

WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER



Biologie

Dissertationsthema

Untersuchungen zu den elektrophysiologischen Mechanismen  
verschiedener neuer antiarrhythmischer Substanzen  
an einem experimentellen Vorhofmodell

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften im Fachbereich Biologie  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Shokoufeh Ghezelbash  
aus Mashhad  
- Januar 2012 -

---

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Prüfer

Erster Gutachter:

PD. Dr. Peter Milberg

Zweiter Gutachter:

Prof. Dr. Wolf-Michael Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2012

Tag der Promotion:

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Die Physiologie des Aktionspotentials . . . . .	7
1.2	Vorhofflimmern . . . . .	11
1.2.1	Epidemiologie . . . . .	11
1.2.2	Ätiologie . . . . .	12
1.3	Medikamente . . . . .	17
1.3.1	Sotalol . . . . .	17
1.3.2	Flecainid . . . . .	18
1.3.3	Ranolazin . . . . .	19
1.3.4	Amiodaron . . . . .	20
1.3.5	Dronedaron . . . . .	21
1.3.6	Docosahexaensäure . . . . .	23
1.3.7	Simvastatin . . . . .	24
1.3.8	SEA0400 . . . . .	25
1.4	Bedeutung der Vorhofdilatation für das Auftreten von Vorhofflimmern . . . . .	26
1.5	Das Kaninchenmodell . . . . .	27
1.6	Fragestellung der Studie . . . . .	27
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>28</b>
2.1	Materialien . . . . .	28
2.1.1	Das Versuchstier: Kaninchen . . . . .	28
2.1.2	Langendorff-Apparatur . . . . .	28
2.1.3	Perfusionslösung . . . . .	29
2.1.4	Stimulationsprogramm WinLTP . . . . .	31
2.1.5	RabbitPulse . . . . .	31
2.2	Methodik . . . . .	32
2.2.1	Präparation des isolierten Herzen . . . . .	32
2.2.2	Dilatation des Vorhofs . . . . .	33
2.2.3	Aufnahme des monophasischen Aktionspotentials (MAP) . . . . .	33
2.2.4	Messungen . . . . .	34
2.2.4.1	Bestimmung der Stimulationsschwelle . . . . .	34
2.2.4.2	Frequenztreppe . . . . .	34

2.2.4.3	Aktionspotentialdauer . . . . .	34
2.2.4.4	Refraktärzeit . . . . .	36
2.2.4.5	Postrepolarisations-Refraktärität . . . . .	36
2.2.4.6	Leitungszeit . . . . .	37
2.2.4.7	Induktion von Vorhofflimmern . . . . .	37
2.2.5	Protokollteil A . . . . .	38
2.2.6	Protokollteil B . . . . .	38
2.2.7	Fütterungsreihe Amiodaron und Dronedaron . . . . .	38
2.2.8	Statistische Methoden . . . . .	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>40</b>
3.1	Vergleich zwischen Flecainid, Sotalol und Ranolazin . . . . .	40
3.1.1	Protokollteil A . . . . .	41
3.1.1.1	Vergleich der Aktionspotentialdauer APD <sub>90</sub> . . . . .	41
3.1.1.2	Refraktärzeit . . . . .	42
3.1.1.3	Leitungszeit . . . . .	43
3.1.1.4	Postrepolarisations-Refraktärität (PRR) . . . . .	44
3.1.1.5	Vorhofflimmerinzidenz . . . . .	45
3.1.1.6	Gesamtübersicht der Medikamentenwerte für Protokollteil A . . . . .	46
3.1.2	Protokollteil B . . . . .	48
3.1.2.1	Vergleich der Aktionspotentialdauer APD <sub>90</sub> . . . . .	48
3.1.2.2	Refraktärzeit . . . . .	49
3.1.2.3	Leitungszeit . . . . .	50
3.1.2.4	Postrepolarisations-Refraktärität . . . . .	51
3.1.2.5	Vorhofflimmerinzidenz . . . . .	52
3.1.2.6	Gesamtübersicht der Medikamentenwerte für Protokollteil B . . . . .	53
3.2	Vergleich zwischen Amiodaron und Dronedaron . . . . .	55
3.2.1	APD <sub>90</sub> . . . . .	55
3.2.2	Refraktärzeit . . . . .	56
3.2.3	Leitungszeit . . . . .	56
3.2.4	Postrepolarisations-Refraktärität . . . . .	57
3.2.5	Vorhofflimmerinzidenz . . . . .	58
3.2.6	Gesamtübersicht für Amiodaron und Dronedaron . . . . .	59
3.3	Docosahexaensäure und Simvastatin . . . . .	60
3.3.1	Docosahexaensäure . . . . .	60
3.3.1.1	APD <sub>90</sub> . . . . .	60
3.3.1.2	Refraktärzeit . . . . .	61

3.3.1.3	Leitungszeit . . . . .	61
3.3.1.4	Postrepolarisations-Refraktärität . . . . .	62
3.3.1.5	Vorhofflimmerinzidenz . . . . .	63
3.3.2	Simvastatin . . . . .	64
3.3.2.1	APD <sub>90</sub> . . . . .	64
3.3.2.2	Refraktärzeit . . . . .	64
3.3.2.3	Leitungszeit . . . . .	65
3.3.2.4	Postrepolarisations-Refraktärität . . . . .	66
3.3.2.5	Vorhofflimmerinzidenz . . . . .	66
3.4	SEA0400 . . . . .	68
3.4.1	APD <sub>90</sub> . . . . .	68
3.4.2	Refraktärzeit . . . . .	68
3.4.3	Leitungszeit . . . . .	69
3.4.4	Postrepolarisations-Refraktärität . . . . .	70
3.4.5	Vorhofflimmerinzidenz . . . . .	70
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>72</b>
4.1	Verlängerung der Aktionspotentialdauer . . . . .	73
4.2	Verlängerung der Refraktärzeit und Postrepolarisations-Refraktärität . . . . .	76
4.3	Verlängerung der Leitungszeit . . . . .	78
4.4	Unterdrückung von Vorhofflimmern . . . . .	79
4.5	Bedeutung für die Klinik . . . . .	83
4.6	Ausblick . . . . .	84

# Zusammenfassung

Einleitung: Vorhofflimmern stellt mit ca. einer Million Betroffenen in Deutschland die häufigste Herzrhythmusstörung dar und tritt oft bei älteren Erwachsenen auf. Die Einflussnahme auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards, wie z. B. Aktionspotentialdauer, Refraktärzeit, Leitungszeit, durch die Blockade verschiedener Ionenkanäle wird als Therapieansatz gegen Vorhofflimmern eingesetzt. Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Auswirkung von etablierten Medikamenten und auch neuen Substanzen auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs und deren Effizienz bei der Unterdrückung von Vorhofflimmerepisoden.

Methoden und Ergebnisse: Die Untersuchungen wurden an gesunden isolierten Kaninchenherzen am Langendorff-Apparat durchgeführt. Die vorliegende Arbeit umfasst sowohl Akutstudien (Flecainid 2  $\mu\text{M}$ , Sotalol 50  $\mu\text{M}$ , Ranolazin 10  $\mu\text{M}$ , Simvastatin 500 nM und 1  $\mu\text{M}$ , DHA 10  $\mu\text{M}$  und SEA0400 1 $\mu\text{M}$ ) als auch Fütterungsstudien (Amiodaron 50 mg/Kg und Dronedaron 50 mg/Kg). In den Akutstudien unterdrücken Flecainid und Ranolazin am effektivsten das Vorhofflimmern (um 71% unter Flecainid und um 60% unter Ranolazin) und haben auch die größte Auswirkung auf die elektrophysiologischen Eigenschaften (Erhöhung der Refraktärzeit, Leitungszeit und Postrepolarisations-Refraktärität). Unter Postrepolarisations-Refraktärität versteht man die Verlängerung der Refraktärzeit über das Ende des Aktionspotentials hinaus. Simvastatin und DHA zeigen eine signifikante Erhöhung der Leitungszeiten und zusätzlich eine Zunahme der Postrepolarisations-Refraktärität, jedoch keinen Effekt bei der Unterdrückung von Vorhofflimmern. Auch SEA0400 zeigt keine wirkungsvolle Einflussnahme auf Vorhofflimmerinzidenzen und begünstigt sogar das Auftreten von Vorhofflimmern durch die Verkürzung der Aktionspotentialdauer. Beide Fütterungsstudien zeigen zwar eine signifikante Unterdrückung von Vorhofflimmern, jedoch nur Amiodaron erhöht sowohl die Aktionspotentialdauer, Refraktärzeit und Leitungszeit als auch die Postrepolarisations-Refraktärität.

Schlussfolgerung: Durch die Verlängerung der Aktionspotentialdauer sowie der Refraktärzeit, welche durch die Blockade von Natrium- und Kaliumkanälen verursacht wird, kann effektiv auf das Auftreten von Vorhofflimmerepisoden Einfluss genommen werden. Auch das Erzeugen einer Postrepolarisations-Refraktärität (durch Flecainid, Ranolazin und Amiodaron) scheint einen erheblichen Einfluss auf die Unterdrückung von Vorhofflimmern und dessen Elimination zu haben. So kann vorerst zusammenfassend festgestellt werden, dass die Verlängerung des Aktionspotentials, der Refraktärzeit, der Leitungszeit sowie die Erzeugung von Postrepolarisations-Refraktärität einen wichtigen Einfluss auf die Unterdrückung von Vorhofflimmern haben.

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Physiologie des Aktionspotentials

Der Kontraktion des Myokards liegt immer ein Aktionspotential (AP) zugrunde. Das Aktionspotential der Herzmuskelzellen folgt, genau wie bei Nervenzellen, dem “Alles-oder-Nichts”-Gesetz und wird erst beim Erreichen eines Schwellenpotentials ausgelöst. Der Sinusknoten im rechten Vorhof ist der Schrittmacher des Herzens. Das Ruhepotential liegt im Sinusknoten bei  $-55$  mV und ist dabei ungefähr um  $30$  mV höher als das Ruhepotential des Arbeitsmyokards. Dieses Potential ist jedoch während der Diastole nicht stetig und wird fortlaufend durch spontanen Natriumionen-Einstrom immer positiver, bis der Schwellenwert bei  $-40$  mV erreicht und ein Aktionspotential ausgelöst wird. Die Erregung im Sinusknoten wird an den AV-Knoten weitergeleitet. Der AV-Knoten verlangsamt die Erregung, bevor diese an die Ventrikel weitergeleitet wird. Somit kontrahieren die Ventrikel nicht vor der vollständigen Kontraktion des Vorhofs (Piper, 2006; Klinker et al., 2009). In dem komplexen Mechanismus eines Aktionspotentials sind viele Ionenkanäle, Ionenpumpen und Ionenaustauscher beteiligt. Diese erzeugen während des Ruhepotentials einen Gradienten für die drei hauptsächlichen Kationen, die für die Entstehung eines Aktionspotentials benötigt werden: Natrium-, Kalium- und Kalziumionen. Der Gradient wird durch den großen Unterschied in der Konzentration dieser Ionen im extrazellulären Raum zum intrazellulären Raum hergestellt. Sie liegt für Natrium bei  $145$  mM extrazellulär und  $10$  mM zytosolisch, für Kalium bei  $4$  mM extrazellulär und  $135$  mM zytosolisch und für Kalzium bei  $3$  mM extrazellulär und  $10^{-4}$  mM zytosolisch. Der Gradient kommt zum einen durch die unterschiedliche Membranpermeabilität für Natrium- und Kaliumionen (schlechte Permeabilität für Natrium, gute Permeabilität für Kalium) und zum anderen durch den aktiven Austausch dieser beiden Ionen durch die Natrium-Kalium-Pumpe zustande. Die Natrium-Kalium-Ionenpumpe tauscht aktiv unter ATP-Verbrauch und entgegen der chemischen Konzentration der Ionen drei intrazelluläre Natriumionen gegen zwei extrazelluläre Kaliumionen aus. Durch die elektrische Ladung der Ionen, entsteht nicht nur ein chemischer, sondern auch ein elektrischer Gradient über der Zellmembran. Dieser elektrochemische Gradient wird in der Zelle zur Durchführung des Aktionspotentials genutzt.

Nach dem Auslösen eines Aktionspotentials im Sinusknoten wird die Erregung durch einen  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom über die Kontaktfläche der Myokardzellen (*gap junction*) weitergegeben. Der positive Kalziumeinstrom in die Zelle hebt das Membranpotential und führt somit zur Öff-

nung der spannungsabhängigen Natriumkanäle (Piper, 2006). Durch den Einstrom von Natriumionen in die Zelle wird schließlich ein Aktionspotential ausgelöst (Klinke et al., 2009). Das Aktionspotential des Arbeitsmyokards wird in fünf Phasen unterteilt: Depolarisation (Phase 0), frühe Repolarisation (Phase 1), Plateauphase (Phase 2), Repolarisation (Phase 3) und Ruhephase (Phase 4) (siehe Abbildung 1.1).

Bei der Depolarisation öffnen sich die spannungsabhängigen schnellen Natriumkanäle bei ungefähr  $-70$  mV und erzeugen durch den elektrochemischen Gradienten einen Einstrom der Natriumionen in die Zelle. Dieser Vorgang wird als der schnelle Natriumeinstrom (*fast Na<sup>+</sup> current*,  $I_{Na}$ ) bezeichnet (Dubin, 2003; Boyett et al., 1996). Er erzeugt den typischen steilen Aufstrich (*peak*) des APs. Während des schnellen Natriumeinstroms gehen ca. 90% der spannungsabhängigen schnellen Natriumkanäle wieder in ihre inaktive Form über und bleiben bis zum Ende des Aktionspotentials in diesem Modus. Sie wechseln erst während der Endphase der Repolarisation (zwischen  $-40$  und  $-70$  mV) wieder in ihren Ruhemodus über und sind somit wieder aktivierbar. Bis zu dieser Phase ist das Myokard absolut refraktär, d. h., dass kein neuer Reiz zur Auslösung eines neuen Aktionspotentials führen kann. Die übrigen 10% der Natriumkanäle sind für den langsamen Natriumeinstrom in die Zelle verantwortlich. Der schnelle Natriumeinstrom dauert nur wenige Millisekunden. Im Gegensatz dazu dauert der langsame Natriumeinstrom mehrere 100 Millisekunden (Noble et al., 2006). Diese Tatsache führt dazu, dass eine Inhibierung des langsamen Natriumeinstroms zu einer 50% igen Reduzierung der intrazellulären Natriumkonzentration führen kann (Noble et al., 2006). Während der Depolarisation öffnen sich ab einem Schwellenwert von  $-40$  mV nach und nach die spannungsabhängigen Kalziumkanäle, die auch als L-Typ-Kalziumkanal (L-Typ von engl.: *long lasting*) bezeichnet werden. Die Bezeichnung geht auf die lange Öffnungsphase dieser Kanäle zurück, da sie bis zum Ende der Plateauphase geöffnet bleiben. Der Kalziumeinstrom durch die L-Typ-Kanäle führt in der Plateauphase zur Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR), welches schließlich zur Kontraktion des Myokards führt und als elektromechanische Rückkopplung bezeichnet wird (siehe Abbildung 1.2) (Roden et al., 2002; Boyett et al., 1996; Pieske, 2000). Dieser Vorgang ist typisch für das Myokard und wird als *calcium induced calcium release* (CICR) bezeichnet.

Die frühe Repolarisation, auch Phase 1 genannt, wird durch die Aktivierung des unspezifischen Auswärtsstroms der Kaliumkanäle ( $I_{to1}$ ) initiiert. Diese Phase fängt direkt nach dem *peak* des Aktionspotentials an und endet kurz danach. In dieser Phase sind 90% der spannungsabhängigen Natriumkanäle inaktiviert, so dass der Auswärtsstrom der Kaliumionen zu einem Abfall des Membranpotentials führt (Keating und Sanguinetti, 2001; Roden et al., 2002).

In Phase 2 oder der Plateauphase spielen mehrere Kanäle eine Rolle. Während dieser Phase kommt es durch den Einstrom der Kalziumionen durch die L-Typ-Kanäle zur Freisetzung der Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welche schließlich zur Kontraktion des Herzens führt. Gleichzeitig kommt es durch den  $I_K$  zu einem starken Kaliumausstrom.



Der  $I_K$  besteht im Vorhof aus drei Komponente  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kur}$ , wobei  $I_{Kur}$  vorhofspezifisch ist und die anderen beiden Ströme auch im Ventrikel vorkommen. Durch die  $I_{Kur}$  hat der Vorhof, im Vergleich zum Ventrikel, eine verkürzte Plateauphase (Dubin, 2003). Eine weitere wichtige Komponente in dieser Phase ist der Natrium-Kalzium-Austauscher (NCX), welcher während der Plateauphase in seinen *reverse mode* umschaltet. Dieser tauscht im reverse mode drei intrazelluläre Natriumionen gegen ein extrazelluläres Kalziumion aus. Die dafür notwendigen Natriumionen liegen entweder bereits durch den schnellen Natriumstrom, der während der Depolarisation stattgefunden hat, im Zytosol vor oder gelangen erst durch den späten Natriumeinstrom (*delayed*  $I_{Na}$ ), der ebenfalls während der Plateauphase vorkommt, in die Zelle.

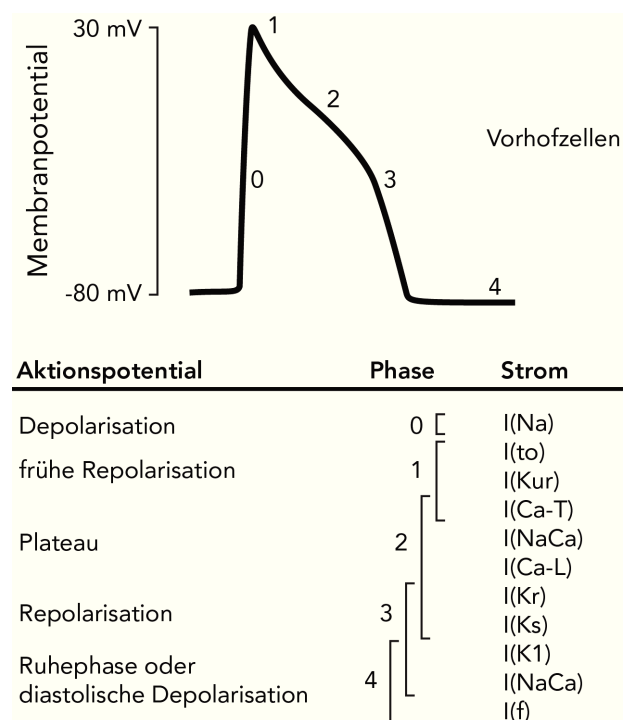


Abbildung 1.1: Die fünf Phasen eines atrialen Aktionspotentials (Keating und Sanguinetti, 2001).

Die Repolarisation des Myokards wird bereits nach dem peak durch den  $I_{to1}$  eingeleitet, jedoch hebt sich während der Plateauphase durch den Kalzium- und späten Natriumstrom die Nettoladung der Zelle soweit auf, dass dabei die typische Form des Aktionspotentials zustande kommt. Diesen Einstömen, welche die Nettoladung der Zelle in positiven Zustand halten, stehen mehreren Strömen entgegen, die ihrerseits die Zelle wieder in ihren Ausgangszustand zurückführen. Dies sind unter anderem der  $Cl^-$  Ionen-Einstrom und  $I_{Kr^-}$ ,  $I_{Ks^-}$  und  $I_{Kur^-}$ -Austrom (Dubin, 2003), welche die Repolarisation als dritte Phase des Aktionspotentials durchführen.

In der abschließenden Phase vier wird hauptsächlich durch den Kalium-Einwärtsstrom  $I_{K1}$  das Ruhemembranpotential wiederhergestellt. In dieser Phase findet keine Nettoladungsver-schiebung statt. Zusätzlich zu dem stetigen Kaliumaustrom, welcher das Membranpotential

negativ halten soll, wird durch die Natrium-Kalium-ATPase der elektrochemische Gradient aufgebaut. Dafür werden drei Natriumionen gegen zwei Kaliumionen aus der Zelle transportiert.

Die Verbindung zwischen dem Aktionspotential und der Kontraktion des Myokard erklärt sich durch die elektromechanische Rückkopplung der Zelle (siehe Abbildung 1.2). Die Öffnung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle während der Repolarisation (1) führt zum Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Die erhöhte Kalziumkonzentration führt zur Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem SR (2). Danach bindet  $\text{Ca}^{2+}$  an die Myofilamente und erzeugt die Kontraktion des Myokards. Die SR- $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase pumpt während der Relaxation die  $\text{Ca}^{2+}$  wieder in das sarkoplasmatische Retikulum (3 und 5). Dabei reguliert das inhibierende Protein Phospholamban die Aktivität der SR- $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (4). Der Kalziumüberschuss wird durch den Natrium-Kalzium-Austauscher aus der Zelle transportiert (6). Hierdurch steigt die intrazelluläre Natriumkonzentration wieder an. Die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase stellt das richtige Konzentrationsverhältnis zwischen Natrium und Kalium wieder her (7).

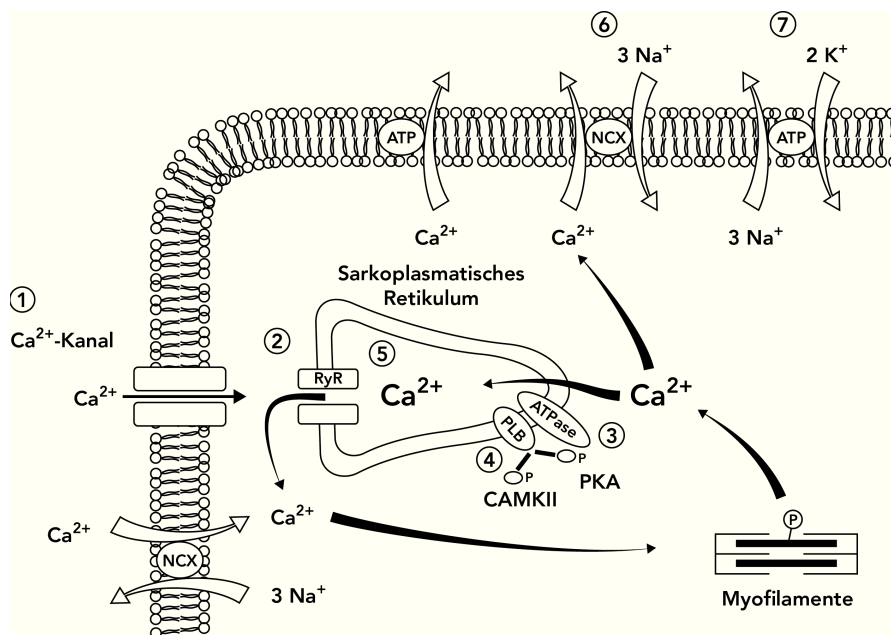


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der elektromechanischen Rückkopplung des Myokards. Abbildung adaptiert von "Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz" (Pieske, 2000).

## 1.2 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung und wird als die ungeordnete Erregung der Vorhöfe definiert. Dabei führt die schnelle Erregung zu ungeordneten Bewegungen der Vorhöfe (bis 600er Frequenz) und bedingt somit ihre ineffiziente Pumpleistung. Es werden hinsichtlich der Episodendauer (nach ESC (Camm et al., 2010a)) fünf Arten von Vorhofflimmern unterschieden:

- erstmals entdecktes Vorhofflimmern,
- paroxysmales Vorhofflimmern: selbst limitierendes Vorhofflimmern innerhalb von sieben Tagen nach der erstmaligen Entdeckung,
- persistentes Vorhofflimmern: länger als sieben Tage anhaltendes Vorhofflimmern, welches medikamentös oder mittels Kardioversion beendet werden kann,
- lang anhaltendes Vorhofflimmern: existiert bereits seit einem Jahr, wenn eine Rhythmus-Kontroll-Therapie in Betracht gezogen wird,
- permanentes Vorhofflimmern: wenn die Kardioversion erfolglos bleibt.

Bei dieser klinischen Klassifikation werden alle Vorhofflimmerepisoden betrachtet, die eine Länge von mindestens 30 Sekunden haben und nicht Folge anderer nicht-kardialer Erkrankungen sind (Lungenembolie, entzündliche Prozesse usw.).

### 1.2.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung auf der Welt und tritt meist bei älteren Erwachsenen auf. In den westlichen Industrieländern wird bei 0,5 bis 1% der Gesamtbevölkerung und 5 bis 10% der über 65-Jährigen Vorhofflimmern diagnostiziert (Levy et al., 1998). Dabei wird immer deutlicher, dass das Auftreten von Vorhofflimmern mit steigendem Alter zunimmt. Hierbei leiden 70% der Patienten zwischen 65 und 85 Jahren an Vorhofflimmern (Stewart et al., 2004).

In den letzten Jahren konnte eine stetige Zunahme der Vorhofflimmern-Prävalenz beobachtet werden (Levy et al., 1998; Schotten et al., 2006). Als Grund dieser Zunahme könnten die erhöhte Lebenserwartung der Bevölkerung sowie die wissenschaftlichen und medizinischen Fortschritte in der Diagnostik und der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen in Frage kommen. Dass Vorhofflimmern eigentlich viel häufiger vorkommt als vermutet, liegt daran, dass die Erfassung von Patienten mit asymptomatischem Vorhofflimmern viel schwieriger ist als die Erfassung von Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern. Symptomatisches Vorhofflimmern tritt im Vergleich zum asymptomatischen Vorhofflimmern viel seltener auf. Page et al. (1994) zeigen, dass das Verhältnis von asymptomatischen zu symptomatischen Episoden bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern 1 zu 16 betrug. Eine andere

Studie (PAFAC: Prevention of atrial fibrillation after cardioversion) mit 1182 Patienten, die während der Studie täglich ein Tele-EKG übermittelten, zeigte, dass 70% der Fälle von wieder auftretendem Vorhofflimmern asymptomatisch sind (Fetsch et al., 2004).

### 1.2.2 Ätiologie

Bei der Ätiologie des Vorhofflimmerns muss zwischen primären und sekundären Ursachen unterschieden werden. Das primäre Vorhofflimmern ist als atriale Arrhythmie ohne feststellbaren Grund definiert. Diese Erscheinungsart wird häufiger unter den männlichen Patienten beobachtet und macht 11% der registrierten Arrhythmien der Framingham-Studie aus (Brand et al., 1985). Beim sekundären Vorhofflimmern wird ebenfalls eine Unterscheidung zwischen kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Grund- und Begleiterkrankungen vorgenommen. Diese sind vielfältig und reichen von kardialer Strukturveränderung bis hin zur Beeinträchtigungen des Elektrolythaushaltes.

Über die Initiierung von Vorhofflimmern wird seit mehr als 100 Jahren diskutiert (Jalife, 2011). Es existierten von Beginn an zwei Theorien über die Entstehung von Vorhofflimmern: zum einen die der kreisenden Erregungen und zum anderen die der ektopen Trigger (Lewis, 1925). Engelman (1896) stellte die Vermutung auf, dass Vorhofflimmern durch „*multiple heterotopous foci*“ zustande kommt. Cushny (1899) machte auf die unregelmäßigen Schwingungen („irregular oscillations“) des Vorhofschlages während des Vorhofflimmerns aufmerksam und bezog sich auf einen atrialen Ursprung dieser „Schwingungen“.

Nach langjähriger Forschung zeigten Haïssaguerre et al. (1998), dass bei einer großen Menge an Patienten, die an paroxysmalem Vorhofflimmern leiden, die Übergangzone zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof als der Bereich angesehen werden kann, von dem die meisten ektopen Trigger ausgehen. Dabei sind die oberen Pulmonalvenen-Einmündungen besonders häufig betroffen (Chen et al., 1999; Haïssaguerre et al., 1998; Hsieh et al., 1999; Tse et al., 2000; Saito et al., 2000). Die Abbildung 1.3 aus der Arbeit von Haïssaguerre zeigt die auftretenden ektopen Trigger bei 45 Patienten.

Auf der anderen Seite wird auch die Theorie der kreisenden Bewegung näher untersucht. Das von MOE und Abildskov (1959) entwickelte Konzept der „*multiple wavelet reentry*“ ist der wesentliche Mechanismus, der hinter der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern steckt. Sie postulierten, dass einmal entstandenes Vorhofflimmern unabhängig von seinem Entstehungsort existieren kann und inhomogene Repolarisationen des Vorhofs für seine Aufrechterhaltung essentiell wären. MOE (1962) stellte die „*multiple wavelet*“-Hypothese auf, welche von Allesie et al. (1985) experimentell evaluiert wurde.

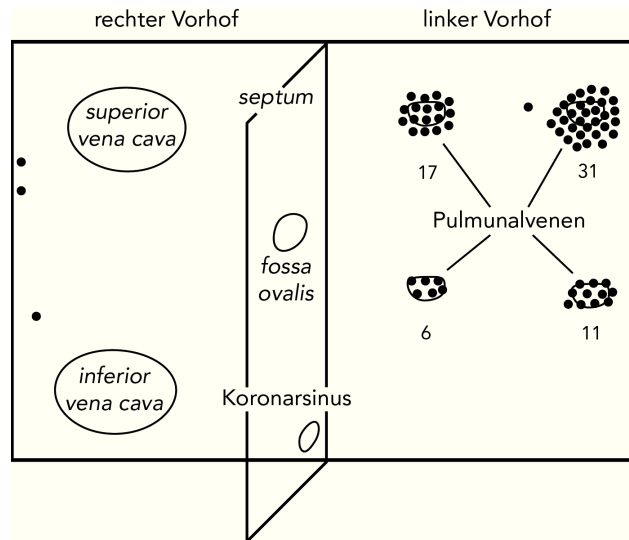


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der Foci-Position, die bei den Untersuchungen von Haïssaguerre et al. (1998) zu Vorhofflimmern führten.

Die Erregung des Vorhofs durchläuft diesen in mehreren Wellen. Als *reentry* wird das Zurücklaufen einiger dieser Wellen in sich selbst bezeichnet. Ist die Zeit, die die Erregungswelle benötigt, um wieder auf ihren Entstehungsort zu treffen, länger als die Refraktärzeit an dieser Stelle, kommt es zu einer kreisenden Erregung. Somit wird die Wellenlänge als die Distanz, welche die Erregungswelle in ihrer eigenen Refraktärzeit zurücklegt, definiert (Allessie et al., 1977). Beim Vorhofflimmern existieren lokale Differenzen bezüglich der Refraktärzeit und der Leitungsgeschwindigkeit (*spatial heterogeneity*), sodass die Erregungswellen dabei auseinanderbrechen, miteinander kollidieren, fusionieren oder andere Bahnen nehmen. Das führt auch dazu, dass bei einer geringen Anzahl an Kreisbahnerregungen die Wahrscheinlichkeit ihrer gegenseitigen Eliminierung hoch ist. Allessie et al. (1990) beziffern die Mindestzahl der Kreisbahnerregungen, die für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern notwendig sind, auf vier bis sechs Erregungen. Zusätzlich fanden sie heraus, dass die Anzahl der möglichen Erregungen quadratisch zum atrialen Diameter ansteigt. Die Vorhofmasse und die Wellenlänge bestimmen die Anzahl der coexistierenden Kreiserregungen im Vorhof (Smeets et al., 1986; Rensma et al., 1988). Sind die Wellenlängen kurz, so ist die minimal notwendige Vorhoffläche, um die die Erregung kreist, klein. Somit können bei kurzen Wellenlängen mehr Kreiserregungen im Vorhof „Platz“ finden als bei langen Wellenlängen. Dies hat zur Folge, dass die Wahrscheinlichkeit der gleichzeitigen Elimination aller Erregungswellen durch das Zusammentreffen auf refraktäre Gewebe sinkt (Allessie et al., 1985; Smeets et al., 1986; Rensma et al., 1988). Wijffels et al. (1995) zeigen, dass bei künstlich erzeugtem Vorhofflimmern sich die Refraktärzeit deutlich verkürzt und die Induzierbarkeit und Stabilität von Vorhofflimmern erhöht ist. Die Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit zusammen mit der Verlängerung der Refraktärperiode führt zur längeren Erregungswellen und erhöht gleichzeitig die Chance, dass alle Erregungswellen auf refraktäres Gewebe treffen.

Neben dem *reentry*-Phänomen spielt das *Remodeling* des Vorhofs eine wichtige Rolle bei der Initialisierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern. Umbauprozesse im Vorhofmyokard führen meist zur Veränderungen von wichtigen Vorhofeigenschaften, wie z. B. die elektrischen, kontraktilen und ultrastrukturellen Eigenschaften (*kardiales Remodeling*). Diese veränderten Eigenschaften wiederum können Arrhythmien verursachen, die durch eine abnorme Depolarisation der Zellen ausgelöst werden. Das elektrische *Remodeling* wird als die Verkürzung des Aktionspotentials unter Vorhofflimmern bezeichnet, welches durch den verminderten Kalziumionen-Einstrom verursacht wird (Van Wagoner et al., 1999). Der verminderte  $I_{Ca^{2+},L}$  wird mit einer gesteigerten Aktivität von Proteinphosphatasen in Verbindung gebracht. Proteinphosphatasen dephosphorylieren die Kalziumkanäle des L-Typs und inhibieren dadurch ihre Aktivität (Christ et al., 2004).

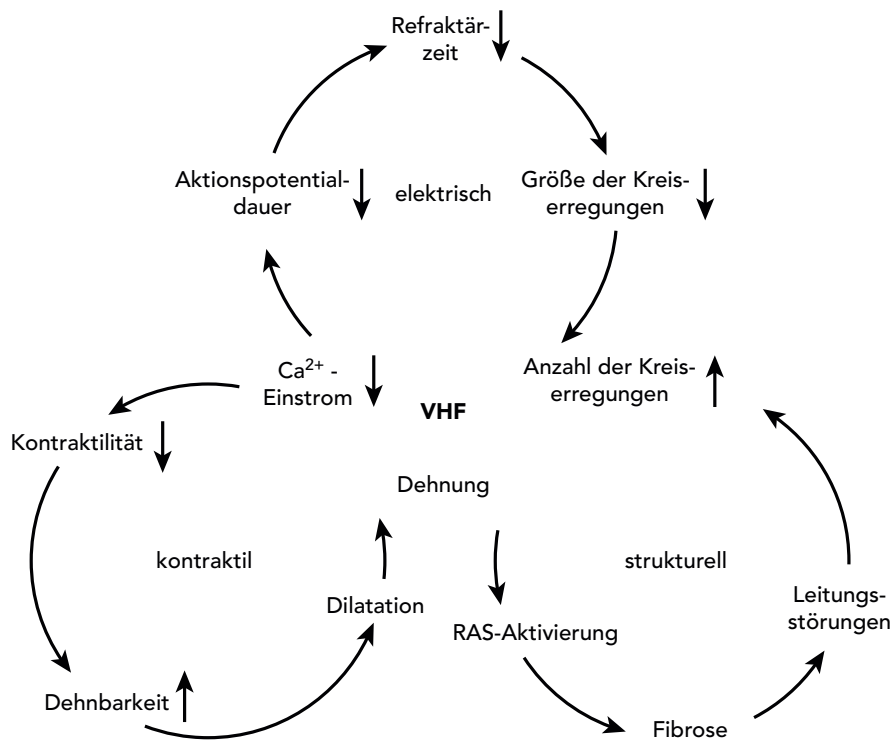


Abbildung 1.4: Drei "Remodeling-Typen", die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Quelle: Allesie et al. (2002).

Die so geschaffene Grundlage durch das elektrische *Remodeling* (Verkürzung des APs und Refraktärzeit) erhöht die Wahrscheinlichkeit für das *reentry*-Phänomen (kreisende Erregungen), welches dazu führen kann, dass sich aus einzelnen Arrhythmien chronische Arrhythmien entwickeln (Schotten et al., 2006). Schotten et al. (2003) bringen den verminderten Kalziumeinstrom mit der negativen Inotropie der Vorhöfe in Zusammenhang. Die geringere Kontraktilität (*kontraktiler Remodeling*) korreliert mit der Dauer des Vorhofflimmerns und besteht auch nach einer erfolgreichen Kardioversion. Abhängig von der Dauer des Vorhofflimmerns vor der Kardioversion braucht das Myokard einige Zeit, um sich wieder von dem kontraktilen *Remodeling* zu regenerieren (Manning et al., 1994). Das kontraktile *Remodeling*

führt indirekt zur Erhöhung des intraatrialen Drucks, da die Flussgeschwindigkeit des Blutes im Vorhof sinkt. Der erhöhte Druck dehnt das geschwächte Vorhofmyokard und begünstigt dadurch die Dilatation des Vorhofs (Schotten et al., 2006). Das strukturelle *Remodeling* wird durch die Dilatation gefördert. Dabei werden diverse Prozesse angestoßen, die zur Entstehung von fibrotischem Gewebe, schnellerem Zelltod und zellulärer Hypertrophie führen (Allessie et al., 2002). Die vermehrt entstandene Muskelmasse und die gestörte Reizweiterleitung im Vorhof durch das fibrotische Gewebe stabilisieren das *reentry*-Phänomen oder führen zum erneuten Auslösen von Vorhofflimmern durch einzelne atriale Ektopien. Eine Übersicht über die verschiedenen *Remodeling*-Prozesse und ihr Ineinandergreifen ist in der Abbildung 1.4 dargestellt.

Wie bereits erwähnt spielen beim Vorhofflimmern auch begünstigende Faktoren und Erkrankungen eine wichtige Rolle. Einige von Ihnen werden im Folgenden erläutert (Neuzner und Pitschner, 2006):

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**
  - \* **Mitralklappenfehler:** Die zwei häufigsten Mitralklappenfehler sind die Mitralklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz. Dabei erhöht sich das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, je älter der Patient und je größer der linke Vorhof ist. In den letzten Jahren hat die Mitralklappenstenose in Deutschland abgenommen, so dass Vorhofflimmern in Kombination mit diesem Krankheitsbild seltener anzutreffen ist. Im Gegensatz dazu erkranken 30% der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz an Vorhofflimmern (Lung et al., 2002).
  - \* **Koronare Herzerkrankung- akuter Myokardinfarkt:** Bei 5 bis 10% der Patienten konnte während bzw. direkt nach einem Myokardinfarkt Vorhofflimmern diagnostiziert werden. Diese Patienten sind im Schnitt 8 Jahre älter als diejenigen ohne Vorhofflimmern. Hinzu kommt das Risiko einer infarktassoziierten Perikarditis, welche ebenfalls das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt (Pedersen et al., 1999a; Nagahama et al., 1998; Eldar et al., 1998).
  - \* **Herzinsuffizienz:** Die Beziehung zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern zeigt sich als gegenseitig verstärkende Wechselwirkung, so dass die Anzeichen einer Herzinsuffizienz das Risiko von Vorhofflimmern erhöhen und Vorhofflimmern eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtern kann. Dabei scheint die systolische Pumpfunktion keine Auswirkung auf die Häufigkeit der Vorhofflimmerepisoden zu haben (Lenzen et al., 2004; Neuzner und Pitschner, 2006).
  - \* **Postoperativ (nach herzchirurgischen Operationen):** Nach chirurgischen Eingriffen am Herzen leidet eine Vielzahl von Patienten an Vorhofflimmern. Somit kann man dies als die häufigste postoperative Herzrhythmusstörung bezeichnen, die bei 16 bis 30% der Patienten auftritt. Die betroffenen Patienten müssen

daher einen längeren Krankenhausaufenthalt in Kauf nehmen. Weiterhin erhöht sich bei ihnen das Risiko eines Schlaganfalls (Almassi et al., 1997; Mathew et al., 2004; Villareal et al., 2004).

- \* **Hypertrophe Kardiomyopathie:** Eine Beobachtungsstudie von Losi et al. (2004) zeigte, dass 13% der teilnehmenden Patienten innerhalb von fünf Jahren an neu aufgetretenem Vorhofflimmern erkranken.
- **Nicht kardiovaskuläre Erkrankungen:** Zu ihnen zählen Faktoren wie **Drogenmissbrauch** (Ettinger et al., 1978), **hormonelle Stoffwechselerkrankungen** (Benjamin et al., 1994; Frost et al., 2004) und **genetische Disposition** (Fox et al., 2004).



## 1.3 Medikamente

Die meisten der hier verwendeten Medikamente werden unter dem Sammelbegriff Antiarrhythmika zusammengefasst (gilt nicht für DHA und Simvastatin). Darunter versteht man Medikamente, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden. Sie werden seit 1975 in vier Gruppen unterteilt, die sich durch ihre jeweiligen elektrophysiologischen Eigenschaften unterscheiden (Klassifikation nach Vaughan/Williams (Vaughan Williams, 1975)). Diese Klassifikation findet jedoch in heutiger klinischer Praxis kaum noch Anwendung.

### 1.3.1 Sotalol

Sotalol gehört zu den Antiarrhythmika der Klasse 3 nach Vaughan/Williams. Es kommt als Racemat vor, d. h., beide Enantiomere (siehe Abbildung 1.5) liegen im gleichen Verhältnis vor. Beide Enantiomere (D und L) haben eine blockierende Funktion auf die Kaliumkanäle ( $I_{Kr}$ ) und führen somit zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer und Erhöhung der Refraktärzeit. Die Verlängerung des Aktionspotentials durch die Blockade der Kaliumkanäle während der Repolarisation hat zur Folge, dass weniger Impulse über das Myokard wandern können und somit die Herzfrequenz verlangsamt wird. Zusätzlich zu der Verlängerung des Aktionspotentials, wirkt Sotalol auch verlängernd auf die Refraktärzeit (Sakamoto et al., 2009). Der proarrhythmische Effekt von Sotalol ist bereits in mehreren Studien beobachtet und dokumentiert worden (MacNeil et al., 1993; Roy et al., 2000; Bajpai et al., 2008; Fetsch et al., 2004). Durch die Verlängerung des QT-Intervalls unter Sotalol ist die Rate der proarrhythmischen Ereignisse, wie z. B. Torsade-de-Pointes (TDPs), viel höher als z. B. der Vergleichssubstanz Amiodaron (Roy et al., 2000; Fetsch et al., 2004).

Die L-Form von Sotalol hat zusätzlich eine betablockierende Funktion. Sotalol wurde 1964 entdeckt und unter dem Handelsnamen SOTALEX erstmalig 1983 in Deutschland zugelassen.

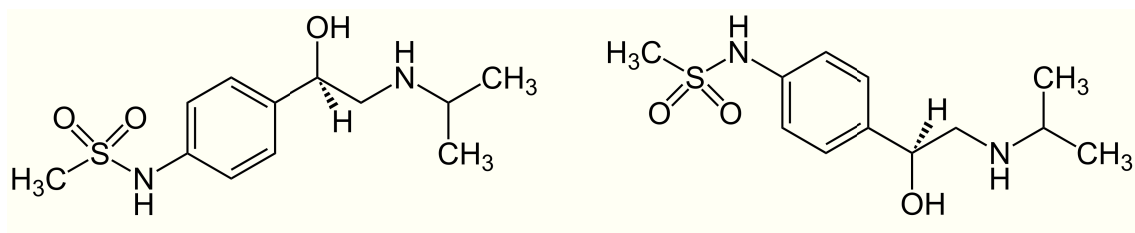


Abbildung 1.5: Beide Enantiomere des Sotalols kommen im gleichen Verhältnis vor (Racemat). Die L-Form des Sotalols hat zusätzlich eine Betablocker-Funktion.

### 1.3.2 Flecainid

Flecainid ist ein Antiarrhythmikum der Klasse 1c und wird aus dem Lokalanästhetikum Procainamid hergestellt. Dabei werden die Wasserstoffionen durch Fluor ersetzt (siehe Abbildung 1.6). Es wurde bereits 1982 in Deutschland zugelassen und wird u. a. unter dem Handelsnamen TAMBOCOR® von der Firma Meda vertrieben. In den ersten Jahren nach der Zulassung zeigte die CAST-Studie Ergebnisse, nach denen Patienten, die einen Herzinfarkt überlebt hatten und anschließend einer Flecainid-Therapie unterzogen wurden, im Vergleich zur Placebogruppe eine erhöhte Mortalität (+4,8%) und Morbidität aufwiesen (Echt et al., 1991). Dies führte zu einem reservierten Verhalten beim Einsatz von Flecainid bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen. In den Jahren 2006 und 2010 empfahlen das AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC), die AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) sowie die EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) in ihren Leitlinien (Fuster et al., 2006; Camm et al., 2010b) den Einsatz von Flecainid für die pharmakologische Kardioversion und die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Patienten, deren Vorhofflimmerinzidenzen weniger als 24 Stunden andauern. Der Einsatz soll jedoch bei Patienten, die an einer Herzerkrankung mit abnormaler linksventrikulärer Funktion oder an Ischämie leiden, vermieden werden.

Flecainid wirkt als Natriumkanalblocker ( $I_{Na^+, peak}$  und  $I_{Na^+, delayed}$ ), allerdings ohne die Aktionspotentialdauer zu verlängern. Hauptsächlich hat dieses eine verlängernde Wirkung auf die Refraktär- und die Leitungszeit. Es wurde jedoch auch eine blockierende Wirkung auf die  $I_{Kr}$  unter Flecainid beobachtet (Anno und Hondeghem, 1990; Tamargo et al., 2004). Flecainid wird unter anderem zur Behandlung von supraventrikulärer Tachykardie und paroxysmalem Vorhofflimmern angewendet. Flecainid verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit und verlangsamt somit die Herzfrequenz.

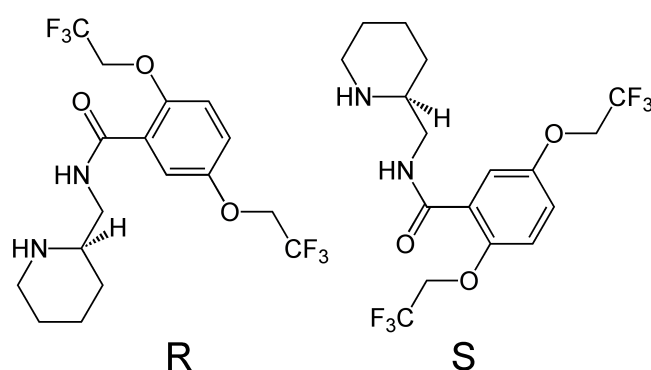


Abbildung 1.6: Die chemische Struktur des Flecainids; dabei sind beide Isomere (R und S) zu sehen.

### 1.3.3 Ranolazin

Ranolazin ist eines der neueren Medikamente die in der vorliegenden Studie untersucht wurden. Es wurde erst im Jahr 2006 von der Firma CV THERAPEUTICS unter dem Namen RANEXA auf den Markt gebracht. Dabei handelt es sich ebenfalls um ein Racemat (siehe Abbildung 1.7), welches zur Verbesserung der Symptome bei stabiler Angina pectoris (Brustschmerzen infolge unzureichender Blutversorgung des Myokards) eingesetzt wird. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Ranolazin nur als symptomatische Therapie angewendet wird, da es allein keine Auswirkungen auf akute Koronarsyndrome gezeigt hat. Weiterhin konnte nicht gezeigt werden, ob Ranolazin einen positiven Effekt bei der Verringerung von Todesfällen hat (Morrow et al., 2007). Scirica et al. (2007) beschreiben in ihrer Auswertung der Merlin-Timi-38 Studie, dass unter Ranolazin 1,7% der Patienten an erstmals entdecktem Vorhofflimmern leiden. In der Placebo Gruppe sind es 2,4% der Patienten. Das Auftreten von anderen Arrhythmien, sowohl atrielle als auch ventrikuläre, wird von Ranolazin effektiv unterdrückt (Scirica et al., 2007; Morrow et al., 2007). Ranolazin hat in seiner Wirkung keinen Einfluss auf den Blutdruck und die Herzfrequenz. Die genauen Wirkungsmechanismen des Ranolazins sind zwar nicht vollständig aufgeklärt, man weiß jedoch, dass es ein Inhibitor für den Natriumkanal ist und den späten Natriumeinstrom verhindert. So wird auch eine Inhibition der natrium-abhängigen Kalziumkanäle bewirkt. Durch die Hemmung des Kalziumeinstroms wird eine Entspannung des Myokards in der Diastole erreicht, da es ohne Kalzium nicht kontrahieren kann. Dies führt wiederum zu einer verbesserten Durchblutung des Myokards und zur Verbesserung der Angina-pectoris-Symptome (Antzelevitch et al., 2011).

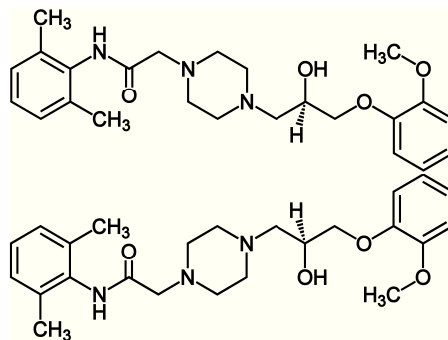


Abbildung 1.7: Aufbau der Ranolazin Enantiomere. Beide Enantiomere haben eine pharmakologische Wirkung.

### 1.3.4 Amiodaron

Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum, das auf  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$  (Kamiya et al., 2001),  $I_{K1}$  (Sato et al., 1994),  $I_{to}$  (Varró et al., 1996), schneller Natriumeinstrom (Mason et al., 1983), langsamer Kalziumeinstrom (Nattel et al., 1987), Beta-Rezeptoren (Polster und Broekhuysen, 1976) und  $Na^+$ - $K^+$ -ATPase (Broekhuysen et al., 1972) wirkt. Es wird bei Arrhythmien, die mit einer schnellen Herzfrequenz einhergehen, eingesetzt, wie z. B. paroxysmales Vorhofflimmern. Das Besondere an Amiodaron gegenüber anderen Antiarrhythmika ist sein – trotz Bestehen einer bedeutsamen QT-Verlängerung – geringes Potential, selbst Arrhythmien auszulösen (Milberg et al., 2004).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Amiodaron eine verbesserte Wirkung bei der Reduzierung von Vorhofflimmerepisoden aufweist als andere Antiarrhythmika (Roy et al., 2000). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden, länger symptomfrei bleiben bzw. signifikant weniger Vorhofflimmerinzidenzen (35% in der Amiodarongruppe gegenüber 63% in der Gruppe mit Sotalol/Propafenon) haben (Roy et al., 2000; Guarnieri et al., 1999). Amiodaron ist grundsätzlich ein Klasse-3-Antiarrhythmikum, da es die Aktionspotentialdauer und die Refraktärzeit verlängert. Jedoch blockiert es, genau wie die Medikamente der Klasse 1, die schnellen und mittleren  $Na^+$ -Ionenkanäle. Seine Eigenschaft Alpha- und Beta-Rezeptoren zu blockieren, würde allerdings eher der Klasse 2 entsprechen.

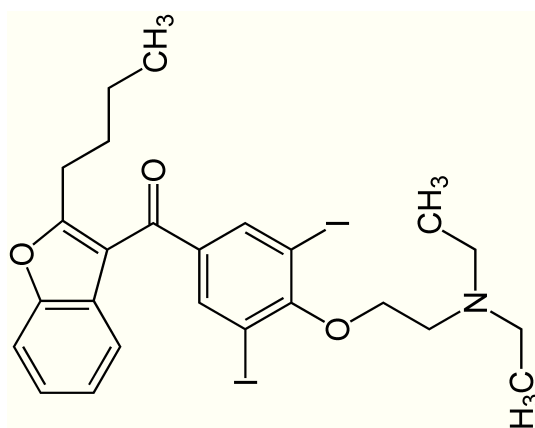


Abbildung 1.8: Chemischer Aufbau von Amiodaron.

Zu den Nebenwirkungen von Amiodaron zählen, neben der übermäßigen QT-Verlängerung, welche zu den lebensbedrohlichen Torsade-de-Pointes-Arrhythmien führen könnte, auch Nebenwirkungen im Bereich von Schilddrüse, Lunge, Augen, Haut, Leber, Magen-Darm-Trakt und weiteren (van Erven und Schalij, 2010). Amiodaron wird in Deutschland unter anderem von der Firma Sanofi-Aventis unter dem Handelsnamen CORDAREX vertrieben.

Amiodaron ist ein fettlösliches und iodiertes Benzofuran, das eine lange und variable Halbwertszeit von 30 bis 100 Tagen im Körper aufweist (siehe Abbildung 1.8).

### 1.3.5 Dronedaron

Dronedaron ist ein weiteres neues Medikament zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Es ist ein Amiodaron-Derivat und weist somit ähnliche antiarrhythmischen Eigenschaften wie Amiodaron auf (siehe Abbildung 1.9), ohne jedoch so viele Nebenwirkungen zu haben. In der DIONYSOS-Studie konnte gezeigt werden, dass die geringeren Nebenwirkungen von Dronedaron mit einer geringeren Effizienz des Medikaments in Bezug auf die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus im Vergleich zu Amiodaron einhergehen (Le Heuzey et al., 2010). Dronedaron ist ein "Mehr-Kanal-Blocker" ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) und hat betablockierende Wirkung (Baroletti et al., 2010). Es wird häufig bei Vorhofflimmern zur Regenerierung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus eingesetzt. Dronedaron wurde in mehreren Studien (EURIDIS (Wegener et al., 2006; Duray et al., 2010)/ADONIS (Wegener et al., 2006; Duray et al., 2010)/ATHENA (Torp-Pedersen et al., 2011)) eingehend untersucht und lieferte sehr gute Ergebnisse, sowohl in Bezug auf die Rückkehrate und Inzidenzen von Vorhofflimmern als auch auf Herzfrequenzen und seine geringeren Nebenwirkungen (Singh et al., 2007; Hohnloser et al., 2009). In der ANDROMEDA-Studie wurde die Anwendung von Dronedaron bei hochrisiko Patienten, die an Herzinsuffizienz der Klasse 3 und 4 nach NYHA erkrankt sind, untersucht. Die Studie musste frühzeitig abgebrochen werden, da eine erhöhte Mortalität durch Verschlechterung der Herzinsuffizienz in der Dronedarongruppe festgestellt wurde (Kober et al., 2008). Die Ursachen für die erhöhte Mortalität wurden bislang noch nicht geklärt. Eine Übersicht über die verschiedenen Studien ist in Tabelle 1.1 dargestellt.

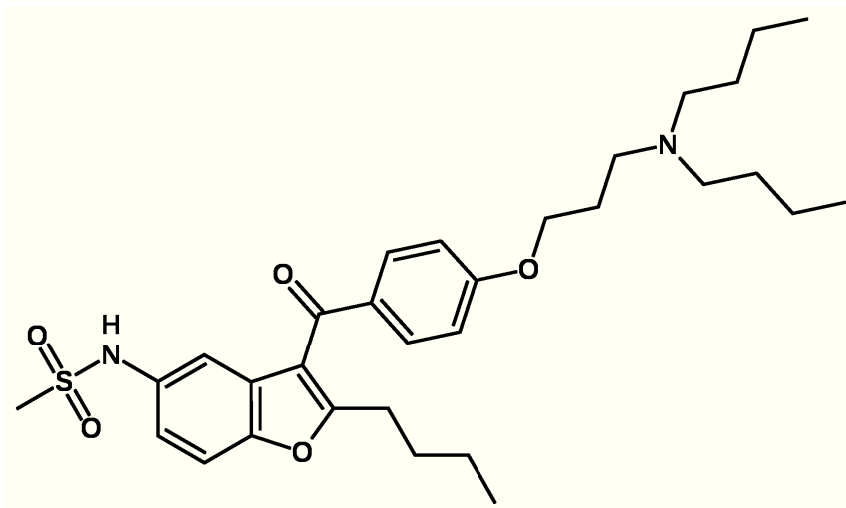


Abbildung 1.9: Chemischer Aufbau des Amiodaronderivats Dronedaron.

<b>Studie</b>	<b>Inklusiv Kriterien</b>	<b>Exklusiv Kriterien</b>	<b>Behandlung und Kontrolle</b>	<b>Primärer Endpunkt</b>	<b>Sekundärer Endpunkt</b>
<b>ATHENA</b>	-Paroxysmales oder persistentes Vorhofflimmern oder Vorhofflatter, -Alter >70, -Mehr als ein weiterer Riskfaktor (Bluthochdruck, Diabetis, Schlaganfall, etc), -linker Vorhof > 50 mm oder linker Ventrikelauswurf < 40%	-Permanentes Vorhofflimmern -Labiles Hemodynamic Status -Herzinsuffizienz der Klasse 4 der NYHA	2 X 400 mg Dronedaron täglich 12 Monate vs. Pabebo	-Tod aller Fälle oder -ersten KH-aufenthalt wegen einem Kardio-vaskulären Ereignis: 24,2% RR Reduktion, HR 0,76	-Tod aus jedem Grund: 16% weniger Tote unter Dronedaron -Tode aus KV Grund: 29% RR Reduktion -Hospitalisation aus KV Grund: 26% RR Reduktion -Schlaganfallinzidenz: 34% RR Reduktion -Verkürzung des KH-aufenthalts um 1,26 Tage pro Patient/Jahr
<b>EURIDIS und ADONIS</b>	Paroxysmales Vorhofflimmern	-Permanentes Vorhofflimmern -Chronische Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 der NYHA -Niereninsuffizienz	2 X 400 mg Dronedaron täglich 12 Monate vs. Pabebo	-Zeit bis zur Vorhofflimmern Rückkehr: Dronedaron 116 Tage Pabebo 53 Tage -Rückkehrtrate: Dronedaron 64,1% Pabebo 75,2%	-Ventrikelschlag während Vorhofflimmern Rückkehr: Dronedaron 103,4±25,9 Pabebo 117,1±30,4 -Rückkehr symptomatisches Vorhofflimmern: Dronedaron 37,7% Pabebo 46% -Hospitalisation oder Tod: Dronedaron 22,8% Pabebo 30,9%
<b>ANDROMEDA</b>	-Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 nach NYHA, -paroxysmal nocturnal dyspnea und linker Ventrikelauswurf < 35%	-Aktueller akuter Herzinfarkt	2 X 400 mg Dronedaron täglich 12 Monate vs. Pabebo	-Tod aus jedem Grund oder Hospitalisation wegen verschlechterten Herzinsuffizienz: Dronedaron 17,1% Pabebo 12,6%	-Tod aus jedem Grund: Dronedaron 8,1% Pabebo 3,8% (HR 2,13) -Hospitalisation aus Kardiovaskulären Grund: Dronedaron 22,9% Pabebo 15,7%
<b>DIONYSOS</b>	Persistentes Vorhofflimmern		2 X 400 mg Dronedaron täglich vs. Amiodaron 600 mg täglich für die ersten 28 Tage. Danach wurde 6 Monate 200 täglich eingesetzt.	-Vorhofflimmern Rückkehr oder verfrühter Medikamenteneinstellung aufgrund von Unverträglichkeit oder Fehlen von Effizienz: Dronedaron 73,9% Amiodaron 55,3%	-Haupt Sicherheitsendpunkt: 20% Abnahme zu gunsten Dronedarons -Haupt Sicherheitsendpunkt ohne gastrointestinale Nebeneffekte: 39% Abnahme zu gunsten Dronedarons

### 1.3.6 Docosahexaensäure

Docosahexaensäure (DHA) gehört zur Familie der ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (siehe Abbildung 1.10) und kommt sehr häufig in fetten Seefischen, wie z. B. Lachs oder dem atlantischen Hering, vor. Aktuelle experimentelle Studien zeigen, dass Omega-3-Fettsäuren eine antiarrhythmische Wirkung haben und vor tödlichen kardialen Arrhythmien schützen können (Milberg et al., 2011), da sie eine inhibitorische Wirkung auf die spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanäle (L-Typ) aufweisen. Dies führt zur Absenkung des Membranpotentials und erschwert daher die Auslösung eines neuen Aktionspotentials (Leaf, 2001). Darüber hinaus blockiert DHA den späten Natriumstrom, welcher für die Repolarisation der ventrikulären und atrialen Zellen zuständig ist (Li et al., 2011; Anand, 2008). Weitere Studien zeigen, dass DHA eine inhibitorische Wirkung auf die ultraschnellen, verzögerten, angleichenden  $K^+$ Strömungen hat, die das Auftreten von Vorhofflimmern beeinflussen (Li et al., 2008, 2009).

Die Aufnahme von Fischöl bzw. ungesättigten Fettsäuren soll einen positiven Effekt auf die Unterdrückung von Vorhofflimmern haben (Mozaffarian et al., 2004). Im Gegensatz dazu gibt es Studien, welche die Wirkung von ungesättigten Fettsäuren auf das Vorhofflimmern nicht bestätigen konnten (Frost und Vestergaard, 2005). Die kontroversen Studien zeigen, dass die Wirkungsweise und Effizienz von DHA in Bezug auf ihre antiarrhythmischen Eigenschaften noch nicht geklärt sind.

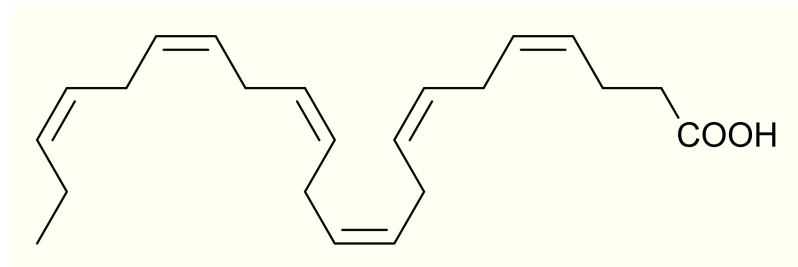


Abbildung 1.10: Docosahexaensäure liegt als ein farbloses Öl vor und hat sechs Doppelbindungen, welche in Cis-Form vorliegen.

### 1.3.7 Simvastatin

Statine sind im Allgemeinen als Lipidsenker bekannt. Sie haben eine inhibitorische Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase und führen somit zur Reduktion des für die Cholesterinsynthese notwendigen Zwischenproduktes HMG-CoA (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A). Die präventive Wirkung von Simvastatin bei Vorhofflimmern wird seit Jahren diskutiert (Siu et al., 2003; Mithani et al., 2009; Sicouri et al., 2011a). Ein Beispiel ist die aktuelle experimentelle Studie von Sicouri et al. (2011a), welche zeigen konnte, dass Simvastatin einen Effekt auf die Regeneration des strukturellen Vorhof-Remodelings hat und zusätzlich die Entstehung von Depolarisationen unterdrückt, welche Vorhofflimmern auslösen. Es wird vermutet, dass die antiarrhythmische Wirkung von Simvastatin auf dessen Fähigkeit beruht das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu beeinflussen. Dabei wurde auch auf die unterschiedlichen Wirkungsweisen von verschiedenen Dosierungen hingewiesen (Kourliouros et al., 2008; Mithani et al., 2009). Simvastatin wird seit 1990 von der Firma MSD SHARP & DOHME in Deutschland vermarktet. Trotz klinischer Studien, die das antiarrhythmische Potential von DHA und Simvastatin geprüft haben, wurden mit diesen Substanzen bisher keine Untersuchungen zum Vorhofflimmern am Langendorff-Kaninchenmodell durchgeführt. Das Model des isolierten Kaninchenherzens erlaubt die Untersuchung des antiarrhythmischen Effekts von Simvastatin und Docosahexaensäure auf ganze Herzen.

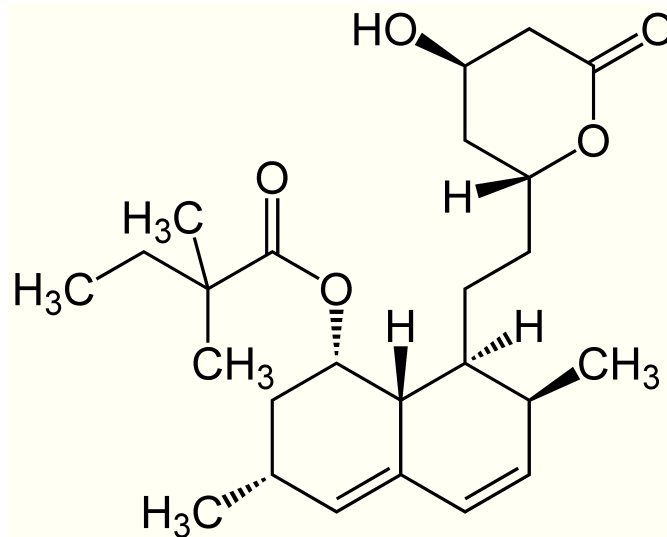


Abbildung 1.11: Chemische Struktur des Lipidsenkers Simvastatin.



### 1.3.8 SEA0400

Die synthetisch hergestellte Substanz SEA0400 (2-[4-[(2,5-difluorphenyl)methoxy]phenoxy]-5-ethoxyaniline) ist ein spezifischer Inhibitor des kardialen Natrium-Kalzium-Antiporters - (NCX). Der Austauscher hat die Hauptfunktion bei geringer intrazellulärer Natriumionen-Konzentration drei extrazelluläre Natriumionen gegen ein intrazelluläres Kalziumion auszutauschen was zu einer Erhöhung der positiven Nettoladung in der Zelle führt. Da auch bei Kalzium die intrazelluläre Konzentration niedriger ist als die extrazelluläre erfolgt dieser Austausch entgegen des Kalziumgradienten. Des Weiteren führt der Anstieg der positiven Ladung in der Zelle zu einer depolarisierung der Zellmembran.

Der Antiporter wechselt die Richtung des Austausches in dem Moment, in dem eine hohe intrazelluläre Konzentration von Natriumionen vorliegt. Dabei werden drei intrazelluläre Natriumionen gegen ein extrazelluläres Kalziumion ausgetauscht. Dies führt neben dem normalen Kalziumstrom zur Freisetzung von sarkoplasmatischen Kalziumionen und schließlich zur Erzeugung eines Aktionspotentials. Die Wirkung von SEA0400 wurde bereits in einigen experimentellen Studien getestet (Lee et al., 2004; Beaugé und DiPolo, 2005; Magee et al., 2003) und führte zu dem Ergebnis, dass SEA0400 sowohl eine Verkürzung der Aktionspotentiale als auch der Dispersion (lokale Unterschiede in der Aktionspotentialsdauer) verursacht (Milberg et al., 2008). Trotz der zunehmenden Forschung über SEA0400 sind Untersuchungen zu dessen Wirksamkeit bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern noch rar. Auch generelle elektrophysiologische Untersuchungen an atrialem Myokard sind noch unzureichend erforscht (Sipido et al., 2006; Tsai et al., 2011). Aus diesem Grund wurde SEA0400 ebenfalls in die vorliegende Arbeit aufgenommen.

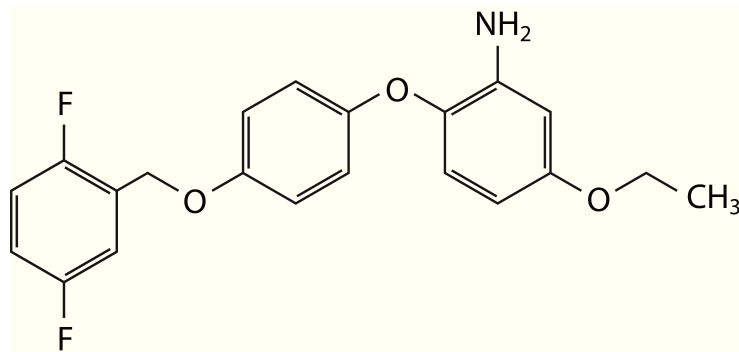


Abbildung 1.12: Chemischer Aufbau des NCX Inhibitors SEA0400.

## 1.4 Bedeutung der Vorhofdilatation für das Auftreten von Vorhofflimmern

Das deutlich vermehrte Auftreten von Vorhofflimmerepisoden unter Dilatation wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen. Dabei wurden die dehnungsaktivierten nichtselektiven Kationenkanäle (*engl.: stretch-activated cation channels, SAC*) sowie die dehnungsaktivierten Kaliumkanäle (*engl.: stretch-activated K<sup>+</sup> channels, SAK*) als primäre Akteure beschrieben (He et al., 2006; Kuijpers et al., 2011; Ninio und Saint, 2008a).

Bei dem mechanoelektrischen Feedback wirken sich mechanische Anpassungen oder Veränderungen der Herzmuskelzelle auf ihre elektrophysiologischen Eigenschaften aus. Zum Beispiel beschreibt Ravelli (2003) die Veränderungen von Refraktärzeit und Aktionspotentialdauer während atrialer Dilatation. Er verzeichnet eine deutliche Herabsenkung dieser beiden Parameter, was die Entstehung und Aufrechterhaltung von *reentry* Kreisläufen begünstigt. Er vermutet zusätzlich, dass die SACs bei der Entstehung von dehnungsinduzierten Depolarisationen (*engl.: stretch-induced depolarizations, SAD*) der Vorhofzelle mitwirken. Diese SADs unterscheiden sich von den klassischen EADs und DADs insofern, als dass sie nicht durch ein vorangegangenes Aktionspotential ausgelöst werden, sondern spontan nach dem Aktionspotential entstehen (Ravelli (2003)). Die nichtselektiven Kationenkanäle sind für Na<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup>-Ionen durchlässig und erhöhen somit die Kontraktionskraft der Zelle. Die gleichzeitige Öffnung der Kaliumkanäle könnte als Schutz gegen eine zu hohe Depolarisation der Zellmembran dienen und somit eine Extrasystole verhindern (Goette et al., 1999). Ninio und Saint (2008b) schreiben den dehnungsaktivierten Kaliumkanälen die dehnungsinduzierte Verkürzung der Refraktärzeit zu und bringen somit die dehnungsaktivierten Ionenkanäle mit den veränderten elektrophysiologischen Eigenschaften während der Dilatation in Verbindung. Weiterhin postulieren sie, dass die SACs zu einem Kalziumüberschuss in der Zelle führen und somit Extrasystolen auslösen könnten.

Zusätzlich zu den erwähnten Veränderung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs wird die atriale Oberfläche durch die Dilatation vergrößert, wobei der Dehnungsgrad von der Wandstärke abhängt. Das heißt, dass dünnwandige Bereiche stärker gedehnt werden als dickere Bereiche. Als Folge dieser Dehnung verändert sich die effektive Refraktärperiode in Abhängigkeit von der Wanddicke, was zu einer Inhomogenität der Erregungsweiterleitung im Vorhof führt. Dabei erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten und die Aufrechterhaltung eines *reentry*-Kreislaufer (Lerman et al., 1985; Ravelli und Allessie, 1997; Satoh und Zipes, 1996). Daher kann atriale Dilatation sowohl die Ursache für das Vorhofflimmern (Ravelli und Allessie, 1997; Kannel et al., 1982; Henry et al., 1976; Petersen et al., 1987) als auch dessen Folge sein (Sanfilippo et al., 1990; Van Gelder et al., 1991).

In der vorliegenden Studie wurde die Dilatation des Vorhofs dazu verwendet, um häufige Vorhofflimmerepisoden induzieren und das antiarrhythmische Potential der Medikamente in Bezug auf die Unterdrückung von Vorhofflimmerepisoden testen zu können.

## 1.5 Das Kaninchenmodell

Das Modell des isolierten, perfundierten Herzens wurde von Oscar Langendorff (1895) aufgestellt und veröffentlicht (Langendorff, 1895). Zwar haben auch andere Forscher vor ihm an einer Möglichkeit zur Isolierung von schlagenden Herzen geforscht, jedoch war Langendorff der Erste, der dies mit Säugetieren geschafft hat (Zimmer, 1998).

In diesem Modell wird das Herz von einem Kaninchen explantiert und an eine Kanüle gehängt, welche mit einem Perfusionssystem verbunden ist. Das isolierte Herz wird schließlich in ein Wärmebad mit angewärmtem Perfusat getaucht und durch die Kanüle mit 37 °C warmer Perfusionslösung durchströmt. Die Apparatur ermöglicht, neben der Bestimmung ventrikulärer Funktionen, sowohl eine genaue Kontrolle der Herzfrequenz, Vorlast und Nachlast als auch die Messung von Pumpfunktionen der Ventrikel (Schmitz-Spanke et al., 2002).

Weitere Spezifikationen des Modells, die in dieser Studie verwendet worden sind, befinden sich im Kapitel 2.

## 1.6 Fragestellung der Studie

Die Aufklärung von Mechanismen die zum Vorhofflimmern führen und neue Ansätze zur Therapie von Vorhofflimmern sowie präventive Maßnahmen sind schon immer wichtige Gebiete der Herzrhythmusforschung gewesen. Die Entdeckung und Einführung neuer Medikamente wie Ranolazin und Dronedaron führten zu einer Vielzahl von Studien zur Wirksamkeit dieser Medikamente als Antiarrhythmikum. Darüber hinaus werden ständig neue Antiarrhythmika gesucht bzw. bekannte Medikamente anderer Indikation auf ihre mögliche antiarrhythmische Wirkung hin getestet.

Die vorliegende Studie befasst sich mit den elektrophysiologischen Mechanismen die dem Auftreten und der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns zugrundeliegen. Dabei stand speziell der Einfluss von Antiarrhythmika bzw. antiarrhythmisch wirkenden Substanzen auf diese Mechanismen im Vordergrund. Durch das beim Vorhofflimmern auftretende elektrische *Remodeling* des Vorhofs werden Eigenschaften wie die Aktionspotentialdauer, Refraktärzeit und Leitungszeit beeinflusst. Eine positive Wirkung auf diese Eigenschaften bezüglich der Vorhofflimmerunterdrückung würde das antiarrhythmische Potential der verwendeten Substanzen zeigen. In diesem Zusammenhang wurden zwei neuere Antiarrhythmika, Ranolazin und Dronedaron, auf ihre Wirkungsweise hin getestet. Weiterhin wurden die drei – primär nicht als kardiovaskuläre Antiarrhythmika angewendeten – Medikamente und Substanzen Simvastatin, Docosahexaensäure und SEA0400 untersucht. Die bereits als wirksam bekannten Antiarrhythmika Flecainid, Sotalol und Amiodaron dienten dabei als Kontrollen, um das Potential der zu testenden Substanzen einschätzen und vergleichen zu können.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Materialien

#### 2.1.1 Das Versuchstier: Kaninchen

Für alle Versuche wurden weibliche Kaninchen der Gattung *New-Zealand-White* (NZW) mit einem mittleren Gewicht von 2,5 - 3,5 kg verwendet. Diese wurden von der Kaninchenzucht Peter Rollié (Kaninchenzucht und Mastbetrieb, Ennigerloher Str. 111, 59302 Oelde) bezogen. Sie wurden in Räumen für die Kaninchenhaltung der zentralen tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) des Universitätsklinikums Münster gehalten und von dortigen Fachangestellten versorgt. Bei Medikamenten, die durch eine Futterserie verabreicht worden sind, wurde die jeweilige Substanz in die tägliche Nahrung gemischt.

#### 2.1.2 Langendorff-Apparatur

Für die Versuchsdurchführung am isolierten, schlagenden Herzen wurde eine Langendorff-Apparatur der Firma Hugo Sachs (Hugo Sachs Elektronik, Medical Research Instrumentation, March Hugstetten) verwendet. Die Durchführung des Versuches wurde bereits von der Arbeitsgruppe evaluiert und mehrfach publiziert (Eckardt et al., 1998, 2002; Milberg et al., 2007a). Die Apparatur ermöglicht einen standardisierten Versuchsablauf unter Berücksichtigung wichtiger Parameter wie Temperatur, Perfusionsgeschwindigkeit und Perfusionsdruck (siehe Abbildung 2.1). Für die dauerhafte Begasung der Krebs-Henseleit-Lösung (KHB)-Lösung mit Carbogen 5 (ein Gasgemisch aus 95% O<sub>2</sub> und 5% CO<sub>2</sub>) wurde ein Vorratsgefäß verwendet. Eine an das Vorratsgefäß angeschlossene Kreiselpumpe war für den konstanten Perfusionsfluss (52 ml/min) zuständig. Die Medikamentenzugabe ohne Perfusionsunterbrechung wurde über mehrere Dreiwegehähne, welche zwischen der Perfusionsleitung und den Medikamentenperfusoren angebracht waren, ermöglicht. Während des gesamten Versuches wurde für den Aufbau und die Aufrechterhaltung von einem konstanten Druck von 100 mmHg ein Druckmess- und Kontrollsystem verwendet.

Für die Aufzeichnung der monophasischen Aktionspotentiale wurden Silberelektroden (Ag/AgCl) verwendet. Diese wurden von der Feinmechanik Werkstatt der Universität Münster nach dem Vorbild des original Katheters der Firma EP Technologies (EP Technologies, Mountain View, CA, USA) nachgebaut. Die Stimulation der Vorhöfe wurde durch einen originalen

Katheter mit einer Platinspitze durchgeführt. Um die Katheter immer an denselben Positionen zu halten, wurden sie an einer Katheterkrone (Kunststoffring) befestigt.

Die Lösung floss vor der Koronarpassage durch einen Glaswärmeaustauscher, damit ihre Temperatur auf 37 °C erhöht wurde. Anschließend floss sie in ein Aortasystem, woran das isolierte Herz angeschlossen wurde. Es bot die Möglichkeit einer Gasfalle, um Restgase, die in den Schläuchen waren, aufzufangen, um das Herz vor der Gefahr einer Luftembolie zu schützen. Das Wärme- bzw. Gewebepad, welches mit KHB-Lösung gefüllt wurde und mit dem Warmwasservorrat verbunden war, wurde vor dem Versuchsbeginn 30 Minuten lang mit dem Carbogen Gas versetzt.

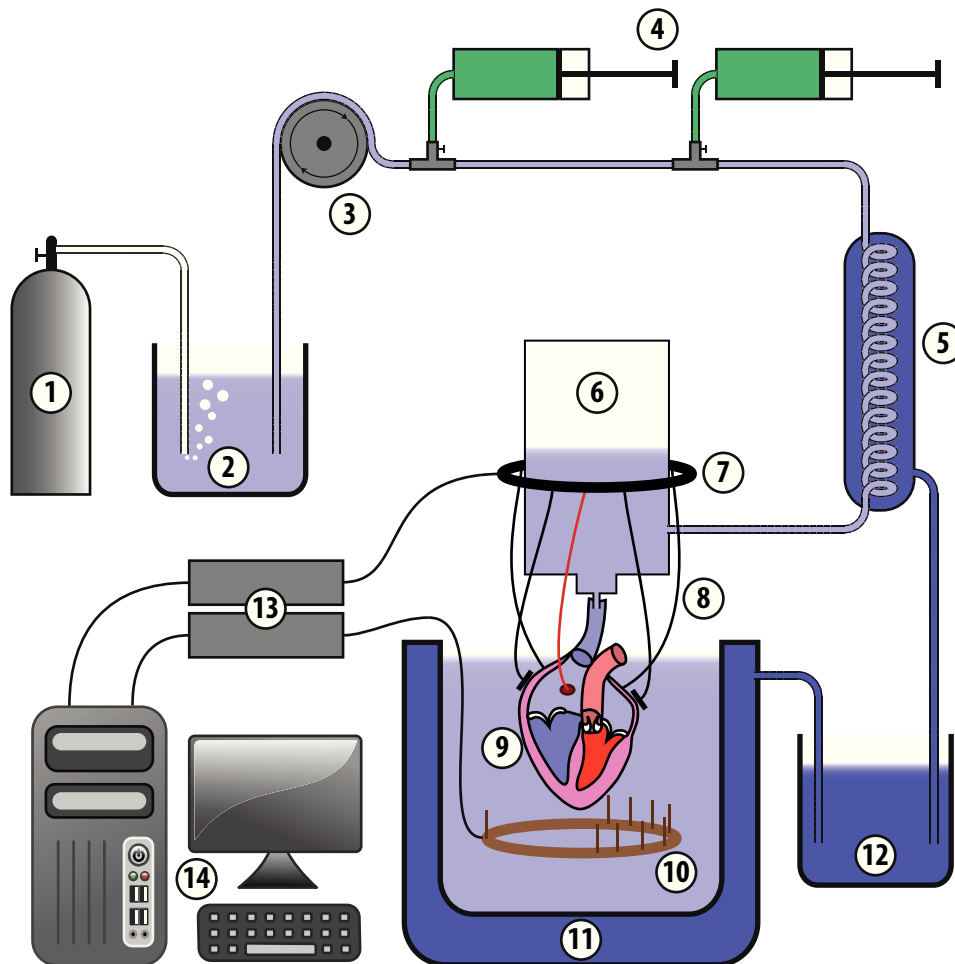
Das Vielpol-EKG, für die kontinuierliche Beobachtung der elektrokardiografischen Reaktionen des Herzens, wurde im Wärmebad so um das Herz platziert, dass es keinen unmittelbaren Kontakt mit dem Herzen hatte. Diese Messmethode ist eine Erweiterung des "*volume-conducted ECG*" (Franz et al., 1992). Dabei fangen zwei der drei Silberelektroden (diese sind im Dreieck um das Herz angeordnet) die elektrischen Ströme im Gewebepad auf. Ein Silberring unter der EKG Ableitung dient als indifferente Elektrode. Somit bekommt man eine Ableitung, die den Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger entspricht. Die anderen Silberelektroden sind für die Stimulation der sechs Brustwandableitungen zuständig. Die aufgenommenen Signale werden zunächst an einen Verstärker gesendet und anschließend von einer elektrophysiologischen Anlage der Firma BARD digitalisiert und aufgezeichnet.

### 2.1.3 Perfusionslösung

Als Perfusat wird eine modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (KHB) verwendet (Tabelle 2.1). Die Herstellung findet am selben Tag statt, an dem auch der Versuch durchgeführt wird. Die Menge wird durch die Dauer des Versuches bestimmt, jedoch immer in 10 Liter Einheiten vorbereitet. Die Lösung wird durch die Langendorff-Anlage auf 37 °C ± 1 °C aufgewärmt. Zusätzlich wird diese während des gesamten Versuches im Vorratsgefäß mit einem Gasgemisch (Carbogen: 95% Sauerstoff und 5% Kohlenstoffdioxid) gesättigt.

Substanz	C [mmol/l]	C [g/l]
NaCl	118,00	6,896
KCl	4,70	0,350
NaHCO <sub>3</sub>	24,88	2,090
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,18	0,161
Glucose x H <sub>2</sub> O	5,55	1,100
Na-Pyruvat	2,00	0,220
MgSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O	0,83	0,205
CaCl <sub>2</sub> x 2H <sub>2</sub> O	1,80	0,265

Tabelle 2.1: Komponenten der Krebs-Henseleit-Lösung



- |                                  |                    |
|----------------------------------|--------------------|
| ① Gasmisch Carbogen 5            | ⑧ Messkatheter     |
| ② Vorratsgefäß KHB-Lösung        | ⑨ Herz             |
| ③ Kreislpumpe                    | ⑩ Vielpol-EKG      |
| ④ Perfusoren                     | ⑪ Wärmebad         |
| ⑤ Wärmetauscher                  | ⑫ Warmwasservorrat |
| ⑥ Langendorff-Aorta mit Gasfalle | ⑬ Verstärker       |
| ⑦ Katheterkrone                  | ⑭ BARD-Anlage      |

Abbildung 2.1: Langendorff-Apparatur: Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau der Langendorff-Apparatur, die für die Versuche verwendet worden ist.

## 2.1.4 Stimulationsprogramm WinLTP

WinLTP (Entwickler: William W. Anderson, Ph.D. MRC Centre for Synaptic Plasticity School of Physiol. & Pharmacol. University of Bristol) ist ein Programm, welches die Auslösung von elektrischen Impulsen anhand von programmierten Protokollen erlaubt (siehe Abbildung 2.2). Für die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche wurden drei Protokolle programmiert: 1. Bestimmung der Stimulationsschwelle (siehe Abschnitt 2.2.4.1, 2. Refraktärzeitmessung (Abschnitt 2.2.4.4) und 3. Auslösen von Vorhofflimmerepisoden (Abschnitt 2.2.4.7).

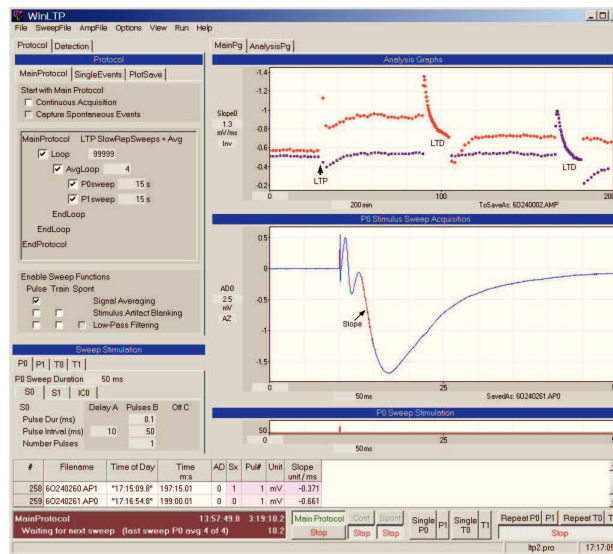


Abbildung 2.2: Beispiel eines WinLTP Bildschirmfotos. Die Programmierungsumgebung in der WinLTP Software.

## 2.1.5 RabbitPulse

RabbitPulse (Entwickler: Patrick Schwientek, Center of Biotechnology, Universität Bielefeld) ist ein Programm zur Auswertung der aufgezeichneten Aktionspotentiale und ihrer Zusammenfassung in einer Excel-Tabelle. Das Programm berechnet, ausgehend vom Aktionspotentialplateau, die Aktionspotentialdauer nach 90, 70 und 50% iger Repolarisation (APD<sub>90</sub>, APD<sub>70</sub> und APD<sub>50</sub>). Zusätzlich wird die Leitungszeit berechnet, welche als die Zeit zwischen dem Stimulationsimpuls und dem steilsten Anstiegspunkt (*pitch*) des Aktionspotentials definiert ist.

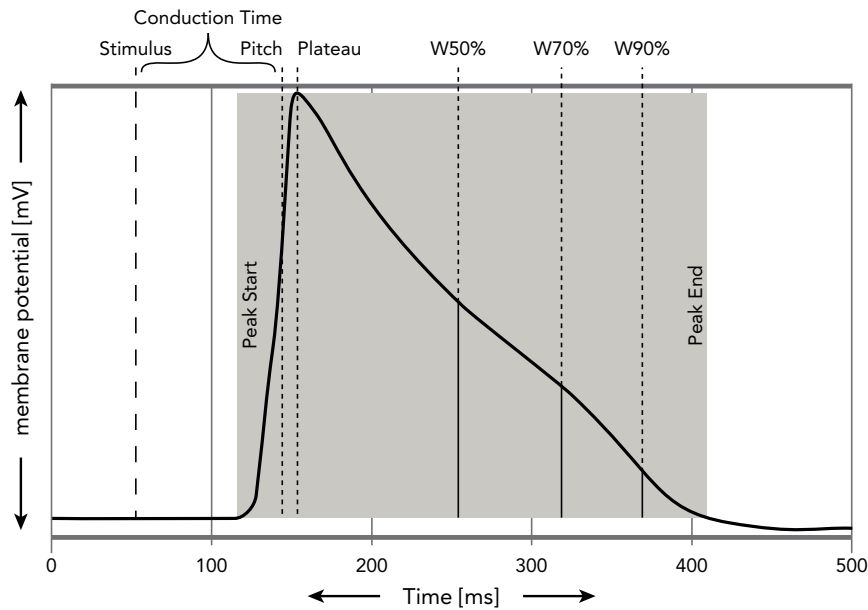


Abbildung 2.3: Beispielhafte Auswertung eines Aktionspotentials durch RabbitPulse. Der graue Kasten bezeichnet den Auswertungsbereich.

## 2.2 Methodik

### 2.2.1 Präparation des isolierten Herzen

Für die Präparation des Herzens wurde zunächst das Kaninchen in einer Box fixiert. Anschließend folgte die Punktion einer superfiziellen Ohrvene mit einem Butterfly (Butterfly 50 Venox A, 25G, Braun Melsungen). Über diese Punktion wurde zunächst Heparin-Natrium (1000 IU/kg Körpergewicht, Heparin-ratiopharm R, Ratiopharm, Ulm) verabreicht, um die Bildung von Thromben im Herz zu verhindern. Als Nächstes wurde dem Tier zur Einleitung der Narkose Natrium-Thiopental (Inresa, Freiburg) injiziert. Das Medikament führt bei dem bewusstlosen Tier nach wenigen Sekunden zur Erschlaffung der willkürlich innervierten Muskulatur. Um das Sedierungsstadium festzustellen, wurde das Kornealreflex des Auges getestet und die Atmung des Tieres beobachtet. Sobald das Tier keine Reflexe mehr gezeigt hat, wurde es aus der Box genommen und von der Präparationshilfe über Kopf gehalten. Das Durchtrennen der großen Halsgefäße in diesem Zustand führte schließlich zum Eintreten des klinischen Todes. Anschließend wurde die Bauchdecke des Tieres durch die Präparationshilfe auf Spannung gehalten, sodass durch einen lateralen Schnitt, vom Bauch bis unterhalb der Rippen, der Peritonealraum geöffnet werden konnte. Nach der Durchtrennung des Zwerchfells wurden die Rippen beiderseits mit einer handelsüblichen Geflügelschere gekappt und gaben die Sicht auf das schlagende Herz frei. Darauffolgend wurde das Perikard entfernt und die Aorta mit einer Pinzette so gefasst, dass nach der Durchtrennung ein langer Aortenstumpf übrig blieb. Zur Isolierung des Herzens wurden anschließend alle Lungenarterien und -venen durchtrennt und das Herz in einen Glasbecher mit KHB-Lösung überführt. Zum Anschluss des isolierten



Herzens an das Langendorff-Apparatur, wurde zunächst der Pulmonalarterienstamm durchtrennt und anschließend der Aortenstumpf mithilfe einer Ligatur (3 metric Vicryl, Ethicon, Norderstedt) an die Apparatur fixiert. Abschließend wurde das schlagende Herz nach dem Ausbluten ins Wärmebad eingetaucht. Die Gesamtdauer der Präparation betrug weniger als 90 Sekunden.

### 2.2.2 Dilatation des Vorhofs

Zur Dilatation des linken Vorhofs wurde zunächst ein Latexballon der Größe 8 (3 ml) der Firma Hugo Sachs an einer gebogenen Glaskanüle befestigt. Die Glaskanüle ist Teil eines geschlossenen Systems, welches mit Wasser gefüllt und somit luftleer ist. Dieses System war an ein von der Feinmechanik Werkstatt der Universität Münster hergestelltes Druckmessgerät angeschlossen. Durch die Erhöhung des Wasservolumens im System kann ein kontrollierter Druck im Latexballon aufgebaut werden. Der Ballon wurde, zunächst im leeren Zustand, durch einen der freigelegten Veneneingänge in den linken Vorhof eingeführt und anschließend mithilfe des Druckmessgerätes auf 20 mmHg aufgefüllt (siehe Abbildung 2.4).

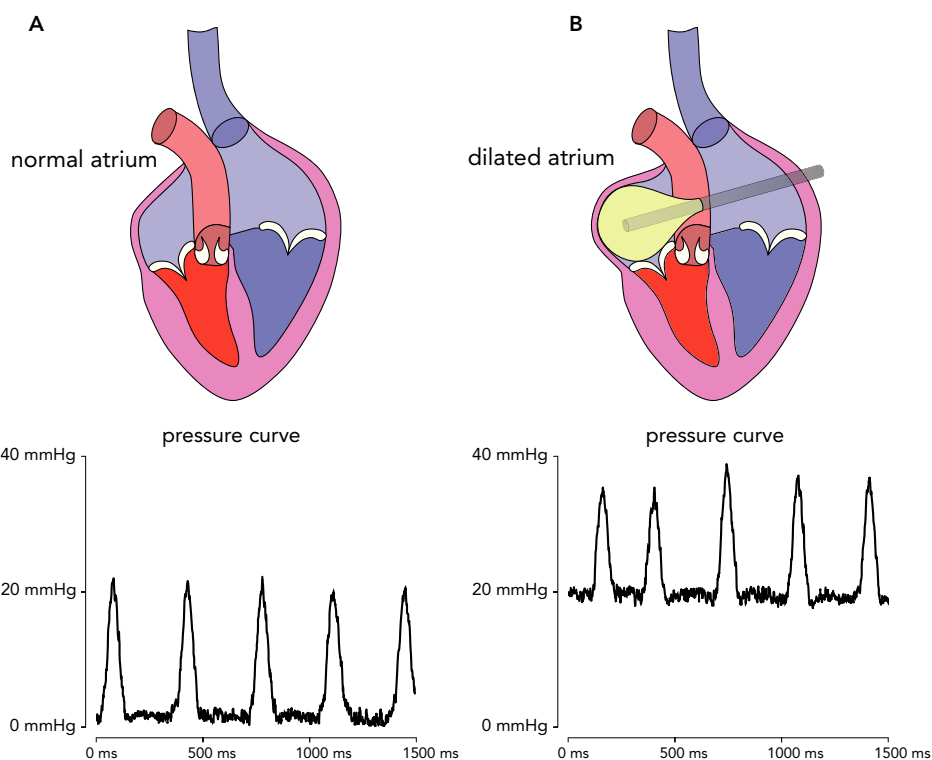


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung der Dilatation des linken Vorhofs.

### 2.2.3 Aufnahme des monophasischen Aktionspotentials (MAP)

Für die Aufnahme der MAPs wurden auf jedem Vorhof zwei Katheter platziert, welche die Aktionspotentiale jeweils am oberen und unteren Ende des Atriums aufzeichneten. Diese wurden so fixiert, dass sie eine gleichbleibende Ableitung über den gesamten Versuch garantierten.

Der fünfte Katheter wurde zur Stimulation auf dem linken Vorhof platziert, ohne die anderen beiden Katheter zu beeinflussen. Nach der Dilatation mussten die Katheter auf dem linken Vorhof erneut platziert werden, da diese durch die Balloneinführung verrutschten (siehe Abbildung 2.5).

Zur Aufzeichnung und Kontrolle der Kammersignale wurde ein weiterer Katheter auf der linken Kammer platziert.

## **2.2.4 Messungen**

### **2.2.4.1 Bestimmung der Stimulationsschwelle**

Die Stimulationsschwelle wurde als der Wert definiert, bei dem die Vorhöfe einer vorgegebenen Zykluslänge, hier 250 ms, folgen. Hierfür wurde während der Stimulation die Stromstärke beginnend bei 0 mA kontinuierlich erhöht und der Wert notiert, bei dem die Vorhöfe dem Impuls regelmäßig folgten.

### **2.2.4.2 Frequenztreppe**

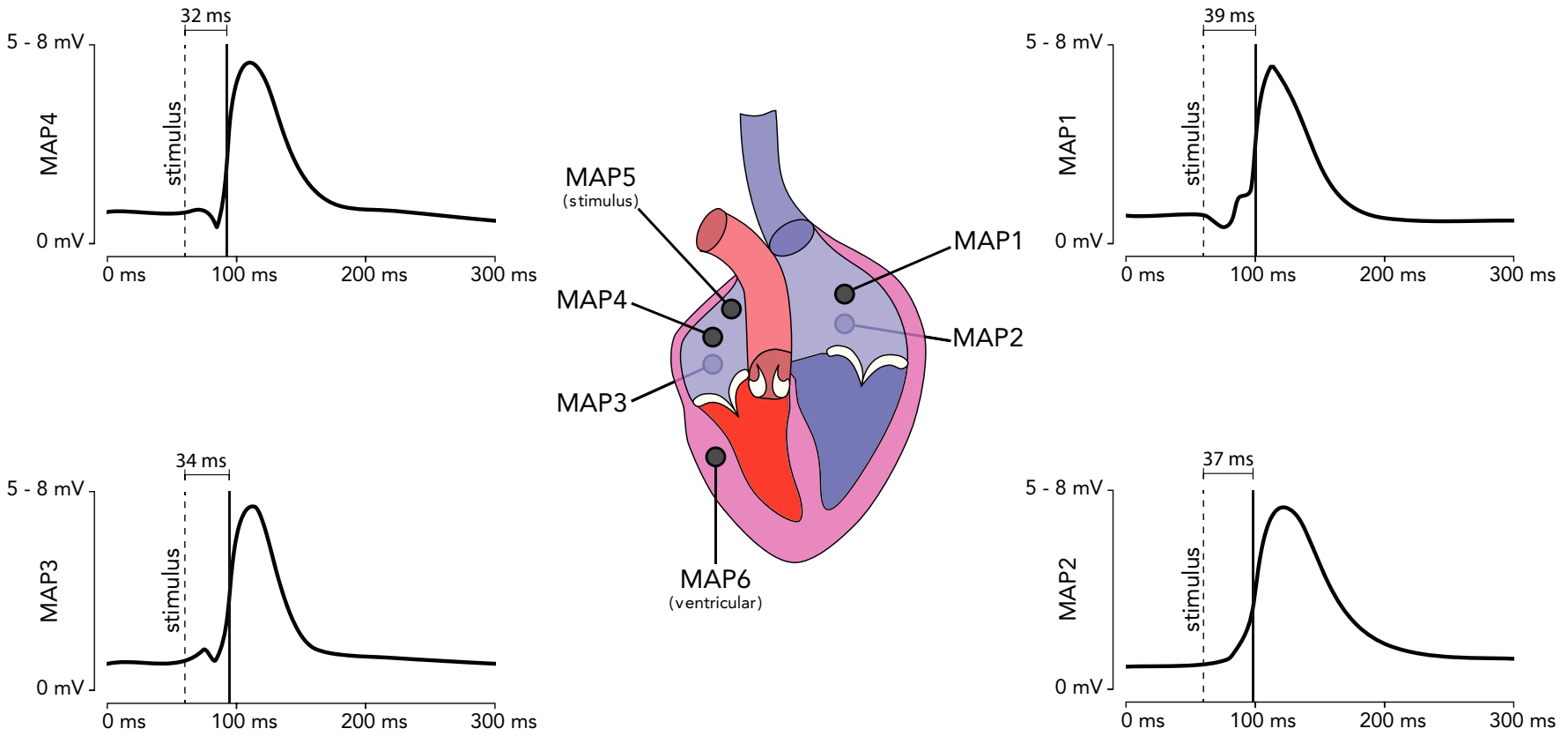
Unter einer Frequenztreppe versteht man die Stimulation des Herzens unter verschiedenen Zykluslängen. In dieser Studie wurde das Herz mit doppelter Stimulationsschwelle mit Zykluslängen von 350 ms, 250 ms und 150 ms stimuliert. Die Zykluslänge wurde in WinLTP voreingestellt und 30 Sekunden beibehalten.

### **2.2.4.3 Aktionspotentialdauer**

Ein Aktionspotential ist eine vorübergehende Veränderung des Membranpotentials einer erregbaren Zelle. Die Aktionspotentialdauer repräsentiert in der vorliegenden Arbeit die Zeitspanne die eine atriale Zelle zur Repolarisation benötigt. Die Repolarisation wird dabei hauptsächlich über Kalium- und Natriumkanäle reguliert. Dabei zeigt eine Veränderung der Aktionspotentialdauer unter einem Medikament dessen Wechselwirkung mit genau diesen Kanälen an.

Für die Messung der Aktionspotentialdauer nach 90% der Repolarisation wurde das Programm RabbitPulse verwendet. Die aufgenommenen monophasischen Aktionspotentiale wurden aus der BARD-Anlage für das Programm ausgeschnitten und in ihrem Format angepasst. Nach der manuellen Markierung von 15 Aktionspotentialen berechnet RabbitPulse automatisch die jeweiligen  $APD_{50}$ ,  $APD_{70}$  und  $APD_{90}$ , wobei jeweils die Zeit zwischen dem steilsten Punkt beim Aktionspotentialsanstieg und dem jeweiligen Repolarisationsstatus ausgegeben wird (siehe Abbildung 2.3). Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten  $APD_{90}$  sind Mittelwerte der 15 Aktionspotentiale. Darüber hinaus wurde zusätzlich über die drei Zykluslängen (350, 250 und 150 ms) gemittelt.

Abbildung 2.5: Anordnung der Messkatheter am Vorhof zur Aufzeichnung der monophasischen Aktionspotentiale.



#### 2.2.4.4 Refraktärzeit

Die Refraktärzeit ist der Zeitraum nach einem Aktionspotential indem die Zelle nicht auf neue Reize reagiert bzw. kein neues Aktionspotential ausgelöst werden kann (*engl.: Effective Refractory Period, ERP*). Für die Länge der Refraktärzeit ist das Aktivierungsverhalten der Natriumkanäle verantwortlich. Wurden die Natriumkanäle durch eine Depolarisation aktiviert, fallen sie spontan in einen inaktiven Modus und bleiben so lange inaktiv (absolute Refraktärzeit), bis das Membranpotential wieder ausreichend repolarisiert ist. Die relative Refraktärzeit dauert bis zur vollständigen Membranrepolarisation an. Während der relativen Refraktärzeit kann ein ausreichend starker Reiz ein neues Aktionspotential auslösen.

Zur Bestimmung der Refraktärzeit wurde ein vorgegebenes Protokoll über das WinLTP Programm ausgeführt. Dabei wurde nach einer Prästimulation, welche durch eine Reihe von acht Impulsen mit einer Zykluslänge von 250 ms definiert ist, ein neunter Impuls abgegeben. Hierbei verringert sich die Distanz des neunten Impulses zu dem vorangegangenen acht immer um 10 ms, wobei die Initialdistanz 150 ms beträgt. Die Distanz wird solange verringert, bis der neunte Impuls nicht mehr zur Auslösung eines eigenen Aktionspotentials am Herzen führt. Anschließend wurde die Zeit, bei der der neunte Impuls zuletzt auslösbar war, als Refraktärzeit notiert.

#### 2.2.4.5 Postrepolarisations-Refraktärität

Eine Verlängerung der Refraktärzeit über das Ende des Aktionspotentials hinaus wird als Postrepolarisations-Refraktärität (PRR) bezeichnet Kirchhof et al. (1998). Dieser Effekt wird hauptsächlich durch eine Blockierung der Natriumkanäle erreicht. Die PRR kann die Entstehung von Extrastolen aus den Pulmonalvenen unterdrücken und somit das Wiederauftreten von Vorhofflimmern verhindern.

Die Postrepolarisations-Refraktärität wurde mit Hilfe von Microsoft Excel berechnet. Für die Berechnung wurde bei jedem Versuch die Differenz zwischen der Refraktärzeit und  $APD_{90}$  bei 250 ms Zykluslänge berechnet (siehe Formel 2.1 und Abbildung 2.6). Danach wurde ein Mittelwert über die Postrepolarisations-Refraktäritäten der einzelnen Versuche gebildet.

$$PRR = \text{Refraktärzeit} - \text{Aktionspotentialdauer}_{90} \quad (2.1)$$

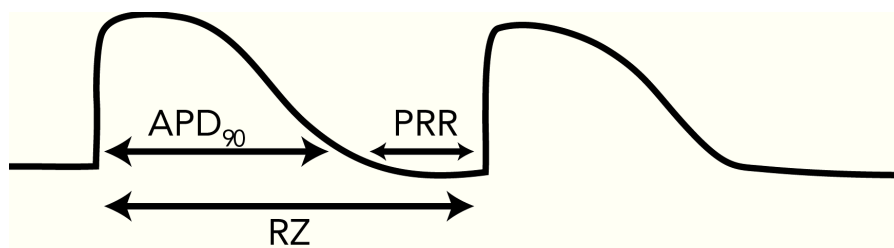


Abbildung 2.6: Grafische Darstellung der Definition von Postrepolarisations-Refraktärität.

#### **2.2.4.6 Leitungszeit**

Die Leitungszeit wird in der vorliegenden Arbeit als die Zeit zwischen der Reizabgabe und der Depolarisation des gemessenen Zelleareals bezeichnet. Sie ist ein indirekter Hinweis auf die Leitungsgeschwindigkeit der Zellen. Für die Messung der Leitungsgeschwindigkeit muss eine konstante und vordefinierte Strecke zwischen zwei Kathetern vorhanden sein. Aus der Multiplikation der Strecke mit der Zeitspanne zwischen beiden Kathetern kann die Leitungsgeschwindigkeit berechnet werden. Da diese Bedingungen in der vorliegende Arbeit nicht gegeben waren wurde die Leitungszeit als indirekter Indikator für die Leitungsgeschwindigkeit herangezogen. Eine lange Leitungszeit bedeutet eine langsame Leitungsgeschwindigkeit und eine kurze Leitungszeit bedeutet eine schnelle Leitungsgeschwindigkeit.

Für die Berechnung der Leitungszeit wurde in RabbitPulse – für die 15 markierten Aktionspotentiale – die Differenz zwischen dem Stimulus und dem steilsten Punkt beim Aktionspotentialanstieg berechnet (siehe Abbildung 2.3). Nach der Bildung des Mittelwerts (über die Aktionspotentiale und Zykluslängen) erhielt man somit die Leitungszeit für jeden der vier Messkatheter (siehe Abbildung 2.5). Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Leitungszeit ist ein Mittelwert über die Leitungszeiten der vier Messkatheter.

#### **2.2.4.7 Induktion von Vorhofflimmern**

Zur Auslösung der Vorhofflimmerepisoden wurde nach einer Impulsreihe von acht Stimuli – mit einer Zykluslänge von 250 ms – ein Burst mit 50 Hz. abgegeben. Ähnlich der Refraktärzeitmessung wurde die Distanz zwischen dem Burst und dem achten Stimulus (Initialdistanz 150 ms) immer um 10 ms verringert, bis man eine Finaldistanz von 50 ms erreicht hat. Diese Prozedur wurde immer für vier-, acht- und zwölf- fache Stimulationsschwellen (siehe Abschnitt 2.2.4.1) durchgeführt. Beim Auftreten von irregulären Reaktionen auf den Burst, die mehr als fünf Ausschläge zeigten, wurden diese als Vorhofflimmerepisoden markiert (siehe Abbildung 2.7). Irreguläre Vorhofflimmerepisoden, die kürzer als eine Sekunde waren, wurden als “nicht anhaltend” und längere, bis 20 Sekunden, als “anhaltend” bezeichnet. Anhaltende Vorhofflimmerepisoden, die länger als eine Minute gedauert haben, wurden elektrisch kardiovertiert.

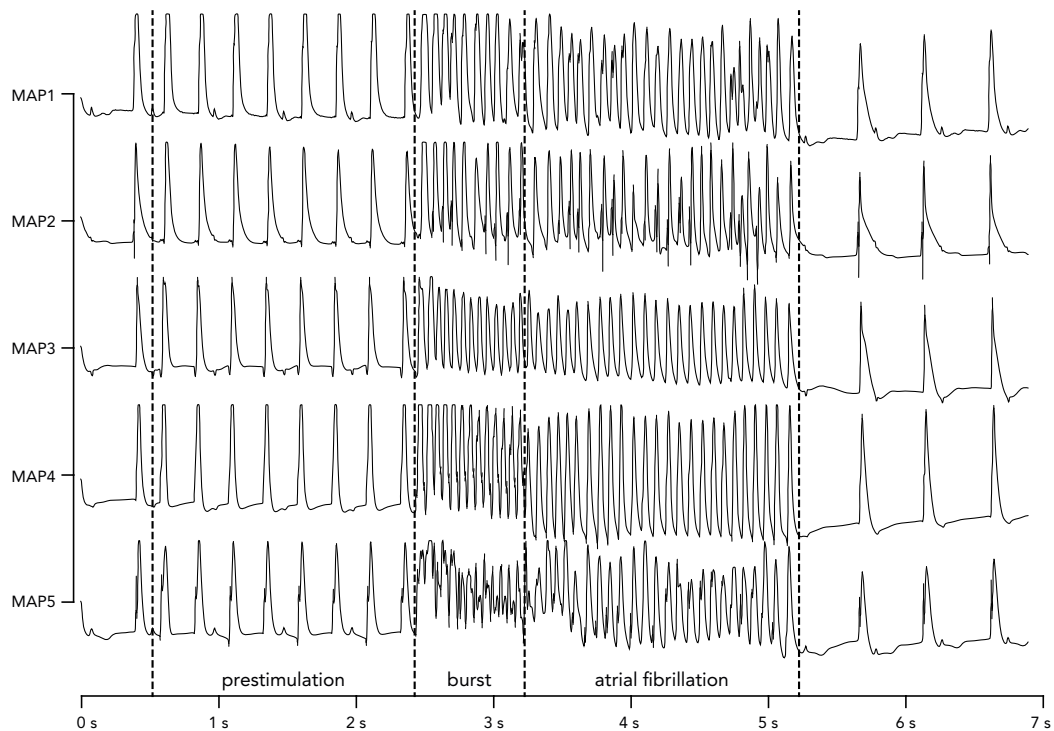


Abbildung 2.7: Darstellung einer typischen Vorhofflimmerepisode. Nach der Prästimulation folgt ein 50 Hz Burst. Eine Reaktion auf den Burst, die mehr als fünf Ausschläge zeigt, wurde als Vorhofflimmerepisode deklariert.

### 2.2.5 Protokollteil A

Einige Versuchsreihen bestanden aus zwei Protokollteilen. Im Protokollteil A wurden zuerst alle Messparameter, die unter dem Abschnitt 2.2.4 erwähnt worden sind, am unbehandelten Herzen (Ausgangszustand / *Baseline*) ermittelt. Anschließend wurde das Herz 20 Minuten mit dem Medikament in der gewünschten Konzentration perfundiert. Danach erfolgte erneut die Messung der Parameter.

### 2.2.6 Protokollteil B

Im Protokollteil B wurde nach der Messung des Ausgangszustands der linke Vorhof dilatiert. Die genaue Vorgehensweise ist im Abschnitt 2.2.2 beschrieben. Nach der Dilatation wurden die Messungen wiederholt und anschließend das dilatierte Herz mit dem Medikament perfundiert. Dabei wurde wie im Protokollteil A vorgegangen.

### 2.2.7 Fütterungsreihe Amiodaron und Dronedaron

Amiodaron und Dronedaron wurden in dieser Studie mit dem Futter an die Versuchstiere verfüttert. Dabei wurden jeweils 80 g Amiodaron und 80 g Dronedaron von der Firma Altromin (Im Seelenkamp 20, Lage) in 40 kg Futter gemischt. Anschließend wurde das Futter im Verhältnis von 1:4 mit dem normalen Haltungsfutter vermischt und den Tieren sechs Wochen

lang verfüttert. Ziel war es, auf eine Konzentration von 50 mg/kg/Tag (Frommeyer et al., 2011; Kirchhof et al., 2003) zu kommen.

### **2.2.8 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von IBM-SPSS 19 durchgeführt. Bei allen ermittelten Parametern (außer den Vorhofflimmerinzidenzen) wurden die Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen berechnet und angegeben. Bei verbundenen Stichproben wurde zur Feststellung von Signifikanzen entweder der zweiseitige Student-T-Test oder der ANOVA-Test angewendet. Bei unverbundenen Stichproben (z. B., Test von Amiodaron bzw. Dronedaron vs. Ausgangszustand) wurde entweder ein Mann-Whitney-U-Test oder der einfaktorielle ANOVA-Test verwendet. Beim Erreichen einer Wahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  wurde das Ergebnis als statistisch signifikant deklariert. Die statistische Auswertung wurde teilweise in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik und Biomathematik realisiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Vergleich zwischen Flecainid, Sotalol und Ranolazin

In der ersten Phase dieser Arbeit wurden die Medikamente TAMBOCOR® mit dem Wirkstoff Flecainid (2  $\mu\text{M}$  Konzentration) und SOTALEX® mit dem Wirkstoff Sotalol (50  $\mu\text{M}$  Konzentration) im Vergleich zu dem Wirkstoff Ranolazin (10  $\mu\text{M}$  Konzentration), welcher von unserer Kooperationsarbeitsgruppe in Palo Alto (Biologie Abteilung, *Gilead Science*, Kalifornien/USA) zur Verfügung gestellt worden ist, getestet. Flecainid und Sotalol fungierten hier – und bei allen anderen Versuchsreihen – als Kontrollwirkstoffe.



### 3.1.1 Protokollteil A

Im Protokollteil A und B wurden jeweils 10 Versuchstiere pro Reihe verwendet. Die exakte Durchführung ist in den Abschnitten 2.2.5 und 2.2.6 beschrieben worden.

#### 3.1.1.1 Vergleich der Aktionspotentialdauer $APD_{90}$

Die Untersuchung der  $APD_{90}$  zeigte Veränderungen unter Einwirkung aller drei Medikamente, jedoch war nur die Verlängerung der Aktionspotentialdauer unter Sotalol ( $96 \pm 16$  ms) im Vergleich zur Ausgangsbedingung ( $86 \pm 9$  ms) signifikant ( $p = 0,024$ ). Flecainid bewirkte eine Erhöhung um +4 ms (Ausgangsbedingung:  $79 \pm 8$  ms; Flecainid:  $83 \pm 13$  ms) und Ranolazin eine Verkürzung um -10 ms (Ausgangsbedingung:  $85 \pm 15$  ms; Ranolazin:  $75 \pm 27$  ms). Die Abbildung 3.1 zeigt alle drei Medikamente mit Bezug auf den Ausgangszustand der jeweiligen Reihe. Einen Vergleich der  $APD_{90}$  Mittelwerte unter den Medikamenten zeigte, dass Sotalol die größte Verlängerung der  $APD_{90}$  verursacht hat (siehe Abbildung 3.2).

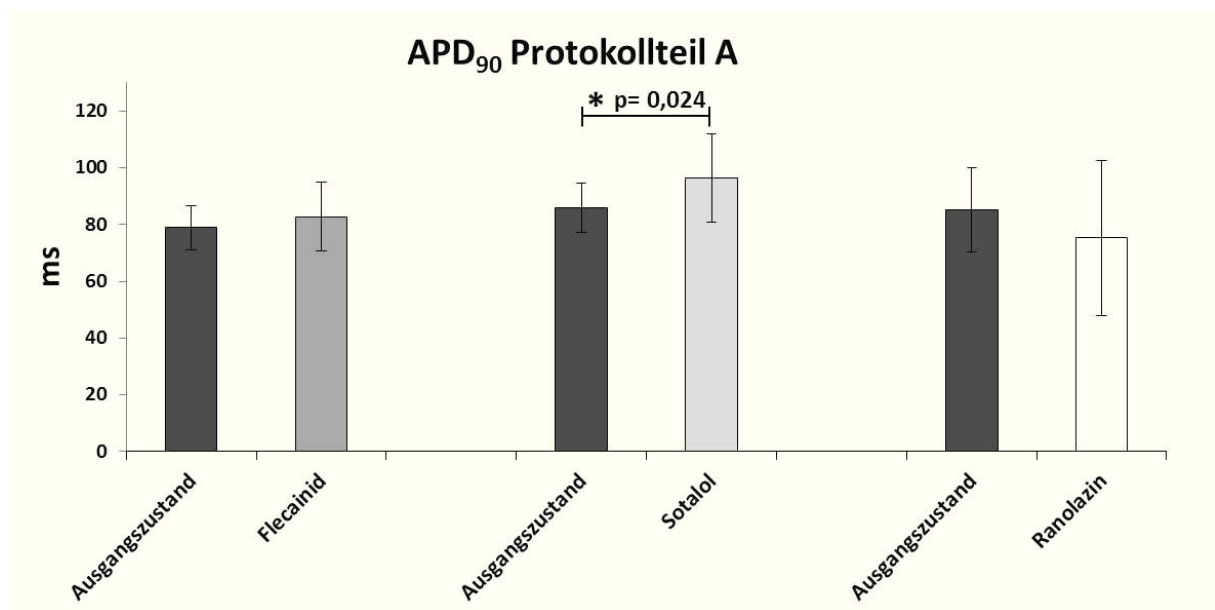


Abbildung 3.1: Die Abbildung stellt die Veränderungen der Aktionspotentialdauer im Ausgangszustand und unter Medikament dar.

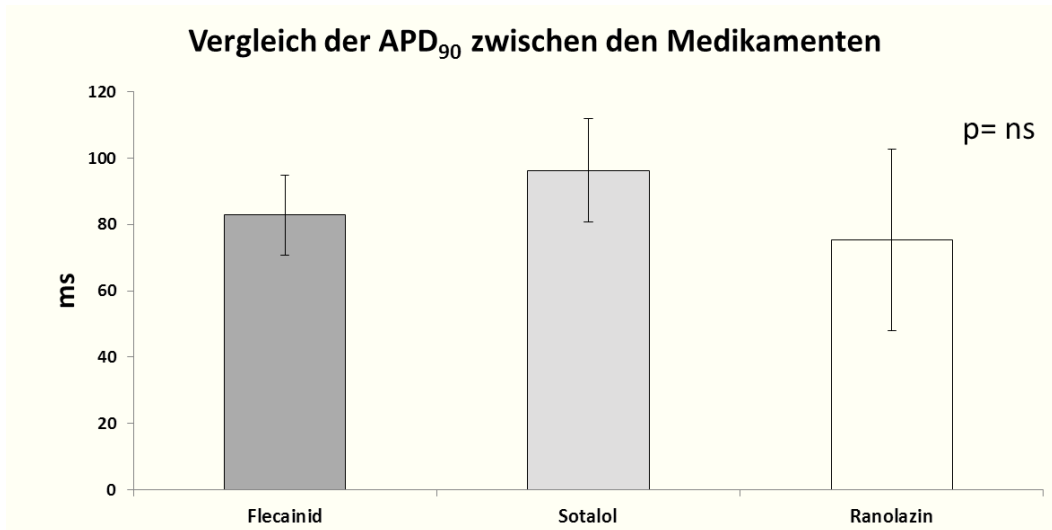


Abbildung 3.2: Vergleich der APD<sub>90</sub> Mittelwerte einzig unter Flecainid, Sotalol und Ranolazin. Abkürzung: ns = nicht signifikant.

### 3.1.1.2 Refraktärzeit

Bei dem Vergleich der Refraktärzeiten konnte eine allgemeine Erhöhung unter Medikamenteneinwirkung beobachtet werden (siehe Abbildung 3.3). Genau wie bei der APD<sub>90</sub> war auch hier nur eine signifikante Erhöhung von  $104 \pm 24$  ms unter Ausgangsbedingung auf  $120 \pm 24$  ms durch Sotalol ( $p = 0,011$ ) zu verzeichnen. Die statistische Auswertung zeigte lediglich einen Trend zur Erhöhung der Refraktärzeit durch Flecainid (Ausgangszustand:  $92 \pm 18$  ms; Flecainid:  $108 \pm 21$  ms,  $p = 0,061$ ). Ranolazin bewirkte eine Zunahme der Refraktärzeit um +9 ms im Vergleich zur Ausgangsbedingung. Bei dem in der Abbildung 3.4 dargestellten Vergleich der Refraktärzeiten zwischen den Medikamenten konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

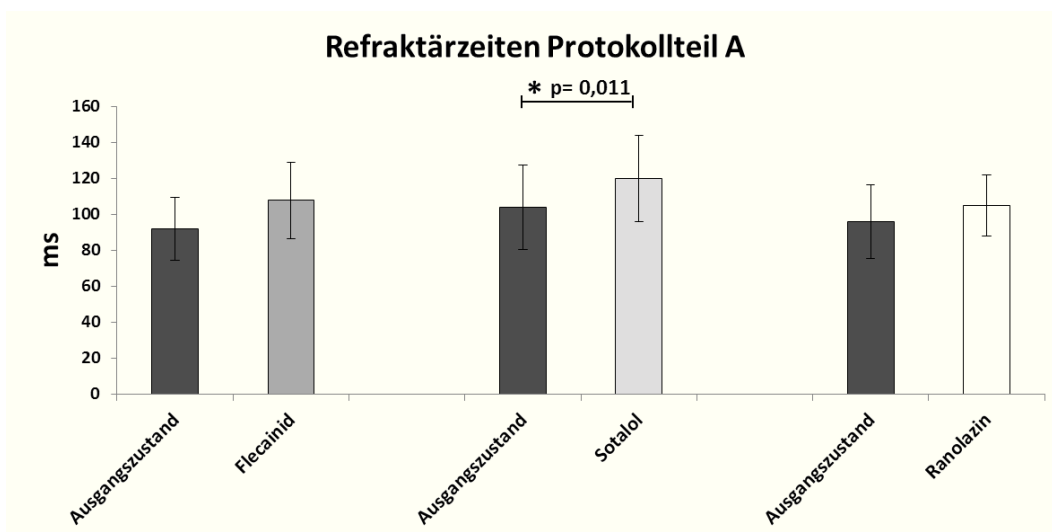


Abbildung 3.3: Die Refraktärzeiten im Protokollteil A.

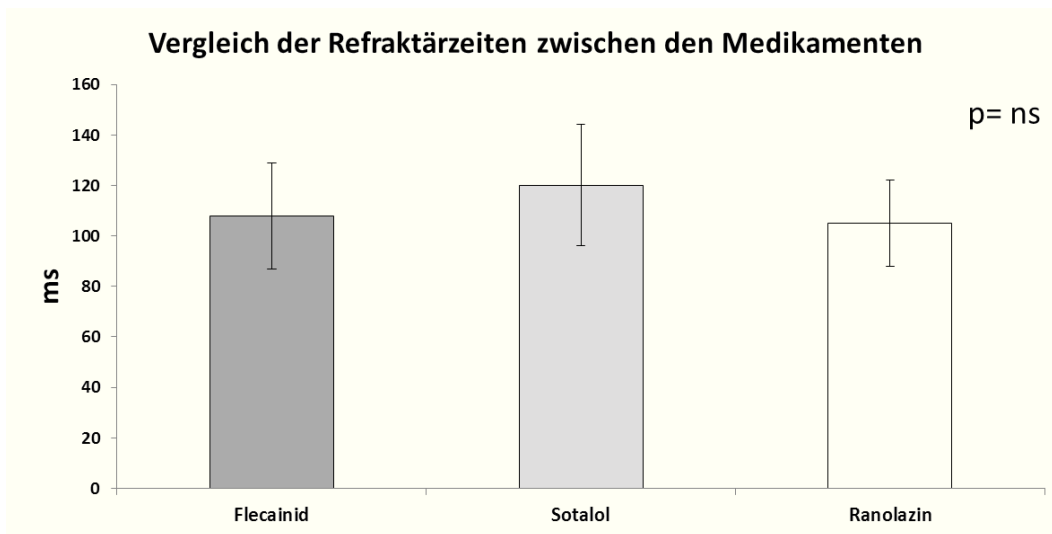


Abbildung 3.4: Vergleich der Einwirkung von Flecainid, Sotalol und Ranolazin auf die Refraktärzeit im Protokollteil A.

### 3.1.1.3 Leitungszeit

Der einzige Parameter, der eine signifikante Erhöhung unter allen drei Medikamenten zeigte, war die Leitungszeit (siehe Abbildung 3.5). Die größte Erhöhung um +18 ms wurde unter Flecainid beobachtet (Ausgangszustand:  $31 \pm 9$  ms, Flecainid:  $49 \pm 12$  ms,  $p = 0,002$ ). Unter Ranolazin konnte eine Erhöhung von  $33 \pm 7$  ms, unter dem Ausgangszustand, auf  $45 \pm 8$  ms unter Medikamenteneinwirkung beobachtet werden ( $p = 0,0001$ ). Auch Sotalol zeigte eine verlängernde Wirkung auf die Leitungszeit und erhöhte diese von  $33 \pm 6$  ms auf  $38 \pm 7$  ms ( $p = 0,014$ ). Bei dem Vergleich der Medikamente untereinander ließ sich ein signifikanter Unterschied von +11 ms zwischen Flecainid und Sotalol ( $p = 0,023$ ) feststellen (siehe Abbildung 3.6).

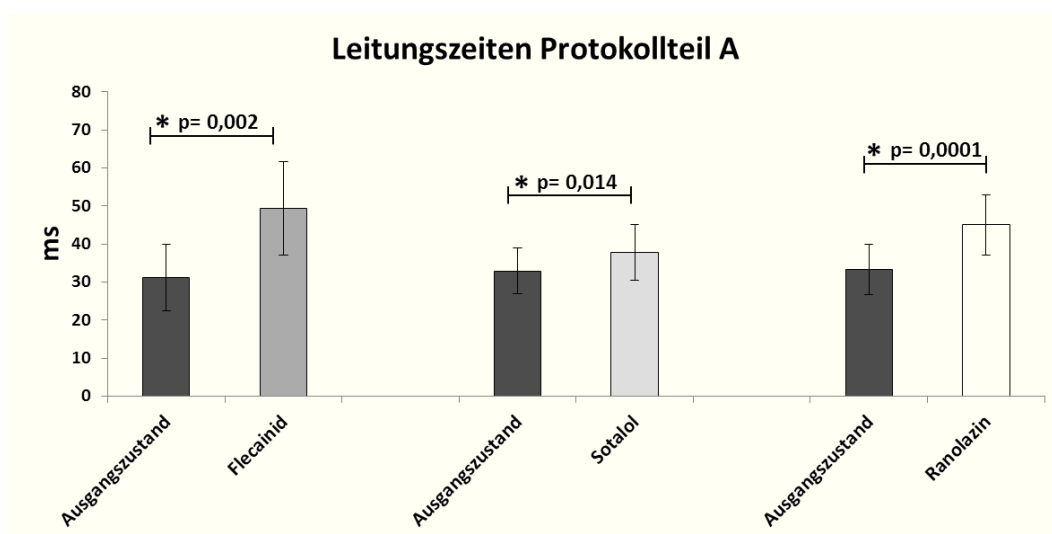


Abbildung 3.5: Die Abbildung zeigt die Auswirkung der Medikamente auf die Leitungszeit.

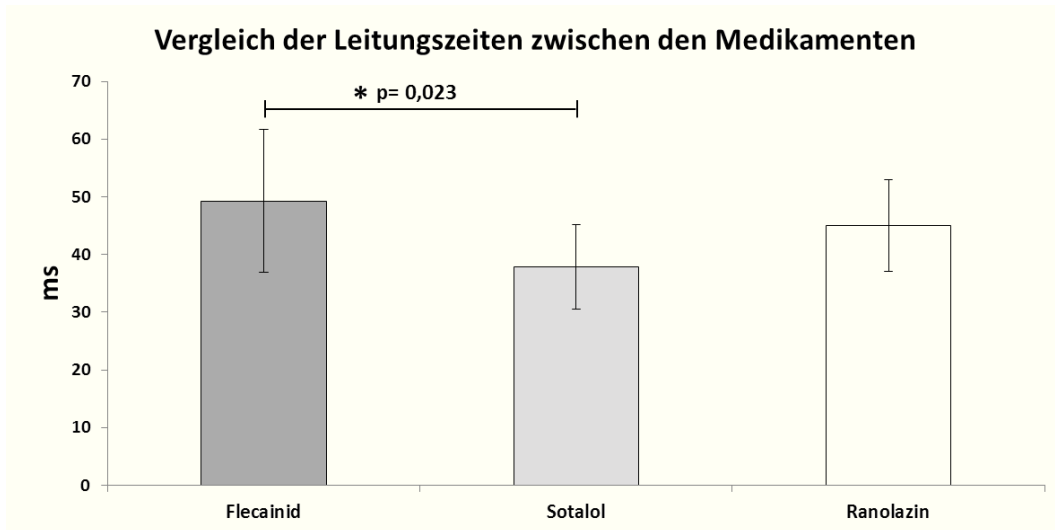


Abbildung 3.6: Leitungszeiten unter dem Einfluss von Flecainid, Sotalol und Ranolazin.

### 3.1.1.4 Postrepolarisations-Refraktärität (PRR)

Flecainid erhohnte die PRR auf  $19 \pm 15$  ms von  $7 \pm 18$  ms unter der Ausgangsbedingung ( $p = 0,03$ ). Auch unter Ranolazin zeigte sich ein Trend zur Erhöhung der PRR von  $9 \pm 11$  ms unter der Ausgangsbedingung auf  $18 \pm 17$  ms unter Ranolazin. Bei Sotalol waren keine großen Veränderungen der PRR zu verzeichnen (siehe Abbildung 3.7). Der Vergleich der Medikamente untereinander (siehe Abbildung 3.8) machte deutlich, dass die PRR unter allen drei Medikamenten ungefähr gleich groß war (Flecainid: 19 ms, Sotalol: 17 ms und Ranolazin: 18 ms).

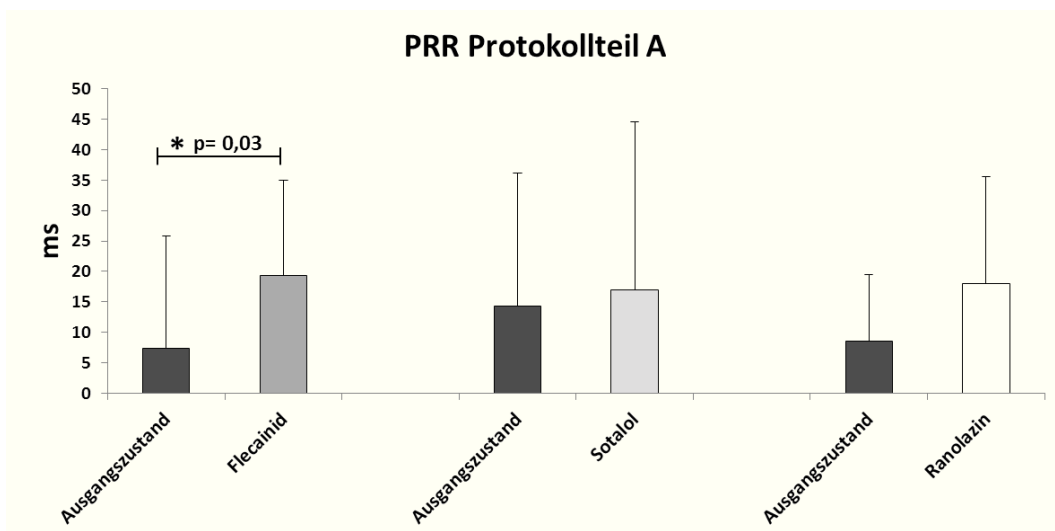


Abbildung 3.7: Die Abbildung zeigt die Auswirkungen von Flecainid, Sotalol und Ranolazin auf die Postrepolarisations-Refraktärität.

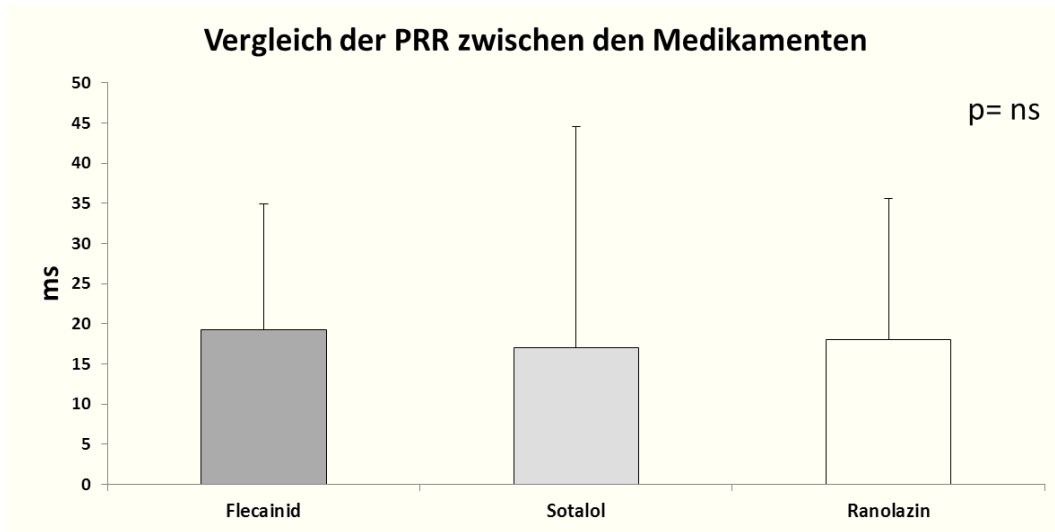


Abbildung 3.8: Darstellung der Medikamentenwirkung auf die PRR.

### 3.1.1.5 Vorhofflimmerinzidenz

In der Flecainidreihe konnte eine signifikante Reduzierung ( $p = 0,015$ ) der Vorhofflimmerinzidenzen um 85% (Ausgangszustand: 18; Flecainid: 3) verzeichnet werden. Weiterhin wurde die Anzahl der flimmernden Herzen von acht auf zwei Herzen reduziert. Auch Ranolazin unterdrückte die Anzahl der Vorhofflimmerepisoden um 43 Ereignisse (80%). Es flimmerten unter Ranolazin fünf Herzen im Vergleich zu acht unter der Ausgangsbedingung. Dabei war jedoch die Wirkung von Flecainid in der Unterdrückung von Vorhofflimmerepisoden und Anzahl der flimmernden Herzen im Verhältnis gesehen stärker als die von Ranolazin. Sotalol hingegen hatte keine Auswirkung auf die Inhibierung von Vorhofflimmerinzidenzen, erhöhte diese sogar um mehrere Prozentpunkte, jedoch nicht signifikant. Dabei war zu beachten, dass unter Sotalol ein Herz weniger flimmert als unter dem Ausgangszustand. Die genaue Anzahl der Vorhofflimmerepisoden ist in Tabelle 3.1 dargestellt.

	Vorhofflimmerepisoden ( $\Sigma$ )	# flimmernde Herzen
Ausgangszustand	18	8 von 10
Flecainid	3 * ( $p = 0,015$ )	2 von 10
Ausgangszustand	21	5 von 10
Sotalol	26 ( $p = ns$ )	4 von 10
Ausgangszustand	57	8 von 10
Ranolazin	14 * ( $p = 0,041$ )	5 von 10

Tabelle 3.1: Die Tabelle beinhaltet die Summe aller Vorhofflimmerepisoden aus dem Protokollteil A.

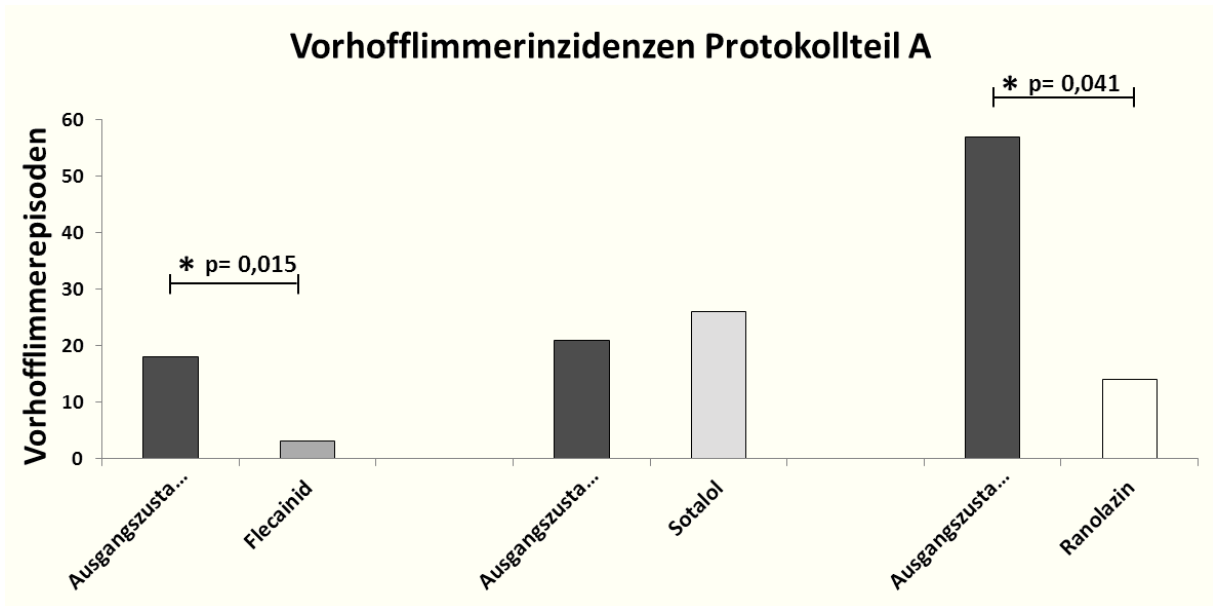


Abbildung 3.9: Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen im Protokollteil A.

### 3.1.1.6 Gesamtübersicht der Medikamentenwerte für Protokollteil A

Die Abbildung 3.10 stellt zusammenfassend die Parameter  $APD_{90}$ , Refraktärzeit, Leitungszeit und Postrepolarisations-Refraktärität für die Medikamente Flecainid, Sotalol und Ranolazin aus dem Protokollteil A dar. Dabei ist gut zu erkennen, dass die Medikamente in den Punkten  $APD_{90}$  und Refraktärzeit das gleiche Wirkungsmuster zeigten. Zusätzlich kann im Punkt Leitungszeit ein signifikanter Unterschied zwischen Flecainid und Sotalol beobachtet werden (genauer im Abschnitt 3.1.1.3). Gut zu erkennen ist hier auch die Überlagerung aller drei PRR-Mittelwerte.

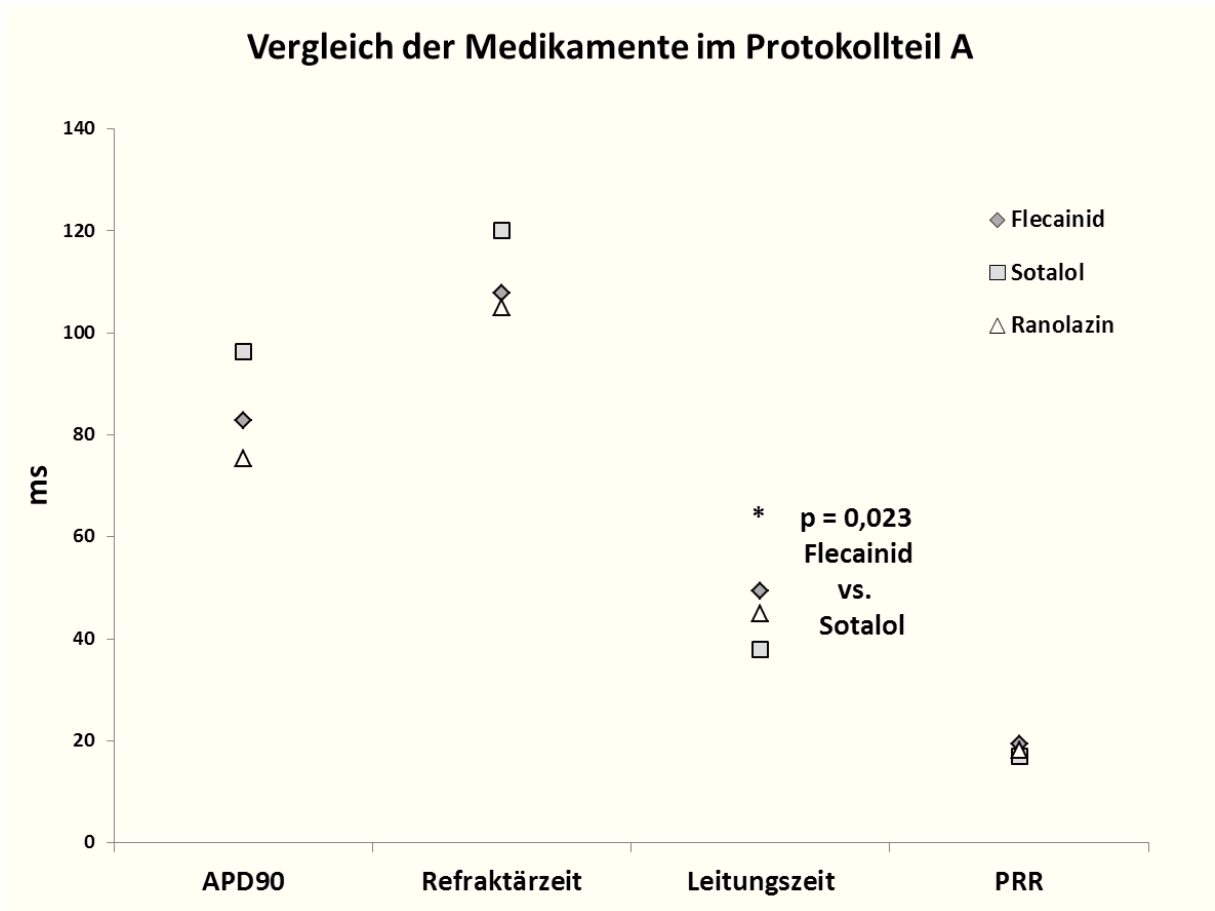


Abbildung 3.10: Gesamtübersicht über APD<sub>90</sub>, Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR für Flecainid, Sotalol und Ranolazin im Protokollteil A.

### 3.1.2 Protokollteil B

Protokollteil B verläuft ähnlich wie Protokollteil A mit dem Unterschied der Dilatation des Vorhofs nach der Ausgangszustandmessung (siehe Abschnitt 2.2.6).

#### 3.1.2.1 Vergleich der Aktionspotentialdauer $APD_{90}$

Die Verkürzung der  $APD_{90}$ , welche unter Dilatation in allen drei Reihen beobachtet wurde, war im Vergleich zur Ausgangsbedingung nicht signifikant. Weiterhin waren die Veränderungen, die nach der Medikamentenzugabe in der jeweiligen Reihe zu verzeichnen waren (Dil+Flecainid: -3 ms, Dil+Sotalol: +4 ms, Dil+Ranolazin: -2 ms), ebenfalls nicht signifikant (siehe Abbildungen 3.11 und 3.12).

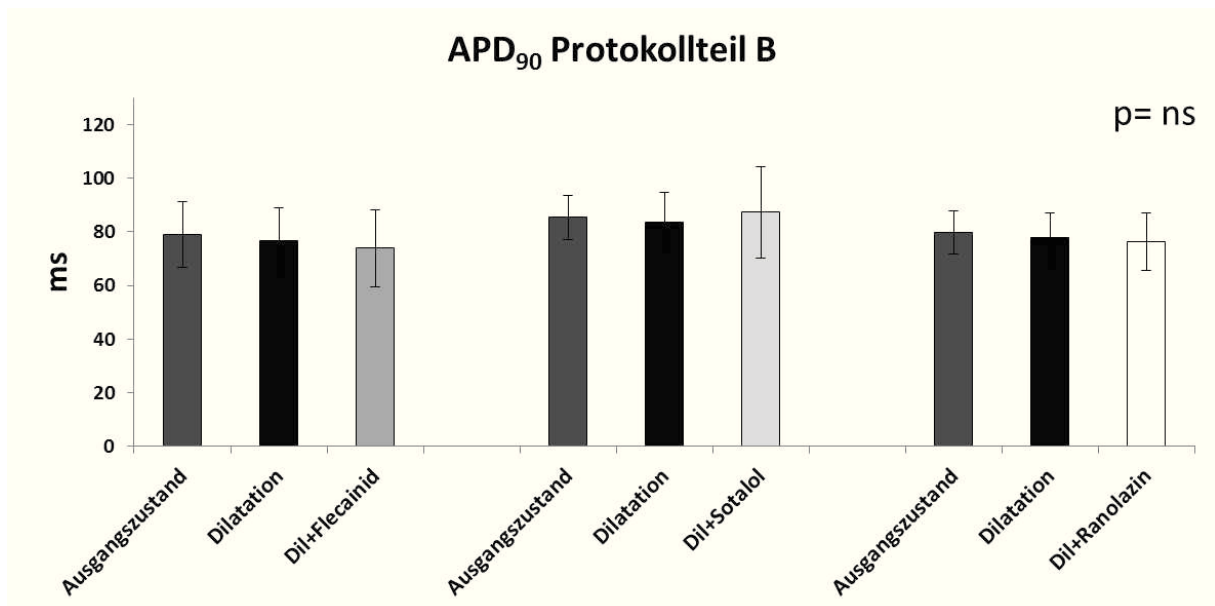


Abbildung 3.11: Die Abbildung stellt die Auswirkung der Dilatation und der anschließenden Medikamentenzugabe auf die Aktionspotentialdauer dar.



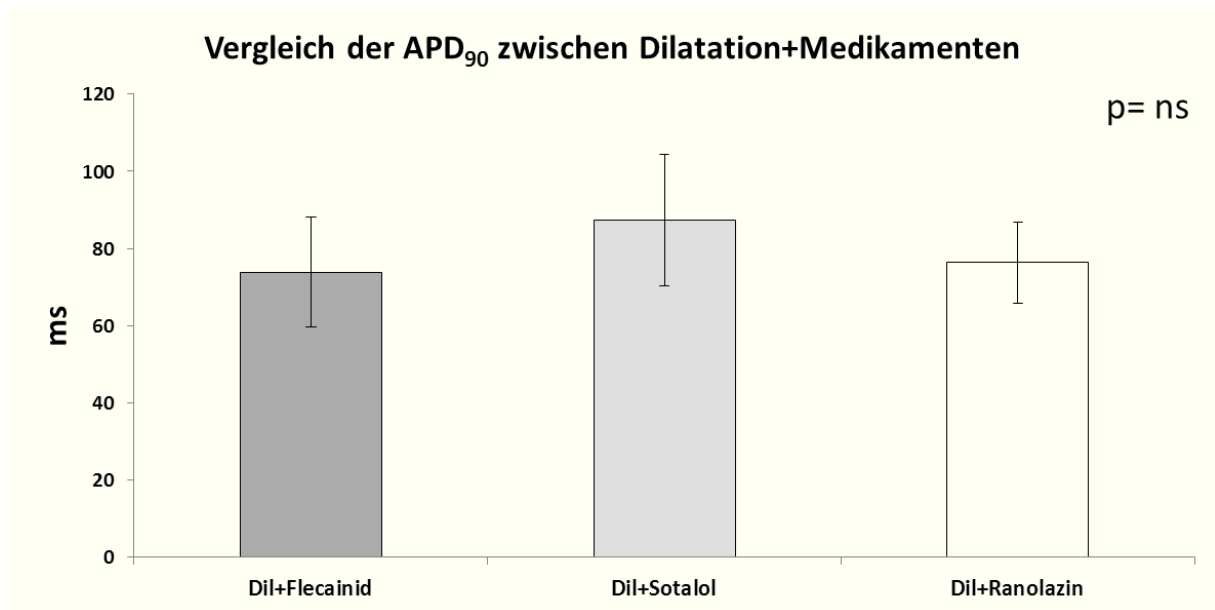


Abbildung 3.12: Darstellung der Wirkung des Dilatation+Medikaments auf die APD<sub>90</sub> im Protokollteil B.

### 3.1.2.2 Refraktärzeit

Die Dilatation verursachte im Vergleich zur Ausgangsbedingung in allen drei Reihen eine Verkürzung der Refraktärzeit (Flecainidreihe: -16 ms; Sotalolreihe: -18 ms; Ranolazinreihe: -15 ms). Diese Verkürzung war jedoch nicht signifikant. Indes war die Refraktärzeiterhöhung, die durch die Medikamentenzufuhr in allen drei Reihen ausgelöst wurde, überall signifikant (Flecainid: +32 ms,  $p = 0,002$ ; Sotalol: +30 ms,  $p = 0,05$ ; Ranolazin: +24 ms,  $p = 0,05$ ). Abbildung 3.13 stellt die Refraktärzeit in allen drei Reihen dar. Ein Vergleich der Medikamente unter einander zeigte keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 3.14).

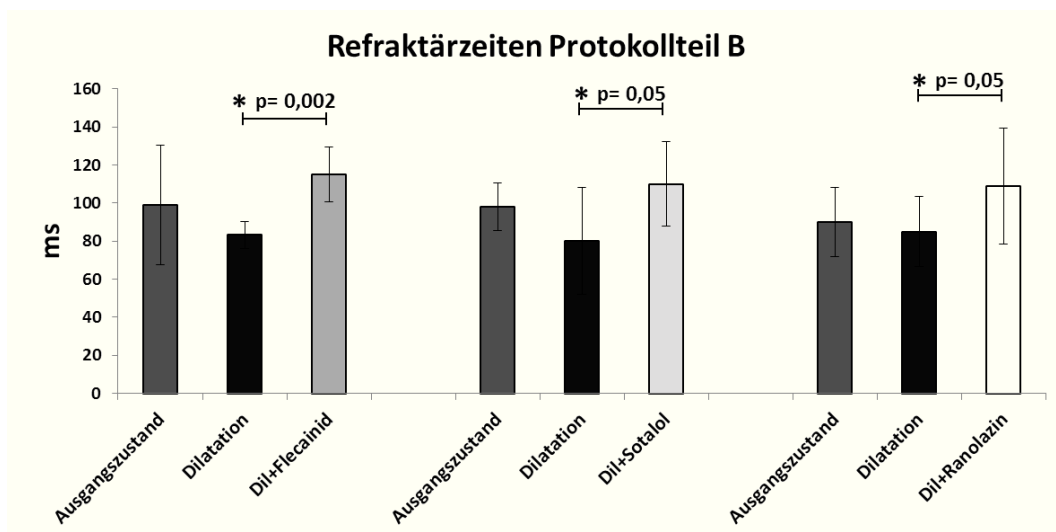


Abbildung 3.13: Die Abbildung zeigt die Veränderungen der Refraktärzeiten und Dilatationen unter Medikamentenzugabe.

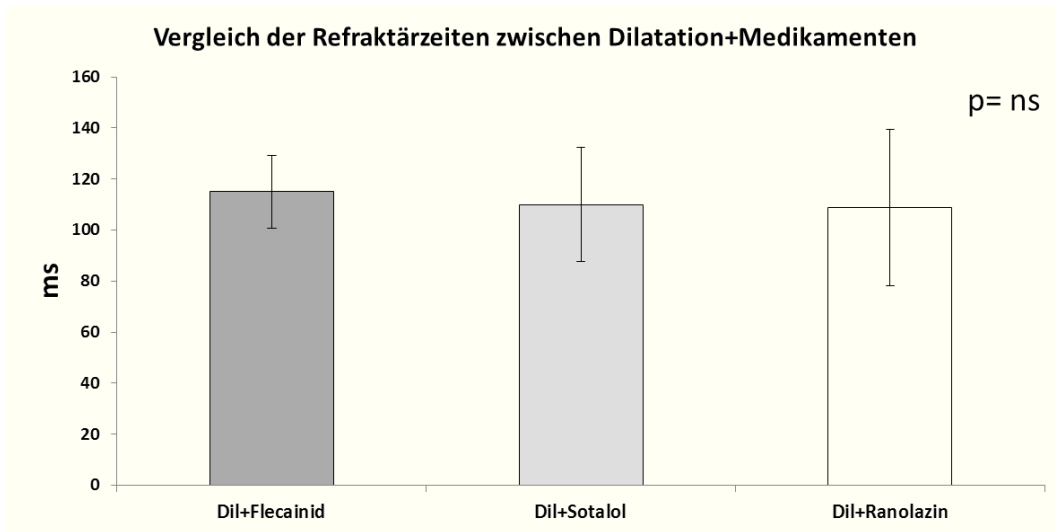


Abbildung 3.14: Einwirkung des Dilatation+Medikaments auf die Refraktärzeiten in den Flecainid-, Sotalol- und Ranolazinreihen.

### 3.1.2.3 Leitungszeit

Wie in Abbildung 3.15 gut zu erkennen ist, verlängerten alle drei Medikamente die Leitungszeit im Vergleich zur Dilatation und zur Ausgangsbedingung. Diese Verlängerung war jedoch nur unter Flecainid und Ranolazin und nur im Vergleich zur Dilatation (um jeweils +10 ms) signifikant (Dilatation+Flecainid:  $56 \pm 19$  ms zu Dilatation:  $46 \pm 9$  ms,  $p = 0,007$ ; Dilatation+Ranolazin:  $42 \pm 10$  ms zu Dilatation:  $32 \pm 8$  ms,  $p = 0,014$ ). Der Vergleich der Dilatation+Medikament unter allen drei Reihen zeigte noch deutlicher, dass Flecainid die größte Verlängerung der Leitungszeit bewirkte (siehe Abbildung 3.16).

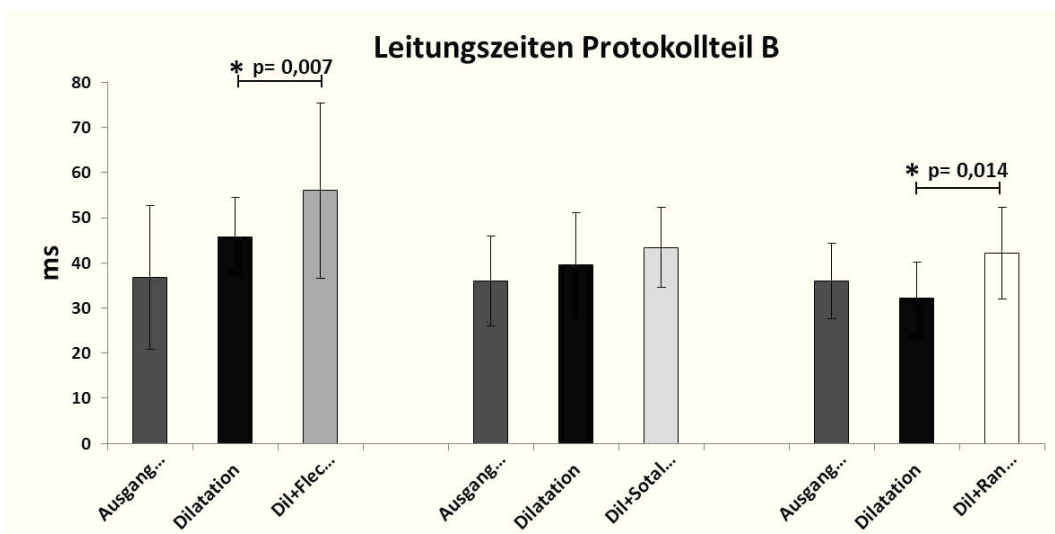


Abbildung 3.15: Die Auswirkung von Dilatation und Medikamentenzugabe auf die Leitungszeiten im Protokollteil B.

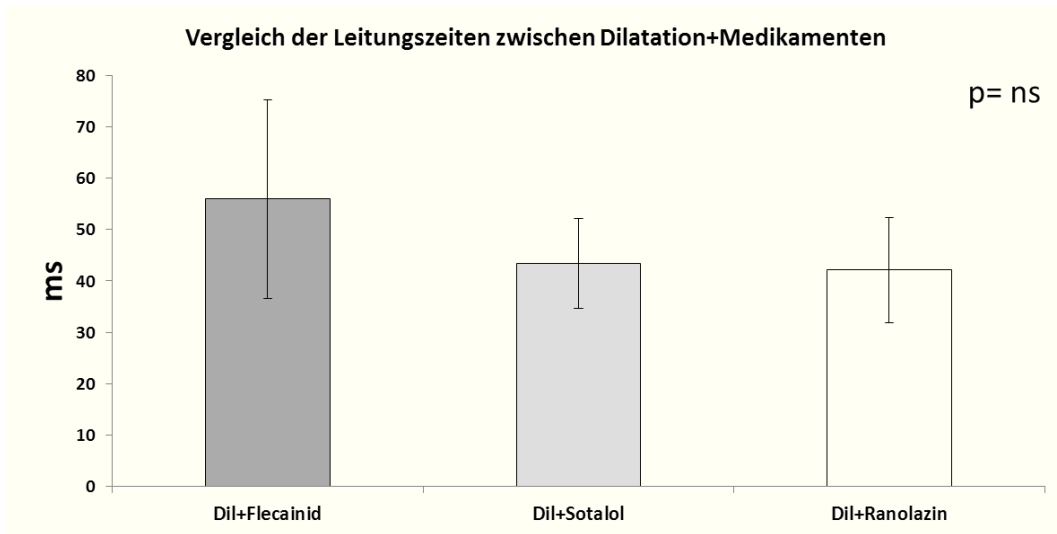


Abbildung 3.16: Auswirkung von Dilatation+Medikament auf die Leitungszeit im Protokollteil B.

### 3.1.2.4 Postrepolarisations-Refraktärität

Flecainid, Sotalol und Ranolazin zeigten alle eine deutliche Verlängerung der PRR. Die Dilatation bewirkte eine Verkürzung dieses Parameters im Vergleich zur Ausgangsbedingung. Flecainid bewirkte eine deutliche und statistisch signifikante Erhöhung der PRR von  $14 \pm 34$  ms unter Ausgangszustand ( $p = 0,006$ ) und  $4 \pm 17$  ms unter Dilatation ( $p = 0,004$ ) auf  $38 \pm 26$  ms. Auch Ranolazin erhöhte die PRR nach der Dilatation um  $+14$  ms ( $p = 0,049$ ). Die Erhöhung, die durch Sotalol verursacht wurde, zeigte keine statistische Signifikanz. Die PRR-Werte sind in den Abbildungen 3.17 und 3.18 dargestellt.

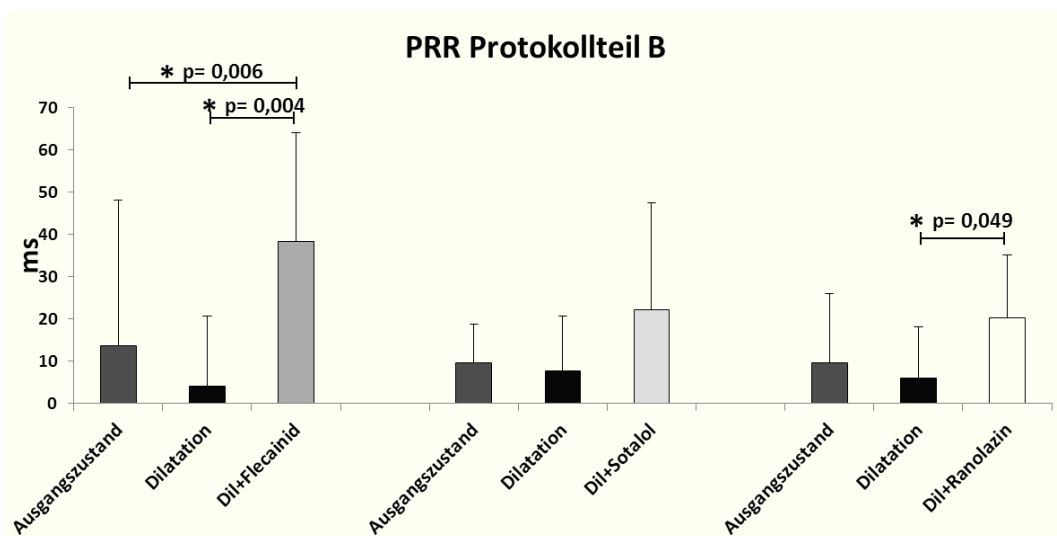


Abbildung 3.17: Auswirkung von Flecainid, Sotalol und Ranolazin auf die PRR im Protokollteil B.

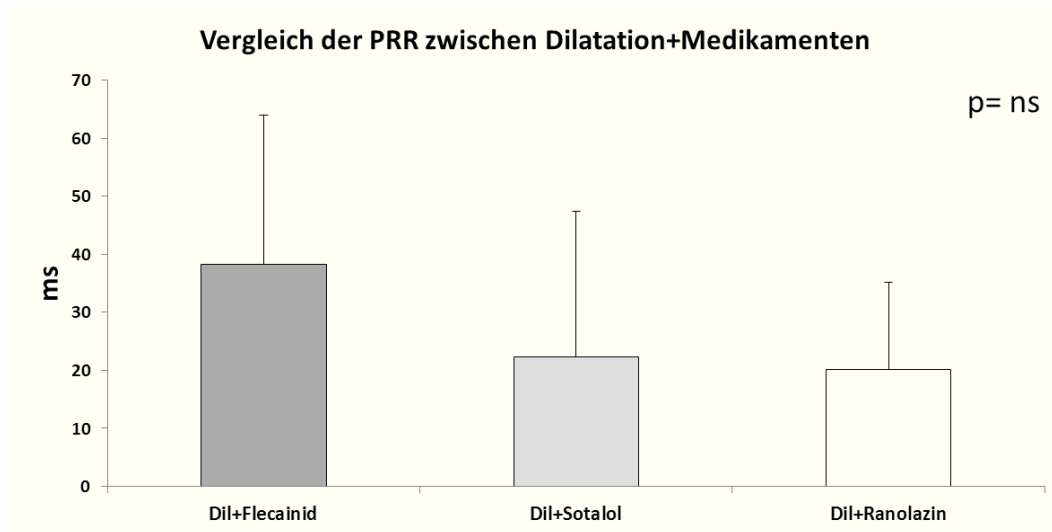


Abbildung 3.18: Einflussnahme von Dilatation+Medikament in den Flecainid-, Sotalol- und Ranolazinreihen im Protokollteil B.

### 3.1.2.5 Vorhofflimmerinzidenz

Im Protokollteil B konnte bei allen drei Reihen eine Erhöhung der Vorhofflimmerinzidenzen durch die Dilatation beobachtet werden (Flecainidreihe: +53 Episoden; Sotalolreihe: +43 Episoden; Ranolazinreihe: +39 Episoden). Davon wurde jedoch nur die Zunahme der Vorhofflimmerepisoden unter Dilatation in der Flecainidreihe als signifikant ( $p = 0,05$ ) eingestuft. Unter Dilatation der Flecainidreihe flimmerten acht Herzen und somit doppelt so viele wie unter der Ausgangsbedingung. Flecainid senkte sowohl die Anzahl der Vorhofflimmerepisoden nach der Dilatation signifikant um -63 Episoden ( $p = 0,05$ ) als auch die Anzahl der flimmernden Herzen auf eins. Die Dilatation in der Sotalolreihe führte ebenfalls zu erhöhtem Auftreten von Vorhofflimmerepisoden (+43 Episoden in der Sotalolreihe), jedoch konnte hier keine Signifikanz nachgewiesen werden. In der Sotalolreihe wurde die Anzahl der flimmernden Herzen zunächst durch die Dilatation erhöht (7 von 10) und nach der Sotalolgabe wieder auf die ursprünglichen fünf Herzen gesenkt. Es flimmerte zwar unter Dilatation in der Ranolazinreihe ein Herz weniger, dafür flimmerten die übrigen sieben Herzen viel häufiger (79 Episoden statt 40 unter der Ausgangsbedingung). Die Gabe von Sotalol und Ranolazin führte zur Herabsenkung der Vorhofflimmerinzidenz (Dilatation+Sotalol: 40; Dilatation+Ranolazin: 37). Weitere Werte sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

	Vorhofflimmerepisoden ( $\Sigma$ )	# flimmernde Herzen
Ausgangszustand	11	4 von 10
Dilatation	64 * ( $p = 0,05$ )	8 von 10
Dilatation+Flecainid	1 * ( $p = 0,05$ )	1 von 10
Ausgangszustand	17	5 von 10
Dilatation	60	7 von 10
Dilatation+Sotalol	40	5 von 10
Ausgangszustand	40	8 von 10
Dilatation	79	7 von 10
Dilatation+Ranolazin	37	5 von 10

Tabelle 3.2: Die Tabelle enthält die Summe aller Vorhofflimmerinzidenzen im Protokollteil B.

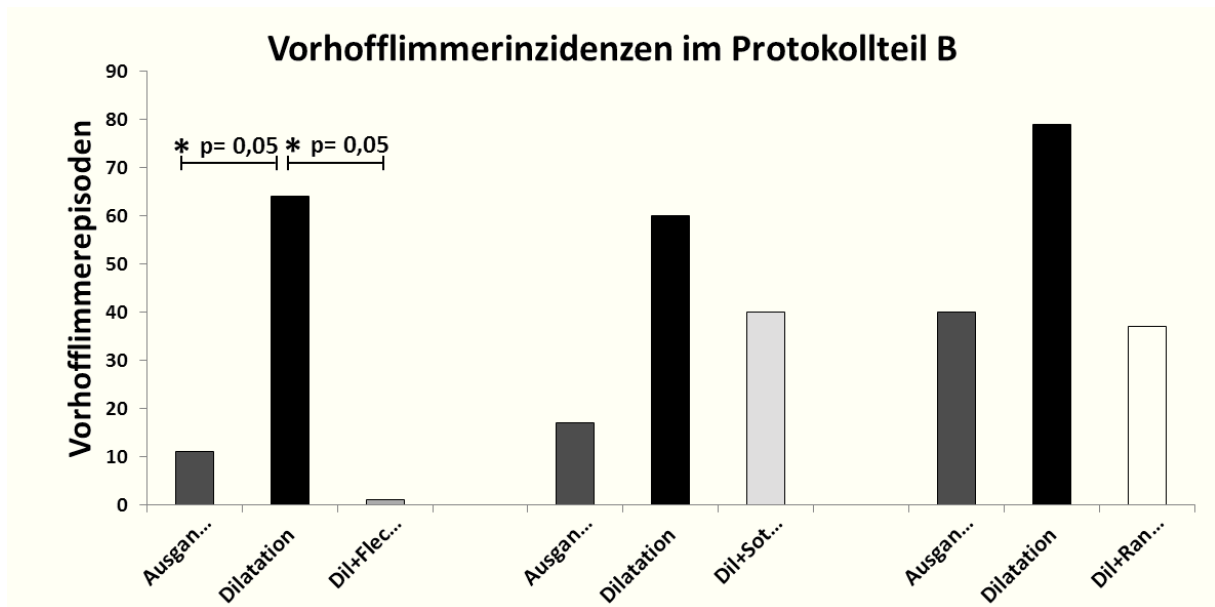


Abbildung 3.19: Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen im Protokollteil B

### 3.1.2.6 Gesamtübersicht der Medikamentenwerte für Protokollteil B

Abbildung 3.20 beinhaltet zusammenfassend die Dilatation+Medikament Mittelwerte von  $APD_{90}$ , Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR für die Flecainid-, Sotalol- und Ranolazinreihen im Protokollteil B. Dabei war auffallend, dass bei Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR das gleiche Muster zu erkennen ist. Der Mittelwert von Dilatation+Flecainid lag dabei oberhalb der Mittelwerte von Dilatation+Sotalol und Dilatation+Ranolazin. Gegenüber dem  $APD_{90}$  jedoch, lag der Dilatation+Sotalol Mittelwert höher als die beiden anderen. Wie in den vorherigen Abschnitten bereits beschrieben, konnten beim Vergleich der Dilatation+Medikament Werte untereinander in keinem Punkt Signifikanzen festgestellt werden.

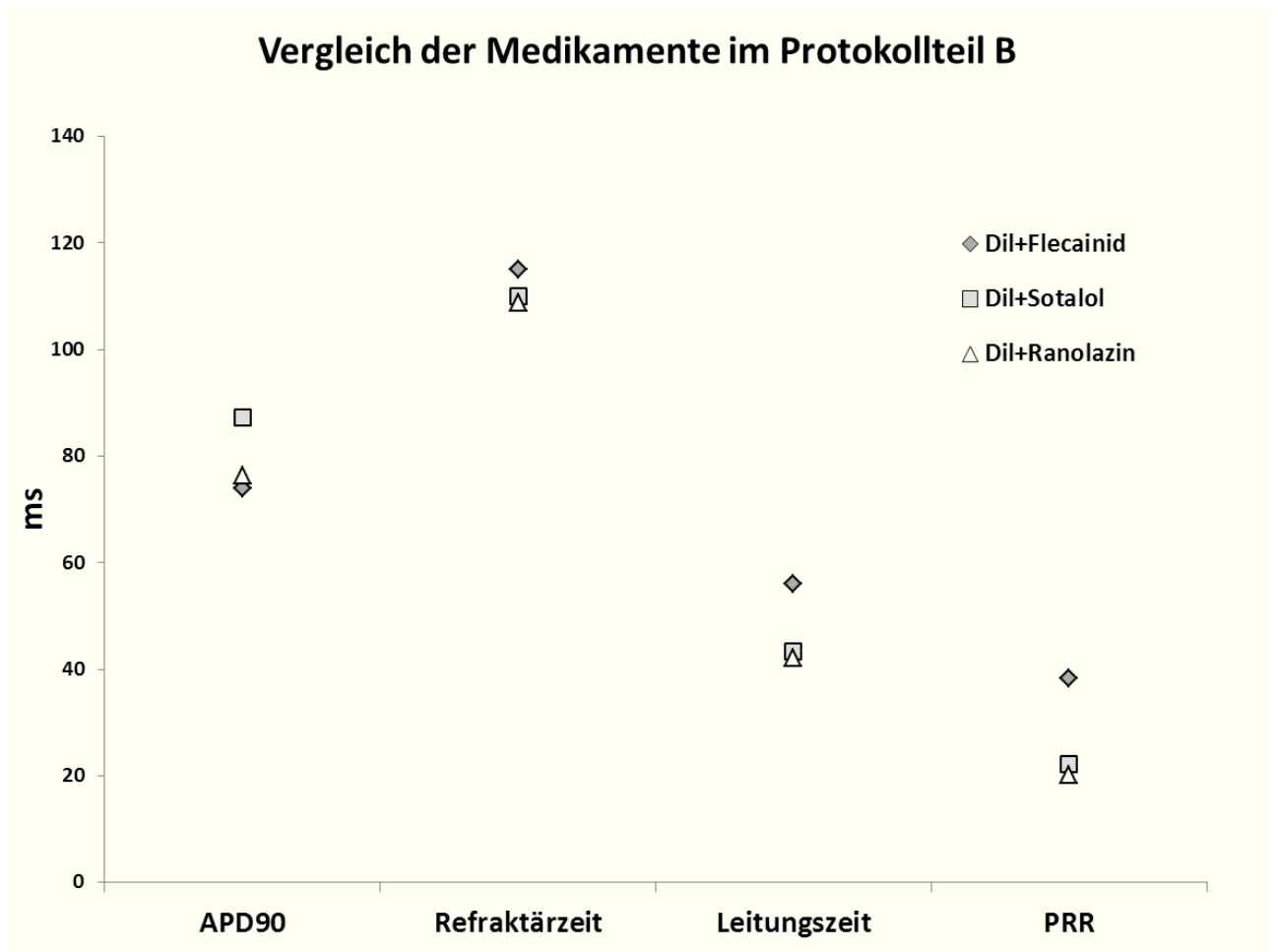


Abbildung 3.20: Gesamtübersicht über APD<sub>90</sub>, Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR für Flecainid, Sotalol und Ranolazin im Protokollteil B.

## 3.2 Vergleich zwischen Amiodaron und Dronedaron

In diesem Abschnitt wurden als Ausgangsbedingung Werte aus 30 unbehandelten Herzen der vorangegangenen Versuchsreihen verwendet (n= 10 Flecainidreihe Protokollteil B; n= 10 Sotalolreihe Protokollteil B; n= 10 Ranolazinreihe Protokollteil B). Dies wurde aus dem Grund vorgenommen, da durch die Fütterung der Tiere mit dem Amiodaron- bzw. Dronedaronfutter keine Werte für die Ausgangsbedingung dieser Herzen zu ermitteln waren. Die große Anzahl der unbehandelten Herzen ist für die Errechnung von stabilen Mittelwerten für den statistischen Test von Vorteil. Für jede Futterreihe wurden zehn Tiere verwendet.

### 3.2.1 APD<sub>90</sub>

Die Verlängerung der Aktionspotentialdauer, die sowohl durch Amiodaron als auch durch Dronedaron verursacht wurde, war in beiden Fällen signifikant (siehe Abbildung 3.21). Amiodaron verlängerte die APD<sub>90</sub> um +26 ms ( $p = 0,0001$ ) und hatte somit die größte Wirkung auf die APD<sub>90</sub>, verglichen mit allen anderen Medikamenten dieser Arbeit. Dronedaron verlängerte die Aktionspotentialdauer von 81 ms unter Ausgangsbedingung auf 94 ms. Die Verlängerung um +13 ms war mit einem P-Wert von 0,003 als signifikant getestet worden. Der Vergleich der APD<sub>90</sub> Werte nur unter Amiodaron und Dronedaron im Abschnitt 3.2.6 zeigte einen signifikanten Unterschied von 13 ms ( $p = 0,003$ ) zwischen diesen beiden Medikamenten (siehe Abbildung 3.26).

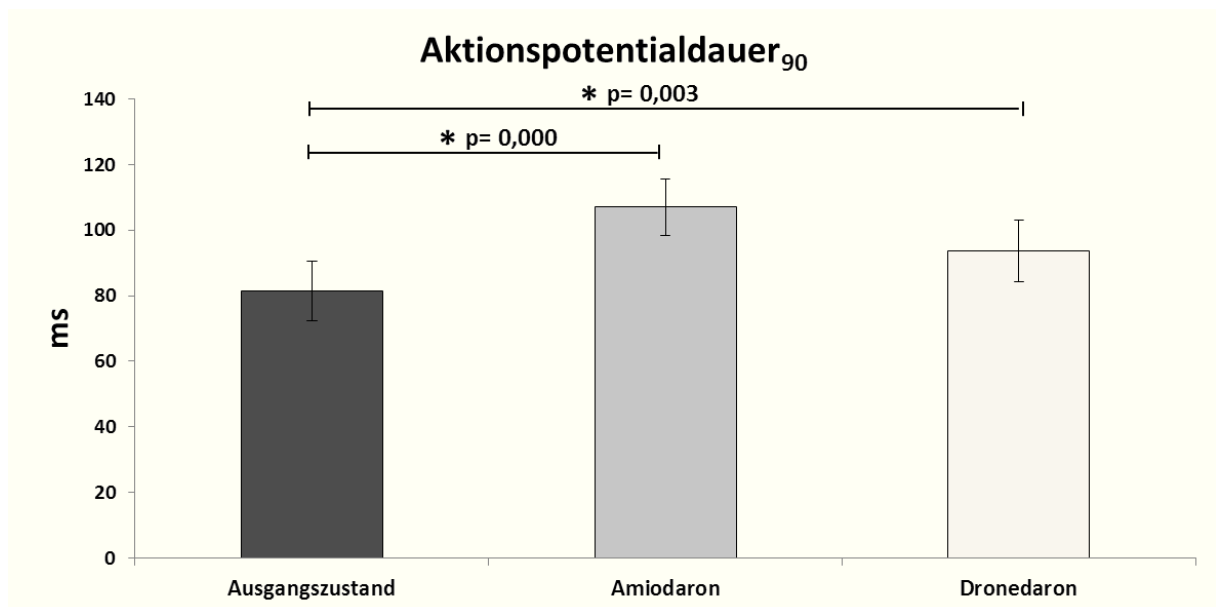


Abbildung 3.21: Die Auswirkung von Amiodaron und Dronedaron auf die APD<sub>90</sub>.

### 3.2.2 Refraktärzeit

Die Refraktärzeit wurde bei den Futterreihen nur unter Amiodaron verlängert. Die Verlängerung von  $96 \pm 22$  ms unter Ausgangsbedingung auf  $115 \pm 11$  ms unter Amiodaron war signifikant ( $p = 0,001$ ). Dronedaron bewirkte hier hingegen keine Veränderung der Refraktärzeit ( $96 \pm 22$  ms unter Ausgangsbedingung;  $95 \pm 11$  ms unter Dronedaron). Der 19 ms Unterschied in den Refraktärzeiten unter Amiodaron und Dronedaron (siehe Abbildung 3.26) zeigte sich im direkten Vergleich der Medikamente als signifikant ( $p = 0,001$ ).

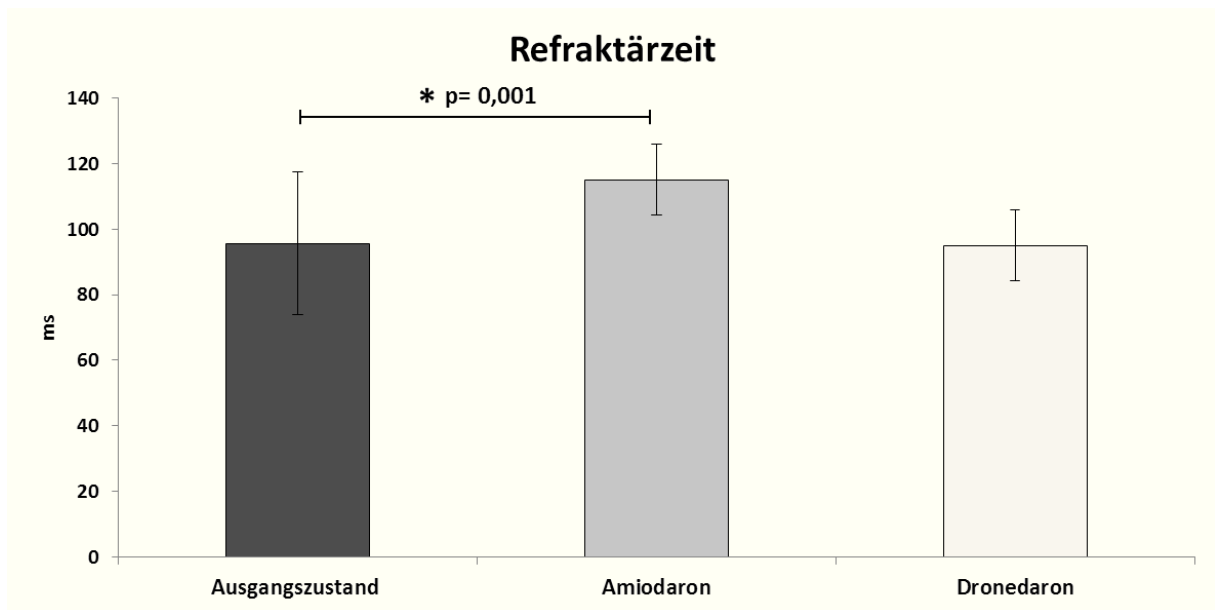


Abbildung 3.22: Die Abbildung zeigt die Wirkung von Amiodaron und Dronedaron auf die Refraktärzeit.

### 3.2.3 Leitungszeit

Die Leitungszeit wurde hier genau wie bei der Refraktärzeit nur von Amiodaron beeinflusst. Dabei erhöhte Amiodaron die Leitungszeit von  $37 \pm 9$  ms unter der Ausgangsbedingung auf  $42 \pm 4$  ms (siehe Abbildung 3.23). Die Erhöhung um  $+5$  ms war signifikant ( $p = 0,016$ ). Dronedaron hingegen verkürzte die Leitungszeit um  $-2$  ms, jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch in den Leitungszeiten zeigten Amiodaron und Dronedaron im direkten Vergleich einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ( $p = 0,024$ ).



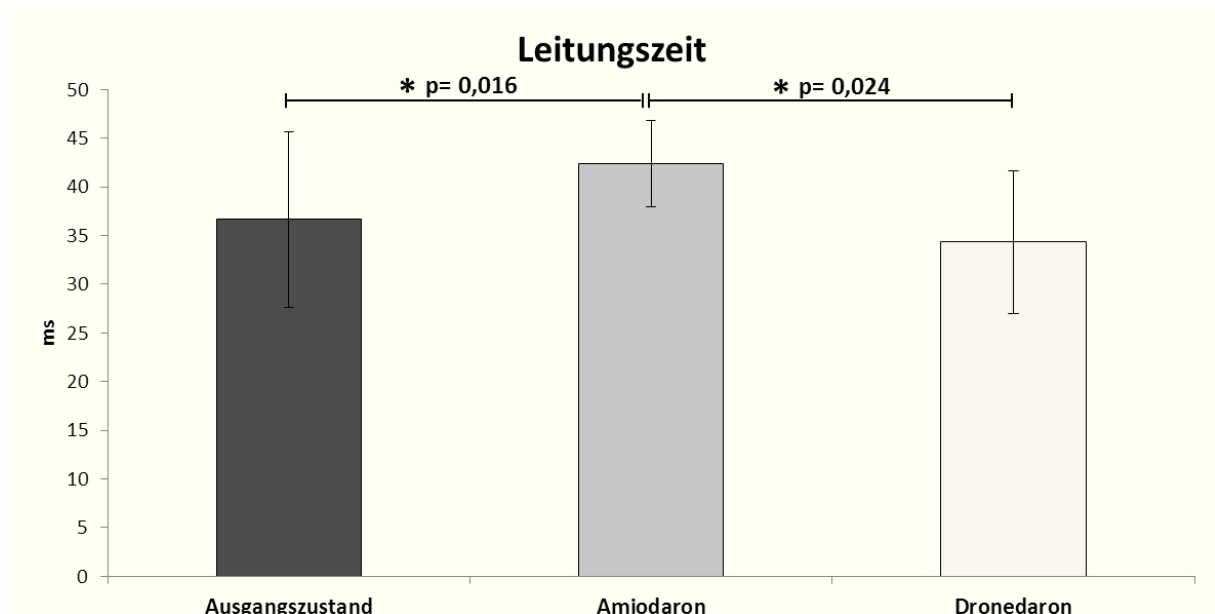


Abbildung 3.23: Auswirkung von Amiodaron und Dronedaron auf die Leitungszeit.

### 3.2.4 Postrepolarisations-Refraktärität

Amiodaron erhohnte die PRR um +8 ms im Vergleich zur Ausgangsbedingung, jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 3.24). Unter Dronedaron konnte kein Effekt festgestellt werden. Der Vergleich von Amiodaron und Dronedaron untereinander zeigte auch hier einen signifikanten Unterschied von 8 ms (siehe Abbildung 3.26).

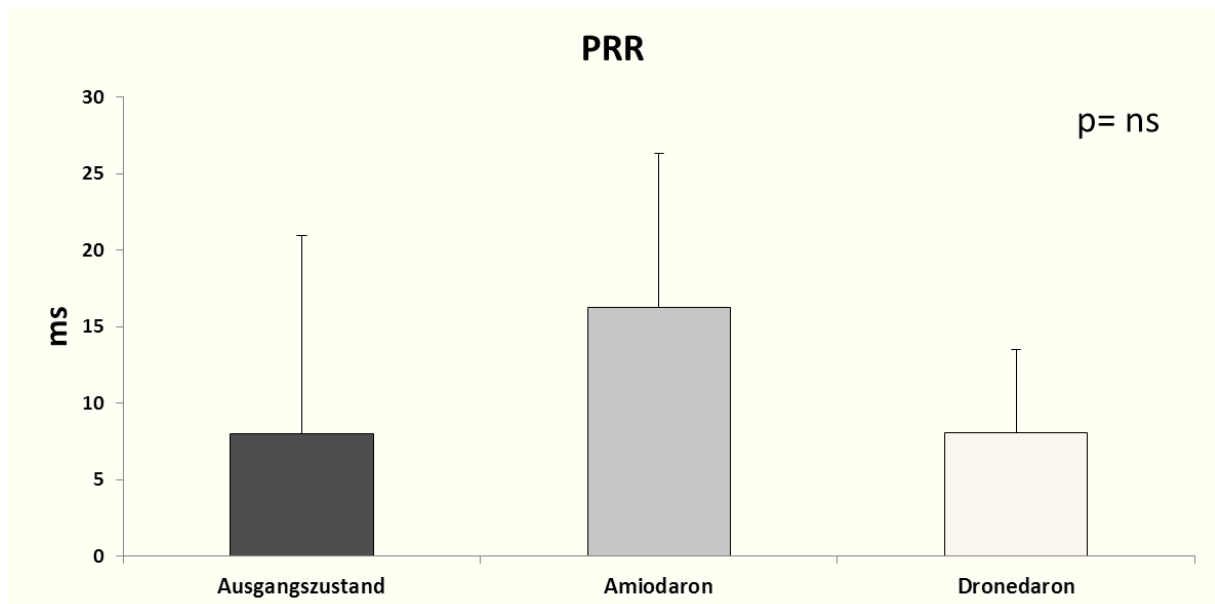


Abbildung 3.24: Einflussnahme von Amiodaron und Dronedaron auf die PRR.

### 3.2.5 Vorhofflimmerinzidenz

Die Unterdrückung von Vorhofflimmern unter der Einwirkung von Amiodaron und Dronedaron wird in der Tabelle 3.3 dargestellt. Unter Amiodaron waren nur neun Vorhofflimmerepisoden induzierbar. Im Vergleich zu Vorhofflimmerinzidenzen unter der Ausgangsbedingung unterdrückte Amiodaron die Vorhofflimmerepisoden um 88% ( $p = 0,0001$ ). Dronedaron unterdrückte ebenfalls das Auftreten von Vorhofflimmerepisoden sehr stark um 93% ( $p = 0,008$ ) verglichen mit dem Ausgangszustand. Amiodaron und Dronedaron unterdrückten beide die Anzahl der flimmernden Herzen ebenfalls erfolgreich im Vergleich zum Ausgangszustand mit einem aufgerundeten Mittelwert von 6 flimmernden Herzen pro Reihe.

	Ausgangszustand	Amiodaron	Dronedaron
Vorhofflimmerepisoden ( $\Sigma$ )	68	9 * ( $p = 0,0001$ )	5 * ( $p = 0,008$ )
# flimmernde Herzen	17 von 30	3 von 10	2 von 10

Tabelle 3.3: Tabellarische Auflistung der Vorhofflimmerinzidenzen unter dem Einfluss von Amiodaron und Dronedaron.

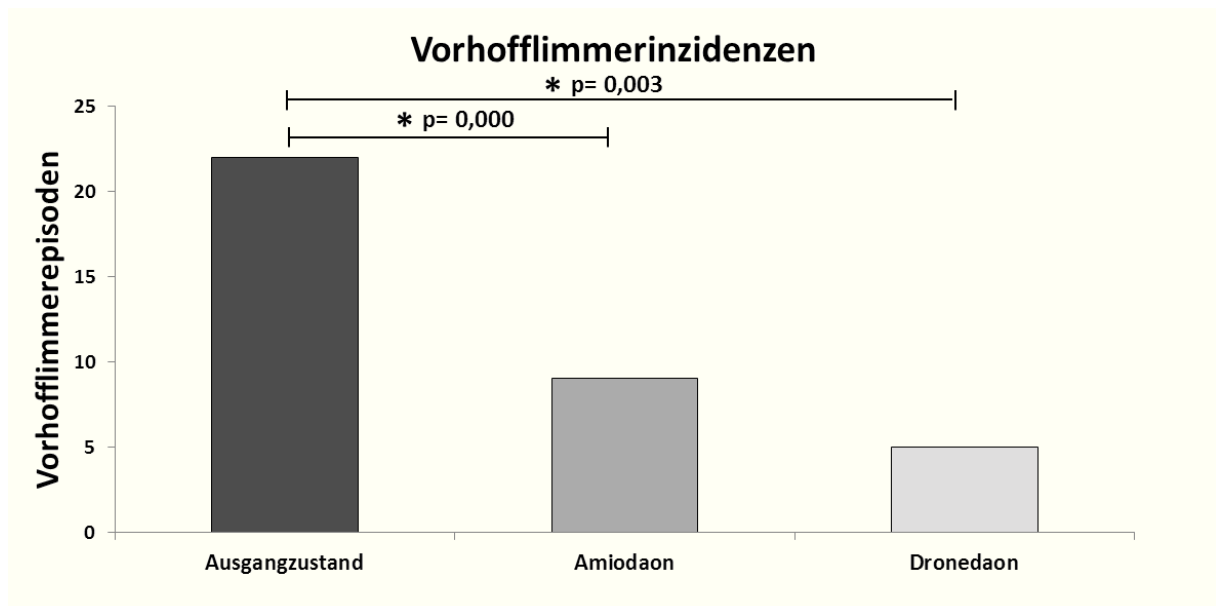


Abbildung 3.25: Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen in den Futterreihen.

### 3.2.6 Gesamtübersicht für Amiodaron und Dronedaron

Der direkte Vergleich von APD<sub>90</sub>, Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR unter Amiodaron und Dronedaron wird in der Abbildung 3.26 dargestellt. Hierbei fiel auf, dass alle Mittelwerte von Amiodaron oberhalb dem des Dronedarons lagen und zwischen allen Punkten ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war. Die genauen Werte hierzu wurden in den vorherigen Abschnitten einzeln besprochen.

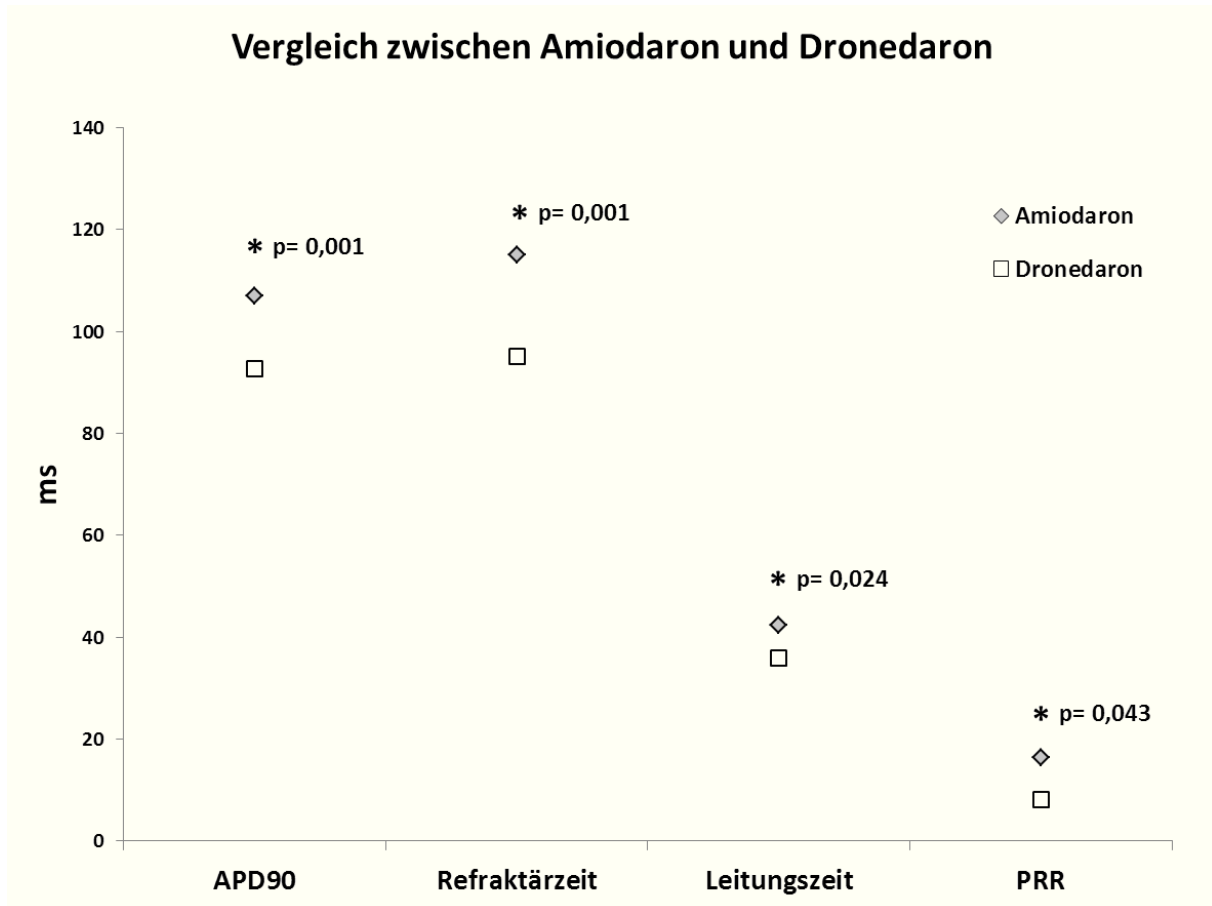


Abbildung 3.26: Vergleich zwischen Amiodaron und Dronedaron.

## 3.3 Docosahexaensäure und Simvastatin

### 3.3.1 Docosahexaensäure

In dieser Studie wurde Docosahexaensäure in einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  an zehn Versuchstieren untersucht.

#### 3.3.1.1 APD<sub>90</sub>

Obwohl Docosahexaensäure unter anderem eine inhibierende Wirkung auf die Natriumkanäle hat, zeigt die Aktionspotentialdauer unter Einwirkung von Docosahexaensäure ( $83 \pm 6$  ms) keine große Veränderung im Vergleich zum Ausgangszustand ( $86 \pm 8$  ms). Im Protokollteil B bewirkt die Dilatation ( $83 \pm 6$  ms) eine geringe Verkürzung der APD<sub>90</sub> im Vergleich zur Ausgangsbedingung ( $86 \pm 9$  ms). Die Gabe von Docosahexaensäure verlängert die APD<sub>90</sub> nur geringfügig ( $84 \pm 7$  ms). Abbildung 3.27 stellt die Mittelwerte der APD<sub>90</sub> in beiden Protokollteilen für die Docosahexaensäure Reihe dar.

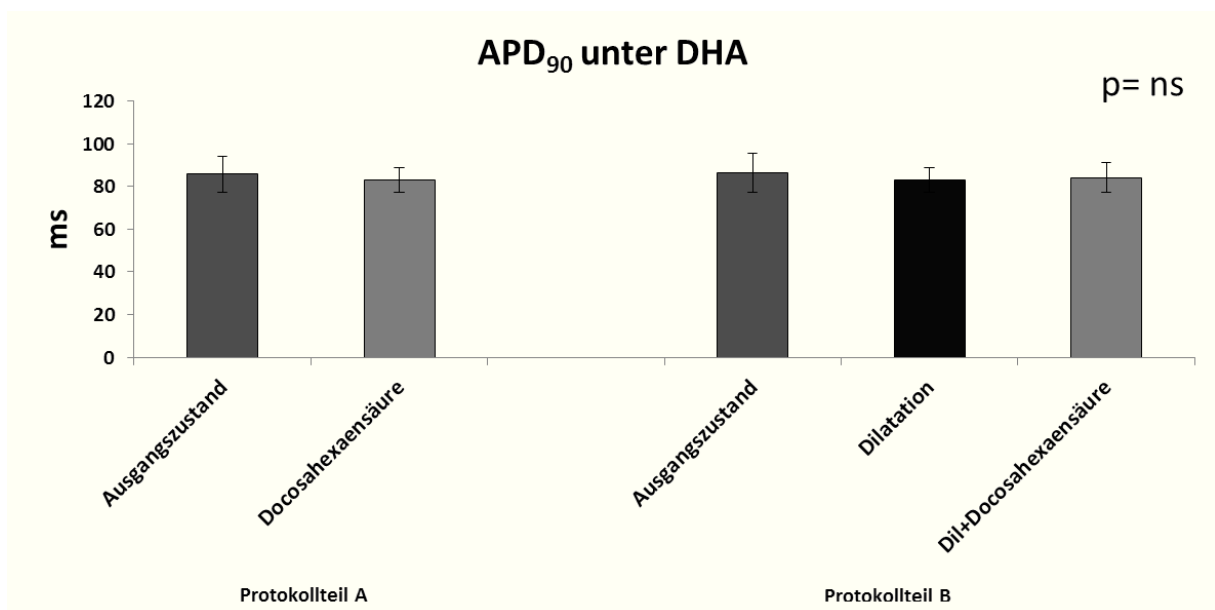


Abbildung 3.27: Die Abbildung stellt den Verlauf der APD<sub>90</sub> in der Docosahexaensäure Reihe dar.

### 3.3.1.2 Refraktärzeit

Die Refraktärzeit im Protokollteil A zeigt eine leichte Abnahme von -5 ms, die jedoch nicht signifikant war. Im Protokollteil B konnte eine signifikante ( $p = 0,008$ ) Verlängerung der Refraktärzeit durch Dilatation+Docosahexaensäure ( $121 \pm 21$  ms) im Vergleich zum Ausgangszustand ( $92 \pm 8$  ms) beobachtet werden (siehe Abbildung 3.28). Die verlängernde Wirkung von Docosahexaensäure war zwischen Dilatation ( $101 \pm 12$  ms) und Dilatation+Docosahexaensäure ebenfalls signifikant ( $p = 0,026$ ).

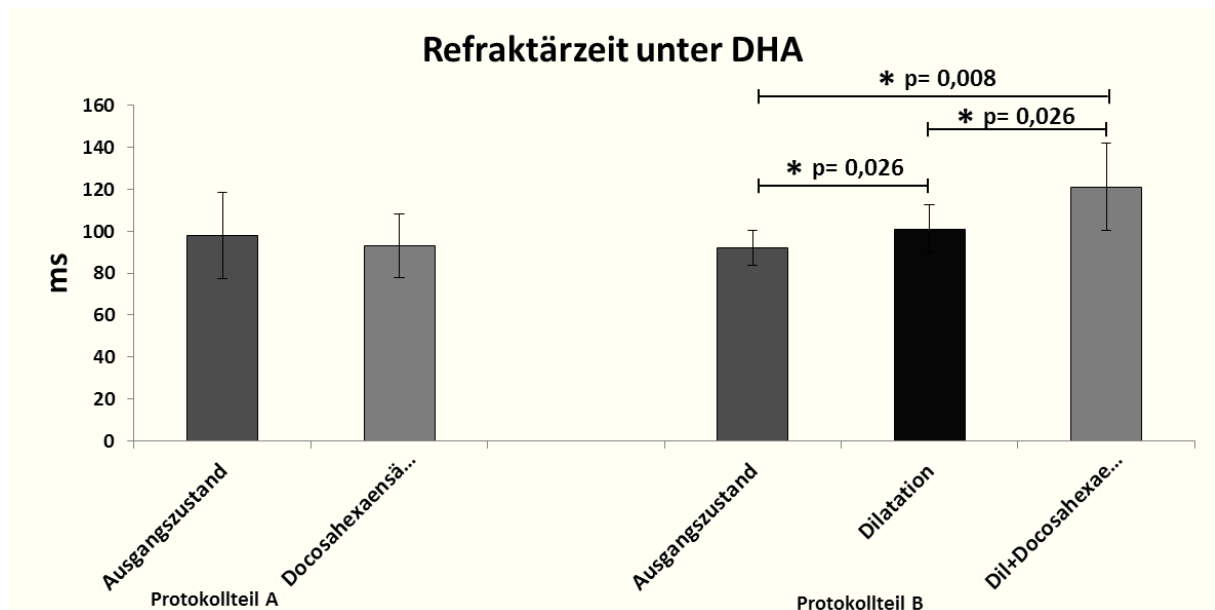


Abbildung 3.28: Refraktärzeit in der Docosahexaensäure Versuchsreihe.

### 3.3.1.3 Leitungszeit

Docosahexaensäure bewirkte eine deutliche Erhöhung der Leitungszeit in beiden Protokollteilen. Im Protokollteil A erhöhte die Docosahexaensäure die Leitungszeit um +11 ms (Ausgangszustand:  $35 \pm 11$  ms; Docosahexaensäure:  $46 \pm 9$  ms;  $p = 0,003$ ). Im Protokollteil B erhöhte Docosahexaensäure im Vergleich zur Dilatation die Leitungszeit um +19 ms ( $p = 0,0001$ ) und im Vergleich zur Ausgangsbedingung um +22 ms ( $p = 0,0001$ ) (siehe Abbildung 3.29).

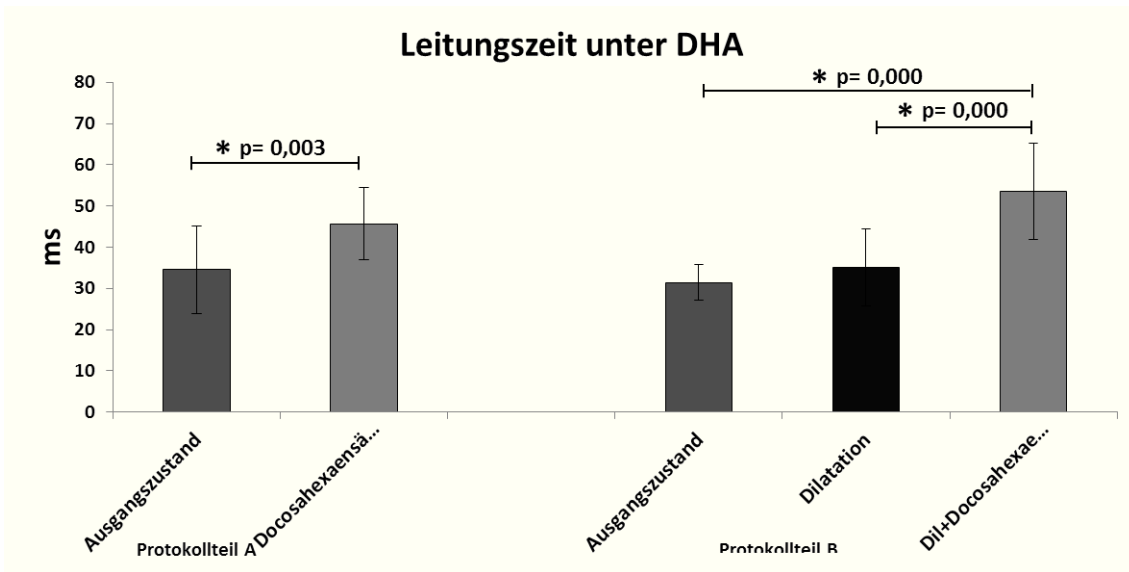


Abbildung 3.29: Einflussnahme von Docosahexaensäure auf die Leitungszeit.

### 3.3.1.4 Postrepolarisations-Refraktärität

Docosahexaensäure bewirkte in beide Protokollteilen eine Verlängerung der PRR (siehe Abbildung 3.30). Im Protokollteil A wurde diese von  $4 \pm 14$  ms unter dem Ausgangszustand auf  $13 \pm 12$  ms erhöht. Es konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die Erhöhung der PRR nach der Dilatation, um +15 ms (Dilatation:  $14 \pm 9$  ms; Dilatation+Docosahexaensäure:  $29 \pm 16$  ms;  $p = 0,029$ ) war signifikant.

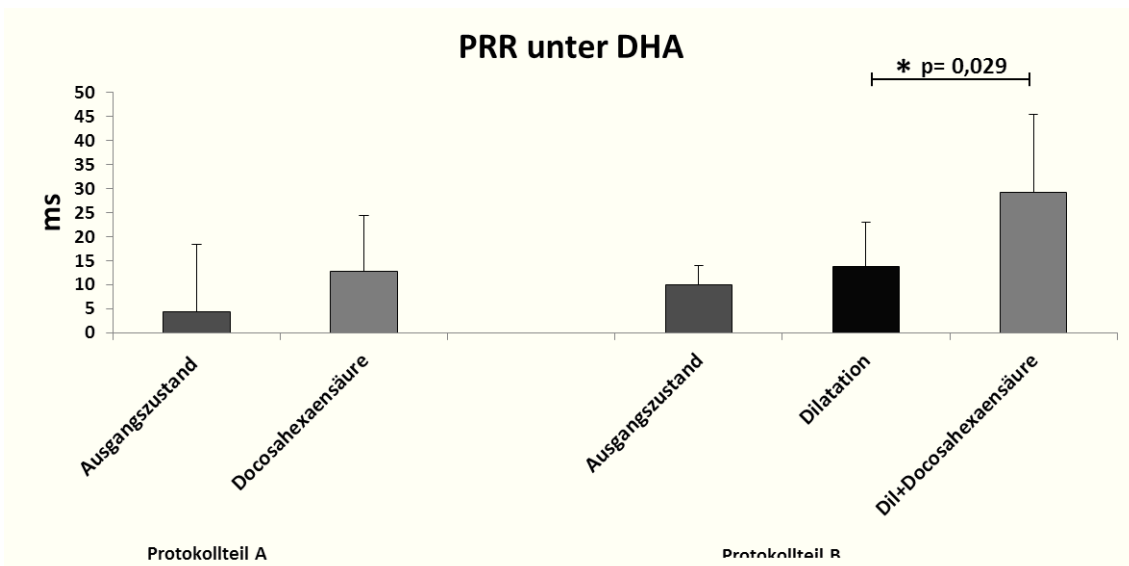


Abbildung 3.30: Einwirkung von Docosahexaensäure auf die Postrepolarisations-Refraktärität.

### 3.3.1.5 Vorhofflimmerinzidenz

In dieser Studie konnte keine positive Wirkung von Docosahexaensäure auf die Verminderung von Vorhofflimmerinzidenzen festgestellt werden. Vielmehr wurde sogar eine gegensätzliche Wirkung beobachtet. Docosahexaensäure erhöhte im Protokollteil A die Anzahl der Vorhofflimmerepisoden um +3 Ereignisse, obwohl zwei Herzen weniger im Vergleich zum Ausgangszustand geflimmert haben. Im Protokollteil B erhöhte Docosahexaensäure die Episodenanzahl um +24 Ereignisse im Vergleich zum Ausgangszustand und um +19 Ereignisse im Vergleich zur Dilatation. Dazu ist jedoch zu anmerken, dass in beiden Fällen keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Die Dilatation erhöht auch in dieser Reihe die Anzahl der flimmernden Herzen, welche jedoch durch die Gabe von Docosahexaensäure wieder auf die ursprünglichen 5 flimmernden Herzen reduziert wurde.

	Vorhofflimmerepisoden ( $\Sigma$ )	# flimmernde Herzen
Ausgangszustand	24	6 von 10
Docosahexaensäure	27	4 von 10
Ausgangszustand	19	5 von 10
Dilatation	24	6 von 10
Dilatation+Docosahexaensäure	43	5 von 10

Tabelle 3.4: Die Tabelle beinhaltet alle Vorhofflimmerepisoden in der Docosahexaensäure Reihe.

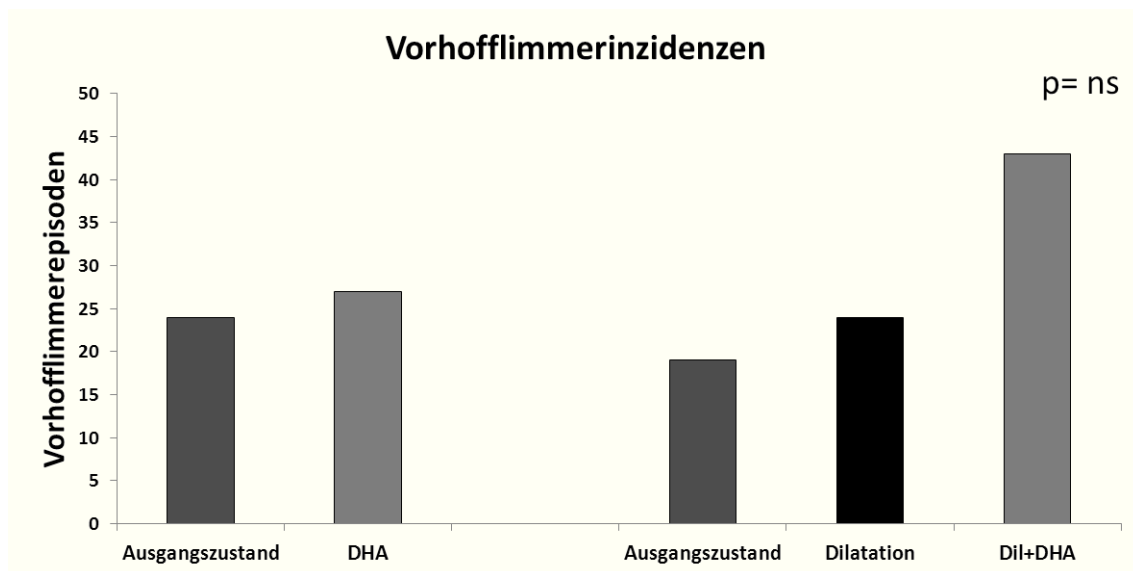


Abbildung 3.31: Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen unter Docosahexaensäure.

### 3.3.2 Simvastatin

In dieser Arbeit wurde Simvastatin in den Konzentrationen 500 nM und 1  $\mu$ M an zehn Versuchstieren untersucht.

#### 3.3.2.1 APD<sub>90</sub>

Die Auswirkung von Simvastatin auf die APD<sub>90</sub> ergab eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer (siehe Abbildung 3.32). Die geringere Konzentration von 500 nM führte zu einer Verkürzung von nur -2 ms, welche nicht als statistisch signifikant zu bewerten war. Demgegenüber verursachte die 1  $\mu$ M Konzentration eine Verkürzung um -11 ms und war statistisch signifikant ( $p = 0,006$ ).

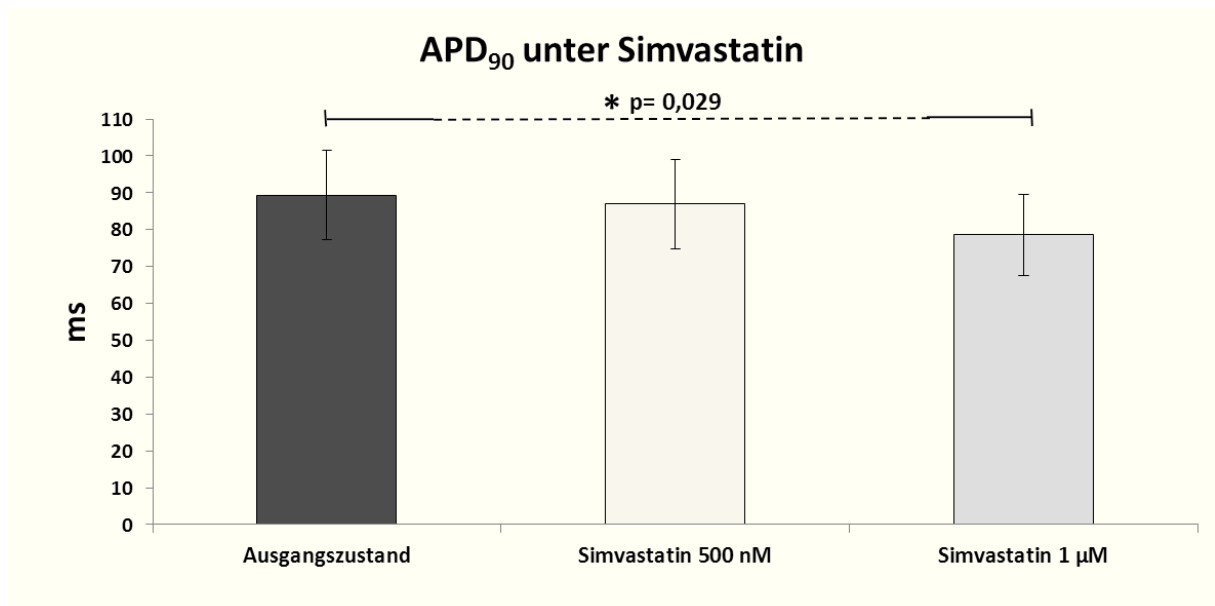


Abbildung 3.32: Die Auswirkung von Simvastatin auf die APD<sub>90</sub>.

#### 3.3.2.2 Refraktärzeit

Simvastatin zeigt in dieser Studie keine ausschlaggebende Wirkung auf die Refraktärzeit (siehe Abbildung 3.33). Diese wurde von den ursprünglichen  $89 \pm 19$  ms unter dem Ausgangszustand auf  $84 \pm 13$  ms unter 500 nM Simvastatin bzw.  $86 \pm 11$  ms unter 1  $\mu$ M Simvastatin verkürzt (keine Signifikanz vorhanden).



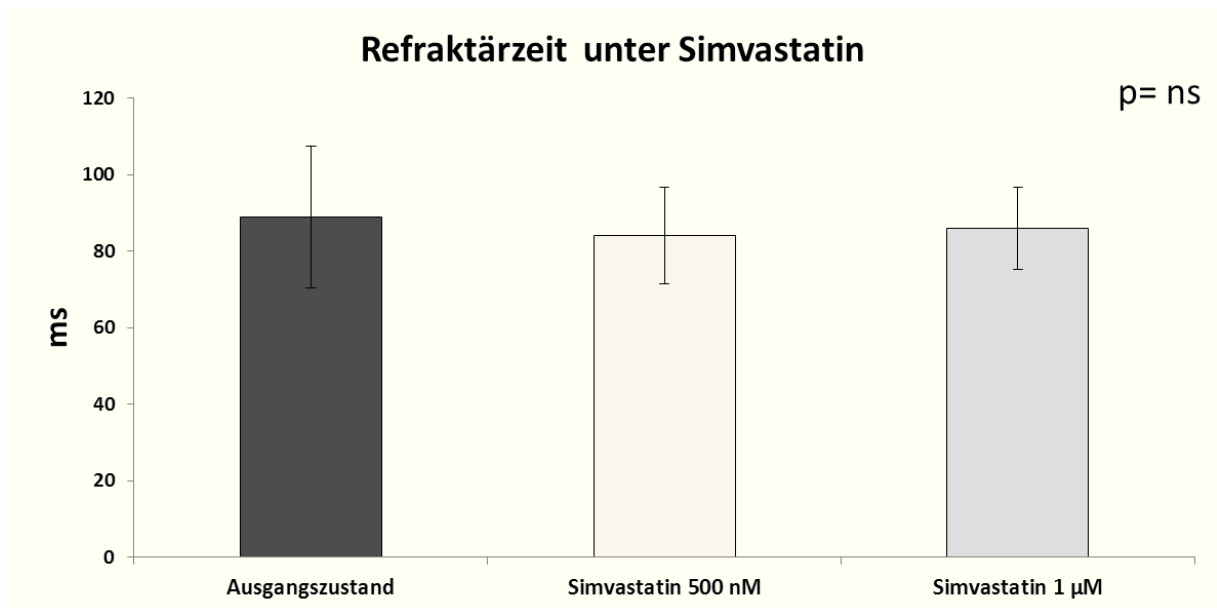


Abbildung 3.33: Darstellung der Refraktärzeiten unter Simvastatin.

### 3.3.2.3 Leitungszeit

Simvastatin hatte eine deutliche Auswirkung auf die Leitungszeiten (siehe Abbildung 3.34). Dabei verlängerte es bei einer Konzentration von 500 nM die Leitungszeit signifikant von  $27 \pm 8$  ms unter Ausgangszustand auf  $33 \pm 8$  ms nach Medikamentenzugabe ( $p = 0,054$ ). Eine noch stärkere Verlängerung um +13 ms konnte unter der Einwirkung von  $1 \mu\text{M}$  Simvastatin gezeigt werden. Auch diese Verlängerung war signifikant ( $p = 0,001$ ).

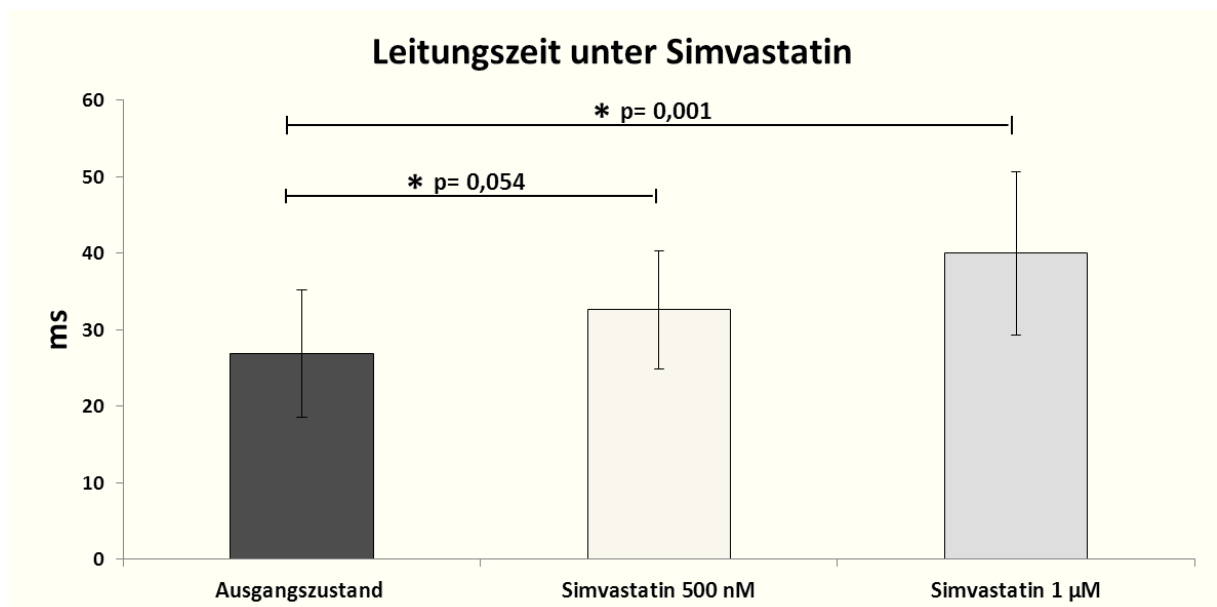


Abbildung 3.34: Die Einwirkung von Simvastatin auf die Leitungszeit.

### 3.3.2.4 Postrepolarisations-Refraktärität

Die Analyse der PRR-Ergebnisse zeigte einen konzentrationsabhängigen Anstieg dieses Parameters unter Simvastatin. Die geringere Konzentration von Simvastatin erhohnte die PRR um +2 ms, was jedoch nicht signifikant war. Auch der größere Anstieg unter 1  $\mu$ M Simvastatin, um +12 ms, war nicht signifikant. Die grafische Darstellung ist aus der Abbildung 3.35 zu entnehmen.

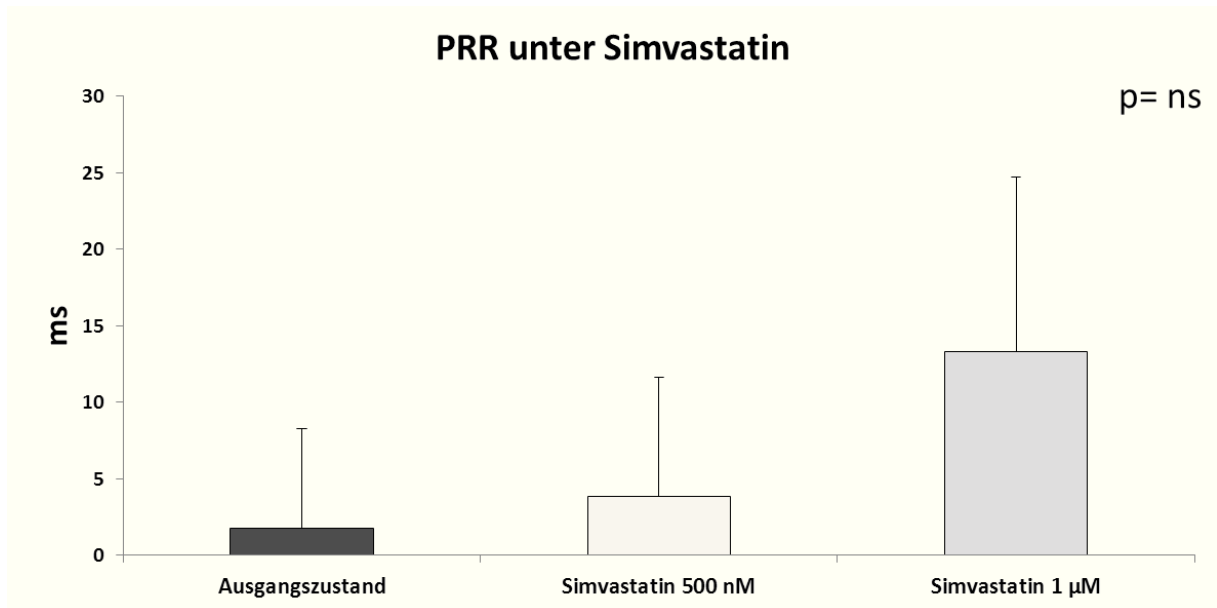


Abbildung 3.35: Auswirkung des Simvastatins auf die PRR.

### 3.3.2.5 Vorhofflimmerinzidenz

Simvastatin vermehrte unter der 500 nM Konzentration die Vorhofflimmerinzidenzen um elf Ereignisse. Unter der 1  $\mu$ M Konzentration konnte keine Veränderung zum Ausgangszustand festgestellt werden. Die Zunahme der Vorhofflimmerepisoden unter 500 nM Simvastatin zeigte bei den statistischen Tests keine Signifikanz, weder zum Ausgangszustand noch zu der höheren Simvastatin Konzentration (siehe Tabelle 3.5). Bei der Betrachtung der Anzahl der flimmernden Herzen in dieser Reihe fiel eine konzentrationsabhängige Abnahme der flimmernden Herzen auf.

	Vorhofflimmerepisoden ( $\Sigma$ )	# flimmernde Herzen
Ausgangszustand	15	5 von 10
Simvastatin 500 nM	26	4 von 10
Simvastatin 1 $\mu$ M	15	2 von 10

Tabelle 3.5: Anzahl der irregulären Vorhofflimmerinzidenzen in der Simvastatin Reihe.

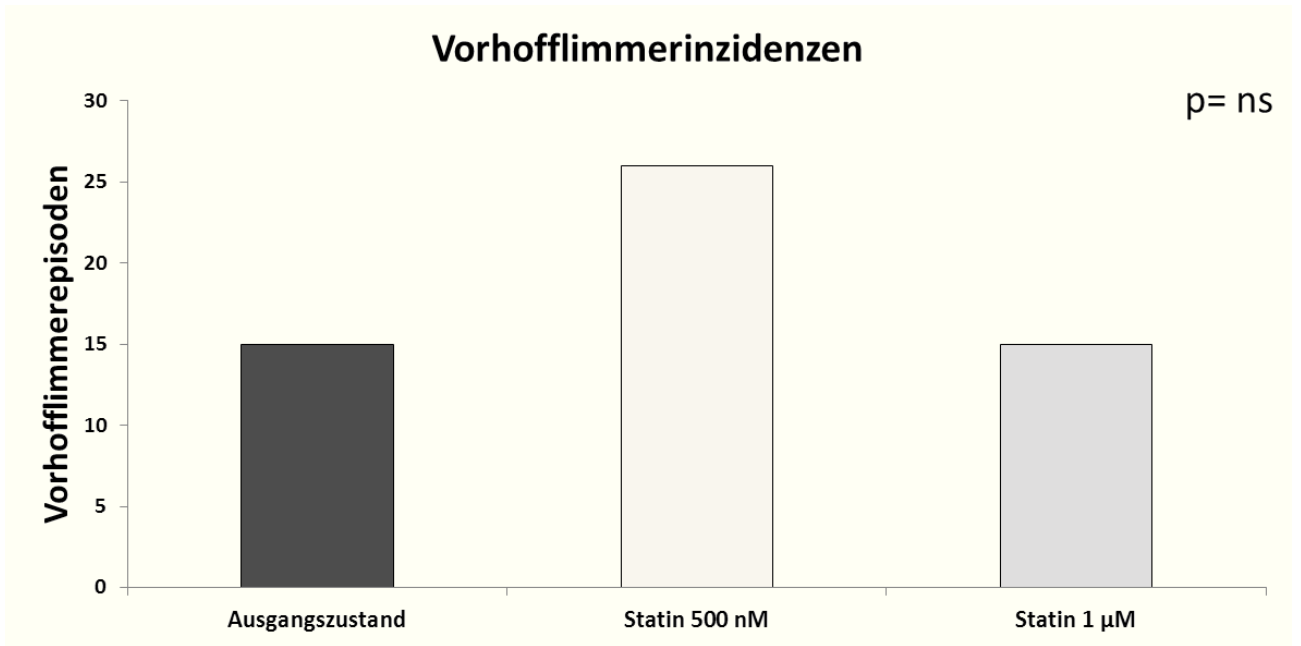


Abbildung 3.36: Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen unter Simvastatin.

## 3.4 SEA0400

Die in dieser Arbeit verwendete SEA0400 Konzentration wurde bereits vorher in unserem Labor angewendet und betrug 1  $\mu\text{M}$ . Darüber hinaus wurden für jeden Protokollteil zehn Tiere verwendet.

### 3.4.1 APD<sub>90</sub>

In dieser Versuchsreihe konnte eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer (APD<sub>90</sub>) durch SEA0400 in beiden Protokollteilen beobachtet werden (siehe Abbildung 3.37). Im Protokollteil A wurde die APD<sub>90</sub> um -7 ms im Vergleich zur Ausgangsbedingung signifikant verkürzt ( $p = 0,036$ ). Eine größere Verkürzung wurde im Protokollteil B ermittelt. Dort wurde die APD<sub>90</sub> ebenfalls signifikant von 86 $\pm$ 9 ms unter Ausgangszustand auf 75 $\pm$ 9 ms unter Dilatation+SEA0400 verkürzt ( $p = 0,0001$ ).

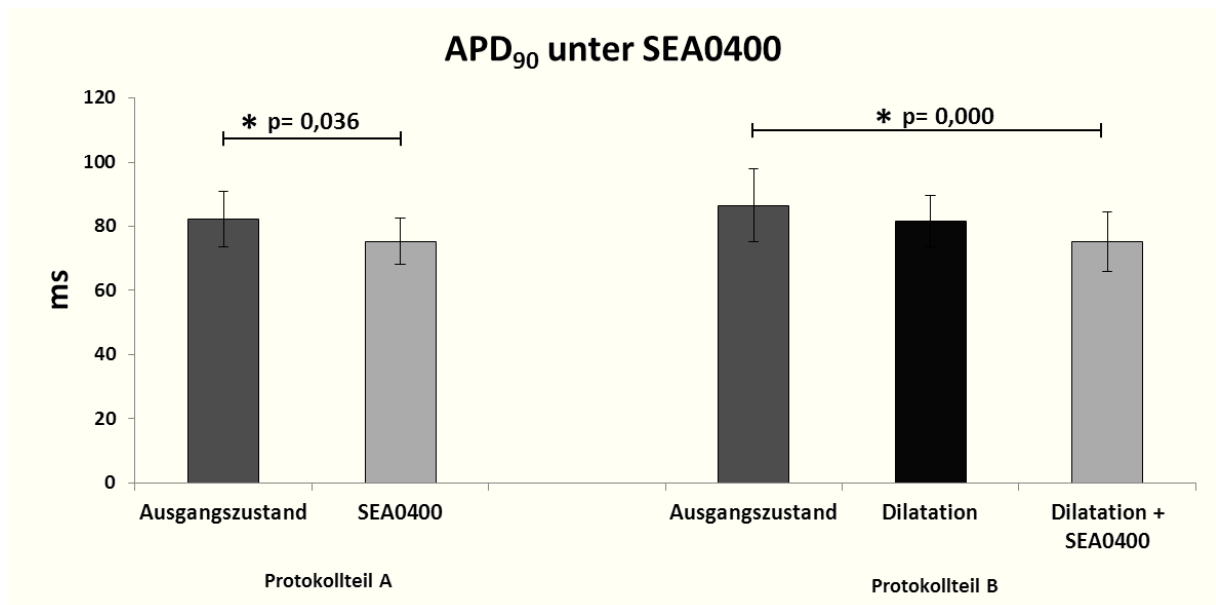


Abbildung 3.37: Einflussnahme von SEA0400 auf die Aktionspotentialdauer.

### 3.4.2 Refraktärzeit

Wie man aus der Abbildung 3.38 erkennen kann, hatte SEA0400 keinen hervorzuhebenden Effekt auf die Refraktärzeit. Im Protokollteil A wurde eine geringe Verkürzung von -3 ms (Ausgangsbedingung: 93 $\pm$ 9 ms; SEA0400; 90 $\pm$ 12 ms) bewirkt. Im Protokollteil B wurde keine Veränderung zur Ausgangsbedingung (95 $\pm$ 17 ms) detektiert. Allein die Dilatation bewirkte eine Verkürzung der Refraktärzeit um -4 ms.

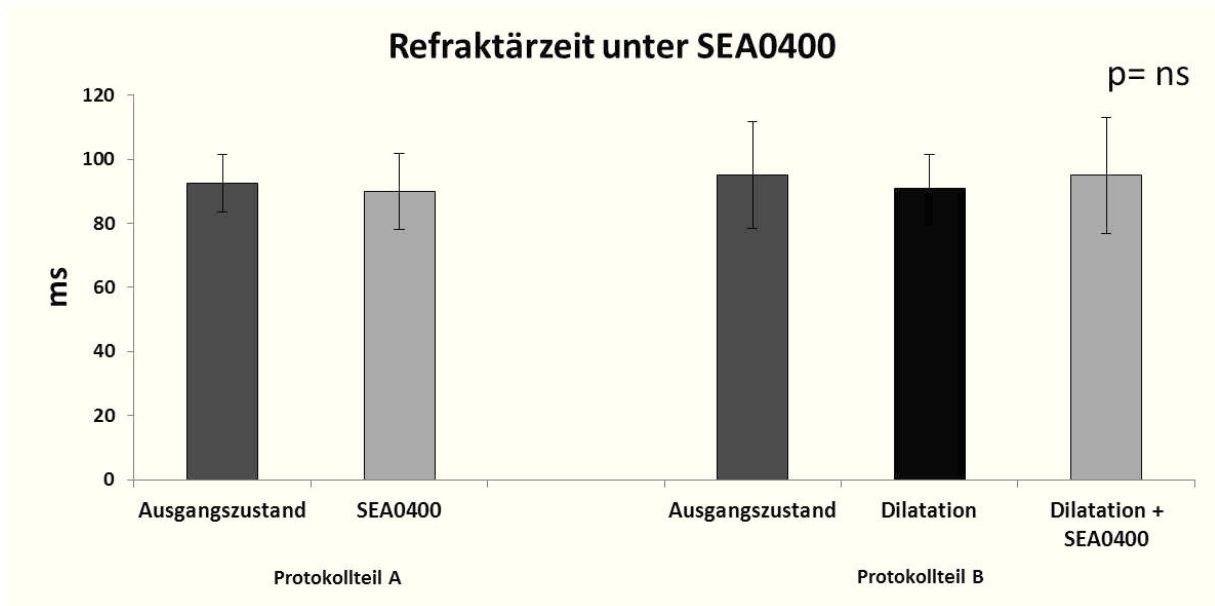


Abbildung 3.38: Darstellung der Refraktärzeiten in der SEA0400 Versuchsreihe.

### 3.4.3 Leitungszeit

Die Leitungszeit zeigte in dieser Versuchsreihe eine geringe Verlängerung, die jedoch nicht signifikant war (Ausgangsbedingung:  $33 \pm 12$  ms; SEA0400:  $35 \pm 7$  ms). Ungeachtet dessen konnte in beiden Protokollteilen eine tendenzielle Verlängerung um +2 ms verzeichnet werden (siehe Abbildung 3.39).

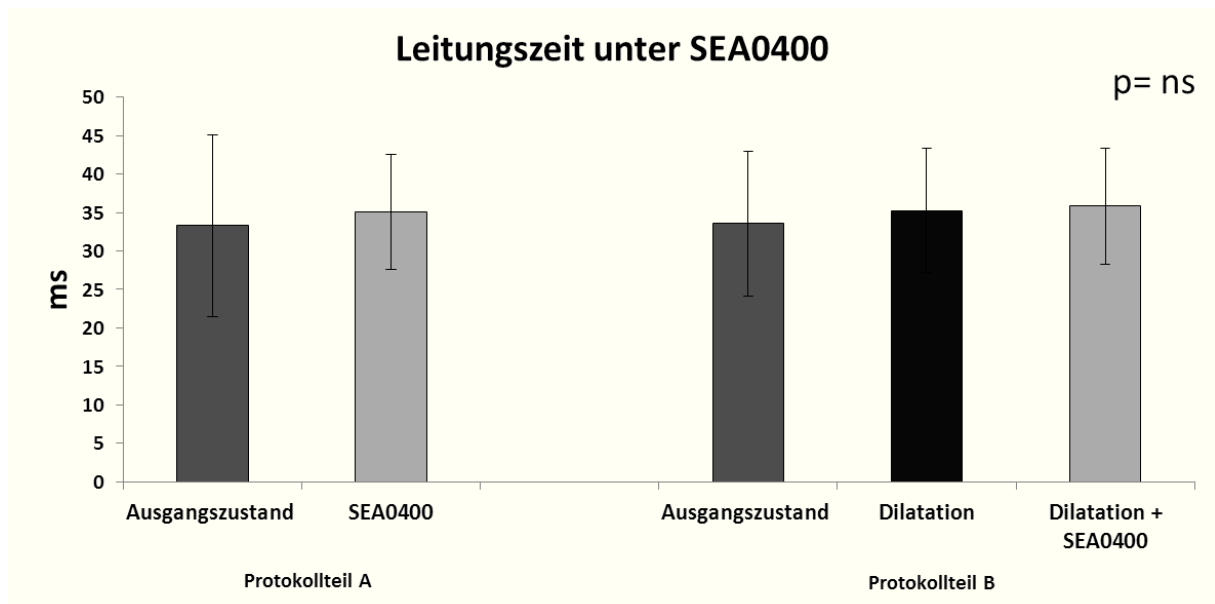


Abbildung 3.39: Die Abbildung zeigt die Einwirkung von SEA0400 auf die Leitungszeit.

### 3.4.4 Postrepolarisations-Refraktärität

SEA0400 bewirkte im Protokollteil A einen Anstieg der PRR um +6 ms im Vergleich zur Ausgangsbedingung ( $9\pm 12$  ms). Auch im Protokollteil B wurde nach der Zugabe von SEA0400 eine erhohnte PRR festgestellt (siehe Abbildung 3.40). Dabei wurde diese zunächst unter Dilatation um -4 ms herabgesenkt, um nach der SEA0400 auf  $25\pm 14$  ms erhohzt zu werden (Ausgangsbedingung im Protokollteil B:  $16\pm 13$  ms). Statistische Tests konnten keine dieser Ergebnisse als signifikant einstufen.

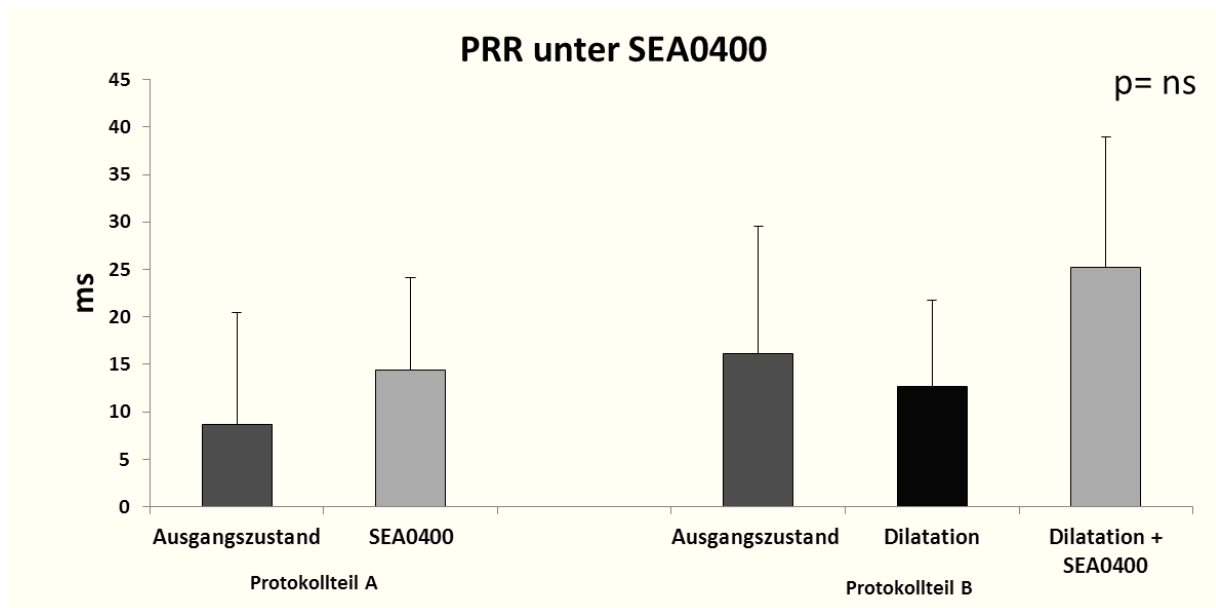


Abbildung 3.40: Darstellung der SEA0400 Auswirkung auf die PRR.

### 3.4.5 Vorhofflimmerinzidenz

Bei der Untersuchung der Vorhofflimmerinzidenzen in der SEA0400 Versuchsreihe ließ sich ein klarer Anstieg der Vorhofflimmerepisoden unter Dilatation im Vergleich zum Ausgangszustand feststellen (+30 Vorhofflimmerepisoden). Darüber hinaus unterdrückte SEA0400 tendenziell das Auftreten von Vorhofflimmerepisoden. Im Protokollteil A wurden sieben Vorhofflimmerepisoden im Vergleich zur Ausgangsbedingung unterdrückt und im Protokollteil B wurden die Vorhofflimmerepisoden nach der Zugabe von SEA0400 von 37 unter Dilatation auf 26 herabgesenkt (siehe Tabelle 3.6). Die Wirkung von SEA0400 auf die Anzahl der flimmernden Herzen war schwer zu beurteilen, da diese im Protokollteil A nach der SEA0400 Zugabe zunahm (sechs statt zwei Herzen unter der Ausgangsbedingung). Eindeutig ist hier wiederum die Wirkung der Dilatation, da diese die Anzahl der flimmernden Herzen auf acht erhohzt hat (fünf unter der Ausgangsbedingung).

	Vorhofflimmerepisoden ( $\Sigma$ )	# flimmernde Herzen
Ausgangszustand	31	2 von 10
SEA0400	24	6 von 10
Ausgangszustand	7	5 von 10
Dilatation	37	8 von 10
Dilatation+SEA0400	26	4 von 10

Tabelle 3.6: Die Tabelle beinhaltet die Summe aller aufgetretenen Vorhofflimmerepisoden in der SEA0400 Versuchsreihe.

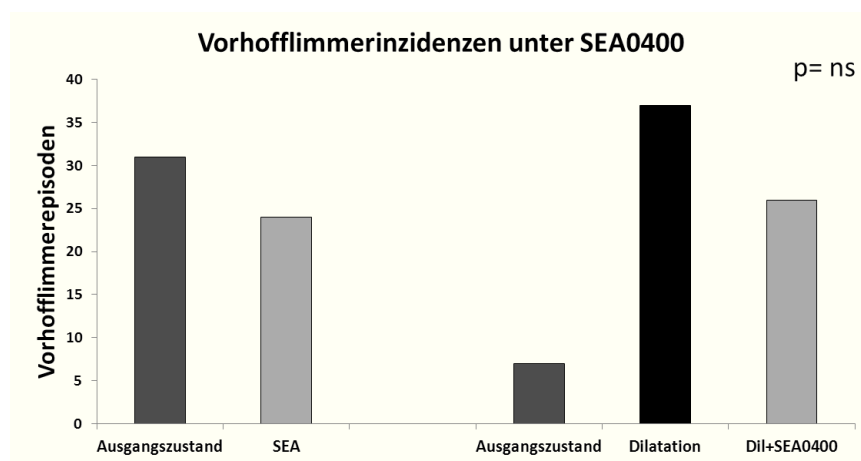


Abbildung 3.41: Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen unter SEA0400

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine verlängernde Wirkung auf die atriale Refraktärzeit, Leitungszeit und Postrepolarisations-Refraktärtheit zu einer erfolgreichen Unterdrückung von Vorhofflimmern führt. Dabei sind in der vorliegenden Studie Medikamente, die hauptsächlich eine natriumkanalblockierende Wirkung haben, scheinbar erfolgreicher als solche die über eine Kaliumkanalblockade die Repolarisation des Aktionspotentials verzögern, wie z. B. Sotalol.

Ranolazin hat eine verlängernde Wirkung auf die Refraktär- und Leitungszeit des Vorhofs. Es wirkt auf eine ähnliche Weise wie Flecainid, da Ranolazin ebenfalls auf die Natriumkanäle Einfluss nimmt (Antzelevitch et al., 2011). Dadurch verlängert es auch die Postrepolarisations-Refraktärtheit und unterdrückt somit effektiv das Auftreten von Vorhofflimmern in der vorliegenden Studie. Dabei ist nachvollziehbar dass, je mehr die Postrepolarisations-Refraktärtheit durch ein Medikament verlängert wird, desto größer dessen antiarrhythmische Wirkung ist (Kirchhof et al., 1998). Durch die längere refraktäre Phase nach der Repolarisation trafen kreisende Erregungen öfter auf refraktäres Gewebe und wurden dadurch eliminiert. Die Bedeutung dieser Parameter wurde bei der Betrachtung der kaum vorhandenen antiarrhythmischen Wirkung von Sotalol im Vorhof deutlich. Dabei fiel auf, dass trotz der signifikanten Verlängerung der Refraktärzeit durch Sotalol keine große Postrepolarisations-Refraktärtheit zu verzeichnen war, da es auch die Aktionspotentialdauer verlängerte.

Der zweite neue hier untersuchte Wirkstoff, Dronedaron, zeigte im Gegensatz zu seinem Vorgänger Amiodaron keinen Effekt auf Refraktärzeit, Leitungszeit und Postrepolarisations-Refraktärtheit. Trotzdem konnte das antiarrhythmische Potential von Dronedaron nachgewiesen werden, welches durch eine verlängernde Wirkung auf die Aktionspotentialdauer erklärt werden könnte. Dadurch würde Dronedaron dem verkürzenden Effekt des elektrischen *Remodelings* des Vorhofs – während des Vorhofflimmers – auf die Aktionspotentialdauer entgegen wirken. Dronedaron wirkte genauso gut wie Amiodaron bei der Unterdrückung von Vorhofflimmerepisoden. Dieses Ergebnis zeigt, dass eine erfolgreiche Unterdrückung von Vorhofflimmern auch dann möglich wäre, wenn nur auf eine der oben genannten elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs effektiv Einfluss genommen wird.

Simvastatin zeigte in der vorliegenden Arbeit, trotz seine verlängernde Wirkung auf die Leitungszeit und Postrepolarisations-Refraktärtheit, keine effektive Wirkung bei der Unterdrückung von Vorhofflimmern. Das Fehlen der antiarrhythmischen Wirkung von Simvastatin in einer Studie mit akuter Zugabe der Medikamente lässt die Annahme zu, dass Simvastatin kei-



nen akuten Einfluss auf das elektrische *Remodeling* des Vorhofs hat. In diesem Zusammenhang wäre eine zukünftige Untersuchung des Medikaments in einer Futterstudie mit zusätzlichem strukturellen *Remodeling* des Vorhofs (Herzinsuffizienzmodell) interessant.

Die Fettsäure Docosahexaensäure zeigte im Protokollteil B eine verlängernde Wirkung auf die Refraktär-, Leitungszeit und Postrepolarisations-Refraktärität. Diese Verlängerung steht jedoch im Gegensatz zu ihrer Wirkung bei der Unterdrückung von Vorhofflimmern, da Docosahexaensäure nicht zu einer Unterdrückung der Vorhofflimmerepisoden geführt hat. Beim Vergleich zwischen Protokollteil A und B fiel auf, dass Docosahexaensäure nach der Dilatation einen gewissen Effekt zeigte und somit vermutlich auf die strukturelle Veränderung im Vorhof reagiert hatte. Dies führt zu der Annahme, dass auch bei Docosahexaensäure eine Futterstudie mit strukturellem *Remodeling* des Vorhof ebenfalls von Interesse wäre.

Die gewählten Vergleichssubstanzen Flecainid und Amiodaron verlängerten drei der vier oben genannten Parameter signifikant. Dabei waren Refraktärzeit und Leitungszeit Parameter, die von beiden Medikamenten verlängert wurden, welche für die Unterbrechung von *reentry*-Kreisbahnen von Bedeutung sind (Rensma et al., 1988; Allessie et al., 1985).

Das vermehrte Auftreten von Vorhofflimmern unter Dilatation, welches bei allen entsprechenden Versuchsreihen nachzuweisen war, beruht vermutlich auf der Verkürzung der Refraktärzeit (Ravelli und Allessie, 1997; Satoh und Zipes, 1996) und der Aktionspotentialdauer.

## 4.1 Verlängerung der Aktionspotentialdauer

Eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer wird generell den Antiarrhythmika der Klasse 3 zugeschrieben. Bei immer wiederkehrendem Vorhofflimmern wird durch das elektrische *Remodeling* das Aktionspotential verkürzt und verliert dabei seine Plateauphase (Hara et al., 1999). Daher würde eine verlängernde Wirkung das Aktionspotentials antiarrhythmisch wirken. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Verlängerung der APD<sub>90</sub> durch Sotalol, Amiodaron und Dronedaron erreicht werden. Der zugrunde liegende Mechanismus ist die Blockade der Kaliumkanäle, die für die Repolarisation verantwortlich sind. Die Verzögerung der Repolarisation führt zur Verlängerung der Aktionspotentialdauer (Guarnieri et al., 1999; Kirchhof et al., 2005).

Der antiarrhythmische Effekt bei Sotalol wurde erst nach seiner betablockierenden Wirkung entdeckt. Dessen verlängernde Wirkung auf die Aktionspotentialdauer und das QT-Intervall wurde daher mit besonderem Interesse aufgenommen (Singh und Vaughan Williams, 1970; Singh, 1971). Da die verlängernde Wirkung auf die Aktionspotentialdauer nicht mit den betablockierenden Eigenschaften in Verbindung zu bringen war, wurde vermutet, dass allein die Verlängerung der Aktionspotentialdauer für die Unterdrückung der kardialen Arrhythmien zuständig sei (Singh und Vaughan Williams, 1970; Singh, 1971).

Amiodaron und Dronedaron sind Medikamente, die Eigenschaften aus allen Antiarrhythmika-Klassen aufweisen. Dazu gehört auch die verlängernde Wirkung auf die Aktionspotenti-

aldauer. Die Studien von *Hynes et al. (2005)*, *Wegener et al. (2006)* und *Sablayrolles und Le Grand (2006)* beschreiben die verlängernde Wirkung von Dronedaron auf die Aktionspotentialdauer, welche aus dessen hemmender Wirkung auf die Kaliumkanäle resultiert. Im Gegensatz zu früheren Studien ergab die Untersuchung von *Burashnikov et al. (2010)* keine Veränderung der Aktionspotentialdauer unter Dronedaron. In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikant verlängerte APD<sub>90</sub> unter Dronedaron und Amiodaron nachgewiesen werden, wobei die Erhöhung der Aktionspotentialdauer unter Dronedaron geringer ist als unter Amiodaron. Die ermittelten Ergebnisse für Dronedaron korrelieren gut mit den Studien von *Hynes et al.*, *Wegener et al.* und *Sablayrolles et al.*. Die zwischen den beiden Medikamenten vergleichende Studie von *Burashnikov et al. (2010)* wies für Amiodaron die verlängernde Wirkung auf die Aktionspotentialdauer nach. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sie im Gegensatz zur vorliegenden Studie, welche näher an der klinischen Anwendung liegt, die Medikamente in einer akuten Versuchsreihe getestet haben.

Trotz der antiarrhythmischen Wirkung von Sotalol und Amiodaron ist ihr Einsatz für die Behandlung von Vorhofflimmern stets mit Risiken verbunden. Bei Sotalol könnte die lebensgefährliche Rhythmusstörung "Torsade-de-pointes" durch frühe Nachdepolarisationen (EAD) bei Inhibierung von repolarisierenden Kaliumkanälen entstehen (*Milberg et al., 2004*; *Sugiyama und Hashimoto, 2002*). *Milberg et al. (2004)* zeigten, dass sich die Art und Weise wie Amiodaron die Aktionspotentialdauer verlängert von Sotalol unterscheidet. Dabei wiesen die verlängerten monophasischen Aktionspotentiale unter Sotalol eine dreieckige Form und unter Amiodaron eine rechteckige Form auf. Dies beruht darauf, dass Sotalol eher die dritte Phase und Amiodaron eher die zweite Phase des Aktionspotentials verlängert. In einer früheren Arbeit zeigten *Milberg et al. (2002)*, dass die Form der Aktionspotentialverlängerung einen wichtigen Hinweis auf das proarrhythmische Potential eines Medikaments geben kann. Die Anwendung von Klasse-3-Antiarrhythmika, besonders Sotalol, soll bei einer QT-Zeit > 500 ms beendet werden (*Gowda et al., 2004*). Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum mit einem geringen proarrhythmischen Potential (*Milberg et al., 2004*) und wird daher für die Langzeittherapie von Vorhofflimmern angewendet. Es enthält jedoch eine Jod-Komponente, der viele toxische Nebenwirkungen zugeschrieben werden. Daher sollte eine Behandlung mit Amiodaron durch klinische und laborklinische Kontrollen begleitet werden.

Ein weiteres Medikament, bei dem eine verlängernde Wirkung auf die Aktionspotentialdauer erwartet wurde, ist Ranolazin. Dabei handelt es sich um ein Antiarrhythmikum, dessen Wirkungsweise auf der Blockierung mehrerer Kanäle beruht (*multiple channel block*). Ranolazin inhibiert, neben dem I<sub>Kr</sub> und dem späten I<sub>Na</sub>, auch den schnellen *peak* I<sub>Na</sub> (*Burashnikov et al., 2007*; *Sossalla et al., 2010*). Wie schon beschrieben, führt die Inhibierung von I<sub>Kr</sub> zu einer Verlängerung des Aktionspotentials, da die Repolarisation verzögert wird. Diesen Effekt beschreibt u. a., *Chaitman (2006)* in seiner Veröffentlichung über die klinische Anwendung von Ranolazin für die Behandlung von chronischer *Angina Pectoris*. In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine Verlängerung des Aktionspotentials im Vorhof beobachtet werden.

Vielmehr wurde eine geringe Abnahme der Aktionspotentialdauer in beiden Protokollteilen beobachtet. Diese Verkürzung konnte bei den durchgeführten statistischen Tests nicht als signifikant bewertet werden und weichen daher zwar von der in der Literatur angegebenen Wirkung von Ranolazin ab, könnten aber ein Hinweis auf eine stärkere als bisher angenommene Repräsentation von spätem  $I_{Na}$  im Vorhof sein. Eine Erklärung hierfür wäre die verkürzenden Wirkung von Ranolazin auf die Aktionspotentialdauer bei M-Zellen, welche einen stärkeren späten  $I_{Na}$ -Einstrom besitzen Antzelevitch et al. (1991). Für die Bestätigung dieser Hypothese werden weitere experimentelle Untersuchungen benötigt.

Als ein Antiarrhythmikum der Klasse 1c hat Flecainid keine Auswirkung auf die Länge des Aktionspotentials im Ventrikel (Holmes und Heel, 1985). Die gleiche Wirkungsweise für den Vorhof konnte auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, da die ermittelten  $APD_{90}$  Werte keinen signifikanten Unterschied unter Flecainid zeigen.

In Bezug auf Simvastatin, welches primär kein Antiarrhythmikum ist, konnte eine signifikante Verkürzung der Aktionspotentialdauer unter 1  $\mu$ M Simvastatin beobachtet werden. Passend dazu wurde bereits in der von Vaquero et al. (2007) durchgeführten Untersuchung auf die blockierende Wirkung von Simvastatin auf die  $I_{Ca-L}$  hingewiesen. Es wurde auch von einem verkürzenden Effekt des Simvastatins auf die Aktionspotentialdauer des Vorhofs berichtet.

Als eine weitere nicht antiarrhythmische Substanz wurde Docosahexaensäure untersucht. Dabei konnte keine Einflussnahme der Substanz auf die Aktionspotentialdauer festgestellt werden, obwohl Einflüsse von ungesättigten Fettsäuren auf die Kaliumkanäle bekannt sind Leaf et al. (1999). Sie stabilisieren das Membranpotential indem sie, während der nach innen gerichtete Kaliumstrom aktiv ist, die  $I_{to}$ ,  $I_K$  und  $I_{Kr}$  inhibieren (Leaf et al., 1999). Diese Ergebnisse sind jedoch an isolierten Gewebezellen ermittelt worden. Das Fehlen einer Wirkung auf die Aktionspotentialdauer in der vorliegenden Studie könnte von einem unterschiedlichen Versuchsaufbau hervorgerufen worden sein (Gewebe in Zellkultur im Gegensatz zu isolierte ganze Herzen an der Langendorff-Apparatur). Weiterhin wird vermutet, dass das antiarrhythmische Potential von Docosahexaensäure und Simvastatin auf deren Wirkung im Gesamtsystem sowie auf der Inhibierung des strukturelle *Remodelings* beruht und weniger der Wirkung auf das elektrische *Remodeling* zuzuschreiben ist. Daher werden diese Substanzen für die begleitende Therapie (*upstream therapy*) in Betracht gezogen.

Die Untersuchung von SEA0400 hat gezeigt, dass es einen verkürzenden Effekt auf die Aktionspotentialdauer hat, welcher gut durch die Inhibition des Natrium-Kalzium-Austauschers (NCX) erklärt werden kann. Der Einwärtsstrom von NCX (ein  $Ca^{2+}$  export, drei  $Na^+$  import) führt zu einem Anstieg der positiven Natriumionen in der Zelle. Dieser Einwärtsstrom ist in der Lage die Repolarisation der Zelle zu verzögern oder frühe Nachdepolarisationen (EADs) auszulösen. Die Inhibierung von NCX durch SEA0400 führt durch den verminderten Natriumioneneinstrom zu einem kürzeren Aktionspotential. Milberg et al. (2008) haben ebenfalls die verkürzende Wirkung von SEA0400 auf die Aktionspotentialdauer des Ventrikels gezeigt.

## 4.2 Verlängerung der Refraktärzeit und Postrepolarisations-Refraktärität

Die Refraktärzeit spielt eine wichtige Rolle bei der Eliminierung von Vorhofflimmern. Genau wie bei der Aktionspotentialdauer ist auch die Refraktärzeit während des Vorhofflimmerns verkürzt und führt dazu, dass kreisende Erregungen immer wieder auf erregbares Gewebe treffen und somit weiter existieren. Eine Verlängerung der Refraktärzeit würde dem entgegenwirken und somit antiarrhythmisch wirken. Je größer die Refraktärzeit ist, desto größer ist auch die Postrepolarisations-Refraktärität. Medikamente, die zu einer hohen Postrepolarisations-Refraktärität führen, sind besonders bei der Unterdrückung von Herzrhythmusstörungen wirksam (Milberg et al., 2007b), wie z. B. für Flecainid und Amiodaron in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Verlängerung der Refraktärzeit durch Flecainid, Ranolazin, Sotalol und Amiodaron erreicht. All diese Medikamente haben eine inhibierende Wirkung auf die Natriumkanäle, welche für die Depolarisation der Zellmembran zuständig sind.

Flecainid besitzt eine hohe Affinität für offene  $\text{Na}^+$ -Kanäle und löst sich somit sehr langsam in der Diastole. Dadurch verlangsamt es die Erholungszeit der Natriumkanäle, was das Auslösen eines neuen Aktionspotentials erschweren kann (Anno und Hondeghem, 1990; Tarmargo et al., 2004; Holmes und Heel, 1985; Roden und Woosley, 1986; Aliot et al., 2011). In dieser Studie konnte eine Erhöhung der Refraktärzeit durch Flecainid gezeigt werden, was bisherigen Forschungsergebnissen entspricht. Im Protokollteil B (mit Dilatation) ist deutlich zu sehen, dass Flecainid die verminderte Refraktärzeit, die – laut Literatur – durch den exzessiven  $\text{I}_{\text{K1}}$ -Strom während der Dilatation erzeugt wurde (He et al., 2006), soweit verlängert hat, dass diese sogar höher als beim Ausgangszustand liegt. Die blockierende Wirkung auf die Natriumkanäle wird unter anderem als Ursache für die Postrepolarisations-Refraktärität (PRR) angesehen (Maruyama et al., 1995; Kirchhof et al., 1998) und wurde auch schon von (Kirchhof et al., 2005) für Flecainid beschrieben. In der vorliegenden Arbeit konnte eine eindeutige Induzierung von PRR in beiden Protokollteilen nachgewiesen werden.

Die verlängernde Wirkung von Sotalol auf die effektive atriale Refraktärzeit wurde von *Sakamoto et al.* (2009) beschrieben und wird ebenfalls durch die blockierende Wirkung des Medikaments auf die Kaliumkanäle erklärt (Li et al., 2008; Fei und Frame, 1996). Darüber hinaus konnte die Wirkung von Sotalol auf die Refraktärzeit auch in anderen Studien gezeigt werden (Fei und Frame, 1996; Kirchhof et al., 2005). Die Messergebnisse der Refraktärzeiten decken sich sehr gut mit bisherigen Untersuchungen, da Sotalol eine signifikante Erhöhung der Refraktärzeit in beiden Protokollteilen bewirkt hat.

Ranolazin ist ein Antiarrhythmikum, dessen Wirkungsweise auf der Blockierung mehrerer Kanäle beruht. Es inhibiert, neben der Blockierung von  $\text{I}_{\text{Kr}}$  und spätem  $\text{I}_{\text{Na}}$ , auch den schnellen *peak*  $\text{I}_{\text{Na}}$  (Antzelevitch et al., 2004; Burashnikov et al., 2007; Sossalla et al., 2010). Die

Verlängerung der Refraktärzeit durch Ranolazin, die in der vorliegenden Studie belegt worden ist, könnte eine gute Erklärung für die große PRR sein, welche ebenfalls belegt wurde. Milberg et al. postulieren, dass Ranolazin die Erholung der Natriumkanäle aus ihrem inaktiven Modus verlangsamt und somit zur Verlängerung der PRR führt (Manuskript in Arbeit). Sie beziehen sich dabei auf Rajamani et al. (2009), die die Verlängerung der Wiederherstellungszeit der Natriumkanäle aus der inaktiven Phase in HEK293 Zellen gezeigt haben. Burashnikov et al. (2007) und Sicouri et al. (2011b) beschreiben ebenfalls das Auftreten von PRR unter Ranolazin durch die Verlängerung der relativen Refraktärperiode im Vorhof. Sie bezeichnen die PRR als ein bekanntes Merkmal von Natriumkanalblockern, was auch auf Ranolazin zutrifft. Dabei präferiert Ranolazin eher die offenen Natriumkanäle im Vorhof, löst sich jedoch im Ruhezustand recht schnell von diesen ab (Zygmunt et al., 2009).

In der vorliegenden Arbeit zeigt Amiodaron eine deutliche Verlängerung der Refraktärzeit um +20 ms. Die ermittelten Ergebnisse decken sich mit denen der Studie von Burashnikov et al. (2010) und Manning et al. (1995). Es gibt jedoch auch andere Studien, die eine Verkürzung der Refraktärzeit durch Amiodaron gezeigt haben (Sun et al., 2002). Dabei ist jedoch zu beachten, dass Sun et al. (2002) ein Modell mit einzelnen Zellen verwendet haben, welches nicht direkt mit dem Modell aus der vorliegenden Studie verglichen werden sollte. Die Verlängerung der Refraktärzeit führte in der vorliegenden Studie zu einer Verdopplung der Postrepolarisations-Refraktärität unter Amiodaron im Vergleich zur Ausgangsbedingung. Kirchhof et al. (2003) beschreiben, dass durch Amiodaron induzierte Postrepolarisations-Refraktärität ventrikuläre Arrhythmien unterdrückt werden können. In der vorliegenden Studie konnten ähnliche Ergebnisse für die Wirkung von Amiodaron auf die Postrepolarisations-Refraktärität und die atrialen Arrhythmien gezeigt werden. Darüber hinaus wird die Erhöhung der Postrepolarisations-Refraktärität in zwei Arbeiten von Burashnikov beschrieben Burashnikov et al. (2010, 2008). Sie erläutern, dass Dronedaron auch eine verlängernde Wirkung auf die Refraktärzeit hat, jedoch ist die Verlängerung durch Amiodaron viel größer. Es konnte in der vorliegenden Arbeit keine Auswirkung von Dronedaron auf die Refraktärzeit und die Postrepolarisations-Refraktärität festgestellt werden.

Es gibt wenige Arbeiten, die Statine hinsichtlich ihrer Wirkungsweise auf Ionenkanäle untersucht haben. Shiroshita-Takeshita et al. (2004) untersuchen die Wirkung von Simvastatin und Vitaminen, die eine antioxidative Wirkung haben (Vitamin C und E), auf das Vorhofflimmern bei Hunden. Sie induzierten ein atriales *Remodeling* durch das *tachypacing* (Stimulation des Herzens durch einen externen Schrittmacher mit einer höheren Frequenz als der eigene Herzrhythmus). Sie berichten, dass Simvastatin zu einer Erhöhung der Refraktärzeit geführt hat und eine hemmende Wirkung auf die *tachypacing*-induzierte Herunterregulation der alpha-Untereinheit des L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals ausgeübt hat. Allerdings hat Simvastatin in der vorliegenden Studie keine signifikante Auswirkung auf die Refraktärzeit.

Im Gegensatz zu Simvastatin sollen ungesättigte Fettsäuren eine verlängernde Wirkung auf die Refraktärzeit haben (Di Biase et al., 2005). Sie erhöhen durch die Blockade des schnellen

$I_{Na}$  die Reizschwelle, die zum Auslösen eines Aktionspotentials notwendig ist. Zusätzlich wird die inaktive Phase der Natriumkanäle stabilisiert und die Umwandlung aus dem Ruhemodus (*resting mode*) in den inaktiven Modus beschleunigt. Folglich wird die Refraktärzeit des Myokards verlängert (Di Biase et al., 2005). Die verlängernde Wirkung von Docosahexaensäure auf die Refraktärzeit lässt sich in der vorliegenden Studie zwar nur im Protokollteil B feststellen, jedoch dort mit signifikanten +29 ms, welche gut mit den Ergebnissen von Di Biase et al. (2005) übereinstimmen.

Abschließend wurde in der vorliegenden Arbeit keine Wirkung von SEA0400 auf die Refraktärzeit ermittelt. Dies liegt daran, dass SEA0400 ein spezifischer NCX-Hemmer ist und die Refraktärzeit hauptsächlich durch die Einflussnahme auf die Natrium- und Kaliumkanäle gesteuert wird.

### 4.3 Verlängerung der Leitungszeit

Die Verlängerung der Leitungszeit führt zur Verlängerung der Erregungswellenlänge. Wie bereits in der Einleitung erläutert, wird die Anzahl der coexistierenden Kreiserregungen im Vorhof unter anderem von der Wellenlänge bestimmt (Smeets et al., 1986; Rensma et al., 1988). Für die kreisende Erregung ist bei kurzen Wellenlängen im Vorhof mehr „Platz“ als bei langen Wellenlängen. Daraus folgt, dass bei kürzeren Wellenlängen die Chance, alle kreisenden Erregungen durch das Zusammentreffen auf refraktärem Gewebe gleichzeitig zu eliminieren, sinkt (Allessie et al., 1985; Smeets et al., 1986; Rensma et al., 1988). Die antiarrhythmische Wirkung der Leitungszeitenerhöhung liegt nun im Erzeugen von längeren Erregungswellen. Somit sind weniger Erregungsfronten im Vorhof „unterwegs“ und könnten durch das Auftreffen auf refraktäres Gewebe eliminiert werden.

Die Erhöhung der Leitungszeit durch Flecainid wurde von Holmes und Heel (1985) und Roden und Woosley (1986) in umfangreichen Studien nachgewiesen. Auch hier spielen die Natriumkanäle eine große Rolle. Durch die Blockade der Natriumkanäle wird die Leitungsgeschwindigkeit des Impulses in den Zellen verlangsamt und somit die Leitungszeit erhöht (Kirchhof et al., 1998; Holmes und Heel, 1985). Die Erhöhung der Leitungszeit nach der Medikamentenzufuhr konnte in beiden Protokollteilen als signifikant festgestellt werden.

Bei der zweiten Kontrollsubstanz, Sotalol, zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Leitungszeit. Diese Erhöhung ist zwar vergleichsweise gering (+5 ms), wurde jedoch als statistisch signifikant bewertet. Dabei wird in den Arbeiten von Fei und Frame (1996) und *Sakamoto et al. (2009)* gezeigt, dass Sotalol keinen starken Einfluss auf die Leitungszeit hat. Dies lässt vermuten, dass bei einem verlängerten Aktionspotential die Wiederherstellung des Membranruhepotentials länger dauert, da nicht genügend  $K^+$ -Ionen in der Zelle akkumuliert wurden. Dies führt zu einer Verlangsamung der Reizweiterleitung, da alle  $Na^+$ -Kanäle erst bei der finalen Wiederherstellung des Ruhepotentials in ihren aktivierbaren Modus übergehen.

Ein weiteres Medikament, welches in der vorliegenden Arbeit die Leitungszeit erhöht, ist

Amiodaron. Die verlängernde Wirkung von Amiodaron auf die Leitungszeit wird auch von Burashnikov et al. (2010) beschrieben. Sie schreiben diesen Effekt der natriumkanalblockierenden Eigenschaft von Amiodaron zu. Weiterhin konnten sie keinen Effekt des Dronedaron auf die Leitungszeit beobachten, was auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte.

Die Verlängerung der Leitungszeit ist ein weiteres antiarrhythmisches Merkmal von Ranolazin. Kumar et al. (2009) und Antzelevitch et al. (2011) schreiben diese Eigenschaft der blockierenden Wirkung des *paek*  $I_{Na}$  zu. Eine entsprechende Verlängerung der Leitungszeit konnte in der vorliegenden Studie mit signifikanten Ergebnissen in beiden Protokollteilen nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Leitungszeitmessung unter Simvastatin zeigen, dass dieses Medikament eine konzentrationsabhängige Verlängerung der Leitungszeit bewirkt hat. Dabei wird in der niedrigeren Dosis eine Verlängerung um +6 ms und in der höheren um +13 ms erreicht. Wie schon oben erwähnt, ist eine erhöhte Leitungszeit ein Indiz auf die Blockade von  $Na^+$ -Kanälen. Dabei fällt auf, dass die Natriumkanalblockade sowie die Verkürzung der Aktionspotentialdauer Eigenschaften aus der Klasse-1b-Antiarrhythmika sind. Jedoch sind experimentelle Ansätze, die die Wirkung von Simvastatin auf Ionenkanäle des Atriums messen und auch die Leitungszeit in Betracht ziehen, selten.

Die signifikante Verlängerung der Leitungszeit durch Docosahexaensäure wird durch die Blockade der Natriumkanäle erreicht. Wie bereits im Abschnitt 4.2 beschrieben, stabilisieren ungesättigte Fettsäuren den inaktiven Modus der Natriumkanäle, was die verlängernde Wirkung auf die Leitungszeit erklären kann und sich hervorragend mit den Ergebnissen von *Di Biase et al. (2005)* deckt.

## 4.4 Unterdrückung von Vorhofflimmern

Das antiarrhythmische Potential eines Medikamentes hängt von mehreren Parametern ab. Das wirksamste Medikament in der vorliegenden Arbeit ist die Kontrollsubstanz Flecainid, welche bereits erfolgreich in der Praxis angewendet wird. Flecainid unterdrückt die Vorhofflimmer-episoden in beiden Protokollteilen signifikant. Am deutlichsten schlägt sich die Wirkung von Flecainid nach der Dilatation nieder. Dieses Ergebnis korreliert sehr gut mit Resultaten aus den Studien von Eijsbouts et al. (2004) und Kalifa et al. (2007), die ebenfalls am Kaninchenmodell die Wirkungsweise von Flecainid am dilatierten Vorhof untersucht haben. Eijsbouts et al. (2004) begründen die Unterdrückung der Vorhofflimmerepisoden durch die Erhöhung von Leitungszeit und Refraktärzeit, die auch in der vorliegenden Arbeit zu sehen sind. Kalifa et al. (2007) hingegen argumentieren mit der stärkeren  $Na^+$ -Blockade und die dadurch entstehende erhöhte PRR. In einer anderen Studie wurde postuliert, dass Flecainid den  $I_{K,Ach}$  inhibiert, was einen weiteren Grund für die Unterdrückung von Vorhofflimmerepisoden darstellen könnte (Voigt et al., 2010). Alles in allem kann Flecainid als ein hochwirksames Medikament für die Unterdrückung von Vorhofflimmern angesehen werden. Dessen hauptsäch-

liche Wirkungsweise beruht auf der Verlängerung der Refraktärzeit, welche zur Entstehung der PRR führt. Die Erhöhung der Leitungszeit wirkt sich zusätzlich zu den beiden anderen Mechanismen auf die erfolgreiche Unterdrückung von Vorhofflimmern aus.

Eine ähnlich gute Wirkung bei der Unterdrückung von Vorhofflimmern zeigt der Wirkstoff Ranolazin. Er beeinflusst durch seine multikanalblockierende Wirkung die unterschiedlichen elektrophysiologischen Eigenschaften, wie z. B. die Refraktärzeit und PRR, welche die schnelle Aktivierung des Vorhofs verhindert (Antzelevitch et al., 2011), die Leitungszeit, welche zu längeren Erregungswellen führt und auch die Aktionspotentialdauer, welche dem elektrischen *Remodeling* des Vorhofs entgegen wirkt. Weiterhin wirkt Ranolazin antiarrhythmisch, indem es die inaktive Phase der Natriumkanäle verlängert und somit den  $I_{Na}$  hemmt. Die Erhöhung von  $I_{Na}$  führt zu einem Kalziumüberschuss im Zytosol (Maier und Bers, 2007; Xie et al., 2009), welcher durch den *reverse mode* von NCX zustande kommt (Chaitman, 2006). Hoyer et al. (2011) beschreiben die inhibierende Wirkung von Ranolazin auf  $I_{Na}$ , indem sie die Zellen zunächst mit Ouabain behandeln. Dies führt zur Hemmung der  $Na^+K^+$ -ATPase, welche für den Transport von Natriumionen ins extrazelluläre Medium verantwortlich ist. Die folglich entstandene  $Na^+$ -Konzentrationserhöhung führt anschließend zu einem Kalziumüberschuss in der Zelle. Durch die  $I_{Na}$ -Blockade durch Ranolazin wird nun der Natriumeinstrom in die Zelle verhindert und einem Kalziumüberschuss entgegen gewirkt. Über die Reduzierung der intrazellulären Kalziumkonzentration unterdrückt Ranolazin somit Vorhofflimmern, welches durch EADs (frühe Nachdepolarisation; *engl.: early after depolarisation*) und DADs (späte Nachdepolarisation; *engl.: delayed after depolarisation*) verursacht wurde (Sicouri et al., 2008; Sossalla et al., 2010). Ebenfalls konnte in beiden Protokollteilen der vorliegenden Studie die repressive Wirkung von Ranolazin auf das Auftreten von Vorhofflimmern belegt werden, was hervorragend mit der Literatur übereinstimmt.

Zusätzlich zu Flecainid und Ranolazin konnte bei zwei weiteren Antiarrhythmika – Amiodaron und Dronedaron – eine erfolgreiche Unterdrückung von Vorhofflimmern festgestellt werden. In den Studien, welche die Effizienz der beiden Medikamente hinsichtlich der Unterdrückung von Vorhofflimmerepisoden untersucht haben, wurde gezeigt, dass Amiodaron bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz effektiver ist (Oyetayo et al., 2010; Penugonda et al., 2011; Burashnikov et al., 2010; Bushardt und Jones, 2011). Die Unterdrückung der Vorhofflimmerepisoden wird auch in vorliegender Studie sehr effektiv und signifikant von beiden Medikamenten bewirkt und bestätigt somit ihr hohes antiarrhythmisches Potenzial. Die effizientere Wirkung von Amiodaron auf die Repression von Vorhofflimmerepisoden beruht vermutlich auf der verlängerten Aktionspotentialdauer, der Leitungs- und Refraktärzeit sowie der damit verbundenen, medikamentös induzierten PRR, welche typisch für Natriumkanalblocker ist. Aufgrund der vorliegenden und vieler anderer Studien über Amiodaron bleibt abschließend festzustellen, dass Amiodaron ein sehr wirksames Antiarrhythmikum mit geringem proarrhythmischen Potenzial ist, welches jedoch eine große Anzahl an Nebenwirkungen besitzt. Patienten, die nicht an einer fortgeschrittenen strukturel-



len Herzerkrankung leiden (NYHA Klasse 3 und 4) und Amiodaron nicht vertragen, können auf Dronedaron zurückgreifen.

Wie schon in den vorherigen Abschnitten erwähnt, wurde Sotalol als zweites Kontrollmedikament eingesetzt. Zu den Auswirkungen von Sotalol auf Vorhofflimmern bzw. atriale Arrhythmien gibt es kontroverse Studien. Kerin und Jacob (2011) veröffentlichten eine Studie, welche die bessere präventive Wirkung von Sotalol bei supraventrikulären Tachykardien gegenüber Beta-Blockern bestätigt. Eine andere Studie von Hashimoto et al. (2007) hat gezeigt, dass Sotalol keine Auswirkung auf die Terminierung von Vorhofflimmern hat. Auch in der vorliegenden Studie konnte keine unterdrückende Wirkung auf die Vorhofflimmerepisoden festgestellt werden, was den Ergebnissen von der Arbeitsgruppe um Hashimoto entspricht. Zusammenfassend scheint die Blockade von  $I_K$  kein ausreichender Mechanismus für die effektive Therapie von Vorhofflimmern zu sein.

In der vorliegenden Arbeit konnte die antiarrhythmische Wirkung von Simvastatin und Docosahexaensäure nicht gezeigt werden. Eine mögliche Erklärung könnte die fehlende Wirkung dieser Medikamente auf die atriale Elektrophysiologie sein. Docosahexaensäure und Simvastatin sind beides Medikamente, die im Sinne einer Begleit-Therapie in Betracht gezogen werden. Die Begleit-Therapie gewinnt durch die Annahme, dass strukturelle Veränderungen (*Remodelings*) des Vorhofs eine große Rolle beim Auslösen und bei der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern spielen, immer mehr an Interesse. Im Rahmen dieser Therapie wecken unter anderem Substrate, die eine Auswirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) haben, wie z. B. Statine und ungesättigte Fettsäuren, das Interesse der Forscher (Dorian und Singh, 2008).

Es ist bekannt, dass Vorhofflimmern zu elektrischen und strukturellen Veränderungen im Vorhofmyokard führt, was zur Entwicklung von atrialer Fibrose führen kann (Nattel, 2002; Murray et al., 2007; Allessie et al., 2002). Es ist auch bekannt, dass das Alter, strukturelle Herzerkrankungen, Bluthochdruck und ein vergrößerter Vorhof die Induzierung und Aufrechterhaltung begünstigen (Wattigney et al., 2003; Benjamin et al., 1994; Verdecchia et al., 2003). Weiterhin zeigen experimentelle und klinische Daten, dass Inflammation (Boos et al., 2006; Engelmann und Svendsen, 2005), erhöhter oxidativer Stress (Korantzopoulos et al., 2007) und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Murray et al., 2007; Boos und Lip, 2005; Ehrlich et al., 2006) wichtige Rollen bei den strukturellen Veränderungen und der Fibroseentwicklung des Vorhofs durch Vorhofflimmern spielen (Lally et al., 2007; Murray et al., 2007).

Die Inflammation und die Produktion von Angiotensin-2 scheinen sich gegenseitig zu unterstützen und zu verstärken (Murray et al., 2007; Boos et al., 2006; Boos und Lip, 2005). Eine Begleit-Therapie könnte erstens durch die Reduzierung von Fibrose, Inflammation und oxidativem Stress die Prävention von strukturellem *Remodeling* bewirken. Zweitens kann über die Verbesserung der Hämodynamik, z. B. durch Blutdrucksenkung oder Reduktion des linksventrikulären und linksatrialen Wanddruckes, eine Prävention erreicht werden. Eine dritte Mög-

lichkeit ist die Prävention von koronaren arteriellen Erkrankungen (Pedersen et al., 1999b).

Statine haben in der Langzeittherapie – und nicht wie in der vorliegenden Akutstudie – neben ihrer lipidsenkenden Funktion auch antiinflammatorische, antiproliferative, antioxidative und antikoagulative Wirkungen (Kostapanos et al., 2007). Dazu kommt noch die Fähigkeit zur Senkung des C-reaktiven Protein-Levels und der Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Strandberg et al., 1999; Rosenson, 2004; Plenge et al., 2002; Guglin et al., 2008). Botto (2003) schreibt dem Angiotensin-2 unter anderem eine wachstumsverstärkende Wirkung der Fibroblasten zu. Dies könnte zum *Remodeling* und zu einer Fibroseentwicklung im Vorhof führen, was eine potentielle Grundlage für die Entwicklung von Vorhofflimmern ist. Weiterhin kann eine erhöhte Aktivität des Angiotensin-konvertierenden Enzyms zum Tod der atrialen Zellen führen, welche dann durch Fibroblasten ersetzt werden. Dies führt wieder zu einem fibrotischen Vorhof und die Gefahr der Vorhofflimmerentwicklung steigt (Guglin et al., 2008). Zudem könnte Angiotensin-2 zu einem intrazellulären Kalziumüberschuss führen, welcher ebenfalls in Vorhofflimmern enden kann (Tuininga et al., 2000).

Studien, welche die Wirkung von Docosahexaensäure bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern beschreiben, konnten bisher keinen eindeutigen Nachweis für die antiarrhythmische Wirkung dieses Medikaments erbringen Mozaffarian et al. (2004); Kowey et al. (2010); Frost und Vestergaard (2005). Trotz der kontroversen Ergebnisse aus verschiedenen Studien wäre eine antiarrhythmische Wirkung von ungesättigten Fettsäuren (*polyunsaturated fatty acids*: PUFA) nicht unerwartet oder gar auszuschließen. Es gibt mehrere Studien, die den PUFAs antiinflammatorische, antifibrotische und antiarrhythmische Eigenschaften zuschreiben, was eine potentielle Grundlage für die Prävention und Behandlung von Vorhofflimmern darstellen könnte (Korantzopoulos et al., 2005; Liu und Li, 2005; Reiffel und McDonald, 2006; Laurent et al., 2008). Ungesättigte Fettsäuren wirken ähnlich wie Aldosteron Antagonisten und werden aufgrund dieser Eigenschaft für eine Begleit-Therapie in Betracht gezogen (Luederitz, 2009). Ihre Wirkung auf mehrere Ionenkanäle ist ebenfalls von Interesse. Sie haben eine hemmende Funktion auf die schnellen  $I_{Na}$ ,  $I_{to}$ ,  $I_K$  und  $I_{Kr}$  (Leaf et al., 1999; Di Biase et al., 2005). Weiterhin stabilisieren sie die inaktive Phase der Natriumkanäle und beschleunigen die Umwandlung aus dem Ruhemodus (*resting mode*) in den inaktiven Modus (Di Biase et al., 2005). Zusätzlich erzeugen ungesättigte Fettsäuren eine reversible  $I_{Ca^{2+}}$ -Inhibition, welche zur Reduzierung der  $Ca^{2+}$ -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum führt und somit das Zytosol vor einem Kalziumüberschuss bewahrt (Xiao et al., 1997). Docosahexaensäure – als ungesättigte Fettsäure – zeigt in der vorliegenden Studie keine reduzierende Auswirkung auf die Vorhofflimmerinzidenzen, da sie weder einen deutlichen Effekt auf die Aktionspotentialdauer noch auf die Refraktär-, Leitungszeit und Postrepolarisation-Refraktärität hatte. Dies lässt vermuten, dass Docosahexaensäure, genauso wie Simvastatin, erst in einem *in vivo* Modell und über einen längeren Zeitraum seine antiarrhythmische Wirkung entfalten kann.

Das letzte Medikament, das in der vorliegenden Studie auf sein antiarrhythmisches Potential hin untersucht worden ist, war der NCX-Hemmer SEA0400. Wie bereits in der Einleitung erwähnt tauscht NCX drei  $\text{Na}^+$  gegen ein  $\text{Ca}^{2+}$  aus. Die enge Beziehung in der Regulation zwischen der Natrium- und Kalziumkonzentration führt dazu, dass sich Veränderungen in der intrazellulären Natriumkonzentration auch auf die Austauschrate der NCX auswirken. Steigt zum Beispiel die Natriumkonzentration in der Zelle, wird die Auswärtsaustauschrate des NCX gehemmt und der *reverse mode* stimuliert. Das sollte im normalen Zustand zu einer erhöhten Kontraktilität führen. Sind jedoch Arrhythmie begünstigenden Zustände (Ischämie usw.) vorhanden, könnte die hohe  $\text{Ca}^{2+}$  Konzentration in der Zelle zu Extrasystolen führen und somit Arrhythmien auslösen.

Ein mögliches Entgegenwirken könnte man durch die selektive Inhibierung des NCX mittels SEA0400 erreichen. Dazu wurden einige tierexperimentelle Studien am Ventrikel durchgeführt, die jedoch widersprüchliche Ergebnisse lieferten. Die Untersuchungen von Nagy et al. (2004) und Milberg et al. (2008) konnten zeigen, dass SEA0400 EADs und TDPs, die durch ein Antiarrhythmikum der Klasse 3 hervorgerufen wurden, eliminieren kann. Die Studien von Amran et al. (2004) an Meerschweinchen (*in vivo*, isolierte ganze Zellen und Computermodell) und Nagasawa et al. (2005) an Hunden (*in vivo*) konnten jedoch die protektive oder antiarrhythmische Wirkung von SEA0400 nicht bestätigen. Studien, die den Einfluss von SEA0400 auf den Vorhof untersuchen, sind kaum vorhanden.

Die vorliegende Studie zeigt keine signifikante Unterdrückung von Vorhofflimmerinzidenzen unter SEA0400. Dies lässt vermuten, dass einzig die Inhibition des NCX kein ausreichender Mechanismus zur Unterdrückung von Vorhofflimmerepisoden ist.

## 4.5 Bedeutung für die Klinik

Die Untersuchung der acht Medikamente und Substanzen zeigt, dass für die erfolgreiche Unterdrückung von Vorhofflimmern mehrere elektrophysiologische Parameter beeinflusst werden müssen. Flecainid, Ranolazin und Amiodaron sind die drei effektivsten Medikamente gewesen und sie alle verlängern sowohl die Refraktär- und Leitungszeit als auch die Post-repolarisations-Refraktärität. Dies könnte ein Hinweis auf das erfolgreiche Zusammenspiel dieser drei elektrophysiologischen Eigenschaften im Kampf gegen das Vorhofflimmern sein. Alle drei Parameter werden hauptsächlich über den Natriumstrom in- oder aus der Zelle reguliert. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein erfolgreiches Antiarrhythmikum unter anderem Einfluss auf die verschiedenen Natriumkanäle nehmen muss. Bei der Übertragung der Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studie auf klinische Studien sollte darauf geachtet werden, dass das verwendete Modell die akute Wirkung der Medikamente auf der Ionenkanalebene untersucht und einige Faktoren, die zur Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern führen (die drei Typen des *Remodeling*), nicht oder nur in geringem Maße wiedergeben kann. Das ist wahrscheinlich ein Grund für die kaum vorhandene Auswirkung von DHA und

Simvastatin auf die gemessenen Parameter.

Nichtsdestotrotz können aus den Ergebnissen der Studie einige Schlüsse für die Anwendung im klinischen Alltag gezogen werden. Dazu gehört eine mögliche Co-Medikation von Docosahexaensäure oder Simvastatin für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, da diese die Anzahl der flimmernden Herzen reduzieren konnten.

Die ähnliche Wirkung von Ranolazin auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs im Vergleich zu Flecainid lässt die Möglichkeit zu bei Patienten mit Vorhofflimmern und chronischer Herzinsuffizienz Ranolazin als Alternative zu Flecainid anzuwenden (Murdoch et al., 2009), da Flecainid bei strukturellen Herzerkrankungen nicht verordnet werden darf. Weiterhin ist das Potential von Dronedaron Vorhofflimmern zu unterdrücken auch in der vorliegenden Arbeit deutlich zu erkennen. Dronedaron ist zwar in der klinischen Anwendung nicht so effektiv wie Amiodaron, jedoch kann Dronedaron eingesetzt werden wenn unter Amiodaron Schilddrüsenfunktionsstörungen entstehen.

Die Anwendung von SEA0400 in der Klinik ist nicht vorgesehen. Es ist eine experimentelle Substanz und dient der Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen.

## 4.6 Ausblick

Basierend auf den Daten, die in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurden, sind weitere Untersuchungen zum antiarrhythmischen Potential von Ranolazin, Dronedaron, Simvastatin, DHA und SEA0400 sinnvoll. Zum einen wäre es interessant zu bestimmen, welche Rolle Ranolazin bei der Unterdrückung von Vorhofflimmern in Kombination mit anderen Antiarrhythmika, wie z. B. Sotalol spielt. Eventuell wäre es dadurch möglich, die antiarrhythmische Wirkung der beiden Medikamente miteinander zu verknüpfen und somit die Wirkung zu verstärken. Zum anderen wären Untersuchungen mit Ranolazin in einem chronischen Herzinsuffizienz-Modell interessant. Dabei gilt herauszufinden, ob Ranolazin den strukturellen Umbauprozessen, die während der chronischen Dilatation im Vorhof auftreten, entgegen wirken kann.

Weiterhin wären Untersuchungen zu der Wirkung von Amiodaron und Dronedaron unter atrialer Dilatation wichtig, da bekannt ist, dass Dilatation zu mehr Vorhofflimmern führt. Dies würde erlauben Untersuchungen an akut und chronisch dilatierten Vorhöfen (Herzinsuffizienz-Modell) unter Amiodaron und Dronedaron miteinander zu vergleichen.

Des Weiteren empfehlen sich für DHA und Simvastatin Untersuchungen an Futterreihen, da diese Medikamente nur in einem Gesamtsystem ihre Wirkung entfalten. Auch hier kann das chronische Herzinsuffizienz-Modell zur Erzeugung von strukturellem *Remodeling* angewendet werden, welchem DHA und Simvastatin entgegen wirken sollen.

Wie bereits im Abschnitt 4.5 erwähnt wäre eine kombinierte Untersuchung von SEA0400 mit einem Natriumkanalblocker von Interesse. Dadurch könnte festgestellt werden welche Auswirkung die Verkürzung der Aktionspotentialdauer (SEA0400) bei gleichzeitiger Erhö-

hung der Refraktärzeit (Natriumkanalblocker) auf die Unterdrückung von Vorhofflimmern hat.

Abgesehen von den weiteren Untersuchungen der hier bereits erwähnten Medikamente, wäre die Entwicklung von neuen Antiarrhythmika, die spezifisch auf die Ionenkanäle des Vorhofs wirken, von großem Nutzen. Ein Beispiel könnte der vorhofspezifische  $I_{kur}$  sein, mit dessen Inhibierung evtl. eine verlängerte Phase 2 erreicht werden kann. Somit entstünde eine verlängerte rechteckige Form des Vorhofsaktionspotentials, welche antiarrhythmisch wirken soll.

Außerdem wären weitere Entwicklungen unter den Natriumkanal-Blockern sinnvoll, da durch die Inhibierung der Natriumkanäle wichtige elektrophysiologische Parameter wie Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR effektiv beeinflusst werden können.

# Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ADONIS	<i>American-Australian Trial with Dronedarone in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm</i>
Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid
AHA	American Heart Association
ANDROMEDA	<i>dronedarone 400mg twice daily clinical trial by patients hospitalized with symptomatic heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction</i>
ATHENA	<i>Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter</i>
AV	Atrioventrikular
bzw.	beziehungsweise
Ca/Ca <sup>2+</sup>	Kalzium/Kalziumion
CICR	<i>calcium induced calcium release</i>
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
DAD	Späten Nachdepolarisation; engl.: <i>delayed after depolarisation</i>
DHA	Docosahexaensäure
EAD	Frühe Nachdepolarisation; engl.: <i>early after depolarisation</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EURIDIS	<i>European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm</i>

HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
$I_{Kr}$	schneller (später gleichrichtender) Kaliumstrom; engl.: <i>rapid (delayed-rectifier) K<sup>+</sup> current</i>
$I_{K,ACH}$	Kaliumstrom durch die liganden (Acetylcholin) aktivierten Kaliumkanäle
$I_{K1}$	gleichrichtender Kaliumstrom; engl.: <i>inward-rectifier K<sup>+</sup> current</i>
$I_{Ks}$	langsamer (später gleichrichtender) Kaliumstrom; engl.: <i>slow (delayed-rectifier) K<sup>+</sup> current</i>
$I_{Kur}$	ultra schneller (später gleichrichtender) Kaliumstrom; engl.: <i>ultra rapid (delayed-rectifier) K<sup>+</sup> current</i>
$I_K$	später Gleichrichterstrom der Kaliumkanäle
$I_{Na}$	Natriumeinstrom
$I_{to1}$	Kaliumstrom <i>ransient outward</i>
$K/K^+$	Kalium/Kaliumion
KHB Lösung	Krebs-Henseleit-Lösung
L-Typ Kanal	<i>long lasting</i> Kanal
MAP	monophasisches Aktionspotential
MAP	monophasisches Aktionspotential
$Na/Na^+$	Natrium/Natriumion
NCX	Natrium-Kalzium-Austauscher: engl. <i>Natrium-Calcium-Exchanger</i>
NZW	New-Zealand-White
PAFAC	<i>Prevention of atrial fibrillation after cardioversion</i>
PUFA	Polyunsaturated fatty acid

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SEA0400	2-[4-[(2,5-difluorophenyl)methoxy]phenoxy]-5-ethoxyaniline
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
TDP	Torsade de pointes
ZTE	zentrale tierexperimentelle Einrichtung



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Die fünf Phasen eines atrialen Aktionspotentials (Keating und Sanguinetti, 2001). . . . .	9
1.2	Schematische Darstellung der elektromechanischen Rückkopplung des Myokards. Abbildung adaptiert von "Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz" (Pieske, 2000). . . . .	10
1.3	Schematische Darstellung der Foci-Position, die bei den Untersuchungen von Haïssaguerre et al. (1998) zu Vorhofflimmern führten. . . . .	13
1.4	Drei "Remodeling-Typen", die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Quelle: Allesie et al. (2002). . . . .	14
1.5	Beide Enantiomere des Sotalols kommen im gleichen Verhältnis vor (Racemat). Die L-Form des Sotalols hat zusätzlich eine Betablocker-Funktion. . .	17
1.6	Die chemische Struktur des Flecainids; dabei sind beide Isomere (R und S) zu sehen. . . . .	18
1.7	Aufbau der Ranolazin Enantiomere. Beide Enantiomere haben eine pharmakologische Wirkung. . . . .	19
1.8	Chemischer Aufbau von Amiodaron. . . . .	20
1.9	Chemischer Aufbau des Amiodaronderivats Dronedaron. . . . .	21
1.10	Docosahexaensäure liegt als ein farbloses Öl vor und hat sechs Doppelbindungen, welche in Cis-Form vorliegen. . . . .	23
1.11	Chemische Struktur des Lipidsenkers Simvastatin. . . . .	24
1.12	Chemischer Aufbau des NCX Inhibitors SEA0400. . . . .	25
2.1	Langendorff-Apparatur: Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau der Langendorff-Apparatur, die für die Versuche verwendet worden ist. . . . .	30
2.2	Beispiel eines WinLTP Bildschirmfotos. Die Programmierumgebung in der WinLTP Software. . . . .	31
2.3	Beispielhafte Auswertung eines Aktionspotentials durch RabbitPulse. Der graue Kasten bezeichnet den Auswertungsbereich. . . . .	32
2.4	Schematische Darstellung der Dilatation des linken Vorhofs. . . . .	33
2.5	Anordnung der Messkatheter am Vorhof zur Aufzeichnung der monophasischen Aktionspotentiale. . . . .	35
2.6	Grafische Darstellung der Definition von Postrepolarisations-Refraktärität. .	36

2.7	Darstellung einer typischen Vorhofflimmerepisode. Nach der Prästimulation folgt ein 50 Hz Burst. Eine Reaktion auf den Burst, die mehr als fünf Ausschläge zeigt, wurde als Vorhofflimmerepisode deklariert. . . . .	38
3.1	Die Abbildung stellt die Veränderungen der Aktionspotentialdauer im Ausgangszustand und unter Medikament dar. . . . .	41
3.2	Vergleich der APD <sub>90</sub> Mittelwerte einzig unter Flecainid, Sotalol und Ranolazin. Abkürzung: ns = nicht signifikant. . . . .	42
3.3	Die Refraktärzeiten im Protokollteil A. . . . .	42
3.4	Vergleich der Einwirkung von Flecainid, Sotalol und Ranolazin auf die Refraktärzeit im Protokollteil A. . . . .	43
3.5	Die Abbildung zeigt die Auswirkung der Medikamente auf die Leitungszeit. . . . .	43
3.6	Leitungszeiten unter dem Einfluss von Flecainid, Sotalol und Ranolazin. . . . .	44
3.7	Die Abbildung zeigt die Auswirkungen von Flecainid, Sotalol und Ranolazin auf die Postrepolarisations-Refraktärität. . . . .	44
3.8	Darstellung der Medikamentenwirkung auf die PRR. . . . .	45
3.9	Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen im Protokollteil A. . . . .	46
3.10	Gesamtübersicht über APD <sub>90</sub> , Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR für Flecainid, Sotalol und Ranolazin im Protokollteil A. . . . .	47
3.11	Die Abbildung stellt die Auswirkung der Dilatation und der anschließenden Medikamentenzugabe auf die Aktionspotentialdauer dar. . . . .	48
3.12	Darstellung der Wirkung des Dilatation+Medikaments auf die APD <sub>90</sub> im Protokollteil B. . . . .	49
3.13	Die Abbildung zeigt die Veränderungen der Refraktärzeiten und Dilatationen unter Medikamentenzugabe. . . . .	49
3.14	Einwirkung des Dilatation+Medikaments auf die Refraktärzeiten in den Flecainid-, Sotalol- und Ranolazinreihen. . . . .	50
3.15	Die Auswirkung von Dilatation und Medikamentenzugabe auf die Leitungszeiten im Protokollteil B. . . . .	50
3.16	Auswirkung von Dilatation+Medikament auf die Leitungszeit im Protokollteil B. . . . .	51
3.17	Auswirkung von Flecainid, Sotalol und Ranolazin auf die PRR im Protokollteil B. . . . .	51
3.18	Einflussnahme von Dilatation+Medikament in den Flecainid-, Sotalol- und Ranolazinreihen im Protokollteil B. . . . .	52
3.19	Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen im Protokollteil B . . . . .	53
3.20	Gesamtübersicht über APD <sub>90</sub> , Refraktärzeit, Leitungszeit und PRR für Flecainid, Sotalol und Ranolazin im Protokollteil B. . . . .	54
3.21	Die Auswirkung von Amiodaron und Dronedaron auf die APD <sub>90</sub> . . . . .	55

3.22	Die Abbildung zeigt die Wirkung von Amiodaron und Dronedaron auf die Refraktärzeit. . . . .	56
3.23	Auswirkung von Amiodaron und Dronedaron auf die Leitungszeit. . . . .	57
3.24	Einflussnahme von Amiodaron und Dronedaron auf die PRR. . . . .	57
3.25	Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen in den Futterreihen. . .	58
3.26	Vergleich zwischen Amiodaron und Dronedaron. . . . .	59
3.27	Die Abbildung stellt den Verlauf der APD <sub>90</sub> in der Docosahexaensäure Reihe dar. . . . .	60
3.28	Refraktärzeit in der Docosahexaensäure Versuchsreihe. . . . .	61
3.29	Einflussnahme von Docosahexaensäure auf die Leitungszeit. . . . .	62
3.30	Einwirkung von Docosahexaensäure auf die Postrepolarisations-Refraktärität. . . . .	62
3.31	Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen unter Docosahexaensäure. . . . .	63
3.32	Die Auswirkung von Simvastatin auf die APD <sub>90</sub> . . . . .	64
3.33	Darstellung der Refraktärzeiten unter Simvastatin. . . . .	65
3.34	Die Einwirkung von Simvastatin auf die Leitungszeit. . . . .	65
3.35	Auswirkung des Simvastatins auf die PRR. . . . .	66
3.36	Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen unter Simvastatin. . . .	67
3.37	Einflussnahme von SEA0400 auf die Aktionspotentialdauer. . . . .	68
3.38	Darstellung der Refraktärzeiten in der SEA0400 Versuchsreihe. . . . .	69
3.39	Die Abbildung zeigt die Einwirkung von SEA0400 auf die Leitungszeit. . . .	69
3.40	Darstellung der SEA0400 Auswirkung auf die PRR. . . . .	70
3.41	Grafische Darstellung der Vorhofflimmerinzidenzen unter SEA0400 . . . .	71

# Tabellenverzeichnis

1.1	Klinische Studien über Dronedaron. Vorhofflimmern= Vorhofflimmern, NY-HA= New York Heart Association, KH= Krankenhaus, KV= Kardiovaskulär, RR= relatives Risiko, HR= <i>hazard ratio</i> . . . . .	22
2.1	Komponenten der Krebs-Henseleit-Lösung . . . . .	29
3.1	Die Tabelle beinhaltet die Summe aller Vorhofflimmerepisoden aus dem Protokollteil A. . . . .	45
3.2	Die Tabelle enthält die Summe aller Vorhofflimmerinzidenzen im Protokollteil B. . . . .	53
3.3	Tabellarische Auflistung der Vorhofflimmerinzidenzen unter dem Einfluss von Amiodaron und Dronedaron. . . . .	58
3.4	Die Tabelle beinhaltet alle Vorhofflimmerepisoden in der Docosahexaensäure Reihe. . . . .	63
3.5	Anzahl der irregulären Vorhofflimmerinzidenzen in der Simvastatin Reihe. . . . .	66
3.6	Die Tabelle beinhaltet die Summe aller aufgetretenen Vorhofflimmerepisoden in der SEA0400 Versuchsreihe. . . . .	71

# Literaturverzeichnis

- Piper, W. *Innere Medizin*. Springer, December 2006. ISBN 9783540337256.
- Klinke, R., Pape, H., Kurtz, A., und Sibernagel, S. *Physiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 6. edition, 2009.
- Dubin, D. *Ion adventure in the heartland: exploring the heart's ionic-molecular microcosm*. Cover Publishing Company, January 2003. ISBN 9780912912110.
- Boyett, M., Harrison, S., und Janvier, N. *et al.* A list of vertebrate cardiac ionic currents nomenclature, properties, function and cloned equivalents. *Cardiovascular Research*, 32 (3):455–481, September 1996. ISSN 0008-6363. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881508>. PMID: 8881508.
- Noble, D. und Noble, P. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: consequences of sodium-calcium overload. *Heart (British Cardiac Society)*, 92 Suppl 4: iv1–iv5, July 2006. ISSN 1468-201X. doi: 10.1136/hrt.2005.078782. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775091>. PMID: 16775091.
- Roden, D., Balsler, J., George, A., Jr, und Anderson, M. Cardiac ion channels. *Annual Review of Physiology*, 64:431–475, 2002. ISSN 0066-4278. doi: 10.1146/annurev.physiol.64.083101.145105. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11826275>. PMID: 11826275.
- Pieske, B. Pathophysiologische Grundlagen der Herzinsuffizienz. *Pieske*, 57(5), 2000.
- Keating, M. und Sanguinetti, M. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*, 104(4):569–580, February 2001. ISSN 0092-8674. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00243-4. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867401002434>.
- Camm, A., Kirchhof, P., und Lip, G. *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace*, 12(10):1360–1420, October 2010a. doi: 10.1093/europace/euq350. URL <http://europace.oxfordjournals.org/content/12/10/1360.short>.
- Levy, S., Breithardt, G., und Campbell, R. *et al.* Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 19(9):1294–1320, September 1998. ISSN 0195-668X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792255>. PMID: 9792255.

- Stewart, S., Murphy, N., und Murphy, N. *et al.* Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart (British Cardiac Society)*, 90(3):286–292, March 2004. ISSN 1468-201X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966048>. PMID: 14966048.
- Schotten, U., Dobrev, D., und Kirchhof, P. *et al.* Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Dtsch Arztebl*, 103(25):A–1743–, 2006. URL <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=51880>.
- Page, R., Wilkinson, W., und Clair, W. *et al.* Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 89(1):224–227, January 1994. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8281651>. PMID: 8281651.
- Fetsch, T., Bauer, P., und Engberding, R. *et al.* Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European Heart Journal*, 25(16):1385–1394, August 2004. ISSN 0195-668X. doi: 10.1016/j.ehj.2004.04.015. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302102>. PMID: 15302102.
- Brand, F., Abbott, R., Kannel, W., und Wolf, P. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the framingham study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 254(24):3449–3453, December 1985. ISSN 0098-7484. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4068186>. PMID: 4068186.
- Jalife, J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovascular Research*, 89(4):766–775, March 2011. doi: 10.1093/cvr/cvq364. URL <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/89/4/766.abstract>.
- Lewis, T. *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*. 3rd. Shaw, London, 1925. p. 319-374.
- Engelman, T. Ueber den einfluss der systole auf die motorische leitung in der herzkammer, mit bemerkungen zur theorie allorhythmischer herzstörungen. *Pflüger, Archiv für die Gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 62:543–566, March 1896. ISSN 0031-6768, 1432-2013. doi: 10.1007/BF01661898. URL <http://www.springerlink.com/content/m47213x200x01070/>.
- Cushny, A. ON THE INTERPRETATION OF PULSE-TRACINGS. *The Journal of Experimental Medicine*, 4(3-4):327–347, May 1899. ISSN 0022-1007. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19866913>. PMID: 19866913.
- Haïssaguerre, M., Jaïs, P., und Shah, D. *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine*, 339(10):659–666, September 1998. ISSN 0028-4793. doi: 10.

1056/NEJM199809033391003. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725923>. PMID: 9725923.

Chen, S., Hsieh, M., und Tai, C. *et al.* Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 100(18):1879–1886, November 1999. ISSN 1524-4539. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10545432>. PMID: 10545432.

Hsieh, M., Chen, S., und Tai, C. *et al.* Double multielectrode mapping catheters facilitate radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 10(2):136–144, February 1999. ISSN 1045-3873. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10090216>. PMID: 10090216.

Tse, H., Lau, C., und Kou, W. *et al.* Comparison of endocardial activation times at effective and ineffective ablation sites within the pulmonary veins. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 11(2):155–159, February 2000. ISSN 1045-3873. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709709>. PMID: 10709709.

Saito, T., Waki, K., und Becker, A. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 11(8):888–894, August 2000. ISSN 1045-3873. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10969751>. PMID: 10969751.

MOE, G. und Abildskov, J. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal*, 58(1):59–70, July 1959. ISSN 0002-8703. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13661062>. PMID: 13661062.

MOE, G. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, (140):183–188, 1962.

Allessie, M., Lammers, W., Bonke, F., und Hollen, J. Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, pages 265–275, 1985.

Allessie, M., Bonke, F., und Schopman, F. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. the leading circleconcept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circulation Research*, 41(1):9–18, July 1977. ISSN 0009-7330. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/862147>. PMID: 862147.

Allessie, M., Rensma, P., und Brugada, J. *et al.* Pathophysiology of atrial fibrillation. pages 548–559, 1990.

- Smeets, J., Allesie, M., und Lammers, W. *et al.* The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. the role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. *Circulation Research*, 58(1):96–108, January 1986. ISSN 0009-7330. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3943157>. PMID: 3943157.
- Rensma, P., Allesie, M., und Lammers, W. *et al.* Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circulation Research*, 62(2): 395–410, February 1988. ISSN 0009-7330. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3338122>. PMID: 3338122.
- Wijffels, M., Kirchhof, C., Dorland, R., und Allesie, M. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92(7):1954–1968, October 1995. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7671380>. PMID: 7671380.
- Van Wagoner, D., Pond, A., und Lamorgese, M. *et al.* Atrial I-type  $Ca^{2+}$  currents and human atrial fibrillation. *Circulation Research*, 85(5):428–436, September 1999. ISSN 0009-7330. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473672>. PMID: 10473672.
- Christ, T., Boknik, P., und Wöhrl, S. *et al.* L-type  $Ca^{2+}$  current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*, 110(17):2651–2657, October 2004. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/01.CIR.0000145659.80212.6A. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492323>. PMID: 15492323.
- Allesie, M., Ausma, J., und Schotten, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 54(2):230–246, May 2002. ISSN 0008-6363. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062329>. PMID: 12062329.
- Schotten, U., Duytschaever, M., und Ausma, J. *et al.* Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation*, 107(10):1433–1439, March 2003. ISSN 1524-4539. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642366>. PMID: 12642366.
- Manning, W., Silverman, D., und Katz, S. *et al.* Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 23(7):1535–1540, June 1994. ISSN 0735-1097. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8195510>. PMID: 8195510.
- Neuzner, J. und Pitschner, H. *Vorhofflimmern, Vorhofflattern: aktuelle Diagnostik und Therapie*. Springer, December 2006. ISBN 9783798515062.



- Lung, B., Gohlke-Baerwolf, C., und Tornos, P. *et al.* Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *European Heart Journal*, 23 (16):1253–1266, August 2002. ISSN 0195-668X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12698958>. PMID: 12698958.
- Pedersen, O., Bagger, H., Kober, L., und Torp-Pedersen, C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. TRACE study group. TRAndolapril cardiac evaluation. *European Heart Journal*, 20(10):748–754, May 1999a. ISSN 0195-668X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329066>. PMID: 10329066.
- Nagahama, Y., Sugiura, T., und Takehana, K. *et al.* The role of infarction-associated pericarditis on the occurrence of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 19(2):287–292, February 1998. ISSN 0195-668X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519323>. PMID: 9519323.
- Eldar, M., Canetti, M., und Rotstein, Z. *et al.* Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and thrombolytic survey groups. *Circulation*, 97(10):965–970, March 1998. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529264>. PMID: 9529264.
- Lenzen, M., Reimer, W. Scholte op, und Boersma, E. *et al.* Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart failure survey. *European Heart Journal*, 25(14):1214–1220, July 2004. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.006. URL <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/25/14/1214.abstract>.
- Almassi, G., Schowalter, T., und Nicolosi, A. *et al.* Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Annals of Surgery*, 226(4):501–511; discussion 511–513, October 1997. ISSN 0003-4932. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351718>. PMID: 9351718.
- Mathew, J., Fontes, M., und Tudor, I. *et al.* A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 291 (14):1720–1729, April 2004. ISSN 1538-3598. doi: 10.1001/jama.291.14.1720. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082699>. PMID: 15082699.
- Villareal, R., Hariharan, R., und Liu, B. *et al.* Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(5): 742–748, March 2004. ISSN 0735-1097. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.023. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998610>. PMID: 14998610.
- Losi, M., Betocchi, S., und Aversa, M. *et al.* Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 94(7):

- 895–900, October 2004. ISSN 0002-9149. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.024. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464672>. PMID: 15464672.
- Ettinger, P., Wu, C., und De La Cruz, C. *et al.* Arrhythmias and the "Holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *American Heart Journal*, 95(5):555–562, May 1978. ISSN 0002-8703. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/636996>. PMID: 636996.
- Benjamin, E., Levy, D., und Vaziri, S. *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. the framingham heart study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271(11):840–844, March 1994. ISSN 0098-7484. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114238>. PMID: 8114238.
- Frost, L., Vestergaard, P., und Mosekilde, L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 164(15):1675–1678, August 2004. ISSN 0003-9926. doi: 10.1001/archinte.164.15.1675. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302638>. PMID: 15302638.
- Fox, C., Parise, H., und D'Agostino, R., Sr *et al.* Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 291(23):2851–2855, June 2004. ISSN 1538-3598. doi: 10.1001/jama.291.23.2851. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199036>. PMID: 15199036.
- Vaughan Williams, E. M. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacology & Therapeutics. Part B: General & Systematic Pharmacology*, 1(1):115–138, 1975. ISSN 0306-039X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/772700>. PMID: 772700.
- Sakamoto, T., Fujiki, A., und Nakatani, Y. *et al.* d,l-Sotalol reverses abbreviated atrial refractoriness and prevents promotion of atrial fibrillation in a canine model with left ventricular dysfunction induced by atrial tachypacing. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 73(10):1820–1828, October 2009. ISSN 1347-4820. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713653>. PMID: 19713653.
- MacNeil, D., Davies, R., und Deitchman, D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *The American Journal of Cardiology*, 72(4):44A–50A, August 1993. ISSN 0002-9149. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8346726>. PMID: 8346726.
- Roy, D., Talajic, M., Dorian, P., und Connolly, S. *et al.* Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. canadian trial of atrial fibrillation investigators. *The New England Journal of Medicine*, 342(13):913–920, March 2000. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM200003303421302. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738049>. PMID: 10738049.

- Bajpai, A., Savelieva, I., und Camm, A. Treatment of atrial fibrillation. *British Medical Bulletin*, 88(1):75–94, December 2008. doi: 10.1093/bmb/ldn046. URL <http://bmb.oxfordjournals.org/content/88/1/75.abstract>.
- Echt, D., Liebson, P., und Mitchell, L. *et al.* Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. the cardiac arrhythmia suppression trial. *The New England Journal of Medicine*, 324(12):781–788, March 1991. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM199103213241201. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1900101>. PMID: 1900101.
- Fuster, V., Rydén, L., und Cannom, D. *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the american college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 8(9):651–745, September 2006. ISSN 1099-5129. doi: 10.1093/europace/eul097. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987906>. PMID: 16987906.
- Camm, A., Kirchhof, P., und Lip, G. *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31(19):2369–2429, October 2010b. ISSN 1522-9645. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802247>. PMID: 20802247.
- Anno, T. und Hondeghem, L. Interactions of flecainide with guinea pig cardiac sodium channels. importance of activation unblocking to the voltage dependence of recovery. *Circulation Research*, 66(3):789–803, March 1990. ISSN 0009-7330. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2155069>. PMID: 2155069.
- Tamargo, J., Caballero, R., und Gomez, R. *et al.* Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovascular Research*, 62(1):9–33, April 2004. ISSN 0008-6363. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.12.026. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023549>. PMID: 15023549.
- Morrow, D., Scirica, B., und Karwatowska-Prokopczuk, E. *et al.* Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*

on, 297(16):1775–1783, April 2007. ISSN 1538-3598. doi: 10.1001/jama.297.16.1775. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456819>. PMID: 17456819.

Scirica, B., Morrow, D., und Hod, H. *et al.* Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non ST-Elevation acute coronary syndrome thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*, 116(15):1647–1652, October 2007. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724880. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804441>. PMID: 17804441.

Antzelevitch, C., Burashnikov, A., Sicouri, S., und Belardinelli, L. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 8(8):1281–1290, August 2011. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.045. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21421082>. PMID: 21421082.

Kamiya, K., Nishiyama, A., und Yasui, K. *et al.* Short- and long-term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier k(+) current. *Circulation*, 103(9):1317–1324, March 2001. ISSN 1524-4539. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238279>. PMID: 11238279.

Sato, R., Koumi, S., und Singer, D. *et al.* Amiodarone blocks the inward rectifier potassium channel in isolated guinea pig ventricular cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 269(3):1213–1219, June 1994. ISSN 0022-3565. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014865>. PMID: 8014865.

Varró, A., Virág, L., und Papp, J. Comparison of the chronic and acute effects of amiodarone on the calcium and potassium currents in rabbit isolated cardiac myocytes. *British Journal of Pharmacology*, 117(6):1181–1186, March 1996. ISSN 0007-1188. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8882613>. PMID: 8882613.

Mason, J., Hondeghem, L., und Katzung, B. Amiodarone blocks inactivated cardiac sodium channels. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 396(1):79–81, January 1983. ISSN 0031-6768. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6300752>. PMID: 6300752.

Nattel, S., Talajic, M., Quantz, M., und DeRoode, M. Frequency-dependent effects of amiodarone on atrioventricular nodal function and slow-channel action potentials: evidence for calcium channel-blocking activity. *Circulation*, 76(2):442–449, August 1987. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3608127>. PMID: 3608127.

- Polster, P. und Broekhuysen, J. The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochemical Pharmacology*, 25(2):131–134, January 1976. ISSN 0006-2952. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1259774>. PMID: 1259774.
- Broekhuysen, J., Clinet, M., und Delisee, C. Action of amiodarone on guinea pig heart sodium and potassium activated adenosine triphosphatase. comparison with ouabain. *Biochemical Pharmacology*, 21(22):2951–2960, November 1972. ISSN 0006-2952. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4265331>. PMID: 4265331.
- Milberg, P., Ramtin, S., und Mönnig, G. *et al.* Comparison of the in vitro electrophysiologic and proarrhythmic effects of amiodarone and sotalol in a rabbit model of acute atrioventricular block. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 44(3):278–286, September 2004. ISSN 0160-2446. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15475823>. PMID: 15475823.
- Guarnieri, T., Nolan, S., und Gottlieb, S. *et al.* Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the amiodarone reduction in coronary heart (ARCH) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(2):343–347, August 1999. ISSN 0735-1097. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440143>. PMID: 10440143.
- Erven, L. van und Schali, M. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart*, 96(19):1593–1600, October 2010. doi: 10.1136/hrt.2008.152652. URL <http://heart.bmj.com/content/96/19/1593.short>.
- Le Heuzey, J., De Ferrari, G., und Radzik, D. *et al.* A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 21(6):597–605, June 2010. ISSN 1540-8167. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01764.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384650>. PMID: 20384650.
- Baroletti, S., Catella, J., Ehle, M., und Cheng, J. Dronedarone: a review of characteristics and clinical data. *Critical Pathways in Cardiology*, 9(2):94–101, June 2010. ISSN 1535-2811. doi: 10.1097/HPC.0b013e3181dda1e6. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20520217>. PMID: 20520217.
- Wegener, F., Ehrlich, J., und Hohnloser, S. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17 Suppl 2:S17–20, September 2006. ISSN 1540-8167. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00583.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939434>. PMID: 16939434.

- Duray, G., Schmitt, J., und Hohnloser, S. Dronedarone therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 15(4 Suppl):19S–23S, December 2010. ISSN 1940-4034. doi: 10.1177/1074248410368530. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472812>. PMID: 20472812.
- Torp-Pedersen, C., Crijns, H., und Gaudin, C. *et al.* Impact of dronedarone on hospitalization burden in patients with atrial fibrillation: results from the ATHENA study. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, May 2011. ISSN 1532-2092. doi: 10.1093/europace/eur102. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576129>. PMID: 21576129.
- Singh, B., Connolly, S., und Crijns, H. *et al.* Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *The New England Journal of Medicine*, 357(10):987–999, September 2007. ISSN 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa054686. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804843>. PMID: 17804843.
- Hohnloser, S., Crijns, H., und Eickels, M. *et al van.* Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 360(7):668–678, February 2009. ISSN 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa0803778. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213680>. PMID: 19213680.
- Kober, L., Torp-Pedersen, C., und McMurray, J. *et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 358(25):2678–2687, June 2008. ISSN 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa0800456. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565860>. PMID: 18565860.
- Milberg, P., Frommeyer, G., und Kleideiter, A. *et al.* Antiarrhythmic effects of free polyunsaturated fatty acids in an experimental model of LQT2 and LQT3 due to suppression of early afterdepolarizations and reduction of spatial and temporal dispersion of repolarization. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, March 2011. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.058. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459164>. PMID: 21459164.
- Leaf, A. The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: heart and brain. *Lipids*, 36 Suppl:S107–110, 2001. ISSN 0024-4201. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11837982>. PMID: 11837982.
- Li, H., Wang, R., und Li, X. *et al.* Increasing DHA and EPA concentrations prolong action potential durations and reduce transient outward potassium currents in rat ventricular myocytes. *Lipids*, 46(2):163–170, February 2011. ISSN 1558-9307. doi: 10.1007/s11745-010-3503-3. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21140236>. PMID: 21140236.

- Anand, R. The role of fish oil in arrhythmia prevention. (28):92–98, 2008.
- Li, G., Wang, H., Qin, G., und et al. Acacetin, a natural flavone, selectively inhibits human atrial repolarization potassium currents and prevents atrial fibrillation in dogs. *Circulation*, 117(19):2449–2457, May 2008. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769554. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458165>. PMID: 18458165.
- Li, G., Sun, H., und Zhang, X. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier k<sup>+</sup> currents and na<sup>+</sup> current in human atrial myocytes. *Cardiovascular Research*, 81(2):286–293, February 2009. ISSN 1755-3245. doi: 10.1093/cvr/cvn322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029136>. PMID: 19029136.
- Mozaffarian, D., Psaty, B., und Rimm, E. *et al.* Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*, 110(4):368–373, July 2004. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/01.CIR.0000138154.00779.A5. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262826>. PMID: 15262826.
- Frost, L. und Vestergaard, P. n-3 fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the danish diet, cancer, and health study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1):50–54, January 2005. ISSN 0002-9165. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640459>. PMID: 15640459.
- Siu, C., Lau, C., und Tse, H. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *The American Journal of Cardiology*, 92(11):1343–1345, December 2003. ISSN 0002-9149. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636918>. PMID: 14636918.
- Mithani, S., Akbar, M., und Johnson, D. *et al.* Dose dependent effect of statins on postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery among patients treated with beta blockers. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 4:61, 2009. ISSN 1749-8090. doi: 10.1186/1749-8090-4-61. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889221>. PMID: 19889221.
- Sicouri, S., Gianetti, B., und Zygmunt, A. *et al.* Antiarrhythmic effects of simvastatin in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(8):986–993, February 2011a. ISSN 1558-3597. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.649. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21329846>. PMID: 21329846.
- Kourliouros, A., De Souza, A., und Roberts, N. *et al.* Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 85(5):1515–1520, May 2008. ISSN 1552-6259. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.040. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18442529>. PMID: 18442529.

- Lee, C., Visen, N., und Dhalla, N. *et al.* Inhibitory profile of SEA0400 [2-[4-[(2,5-difluorophenyl)methoxy]phenoxy]-5-ethoxyaniline] assessed on the cardiac Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger, NCX1.1. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 311(2): 748–757, November 2004. ISSN 0022-3565. doi: 10.1124/jpet.104.070805. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231867>. PMID: 15231867.
- Beaugé, L. und DiPolo, R. SEA-0400, a potent inhibitor of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, as a tool to study exchanger ionic and metabolic regulation. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 288(6):C1374–1380, June 2005. ISSN 0363-6143. doi: 10.1152/ajpcell.00492.2004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703202>. PMID: 15703202.
- Magee, W., Deshmukh, G., und Deninno, M. *et al.* Differing cardioprotective efficacy of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger inhibitors SEA0400 and KB-R7943. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 284(3):H903–910, March 2003. ISSN 0363-6135. doi: 10.1152/ajpheart.00784.2002. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446284>. PMID: 12446284.
- Milberg, P., Pott, C., und Fink, M. *et al.* Inhibition of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger suppresses torsades de pointes in an intact heart model of long QT syndrome-2 and long QT syndrome-3. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 5(10): 1444–1452, October 2008. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.06.017. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929333>. PMID: 18929333.
- Sipido, K., Varro, A., und Eisner, D. Sodium calcium exchange as a target for antiarrhythmic therapy. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (171):159–199, 2006. ISSN 0171-2004. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16610344>. PMID: 16610344.
- Tsai, C-T., Chiang, F-T., und Chen, W-P. *et al.* Angiotensin II induces complex fractionated electrogram in a cultured atrial myocyte monolayer mediated by calcium and sodium-calcium exchanger. *Cell Calcium*, 49(1):1–11, January 2011. ISSN 1532-1991. doi: 10.1016/j.ceca.2010.10.005. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168206>. PMID: 21168206.
- He, Y., Xiao, J., Yang, Y., und Ia. *et.* Stretch-induced alterations of human kir2.1 channel currents. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 351(2):462–467, December 2006. ISSN 0006-291X. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.049. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17067550>. PMID: 17067550.
- Kuijpers, N., Potse, M., und Dam, P. *et al* van. Mechanoelectrical coupling enhances initiation and affects perpetuation of atrial fibrillation during acute atrial dilation. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 8(3):429–436, March 2011. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.11.020. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075218>. PMID: 21075218.



- Ninio, D. und Saint, D. The role of stretch-activated channels in atrial fibrillation and the impact of intracellular acidosis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 97(2-3): 401–416, July 2008a. ISSN 0079-6107. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.016. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367236>. PMID: 18367236.
- Ravelli, F. Mechano-electric feedback and atrial fibrillation. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 82(1-3):137–149, May 2003. ISSN 00796107. doi: 10.1016/S0079-6107(03)00011-7. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610703000117>.
- Goette, A., Honeycutt, C., und Geller, J. *et al.* Einfluß des atrialen drucks auf elektrisches remodeling bei vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 10(1):51–58, March 1999. ISSN 0938-7412, 1435-1544. doi: 10.1007/s003990050049. URL <http://www.springerlink.com/content/knflcnvq9rm582bf/>.
- Ninio, D. und Saint, D. The role of stretch-activated channels in atrial fibrillation and the impact of intracellular acidosis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 97(2–3): 401 – 416, 2008b. ISSN 0079-6107. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.016. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S007961070800028X>. <ce:title>Life and Mechanosensitivity</ce:title>.
- Lerman, B., Burkhoff, D., und Yue, D. *et al.* Mechanoelectrical feedback: independent role of preload and contractility in modulation of canine ventricular excitability. *The Journal of Clinical Investigation*, 76(5):1843–1850, November 1985. ISSN 0021-9738. doi: 10.1172/JCI112177. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4056056>. PMID: 4056056.
- Ravelli, F. und Allesie, M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation*, 96 (5):1686–1695, September 1997. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315565>. PMID: 9315565.
- Satoh, T. und Zipes, D. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 7 (9):833–842, September 1996. ISSN 1045-3873. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8884512>. PMID: 8884512.
- Kannel, W., Abbott, R., Savage, D., und McNamara, P. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the framingham study. *The New England Journal of Medicine*, 306(17): 1018–1022, April 1982. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM198204293061703. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7062992>. PMID: 7062992.
- Henry, W., Morganroth, J., Pearlman, A., und et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation*, 53(2):273–279, February 1976. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/128423>. PMID: 128423.

- Petersen, P., Kastrup, J., und Brinch, K. *et al.* Relation between left atrial dimension and duration of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 60(4):382–384, August 1987. ISSN 0002-9149. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2956853>. PMID: 2956853.
- Sanfilippo, A., Abascal, V., und Sheehan, M. *et al.* Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. a prospective echocardiographic study. *Circulation*, 82(3):792–797, September 1990. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2144217>. PMID: 2144217.
- Van Gelder, I., Crijns, H., und Van Gilst, W. *et al.* Decrease of right and left atrial sizes after direct-current electrical cardioversion in chronic atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 67(1):93–95, January 1991. ISSN 0002-9149. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986512>. PMID: 1986512.
- Langendorff, O. Untersuchungen am überlebenden säugethierherzen. *Pflüger, Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 61(6):291–332, August 1895. ISSN 0031-6768. doi: 10.1007/BF01812150. URL <http://www.springerlink.com/content/u18535622335w250/export-citation/>.
- Zimmer, H-G. The isolated perfused heart and its pioneers. *News in Physiological Sciences: An International Journal of Physiology Produced Jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*, 13:203–210, August 1998. ISSN 0886-1714. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11390791>. PMID: 11390791.
- Schmitz-Spanke, S., Seyfried, E., und Schwanke, U. *et al.* Das isolierte kaninchenherz: ein vergleich zwischen f&#x000FC;nf varianten. *Herz*, 27(8):803–813, December 2002. ISSN 0340-9937. doi: 10.1007/s00059-002-2419-y. URL <http://www.springerlink.com/content/k1tvck6wph4fmbhr/export-citation/>.
- Eckardt, L., Haverkamp, W., Borggreffe, M., und Breithardt, G. Experimental models of torsade de pointes. *Cardiovascular Research*, 39(1):178–193, July 1998. ISSN 0008-6363. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9764199>. PMID: 9764199.
- Eckardt, L., Breithardt, G., und Haverkamp, W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(1):64–71, January 2002. ISSN 0022-3565. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752098>. PMID: 11752098.
- Milberg, P., Hilker, E., und Ramtin, S. *et al.* Proarrhythmia as a class effect of quinolones: increased dispersion of repolarization and triangulation of action potential predict torsades de pointes. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 18(6):647–654, June 2007a. ISSN

- 1540-8167. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00793.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388913>. PMID: 17388913.
- Franz, M., Cima, R., und Wang, D. *et al.* Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation*, 86 (3):968–978, September 1992. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381296>. PMID: 1381296.
- Kirchhof, P., Fabritz, C., und Franz, M. Postrepolarization refractoriness versus conduction slowing caused by class I antiarrhythmic drugs: antiarrhythmic and proarrhythmic effects. *Circulation*, 97(25):2567–2574, June 1998. ISSN 0009-7322. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9657478>. PMID: 9657478.
- Frommeyer, G., Milberg, P., und Witte, P. *et al.* A new mechanism preventing proarrhythmia in chronic heart failure: rapid phase-III repolarization explains the low proarrhythmic potential of amiodarone in contrast to sotalol in a model of pacing-induced heart failure. *European Journal of Heart Failure*, August 2011. ISSN 1879-0844. doi: 10.1093/eurjhf/hfr107. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873342>. PMID: 21873342.
- Kirchhof, P., Degen, H., und Franz, M. *et al.* Amiodarone-induced postrepolarization refractoriness suppresses induction of ventricular fibrillation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(1):257–263, April 2003. ISSN 0022-3565. doi: 10.1124/jpet.102.046755. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649377>. PMID: 12649377.
- Hara, M., Shvilkin, A., und Rosen, M. *et al.* Steady-state and nonsteady-state action potentials in fibrillating canine atrium: abnormal rate adaptation and its possible mechanisms. *Cardiovascular Research*, 42(2):455–469, May 1999. ISSN 0008-6363. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10533581>. PMID: 10533581.
- Kirchhof, P., Engelen, M., und Franz, M. *et al.* Electrophysiological effects of flecainide and sotalol in the human atrium during persistent atrial fibrillation. *Basic Research in Cardiology*, 100(2):112–121, March 2005. ISSN 1435-1803. doi: 10.1007/s00395-005-0513-4. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15696400>. PMID: 15696400.
- Singh, B. und Vaughan Williams, E. A third class of anti-arrhythmic action. effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH 3474. *British Journal of Pharmacology*, 39(4):675–687, August 1970. ISSN 0007-1188. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5485144>. PMID: 5485144.
- Singh, B. *A study of the pharmacological actions of certain drugs and hormones with a particular reference to cardiac muscle.* PhD thesis, University of Oxford, Oxford, England, 1971.

- Hynes, B., Luck, J., und Wolbrette, D. *et al.* A review of the pharmacokinetics, electrophysiology and clinical efficacy of dronedarone. *Future Cardiology*, 1(2):135–144, March 2005. ISSN 1744-8298. doi: 10.1517/14796678.1.2.135. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804158>. PMID: 19804158.
- Sablayrolles, S. und Le Grand, B. Drug evaluation: dronedarone, a novel non-iodinated antiarrhythmic agent. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)*, 7(9):842–849, September 2006. ISSN 1472-4472. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17002263>. PMID: 17002263.
- Burashnikov, A., Belardinelli, L., und Antzelevitch, C. Acute dronedarone is inferior to amiodarone in terminating and preventing atrial fibrillation in canine atria. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 7(9):1273–1279, September 2010. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.05.019. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478403>. PMID: 20478403.
- Sugiyama, A. und Hashimoto, K. Effects of a typical I(Kr) channel blocker sotalolol on the relationship between ventricular repolarization, refractoriness and onset of torsades de pointes. *Japanese Journal of Pharmacology*, 88(4):414–421, April 2002. ISSN 0021-5198. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12046984>. PMID: 12046984.
- Milberg, P., Eckardt, L., und Bruns, H. *et al.* Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303(1):218–225, October 2002. ISSN 0022-3565. doi: 10.1124/jpet.102.037911. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235254>. PMID: 12235254.
- Gowda, R., Khan, I., und Wilbur, S. *et al.* Torsade de pointes: the clinical considerations. *International Journal of Cardiology*, 96(1):1–6, July 2004. ISSN 0167-5273. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.055. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15203254>. PMID: 15203254.
- Burashnikov, A., Di Diego, J., und Zygmunt, A. *et al.* Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation*, 116(13):1449–1457, September 2007. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704890. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785620>. PMID: 17785620.
- Sossalla, S., Kallmeyer, B., Wagner, S., und Mazur, M. *et al.* Altered  $Na^+$  currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(21):2330–2342, May 2010. ISSN 1558-3597. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.055. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488304>. PMID: 20488304.

- Chaitman, B. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*, 113(20):2462–2472, May 2006. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.597500. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717165>. PMID: 16717165.
- Antzelevitch, C., Sicouri, S., und Litovsky, S. *et al.* Heterogeneity within the ventricular wall. electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and m cells. *Circulation Research*, 69(6):1427–1449, December 1991. ISSN 0009-7330. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1659499>. PMID: 1659499.
- Holmes, B. und Heel, R. Flecainide. a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 29(1):1–33, January 1985. ISSN 0012-6667. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3882390>. PMID: 3882390.
- Vaquero, M., Caballero, R., und Gomez, R. *et al.* Effects of atorvastatin and simvastatin on atrial plateau currents. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 42(5):931–945, May 2007. ISSN 0022-2828. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.03.807. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466325>. PMID: 17466325.
- Leaf, A., Kang, J., und Xiao, Y. and al. Experimental studies on antiarrhythmic and antiseizure effects of polyunsaturated fatty acids in excitable tissues. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 10(8):440–448, August 1999. ISSN 0955-2863. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539321>. PMID: 15539321.
- Milberg, P., Tegelkamp, R., und Osada, N. *et al.* Reduction of dispersion of repolarization and prolongation of postrepolarization refractoriness explain the antiarrhythmic effects of quinidine in a model of short QT syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 18(6):658–664, June 2007b. ISSN 1540-8167. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00813.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521304>. PMID: 17521304.
- Roden, D. und Woosley, R. Drug therapy. flecainide. *The New England Journal of Medicine*, 315(1):36–41, July 1986. ISSN 0028-4793. doi: 10.1056/NEJM198607033150106. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3520324>. PMID: 3520324.
- Aliot, E., Capucci, A., und Crijns, H. *et al.* Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 13(2):161–173, February 2011. ISSN 1532-2092. doi: 10.1093/europace/euq382. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138930>. PMID: 21138930.
- Maruyama, T., Richardson, L., und Sun, W. *et al.* Acute effects of amiodarone on membrane properties, refractoriness, and conduction in guinea pig papillary muscles. *Heart and Ves-*

- sels*, 10(2):78–86, 1995. ISSN 0910-8327. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7782268>. PMID: 7782268.
- Fei, H. und Frame, L. d-Sotalol terminates reentry by two mechanisms with different dependence on the duration of the excitable gap. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277(1):174–185, April 1996. ISSN 0022-3565. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8613916>. PMID: 8613916.
- Antzelevitch, C., Belardinelli, L., und Zygmunt, A. *et al.* Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*, 110(8): 904–910, August 2004. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/01.CIR.0000139333.83620.5D. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302796>. PMID: 15302796.
- Rajamani, S., El-Bizri, N., und Shryock, J. *et al.* Use-dependent block of cardiac late  $na^{+}$  current by ranolazine. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 6(11):1625–1631, November 2009. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.042. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879541>. PMID: 19879541.
- Sicouri, S., Pourrier, M., und Gibson, J. *et al.* Comparison of electrophysiological and antiarrhythmic effects of vernakalant, ranolazine, and sotalol in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Heart Rhythm*, (0), 2011b. ISSN 1547-5271. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.021. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527111012495>.
- Zygmunt, A., Nesterenko, V., und Rajamani, S. *et al.* Mechanism of the preferential block of the atrial sodium current by ranolazine. *Biophysical Journal*, 96(3, Supplement 1): 250a, February 2009. ISSN 0006-3495. doi: 10.1016/j.bpj.2008.12.1229. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349508014409>.
- Manning, A., Thisse, V., und Hodeige, D. *et al.* SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 25(2):252–261, February 1995. ISSN 0160-2446. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7752650>. PMID: 7752650.
- Sun, W., Sarma, J., und Singh, B. Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 39(5):677–684, May 2002. ISSN 0160-2446. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11973411>. PMID: 11973411.
- Burashnikov, A., Di Diego, J., und Sicouri, S. *et al.* Atrial-selective effects of chronic amiodarone in the management of atrial fibrillation. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 5(12):1735–1742, December 2008. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.09.015. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084813>. PMID: 19084813.

- Shiroshita-Takeshita, A., Schram, G., Lavoie, J., und Nattel, S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation*, 110(16):2313–2319, October 2004. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/01.CIR.0000145163.56529.D1. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477401>. PMID: 15477401.
- Di Biase, M., Troccoli, R., und Brunetti, N. Non-antiarrhythmic drugs for the prevention of cardiac arrhythmias. *Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*, 6(3):175–179, March 2005. ISSN 1129-471X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875506>. PMID: 15875506.
- Kumar, K., Nearing, B., und Carvas, M. *et al.* Ranolazine exerts potent effects on atrial electrical properties and abbreviates atrial fibrillation duration in the intact porcine heart. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20(7):796–802, July 2009. ISSN 1540-8167. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01437.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298570>. PMID: 19298570.
- Eijsbouts, S., Houben, R., und Blaauw, Y. *et al.* Synergistic action of atrial dilation and sodium channel blockade on conduction in rabbit atria. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 15(12):1453–1461, December 2004. ISSN 1045-3873. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.04326.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610296>. PMID: 15610296.
- Kalifa, J., Bernard, M., und Gout, B. *et al.* Anti-arrhythmic effects of i (Na), i (Kr), and combined i (Kr)-I (CaL) blockade in an experimental model of acute stretch-related atrial fibrillation. *Cardiovascular Drugs and Therapy / Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, 21(1):47–53, February 2007. ISSN 0920-3206. doi: 10.1007/s10557-007-6001-y. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356910>. PMID: 17356910.
- Voigt, N., Rozmaritsa, N., und Trausch, A. *et al.* Inhibition of IK<sub>ACh</sub> current may contribute to clinical efficacy of class I and class III antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 381(3):251–259, March 2010. ISSN 1432-1912. doi: 10.1007/s00210-009-0452-6. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760273>. PMID: 19760273.
- Maier, L. und Bers, D. Role of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) in excitation-contraction coupling in the heart. *Cardiovascular Research*, 73(4):631–640, March 2007. ISSN 0008-6363. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.11.005. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157285>. PMID: 17157285.
- Xie, L-H., Chen, F., Karagueuzian, H., und Weiss, J. Oxidative-stress-induced afterdepolarizations and calmodulin kinase II signaling. *Circulation Research*, 104(1):79–86,

- January 2009. ISSN 1524-4571. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.183475. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038865>. PMID: 19038865.
- Hoyer, K., Song, Y., and Wang, D. *et al.* Reducing the late sodium current improves cardiac function during sodium pump inhibition by ouabain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 337(2):513–523, May 2011. ISSN 1521-0103. doi: 10.1124/jpet.110.176776. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325441>. PMID: 21325441.
- Sicouri, S., Glass, A., Belardinelli, L., and Antzelevitch, C. Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 5(7):1019–1026, July 2008. ISSN 1556-3871. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.03.018. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18598958>. PMID: 18598958.
- Oyetayo, O., Rogers, C., and Hofmann, P. Dronedarone: a new antiarrhythmic agent. *Pharmacotherapy*, 30(9):904–915, September 2010. ISSN 1875-9114. doi: 10.1592/phco.30.9.904. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795846>. PMID: 20795846.
- Penugonda, N., Mohmand-Borkowski, A., and Burke, J. Dronedarone for atrial fibrillation: How does it compare with amiodarone? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78(3):179–185, March 2011. ISSN 1939-2869. doi: 10.3949/ccjm.78a.10049. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364162>. PMID: 21364162.
- Bushardt, R. and Jones, K. What's new in...atrial fibrillation. is dronedarone more effective than amiodarone? *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 24(2):56, 58, February 2011. ISSN 1547-1896. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387972>. PMID: 21387972.
- Kerin, N. and Jacob, S. The efficacy of sotalol in preventing postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 124(9):875.e1–9, September 2011. ISSN 1555-7162. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.025. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854895>. PMID: 21854895.
- Hashimoto, N., Yamashita, T., Fujikura, N., and Tsuruzoe, N. NIP-141, a multiple ion channel blocker, terminates aconitine-induced atrial fibrillation and prevents the rapid pacing-induced atrial effective refractory period shortening in dogs. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 9(4):246–251, April 2007. ISSN 1099-5129. doi: 10.1093/europace/eum018. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350982>. PMID: 17350982.



- Dorian, P. und Singh, B. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. *European Heart Journal Supplements*, 10:H11–H31, September 2008. ISSN 1520-765X. doi: 10.1093/eurheartj/sun033. URL [http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/10/suppl\\_H/H11.short](http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/10/suppl_H/H11.short).
- Nattel, S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovascular Research*, 54(2):347–360, May 2002. ISSN 0008-6363. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062340>. PMID: 12062340.
- Murray, K., Mace, L., und Yang, Z. Nonantiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 4(3 Suppl):S88–90, March 2007. ISSN 1547-5271. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.12.027. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336893>. PMID: 17336893.
- Wattigney, W., Mensah, G., und Croft, J. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the united states, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*, 108(6):711–716, August 2003. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/01.CIR.0000083722.42033.0A. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885749>. PMID: 12885749.
- Verdecchia, P., Reboldi, G., und Gattobigio, R. *et al.* Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*, 41(2):218–223, February 2003. ISSN 1524-4563. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574085>. PMID: 12574085.
- Boos, C., Anderson, R., und Lip, G. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *European Heart Journal*, 27(2):136–149, January 2006. ISSN 0195-668X. doi: 10.1093/eurheartj/ehi645. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278230>. PMID: 16278230.
- Engelmann, M. und Svendsen, J. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 26(20):2083–2092, October 2005. ISSN 0195-668X. doi: 10.1093/eurheartj/ehi350. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15975993>. PMID: 15975993.
- Korantzopoulos, P., Kolettis, T., Galaris, D., und Goudevenos, J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 115(2):135–143, February 2007. ISSN 1874-1754. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.04.026. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16764958>. PMID: 16764958.
- Boos, C. und Lip, G. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathophysiology to clinical trials. *Journal of Human Hypertension*, 19(11):855–859, November 2005. ISSN 0950-9240. doi: 10.1038/sj.jhh.1001933. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094406>. PMID: 16094406.

- Ehrlich, J., Hohnloser, S., und Nattel, S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *European Heart Journal*, 27(5):512–518, March 2006. ISSN 0195-668X. doi: 10.1093/eurheartj/ehi668. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311236>. PMID: 16311236.
- Lally, J., Gnall, E., Seltzer, J., und Kowey, P. Non-antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: a review of non-antiarrhythmic agents in prevention of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 18(11):1222–1228, November 2007. ISSN 1540-8167. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00874.x. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553070>. PMID: 17553070.
- Pedersen, O., Bagger, H., Kober, L., und Torp-Pedersen, C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 100(4):376–380, July 1999b. ISSN 1524-4539. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10421597>. PMID: 10421597.
- Kostapanos, M., Liberopoulos, E., und Goudevenos, J. *et al.* Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovascular Research*, 75(1):10–20, July 2007. ISSN 0008-6363. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.02.029. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383620>. PMID: 17383620.
- Strandberg, T., Vanhanen, H., und Tikkanen, M. Effect of statins on c-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet*, 353(9147):118–119, January 1999. ISSN 0140-6736. doi: 10.1016/S0140-6736(05)76154-7. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023901>. PMID: 10023901.
- Rosenson, R. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*, 173(1):1–12, March 2004. ISSN 0021-9150. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00239-9. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15177118>. PMID: 15177118.
- Plenge, J., Hernandez, T., und Weil, K. *et al.* Simvastatin lowers c-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*, 106(12):1447–1452, September 2002. ISSN 1524-4539. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234946>. PMID: 12234946.
- Guglin, M., Garcia, M., Yarnoz, M. J., und Curtis, A. Non-antiarrhythmic medications for atrial fibrillation: from bench to clinical practice. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*, 22(2):119–128, August 2008. ISSN 1383-875X. doi: 10.1007/s10840-008-9204-7. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317915>. PMID: 18317915.

- Botto, G. Atrial fibrillation: the remodelling phenomenon. *European Heart Journal Supplements*, 5:H1–H7, September 2003. ISSN 1520765X. doi: 10.1016/S1520-765X(03)90017-4. URL [http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/5/suppl\\_H/H1.short](http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/5/suppl_H/H1.short).
- Tuininga, Y., Wiesfeld, A., und Veldhuisen, D. *et al* van. Electrophysiological changes of angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Journal of Cardiac Failure*, 6(2):77–79, June 2000. ISSN 1071-9164. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908079>. PMID: 10908079.
- Kowey, P., Reiffel, J., und Ellenbogen, K. *et al*. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 304(21):2363–2372, December 2010. ISSN 1538-3598. doi: 10.1001/jama.2010.1735. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078810>. PMID: 21078810.
- Korantzopoulos, P., Kolettis, T., und Goudevenos, J. The anti-inflammatory and antioxidant effects of long-chain n-3 fatty acids or oil-rich fish may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation. *Medical Hypotheses*, 64(6):1245–1246, 2005. ISSN 0306-9877. doi: 10.1016/j.mehy.2004.12.011. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823733>. PMID: 15823733.
- Liu, T. und Li, G. Anti-inflammatory effects of long-chain omega 3 fatty acids: potential benefits for atrial fibrillation. *Medical Hypotheses*, 65(1):200–201, 2005. ISSN 0306-9877. doi: 10.1016/j.mehy.2005.01.021. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893149>. PMID: 15893149.
- Reiffel, J. und McDonald, A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *The American Journal of Cardiology*, 98(4A):50i–60i, August 2006. ISSN 0002-9149. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.027. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919517>. PMID: 16919517.
- Laurent, G., Moe, G., und Hu, X. *et al*. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model. *Cardiovascular Research*, 77(1):89–97, January 2008. ISSN 0008-6363. doi: 10.1093/cvr/cvm024. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006468>. PMID: 18006468.
- Luederitz, B. Pharmakologische konzepte zur therapie des vorhofflimmerns. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 4:170–175, May 2009. ISSN 1861-0706, 1861-0714. doi: 10.1007/s11789-009-0067-y. URL <http://www.springerlink.com/content/n83885185r5043h4/>.
- Xiao, Y., Gomez, A., und Morgan, J. *et al*. Suppression of voltage-gated l-type ca<sup>2+</sup> currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proceedings*

of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94(8):4182–4187, April 1997. ISSN 0027-8424. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108126>. PMID: 9108126.

Nagy, Z., Virag, L., und Toth, A. *et al.* Selective inhibition of sodium-calcium exchanger by SEA-0400 decreases early and delayed after depolarization in canine heart. *British Journal of Pharmacology*, 143(7):827–831, December 2004. ISSN 0007-1188. doi: 10.1038/sj.bjp.0706026. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504749>. PMID: 15504749.

Amran, M., Hashimoto, K., und Homma, N. Effects of sodium-calcium exchange inhibitors, KB-R7943 and SEA0400, on aconitine-induced arrhythmias in guinea pigs in vivo, in vitro, and in computer simulation studies. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310(1):83–89, July 2004. ISSN 0022-3565. doi: 10.1124/jpet.104.066951. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028781>. PMID: 15028781.

Nagasawa, Y., Zhu, B., und Chen, J. *et al.* Effects of SEA0400, a Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange inhibitor, on ventricular arrhythmias in the in vivo dogs. *European Journal of Pharmacology*, 506(3):249–255, January 2005. ISSN 0014-2999. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.11.011. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627435>. PMID: 15627435.

Murdock, D., Kersten, M., Kaliebe, J., und Larrain, G. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible pill in the pocket” approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 9(5):260–267, 2009. ISSN 0972-6292. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763194>. PMID: 19763194.

# Danksagung

Mein erster Dank gilt meinen Betreuern Herrn Dr. Peter Milberg von der Uniklinik Münster (UKM) sowie Herrn Prof. Dr. Wolf-Michael Weber von der Universität Münster. Sie waren mir immer in allen Fragen behilflich und haben mich durch kompetente Hinweise in die richtige Richtung gewiesen. Weiterhin bedanke ich mich für die Möglichkeit diese interessante Arbeit machen zu dürfen.

Mein nächster Dank gilt Dr. Gerrit Frommeyer, der mir immer mit gutem Rat bei allen Problemen zur Seite stand.

Mein größter und herzlichster Dank geht an meinen Partner, Patrick Schwientek, der immer geduldig und selbstlos in schwierigen Zeiten für mich da ist. Ohne Ihn wäre mein Leben viel schwieriger.

Mein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mich immer und überall unterstützt haben. Sie haben mich immer gefördert ohne selbst etwas einzufordern.











## Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster . 48128 Münster

Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik  
- Innere Medizin C -  
Herrn Dr. Wilhelm Haverkamp  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Dienstgebäude  
Alter Steinweg 22-24  
Telefon: (0251) 411-0  
Durchwahl: 2110  
Zimmer: G 106  
Frau Möllers  
Aktenzeichen  
23.0835.2.0 (43/96)

48149 Münster

16. August 1996

Betr.: Anzeige von Versuchsvorhaben gemäß § 8a  
Abs. 1 und 2 Tierschutzgesetz (TierSchG);

hier: **Mechanismen ventrikulärer Arrhythmien**

Bezug: Ihre Anzeige vom 01.08.1996

Sehr geehrter Herr Dr. Haverkamp,

von Ihrer o.a. Anzeige habe ich Kenntnis genommen. Einer  
Genehmigung für das Versuchsvorhaben bedarf es nicht.

Ich weise jedoch darauf hin, daß Sie gemäß § 8b Abs. 5 TierSchG  
den für Sie zuständigen Tierschutzbeauftragten zu unterrichten  
haben.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

(Möllers)

# Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht. Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Schokoufeh Ghezelbash