

C. Rogge
A. Geibel
C. Bode
M. Zehender

Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod bei Frauen

Cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in women

■ **Summary** *Background* Gender-specific cardiac arrhythmias have been recognized for more than 80 years. The impact of gonadal steroids on the autonomic system and on the cellular electrophysiology of the cardiac autonomic system are discussed as is a direct genetic disposition on a cellular, functional or metabolic level. We nevertheless have to be aware of age- and gender-specific differences of heart diseases, which have an impact on the incidence, form and severity of cardiac ar-

rhythmias. *Cardiac arrhythmias in women* Gender-specific electrophysiologic differences like a higher basic heart rate and a longer QT-interval, beginning after puberty, are the main changes in ECGs in women and have a strong relationship to constitutional and hormonal influences. Supraventricular arrhythmias, i.e. in women sinus and AV-nodal-reentry tachycardias, less frequently Wolff-Parkinson-White tachycardias, may show clearly cyclical differences. Atrial fibrillation is more frequent in women, is more symptomatic, and there are more problems in therapy. Ventricular arrhythmias, occurring equally in healthy persons, show a strong relationship to coronary artery disease in men, which is less significant in women (in women more arrhythmogenic co-factors). Women suffer from acquired and congenital long-QT syndrome, and consequently more often from torsade-de-pointes tachycardias (stronger drug-induced QT-lengthening, more short-long sequences, differences in I_{Kr} sensitivity). Sudden cardiac death is three times more often in men. Women suffer from it about ten years later; it is a more heterogenous phenomenon than in men, and the prognosis is worse. Women are underrepresented in controlled studies

for primary and secondary prevention compared to men. *Conclusions* As the underlying reasons of gender-specific differences in cardiac arrhythmias are not known in detail, the findings discussed imply the necessity of more basic studies to evaluate gender-specific solutions for risk stratification and therapy.

■ Key words

Cardiac arrhythmias – women – gender – hormones – sudden cardiac death

■ **Zusammenfassung** *Hintergrund* Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Herzrhythmusstörungen sind seit Jahrzehnten bekannt. Einflüsse von Sexualsteroiden auf das autonome Nervensystem und die zelluläre Elektrophysiologie des Erregungsbildungs- und -leitungssystems werden ebenso diskutiert wie direkte genetische Dispositionen auf zellulärer, funktioneller oder metabolischer Ebene. Zudem gilt es, die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede im Hinblick auf unterschiedliche kardiale Grunderkrankungen zu berücksichtigen, die ihrerseits Häufigkeit, Form und Schwere maßgeblich mitbestimmen. *Herzrhythmusstörungen bei Frauen* Eine im Vergleich zu Männern höhere Ruhefrequenz und ein längeres QTc-

Eingegangen: 25. Juni 2003
Akzeptiert: 15. Dezember 2003

Prof. Dr. Manfred Zehender (✉)
Christine Rogge · Annette Geibel
Christoph Bode
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Innere Medizin III
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg, Germany
Tel.: +49/761-270 34 01
Fax: +49/761-270 73 09
E-Mail:
zehender@medizin.ukl.uni-freiburg.de

Intervall, beginnend nach der Pubertät, sind die auffälligsten EKG-Veränderungen bei Frauen und weisen eine enge Beziehung zu konstitutionellen und hormonellen Einflüssen auf. Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, bei Frauen prädestiniert Sinus- und AV-Knoten-Reentry-Tachykardien, seltener Wolff-Parkinson-White-Tachykardien, können zyklusabhängigen Häufigkeitsschwankungen unterliegen. Vorhofflimmern ist bei Frauen ebenfalls häufiger als bei Männern, meist typischerweise symptomatisch, und die Therapie erweist sich als problematischer. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, in der gesunden Allgemeinbevölkerung gleich häufig, weisen bei Männern eine enge und prognostisch bedeutsame Beziehung zur KHK auf, wäh-

rend diese bei Frauen weniger ausgeprägt ist und arrhythmogene Kofaktoren eine größere Rolle spielen. Frauen leiden häufiger an erworbenem *und* kongenitalem Long-QT-Syndrom, in deren Folge häufiger Torsade de pointes-Tachykardien auftreten (u. a. durch ausgeprägtere medikamentös induzierte QT-Verlängerung, häufigere Kurz-Lang-Sequenzen, Unterschiede der Ikr-Sensitivität), die allerdings seltener als bei Männern in Kammerflimmern degenerieren. Frauen sind von einem plötzlichen Herztod etwa dreimal seltener betroffen. Er ereignet sich etwa zehn Jahre später; die zugrunde liegende Ursache ist deutlich heterogener als bei Männern, und die Prognose, ein solches Ereignis zu überleben, ist deutlich schlechter. Frauen

sind in Studien zu Primär- und Sekundärprävention deutlich unterrepräsentiert, wenngleich der Nutzen dieser Therapie sogar den bei Männern zu übersteigen scheint. *Schlussfolgerungen* Auch wenn die Genese der geschlechtsspezifischen Unterschiede von kardialen Arrhythmien in einer Reihe von Punkten noch offen ist, implizieren die dargestellten Befunde die besondere Notwendigkeit eines entsprechend ausgerichteten Forschungsansatzes, da sich nur so geschlechtsspezifische Risikostratifikations- und Therapieansätze für die Zukunft entwickeln lassen.

■ Schlüsselwörter

Herzrhythmusstörungen – Frauen – Geschlecht – Hormone – Plötzlicher Herztod

Einleitung

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz von Herzrhythmusstörungen sind seit langem bekannt, wurden im klinischen Alltag zumeist aber in kausalem Zusammenhang mit der jeweils zugrundeliegenden Herzerkrankung gesehen. Neuere klinische und experimentelle Befunde legen jedoch die Annahme nahe, dass anatomische, funktionelle und elektrophysiologische Unterschiede bei Männern und Frauen einen bisher unterbewerteten Einfluss auf Prävalenz und Erscheinungsbild von Herzrhythmusstörungen besitzen. Dem entsprechenden Verständnis wird allerdings zunehmend eine Schlüsselfunktion bei der Risikostratifikation und vor allem bei der Auswahl und Entwicklung spezifischer Therapieansätze zugeordnet.

■ Geschlechtsspezifische Unterschiede elektrokardiographischer Parameter

Frauen zeigen eine im Mittel leicht erhöhte Herzfrequenz (+3–5 Schläge), die einer veränderten intrinsischen Sinusknotenfrequenz, Unterschieden in der autonomen Innervation und mitunter einem unterschiedlichen Trainingszustand zugeordnet wird [17]. Entsprechende Befunde, bereits 1920 von Bazett [8] beschrieben, sind bei neugeborenen Mädchen nach-

weisbar und konstant bis ins hohe Lebensalter. Erwachsene Frauen leiden häufiger an Sinustachykardien, dagegen sind Sinusbradykardien und AV-Überleitungsstörungen dreimal seltener [55, 62, 76, 81].

Mehrere Arbeitsgruppen berichten über geschlechts- und altersabhängige Unterschiede der Herzfrequenzvariabilität [42, 66, 102]. So zeigen erwachsene Männer bei niedrigen Frequenzen eine höhere, bei hohen Frequenzen jedoch eine niedrigere Variabilität als Frauen [42], wobei bei Frauen der Parasympathikotonus einen größeren Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität auszuüben scheint als bei Männern.

Auffälligster Parameter im Ruhe-EKG ist das im Vergleich zu Männern längere *QT-Intervall* bei Frauen [5, 39, 58]. Die QT-Verlängerung ist ausgeprägter bei niedrigen Frequenzen [58, 80] und wird beeinflusst durch Lebensalter und hormonelle Veränderungen (z. B. Pubertät). So gibt es bis zum 10. Lebensjahr zwischen Mädchen und Jungen keinen Unterschied im gemessenen QTc-Intervall [104] (Abb. 1), kurz nach der Pubertät findet sich eine zunächst geringe QTc-Differenz zwischen den Geschlechtern, die bis etwa 50 Jahre zunimmt, um sich anschließend wieder anzugleichen [69, 90]. Vermutlich unter dem Einfluss von Testosteron kommt es bei Männern zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls, welches dann im späteren Lebensalter bei abnehmender Testosteronproduktion wieder länger wird [58]. Obwohl diese Annahme plausibel ist, soll nicht

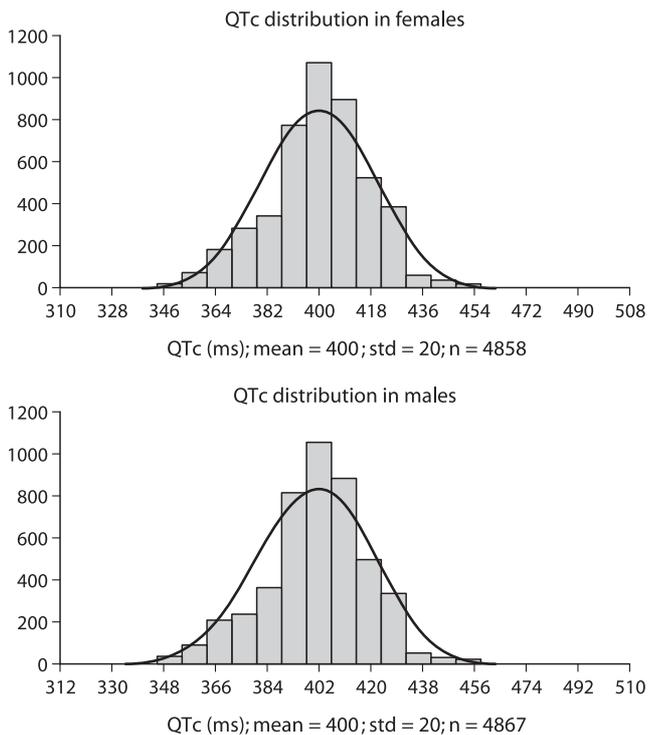


Abb. 1 Mittleres QT-Intervall in Millisekunden bei Neugeborenen beiderlei Geschlechts [nach 104]

unerwähnt bleiben, dass die Tatsache der Frequenzkorrektur des QT-Intervalls nach der Bazett-Formel per se problematisch, geschlechterspezifisch nur sehr bedingt verifiziert ist und gerade für proarrhythmische Ereignisse die absoluten QT-Werte ausagekräftiger erscheinen.

Weitergehende pathophysiologische Untersuchungen an gesunden Erwachsenen zeigen, dass die kardiale Repolarisation bei erwachsenen Männern schneller abläuft als bei Frauen [13]. Interessant und die o.g. Annahme unterstützend ist dabei, dass die Repolarisation bei kastrierten Männern mehr Zeit erfordert; andererseits nähert sich die Repolarisationsdauer bei Frauen mit zunehmender Virilisierung den kürzeren männlichen Normwerten an [14]. Männliche Sexualhormone besitzen damit einen verkürzenden Effekt auf die Repolarisationsdauer. Künstliche Östrogene bei postmenopausalen Frauen besitzen keinen Einfluss auf das QTc-Intervall [14, 59], ebenso wie zyklusabhängige Hormonschwankungen nicht auszureichen scheinen, um messbare QT-Veränderungen zu erzeugen [14]. Larsen et al. [58] vermuten zudem, dass zwischen beiden Geschlechtern ein unterschiedliches QT-RR-Verhältnis, eine differente QT-Morphologie (höhere QT-Dispersion bei Männern), sowie unterschiedliche hormonelle Einflüsse auf das autonome Nervensystem und

auf die Expression von Ionenkanälen bzw. eine Kombination der genannten Faktoren vorhanden sind.

■ Ist der Einfluss von Sexualhormonen auf die zelluläre Elektrophysiologie tierexperimentell gesichert?

Hara et al. erwähnen, dass Kaninchen Androgenrezeptoren im Atrium und Ventrikel besitzen, Östrogenrezeptoren sich dagegen nur im Vorhof finden [35]. Neuere Untersuchungen wiesen Östrogenrezeptoren jedoch auch im kardialen Ventrikel nach [16, 37]. Bei Mäusen mit defizientem Östrogen-Rezeptor ließ sich eine höhere Expression von L-Typ Calcium-Kanälen aufzeigen, die via einer Verkürzung der Phase 0 des Aktionspotentials ein kürzeres RR-Intervall bedingen [39, 47]. Drici et al. [29] belegten, dass die Östradiol-Gabe bei ovariektomierten Ratten aufgrund der Reduktion des mRNA-Spiegels von zwei spezifischen Kalium-Kanälen das QT-Intervall verlängert (n=24). Dihydrotestosteron hat einen ähnlichen Effekt, wobei eine QT-Verlängerung nach Gabe von Chinidin nur in der Östradiol-behandelten Gruppe zu beobachten war. Diese Ergebnisse wurden zwischenzeitlich mehrfach bestätigt [69]. Einflüsse von Geschlechtshormonen auf die Aktionspotentialdauer bei gesunden bzw. kastrierten bzw. ovariektomierten Kaninchen beschrieben auch Pham et al. [88] (n=16). Dabei verkürzt eine Dihydrotestosteron-Gabe bei ovariektomierten Ratten die frühe Phase der ventrikulären Repolarisation, während eine Östradiol-Gabe über die späte Repolarisationsphase die Aktionspotentialdauer verlängert. Östradiol-behandelte Myozyten reagierten in dieser Studie außerdem empfindlicher auf einen experimentell eingesetzten Ikr-Blocker [35]. Zudem zeigten Shuba et al. [100], dass kardiale Kalium-Kanäle (HERG-Kanäle) einer sexualhormongesteuerten Modulation unterliegen. Rosano et al. [94] beschrieben ergänzend Effekte einer Östradiol-Substitution bei menopausalen Frauen auf die intrakardiale Überleitung und Vorhofrefraktärzeit. Bisher als spekulativ gelten weitere Untersuchungen, die einen Sexualhormon-gesteuerten Einfluss von Stickstoffmonoxid als Modulator des Sinusknotens oder der AV-Überleitung vermuten [95]. Zu bemerken ist, dass den genannten molekularbiologischen Untersuchungen Tiermodelle zugrundeliegen und eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen bisher nicht gesichert ist, die Daten jedoch Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Elektrophysiologie des Menschen liefern können.

■ Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Herzrhythmusstörungen

Tachykarde Herzrhythmusstörungen lassen in Abhängigkeit von Alter und Grunderkrankung deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen. Frauen weisen häufiger Sinustachykardien, AV-nodale Reentry-Tachykardien, Vorhofflimmern und Torsade de pointes auf. Bei Männern finden sich dagegen häufiger Reentry-Tachykardien auf dem Boden akzessorischer AV-Leitungsbahnen sowie ventrikuläre Tachyarrhythmien und der damit in Verbindung stehende plötzliche Herztod [10, 76] (Tab. 1 a und b). Für alle supraventrikulären Tachyarrhythmieformen scheint ein zyklusabhängiger Einfluss möglich, bei dem Progesteron die Episodenhäufigkeit und -dauer steigert, während sie durch Östrogen vermindert wird [58, 93] (Abb. 2). Bisher liegen hierzu jedoch noch zu wenige Daten für eine abschließende Beurteilung dieses Einflusses vor.

Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen

■ Sinus- und atriale Tachykardien

Die Neigung zu Sinustachykardien ist – wie bereits erwähnt – bei erwachsenen, vorwiegend prämenopausalen Frauen stärker ausgeprägt. Dies gilt sowohl für paroxysmale wie nicht-paroxysmale Formen, wobei das Manifestationsalter typischerweise vor dem

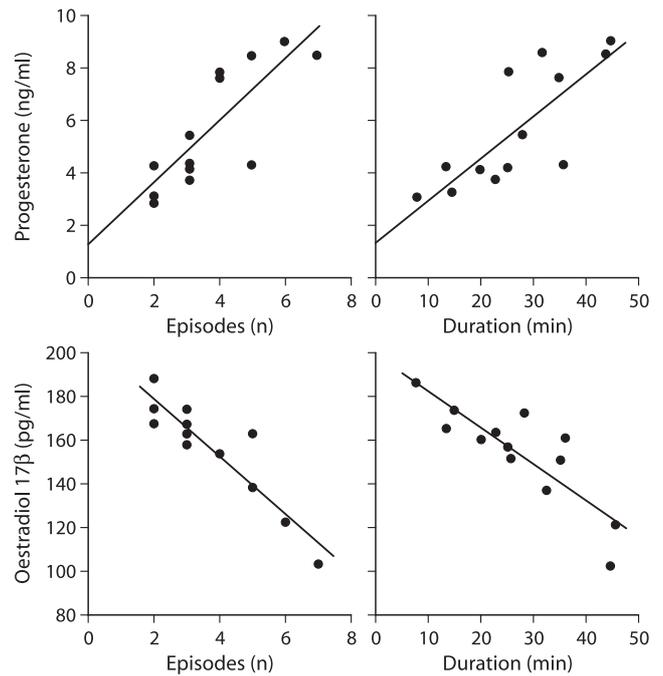


Abb. 2 Einfluss von Progesteron- und Östradiol-Spiegel auf die Häufigkeit (links) und Dauer supraventrikulärer Tachykardien (rechts) (n=13; nach [93])

40. Lebensjahr liegt [6, 55, 61, 62, 81] und sowohl intrinsischen als auch autonomen Einflüssen eine wesentliche Rolle beigemessen wird [6, 81]. Ektopie atriale Tachykardien lassen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennen (Tab. 1 b).

Tab. 1 a Geschlechtsspezifische Inzidenz kardialer Arrhythmien.
b Geschlechterverteilung von Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien mit Verhältnis Männer:Frauen (nach [64, 110])

a)			
Art der Arrhythmie	Weibliche Prädominanz	Männliche Prädominanz	
Bradykarde Rhythmusstörungen	Sinusknotenerkrankung	AV-Blockierungen Carotissinusyndrom	
Supraventrikuläre Arrhythmien	Sinustachykardie AV-Knoten-Reentrytachykardie Vorhofflimmern	AV-Reentrytachykardie Wolff-Parkinson-White-Syndrom Vorzeitige Vorhofkontraktion	
Ventrikuläre Arrhythmien	Kongenitales LQTS Erworbenes LQTS	Ventrikuläre Tachykardien Plötzlicher Herztod Vorzeitige Ventrikelkontraktion Brugada-Syndrom	
b)			
Art der Arrhythmie	Männer	Frauen	Ratio M/F
Akzessorische Leitungsbahnen	273	136	2,0
AV-nodale Tachykardie	52	113	0,46
Atriale Tachykardie	23	26	0,88
WPW-Tachykardie			1,31
Vorhofflimmern			1,58

■ Vorhofflimmern

Vorhofflimmern als häufigste aller supraventrikulären Tachyarrhythmieformen (Prävalenz ca. 0,4% in der Gesamtbevölkerung) ist verbunden mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Bei Frauen scheint dieses Risiko überhöht [1, 21, 43, 49, 86], jedoch wird diese Position nicht von allen Autoren geteilt [25, 87].

Unumstritten ist die Tatsache, dass Frauen bei Erstdiagnose von Vorhofflimmern mit 65 Jahren durchschnittlich 5 Jahre älter sind als Männer, höhere Überleitungsfrequenzen aufweisen und generell häufiger und stärker unter Symptomen des Vorhofflimmerns leiden (nach konsekutiven Daten von Humphries et al. anhand der Canadian Registry of Atrial Fibrillation [41] von 339 Frauen und 560 Männern mit der Erstdiagnose von Vorhofflimmern). Als zugrundeliegende Herzerkrankung weisen Frauen nur halb so häufig wie Männer eine koronare Herzerkrankung, allerdings doppelt so häufig eine arterielle Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Klappenvitien (v.a. Mitralklappenstenose) auf [41]. Herzchirurgische Eingriffe begünstigen das Auftreten von Vorhofflimmern stärker bei Männern als bei Frauen.

Nach pharmakologischer oder elektrischer Kardioversion ist die Rezidivrate bei Frauen höher [105], systemische Embolien während Vorhofflimmern treten häufiger auf [19], ebenso wie das Proarrhythmie-Risiko erhöht ist [5], was insgesamt die Überlebensrate von Frauen mit Vorhofflimmern ungünstig zu beeinflussen scheint [10, 11].

■ AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Von der häufigsten schmal-komplexigen Tachykardieform sind Frauen zweimal häufiger betroffen als Männer [5, 46, 92]. Dies wird u.a. auf die im Vergleich zu Männern kürzeren Refraktärzeit der langsamen Leitungsbahn zurückgeführt [44], wenngleich akzessorische Leitungsbahnen selbst bei Männern doppelt so häufig vorkommen wie bei Frauen [5]. Die Therapie der Wahl besteht in der Katheterablation mit vergleichbaren Erfolgsraten bei beiden Geschlechtern.

■ AV-Reentry-Tachykardie (circus-movement)

Hierbei handelt es sich um die zweithäufigste Form einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie, bei der der AV-Knoten meist als antegrade Leitungsbahn und eine akzessorische Bahn als retrograder Schenkel dienen. Die AV-junktionale oder AV-Reen-

try-Tachykardie kommt in größeren Studienpopulationen mit symptomatischer Indikation zur elektrophysiologischen Untersuchung bei Männern doppelt so häufig vor wie bei Frauen (n=623, davon 136 Frauen mit einer akzessorischen Leitungsbahn; vgl. auch Tab. 1b [92]). Die Therapie der Wahl ist auch hier die Katheterablation mit ähnlichen Follow-up-Daten bei beiden Geschlechtern [20, 45, 106].

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen weisen in der Allgemeinbevölkerung grundsätzlich in Bezug auf Häufigkeit und Art keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf [15, 76]. Anders bei der koronaren Herzkrankheit (KHK): Hier steigt beim Vorliegen einer KHK das Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien bei Männern 2,5fach stärker an als bei Frauen; als relevante Kofaktoren bei Frauen gelten Diuretika-einnahme und QT-Intervall-Verlängerung, bei Männern die linksventrikuläre Auswurffraktion [15, 28, 76, 91]. Ventrikulären Tachyarrhythmien kommt bei Männern eine Bedeutung für die KHK-assoziierte Mortalität zu; dies scheint nicht für Frauen zu gelten [15, 28, 76, 91]. Dilatative Kardiomyopathien und Herzklappenerkrankungen lassen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich Art und Häufigkeit von Arrhythmien erkennen [9]; neuere Studien zeigen, dass bei idiopathischen ventrikulären Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (Typ Gallavardin) Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer; die Formen mit Ursprung im linksventrikulären Ausflusstrakt zeigen hingegen eine männliche Prädominanz [85]. Das Brugada-Syndrom tritt trotz seines autosomal-dominanten Vererbungsmodus bei Männern etwa 8- bis 10-mal häufiger auf als bei Frauen [85]; als Ursache wird eine stärkere Ausprägung des auswärts gerichteten Kaliumstroms diskutiert [27]. Eine entsprechende Bewertung bei arrhythmogener rechtsventrikulärer Dysplasie ist bisher nicht aussagekräftig, nicht zuletzt infolge der deutlich niedrigeren Präsenz des Krankheitsbildes bei Frauen [77, 78].

■ QT-Syndrome und Torsade de pointes

Torsade de pointes-Tachykardien gelten als eine spezifische Arrhythmieform, die typischerweise bei Patienten mit kongenitalem oder erworbenem Long-QT-Syndrom (LQTS) auftreten [111]. Charakteristisch hierfür ist die undulierende Kammerkomplexform mit Spitzenumkehr [26]. Als prädestinierende Faktoren gelten eine vorbestehende QT-Verlänge-

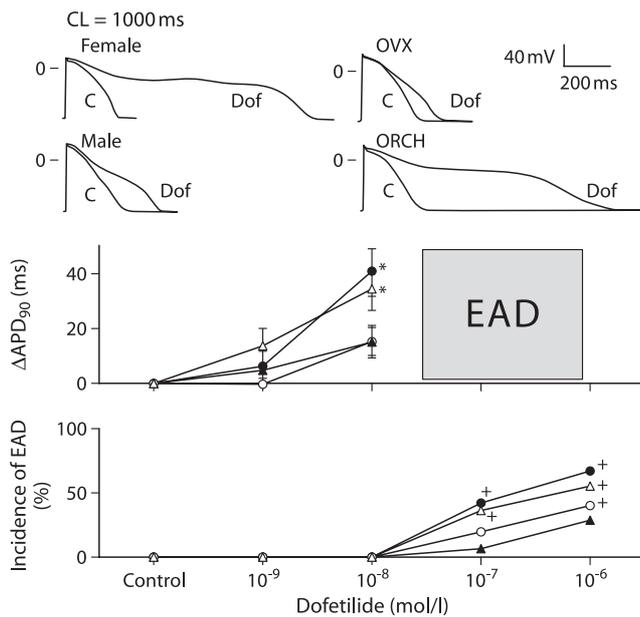


Abb. 3 Oben: Wirkung von Dofetilide auf die QT-Dauer bei normalen, ovariectomierten und orchidectomierten Kaninchen mit Verlängerung bei normalen weiblichen und orchidectomierten Kaninchen bei einer Zykluslänge (CL) von 1000 Millisekunden. Mitte: Änderung der Aktionspotential-Dauer bei 90% Repolarisation (ΔAPD_{90}) in Abhängigkeit von der Dofetilide-Konzentration bei weiblichen (●), männlichen (○), ovariectomierten (▲) und orchidectomierten (△) Kaninchen (EAD=frühe Nachdepolarisation). Unten: Indizienz früher Nachdepolarisationen (EAD) in Abhängigkeit von der Dofetilide-Konzentration [nach 88] [* $p < 0,05$ vs OVX und männliche Kontrolltiere; + $p < 0,05$ vs vor Medikamenten-Kontrolle]

rung, Bradykardien und vorausgehende Kurz-Lang-Sequenzen [70, 71]. Torsade de pointes können spontan terminieren oder in Kammerflimmern degenerieren; letzteres ist bei Männern häufiger als bei Frauen [60, 72].

Das erworbene LQTS ist in den meisten Fällen assoziiert mit der Einnahme QT-verlängernder Pharmaka [3, 58, 63, 64, 75, 111], wobei die entsprechende QT-Verlängerung bei Frauen häufiger und ausgeprägter zu sein scheint [12, 58, 64, 71] (bis zu 80% aller dokumentierter Fälle sind Frauen). Zudem scheinen bei Frauen Kurz-Lang-Sequenzen und die für die Proarrhythmie bedeutsame Ikr-Sensitivität sowie deren Wechselwirkung mit Sexualhormonen eine größere Rolle zu spielen als bei Männern [12, 53]. Als besonders interessant gelten dabei Untersuchungen mit E4031 und Dofetilide [35, 88]. Eine durch Dofetilide induzierte QT-Verlängerung bei weiblichen Tieren ist reversibel, sofern eine Ovariectomie durchgeführt wurde. Die gleiche Dosis von Dofetilide führte bei männlichen Tieren nur zu einer geringen QT-Verlängerung, die aber umso deutlicher wurde, nachdem bei den Tieren eine Hodenentfernung durchgeführt worden war [88] (Abb. 3; vgl. hier auch den Einfluss von Dofetilide auf die Akti-

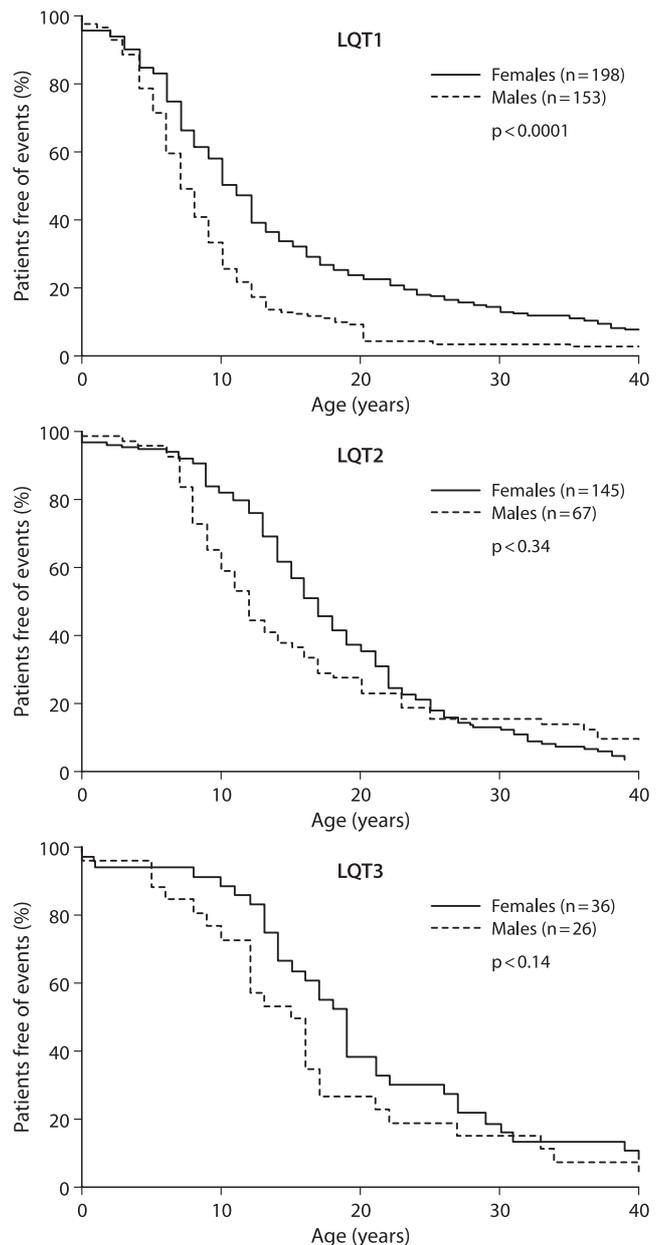


Abb. 4 Altersabhängige Ereignisrate des QT-Syndroms bei Frauen und Männern mit LQT 1–3 [nach 99]

onspentialdauer und auf die Inzidenz früher Nachdepolarisationen).

Bis heute sind etwa fünf der bekannten Formen des kongenitalen LQTS näher charakterisiert und kartiert [30, 111] (LQTS 1–5 auf den Genen 11, 7, 3, 4 und 21). Typisch für das LQTS ist das Auftreten von ventrikulären Tachykardien, Synkopen und plötzlichem Herztod. Die aktuellen Daten des LQTS-Registers lassen erkennen, dass Frauen insgesamt doppelt so häufig betroffen zu sein scheinen wie

Männer [72, 99] und der Ereignisgipfel bei Männern in der Kindheit und Jugend, bei Frauen nach dem 20. Lebensjahr liegt [99] (Abb. 4).

Der plötzliche Herztod

Aktuelle Populationsstudien belegen eine Häufigkeit des plötzlichen Herztodes von 25,7/1000 Einwohner pro 10 Jahre bei Männern vs. 6,7/1000 Einwohner für Frauen [51] oder berechnen das entsprechende Risiko auf 1:1774 bei Männern und 1:3412 bei Frauen (464741 Einwohner im Bundesstaat Indiana/USA, Nachbeobachtung 2,7 Jahre, 388 Ereignisse mit plötzlichem Herztod [22]). Damit werden frühere Studien bestätigt, die eine 2–3fach höhere Inzidenz bei Männern gegenüber Frauen beschreiben [7, 56, 65, 67, 83, 97]. Die Multivarianzanalyse berechnet das höhere relative Risiko für Männer auf 1,34, einen plötzlichen Herztod zu erleiden [2].

Ursache des plötzlichen Herztodes ist zumeist eine vorbestehende KHK [50, 51]. Nach der FRAMINGHAM-Studie [51] sind 43% aller KHK-assoziierten Todesfälle plötzlich (Frauen: 37%). In 59% dieser Fälle bei Männern und 64% bei Frauen stellt dieses Ereignis die Erstmanifestation der KHK dar [24, 52]. Nach stattgehabtem Myokardinfarkt steigt das Risiko eines plötzlichen Herztodes für Männer um das vierfache, bei Frauen nur um das dreifache [51] (11,9% vs. 5,3% bei Frauen nach 10 Jahren). Zu berücksichtigen ist dabei allerdings stets auch die Altersverteilung der KHK und des plötzlichen Herztodes. Bei Frauen erfolgt der entsprechende Anstieg der Häufigkeit dieser Ereignisse mit einer zeitlichen Verzögerung von 10–15 Jahren gegenüber Männern [65] (Abb. 5), und die Inzidenz verdoppelt sich in jeder Lebensdekade ab dem 60. Lebensjahr [50, 97]. Während bei Männern in 80% aller plötzlichen Todesfälle eine KHK zugrunde liegt, ist das Bild bei Frauen deutlich heterogener, wie zahlreiche Arbeitsgruppen zeigen [4, 101] (nur 45% mit KHK, Abb. 6). Frauen zeigen überproportional häufig eine dilatative Kardiomyopathie, Klappenerkrankungen, eine rechtsventrikuläre Dysplasie, kongenitale Herzerkrankungen etc. [32, 50, 98, 101].

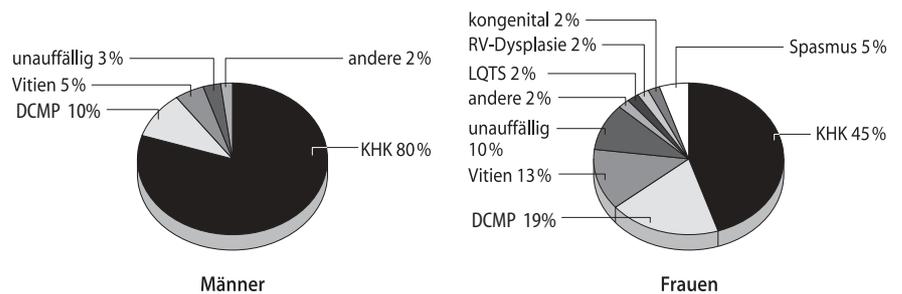


Abb. 5 Altersverteilung von Gesamttodesfällen und plötzlichen Todesfällen mit Zunahme bei Frauen erst ab dem 60. Lebensjahr (nach [65])

Geschlechtsspezifische Unterschiede für den plötzlichen Herztod lassen sich auch nachweisen, betrachtet man Patienten mit KHK und bekannten ventrikulären Tachyarrhythmien. YAP et al. [111] zeigten in einer Metaanalyse mehrerer Postinfarktstudien in der Mehrzahl mit häufigen Tachyarrhythmien (TRACE, DIAMOND-MI, CAMIAT, EMIAT, SWORD) das bei Männern gegenüber Frauen deutlich erhöhte Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt auf (Abb. 7).

Betrachtet man den plötzlichen Herztod insgesamt, so fällt auf, dass in den letzten 20 Jahren die beobachtete Abnahme der altersbezogenen Todesrate infolge einer KHK sich auch beim plötzlichen Herztod widerspiegelt, bedingt durch den Rückgang der Risikofaktoren Gesamtcholesterin und Rauchen. Bei Frauen ist dieser Effekt aber niedriger als bei Männern, zudem findet sich bei jungen Frauen nach Angaben des statistischen Bundesamtes sogar eine tendenzielle Zunahme des plötzlichen Herztodes. Die bevölkerungsbasierte MONICA-Studie weist nach Löwel et al. [73] bei 25–54-jährigen Patientinnen im Landkreis Augsburg ebenfalls in diese Richtung mit einer statistisch allerdings nicht signifikanten Zunahme von Infarktereignissen und plötzlichen Herztoden um 38% im Vergleich der Jahre 1985/87 und 1993/95.

Abb. 6 Strukturelle Herzerkrankungen bei männlichen und weiblichen Überlebenden eines plötzlichen Herztodes; Nachweis des bei Frauen deutlich heterogenen Bildes (nach [4])



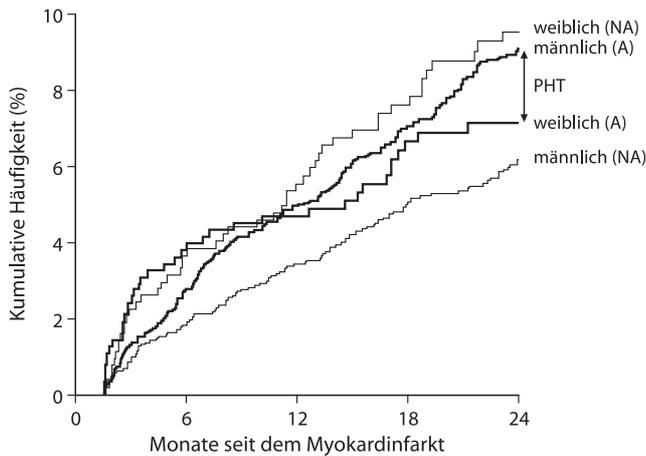


Abb. 7 Risiko eines plötzlichen Herztodes (PHT) nach Myokardinfarkt (nach [111]). NA: nicht anhaltende Arrhythmien, A: anhaltende Arrhythmien in der Anamnese

Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod

Daten der Framingham-Studie weisen auf eine indicative Bedeutung von kardiovaskulären Risikofaktoren hin. So finden sich 42% aller plötzlichen Todesfälle bei Frauen und 39% bei Männern bei gehäuftem Auftreten von Risikofaktoren (Abb. 8). Einzelne kardiovaskuläre Risikofaktoren geben dabei kein ganz einheitliches Bild, lassen jedoch Trends er-

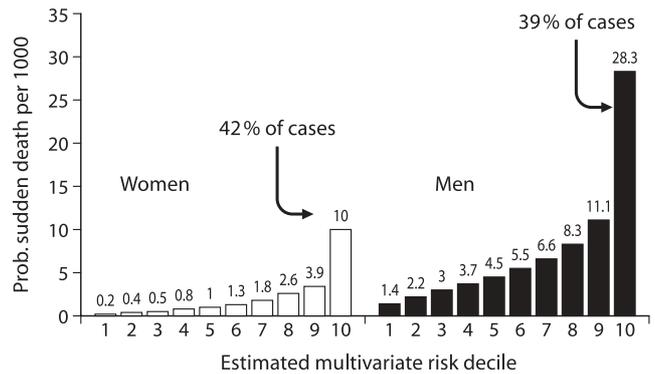


Abb. 8 Korrelation von Risikofaktoren mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines plötzlichen Herztodes bei Frauen und Männern in der multivariaten Analyse (nach [52])

kennen [56, 96, 97, 101, 107] (Tab. 2 a). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Langzeitbeobachtung von Cupples et al. [24]: Nach 28 Jahren fanden sich in der multivariaten Analyse als relevant: systolischer Blutdruck, Nikotinabusus, intraventrikuläre Leitungsblockierungen, ST-Strecken- und T-Wellen-Verlängerungen. Bei Männern waren es Body-Mass-Index, Nikotinkonsum, Glucoseintoleranz, linksventrikuläre Hypertrophie, Serumcholesterin und systolischer Blutdruck (Tab. 2 b). In Studien zur Reduktion von Risikofaktoren wurde gezeigt, dass zwar die Mortalität gesenkt, nicht aber

Tab. 2 a Geschlechtsspezifische Verteilung der Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod (nach [24, 52]).
b Geschlechtsspezifische Lang- und Kurzzeitriskofaktoren für einen plötzlichen Herztod (nach [24])

a)		
Risikofaktor	Geschlechtsspezifische Verteilung	
Hypercholesterinämie	Frauen = Männer	
Arterielle Hypertonie	Frauen = Männer	
Diabetes mellitus	Frauen > Männer	
Nikotinabusus	Frauen > Männer	
Linksherzhypertrophie	Frauen < Männer	
Psychischer Stress vor PHT	Frauen > Männer	
Physischer Stress vor PHT	Frauen < Männer	
b)		
	Frauen	Männer
Langzeit-Risikofaktoren (28 Jahre)	Systolischer Blutdruck Nikotinabusus Unspezifische ST- und T-Veränderungen Intraventrikuläre Blockbilder	Systolischer Blutdruck Nikotinabusus Glucoseintoleranz Serumcholesterin Body-mass-index
Kurzzeit-Risikofaktoren (2 Jahre)	Unspezifische ST- und T-Wellenveränderungen Intraventrikuläre Blockbilder	Unspezifische ST- und T-Wellenveränderungen Intraventrikuläre Blockbilder Serumcholesterin Herzfrequenz Linksventrikuläre Hypertrophie

das Risiko des plötzlichen Herztodes vermindert werden konnte [33, 34, 84]. Dies gilt für Männer und Frauen in gleichem Maße.

■ Überleben des plötzlichen Herztodes

Nach einer Studie von Cline et al. [22] werden Frauen typischerweise seltener mit Kammerflimmern (2,2% vs. 13,4%) und häufiger mit Asystolie vorgefunden als Männer. Dabei überlebten 7,2% der Männer, die mit Kammerflimmern angetroffen wurden, gegenüber nur 2,2% der Frauen, obwohl bei Aufnahme ins Krankenhaus 16% der Männer und 15% der Frauen noch am Leben waren. Auch weisen Befunde darauf hin, dass Frauen der plötzliche Herztod unerwarteter trifft, häufiger ohne anwesende Zeugen und u. a. dadurch die Defibrillation verzögert erfolgt [22]. Insgesamt liegt die Überlebensrate bei 15% für Männer und nur bei 11% für Frauen [54], letztere allerdings sind meist älter als Männer [2, 54, 73].

Nach überlebtem Herztod zeigen elektrophysiologische Studien, dass die Induktion einer Tachyarrhythmie bei Männern weitaus häufiger möglich ist als bei Frauen [4, 32, 98]. In der Arbeitsgruppe um Freedman [32] waren 98 von 111 (88%) Männern auslösbar, dagegen nur 15 von 39 Frauen (39%). Die Wahrscheinlichkeit einer auslösbaren Arrhythmie nach überlebtem Herztod war bei Männern mit vorangegangenen Myokardinfarkt 95% gegenüber 72% ohne Infarkt. Bei Frauen waren es 77% vs. 19% (bei letzteren konnte keine anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden). Schoenfeld et al. [98] identifizierten in einer multivariaten Analyse die Form der Arrhythmie, die Zahl der vorangegangenen Myokardinfarkte und männliches Geschlecht als unabhängige Prädiktoren für die Induktion einer Arrhythmie.

■ Prävention des plötzlichen Herztodes

Präventionsstudien gegenüber dem plötzlichen Herztod sind gegenwärtig limitiert durch die Tatsache,

dass ältere Patienten und Frauen deutlich unterrepräsentiert sind [36, 38]. So liegt der Frauenanteil in Studien zur Primärprävention (MADIT II-, MUSTT-Studie) aktuell bei 8–10% und in Studien zur Sekundärprävention (CASH-, AVID-, CIDS-Studie) mit 16–22% kaum höher [18, 23, 31, 57, 82], obwohl nach Studien von Moss et al. [82] und Connolly et al. [23] gezeigt werden konnte, dass Frauen im Rahmen der Primärprävention von einer ICD-Implantation im Hinblick auf harte Endpunkte mehr zu profitieren scheinen als Männer und die Effektivität einer ICD-Therapie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweist. Auch in der klinischen Praxis spiegelt sich wider, dass Männer und Frauen im Hinblick auf automatische Defibrillationssysteme unterschiedlich behandelt zu werden scheinen. Erwähnenswert ist im Hinblick auf die begrenzte Datenlage eine Stellungnahme von Hochleitner et al. [40], nach der in einem unselektionierten Kollektiv (Populationsstudie) der Anteil männlicher Patienten mit ICD-Implantationen 82,1% betrug, der der Frauen nur 17,9%, obwohl Frauen 55,4% aller erfassten Patienten mit einem plötzlichen Herztode darstellten (Gesamtzahl plötzlicher Herztode 1927).

Schlussfolgerung

Die Erforschung geschlechtsspezifischer Einflüsse auf das Auftreten und die prognostischen Implikationen von Herzrhythmusstörungen stehen erst am Anfang. Bereits heute wissen wir aber, dass Kenntnis und Verständnis dieser Unterschiede im Bereich der elektrophysiologischen Grundlagen, der Mechanismen der Arrhythmieentstehung und der klinischen Konsequenzen ein entscheidender und damit in der Vergangenheit vernachlässigter Faktor bei der Prävention und Therapie darstellen, insbesondere gegenüber dem plötzlichen arrhythmogenen Herztod.

Die dargestellten Unterschiede rechtfertigen und motivieren in besonderem Maße, entsprechende Anstrengungen zu unternehmen, um die Möglichkeiten und den Erfolg der therapeutischen Bemühungen gegenüber dem plötzlichen Herztod in Zukunft zu verbessern.

Literatur

1. Aberg H (1968) Atrial fibrillation. A review of 463 cases from Philadelphia General Hospital from 1955 to 1965. *Acta Med Scand* 184:425–431
2. Abildstrom SZ, Rask-Madsen C, Ottesen MM et al (2002) Impact of age and sex on sudden cardiovascular death following myocardial infarction. *Heart* 88:573–578
3. Akhtar M (1990) Clinical spectrum of ventricular tachycardia. *Circulation* 82:1561–1573

4. Albert CM, McGovern BA, Newel B et al (1996) Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 93:1170–1176
5. Albert CM, Ruskin JN (1997) Arrhythmias and the use of implantable cardioverter-defibrillators. In: Julian DG, Wenger NK (eds) *Women and Heart Disease*. Mosby, St. Louis, pp 363–374
6. Bauernfeind RA, Amat YLF, Dhingra RC et al (1979) Chronic nonparoxysmal sinus tachycardia in otherwise healthy persons. *Ann Intern Med* 91:702–710
7. Baum RS, Alvarez H, Cobb LA (1974) Survival after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 50:1231–1235
8. Bazett H (1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 7:353
9. Belhassen B, Viskin S (1993) Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 4:356–368
10. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 271:840–844
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98:946–952
12. Benton RE, Sale M, Flockhart DA et al (2000) Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clin Pharmacol Ther* 67:413–418
13. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N et al (2000) Sex-dependent electrocardiographic pattern of cardiac repolarization. *Am Heart J* 140:430–436
14. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N et al (2000) Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 140:678–683
15. Bikkina M, Larson MG, Levy D (1992) Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 117:990–996
16. Borg JJ, Yuill KH, Hancox JC et al (2002) Inhibitory effects of the antiestrogen agent clomiphene on cardiac sarcolemmal anionic and cationic currents. *J Pharmacol Exp Ther* 303:282–292
17. Burke JH, Goldberger JJ, Ehlert FA et al (1996) Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am J Med* 100:537–543
18. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al (1999) A randomised study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease (MUSTT-Trial). *N Engl J Med* 341:1882–1890
19. Cabin HS, Clubb KS, Hall C et al (1990) Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 65:1112–1116
20. Calkins H, Langberg J, Sousa J et al (1992) Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients: abbreviated therapeutic approach to Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 85:1337–1346
21. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA et al (1988) Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 61:714–717
22. Cline SL, von der Lohe E, Groh WJ (2002) Women have poorer survival in out-of-hospital cardiac arrest occurring in a rural setting (abstract). *Circulation* 106:536
23. Connolly S, Gent M, Roberts RS et al (2001) Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101:1297–1302
24. Cupples AL, Gagnon DR, Kannel WB (1992) Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 85:11–18
25. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z et al (1989) Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Arch Intern Med* 149:457–459
26. Dessertenne F (1966) La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Cur* 59:263–272
27. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ et al (2002) Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 106:2004–2011
28. Dittrich H, Gilpin E, Nicod P et al (1988) Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 62:1–7
29. Drici MD, Burklow TR, Haridasse V et al (1996) Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 94:1471–1474
30. Eggeling T, Oslerhues HH, Hochs M et al (1993) The arrhythmogenic substrate of the long QT syndrome: genetic basis, pathology, and pathophysiologic mechanisms. *Eur Heart J* 14:73–79
31. Engelstein ED, Friedman PL, Qing Y et al (1997) Gender differences in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: impact on treatment and survival in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial (abstract). *Circulation* 96:720
32. Freedman RA, Swerdlow CD, Soderholm-Diffatte V et al (1988) Clinical predictors of arrhythmia inducibility in survivors of cardiac arrest: importance of gender and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 12:973–978
33. Gillum RJ (1989) Sudden coronary death I the United States: 1980–1985. *Circulation* 79:756
34. Goldman L, Cook EF (1984) The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical intervention and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 101:825–836
35. Hara M, Danilo P, Rosen MR (1998) Effects of gonadal steroids on ventricular repolarization and on the response to E4031. *J Pharmacol Exp Ther* 285:1068–1072
36. Harris DJ, Douglas PS (2000) Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med* 343:475–480
37. He J, Kargacin ME, Kargacin GJ et al (2003) Tamoxifen inhibits Na⁺ and K⁺ currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:661–668
38. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM (2002) Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 162:1682–1688
39. Hoffmann E, Gerth A, Janko S et al (2003) Herzrhythmusstörungen: Geschlechtsspezifische Unterschiede. *Intensivmed* 40:677–682
40. <http://lbi-frauen.uibk.ac.at/deutsch/research/salvador.html>
41. Humphries KH, Kerr CR, Conolly SJ et al (2001) New-onset atrial fibrillation. Sex Differences in Presentation, Treatment, and Outcome. *Circulation* 103:2365–2370
42. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE et al (1996) Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 94:122–125
43. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ et al (2001) New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 103:2365–2370

44. Insulander P, Kenneback G, Straat E (1999) Differences in dual AV nodal properties between men and women [abstract]. *Eur Heart J* 20:568
45. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ et al (1991) Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 324:1605–1611
46. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH et al (1992) Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med* 327:313–318
47. Johnson BD, Zheng W, Korach KS et al (1997) Increased expression of the cardiac L-type calcium channel in estrogen receptor-deficient mice. *J Gen Physiol* 110:135
48. Kadish A, Morady F (1990) Mechanism specific therapy of ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1:68–80
49. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 106:389–396
50. Kannel WB, Schatzkin A (1985) Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 5:141–149
51. Kannel WB, Abbot RD (1987) Incidence and prognosis of myocardial infarction in women: the Framingham Study. In: Eaker ED, Packard B, Wenger NK et al (eds) *Coronary artery disease in women*. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD
52. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB et al (1998) Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 136:205–212
53. Kawasaki R, Machado C, Reinhoehl J et al (1995) Increased propensity of women to develop torsades de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6:1032–1038
54. Kim C, Fahrenbruch CE, Cobb LA et al (2001) Out-of-hospital cardiac arrest in men and women. *Circulation* 104:2699–2703
55. Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Morillo C (1995) Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6:1124–1128
56. Krueger DE, Ellenberg SS, Bloom S et al (1981) Risk factors for fatal heart attacks in young women. *Am J Epidemiol* 113:357–370
57. Kuck KH, Cappato R, Siebels J et al (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102:748–754
58. Larsen JA, Kadish AH (1998) Effects of gender on cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:655–664
59. Larsen JA, Tung RH, Sadananda R et al (1998) Effects of hormone replacement therapy on QT interval. *Am J Cardiol* 82:993–995
60. Lazzara R (1997) Twisting of the points. *J Am Coll Cardiol* 29:843–844
61. Lee RJ, Kalman JM, Fitzpatrick AP et al (1995) Radiofrequency catheter modification of the sinus node for inappropriate sinus tachycardia. *Circulation* 92:2919–2928
62. Lee RJ, Shinbane JS (1997) Inappropriate sinus tachycardia: Diagnosis and treatment. *Cardiol Clin* 15:599–605
63. Leenhardt A, Counel P, Slama R (1992) Torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 3:281–292
64. Lehmann MM, Hardy S, Archibald D et al (1996) Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 94:2335–2341
65. Lerner DJ, Kannel WB (1986) Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 111:383–390
66. Liao D, Barnes RW, Chambless LE et al (1995) Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability – the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Am J Cardiol* 76:906–912
67. Liberthson RR, Nagel EL, Hirschmann JC et al (1974) Prehospital ventricular fibrillation: prognosis and follow-up course. *N Engl J Med* 291:317–321
68. Liu K, Ballew C, Jacobs DR et al (1989) Ethnic differences in blood pressure, pulse rate, and related characteristics in young adults. The CARDIA Study. *Hypertension* 14:218
69. Liu XK, Katchman A, Drici MD et al (1998) Gender difference in the cycle length-dependent QT and potassium currents in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 285:672–679
70. Liu XK, Katchman A, Ebert SN (1998) The antiestrogen tamoxifen blocks the delayed rectifier potassium current, I_{Kr}, in rabbit ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 287:877–883
71. Liu XK, Wang W, Ebert SN et al (1999) Female gender is a risk factor for torsade de pointes in an in vitro animal model. *J Cardiovasc Pharmacol* 34:287–294
72. Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al (1998) Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital Long-QT syndrome. Findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 97:2237–2244
73. Löwel H, Engel S, Hörmann A et al (1999) Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Intensivmed* 36:652–661
74. Lowery M, Castellanos A, Myerburg RJ (2002) Sudden cardiac death. In: Wilansky S, Willerson JT (eds) *Heart disease in women 1st ed*. Churchill Livingstone, Philadelphia
75. Makkar RR, Fromm BS, Skinman RT et al (1993) Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 270:2590–2597
76. Maniolo TA, Furberg CD, Rautaharju PM et al (1994) Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 23:916–925
77. Manyari DE, Klein GJ, Gulamhusein S et al (1983) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a generalized cardiomyopathy? *Circulation* 68:251–257
78. Marcus FI, Fontaine GH, Guirandon G et al (1982) Right ventricular dysplasia: report of 24 adult cases. *Circulation* 65:384–398
79. Massumi A, Kadivar MH (2002) Ventricular tachycardia. In: Wilansky S, Willerson JT (eds) *Heart disease in women 1st ed*. Churchill Livingstone, Philadelphia
80. Mayuga KA, Parker M, Sukthanker ND et al (2001) Effects of age and gender on the QT response to exercise. *Am J Cardiol* 87:163–167
81. Morillo CA, Klein GJ, Thakur, RK et al (1994) Mechanism of inappropriate sinus tachycardia: role of sympathovagal balance. *Circulation* 90:873–877
82. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) investigators (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346:877–883
83. Myerburg RJ, Kessler KM, Estes D et al (1984) Long-term survival after prehospital cardiac arrest: analysis of outcome during an 8-year study. *Circulation* 70:538–546

84. Myerburg RJ, Castellanos A (1992) Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald EB (ed) a textbook of cardiovascular medicine, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia
85. Nakawaga M, Takahashi N, Nobe S et al (2002) Gender differences in various types of idiopathic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13:633–638
86. Onundarson PT, Thorgeisson G, Jonmundsson E et al (1987) Chronic atrial fibrillation—epidemiologic features and 14 year follow-up: a case control study. *Eur Heart J* 8:521–527
87. Ostrander LD (1966) Serial electrocardiographic findings in a prospective epidemiological study. *Circulation* 34:1069–1080
88. Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ et al (2001) Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by Ik-blocking drugs. *Circulation* 103:2207–2212
89. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S et al (1992) Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 8:690–695
90. Rautaharju PM, Maniolo TA, Psaty BM et al (1994) Correlates of QT prolongation in older adults (the Cardiovascular Health Study). *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Am J Cardiol* 73:999–1002
91. Risk stratification and survival after myocardial infarction (1983) The Multicenter Postinfarction Research Group (MPRG). *N Engl J Med* 309:331–336
92. Rodriguez LM, de Chillou C, Schlapfer J et al (1992) Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 70:1213–1215
93. Rosano GM, Leonardo F, Sarrel PM et al (1996) Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet* 347:786–788
94. Rosano GM, Leonardo F, Dicandia C et al (2000) Acute electrophysiologic effect of Estradiol 17 β in menopausal women. *Am J Cardiol* 86:1385–1387
95. Rubart M, von der Lohe E (1998) Sex steroids and cardiac arrhythmia: more questions than answers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:666–667
96. Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T et al (1984) Sudden death in the Framingham Study: differences in incidence and risk factors by sex and coronary artery disease status. *Am J Epidemiol* 120:888–899
97. Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T et al (1984) The epidemiology of sudden unexpected death: risk factors for men and women in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 107:1300–1306
98. Schoenfeld MH, McGovern B, Garan H et al (1985) Determinants of the outcome of electrophysiologic study in patients with ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 6:298–306
99. Schwartz PJ, Prori SG, Spazzolini C et al (2001) Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 103:89–95
100. Shuba YM, Degtiar VE, Opisenko VN et al (2001) Testosterone-mediated modulation of HERG blockade by proarrhythmic agents. *Biochem Pharmacol* 62:41–49
101. Spain DM, Siegel H, Brudess VA (1973) Women smokers and sudden death: the relationship of cigarette smoking to coronary disease. *JAMA* 224:1005–1007
102. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN (1997) Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol* 80:302–305
103. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA et al (1987) The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among women and men from 35–64 years: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 75:V65–73
104. Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G et al (1995) Are gender differences in QTc present at birth? *Am J Cardiol* 75:1277–1278
105. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM et al (1993) Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 71:710–713
106. Swartz JF, Tracy CM, Fletcher RD (1993) Radiofrequency endocardial catheter ablation of accessory atrioventricular pathway atrial insertion sites. *Circulation* 87:487–499
107. Talbott E, Kuller LH, Detri K et al (1977) Biologic and psychosocial risk factors of sudden death from coronary artery disease in white women. *Am J Cardiol* 39:858–864
108. Timmermans C, Smeets J, Rodriguez LM et al (1995) Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Am J Cardiol* 76:492–494
109. Villareal RP, Woodruff AL, Massumi A (2002) Supraventricular tachycardia. In: Wilansky S, Willerson JT (eds) Heart disease in women 1st ed. Churchill Livingstone, Philadelphia
110. Wolbrette D, Naccarelli G, Curris A et al (2002) Gender differences in arrhythmias. *Clin Cardiol* 25:49–56
111. Yap YG, Duong T, Bland M (2002) Female gender protects against arrhythmic death after acute myocardial infarction— an insight from contemporary survival studies (abstract). *Circulation* 106:763
112. Zipes DP, Wellen HJJ (1998) Sudden cardiac death. *Circulation* 98:2334–2351