neural crest Cells) genannt und wandern von der Neuralfalte entlang definierter Bahnen (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Chaya Kalcheim; Wislet-Gendebien et al. 2012).

Bei der Wanderung der Neuralleistenzellen gibt es mehrere Zielorte. In dieser Arbeit wird auf die Bildung des Plexus cardiacus zur Herzbasis und paravertebral zur Bildung des Grenzstrang sowie präverterbal zur Bildung der Brust/Hals-Ganglien eingegangen (LaBonne and Bronner-Fraser 1999; Drake et al. 2007; Rohen und Lütjen-Drecoll 2017). Im weiteren Verlauf der Entwicklung kommt es zur Ausbildung von Verbindungen zwischen dem Grenzstrang, Ganglien und dem Endorgan (LaBonne and Bronner-Fraser 1999) (Abbildung 6). Das Endorgan ist in diesem Fall das Herz. Die präganglionären Neurone des Sympathikus befinden sich im thorakalen und lumbalen Mark der Seitenhörner des Rückenmarks (Speckmann et al. 2013). Die Axone ziehen über die Vorderwurzel ein kurzes Stück mit dem Spinalnerv nach ventral. Von hier aus entspringt der Ramus communicans albus zum Truncus sympathikus (Behrends 2012; Speckmann et

al. 2013). Nun gibt es die Möglichkeit, dass es zur Umschaltung auf das zweite Neuron kommt und über den Ramus communicans griseus zum Spinalnerv zurückkehrt und nun als peripher somatischer Nerv zu den Blutgefäßen zieht und an den Zielorganen seine Wirkung entfaltet (Speckmann et al. 2013). Die Abbildung 6 zeigt schematisch Zielorgane wie die Haut in Form von Dermatomen, Muskeln als Myotom und innere Organe als Enterotom. Mit Pfeilen wird die Richtung der Kommunikation zwischen dem Zielorgan und dem Spinalnerv gekennzeichnet. Sympathische Fasern, die noch nicht auf das zweite Neuron umgeschaltet wurden, verlaufen in viszeralen Nerven zu den Eingeweiden und entfalten hier ihren sympathischen Einfluss (Trepel 2012; Speckmann et al. 2013).

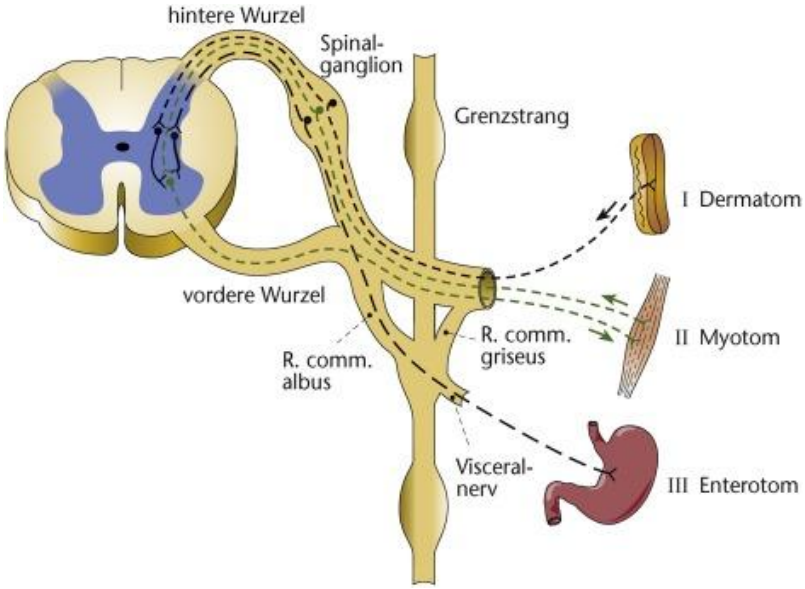

Abbildung 6: Schematische Darstellung der funktionellen Kommunikationseinheit zwischen Rückenmark, Grenzstrang und Endorgan (Mit Freundlicher Genehmigung von Dr. med. W. Reuter; Reuter 2018); siehe Text.

In der weiteren embryonalen Entwicklung kommt es zur Bildung der Ganglien cervicales superiores, Ganglien cervicales medius und der Ganglien cervicales inferius (Rohen und Lütjen-Drecoll 2017). Letztere bilden mit dem thorakalen Ganglion durch Fusion das Ganglion cervicothoracicum, welches auch als Ganglion stellatum bezeichnet wird. Dies ist wichtig für die sympathische Innervation der Herzbasis durch den Plexus cardiacus inferioris (Drake et al. 2007; Sadler und Langman 2014). Der Plexus cardiacus enthält sympathische Zuflüsse aus dem rechten und dem linken Ganglion cervicale superius, Ganglion cervicale medius sowie aus dem Ganglion cervicothoracicum (Ulfig und Ritschel 2005).

1.5 Entwicklung des parasympathischen Nervensystems

Wie der Sympathikus entsteht der Parasympathikus aus den Neuralleistenzellen des Ektoderms (Sadler und Langman 2014). Aus den Neuralleistenzellen entwickeln sich die Ganglienzellen für die Hirnnerven mit ihrem parasympathischen Einfluss auf verschiedene Zielorgane (Sadler und Langman 2014; Rohen und Lütjen-Drecoll 2017).

Besonders wichtig ist der Nervus vagus, der mit seinen allgemeinen viszeromotorischen Anteilen über die Rami cardiaci cervicale superiores und inferiores schließlich eine modulierende kardiale Wirkung über den Plexus cardiacus zum Sinusknoten und zum Atrioventrikularknoten entfaltet (Trepel 2012). Wie in der Abbildung 7 dargestellt, ziehen die Fasern des rechten N. vagus überwiegend zum Sinusknoten und der überwiegende Anteil der Fasern des linken N. vagus ziehen zum Atrioventrikularknoten (Behrends 2012).

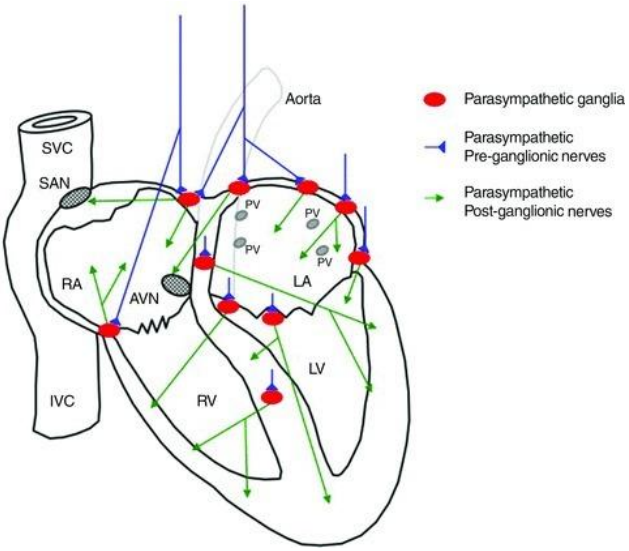

Abbildung 7: Schematische Darstellung des Plexus cardiacus mit den beiden präganglionären Vagusnerven (blau) des Herzens, die zur Synapse in parasympathische Ganglien (rot) ziehen. Die parasympathischen Ganglien sind an mehreren Stellen des Epikards sowie im Vorhof- und Ventrikelseptum verteilt. Die parasympathischen postganglionären Neurone senden Axone (grün) an verschiedene Regionen des Herzens einschließlich des Sinusknotens (SAN) und des Atrioventrikularknotens (AVN) sowie von epikardial weiter unterhalb der AV-Klappeneben zur Herzspitze nach subendokardial (IVC=unterer Hohlvene, LA=linker Vorhof, LV=linker Ventrikel, PV=Pulmonalvenen, RA=rechte, RV=rechter Ventrikel, SVC=obere Hohlvene) (Mit freundlicher Genehmigung von The Journal of Physiology © 2013 Die Physiologische Gesellschaft; Coote 2013)

1.6 Modulierende Wirkung des vegetativen Nervensystems auf das Herz

1.6.1 Einfluss des sympathischen Nervensystems

Der Sympathikus entfaltet seine Wirkung am Herz über den Plexus cardiacus und nutzt den Neurotransmitter Noradrenalin, der vor allem seine Wirkung über die ß1-Rezeptoren am Herzen entfaltet (Speckmann et al. 2013). Unter dem Einfluss des Sympathikus kommt es am Herzen zu einer Steigerung der Kontraktilität (=positive Inotropie) sowie der Herzfrequenz (=positive Chronotropie), zu einer erhöhten Überleitungsgeschwindigkeit am Atrioventrikularknoten (=positive Dromotropie) sowie zu einer erhöhten Relaxationsgeschwindigkeit am Arbeitsmyokard (=positive Lusitropie) (Behrends 2012).

1.6.2 Einfluss des parasympathischen Nervensystems

Wie der Sympathikus entfaltet der Parasympathikus seine Wirkung ebenfalls über den Plexus cardiacus (Speckmann et al. 2013). Der Parasympathikus nutzt für seine Wirkung den Neurotransmitter Acetylcholin, welcher vor allem an muskarinerge M2-Rezeptoren bindet (Speckmann et al. 2013). Unter dem Einfluss des Parasympathikus kommt es zu einer Verringerung der Herzfrequenz (=negative Chronotropie) und zu einer Verringerung der Überleitungszeit am Atrioventrikularknoten (=negative Dromotropie) (Speckmann et al. 2013). Der Parasympathikus reduziert nur geringfügig die myokardiale Kontraktilität (=negative Ionotropie) und hat keine direkte Wirkung auf die Verringerung der Relaxationsgeschwindigkeit (=negative Lusitropie) am Arbeitsmyokard (Behrends 2012).

1.7 Durchführung der linksseitigen kardialen sympathischen Denervation (LCSD)

Die LCSD kann minimal invasiv videoassistiert oder offen chirurgisch durchgeführt werden (Collura et al. 2009b; Schneider et al. 2013; Cho 2016). Am häufigsten wird mittlerweile die minimal invasive videoassistierte Technik vorgenommen. Hierauf wird im Folgenden weiter eingegangen. Der Patient wird für diese Operation intubiert und maschinell beatmet und in Rechtsseitenlage positioniert. Es wird ein kleiner ca. 3-4 cm langer Hautschnitt im ersten Intercostalraum (=ICR) in der mittleren Axillarlinie durchgeführt. Über diesen Zugang wird der Pleuraraum freigelegt und eröffnet, die Lunge wird nach ventral verlagert und das Ganglion stellatum sowie dessen sympathische Kette Th 4/5 werden präpariert (Collura et al. 2009) (Abbildung 8). Da das Ganglion stellatum häufig eine Fusion aus dem Ganglion cervicale inferior und dem ersten thorakalen Ganglion darstellt, muss das Ganglion cervicale inferior behutsam vom ersten thorakalen Ganglion (TH1) getrennt werden. Nachfolgend wird nur TH1 reseziert bzw. denerviert. Das Ganglion cervicale inferior muss erhalten werden, um den kranialen sympathischen

Einfluss zu erhalten (Collura et al. 2009). Zusätzlich werden die Rami communicantes mit den assoziierten Ganglien Th2 – Th4/5 operativ durchtrennt und entfernt, um den sympathischen Einfluss der Nervi cardiaci auf das Herz weiter zu reduzieren (Schneider et al. 2013). Im Anschluss an die Resektion werden die Patienten mit einer Pleuradrainage versorgt, um die Lunge bei der Expansion zu unterstützen und um einen postoperativen Pneumothorax zu verhindern.

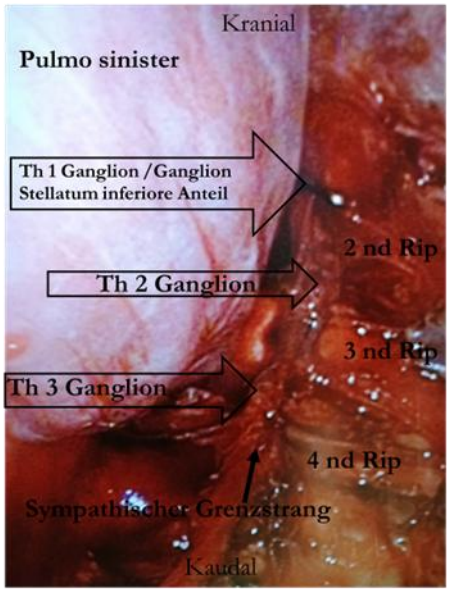

Abbildung 8: Intraoperative Aufnahme einer videoassistierten linksseitigen thorakoskopischen LCSD bei einem 14-jährigen Jungen mit LQTS (Quelle: eigene intraoperative Aufnahme)

1.8 Potentielle postoperative Komplikationen nach LCSD

1.8.1 Horner-Syndrom

Eine mögliche Komplikation nach LCSD ist das Auftreten eines Horner-Syndroms. Das Horner-Syndrom stellt eine Trias dar aus Ptosis (Herabhängen des oberen Augenliedes) durch den Ausfall des Musculus levator palpebrae superioris, einer Miosis (Verengung der Pupille) durch Ausfall des Musculus dilatator pupillae und einem Pseudoenophthalmus (=scheinbares Zurücksinken des Augapfels), der durch das herabhängende obere Augenlid

entsteht (siehe Abbildung 9). Das Horner-Syndrom tritt als dauerhaftes Symptom auf, wenn im Rahmen der LCSD akzidentell das Ganglion cervicale inferior reseziert wurde. Die transiente Form tritt bei postoperativer ödematöser Schwellung im Bereich des Ganglion cervicale auf. Unterschieden wird weiterhin ein komplettes von einem partiellen Horner-Syndrom. Beim partiellen Horner-Syndrom ist die Trias aus Miosis, Ptosis und Pseudoenophthalmus nicht vollständig präsent. Die Inzidenz eines Horner-Syndroms nach LCSD wird in der Literatur mit 1-5% angegeben (Collura et al. 2009b; Antonopoulos et al. 2017; Vannucci and Araújo 2017).

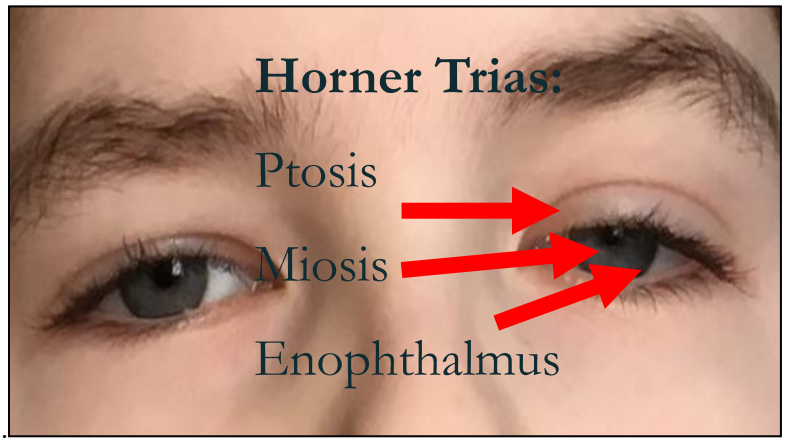

Abbildung 9: Postoperatives komplettes Horner Syndrom nach LCSD bei einem 9-jährigen Jungen mit LQTS 2 (Quelle: eigene Bilder)

1.8.2 Pneumothorax

Durch den operativen Zugangsweg wird künstlich ein Pneumothorax geschaffen. Nach der LCSD werden die Instrumente entfernt und eine Pleuradrainage eingelegt. Unter Sog wird die Lunge reexpandiert. Trotz dieser Maßnahmen kann ein kleiner Restpneumothorax als Begleiterscheinung vorübergehend bestehen bleiben.

1.8.3 Harlequin-Syndrom

Das Harlequin-Syndrom ist wird in der Literatur mit 50 % Wahrscheinlichkeit als passagere postoperative Erscheinung nach einer LCSD beschrieben (Heuberger et al. 2000; Waddell-Smith et al. 2015). Hierbei kommt es zu einer einseitigen Rötung (Abbildung 10) und gesteigerter Transpiration auf der rechten Gesichtshälfte nach LCSD mit einer Anhidrosis auf der linken Seite (Heuberger et al. 2000; Waddell-Smith et al. 2015). Die Patienten berichten über eine unterschiedlich starke Ausprägung dieser Symptome.

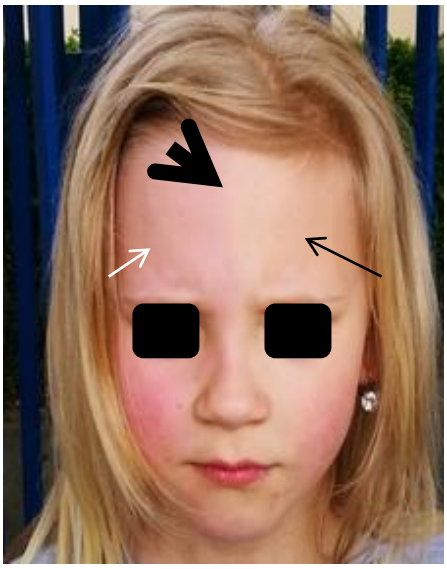

Abbildung 10: Harlequin-Syndrom bei einem 7-jährigen Mädchen mit LQTS Typ 3 nach LCSD. Der kleine weiße Pfeil markiert die ausgeprägte Rötung der rechten Gesichtshälfte, im Gegensatz dazu ist die blasse Gesichtshälfte mit dem kleinen schwarzen Pfeil markiert. Man beachte die scharfe Mittellinie, markiert mit dem dicken schwarzen Pfeil (Quelle: eigene Bildersammlung)

1.8.4 Verminderte Fluchtreaktion

Durch die sympathische Denervierung kommt es bei einigen Patienten zu einer verminderten Anpassung des Körpers an Gefahrensituationen. Diese werden nach LCSD von einigen Patienten entspannt und losgelöst erlebt und als nicht mehr adäquat eingestuft (Heuberger et al. 2000; Waddell-Smith et al. 2015; Dusi et al. 2019). In diesem Zusammenhang gibt es positive sowie negative Aspekte. Als positiv wird von den Patienten eine verminderte Angst vor kardialen Ereignissen angegeben. Hierdurch fühlen sie sich entspannter und freier im Alltag als vor der LCSD (Waddell-Smith et al. 2015).

1.8.5 Thermoregulation/Temperaturempfindungsstörungen

Bei ca. 39 % der Patienten kann es nach einer LCSD durch eine verminderte sympathische Aktivität zu Temperaturempfindungs- oder Regulationsstörungen kommen (Waddell-Smith et al. 2015). Dies kann sich in einer körperseitendifferenten Temperaturwahrnehmung äußern. Das bedeutet, dass Patienten nach einer LCSD die Wärmeeinwirkung mit der linken Hand nicht so stark wahrnehmen wie mit der rechten Hand (Waddell-Smith et al. 2015). Weiterhin wurde nach der LCSD eine unterschiedliche Körpertemperatur zwischen der rechten und linken Körperseite beschrieben (Heuberger et al. 2000; Waddell-Smith et al. 2015; Dusi et al. 2019).

1.8.6 Kompensatorische Hyperhidrosis

Nach einer LCSD kann es bei ca. 20 % der Patienten zum kompensatorischen Schwitzen der rechten oberen Körperhälfte kommen (Waddell-Smith et al. 2015). Dies bedeutet, dass der linke Arm durch die LCSD weniger stark an der Schweißsekretion beteiligt ist als der rechte Arm (Waddell-Smith et al. 2015). Der Körper versucht durch eine erhöhte Schweißsekretion der Gegenseite einen ausgeglichenen Wärmehaushalt aufrechtzuerhalten (Heuberger et al. 2000; Waddell-Smith et al. 2015; Dusi et al. 2019).

1.9 Zielsetzung dieser Arbeit

In der Vergangenheit wurde überwiegend auf die elektrophysiologischen Ergebnisse nach der LCSD bei therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien eingegangen. Mit dieser Studie sollten zusätzlich die Auswirkungen der LCSD auf das vegetative Nervensystem bei jungen Patienten mit therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien untersucht werden. Hierzu wurden folgende Fragestellungen näher untersucht:

1. Wirksamkeit der LCSD?

2. Hat sich das sympathische und parasympathische Gleichgewicht nach einer LCSD verändert?

3. Welche Komplikationen, Einschränkungen und Veränderungen wurden nach einer LCSD beobachtet?

2 Patienten und Methoden

Diese Arbeit wurde in der Sitzung vom 25. 10. 2018 von der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen auf ethische Unbedenklichkeit geprüft. Es bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen das vorgelegte Studienvorhaben (Antragsnummer 23/10/18).

2.1 Studiendesign

Es erfolgte eine Datenanalyse aller Patienten, die von Mai 2003 bis Februar 2019 an der Universitätsmedizin Göttingen eine LCSD durch die Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie erhalten haben und durch die Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie betreut wurden bzw. betreut werden. Weiterhin wurde ein Patientenfragebogen zum Langzeitverlauf der Patienten nach LCSD erstellt und den Patienten postalisch zugesendet (siehe Anlage).

2.2 Einschlusskriterium

Es wurden alle Patienten in diese Studie eingeschlossen, die eine LCSD an der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund eines LQTS oder einer CPVT erhalten haben.

Für die Datenauswertung wurden die Krankenakten, Arztbriefe, Operationsprotokolle sowie die funktionsdiagnostischen Unterlagen verwendet. Ferner erfolgte die Auswertung des Fragebogens zum Langzeitverlauf nach LCSD.

2.2.1 Ruhe-EKG

Die Ableitung des Ruhe-EKG erfolgte durch die medizinisch-technischen Assistenten/Assistentinnen für Funktionsdiagnostik am Tag vor der LCSD sowie vor der stationärer Entlassung nach der LCSD und später noch einmal zur Langzeit-Verlaufskontrolle. Das Ruhe-EKG wurde in Form eines 12-Kanal-EKG abgeleitet. Zur Ruhe-EKG-Ableitung wurde ein EKG-Gerät Typ Mortara Eli 250 EKG der Firma Mortara Instruments verwendet. Standardisiert wurden die EKG-Ableit-Elektroden nachfolgendem Muster platziert:

- **Extremitätenableitung:**
  - Rote Elektrode rechter Arm
  - Gelbe Elektrode linker Arm
  - Grüne Elektrode linkes Bein
  - Schwarze Elektrode rechtes Bein

- **Brustwandableitungen:**
  - V1 parasternal rechts 4. ICR
  - V2 parasternal links 4.ICR
  - V3 auf der 5. Rippe zwischen Ableitung V2 und V4
  - V4 Medioklavikularlinie im 5. ICR links
  - V5 gleiche Höhe wie V4 vordere Axillarlinie links
  - V6 gleiche Höhe wie V4 mittlere Axillarlinie links

Folgende Parameter des Ruhe-EKG wurden ausgewertet:

- Herzrhythmus
- Lagetyp der elektrischen Herzachse
- Kammerfrequenz
- P-Wellen-Morphologie
- PQ- Zeit
- QRS-Dauer
- QT/QTc-Zeit nach Bazett
  ($QTc=QT \div \sqrt{RR}$)
- VT (Ventrikuläre Tachykardien)
- VES (Ventrikuläre Extrasystolen)
- SVES (Supraventrikuläre Extrasystolen)

2.2.2 Langzeit EKG (LZ-EKG)

Unmittelbar vor der LCSD sowie vor der stationären Entlassung wurde eine 24-Stunden Langzeit-EKG-Untersuchung (LZ-EKG) durchgeführt. Um den Langzeit-Verlauf zu erheben, wurden die Patienten angeschrieben, um eine aktuelle LZ-EKG-Messung durchführen zu lassen, welche durch den Hausarzt oder in der UMG durchgeführt wurde. Zur LZ-EKG-Messung in der UMG wurde der Digital Holter Rekorder H3+ der Firma Mortara Instruments verwendet (Milwaukee, Wisconsin). Dieser zeichnet simultan drei EKG-Kanäle auf. Wurde die LZ-EKG Messung durch den Hausarzt durchgeführt, wurden die dort zur Verfügung stehenden LZ-EKG Geräte verwendet.

Erfasst und ausgewertet wurden die minimale, die maximale und die mittlere Herzfrequenz, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre und ventrikuläre Salven

und Couplets. Die EKG-Ableit-Elektroden wurden entsprechend der Patientengröße angepasst. Für Kinder und Säuglinge wurden EKG-Ableit-Elektroden vom Typ Blue Sensor N der Firma Ambu (Ballrup, Dänemark) und für Erwachsene EKG-Ableit-Elektroden vom Typ Blue Sensor VL der Firma Ambu verwendet. Die EKG-Ableit-Elektroden wurden standardisiert über Klebe-/Haftflächen auf dem Thorax fixiert (siehe Abbildung 11).

Standardisiert wurden die Elektroden an folgende Positionen angebracht:

- rote Elektrode im 2. ICR rechts in der Medioklavikularlinie
- gelbe Elektrode im 2. ICR links in der Medioklavicularlinie
- schwarze Elektrode am rechten Unterbauch in der vorderen Axillarlinie
- die grüne Elektrode unterhalb des Rippenbogens links in der vorderen Axillarlinie
- die weiße Elektrode auf Höhe des Xyphoid

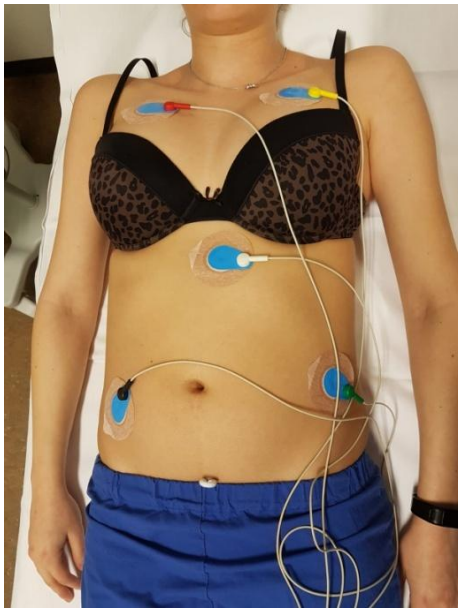

Abbildung 11: Angelegtes L-EKG (Quelle: eigene Bildersammlung)

Nach 24 Stunden wurde das LZ-EKG abgenommen und mit dem Programm H-Scribe der Firma Mortara (Milwaukee, Wisconsin) ausgelesen und ausgewertet. Um die Herzfrequenz-Variabilität zu bestimmen, wurde der Algorithmus nach Kleiger angewendet (Kleiger et al. 1987).

Die SDNN (Standard Deviation of the NN-Interval) der Herzfrequenzvariabilität repräsentiert die Standardabweichung aller RR-Abstände, die in der LZ-EKG-Messung jeweils über 5 min gemittelt wurden, um einen globalen Eindruck über den Tag-Nacht-Rhythmus zu erhalten. Somit hat man hier einen repräsentativen Wert über die Gesamt-Herzfrequenzvariabilität. Der SDNN gibt Auskunft über das Zusammenspiel von

Parasympathikus und Sympathikus sowie die körperliche Erholungsphase (Kleiger et al. 1987).

Ferner wurde zur Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität der Magid-Index (SDANN) herangezogen, welcher den Mittelwert der Standardabweichung der durchschnittlichen RR-Intervalle für jedes 5 Minuten Segment einer 24-Stunden-HRV-Aufzeichung widerspiegelt (Kleiger et al. 1987).

Weitere Werte, die genutzt wurden, um eine Einschätzung der Herzfrequenzvariabilität zu bekommen, waren der rMSSD (Root Mean Square of Succesive Difference) und der pNN50%, welche eine gute Aussage über die parasympathische Aktivität am Herzen geben können (Kleiger et al. 1987). Der rMSSD ist die Quadratwurzel der mittleren quadratischen Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle, also ein Maß dafür, wie stark sich der Herzschlag von einem zum nächsten Herzschlag unter dem vegetativen Einfluss verändert (Kleiger et al. 1987). Beim pNN50% wird der Anteil der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen, erfasst (Kleiger et al. 1987). In der Tabelle 1 sind die Referenzwerte nach Kleiger aufgeführt, die zur Orientierung herangezogen wurden.

Tabelle 1: Referenzwerte der Herzfrequenzvariabilität (Kleiger et al. 1987)

	SDNN	rMSSD	pNN 50 %	SDANN
Hohe Herzfrequenz-Variabilität	> 100 ms	> 30 ms	> 10 %	> 162 ms
Niedrige Herzfrequenz-Variabilität	< 50 ms	< 30 ms	< 10 %	<92 ms

2.2.3 Langzeit Blutdruck (LZ-RR)

Identisch zur LZ-EKG-Ableitung wurde vor der LCSD sowie vor der stationären Entlassung eine 24-Stunden Langzeit-Blutdruck-Untersuchung (LZ-RR) durchgeführt. Um einen Langzeit-Verlauf zu erheben, wurden die Patienten angeschrieben, eine LZ-RR Messung durchführen zu lassen, welche durch den Hausarzt oder vor Ort in der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde.

Die LZ-RR Untersuchungen in der UMG erfolgten mit dem Gerät Space Lab Modul 90217A der Firma Spacelab Healthcare (Hawthorne, Kalifornien). Die Daten wurden mit

der Software Sentinel der Firma Spacelab Healthcare ausgelesen. Sofern die LZ-RR Untersuchungen durch den Hausarzt durchgeführt wurden, erfolgte die Auswertung mit den dort zur Verfügung stehenden LZ-RR Geräten und der entsprechenden Software. Standardisiert erfolgte eine Anpassung der Blutdruckmanschetten nach dem Oberarmumfang. Bevorzugt wurde die LZ-RR-Messung am rechten Oberarm der Patienten abgeleitet. Im ersten Schritt wurden über 24 h die minimalen und maximalen sowie die gemittelten Werte für Systole, Diastole und den mittleren arteriellen Druck (MAD) erhoben. Um weitere Auskünfte über das Blutdruck-Tagesprofil zu erhalten, wurden Systole, MAD und Diastole mit den minimalen, gemittelten und maximalen Werten in ein Tagesprofil von 6:00 – 21:00 Uhr und ein Nachtprofil von 21:00 Uhr – 6:00 Uhr weiter aufgeschlüsselt. Alle Blutdruckwerte wurden in mmHg erfasst. Die Blutdruckmessungen erfolgten von 8:00 bis 20:00 Uhr in 20-Minuten-Abständen und in der Zeit von 20:00 bis 8:00 Uhr in 45 Minuten-Abständen.

2.2.4 Spontane Blutdruckmessung

Spontane Blutdruckmessungen wurden bei ruhendem Patienten regelmäßig während des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Für die Datenauswertung wurde eine Ruhe-Blutdruckmessung am rechten Arm nach Riva Rocci am Tag vor der LCSD sowie eine weitere am 3.-5. postoperativen Tag verwendet. Die Blutdruckmessungen wurden vom Pflegepersonal durchgeführt. Auch hier wurde eine armumfangsadaptierte Manschettengröße verwendet. Erhoben wurden die Blutdruckwerte mit mobilen Blutdruckmessgeräten vom Typ Carescape V100 mit dem DINAMAP Technologie Gerät der Firma GE-Healthcare (Chalfont St Giles Buckinghamshire, Großbritannien).

2.2.5 Patientenfragebogen

Der Patientenfragebogen zum klinischen Langzeitverlauf nach LCSD wurde in Anlehnung an die Arbeiten von Waddel-Smith und Witt (Waddell-Smith et al. 2015; Witt et al. 2017) erstellt. Der Fragebogen wurde den Patienten postalisch zusammen mit einer Patienteninformation zur Studie und einer Schweigepflichtsentbindung für den betreuenden Arzt zugesendet. Um eine Anonymisierung zu erreichen, wurden keine Angaben zur Person verwendet und die Daten pseudonymisiert. Um eine altersgerechte Befragung durchführen zu können, wurde jeweils ein Fragenbogen für Patienten im Alter von 7 bis 12 Jahren, für das Alter 13 bis 17 Jahre sowie für die volljährigen Patienten erstellt. Für die Patienten entstanden keine Kosten und keine Nach- oder Vorteile in der medizinischen Behandlung.

Um die Ergebnisse der Fragen zu objektivieren, wurden die Fragen mit einer Skala von 1 bis 5 versehen, wobei 1 für "trifft weniger zu" und 5 "trifft voll zu" stand. Ein Exemplar des Fragebogens befindet sich im Anhang dieser Arbeit (siehe dort). Es wurden Fragen zu vegetativen Veränderungen, zum Schmerzempfinden, zur Sensibilität, zu Sehgewohnheiten

sowie zu psychosozialen Aspekten gestellt. Schließlich bezogen sich die Fragen vor allem auf die subjektiven Empfindungen der Patienten nach LCSD, welche zu einer Enschränkung in sozialer Interaktion führten. Mit den Eckpunkten einer erhöhte Ängstlichkeit und den damit eineherrgehenden Begleiterscheinungen nach LCSD, kann es zu einer sozialen Distanzierung kommen. Vorallem wenn die Begleiterscheinungen für andere äußerlich ersichtlich sind und befremdlich wirken. Ferner wurden 4 offene Fragen zu Sport, Medikation, Somatogramm und Herzrhythmusstörungen gestellt und Raum für Freitext-Anmerkungen belassen.

2.3 Datenverarbeitung

Die digitale Erfassung alle gesammelten Parameter und Daten erfolgte unter Verwendung des Computerprogramms Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, Redmon, USA). Die statistische Datenauswertung wurden mit dem SPSS-Statistikprogramm (IBM, Version 25 SPSS, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

2.4 Statistische Methoden

Im ersten Schritt erfolgte die Auswertung der biometrischen Daten unter Verwendung der deskriptiven Statistik. Kategotische Variablen wie das Geschlecht wurden mittels Häufigkeitsverteilung dargestellt. Nummerische Werte wie das Patientenalter wurden mit Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben.

Zum Vergleich der erhobenen Werte vor LCSD zu nach LCSD und im Langzeitverlauf wurden der Wilcoxon-Test genutzt, um zwei verbundene Stichproben in einem nicht parametrischen Test zu vergleichen und zu berechnen. Es wurde ein Signifikanz-Niveau von $p < 0{,}05$ festgelegt. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Box-Plots erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenbezogene Daten

3.1.1 Patienten-Charakteristika

Es wurden 27 Patienten identifiziert, die von Mai 2003 bis April 2019 eine LCSD aufgrund einer Ionenkanalerkrankung (LQTS und CPVT) durch die Klinik für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen erhalten hatten und von der Klinik für Pädiatrische Kardiologie Intensivmedizin und Neonatologie kinderkardiologisch betreut wurden. Das Kollektiv bestand aus 12 männlichen (n=12, 44,4%) und 15 weiblichen (n= 55,6%) Patienten (
Abbildung 12).

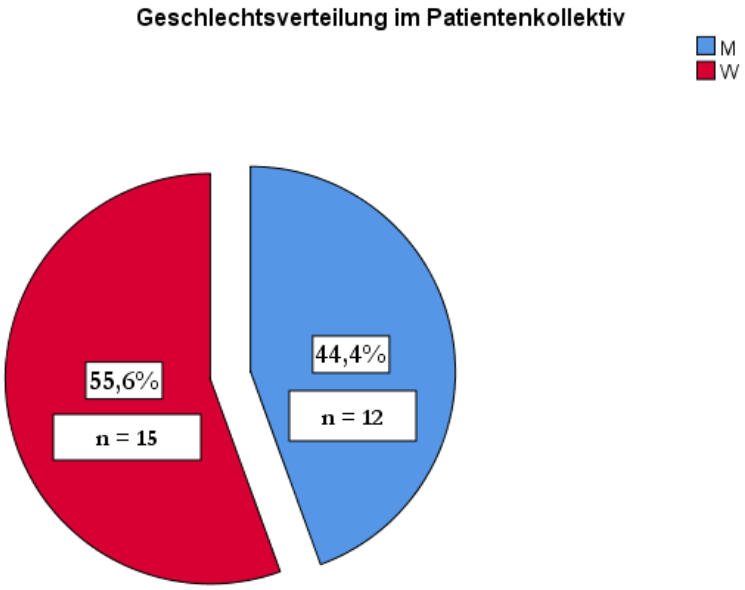

Abbildung 12: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv; n= 27 Patienten, M = männliche Patienten und W = weibliche Patienten

Die Tabelle 2 zeigt die biometrischen Patientendaten Alter, Gewicht, Größe und Körperoberfläche zum Zeitpunkt der LCSD. Da keine Normalverteilung vorlag, wurden der Median berechnet sowie die Spannweite (minimal/maximal) angegeben.

Tabelle 2: Biometrische Daten zum Zeitpunkt der LCSD angegeben als Median sowie als Spannbreite (minimal/maximal)

	Minimal	Median	Maximal
Alter (Jahren)	1,7	14,5	43
Gewicht (kg)	9,7	46,3	90,5
Größe (cm)	80	145	187
Körperoberfläche (m²)	0,45	1,4	2,16

Bei 16 Patienten mit einem LQTS und bei 11 Patienten mit einer CPVT wurde die Indikation zur LCSD gestellt (Abbildung 13).

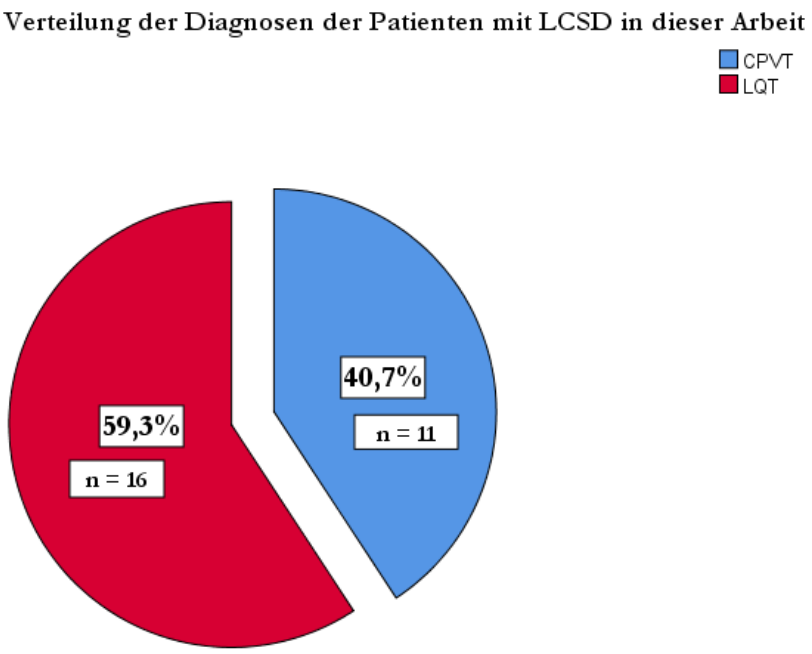

Abbildung 13: Verteilung der Diagnosen der Patienten mit LCSD

3.1.2 Indikation zur LCSD

Die primär-prophylaktische Indikation zur LCSD wurde bei 20 Patienten gestellt, die trotz optimierter Therapie eine unzureichende Symptomkontrolle aufwiesen und rezidivierende Synkopen, Schwindel oder Palpitation zeigten. Bei Patienten mit LQTS oder CPVT, die einen plötzlichen Herztod überlebten, bestand eine sekundär-prophylaktischen Indikation (Abbildung 14).

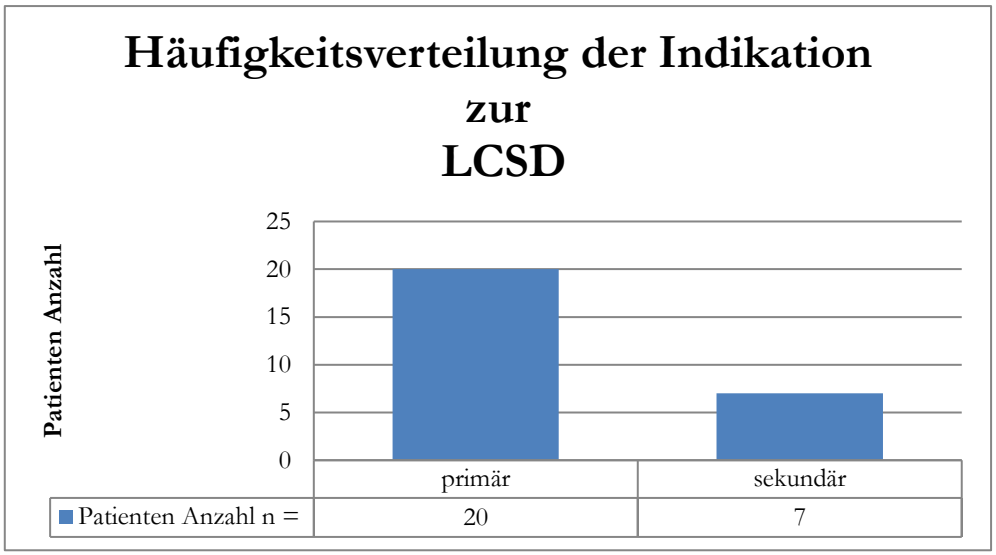

Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Indikationen zur LCSD

3.1.3 Medikation vor LCSD

Alle 27 Patienten (n=27) erhielten eine antiarrhythmische Therapie. Bei 27/27 (100%) Patienten wurde vor LCSD eine ß-Blocker-Therapie durchgeführt. 12/27 Patienten (44,4%) erhielten Metoprolol, 14/27 Patienten (51,9%) den unselektiven ß-Blocker Propranolol und 1/27 Patient (3,7%) erhielt Nadolol. Die 12 Patienten, welche mit Metoprolol behandelt wurden, erhielten eine gemittelten Dosis von 2,38 ± 1,27 mg/kg/Tag. Diese Patienten teilten sich auf in 5 Patienten mit einem LQTS und 7 Patienten mit einer CPVT. 3/11 Patienten (27%) mit CPVT und 2/16 Patienten (13%) mit LQTS erhielten zusätzlich Flecainid in einer mittleren Dosis von 2,95 ± 1,12 mg/kg/Tag. Die 14 Patienten, die mit Propranolol behandelt wurden, erhielten eine mittlere Dosis von 3,7 ± 1,16 mg/kg/Tag. Diese teilten sich auf 11/16 Patienten (69%) mit LQTS und 3/11 Patienten (18%) mit CPVT auf. Ferner wurde 1 Patient (9%) mit CPVT mit 0,81 mg/kg/Tag Nadolol und 1,62 mg/kg Verapamil behandelt.

3.1.4 ICD-Implantation

Bei 8/27 (29 %) Patienten wurde nach individueller Risikoeinschätzung und unter Berücksichtigung der AWMF-Leitlinie „Pädiatrische Kardiologie: Ventrikuläre Tachykardien und Prävention des plötzlichen Herztodes - Indikationen zur ICD-Therapie“ die Indikation zur primär-prophylaktischen ICD-Implantation gestellt. Bei 16/27 Patienten (59%) bestand nach überlebtem plötzlichem Herztod die Indikation zur sekundär-prophylaktischen ICD-Implantation. Bei 3/27 (11%) Patienten entschieden sich die Eltern/ der Patient gegen einen ICD. Zum Zeitpunkt der LCSD wurde in der gleichen operativen Sitzung bei 18/27 Patienten ein ICD-implantiert, bei 5/27 Patienten vor LCSD und bei 1/27 Patienten nach LCSD.

3.2 Kardiale Ereignisse und Symptome

Bei allen 27 Patienten zeigte sich nach der LCSD eine signifikante Reduktion der kardialen Symptome und Ereignisse. Der Median der Nachbeobachtungszeit betrug 7,8 Jahre mit einer Spannweite von 4 bis 18 Jahren.

Vor LCSD lagen die folgenden Symptome vor: Palpitationen (n=6), Schwindel (=7), Synkopen (n=17), VES (< 1/min) (n=18), nicht anhaltender VT (n=5), anhaltender VT (n=11), 6 Patienten mit häufigen ICSD Entladungen, 8 Patienten erlitten einen Herztillstand.

24 Patienten waren weitesgehend symptomfrei. Vereinzelt lagen bei 11 Patietenen seltene VES (<1/min) vor.

Nach LCSD haten noch zwei Patienten eine nicht-anhaltende VT. Bei einem Patienten resultierte dies aus einer übermäßigen körperlichen Belastung und bei dem anderen zusätzlich auf eine non-Compliance auf die verordnete Medikation. Nach LSCD hatte nur ein Patient eine Synkope, wobei diese nicht arrhythmogen war sondern durch eine Hypoglykämie induziert.

Lediglich ein Patient zeigte persitierende häufige ICD-Entladungen, in der genaueren Analyse zeigte sich, daß es sich um den Patienten handelte, der einer übermäßigen körperlichen Belastung nachging und die Medikamente nicth regelmäßig eingenommen hatte. Hier sistierten die ICD-Enladungen nach Verminderung der körperliche Beätigung und einer regelmäßigen Medikamenten einnahme

In der Summe kann festgestellt werden, daß sich bei allen Patienten nach LCSD die Arhythmieaktivität gebessert hat, sofern die medikamentöse Therapie konsequent weitergeführt wurde (Abbildung 15).

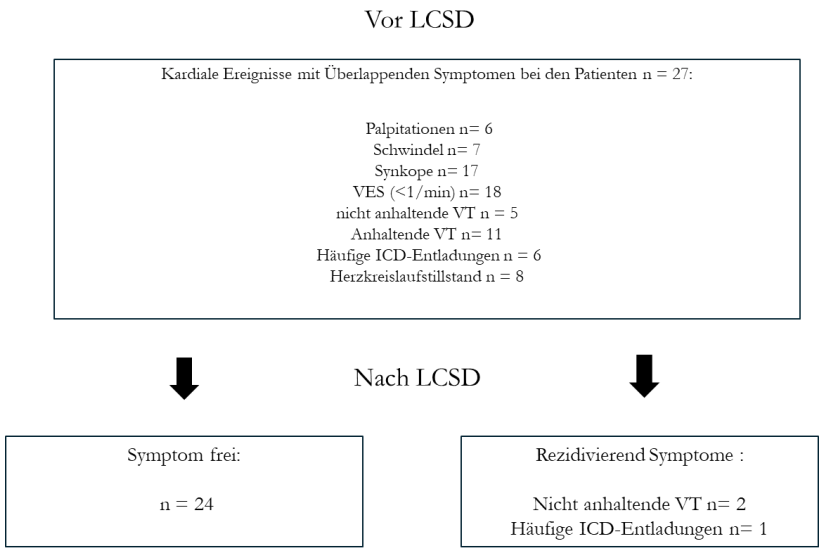

Abbildung 15: kardiale Ereignisse und Symptome vor und nach LCSD.

3.3 Auswertung der 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung

Bei allen 27 Patienten lagen 12-Kanal-EKG Aufzeichnungen unmittelbar vor und nach LCSD vor. Bei allen Patienten zeigte sich sowohl vor als auch nach der LCSD ein Sinusrhythmus. Es zeigte sich keine Veränderung der Herzfrequenz (=HF) im 12-Kanal-Oberflächen-EKG durch die LCSD (p=0,307, Tabelle 3).

Tabelle 3: Herzfrequenz im 12-Kanal-EKG prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD

	Minimal f/min	Maximum f/min	Mittelwert f/min	Standardabweichung f/min
HF vor LCSD	43	98	65,90	15,40
HF nach LCSD	42	125	69,93	18,18

3.3.1 P-Welle und PQ-Zeit

Die P-Wellendauer und die PQ-Zeit zeigten im gesamten Patientenkollektiv sowie in den Untergruppen der Patienten mit LQTS und CPVT keine signifikanten Veränderungen durch die LCSD (Tabelle 4). Morphologisch wurde bei 3 Patienten eine Abflachung der P-Welle nach der LCSD registriert. Weitere Veränderungen der P-Wellen Morphologie fanden sich nicht.

Tabelle 4 P-Wellendauer und PQ-Zeiten im 12-Kanal-EKG prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD

	Mittelwert in ms	Standard-abweichung in ms	Signifikanz p =
P-Welle vor LCSD	64,83	±17,24	0,842
P-Welle nach LCSD	65,56	±14,76	
PQ-Zeit vor LCSD	143,79	±29,19	0,71
PQ-Zeit nach LCSD	156,37	±53,46	

3.3.2 QRS-Dauer und elektrische Herzachse

Die Dauer des QRS-Komplexes änderte sich nicht signifikant durch die LCSD im gesamten Patientenkollektiv (p=0,770; Tabelle 5). Die separate Auswertung der QRS-Dauer der Patienten mit LQTS (p=0,609) und der CPVT-Patienten (p=0,859) erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Neben der QRS-Dauer wurde der Lagetyp der elektrischen Herzachse vor und nach LCSD analysiert. 12/27 (44%) Patienten hatten einen Steillagetyp, 12/27 (44%) Patienten einen Indifferenztyp, 1/27 (4%) Patienten einen Linkslagetyp, 1/27 (4%) Patienten einen Rechtslagetyp und 1/27 (4%) Patienten ein Sagittallagetyp vor der LCSD. Bei 3/27 (11%) Patienten änderte sich der Lagetyp von Steil- zum Indifferenztyp. Bei allen anderen Patienten zeigte sich keine Veränderung der elektrischen Herzachse.

Tabelle 5: QRS-Dauer im 12-Kanal-EKG prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD

	Mittelwert in ms	Standardabweichung in ms	Signifikanz p=
QRS-Dauer vor LCSD	85,10	±14,59	0,770
QRS-Dauer nach LCSD	86,44	±15,50	

3.3.3 Analyse der QT-Zeiten und der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc-Zeiten)

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich im Wilcoxon Test (p=0,003) eine signifikante Reduktion der QT-Zeit nach der LCSD (Tabelle 6). In der Analyse der QTc-Zeit ergab im gesamten Patientenkollektiv eine Verkürzung. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon Test p=0,09;Tabelle 6).

Um einen besseren Vergleich der Auswirkungen der LCSD bezogen auf die beiden Krankheitsgruppen zu erhalten, wurden die QT-Zeiten sowie die QTc-Zeit der LQTS- und der CPVT-Patienten getrennt voneinander ausgewertet. Nach LCSD konnte bei den LQTS-Patienten eine signifikante Verkürzung (p=0,003) der QT-Zeit erfasst werden (Tabelle 7), bei den CPVT-Patienten zeigten sich keine Veränderungen (p=0,173;Tabelle 8).

Die QTc-Zeiten der LQTS-Patienten verkürzte sich zwar, jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz (p=0,125). Bei den CPVT-Patienten lag ebenfalls keine signifikante Verkürzung der QTc-Zeiten (p=0,386) nach der LCSD vor (Tabelle 8).

Tabelle 6: QT- und QTc-Zeiten im 12-Kanal-EKG des gesamten Patientenkollektivs vor (n=27) und nach LCSD (n=27)

	Mittelwert in ms	Standard-abweichung in ms	Signifikanz p =
QT-Zeit vor LCSD	480,4	±63,8	**0,003**
QT-Zeit nach LCSD	449,2	±57,5	
QTc-Zeit vor LCSD	496,6	±66,3	0,09
QTc-Zeit nach LCSD	473,1	±71,2	

Tabelle 7: QT- und QTc-Zeiten im 12-Kanal-EKG der LQTS-Patienten prä- (n=16) und postoperativ (n=16) nach LCSD

	Mittelwert in ms	Standard-abweichung in ms	Signifikanz p =
QT-Zeit vor LCSD	505,7	±66,5	**0,013**
QT-Zeit nach LCSD	469,4	±61,5	
QTc-Zeit vor LCSD	530,3	±52,4	0,125
QTc-Zeit nach LCSD	507,8	±64,1	

Tabelle 8: QT- und QTc-Zeiten im 12-Kanal-EKG der CPVT-Patienten prä- (n=11) und postoperativ (n=11) nach LCSD

	Mittelwert in ms	Standard-abweichung in ms	Signifikanz p =
QT-Zeit vor LCSD	440,0	±31,27	0,173
QT-Zeit nach LCSD	417,0	±31,9	
QTc-Zeit vor LCSD	442,7	±48,6	0,386
QTc-Zeit nach LCSD	417,7	±41,2	

3.4 Analyse des Langzeit-EKG

3.4.1 Allgemeine Analyse des Langzeit-EKG

Bei allen 27 Patienten lag eine Langzeit-EKG Aufzeichnung vor LCSD und nach im Mittel von 10 ± 36 Tagen nach LCSD vor.

3.4.2 Herzfrequenz im Langzeit-EKG

Im Wilcoxon Test zeigte sich ein signifikanter Anstieg der minimalen HF (p=0,010) nach der LCSDTabelle 9: (Tabelle 9). Die maximale sowie die gemittelte HF zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 9: Herzfrequenz im Langzeit-EKG des gesamten Patientenkollektivs prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD

	Minimale HF/min	Maximale HF/min	Mittelwert HF/min	Standard-abweichung HF/min	Signifikanz p=
Minimale HF vor LCSD	28	101	48,65	±15,59	**0,010**
Minimale HF nach LCSD	38	81	54,08	±10,37	
Mittlere HF vor LCSD	46	132	70,58	±21,10	0,333
Mittlere HF nach LCSD	46	102	71,88	±13,21	
Maximale HF vor LCSD	81	217	117,35	±35,16	0,783
Maximale HF nach LCSD	81	200	114,77	±26,74	

3.4.3 Analyse der Herzfrequenzvariabilität im Langzeit-EKG

Aus den Rohdaten der Patienten konnte die Herzfrequenzvariabiliät (Magid-Index, rMSSD, SDNN, pNN>50%) berechnet werden. Zur Analyse wurde der t-Test für verbundene Stichproben für nicht parametrische Tests (Wilcoxon-Test) angewendet. Im gesamten

Patientenkollektiv zeigte sich nach LCSD eine signifikante Reduktion der HRV im Wilcoxon-Test. In der Analyse konnte aufgezeigt werden, dass nach LCSD eine signifikante Reduktion des Magid-Index (p=0,033) und SDNN (p=0,002) sowie ein Anstieg des rMSSD (p=0,001) (Abbildung 16) sowie pNN>50% (p=0,003) (Abbildung 17) vorlag. Die aufgeschlüsselten Werte sind in der Tabelle 10 dargestellt.

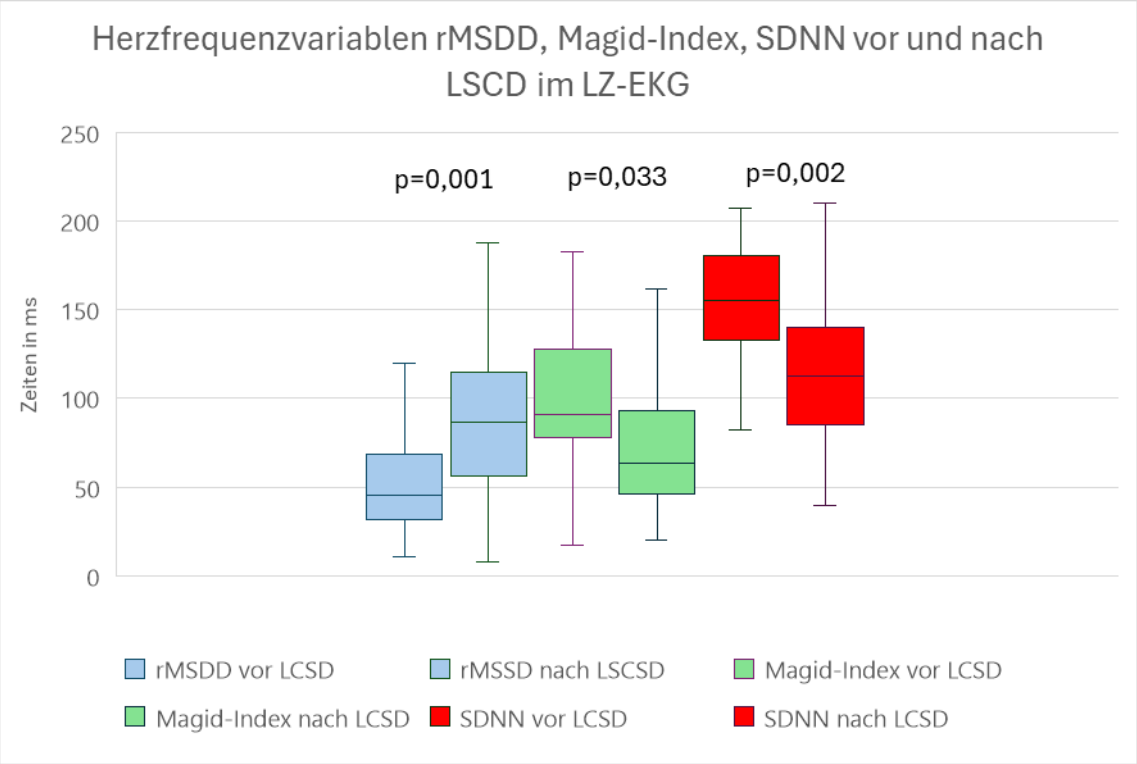

Abbildung 16: Herzfrequenzvariabilität (Magid-Index, rMSSD, SDNN) im LZ-EKG des gesamten Patientenkollektivs prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD (alle Werte in ms)

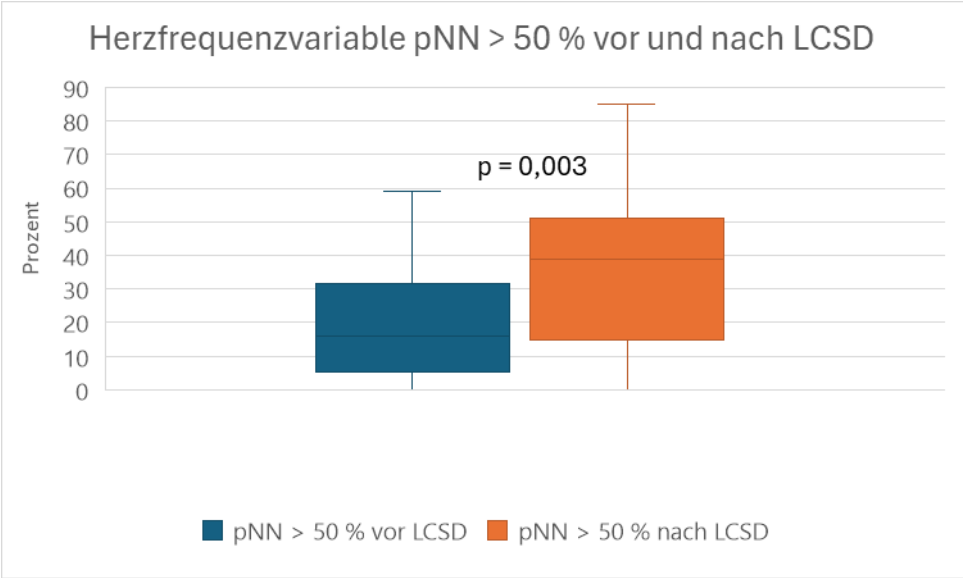

Abbildung 17: Herzfrequenzvariabilität (pNN>50%) im LZ-EKG des gesamten Patientenkollektiv prä- (n=27) und postoperativ (n=27) nach LCSD (alle Werte in %)

Tabelle 10: HRV im LZ-EKG des gesamten Patientenkollektiv vor (n=27) und nach (n=27) LCSD

	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Magid-Index vor LCSD	95,84 ms	± 46,69 ms	**0,033**
Magid-Index nach LCSD	70,60 ms	± 36,12 ms	
rMSSD vor LCSD	57,44 ms	± 42,76 ms	**0,001**
rMSSD nach LCSD	95,48 ms	± 56,60 ms	
SDNN vor LCSD	152,44 ms	± 61,33 ms	**0,002**
SDNN nach LCSD	113,92 ms	± 45,57 ms	
pNN50% vor LCSD	21,44 %	± 19,02 %	**0,003**
pNN50% nach LCSD	37,68 %	± 22,81 %	

3.5 Langzeit-Blutdruckmessung (LZ-RR)

Bei 12/27 (44 %) Patienten stand eine präoperative LZ-RR-Untersuchung und bei 8/27 (30 %) Patienten eine postoperative LZ-RR-Untersuchung zur Auswertung zur Verfügung. Es wurden die systolischen und die diastolischen Werte mit dem t-Test für verbundene Stichproben für nicht parametrische Tests (Wilcoxon-Test) im Vergleich vor und nach der LCSD analysiert. In der systolischen Blutdruckmessung zeigte sich ein signifikanter Anstieg der minimalen systolischen Werte (p=0,018) nach LCSD. Der mittlere systolische und der maximale systolische Blutdruck waren nicht signifikant verändert (Abbildung 18). Die aufgeschlüsselten Werte sind in der Tabelle 11 dargestellt.

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich im Wilcoxon-Test ein signifikanter Anstieg der minimalen Diastole (p=0,018), der mittleren Diastole (p=0,012) sowie der maximalen Diastole (p=0,012) nach LCSD in der 24-Stunden LZ-RR Messung (Abbildung 19). Die aufgeschlüsselte Werte sind in der Tabelle 12 dargestellt.

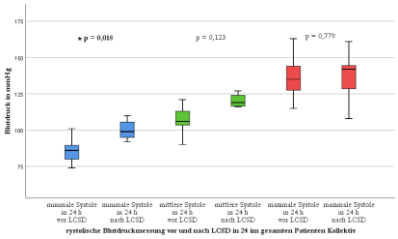

Abbildung 18: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des gesamten Patientenkollektivs prä- (n=12) und postoperativ (n=8) nach LCSD (alle Werte in mmHg)

Tabelle 11: Im LZ-RR erfasste systolische Blutdruckwerte des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Minimale Systole vor LCSD	74	101	86,38	± 7,77	**0,018**
Minimale Systole nach LCSD	85	116	86,13	± 36,19	
Mittlere Systole vor LCSD	90	121	104,69	± 9,30	0,123
Mittlerer Systole nach LCSD	90	121	113,75	± 14,27	
Maximale Systole vor LCSD	106	163	128,54	± 15,40	0,779
Maximale Systole nach LCSD	108	161	133,75	± 17,87	

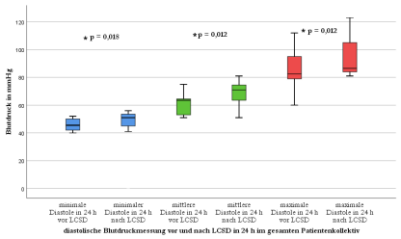

Abbildung 19: Im LZ-RR erfasste diastolische Blutdruckwerte des Patientenkollektivs prä- (n=12) und postoperativ (n=8) nach LCSD (alle Werte in mmHg)

Tabelle 12: Im LZ-RR erfasste diastolische Blutdruckwerte des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Minimale Diastole vor LCSD	40	53	46,5	± 6,5	**0,018**
Minimale Diastole nach LCSD	45	66	55,5	± 10,5	
Mittlere Diastole vor LCSD	51	75	63	± 12	**0,012**
Mittlerer Diastole nach LCSD	56	84	70	± 14	
Maximale Diastole vor LCSD	60	110	85	± 25	**0,012**
Maximale Diastole nach LCSD	80	123	101,5	± 21,5	

3.5.1 Langzeit-Blutdruckmessung (LZ-RR) im Tagesprofil

Im Tagesprofil von 8:00 bis 20:00 Uhr änderten sich der minimale, der mittlere sowie der maximale systolische Blutdruck nicht signifikant im Vergleich von vor zu nach LCSD. Die minimalen (p=0,091) und mittleren (p=0,176) Blutdruckwerte waren jedoch in der Tendenz nach LCSD höher im Vergleich zu vor LCSD. Die maximalen systolischen Blutdruckwerte waren vor und nach LCSD nahezu unverändert (p=1,0 Abbildung 20, Tabelle 13).

Im Tagesprofil zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren diastolischen Blutdrucks im Wilcoxon Test (p=0,034) im Vergleich von vor zu nach LCSD (Abbildung 21,

Tabelle 14). Die minimale sowie maximale Diastole zeigten einen leichten Anstieg des Blutdrucks nach LCSD. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

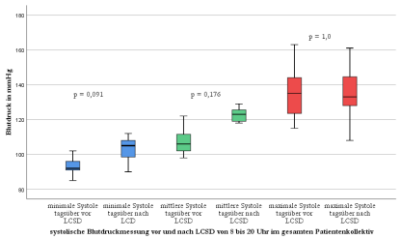

Abbildung 20: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr entsprechend dem Tagesprofil (alle Werte in mmHg)

Tabelle 13: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Minimale Systole vor LCSD	80	113	90,46	± 9,8	0,09
Minimale Systole nach LCSD	73	112	98,25	± 13,65	
Mittlere Systole vor LCSD	96	163	108,77	± 11,37	0,18
Mittlerer Systole nach LCSD	95	129	116,38	± 13,63	
Maximale Systole vor LCSD	108	163	128,08	± 15,45	1,0
Maximale Systole nach LCSD	108	161	132,50	± 17,56	

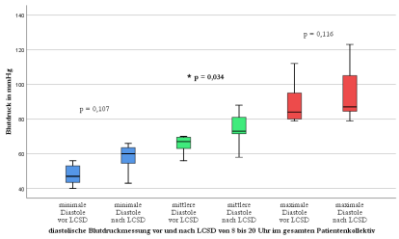

Abbildung 21: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektiv vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr

Tabelle 14: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektiv vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 8:00 – 20:00 Uhr

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Minimale Diastole vor LCSD	40	77	48,23	± 9,92	0,107
Minimale Diastole nach LCSD	43	66	56,0	± 9,17	
Mittlere Diastole vor LCSD	50	85	63,85	± 8,71	**0,034**
Mittlerer Diastole nach LCSD	59	92	75,77	± 16,23	
Maximale Diastole vor LCSD	60	112	85,92	± 12,46	0,116
Maximale Diastole nach LCSD	79	123	93,63	± 16,70	

3.5.2 Analyse der Langzeit-Blutdruckmessung (LZ-RR) im Nachtprofil

In der Analyse des Nachtprofils konnten 12/27 Patienten vor und 8/27 Patienten nach LCSD analysiert werden. Im Wilcoxon-Test konnte ein signifikanter Anstieg des minimalen systolischen Blutdruckes (p=0,018) und des mittleren systolischen Blutdruckes (p=0,028) erfasst werden. Die maximale Systole zeigte keine signifikanten Veränderungen (Abbildung 22,Tabelle 15). Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren diastolischen Blutdrucks im Nachtprofil (p=0,027). Die minimale sowie maximale Diastolen zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen nach LCSD. Die Werte waren nach LCSD in der Tendenz höher als vor der LCSD (Abbildung 23,Tabelle 16).

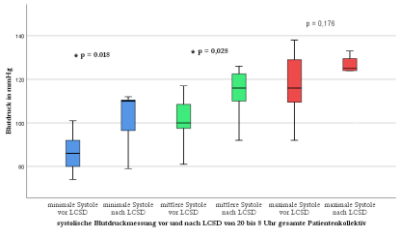

Abbildung 22: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr

Tabelle 15: Im LZ-RR erfasster systolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Minimale Systole vor LCSD	74	101	87,33	± 7,94	**0,018**
Minimale Systole nach LCSD	79	112	91,38	± 17,93	
Mittlere Systole vor LCSD	82	115	100,62	± 10,00	**0,028**
Mittlerer Systole nach LCSD	93	126	110,52	± 15,48	
Maximale Systole vor LCSD	92	138	115,08	± 13,55	0,176
Maximale Systole nach LCSD	98	142	119,38	± 14,39	

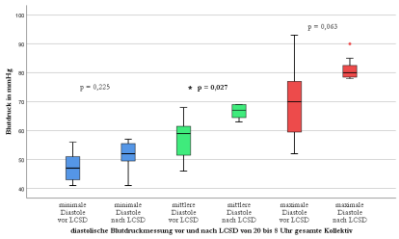

Abbildung 23: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr

Tabelle 16: Im LZ-RR erfasster diastolischer Blutdruck des Patientenkollektivs vor (n=12) und nach (n=8) LCSD im Messzeitraum von 20:00 – 8:00 Uhr

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Minimale Diastole vor LCSD	41	56	46,57	± 4,81	0,225
Minimale Diastole nach LCSD	46	58	45,00	± 18,90	
Mittlere Diastole vor LCSD	46	58	55,38	± 6,60	**0,027**
Mittlerer Diastole nach LCSD	46	69	62,63	± 8,80	
Maximale Diastole vor LCSD	52	93	66,23	± 11,56	0,063
Maximale Diastole nach LCSD	53	90	77,37	± 10,95	

3.5.3 Analyse der einzelnen Blutdruckmessungen

Zur Bestätigung der erhobenen Blutdruckwerte und deren Signifikanz in der LZ-RR-Messung erfolgte die Erhebung einzelner Blutdruckwerte aus den stationären Verlaufskurven. Alle 27 Patienten konnten vor und nach LCSD miteinander im Wilcoxon-Test analysiert werden. Die präoperative Messung erfolgte am Tag vor der Operation und die zweite Messung am Tag vor der stationären Entlassung. Es zeigten sich im Wilcoxon-Test auch hier ein signifikanter Anstieg der Diastole (p=0,005), des MAD (p=0,011) und der Systole (p=0,032) im Vergleich von vor zu nach LCSD (Abbildung 24,Tabelle 17).

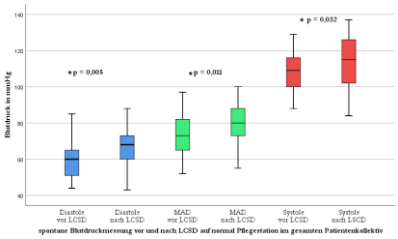

Abbildung 24: Spontane Blutdruckmessung des gesamten Patientenkollektiv vor (n=27) und nach (n=27) LCSD (alle Werte in mmHg)

Tabelle 17: Spontane Blutdruckmessung des gesamten Patientenkollektiv vor (n=27) und nach (n=27) LCSD

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Diastole vor LCSD	42	77	57,65	± 8,90	**0,005**
Diastole nach LCSD	43	82	64,74	± 9,86	
MAD vor LCSD	52	87	71,70	± 9,78	**0,011**
MAD nach LCSD	55	100	78,52	± 11,66	
Systole vor LCSD	84	123	106,74	± 10,08	**0,032**
Systole nach LCSD	88	137	111,56	± 14,23	

3.5.4 Analyse der einzelnen Blutdruckmessungen bei LQTS-Patienten

Um einen genaueren Überblick zu bekommen, wurden die LQTS- und CPVT-Patienten gesondert voneinander analysiert. Bei den LQTS-Patienten konnten die Werte der spontanen Blutdruckmessung bei allen 16 Patienten prä- und postoperativ verglichen werden. In der Analyse mittels Wilcoxon-Test zeigten sich keine signifikante Veränderungen des Blutdrucks (Diastole p=0,173, MAD p=0,348, Systole p=0,900, Abbildung 25,Tabelle 18).

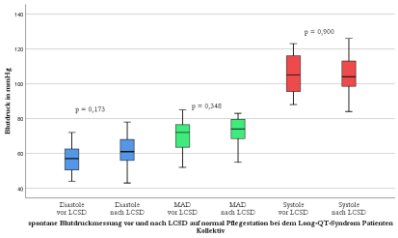

Abbildung 25: Spontane Blutdruckmessungen der LQTS-Patienten vor und nach (n=16) LCSD (Diastole, MAD sowie Systole)

Tabelle 18: Spontane Blutdruckmessungen der LQTS-Patientenkollektivs vor und nach (n=16) nach LCSD (Diastole, MAD sowie Systole)

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Diastole vor LCSD	42	72	55,73	± 8,88	0,173
Diastole nach LCSD	49	78	63,33	± 8,00	
MAD vor LCSD	52	85	69,60	± 9,56	0,348
MAD nach LCSD	55	88	70,87	± 9,48	
Systole vor LCSD	88	123	105,47	± 11,77	0,900
Systole nach LCSD	84	126	107	± 10,99	

3.5.5 Analyse einzelner Blutdruckmessungen bei den CPVT-Patienten

Bei allen 11 Patientenmit CPVT standen prä- sowie postoperative Blutdruckmessungen zur Verfügung. In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon-Test zeigten die CPVT-Patienten einen signifikanten Anstieg der diastolischen, mittleren und maximalen Blutdruckwerte nach LCSD (Diastole: p=0,005, MAD: p=0,016 und Systole: p=0,010 nach LCSD Abbildung 26, Tabelle 19).

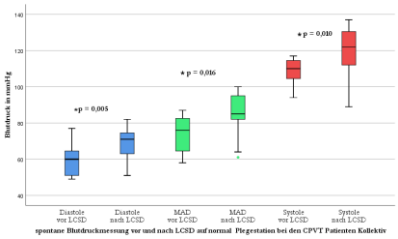

Abbildung 26: Spontane Blutdruckmessungen des CPVT-Patientenkollektivs prä- und postoperativ (n=11) nach LCSD

Tabelle 19: Spontane Blutdruckmessungen des CPVT-Patientenkollektiv prä- und postoperativ (n=11) nach LCSD

	Minimal in mmHg	Maximal in mmHg	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	Signifikanz
Diastole vor LCSD	49	72	59,91	± 8,78	**0,005**
Diastole nach LCSD	51	87	66,73	± 9,60	
MAD vor LCSD	58	87	74,32	± 10,50	**0,016**
MAD nach LCSD	66	105	83,09	± 12,75	
Systole vor LCSD	94	117	108,64	± 7,97	**0,010**
Systole nach LCSD	89	137	118,95	± 14,96	

3.6 Auswertung der Fragebögen

Nach einem medianen Nachbearbeitungszeitraum von 7,8 Jahren konnten Daten von 21/27 (89 %) Patienten ausgewertet werden. Sechs Patienten konnten nicht kontaktiert werden bzw. haben den Fragebogen nicht zurückgeschickt. Insgesamt bestand bei 16/21 Patienten körperliche Symptome in unterscheidlicher Auspägung und Verteilung. 5 Patienten berichten keine Symptome nach LSCD zu haben.

3.6.1 Anhidrosis und Hyperhidrosis

Von den 21 Patienten berichteten 7 (33%) von einer Anhidrosis, welche sich bei 4/7 Patienten erst im Median von 3 Jahren nach LCSD entwickelte. Hier waren vor allem die linke Hand und die Finger betroffen. Von einer kompensatorischen Hyperhidrosis berichteten 16/21 Patienten, wobei bei 12/16 Patienten dieses Phänomen erst nach einigen Jahren aufgetreten ist. Dies betraf vor allem die rechte Seite der oberen Extremität. 5/21 Patienten hatten diese Beschwerden vor allem an den Händen, 7/21 an den Fingern und 8/21 Patienten an den Armen, wobei es hier zu Überlappungen kam. Bei 4/21 Patienten trat dies vor allem bei körperlicher Anstrengung auf. 6/21 Patienten berichteten von einer Beteiligung der Beine (Abbildung 27).

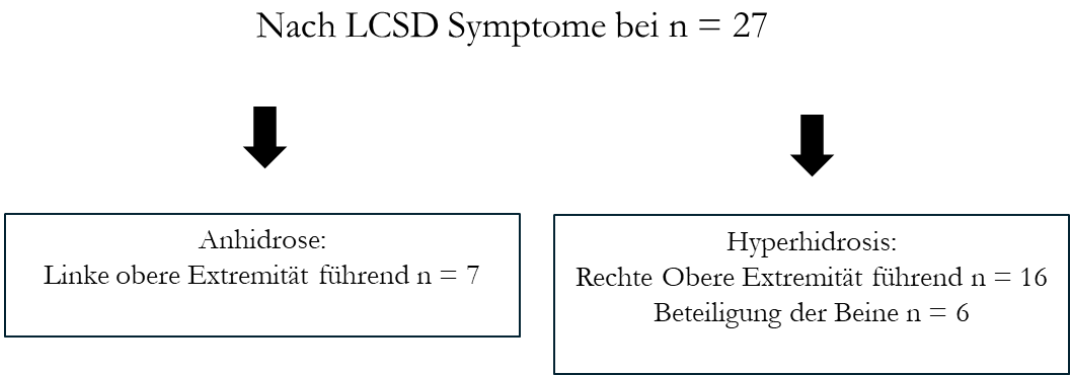

Abbildung 27: Anhidrosis und kompensatorische Hyperhidrosis Verteilung nach LCSD

3.6.2 Harlequin-Syndrom

Bei 5/21 Patienten war nach LCSD ein Harlequin-Syndrom aufgetreten. Lediglich ein Patient berichtete über eine Verschlechterung der Symptomatik im Nachbeobachtungszeitraum. Dieses Phänomen betraf vor allem die nicht-operierte Seite mit dezenter Beteiligung der Extremitäten. 8/21 Patienten berichteten über eine Zunahme bei körperlicher Anstrengung bzw. das Auftreten der Symptomatik ausschließlich bei Belastung (Abbildung 28).

3.6.3 Schmerzen

Direkt postoperativ nach LCSD berichteten 10/21 Patienten von schmerzhaften Hautarealen, welche im Nachbeobachtungszeitraum noch bei sechs Patienten in

abgemilderter Form vorhanden waren und bei den übrigen vier Patienten verschwanden. Dies betraf vor allem den Arm und die Hände auf der operierten Seite, wobei körperliche Betätigung zu keiner Veränderung führte (Abbildung 28).

3.6.4 Parästhesien

Im Vergleich prä- und postoperativ nach LCSD berichteten 16/21 Patienten über Parästhesien, welche sich im Verlauf besserten oder verschwanden. Lediglich ein Patient berichtete von einer Zunahme. 8/16 Patienten berichten über eine Zunahme der Seitendifferenz und 5/16 Patienten über eine Verstärkung der Parästhesien bei körperlicher Anstrengung (Abbildung 28).

3.6.5 Taubheitsgefühl

Ein Taubheitsgefühl direkt nach LCSD lag bei 9/21 Patienten vor und betraf vor allem den linken Arm. Zusätzlich berichtete ein Patient über eine Beteiligung der Beine. Bei 6/9 Patienten verringerte sich die Symptomatik bzw. verschwand diese, ein Patient berichtete von einer Zunahme und bei einem Patienten ist diese Problematik erst im Lauf der Jahre aufgetreten. Eine Zunahme des Taubheitsgefühl und des Seitenunterschieds bei körperlicher Anstrengung wurde von 3/9 Patienten angegeben (Abbildung 28).

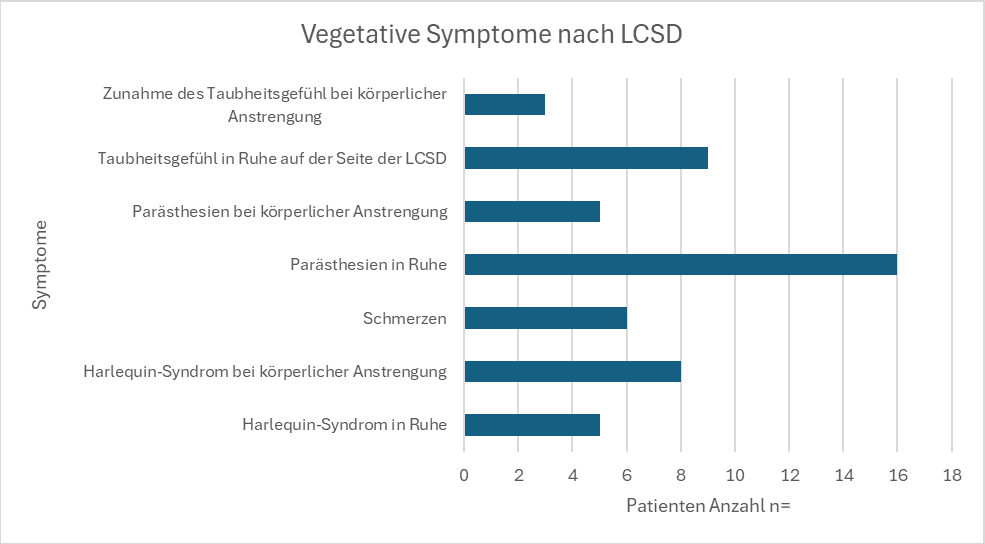

Abbildung 28: Vegetative Symptome nach LCSD (Teil 1)

3.6.6 Temperaturempfindungs-/Temperaturregulationsstörung

16/21 Patienten äußerten Temperaturempfindungsstörungen. Bei 3/16 Patienten traten diese erst im Verlauf auf und bei den restlichen bereits früh postoperativ. Das Verteilungsmuster war sehr unterschiedlich. Bei 7/16 Patienten war vor allem die rechte Körperhälfte betroffen und bei 9/16 Patienten die linke. 12/16 Patienten klagten über eine

Beteiligung der Finger, 15/16 Patienten über eine Beteiligung der Hände sowie 10/16 Patienten über eine zusätzliche Beteiligung der Arme. Bei zusätzlicher körperlicher Betätigung verschlechterte sich dieses Phänomen bei 5/16 Patienten. Einige Patienten (9/16) bemerkten an warmen Tagen und 13/16 Patienten an kalten Tagen eine Zunahme der Symptomatik. 4/16 Patienten wurden von anderen Personen darauf aufmerksam gemacht, dass sie unterschiedlich warme Extremitäten hatten (Abbildung 29).

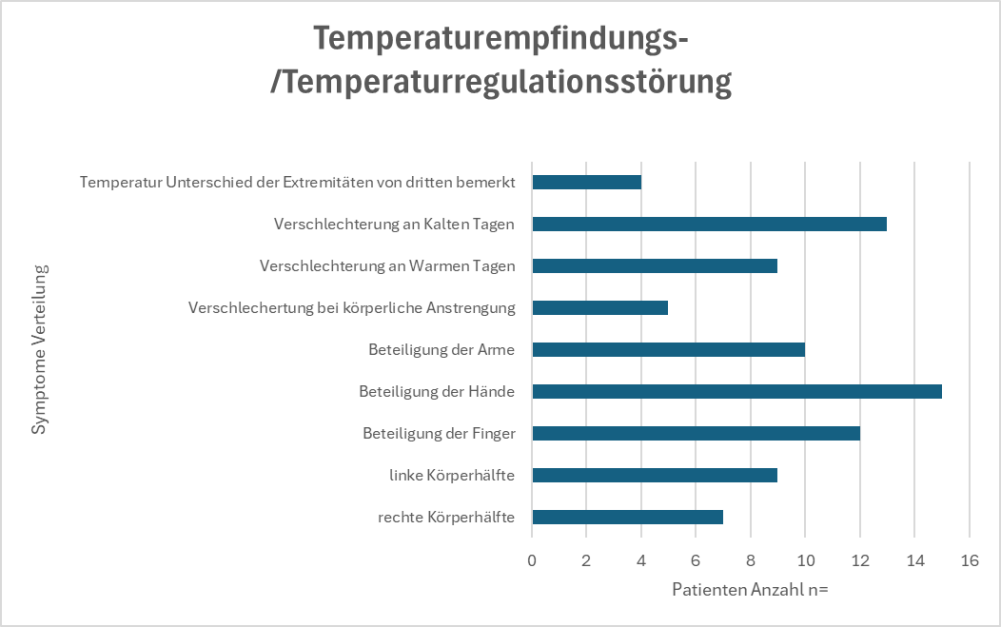

Abbildung 29: Vegetative Symptome nach LCSD (Teil 2)

3.6.7 Horner-Syndrom

Bei 15/21 Patienten bestand direkt nach LCSD ein linksseitiges Horner-Syndrom, welches bei 10 der 15 Patienten in abgemilderter Form persistierte. Eine Zunahme der Miosis und der damit verbunden Seitendifferenz gaben 3/15 Patienten bei Helligkeit und 3/15 Patienten bei Dunkelheit an. Des Weiteren berichteten 3/15 Patienten von einer erhöhten Lichtempfindlichkeit des linken Auges. 3/15 Patienten empfanden ihr Blickfeld durch die Ptosis eingeschränkt (Abbildung 30).

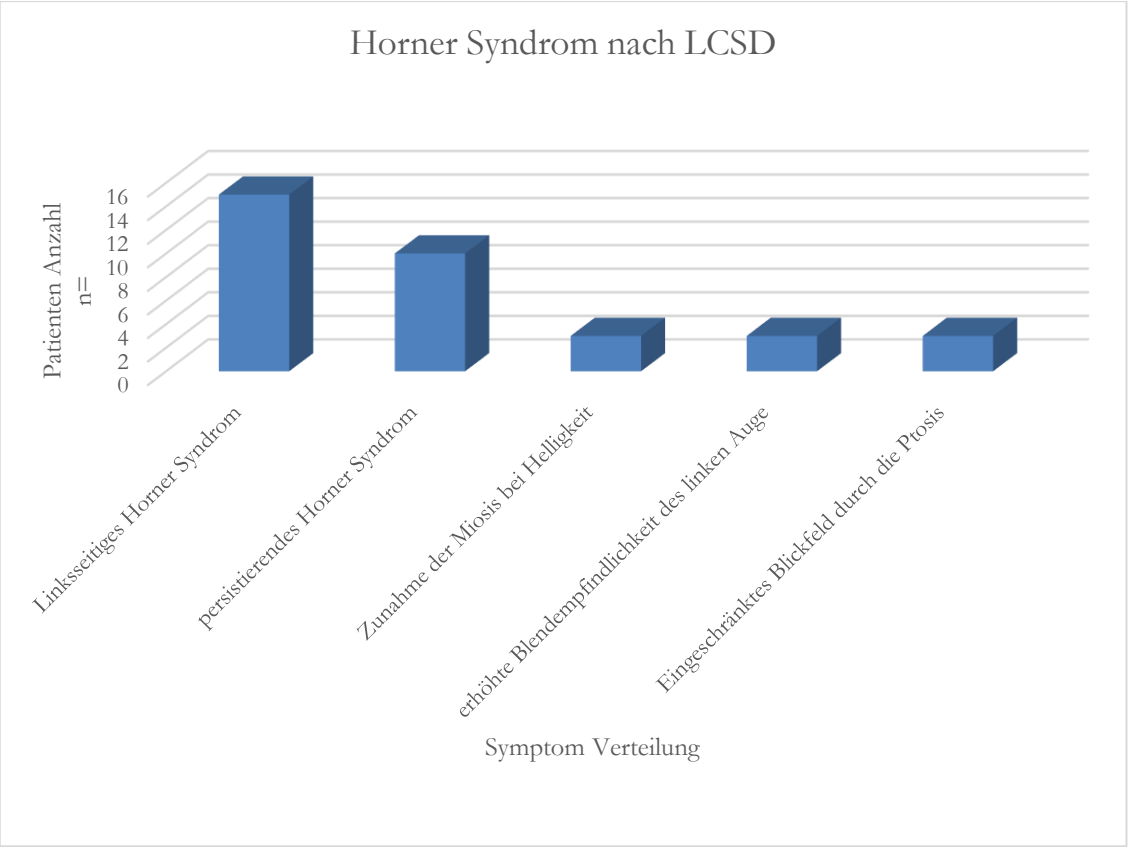

Abbildung 30: Horner-Syndrom nach LCSD

3.6.8 Psychosoziale Aspekte

Des Weiteren wurde im Fragbogen die subjektiven Empfindungen berücksichtigt. Insgesamt verteilten sich die folgende Aufschlüsselung auf 11/ 21 Patienten in unterschiedlichen Ausmaßen. Hier äußerten 3/21 Patienten, dass sie direkt postoperativ an einer Erhöhung der Schreckempfindlichkeit litten und dass dieses Phänomen in abgemilderter Form weiterhin persistierte. Ein erhöhtes Gefühl von Angst gaben 3/21 Patienten postoperativ an, im Nachbeobachtungszeitraum stieg die Zahl einige Jahre Später um weitere 3 Patienten sodass im gesamten 6/21 Patienten betroffen sind. Ein Gefühl der Sicherheit wurde früh nach der Operation von 8/21 Patienten sowie im Nachbeobachtungszeitraum von 11/21 Patienten geäußert.

10/21 Patienten berichteten, dass sie die Begleiterscheinungen /Komplikationen als störend empfanden, 11 der 21 Patienten empfanden diese als Stigmata und damit als unangenehm in Gesellschaft.

Trotz der Begleiterscheinungen gaben 14/21 Patienten an, daß sie sich erneut diesem operativen Verfahren unterziehen würden (Abbildung 31).

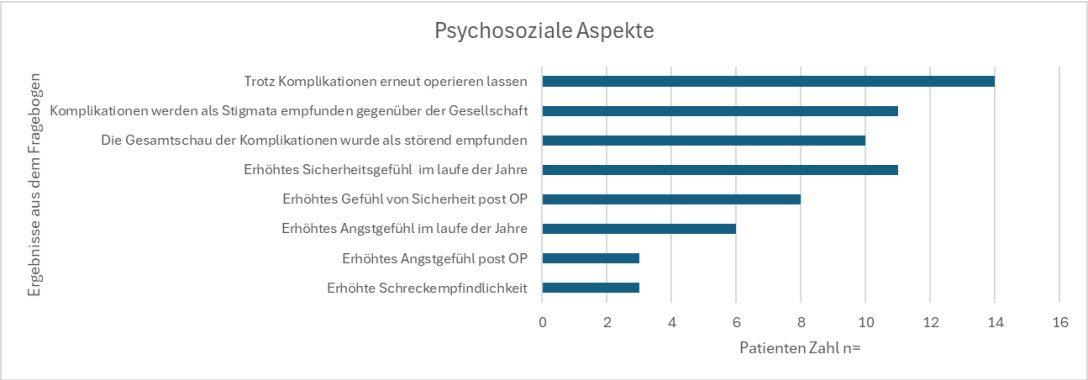

Abbildung 31: Psychosoziale Komplikationen nach LCSD

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Einleitung/Effektivität der LCSD

Die LCSD ist eine anerkannte Methode zur Behandlung von therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien bei Patienten mit Long-QT-Syndrom und CPVT (Schwartz et al. 1991; Collura et al. 2009b; Hofferberth et al. 2014; Vaseghi et al. 2014; Cardona-Guarache et al. 2017; Garvey et al. 2018). In dieser Promotionsarbeit wurden die Effizienz sowie die vegetativen Veränderungen, Komplikationen und Lebensbeeinträchtigungen nach einer LCSD untersucht. In einem Zeitraum von 16 Jahren konnten die Daten von 27 Patienten erfasst werden, welche eine LCSD erhalten haben. Die untersuchte Fallzahl entsprach den vorliegenden Berichten aus anderen Zentren wie in der Arbeit von Hofferberth et al. 2014 mit 24 Patienten sowie Vaseghi et al. 2014 mit 14 Patienten bei unilateraler LCSD und 27 Patienten mit bilateraler LCSD. Große Zentren wie die Mayo Klinik in Rochester/Minnesota erreichten entsprechende Patientenzahlen in einem kürzeren Zeitraum wie in der Arbeit von Collura et al. 2009 mit 20 Patienten in 3 Jahren.

Es konnte in der vorliegenden Untersuchung eine mittelgroße Patientenzahl über einen vergleichbaren Zeitraum untersucht werden. Daraus resultierend gewinnen die Daten eine hohe Vergleichbarkeit. Auch die Verteilung von LQTS-Patienten zu den CPVT-Patienten zeigte eine Analogie.

In dieser Arbeit lag ein Nachbeobachtungszeitraum im Median von 7,8 Jahren nach LSCD vor. Vergleichbare Arbeiten zeigten unterschiedlich lange Nachbeobachtungzeiten. So wurde in der Arbeit von Hofferberth et al. 2014 ein Median von 2 Jahren und 2 Monaten beschrieben, andere Arbeiten hatten einen längeren Nachbeobachtungszeitraum wie bei Dusi Ferrari et al. 2019 mit 12,9 Jahren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten eine hohe Effizienz der LSCD. Bei 24/27 Patienten war es nach der LCSD zu einer signifikanten Reduktion der kardialen Ereignisse gekommen. Lediglich 3 Patienten zeigten nach LSCD persistierende Symptome, wobei hier allerdings eine unzureichende Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme vorlag. Dies steht im Einklang mit vorherigen Veröffentlichungen (Schwartz et al. 1991; Collura et al. 2009b; Hofferberth et al. 2014; Vaseghi et al. 2014; Cardona-Guarache et al. 2017; Garvey et al. 2018). Die Daten bestätigen, dass es durch die LCSD zu einer antifibrillatorischen Wirkung kommt, unabhängig von der Grunderkrankung LQTS oder CPVT.

Schwerwiegende peri- und postoperative Komplikationen nach LCSD lagen nicht vor. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Arbeiten wie bei Schwartz et al. 1991; Collura et al.

2009b; Hofferberth et al. 2014; Vaseghi et al. 2014; Cardona-Guarache et al. 2017; Garvey et al. 2018. Vereinzelt wurden hier allerdings auch gravierende Ereignisse wie ein VT-Sturm, ein Pneumothorax oder ein Herzkreislaufstillstand beschrieben.

Eine häufige Komplikation nach der LCSD ist das Horner-Syndrom. In unserer Studienpopulation zeigte sich ein transientes Horner-Syndrom bei 5 Patienten sowie ein persistierendes Horner-Syndrom bei 10 von 21 (48%) Patienten. In vergleichbaren Arbeiten wurde bei Hofferberth et al. 2014 und Collura et al. 2009b kein Patient mit einem persistierenden aber vereinzelt mit einem transienten Horner-Syndrom berichtet. Andere Arbeiten wiederum gaben vergleichbar hohe Zahlen an wie Bos et al. 2013 und Waddell-Smith et al. 2015.

In der Untersuchungsgruppe war der Zugang in minimal-invasiver Technik mittels VATS erfolgt. Dies erleichtert die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten. Es ist noch nicht hinreichend geklärt, inwieweit ein Horner-Syndrom verhindert werden kann, ohne die antifibrillatorische Wirkung der LCSD zu beeinträchtigen. Nach einer unzureichenden Resektion kann es erneut zu Durchbrüchen der ventrikulären Tachyarrhythmien kommen (Bos et al. 2013). Eine Alternative wäre hier eine Roboter-assistierte LCSD. Hierzu fehlen allerdings zum aktuellen Zeitpunkt Studiendaten und klinisch vergleichbare Ergebnisse.

4.2 EKG-Auswertung

Zur Beurteilung und Widerspiegelung der sympathischen und parasympathischen Aktivität erfolgten die Auswertungen des 12-Kanal Ruhe-EKG und des 24 h-EKG sowie die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität vor und nach LCSD.

Es zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv nach LCSD eine Verkürzung der QT-Zeit (p=0,003) ohne eine signifikante Beeinflussung der frequenzkorrigierten QTc-Zeit (p=0,09). Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in den Arbeiten von Ouriel and Moss 1995; Schwartz et al. 2004 und Li et al. 2018 beschrieben. Ein postoperativ vorübergehender Anstieg der QTc-Zeiten wie in der Arbeit von Desimone et al. 2015 konnte nicht bestätigt werden. Wie auch bei Schwartz et al. 2004 handelte es sich hier um ein vergleichbares Patientenkollektiv. Dort wurde von einer durchschnittlichen Verkürzung der QTc-Zeit von 30 ms ± 8,1 berichtet. Dies ist mit den Ergebnissen dieser Arbeit mit einer Abnahme 22,5 ms ± 11,7 bei den Patienten mit LQTS vergleichbar. Bei den CPVT-Patienten zeigten sich dagegen keine Veränderungen.

Aus dem 24 h-EKG wurde automatisiert die HRV berechnet. In dieser Arbeit wurde diese genutzt, um die vegetativen Veränderungen des Nervensystems durch die LSCD zu untersuchen. Es zeigte sich, dass es durch die LCSD zu einer Abnahme des Magid-Index von 90,5 ms auf 63,5 ms gekommen war (p=0,033) sowie zu einem Abfall der SDNN von 155 ms auf 112,2 ms (p=0,002). Diese Parameter spiegeln die Kurzzeitvariabilität sowie die Langzeitvariabilität der HRV wider. In der weiteren Analyse der Daten fand sich zudem

auch eine signifikante Anstieg des rMSSD (p=0,001) und des pNN>50 % (p=0,003), was auf eine verbesserte parasympathische Regulationsfähigkeit hinweist. Die Werte verhielten sich im normalen Bereich.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus vorangegangen Arbeiten wie von Schneider et al. 2013; Shim et al. 2014; Schneider et al. 2016.

Noch ist nicht geklärt, wie ausgeprägt die Langzeitfolgen nach Eingriffen in das vegetative Nervensystem für die Patienten sein werden. In den Arbeiten von Hohnloser et al. 1994; Vaseghi and Shivkumar 2008 wurde beschrieben, dass nach einem Herzinfarkt die HRV so absinkt, dass es zu einem erhöhten Arrhythmierisiko kommt. Hier stellt sich die Frage, welche Auswirkung die LCSD im hohen Alter hat, wenn noch weitere altersspezifische kardiale Erkrankungen hinzukommen und ob dieses Patientenklientel weiterhin vor Arrhythmien im Vergleich den Patienten ohne LCSD geschützt ist.

4.3 RR-Auswertung

Bei 12/27 Patienten konnte präoperativ und bei 8/27 Patienten postoperativ eine LZ-RR-Untersuchung abgeleitet werden. In der vorliegenden Studie kam es durch die LCSD in der 24-h-Messung zu einem signifikanten Anstieg des minimalen systolischen Blutdrucks (p=0,018), der minimalen Diastole (p=0,018), der mittleren Diastole (p=0,012) und der maximalen Diastole (p=0,012). Weiterhin war zu erkennen, dass der mittlere diastolische Blutdruck tagsüber zwischen 8 bis 20 Uhr angestiegen war (p=0,034). Der größte Effekt des Blutdruckanstieges zeigte sich nachts in dem Zeitraum von 20:00 bis 8:00 Uhr. Hier stiegen die minimale Systole (p=0,018) und die mittlere Systole (p=0,028) signifikant an. Beim mittleren diastolischen Blutdruck konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg verzeichnet werden (p=0,027).

Hier könnte es sich um einen kurzfristigen Effekt durch postoperative Schmerzen handeln. Dieses Phänomen sollte man nicht aus den Augen verlieren, da hier gegebenenfalls auch die Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms eine Rolle spielen kann. Dies wurde in der Arbeit von Rabbitts et al. 2017 beschrieben. Sofern diese Hypothese zutrifft, könnte man diesen Effekt als langfristige Komplikation bei viel mehr Patienten vorfinden wie bereits von Waddell-Smith et al. 2015 beschrieben.

Im gesamten Patientenkollektiv lag ein Anstieg des Blutdrucks bei einzelnen RR-Messungen nach LCSD bezüglich Diastole (p=0,005), MAD (p=0,011) und Systole (p=0,032) vor. Im Gegensatz zu den LZ-RR-Daten konnten hier die beiden Patientengruppen getrennt untersucht werden. Bei den CPVT-Patienten war dieser Effekt bei der Diastole (p=0,005), dem MAD (p=0,016) und der Systole (p=0,010) signifikant. Hier könnte es sich schon wie bei den LZ-RR Werten als Ursache um postoperative Schmerzen handeln. Unklar bleibt weiterhin, warum dieses Phänomen vor allem bei den CPVT-Patienten auftrat.

4.4 Vegetative Begleiterscheinungen nach LCSD und das sympathische und parasympathische Gleichgewicht

Wenige Arbeiten beschäftigen sich bislang neben der Wirksamkeit der LCSD mit den Begleiterscheinungen bezüglich der Veränderungen des sympathischen und parasympathischen Gleichgewichtes, wie in der Arbeit von Waddell-Smith et al. 2015 und Heuberger et al. 2000 aufgezeigt. In dieser Promotionsarbeit wurde dieses genauer untersucht. 7 Patienten (33 %) zeigten eine Anhidrosis auf der Seite der LCSD sowie 16 Patienten (76 %) eine Hyperhidrosis auf der Gegenseite. Bei dem Großteil der Patienten entwickelte sich dieses Phänomen erst nach einigen Jahren und bei den meisten zeigte sich dies erst bei körperlicher Anstrengung. Vergleicht man diese Befunde mit der Arbeit von Waddell-Smith et al. 2015, zeigt sich in dieser Arbeit ein erhöhter Anteil dieser Befunde. Hier gilt es aber zu beachten, dass diese Arbeit einen längeren Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zu der Arbeit von Waddell-Smith et al. 2015 und Heuberger et al. 2000 aufweist.

Neben der Anhidrosis und Hyperhidrosis lagen weitere Nebenwirkungen vor: ein Harlequin-Syndrom bei 23%, rezedivierende Schmerzen bei 28%, Parästhesien bei 76%, Taubheitsgefühl bei 42% sowie Temperaturempfindungsstörungen bzw. Temperaturegulationsstörungen bei 76 % der Patienten.

Des weiteren konnten in der vorliegenden Arbeit subjektiven Empfindungen wie erhöhte Schreckemfpindlichkeit bei 14%, ein erhöhtes Angstgefühl bei 28% und psychisch belastende Stigmata bei 52% der untersuchten Patienten beschrieben werden. Diese Ergebnisse zeigen eine etwas erhöhte Häufigkeit im Gegensatz zu der Arbeit von Waddell-Smith et al. 2015. Allerdings ist es wie in der Arbeit von Waddell-Smith et al. 2015 und Heuberger et al. 2000 nicht geklärt, ob diese psychische Komponenten zusätzlich durch eine längere Krankengeschichte getriggert waren. Zudem könnte es sich auch um vermehrte Angstzustände durch die Erkrankung an sich handeln. Schließlich wird auch eine Assoziation von psychischen Störungen bei diesem genetischen Erkrankungsspektrum wie in der Arbeit von Wesołowska et al. 2017 diskutiert.

4.5 Limitation der Arbeit

Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie und der eingeschränkten Patientenzahl bestehen gewisse Limitation zur allgemeinen Aussagekraft. Die Daten zum 24-h-RR sowie zum Langzeit-EKG inclusive HRV waren nicht vollständig verfügbar. Bei der Beantwortung des Fragebogens wurden teilweise in sich widersprüchliche Antworten gegeben, welche somit nicht auswertbar waren.

4.6 Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die LCSD einen großen Einfluss auf das vegetative Nervensystem hat und effektiv lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien bei gleichzeitiger Fortführung der Medikamenteneinnahme Bei LQT- und CPVT-Patienten verhindern kann. In zukünftigen Arbeiten könnte in prospektiven Studien die LCSD-Wirkung auf weitere Parameter wie Atemmuster und Atemfrequenz ausgeweitet werden. Darüber hinaus benötigt es ein größeres Patientenkollektiv von Long-QT-Syndrom- Patienten und CPVT-Patienten, damit man ein besseres Verständnis zum sympatho-vagalen Gleichgewicht vor und nach LCSD bekommt. Hierfür wären auch Langzeitverläufe sinnvoll, um die untersuchten Parameter richtig interpretieren zu können. Zudem könnte die Wirkung der LCSD auf die Herzfrequenz unter körperlicher Belastung genauer analysiert und verglichen werden. Zudem sollten die Folgen der LCSD, speziell die psychischen Aspekte, detaillierter untersucht werden, da es Hinweise gibt, dass die Patienten nach LCSD vermehrt unter Depressionen oder einer Dysthymie leiden. Dieser Zusammenhang ist noch nicht detailliert untersucht worden.

4.7 Schlussfolgerung

Die LCSD führte bei jungen Patienten mit therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien bei LQTS sowie CPVT zu einer signifikanten Reduktion der Arrhythmielast. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die LCSD einen signifikanten Einfluss auf das sympatho-vagale Gleichgewicht hatte. Folgeerscheinungen wie das Harlequin-Syndrom, Temperaturregulationsstörungen, rezidivierende Schmerzen, Parästhesie und Taubheitsgefühl konnte in dieser Arbeit genauer aufgezeigt werden. Diese Ergebnisse ermöglichen eine bessere Beratung der Patienten vor einer geplanten LCSD.

5 Zusammenfassung

Die Effektivität der LCSD bezüglich der Kontrolle von therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien und der Reduktion des Risikos des plötzlichen Herztodes bei LQTS und CPVT wurde bereits in mehreren Studien gezeigt. Da diese Intervention in das sympatho-vagale Gleichgewicht eingreift, sind vegetative Effekte zu erwarten.

Ziel dieser Arbeit war es, in einer retrospektiven Analyse anhand von Daten aus der Patientenakte und einem Fragebogen die Effektivität der LCSD zur Reduktion für kardiale Ereignisse aufzuzeigen. Zudem sollten die Veränderungen des sympathischen und parasympathischen Gleichgewicht nach LCSD untersucht werden. Zusätzlich sollten die Veränderungen im EKG und Langzeit-EKG, der HRV sowie des Blutdrucks nach der LCSD analysiert werden. Weiterhin sollten potentielle Komplikationen nach der LCSD erfaßt werden.

Es konnten die Daten von 27 Patienten analysiert werden, die in dem Zeitraum von Mai 2003 bis April 2019 in der UMG eine LCSD bei LQTS und CPVT erhalten hatten. Es wurden die biometrischen Daten, EKGs, Langzeit-EKG und Blutdruckmessungen analysiert. Um die Langzeitfolgen der LCSD zu erfassen, wurden die Patienten gebeten, beim Hausarzt oder in der UMG ein erneutes LZ-EKG, LZ-RR, eine spontane Blutdruckmessung und ein 12-Kanal-EKG anfertigen zu lassen sowie einen Fragebogen zu beantworten. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Wilcoxon Test mittels eines nicht parametrischen Tests von 2 verbundenen Stichproben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0{,}05$ angenommen.

Von den 27 Patienten waren zwölf (44,4 %) männlich und fünfzehn (55,6 %) weiblich. Elf Patienten hatte eine CPVT und 16 Patienten ein Long-QT-Syndrom. Zum Zeitpunkt der LCSD betrug das mediane Alter 14,5 (± 11 SD) Jahre, das mediane Gewicht lag bei 46 kg. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass es bei 24/27 Patienten nach LCSD zu einer signifikanten Reduktion der kardialen Ereignisse gekommen ist. Lediglich 3 Patienten zeigten nach LSCD persistierende Symptome, wobei hier eine unzureichende Compliance vorlag. Schwerwiegende peri- und postoperative Komplikationen nach LCSD lagen nicht vor. Eine häufige Komplikation war das Horner-Syndrom. Ein transientes Horner-Syndrom lag postoperativ bei 5 Patienten vor, ein persistierendes Horner-Syndrom bei 10 von 21 (48%) Patienten.

Nach LCSD zeigte sich im 12-Kanal-EKG im gesamten Kollektiv eine signifikante Reduktion QT-Zeit ($p=0{,}003$) ohne signifikante Beeinflussung der korrigierten QTc-Zeit ($p=0{,}09$). Bei den LQT-Patienten zeigte sich eine Reduktion der QTc-Zeit um 22,5 ± 11,7 ms. Bei den CPVT-Patienten lag keine Veränderung vor.

Die Herzfrequenzvariabilität im 24-h-EKG zeigte eine Reduktion des Magid-Index von 90,5 ms auf 63,5 ms (p=0,033), einen Abfall der SDNN von 155 ms auf 112,2 ms (p=0,002) und eine Zunahme der rMSSD (p=0,001) und pNN>50 % (p=0,003).

In der Langzeit-Blutdruckmessung im gesamten Patientenkollektiv konnte ein signifikanter Anstieg des minimalen systolischen Blutdrucks (p=0,018), der minimalen Diastole (p=0,018), der mittleren Diastole (p=0,012) und der maximalen Diastole (p=0,012) festgestellt werden.

Der Patientenfragebogen legte den Fokus auf die vegetativen Begleiterscheinungen nach LCSD. Bei 7 Patienten (33%) kam es zu einer Anhidrosis auf der Seite der LCSD, 16 Patienten (76%) eine Hyperhidrosis auf der Gegenseite. Des weiteren zeigte sich ein Harlequin-Syndrom bei 23%, rezedivierende Schmerzen bei 28%, Parästhesien bei 76%, ein Taubheitsgefühl bei 42% sowie Temperaturempfindungsstörungen bzw. Temperaturegulationsstörungen bei 76 % der Patienten. Psychische Aspekte wie eine gesteigerte Schreckempfindlichkeit lagen bei 14% und ein erhöhtes Angstgefühl bei 28% der Patienten vor.

Abschließend lässt sich sagen, dass die LCSD bei jungen Patienten mit therapierefraktären ventrikulären Tachyarrhythmien mit LQTS sowie CPVT zu einer signifikanten Reduktion der Arrhythmielast geführt hat. Die vorliegende Studie erfaßte deutliche Nebenwirkungen, welche bis dato als gering eingestuft wurde.

6 Anhang/ Fragebogen

Patientenfragebogen Exemplarisch für Erwachsene weitere Fragebögen wurden Explizit an das Kinder- und Jugendalter angepasst.

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Herz Zentrum Göttingen

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin

Klinik für Pädiatrische Kardiologie
und Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Paul

37099 Göttingen **Briefpost**
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen **Adresse**
0551 / 39-66203 **Telefon**
0551 / 39-22561 **Fax**
tpaul@gwdg.de **E-Mail**
www.kinderherzklinik.de **Internet**

9. Januar 2019 Datum

Patientenfragebogen für Erwachsene Patienten zur Studie

„Auswirkungen der linkskardialen Sympathektomie auf die Kontrolle therapierefraktärer ventrikulärer Tachyarrhythmien und auf das sympathische Nervensystem bei Kindern und jungen Erwachsenen“

Haut:	Trifft voll zu				Trifft weniger zu
Hatten Sie vermehrt trockene Haut unmittelbar nach der Operation?	5	4	3	2	1
Haben Sie zum jetzigen Zeitpunkt vermehrt trockene Haut?	5	4	3	2	1
Sind die Finger betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Hände betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Arme betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Beine betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die rechte mehr als die linke Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die linke mehr als die rechte Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1

Schwitzen:	Trifft voll zu				Trifft weniger zu
Bestand vermehrtes Schwitzen unmittelbar nach der Operation?	5	4	3	2	1
Besteht vermehrtes Schwitzen zum jetzigen Zeitpunkt?	5	4	3	2	1
Sind die Finger betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Hände betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Arme betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Beine betroffen?	5	4	3	2	1
Tritt bei Anstrengung ein Seitenunterschied auf?	5	4	3	2	1
Ist die rechte mehr als die linke Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die linke mehr als die rechte Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1

Rötungen:	Trifft voll zu				Trifft weniger zu
Bestand unmittelbar nach der Operation eine vermehrte Rötung im Gesicht?	5	4	3	2	1
Besteht zum jetzigen Zeitpunkt eine vermehrte Rötung im Gesicht?	5	4	3	2	1
Ist die rechte mehr als die linke Gesichtshälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die linke mehr als die rechte Gesichtshälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Hatten Sie vermehrt gerötete Haut unmittelbar nach der Operation?	5	4	3	2	1
Besteht vermehrt gerötete Haut zum jetzigen Zeitpunkt?	5	4	3	2	1
Sind die Finger betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Hände betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Arme betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Beine betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die rechte mehr als die linke Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die linke mehr als die rechte Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Tritt bei Anstrengung ein Seitenunterschied auf?	5	4	3	2	1
Ist die Rötung bei Anstrengung stärker ausgeprägt?	5	4	3	2	1

Schmerzen:	Trifft voll zu				Trifft weniger zu
Hatten Sie schmerzhafte Hautbereiche unmittelbar nach der Operation?	5	4	3	2	1
Haben Sie schmerzhafte Hautbereiche zum jetzigen Zeitpunkt?	5	4	3	2	1
Sind die Finger betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Hände betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Arme betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Beine betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die rechte mehr als die linke Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1

Ist die linke mehr als die rechte Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Tritt bei Anstrengung ein Seitenunterschied auf?	5	4	3	2	1
Sind die Schmerzen bei Anstrengung stärker ausgeprägt?	5	4	3	2	1

Gefühlsstörungen:	Trifft voll zu				Trifft weniger zu
Hatten Sie ein vermehrtes, kribbelndes Gefühl unmittelbar nach der Operation?	5	4	3	2	1
Haben Sie ein vermehrtes, kribbelndes Gefühl zum jetzigen Zeitpunkt?	5	4	3	2	1
Sind die Finger betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Hände betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Arme betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Beine betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die rechte mehr als die linke Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die linke mehr als die rechte Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Tritt bei Anstrengung ein Seitenunterschied auf?	5	4	3	2	1
Ist das Kribbeln bei Anstrengung stärker ausgeprägt?	5	4	3	2	1
Hatten Sie ein vermehrtes Taubheitsgefühl unmittelbar nach der Operation?	5	4	3	2	1
Haben Sie ein vermehrtes Taubheitsgefühl zum jetzigen Zeitpunkt?	5	4	3	2	1
Sind die Finger betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Hände betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Arme betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Beine betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die rechte mehr als die linke Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Ist die linke mehr als die rechte Körperhälfte betroffen?	5	4	3	2	1
Tritt bei Anstrengung ein Seitenunterschied auf?	5	4	3	2	1
Sind die Schmerzen bei Anstrengung stärker ausgeprägt?	5	4	3	2	1
Haben Sie einen Unterschied der Temperatur-Empfindung unmittelbar nach der Operation verspürt?	5	4	3	2	1
Verspüren Sie einen Unterschied der Temperatur-Empfindung zum jetzigen Zeitpunkt?	5	4	3	2	1
Fühlt sich die rechte Körperhälfte kühler als die linke an?	5	4	3	2	1
Fühlt sich die linke Körperhälfte kühler als die rechte an?	5	4	3	2	1
Sind die Finger betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Hände betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Arme betroffen?	5	4	3	2	1
Sind die Beine betroffen?	5	4	3	2	1

Tritt bei Anstrengung ein Seitenunterschied auf?	5	4	3	2	1
Wird der Temperaturunterschied bei äußerer Wärmeeinwirkung stärker?	5	4	3	2	1
Wird der Temperaturunterschied bei äußerer Kälteeinwirkung stärker?	5	4	3	2	1

Augen:	Trifft voll zu			Trifft weniger zu	
Bestand ein Hängen des Augenlides unmittelbar nach der Operation?	5	4	3	2	1
War das rechte Augenlid betroffen?	5	4	3	2	1
War das linke Augenlid betroffen?	5	4	3	2	1
Besteht zum jetzigen Zeitpunkt ein hängendes Augenlid?	5	4	3	2	1
Ist das rechte Augenlid betroffen?	5	4	3	2	1
Ist das linke Augenlid betroffen?	5	4	3	2	1
Haben Sie unmittelbar nach der Operation einen Seitenunterschied der Pupillengröße bemerkt?	5	4	3	2	1
War die rechte Pupille kleiner als die linke?	5	4	3	2	1
War die linke Pupille kleiner als die rechte?	5	4	3	2	1
Tritt die Seitendifferenz bei hellen Lichtverhältnissen stärker auf?	5	4	3	2	1
Tritt die Seitendifferenz bei dunklen Lichtverhältnissen stärker auf?	5	4	3	2	1
Fühlen Sie sich nach der Operation in Ihrem Sehen Eingeschränkt (z.B. Doppelbilder)?	5	4	3	2	1
Fühlen Sie sich nach der Operation in Ihrem Blickfeldeingeschränkt, wenn Sie das rechte Auge zuhalten?	5	4	3	2	1
Fühlen Sie sich nach der Operation in Ihrem Blickfeld eingeschränkt, wenn Sie das linke Auge zuhalten?	5	4	3	2	1
Fühlen Sie sich auf einem Auge mehr geblendet?	5	4	3	2	1
Ist das rechte Auge bei Blendung mehr betroffen?	5	4	3	2	1
Ist das linke Auge bei Blendung mehr betroffen?	5	4	3	2	1

Psychosozialer Aspekt:	Trifft voll zu			Trifft weniger zu	
Haben Sie einen Unterschied der Schreckhaftigkeit nach der Operation festgestellt?	5	4	3	2	1
Haben Sie eine vermehrte Schreckhaftigkeit nach der Operation festgestellt?	5	4	3	2	1
Haben Sie eine verminderte Schreckhaftigkeit nach der Operation festgestellt?	5	4	3	2	1
Haben Sie einen Unterschied der Ängstlichkeit nach der Operation festgestellt?	5	4	3	2	1
Haben Sie eine vermehrte Ängstlichkeit nach der Operation festgestellt?	5	4	3	2	1
Haben Sie eine verminderte Ängstlichkeit nach der Operation festgestellt?	5	4	3	2	1
Fühlten Sie sich unmittelbar nach der Operation sicherer als zuvor?	5	4	3	2	1

Fühlen Sie sich zum jetzigen Zeitpunkt sicher?	5	4	3	2	1
Fühlen Sie sich durch die aufgetretenen Begleiterscheinungen der Operation im Alltagsleben beeinträchtigt?	5	4	3	2	1
Sind Ihnen die Begleiterscheinungen der Operation im täglichen Leben peinlich oder sehr unangenehm?	5	4	3	2	1
Würden Sie die Entscheidung zu der Operation noch einmal treffen?	5	4	3	2	1
Haben Sie sich vor der Operation sportlich betätigt?	5	4	3	2	1
Gehen Sie zum jetzigen Zeitpunkt einer sportlichen Aktivität nach?	5	4	3	2	1
Hat sich die Angst vor sportlicher Betätigung nach der Operation geändert?	5	4	3	2	1
Ist die Angst während des Sports größer geworden?	5	4	3	2	1
Ist die Angst während des Sports kleiner geworden?	5	4	3	2	1

Welchen Sport üben Sie aus und wie häufig gehen Sie der sportlichen Aktivität pro Woche nach?

Aktuelle Medikation (Medikamentenname und Dosierung):

Aktuelles Gewicht in Kilogramm und aktuelle Körpergröße in Zentimeter:

Freitextfragen:

Sind nach der Operation Herzrhythmusstörungen aufgetreten? Wenn ja, welche und wie oft?

Weitere Bemerkungen:

Wir bedanken uns sehr für Ihre Mithilfe und für die Unterstützung dieses Forschungsprojektes!

PD. Dr. med. H. E. Schneider Cand. med. M. Kanitz Dr. med. M. J. Müller

7 Literaturverzeichnis

Abrams, Perkin, Skinner (2012): Long-QT-Syndrom. https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/1661-8157/a000198, abgerufen am: 25.07.2018

Akkuş M, Seyrek Y, Kafalı HC, Ergül Y (2020): Bilateral cardiac sympathetic denervation in children with long-QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Electrocardiol 61, 32–36

Altmann D, Eggmann U, Ammann P (2008): Medikamentös induzierte Verlängerung des QT-Intervalls. Wien Klin Wochenschr 120, 128–135

Anderson HN, Bos JM, Rohatgi RK, Ackerman MJ (2019): The Effect of Left Cardiac Sympathetic Denervation on Exercise in Patients With Long QT Syndrome. JACC. Clinical electrophysiology 5, 1084–1090

Antonopoulos A, Lawrence D, Patrini D, Scarci M, George R, Hayward M, Mitsos S, Panagiotopoulos N (2017): The role of sympathectomy in long QT syndrome. J Thorac Dis 9, 3394–3397

Atallah J, Fynn-Thompson F, Cecchin F, DiBardino DJ, Walsh EP, Berul CI (2008): Video-assisted thoracoscopic cardiac denervation: a potential novel therapeutic option for children with intractable ventricular arrhythmias. The Annals of thoracic surgery 86, 1620–1625

Behere SP, Weindling SN (2016): Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: An exciting new era. Ann Pediatr Cardiol 9, 137–146

Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, Davies MJ, McKenna W (2003): Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. The Lancet 362, 1457–1459

Behrends JC: Physiologie: 93 Tabellen (Duale Reihe), 2. überarb. Aufl; Thieme, Stuttgart 2012

Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, Kass RS (2017): Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. Physiol Rev 97, 89–134

Bos JM, Bos KM, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ (2013): Left cardiac sympathetic denervation in long QT syndrome: analysis of therapeutic nonresponders. Circ Arrhythm Electrophysiol 6, 705–711

BURNETT CF, EVANS JA (1956): Follow-up report on resection of the anginal pathway in thirty-three patients. J Am Med Assoc 162, 709–712

Cardona-Guarache R, Padala SK, Velazco-Davila L, Cassano A, Abbate A, Ellenbogen KA, Koneru JN (2017): Stellate ganglion blockade and bilateral cardiac sympathetic denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 28, 903–908

Cho Y (2016): Left cardiac sympathetic denervation: An important treatment option for patients with hereditary ventricular arrhythmias. J Arrhythm 32, 340–343

Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ (2009a): [Duplikat] Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. Heart Rhythm 6, 752–759

Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ (2009b): Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. Heart Rhythm 6, 752–759

Coote JH (2013): Myths and realities of the cardiac vagus. J Physiol 591, 4073–4085

Desimone CV, Bos JM, Bos KM, Liang JJ, Patel NA, Hodge DO, Noheria A, Asirvatham SJ, Ackerman MJ (2015): Effects on repolarization using dynamic QT interval monitoring in long-QT patients following left cardiac sympathetic denervation. J Cardiovasc Electrophysiol 26, 434–439

Drake, R. L., Vogl, W., Mitchell, A. W. M., Paulsen, F. (Hrsg.) (2007): Gray's Anatomie für Studenten: [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de], 1. Aufl; Elsevier Urban & Fischer, München 2007

Drott C, Göthberg G, Claes G (1995): Endoscopic transthoracic sympathectomy: an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 33, 78–81

Dusi V, Ferrari GM de, Pugliese L, Schwartz PJ (2019): Cardiac Sympathetic Denervation in Channelopathies. Front Cardiovasc Med 6, 27

Ferrari GM de, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, Crotti L, Davis AM, Eldar M, Kharlap M et al. (2015): Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. Circulation 131, 2185–2193

Früh A, Siem G, Holmström H, Døhlen G, Haugaa KH (2016): The Jervell and Lange-Nielsen syndrome; atrial pacing combined with ß-blocker therapy, a favorable approach in young high-risk patients with long QT syndrome? Heart Rhythm 13, 2186–2192

Garvey EM, Papez AL, Notrica DM, Egan JC, Molitor M, Cohen MI, van Leeuwen K (2018): Thoracoscopic Cardiac Sympathetic Denervation: Adjunct Therapy for Secondary Prevention of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A

Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan G-X (2008a): T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol 41, 567–574

Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan G-X (2008b): Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol 41, 567–574

Hamilton S, Terentyev D (2018): Proarrhythmic Remodeling of Calcium Homeostasis in Cardiac Disease; Implications for Diabetes and Obesity. Front Physiol 9, 1517

Heuberger J, Furrer M, Habicht J, Inderbitzi R (2000): Indikationen und Ergebnisse der videothorakoskopischen Sympathektomie. Dtsch Med Wochenschr 125, 817–821

Hofferberth SC, Cecchin F, Loberman D, Fynn-Thompson F (2014): Left thoracoscopic sympathectomy for cardiac denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. J Thorac Cardiovasc Surg 147, 404–409

Hohnloser SH, Klingenheben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ (1994): Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. Circulation 89, 1068–1073

Hughes J (1942): Endothoracic Sympathectomy. Proc R Soc Med 35, 585–586

Ichikura K, Kobayashi S, Matsuoka S, Suzuki T, Nishimura K, Shiga T, Hagiwara N, Ishigooka J, Suzuki S-I (2017): Avoidance behavior associated with depressive symptoms in patients with implantable cardioverter defibrillators. Int J Clin Health Psychol 17, 1–8

Ingles J, Sarina T, Kasparian N, Semsarian C (2013): Psychological wellbeing and posttraumatic stress associated with implantable cardioverter defibrillator therapy in young adults with genetic heart disease. International Journal of Cardiology 168, 3779–3784

Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, Newman D, Connolly SJ (2002): Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). Am Heart J 144, 282–289

Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Rosenberger J, Bhakta D, Groh WJ, Miller JM, Zipes DP (2005): Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. Circulation 111, 3217–3220

Jang SY, Cho Y, Kim NK, Kim C-Y, Sohn J, Roh J-H, Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS et al. (2017): Video-Assisted Thoracoscopic Left Cardiac Sympathetic Denervation in Patients with Hereditary Ventricular Arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 40, 232–241

JOB C, VILLINGER R (1951): Die endoskopischtranspleurale Sympathikotomie nach E. Kux beim Ulcus duodeni und ihre therapeutischen Ergebnisse. Dtsch Med Wochenschr 76, 734–736

Katara AN, Domino JP, Cheah W-K, So JB, Ning C, Lomanto D (2007): Comparing T2 and T2-T3 ablation in thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: a randomized control trial. Surg Endosc 21, 1768–1771

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ (1987): Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology 59, 256–262

Kors JA, van Ritsema Eck HJ, van Herpen G (2008): The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. J Electrocardiol 41, 575–580

Kushnir A, Wajsberg B, Marks AR (2018): Ryanodine receptor dysfunction in human disorders. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 1865, 1687–1697

KUX E (1951): The endoscopic approach to the vegetative nervous system and its therapeutic possibilities; especially in duodenal ulcer, angina pectoris, hypertension and diabetes. Dis Chest 20, 139–147

LaBonne C, Bronner-Fraser M (1999): Molecular mechanisms of neural crest formation. Annu Rev Cell Dev Biol 15, 81–112

Li C, Hu D, Shang L, Ma S, Liu W, Li Y, Ma Z, Tang C, Mei Y, Wang L (2005): Surgical left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: effects on QT interval and heart rate. Heart Vessels 20, 137–141

Li K, Yang J, Guo W, Lv T, Guo J, Li J, Zhang P (2018): Video-Assisted Thoracoscopic Left Cardiac Sympathetic Denervation in Chinese Patients with Long QT Syndrome. Int Heart J 59, 1346–1351

Locati ET, Bagliani G, Cecchi F, Johny H, Lunati M, Pappone C (2019): Arrhythmias due to Inherited and Acquired Abnormalities of Ventricular Repolarization. Card Electrophysiol Clin 11, 345–362

Lüderitz B, Jung W, Deister A, Marneros A, Manz M (1993): Patient acceptance of the implantable cardioverter defibrillator in ventricular tachyarrhythmias. Pacing Clin Electro 16, 1815–1821

Moore KL, Persaud TVN, Viebahn C: Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik, 5. Aufl., [Nachdr.]; Elsevier Urban & Fischer, München 2011

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C et al. (2000): Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation 101, 616–623

Nathan AT, Berkowitz DH, Montenegro LM, Nicolson SC, Vetter VL, Jobes DR (2011): Implications of anesthesia in children with long QT syndrome. Anesth Analg 112, 1163–1168

Niaz T, Bos JM, Sorensen KB, Moir C, Ackerman MJ (2020): Left Cardiac Sympathetic Denervation Monotherapy in Patients with Congenital Long QT Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol

Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K et al. (2002): Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. Eur Heart J 23, 975–983

Olde Nordkamp LRA, Driessen AHG, Odero A, Blom NA, Koolbergen DR, Schwartz PJ, Wilde AAM (2014): Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes. Neth Heart J 22, 160–166

Ouriel K, Moss AJ (1995): Long QT syndrome: an indication for cervicothoracic sympathectomy. Cardiovasc Surg 3, 475–478

Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ (1999): Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. Circulation 99, 529–533

Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang C-E, Huikuri H et al. (2013): Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm 10, e85-108

Rabbitts JA, Fisher E, Rosenbloom BN, Palermo TM (2017): Prevalence and Predictors of Chronic Postsurgical Pain in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain 18, 605–614

Reuter W (2018): Das Rückenmark. Funktionelle Anatomie und Bedeutung für die klinische Neurophysiologie. Das Neurophysiologie-Labor 40, 203–230

Rhodes T, Weiss R (2015): Device therapy in the setting of long QT syndrome. Card Electrophysiol Clin 7, 479–486

Richardson E, Spinks C, Davis A, Turner C, Atherton J, McGaughran J, Semsarian C, Ingles J (2018): Psychosocial Implications of Living with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Adulthood. J Genet Couns 27, 549–557

Rodríguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Carracedo A (2008): Molecular genetics of sudden cardiac death. Forensic Sci Int 182, 1–12

Rohen JW, Lütjen-Drecoll E: Funktionelle Embryologie: Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus, 5., überarbeitete Auflage; Schattauer, Stuttgart 2017

Roston TM, Jones K, Hawkins NM, Bos JM, Schwartz PJ, Perry F, Ackerman MJ, Laksman ZWM, Kaul P, Lieve KVV et al. (2018): Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. Heart Rhythm 15, 1791–1799

Sadler TW, Langman J: Taschenlehrbuch Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen, 12., überarbeitete und erweiterte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2014

Salama G, London B (2007): Mouse models of long QT syndrome. J Physiol 578, 43–53

Schneider AE, Bos JM, Ackerman MJ (2016): Effect of Left Cardiac Sympathetic Denervation on the Electromechanical Window in Patients with either Type 1 or Type 2 Long QT Syndrome: A Pilot Study. Congenit Heart Dis 11, 437–443

Schneider HE, Steinmetz M, Krause U, Kriebel T, Ruschewski W, Paul T (2013): Left cardiac sympathetic denervation for the management of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome. Clin Res Cardiol 102, 33–42

Schulze-Bahr E, Klaassen S, Abdul-Khaliq H, Schunkert H (2015): Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. Kardiologe 9, 213–243

Schwartz PJ (1984): The rationale and the role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias. Ann N Y Acad Sci 427, 199–221

Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Wilde AAM (2013): Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. Journal of the American College of Cardiology 62, 169–180

Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U (1991): Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. Circulation 84, 503–511

Schwartz PJ, MD LC, Insolia R (2012): Long QT Syndrome: From Genetics to Management. Circ Arrhythm Electrophysiol 5, 868–877

Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, Ferrari GM de, Klersy C, Moss AJ et al. (2004a): Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. Circulation 109, 1826–1833

Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, Ferrari GM de, Klersy C, Moss AJ et al. (2004b): Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. Circulation 109, 1826–1833

Shah R, Assis F, Alugubelli N, Okada DR, Cardoso R, Shivkumar K, Tandri H (2019): Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease: A systematic review. Heart Rhythm

Shim SH, Park S-Y, Moon SN, Oh JH, Lee JY, Kim HH, Han JW, Lee SJ (2014): Baseline heart rate variability in children and adolescents with vasovagal syncope. Korean J Pediatr 57, 193–198

Singh B, Moodley J, Allopi L, Cassimjee HM (2006): Horner syndrome after sympathectomy in the thoracoscopic era. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 16, 222–225

Singh M, Morin DP, Link MS (2019): Sudden cardiac death in long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). Prog Cardiovasc Dis

Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R, Alzheimer C: Physiologie, 6. Aufl; Elsevier Urban & Fischer, München 2013

Trepel M: Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch, 5. Aufl; Elsevier Urban & Fischer, München 2012

Tygesen H, Wettervik C, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Solem J, Lomsky M, Rådberg G, Wennerblom B (1999): Long-term effect of endoscopic transthoracic sympathicotomy on heart rate variability and QT dispersion in severe angina pectoris. International Journal of Cardiology 70, 283–292

Ulfig N, Ritschel G: Kurzlehrbuch Embryologie: 9 Tabellen ; [ideal für die neue AO], 2[Druck]; Thieme, Stuttgart 2005

van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA et al. (2011): Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Journal of the American College of Cardiology 57, 2244–2254

van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS et al. (2019): Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. Eur Heart J 40, 2953–2961

van der Zee M, Stockhammer O, Levetzow C von, Nunes da Fonseca R, Roth S (2006): Sog/Chordin is required for ventral-to-dorsal Dpp/BMP transport and head formation in a short germ insect. Proc Natl Acad Sci U S A 103, 16307–16312

van Niekerk C, van Deventer BS, Du Toit-Prinsloo L (2017): Long QT syndrome and sudden unexpected infant death. J Clin Pathol 70, 808–813

Vannucci F, Araújo JA (2017): Thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: from surgical indications to clinical results. J Thorac Dis 9, S178-S192

Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, Ajijola OA, Marmureanu A, Mahajan A, Shivkumar K (2014): Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. Heart Rhythm 11, 360–366

Vaseghi M, Shivkumar K (2008): The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. Prog Cardiovasc Dis 50, 404–419

Veijalainen A, Haapala EA, Väistö J, Leppänen MH, Lintu N, Tompuri T, Seppälä S, Ekelund U, Tarvainen MP, Westgate K et al. (2019): Associations of physical activity, sedentary time, and cardiorespiratory fitness with heart rate variability in 6- to 9-year-old children: the PANIC study. Eur J Appl Physiol

Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill JK, Haydock D, Skinner JR (2015): Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol 8, 1151–1158

Waldron NH, Fudim M, Mathew JP, Piccini JP (2019): Neuromodulation for the Treatment of Heart Rhythm Disorders. JACC Basic Transl Sci 4, 546–562

Webster G, Monge MC (2015): Left Cardiac Sympathetic Denervation: Should We Sweat the Side Effects? Circ Arrhythm Electrophysiol 8, 1007–1009

Wedekind H, Burde D, Zumhagen S, Debus V, Burkhardtsmaier G, Mönnig G, Breithardt G, Schulze-Bahr E (2009): QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. European journal of pediatrics 168, 1107–1115

Wesołowska K, Elovainio M, Koponen M, Tuiskula AM, Hintsanen M, Keltikangas-Järvinen L, Määttänen I, Swan H, Hintsa T (2017): Is Symptomatic Long QT Syndrome Associated with Depression in Women and Men? J Genet Couns 26, 491–500

Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, Ferrari GM de, Paul T, Ferrandi C, Koolbergen DR, Odero A, Schwartz PJ (2008): Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. N Engl J Med 358, 2024–2029

Wislet-Gendebien S, Laudet E, Neirinckx V, Rogister B (2012): Adult bone marrow: which stem cells for cellular therapy protocols in neurodegenerative disorders? J Biomed Biotechnol 2012, 601560

Witt CM, Bolona L, Kinney MO, Moir C, Ackerman MJ, Kapa S, Asirvatham SJ, McLeod CJ (2017): Denervation of the extrinsic cardiac sympathetic nervous system as a treatment modality for arrhythmia. Europace 19, 1075–1083

Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Mabuchi H (2003): T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. Clin Sci 105, 671–6768

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. T. Paul danke ich für die Bereitstellung des Themas, die Betreuung und die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten in seiner Abteilung. Ferner möchte ich mich bei PD. Dr. med. M. Müller sowie bei der Ko-Betreuung Prof. Dr.med. Lars Lüthje sowie für die stetige Gesprächsbereitschaft und die fachlich Inspirierende Unterstützung, besonders im schriftlichen Teil der Arbeit bedanken. Nicht mindere Dank soll den Mitarbeitern der Abteilung Kinderkardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen entgegengebracht werden. Vielen Dank an meine Familie vorallem meiner Schwester Julia Kanitz für die Konstruktiven beiträge. Des Weiteren Danke Ich vorallem meiner liebevollen Lebensgefährtin Angelina Merc´e Jaiter sowie unseren Kindern Charlotte Hanna Marie und Leonard Henry für die stetige Unterstützung und Motivationsspende.