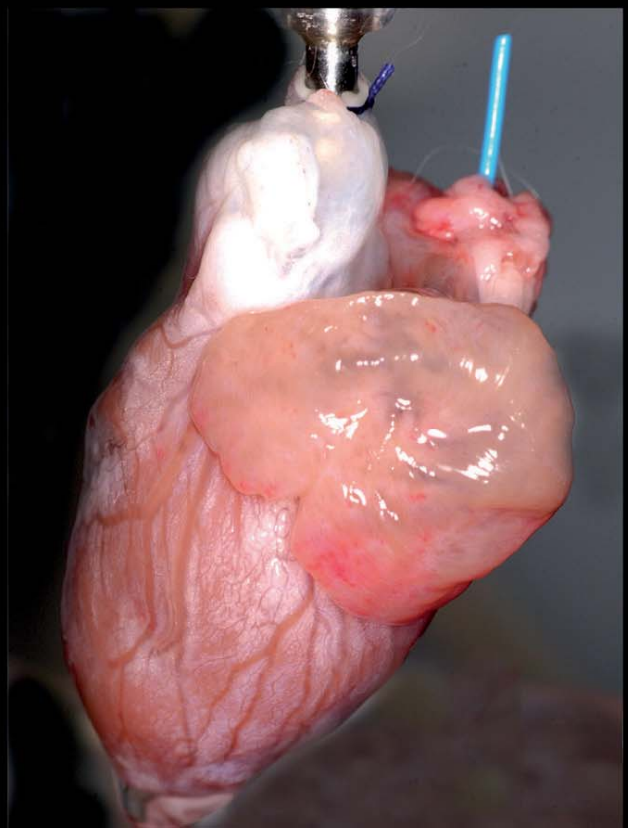
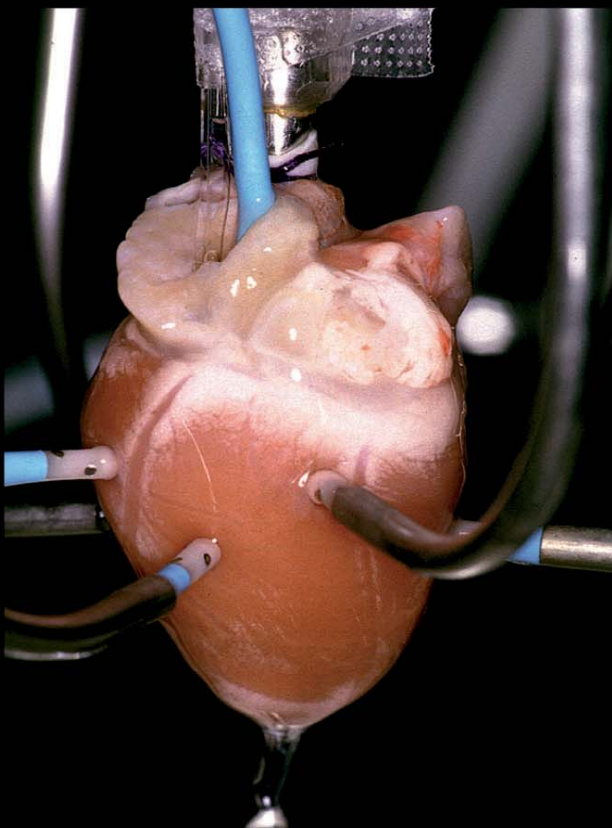


WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER

# Experimentelle Untersuchungen zur Proarrhythmie in einem Modell der schrittmarkerinduzierten chronischen Herzinsuffizienz

Julia Wellerdiek



Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C - Kardiologie und Angiologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günter Breithardt -

Experimentelle Untersuchungen zur Proarrhythmie in einem Modell  
der schrittmacherinduzierten chronischen Herzinsuffizienz.

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Julia Wellerdiek, geb Biertz  
aus Siegen  
2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Eckardt  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Meißner

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2010



**Julia Wellerdiek**

**Experimentelle Untersuchungen zur Proarrhythmie in einem  
Modell der schrittmacherinduzierten chronischen Herzinsuffizienz**





WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER

Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster

# Reihe V

Band 1

**Julia Wellerdiek**

**Experimentelle Untersuchungen zur  
Proarrhythmie in einem Modell der  
schrittmacherinduzierten chronischen  
Herzinsuffizienz**





## **Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster**

herausgegeben von der Universitäts- und Landesbibliothek Münster

<http://www.ulb.uni-muenster.de>

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Buch steht gleichzeitig in einer elektronischen Version über den Publikations- und Archivierungsserver der WWU Münster zur Verfügung.

<http://www.ulb.uni-muenster.de/wissenschaftliche-schriften>

Julia Wellerdiek

„Experimentelle Untersuchungen zur Proarrhythmie in einem Modell der schrittmacherinduzierten chronischen Herzinsuffizienz“

Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster, Reihe V, Band 1

© 2010 der vorliegenden Ausgabe:

Die Reihe „Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster“ erscheint im Verlagshaus Monsenstein und Vannerdat OHG Münster

[www.mv-wissenschaft.com](http://www.mv-wissenschaft.com)

ISBN 978-3-8405-0021-3 (Druckausgabe)

URN urn:nbn:de:hbz:6-86449437652 (elektronische Version)

© 2010 Julia Wellerdiek

Alle Rechte vorbehalten

Satz: Julia Wellerdiek

Umschlag: MV-Verlag

Titelbild: Universitätsklinikum Münster (UKM)

Druck und Bindung: MV-Verlag

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C - Kardiologie und Angiologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt-  
Referent: Prof. Dr. med L. Eckardt  
Koreferent: Prof. Dr. med. A. Meißner

## ZUSAMMENFASSUNG

Wellerdiek, geb. Biertz, Julia

Experimentelle Untersuchungen zur Proarrhythmie in einem Modell der schrittmacherinduzierten chronischen Herzinsuffizienz.

In dieser Arbeit wurden elektrophysiologische Mechanismen proarrhythmischer Medikamenteneffekte bei einer chronischen Herzinsuffizienz untersucht. Dazu wurde durch schnelle ventrikuläre Schrittmacherstimulation bei Kaninchen eine chronische Herzinsuffizienz erzeugt, um die Auswirkungen einer medikamentösen Kaliumkanalblockade auf die Repolarisation am Langendorff-perfundierten Herzen zu untersuchen. Die Messung monophasischer Aktionspotentiale ergab eine signifikante Verlängerung der Repolarisation bei insuffizienten Herzen, auch das Auftreten proarrhythmischer Medikamenteneffekte im Vergleich zu normalen Herzen war signifikant erhöht aufgrund einer Verminderung der sog. Repolarisationsreserve. Des Weiteren zeigten sich geschlechtsabhängige Unterschiede: Bei weiblichen Tieren wurde eine höhere transmurale Dispersion der Repolarisation als Korrelat der geringeren Repolarisationsreserve gemessen, wohingegen männliche Tiere eine homogene Aktionspotentialverlängerung und mehr frühe Nachdepolarisationen. Aber erst eine erhöhte transmurale Dispersion bildete das geeignete Substrat auf dessen Grundlage es durch Trigger wie frühe Nachdepolarisationen zu mehr ventrikulären Tachykardien kam. Eine reduzierte myokardiale Repolarisationsreserve muß bei der Anwendung von repolarisations-verlängernden sowie antiarrhythmischen Medikamenten in der Therapie der Herzinsuffizienz beachtet werden. Die tierexperimentelle Arbeit wurde am 11. Juli 2002 (Aktenzeichen G44/2002) genehmigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2010



## Summary

### Experimental study of proarrhythmia in a model of pacing induced chronic heart failure

Wellerdiek, Biertz, Julia

Sudden cardiac death due to ventricular tachyarrhythmia is a major concern of chronic heart failure. In this study basic electrophysiologic mechanisms were analyzed regarding their proarrhythmic effects. Rapid pacing was used to induce chronic heart failure in rabbits. In the following the electrophysiologic influence of  $I_{kr}$ -blocking drugs on the repolarization of these Langendorff perfused-hearts was investigated.

Measurement of monophasic action potentials showed a significant increase in prolongation of repolarization of the insufficient hearts. Moreover the proarrhythmic drug effects were significant increased on insufficient hearts compared to control hearts.

This effect could be explained as a result of a reduced repolarization reserve. Additionally, there could be seen gender specific differences: There was measured a higher transmural dispersion of repolarization in female hearts due to their reduced repolarization reserve. However, male hearts had a more homogenous increase of action potential duration and more early after depolarizations. But only increase of transmural dispersion represented the basis, on which triggers like early afterdepolarizations could lead to a higher development of torsade de pointes.

Reduced repolarization reserve has to be taken into account, when administering repolarization prolonging drugs as well as antiarrhythmic drugs in the therapy of chronic heart failure.



Max  
und meinen Eltern



„Complications arose, ensued, were overcome“

Cpt. Jack Sparrow,  
Pirates of the Caribbean. Dead Man's Chest.





# Inhalt

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Die chronische Herzinsuffizienz.....	1
1.2. Der plötzliche Herztod .....	3
1.3. Elektrophysiologische Grundlagen der Repolarisation.....	4
1.4. Pathophysiologie der Repolarisation .....	8
1.4.1. Mechanismus für die Entstehung früher Nachdepolarisationen und TdP.....	8
1.4.2. Zusätzliche proarrhythmische Faktoren .....	10
1.5. Verapamil.....	14
1.6. Zielsetzung.....	15
<b>2. Methodik .....</b>	<b>16</b>
2.1. Operationsvorbereitungen .....	16
2.1.1. Rasur der Tiere .....	16
2.1.2. Narkose .....	16
2.1.3. Lagerung .....	16
2.1.4. Überwachung vitaler Parameter.....	17
2.2. Operation .....	17
2.2.1. Darstellung des Operationssitus .....	17
2.2.2. Vena sectio.....	18
2.2.3. Einführung der Schrittmachersonde.....	20
2.2.4. Wundverschluß .....	20
2.2.5. postoperative Versorgung .....	21
2.3. Stimulation .....	21
2.3.1. Anschließen des externen Schrittmachers.....	21
2.3.2. Intensivierung der Stimulation.....	21
2.4. Echokardiographie .....	23
2.5. Das insuffiziente Kaninchenherz .....	25
2.5.1. Ende der Schrittmacherstimulation .....	25
2.5.2. Präparation der isolierten Kaninchenherzen .....	25
2.6. Versuchsaufbau .....	28

2.6.1. Wärmebad und Perfusionslösung .....	29
2.6.2. EKG-Ableitung .....	30
2.6.3. Ableitungen der Monophasischen Aktionspotentiale (MAP) .....	31
2.6.4. Stimulation .....	33
2.7. Versuchsdurchführung .....	34
2.8. Histopathologie.....	35
2.9. Auswertung .....	35
2.9.1. Ermittlung der QT-Zeiten und MAP-Werte .....	35
2.9.2. Auswertung der Rhythmusstörungen .....	37
2.10. Statistik.....	37
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1. Anatomische und histologische Beurteilung .....	38
3.2. Erzeugung einer signifikanten Herzinsuffizienz .....	41
3.3. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die myokardiale Repolarisation .....	42
3.4. Der Einfluß der Herzinsuffizienz auf die QT-Zeit.....	47
3.5. Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Dispersion der Repolarisation .....	48
3.6. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Entstehung von frühen Nachdepolarisationen .....	55
3.7. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Entstehung von Torsade de Pointes.....	57
3.8. Vergleich zwischen Weibchen und Männchen.....	60
3.8.1. Die Erzeugung einer chronischen Herzinsuffizienz bei Männchen.....	60
3.8.2. Der Einfluß der Herzinsuffizienz auf die QT-Zeit bei Männchen .....	64
3.8.3. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Dispersion der Repolarisation bei Männchen.....	65
3.8.4. Einfluß der Herzinsuffizienz auf Frühe Nachdepolarisationen.....	69

3.8.5. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Entstehung von Torsade de Pointes .....	70
3.9. Der Einfluß von Verapamil auf frühe Nachdepolarisationen und Torsade de Pointes bei Männchen und Weibchen.....	72
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>77</b>
4.1. Der plötzliche Herztod als gemeinsames Ereignis verschiedener Patientenkollektive: Herzinsuffizienz und Long-QT-Syndrom.....	78
4.2. Die myokardiale Repolarisationsreserve .....	81
4.3. Transmurale Dispersion.....	83
4.4. Der Einfluß des weiblichen Geschlechts auf die Repolarisation .....	84
4.5. Der Einfluß von Verapamil.....	86
4.6. Grenzen der Methodik .....	87
4.7. Ein Ausblick .....	88
<b>5. Veröffentlichungen der Arbeit.....</b>	<b>90</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>91</b>
<b>7. Literatur .....</b>	<b>92</b>



# 1. Einleitung

## 1.1. Die chronische Herzinsuffizienz

Es existieren zahlreiche Definitionen zu chronischer Herzinsuffizienz<sup>1,2,3</sup>, in denen jedoch jeweils nur einige spezifische Aspekte hervorgehoben werden. Eine simple objektive und umfassende Definition ist derzeit nicht möglich<sup>4</sup>. Es gibt keinen Parameter, der allein eine Aussage über den Zustand der Herzfunktion macht. Pathophysiologisch betrachtet ist bei der Herzinsuffizienz das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe ausreichend mit Blut und damit ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Klinisch muß man die Herzinsuffizienz als ein Syndrom sehen, das bei kardialer Ursache zu Symptomen wie Müdigkeit, Wasserretention, Angina pectoris und Dyspnoe führt<sup>5</sup>. Zur allgemeinen Einschätzung der Situation des Patienten und des Stadiums seiner Herzinsuffizienz dient die NYHA (New York Heart Association) - Klassifikation<sup>6</sup>.

- I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen. Luftnot oder Angina pectoris.
- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris,
- IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Die Herzinsuffizienz stellt eine sehr häufige internistische Erkrankung dar mit europaweit schätzungsweise mehr als 10 Millionen Erkrankten<sup>7</sup>. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz zudem rasch an<sup>8</sup>. Mit steigendem Durchschnittsalter der Bevölkerung ist die Herzinsuffizienz außerdem eine Erkrankung, die weiter an Bedeutung zunehmen wird. Die Prognose der Herzinsuffizienz ist generell schlecht, insbesondere wenn das zugrundeliegende Problem nicht identifiziert wird. Die Hälfte der Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden, verstirbt innerhalb von 4 Jahren, Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV haben sogar nur eine durchschnittliche Lebenserwartung von weniger als einem Jahr<sup>9</sup>. Die schlechte Langzeit-Prognose ist in vielen Studien belegt<sup>10,11,12</sup>. Im Gegensatz zu den Mechanismen der Pathogenese von Herzrhythmusstörungen bei bestehender koronarer Herzkrankheit mit durchgemachtem Herzinfarkt sind die pathophysiologischen Grundlagen der Entstehung von Arrhythmien bei chronischer Herzinsuffizienz ohne akut ischämischen Hintergrund heute weitaus weniger bekannt. Während bei zugrunde liegender Koronarer Herzkrankheit (KHK) Rhythmusstörungen wie Reentry-Tachykardien eine wesentliche Rolle spielen, sind die arrhythmogenen Mechanismen bei nicht-ischämischer Herzinsuffizienz komplexer. Sowohl getriggert Aktivität als auch abnormen Automatiemechanismen kommt eine besondere Bedeutung zu<sup>13</sup>. Zur genaueren Untersuchung dieses Problems sind in den letzten Jahren verschiedene experimentelle Tiermodelle der Herzinsuffizienz entwickelt worden, die in unterschiedlichem Ausmaß die pathophysiologischen Mechanismen der chronischen Herzinsuffizienz beim Menschen widerspiegeln. Untersuchungen der ventrikulären Funktion und der elektrophysiologischen Veränderungen an kleinen Tieren wie z.B. Mäusen oder Ratten sind allerdings nur eingeschränkt möglich, da diese Spezies bereits im gesunden Zustand wesentliche Unterschiede zum menschlichen Myokard aufweisen, z. B. in der Verteilung der Ionenkanäle. Große Tierarten, z.B. Hunde<sup>14,15</sup> oder Schweine<sup>16,17</sup> weisen andere Nachteile auf, wenn es darum geht, elektrophysiologische Untersuchungen am ganzen Herzen durchzuführen. Allein durch die anatomische Größe des Herzens in Kombination mit der tech-

nischen Durchführbarkeit, gestaltet es sich bei diesen Tiermodellen schwierig, die Myokardperfusion adäquat aufrecht zu erhalten. Als gute Alternative bietet sich das Kaninchen an. Die Daten zur Repolarisation lassen sich besser auf den Menschen übertragen als die von kleineren Tieren, und es stellt im Vergleich zu den großen Tieren ein weitaus praktikableres Modell dar.

## **1.2. Der plötzliche Herztod**

Die Definition des plötzlichen Herztodes ist umstritten, denn nur selten gelingt die Verifizierung eines solchen Ereignisses mittels EKG, und ohne eine solche Aufzeichnung bleibt der zugrunde liegende arrhythmische Vorgang unklar. 2001 wurde von Zheng eine Studie veröffentlicht, basierend auf der Auswertung der Totenscheine aller verstorbenen US-Bürger aus dem Jahr 1998, in der er 719.456 kardial bedingte Todesfälle zählte<sup>18</sup>. Den plötzlichen Herztod definierte er als Todesfälle, die außerhalb Krankenhäusern, in der Notaufnahme und bei Ankunft im Krankenhaus bei zugrundeliegender Herzerkrankung auftraten. Demnach lag in 456.076 Fällen der aus kardialer Ursache Verstorbenen (63 %) ein plötzlicher Herztod vor. Weiterhin konnte eine jährliche Zunahme der an plötzlichem Herztod Verstorbenen nachgewiesen werden, die Inzidenz stieg in dem Zeitraum von 1989 bis 1998 um 12 %. In Deutschland ist ungefähr die Hälfte aller Todesfälle auf Herzkreislauf-Erkrankungen zurückzuführen. Den größten Anteil hieran stellen Herzinfarkt und plötzlicher Herztod. So verstarben 1999 in Deutschland über 70.000 Menschen an einem Herzinfarkt und etwa 118.000 am plötzlichen Herztod<sup>19</sup>. In der Framingham Studie wurde der plötzliche Herztod ebenfalls untersucht. Hier konnte folgender Zusammenhang hergestellt werden: die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit Herzinsuffizienz am plötzlichen Herztod zu versterben war 10 mal höher als in der altersentsprechenden Vergleichsgruppe<sup>20</sup>.

Die Analyse von Studien hat gezeigt, daß proportional mehr Menschen in den niedriger eingestuften NYHA Klassen II und III am



plötzlichen Herztod durch Arrhythmie als vergleichsweise an Pumpversagen in der NYHA-Klasse IV sterben<sup>21</sup>. Ventrikuläre Arrhythmien sind der häufigste alleinige kardiale Grund bei herzinsuffizienten Patienten, am plötzlichen Herztod zu versterben.<sup>22</sup> Nur wenige Parameter lassen sich statistisch erheben, und kaum einer hat sich als sicherer und stets verlässlicher Prädiktoren erwiesen, das Risiko eines solchen Ereignisses vorauszusagen. Als eine der zuverlässigsten Methoden gilt sicherlich die Echokardiographie, obwohl selbst aus den mit dieser Methode erhobenen Daten nur ein beschreibende Einstufung in die einzelnen NYHA-Klassen vorgenommen werden kann, nicht jedoch eine Aussage über Proarrhythmie getroffen werden kann und damit eine exakte Prognose auch hiermit nicht möglich ist.<sup>23,24</sup> Bei der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) werden einzelne Extrasystolen bei bis zu 95 % der Patienten, nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien bei 30-40 % und der plötzliche Herztod bei 10 % der Patienten beobachtet<sup>25</sup>. Allerdings kann man keine Korrelation zwischen dem Auftreten ventrikuläre Tachykardien und einem plötzlichen Herztod erstellen. Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion führt die ventrikuläre Tachykardie unabhängig von der Herzfrequenz schnell zu einer Synkope, weil es wesentlich schneller zu einer hämodynamisch relevanten Abnahme des Herzzeitvolumens kommt. Das Auftreten von Synkopen bei Herzinsuffizienten wiederum gilt als guter Indikator für die Risikoeinschätzung für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes<sup>26,27</sup>. Synkopen treten bei etwa 16% der herzinsuffizienten Patienten auf, das Risiko eines plötzlichen Herztodes innerhalb eines Jahres nach Synkope beträgt unabhängig vom NYHA-Stadium etwa 45 %<sup>28</sup>.

### **1.3. Elektrophysiologische Grundlagen der Repolarisation**

An der Herzmuskelzelle lassen sich mehrere Ionenkanäle unterscheiden, die zu unterschiedlichen Zeiten des Aktionspotentials aktiv sind. Sie alle sind Proteine, die in die Diphospholipidschicht der

Zellwand integriert sind<sup>29,30</sup>. Hodgkin und Huxley<sup>31</sup> waren die Ersten die 1952 durch ihre Experimente am Tintenfisch-Riesenaxon die Rolle von Natrium- und Kaliumkanälen beim Ruhemembranpotential und der Depolarisation definierten. Das Ruhemembranpotential der Herzmuskelzelle des Arbeitsmyokards beträgt in der Diastole – 85 mV. Die myokardiale Erregung beginnt mit einem Reiz, der normalerweise vom Sinusknoten ausgeht und der das Membranpotential der Myozyten auf -65 mV anhebt, dem so genannten Schwellenpotential. Auf diesen Reiz hin wird ein vollständiges monophasisches Aktionspotential ausgeführt.

Das Besondere des myokardialen Aktionspotentials des Menschen ist die lange Dauer von ca. 300 ms im Vergleich zum kurzen Aktionspotential an peripheren neuronalen Zellen ohne eine Plateauphase. Ionenkanäle werden häufig an isolierten Zellen untersucht. Schwieriger gestaltet es sich, einen Ionenkanal in einem bestehenden physiologischen Organ, im Idealfall einen ganzen Organismus zu untersuchen. Bei transgenen Mäusen wäre die Möglichkeit geboten, allerdings hat die Maus ein kardiales Aktionspotential ohne Plateauphase<sup>32</sup>, weshalb in dieser Arbeit isolierte Kaninchenherzen untersucht wurden, deren Aktionspotentiale denen menschlicher Herzmuskelzellen ähnlicher sind<sup>33</sup>.

Das Aktionspotential lässt sich in verschiedene Phasen einteilen:

0. schnelle Depolarisation (Natrium-Einstrom)
1. Plateauphase (Kalium-Ausstrom)
2. Plateauphase (Calcium-Einstrom)
3. Terminale Repolarisation (Kalium-Ausstrom)
4. Ruhzustand des Membranpotentials

Die Form und die Dauer des Aktionspotentials hängen von der Balance zwischen Einwärts- und Auswärtsströmen der Ionen ab<sup>34</sup>. Abbildung 1 zeigt, wie es zunächst zu einem massiven Einstrom von  $\text{Na}^+$ -Ionen kommt, der zu einer überschießenden Depolarisation führt<sup>35</sup>. Dieser wird gefolgt von einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Ioneneinstrom, der für die Plateauphase typisch ist<sup>36,37</sup>. Die Repolarisationsphase ist gekennzeichnet durch die Aktivierung verschiedener Kaliumkanäle

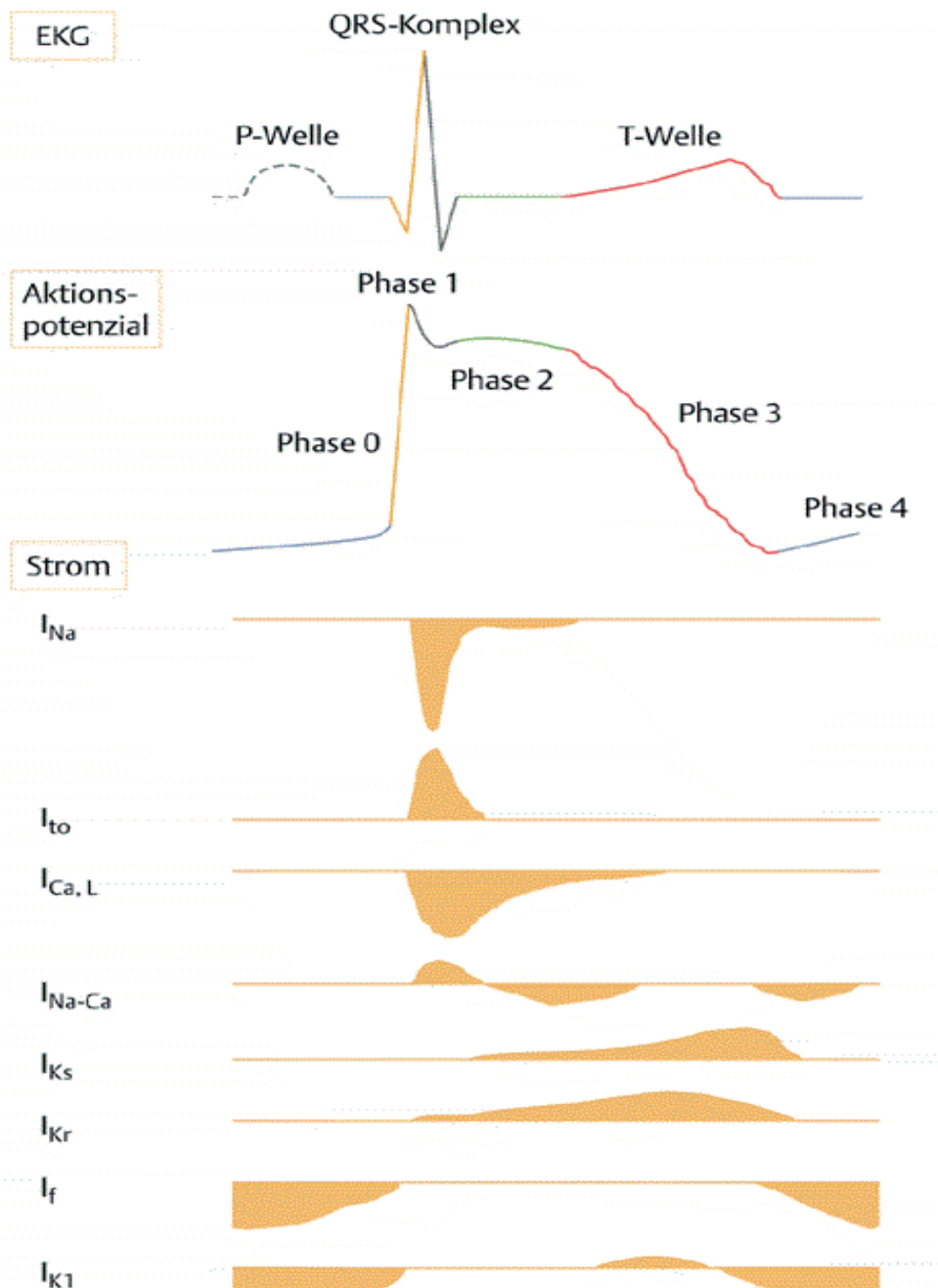


Abb. 1: Darstellung der Ionenströme im Zeitverlauf eines Aktionspotentials, Depolarisation (Abstrich) und Repolarisation (Aufstrich), (modifiziert nach<sup>38</sup>)

zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Bei größeren Säugetieren sind insgesamt 18 verschiedene Kaliumströme beschrieben<sup>39</sup>, der wichtigste ist der verzögerte Gleichrichtstrom mit seinen beiden Komponenten  $I_{Ks}$  und  $I_{Kr}$ . Der einwärtsgerichtete Kaliumgleichrichtstrom  $I_{K1}$  bestimmt die Höhe des Membranruhepotentials<sup>40</sup>, er ist während des Aktionspotentials inaktiviert und wird erst wieder zum Ende der Repolarisationsphase aktiv. Der transiente auswärtsgerich-

tete Strom  $I_{to}$  hat einen schnellen ( $I_{to1}$ ) und einen langsamen ( $I_{to2}$ ) Anteil. Diese sind in der frühen Phase der Repolarisation von Bedeutung<sup>41</sup>. Der bereits erwähnte verzögerte Gleichrichtstrom  $I_K$  besteht ebenfalls aus einer schnellen ( $I_{Kr}$ ) und langsamen ( $I_{Ks}$ ). Komponente<sup>42,43</sup>. Das Gen, das die schnelle Komponente kodiert, wird heute KCNH2 genannt und hieß früher HERG (human ether-a-go-go-related gene)<sup>44</sup>. Die Leitfähigkeit des verzögerten Gleichrichtstroms nimmt zu Beginn des Aktionspotentials ab, und steigt bei zunehmender Repolarisation wieder an. Dadurch ist dieser Kanal hauptsächlich an der späten Repolarisation zwischen Phase 2 und 3 beteiligt. Beide Untereinheiten, die schnelle und die langsame, weisen im Myokard eine unterschiedliche regionale Verteilung<sup>45</sup> auf, aber auch eine unterschiedliche Verteilung bei verschiedenen Spezies. Das Kaninchenherz ist ein sehr gutes Modell für experimentelle Untersuchungen zu repolarisationsverlängernden Medikamenten, da es gut auf  $I_{Kr}$  Blockade reagiert. Dies liegt daran, dass beim Kaninchen  $I_{Kr}$  stärker als beim menschlichen Herzen exprimiert wird und die Repolarisation mehr von  $I_{Kr}$  abhängt, was zu einer besonderen Sensitivität für eine Blockade von  $I_{Kr}$  führt<sup>46</sup>. Zu Beginn der Repolarisationsphase befindet sich die Herzmuskelzelle noch in einer absoluten Refraktärzeit, d.h. bei erneutem Eintreffen eines Reizes löst dieser kein Aktionspotential aus. Es schließt sich die Phase der relativen Refraktärzeit an. In dieser Phase können Aktionspotentiale ausgelöst werden, allerdings ist eine höhere Reizstärke notwendig und die Amplitude des ausgelösten Aktionspotentials ist vermindert. Der Herzmuskel ist allerdings erst dann wieder neu zu erregen, wenn die Kontraktion bereits vollständig abgeschlossen ist. Dieser Mechanismus schützt den Herzmuskel im Vergleich zum Skelettmuskel vor tetanischer Kontraktion<sup>47</sup>.

## 1.4. Pathophysiologie der Repolarisation

### 1.4.1. Mechanismus für die Entstehung früher Nachdepolarisationen und TdP

Die Ionenkanäle, durch die Ionen bei der Depolarisation strömen sind relativ gleichmäßig im Myokard verteilt<sup>48</sup>. Dagegen sind die an der Repolarisation beteiligten Kanäle regional unterschiedlich im Myokard verteilt, was zu erheblichen Differenzen bei der Erregungsrückbildung führen kann. Es gibt eigene charakteristische Repolarisationsprofile von epikardialen, endokardialen und mid-myokardialen Zellen (M-Zellen)<sup>49</sup>. Die Repolarisationszeit von M-Zellen verlängert sich bei Bradykardie oder unter Therapie mit repolarisationsverlängernden Medikamenten weitaus mehr, als die Repolarisationszeit von epi- oder endokardiale Zellen<sup>50</sup>. Die Ionenkanäle  $I_{ks}$  und  $I_{kr}$  sind in M-Zellen mehr vorhanden als in anderen Myozyten<sup>51</sup>, und eine Blockade dieser Kanäle wirkt sich somit hier besonders deutlich aus. Im Zusammenspiel aller Myozyten sind deren einzelne Repolarisationszeiten nicht genau auf einen gemeinsamen Punkt terminiert. Man spricht von einer gewissen natürlichen Dispersion der Repolarisation. Kommt es durch verschiedene Einflüsse in der Repolarisationsphase zu weiteren Abweichungen in der Repolarisationszeit einzelner Myozyten, nimmt die Dispersion in dieser Region zu. Diese unterschiedlichen Repolarisationszeiten lassen sich entlang der äußeren Oberfläche der Herzmuskelwand (epikardial) messen, aber auch von außen nach innen durch die Herzwand hindurch (transmural).

Eine Erhöhung der transmuralen Dispersion durch zusätzliche Faktoren begünstigt das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, die auf Reentry-Mechanismen beruhen<sup>52</sup>. Die Möglichkeit zum Auftreten von kreisenden Erregungen ist dann gegeben, wenn in einem anatomisch definierten Erregungskreis die Erregungsausbreitung in eine Richtung blockiert, in der anderen Richtung dagegen möglich ist, es kommt zu einem sogenannten unidirektionaler Block. Die Erregungswelle tritt in den Kreis ein und durchläuft ihn nur in einer Richtung. Trifft sie nach Durchlaufen des Kreises erneut auf erreg-

bare Zellen, so entsteht eine kreisende Bewegung, die sich auf das übrige Myokard ausbreiten kann<sup>53</sup>.

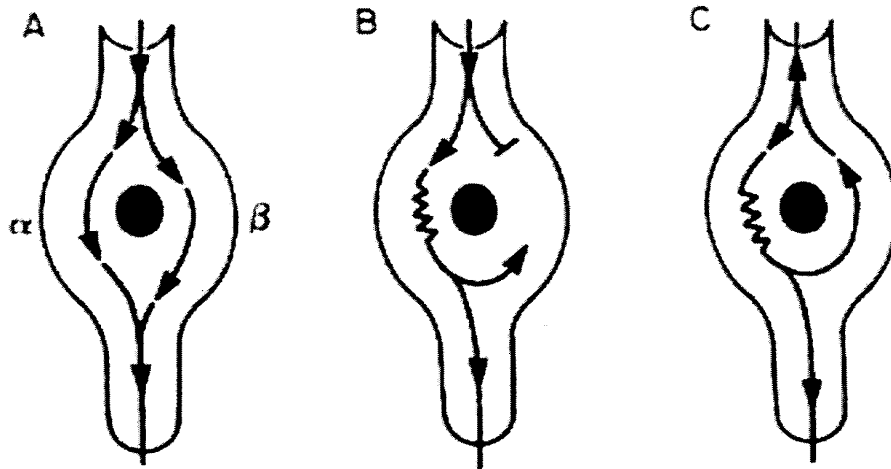


Abb. 2: Entstehung eines Re-entry-Mechanismus<sup>54</sup>.

Um einer solchen Reentry-Tachykardie vorzubeugen gibt es verschieden Möglichkeiten. Generell wird eine Verlängerung und Homogenisierung der Aktionspotentialdauer und damit der gesamten Repolarisation als antiarrhythmisch bewertet. Eine Verlängerung des Aktionspotentials ist auch das Wirkprinzip der sogenannten Klasse-III-Antiarrhythmika<sup>55</sup>. Bei Substanzen dieser Klasse konnte sowohl eine Verlängerung als auch eine Homogenisierung der Repolarisation festgestellt und dadurch das Auftreten von Reentry-Tachykardien vermindert werden.

Unter bestimmten Umständen kann eine Verlängerung der Repolarisation jedoch auch proarrhythmisch wirken. Proarrhythmische Effekte wurden von primär antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten sowie nicht antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten beschrieben, die  $I_{Kr}$  blockieren<sup>56,57</sup>. Die Verminderung des Gesamtauswärtsstroms von Kalium-Ionen führt zu einer Verlängerung des Aktionspotentials. Das kann eine Hemmung von  $I_{Kr}$  oder  $I_{Ks}$  betreffen, wobei eine Steigerung der Einwärtsströme von Natrium ( $I_{Na}$ ) bzw. Calcium ( $I_{Ca}$ ) begünstigend wirkt<sup>58</sup>. In dieser labilen Phase stellt eine erhöhte Dispersion der Repolarisation mit heterogenen Refraktärzeiten das geeignete Substrat dar, um durch einen geeigneten Trigger wie frühe Nachdepolarisationen Torsade de Pointes

auslösen<sup>59</sup>. Die Bezeichnung Torsade de Pointes wurde zuerst 1966 von Dessertenne<sup>60</sup> eingeführt, um eine ungewöhnliche Form der ventrikulären Tachyarrhythmie zu beschreiben. Es handelt sich dabei um eine polymorphe ventrikuläre Tachykardien mit einer Frequenz von typischerweise mehr als 200 Schlägen/min und mit charakteristischer Spitzenumkehr der QRS-Komplexe im Oberflächen-EKG. Eine Torsade de Pointes ist in der Regel selbstlimitierend, ein Übergang in Kammerflimmern ist jedoch möglich.

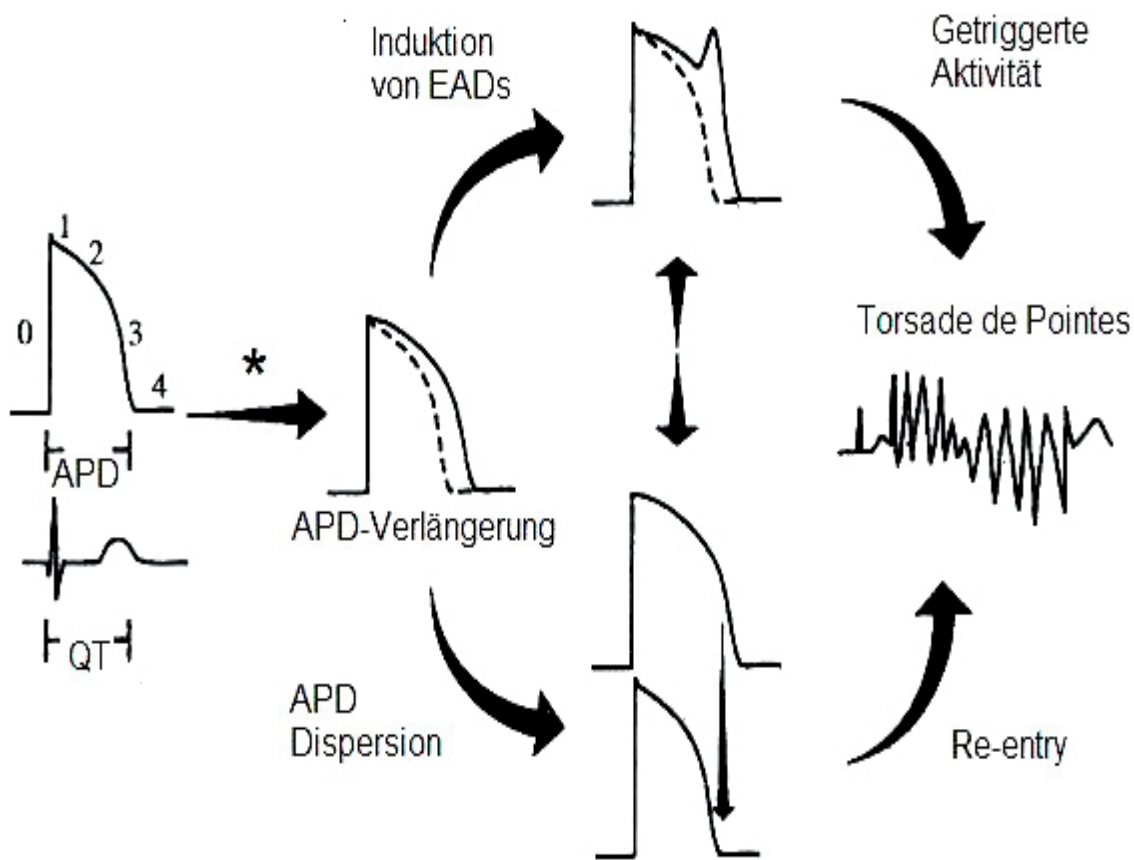


Abb. 3: Substrat (APD-Dispersion) und Trigger (EAD), die Torsade de Pointes auslösen können.<sup>61</sup>

### 1.4.2. Zusätzliche proarrhythmische Faktoren

Obwohl die Einnahme von bestimmten Medikamenten nur selten als Nebenwirkung zu einer QT-Zeit-Verlängerung im Oberflächen-EKG führen kann und in seltenen Fällen zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen wie Torsade de Pointes, gibt es doch zahlreiche Berichte bei denen diese Form der ventrikulären Tachykardie

schließlich zum plötzlichen Herztod geführt hat<sup>62</sup>. Patienten, die mit QT-Zeit-verlängernden Substanzen behandelt werden, haben schätzungsweise eine Inzidenz von 1-8%, Torsade de Pointes zu erleiden<sup>63</sup>. Medikamenteninduzierte Torsade de Pointes durch QT-Zeit-Verlängerung bleiben also insbesondere dann ein Problem, wenn weitere Risikofaktoren hinzukommen. Bei der Entstehung von Torsade de Pointes spielen eine ganze Reihe anderer Faktoren eine Rolle. Bereits 1935 wurde ein Zusammenhang zwischen *niedrigem Serum-Magnesium* und polymorphen ventrikulären Arrhythmien gesehen<sup>64</sup>, und auch heute werden Torsade de Pointes mit Magnesiuminfusionen therapiert<sup>65</sup>. Eine *niedrige extrazelluläre Kaliumkonzentration* führt zu einer zusätzlichen Blockade von  $I_{Kr}$ , und damit zu einer möglichen Verlängerung der Repolarisation<sup>66</sup>. Es wurde außerdem beobachtet, dass bei dem Gebrauch von Diuretika, im Rahmen der Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz, und einem normalen Serum-Kaliumwert Aktionspotentialverlängerungen auftraten, welche entweder auf einem *erniedrigten totalen Körper-Kalium-Wert* beruhen, oder bereits durch eine direkte Wirkung des Diuretikums beeinflusst werden<sup>67,68</sup>. Ebenso können einige Medikamente, die repolarisationsverlängernd wirken, insbesondere unter *Bradykardie*<sup>69</sup>, TdP hervorrufen, so daß auch eine AV-Blockierung oder ein hoher Vagotonus bereits Risikofaktoren sein können. Generell wird das *weibliche Geschlecht* mit vermehrtem Auftreten von Torsade de Pointes in Verbindung gebracht<sup>70</sup>. Bereits seit 1920 ist durch Untersuchungen von Bazett bekannt, dass Männer ein kürzeres  $QT_c$ -Intervall haben als Frauen<sup>71</sup>. Patienten, die ein *angeborenes Long-QT-Syndrom* (LQTS) aufweisen gehören schon genetisch bedingt zum Risikokollektiv. Genetisch verursachte Anomalien von  $K^+$ - bzw.  $Na^+$ -Ionenkanälen liegen dem angeborenen Long-QT-Syndrom zugrunde, das durch eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG gekennzeichnet ist. Das autosomal-rezessive LQTS (Jervell-Lange-Nielson-Syndrom) geht mit angeborener Innenohr-Schwerhörigkeit einher und ist im Unterschied zum autosomal-dominant vererbten LQTS (Romano-Ward-Syndrom) sehr selten<sup>72,73,74</sup>.



Die wichtigsten Subtypen, LQT<sub>1</sub>- bis LQT<sub>3</sub> der bekannten 10 LQT-Formen, sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die genetischen Defekte führen zu einer Abnahme von K<sup>+</sup>-Auswärtsströmen oder zu einer Steigerung des Na<sup>+</sup>-Einwärtsstroms infolge einer verminderten Na<sup>+</sup>-Kanal-Inaktivierung. Die Folge dieser Störung ist eine Verlängerung des Aktionspotentials, die sich im Oberflächen-EKG auch als Verlängerung der QT-Zeit äußert. Für die LQT-Syndrome wurden Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung des Gendefekts, die sich durch die Länge der QT-Zeit äußerten, zwischen Männern und Frauen gefunden. Frauen hatten ab einem Alter von 16 Jahren eine verlängerte QT<sub>c</sub>-Zeit, unter 16 Jahren gab es noch keinen Unterschied zum männlichen Geschlecht<sup>75,76</sup>.

Tabelle 1: Angeborenes Long-QT-Syndrom<sup>77,78</sup>

Typ	Gen	Protein	Ion-Defekt
LQT-1	KCNQ1	KvLQT1	I <sub>ks</sub> ↓
LQT-2	KCNH2	hERG	I <sub>kr</sub> ↓
LQT-3	SCN5A	hH1	I <sub>Na</sub> -Inaktivierung↓

Von einem *erworbenen Long-QT-Syndrom* spricht man, wenn es bei Patienten im Rahmen einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie oder einer primär nicht rhythmuskorrigierenden Therapie, z.B. einer antibiotischen Behandlung mit Erythromycin zu einer Verlängerung der QT-Zeit kommt. Das QT-Intervall der betroffenen Personen ist vor Therapiebeginn normal lang, erst nach Gabe eines repolarisationszeitverlängernden Medikaments kommt es zu einer Verlängerung der QT-Zeit<sup>79</sup>. Es hat eine größere klinische Bedeutung als das angeborene Lange-QT-Syndrom, weil es eine hohe Anzahl an kardial sowie primär nicht-kardial wirksamen Medikamenten gibt, bei denen es unter der Therapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit kommt. Unter der Einnahme repolarisationsverlängernder Medikamente wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III kann es als seltene unerwünschte Wirkung zum Auftreten von Torsade de Pointes kommen<sup>80</sup>. Aber auch eine ständig zunehmende

de Zahl von primär nicht-kardial wirksamen Medikamente wie Makrolidantibiotika (Erythromycin), Antihistaminika (Terfenadin<sup>81</sup>), Neuroleptika (Droperidol – bereits ausser Handel, Haloperidol<sup>82</sup>), Antimalariamittel (Chinin), Motilitätssteigerer (Cisaprid<sup>83</sup> - bereits ausser Handel) führen zu einer Verlängerung der QT-Zeit. Ebenso gibt es Medikamente, die über eine metabolische Interaktion zu einer QT-Zeit-verlängerung führen: Erythromycin bzw. Ketokonazol hemmen Cytochrom P450 Isoenzyme und damit die Metabolisierung u.a. von Terfenadin oder Chinidin<sup>84</sup>. Ab welcher Höhe des QTc-Wertes das Risiko einer ventrikulären Tachyarrhythmie und damit die Gefahr von Torsade de Pointes gegeben ist, ist umstritten, allerdings wird gemeinhin ein Wert ab 0,44 s bis 0,48 s als die untere Grenze angesehen, ab der erhöhte Vorsicht geboten ist<sup>85</sup>.

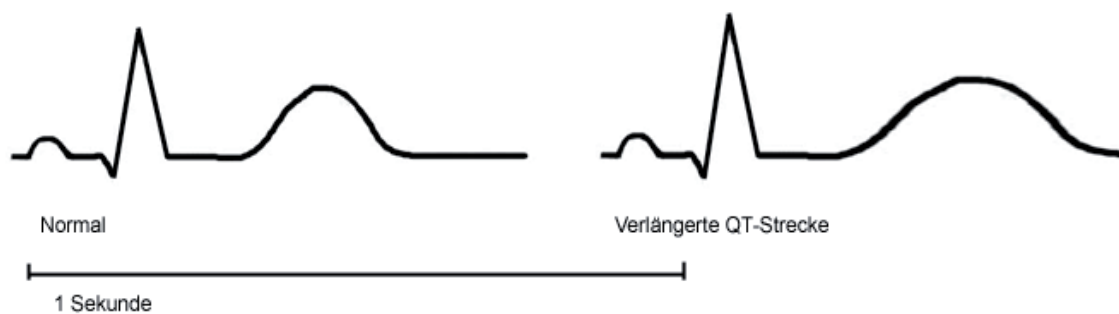


Abb. 4: Normales EKG und EKG mit verlängerter QT-Zeit.

Zahlreiche Ionenströme, die einer Aktionspotentialverlängerung bei einer *Herzinsuffizienz* zugrunde liegen, sind untersucht und beschrieben worden<sup>86</sup>. Es wird angenommen, dass eine Herunterregulierung der K<sup>+</sup>-Kanäle für die verlängerte Repolarisation verantwortlich ist<sup>87</sup>. Die normale kardiale Repolarisation hängt vom genauen Zusammenspiel der verschiedenen Ionenkanäle ab, die eine gewissen Reserve oder Redundanz zur Verfügung stellen, um vor exzessiver QT-Zeit-Verlängerung zu schützen. Eine Herzinsuffizienz kann zu einer weiteren Reduktion dieser Reserve<sup>105</sup> führen. Bei Zunahme der Insuffizienz oder Addition von anderen Faktoren wie Medikamentenwirkung kann es zur Dekompensation des ausgelasteten Systems kommen. Der Zusammenhang zwischen einer

chronischen Herzinsuffizienz, der damit verbundenen Verlängerung der Repolarisation und dem Auftreten von Arrhythmien vom Torsade de Pointes-Typ wurde in dieser Arbeit genauer untersucht.

## 1.5. Verapamil

Das Phenylalkylamin Verapamilhydrochlorid ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Calciumantagonisten. Die transmembranalen Abschnitte des betreffenden spannungsabhängigen Calciumkanals gruppieren sich in vier gleichartige Domänen. Die Domänen sind in Form eines Ringes angeordnet, in dessen Zentrum sich der Ionenkanal befindet. Im Ruhezustand der Zelle ist dieser verschlossen. Eine Änderung des Membranpotentials löst eine solche Konformationsänderung des Proteins aus, dass sich der Kanal öffnet und Calcium-Ionen einströmen. Als Calciumantagonisten bezeichnet man Substanzen, die den Durchtritt von Calcium durch die Calciumkanäle in der Zellmembran verhindern, man bezeichnet sie auch als Calciumkanalblocker. Man unterscheidet die spannungsabhängigen Calciumkanäle von den rezeptorabhängigen Calciumkanälen<sup>88</sup>. Die spannungsabhängigen Kanäle lassen sich weiter in vier Untergruppen unterscheiden. Verapamil wirkt am sogenannten L-Typ-Calcium-Kanal<sup>89</sup>.

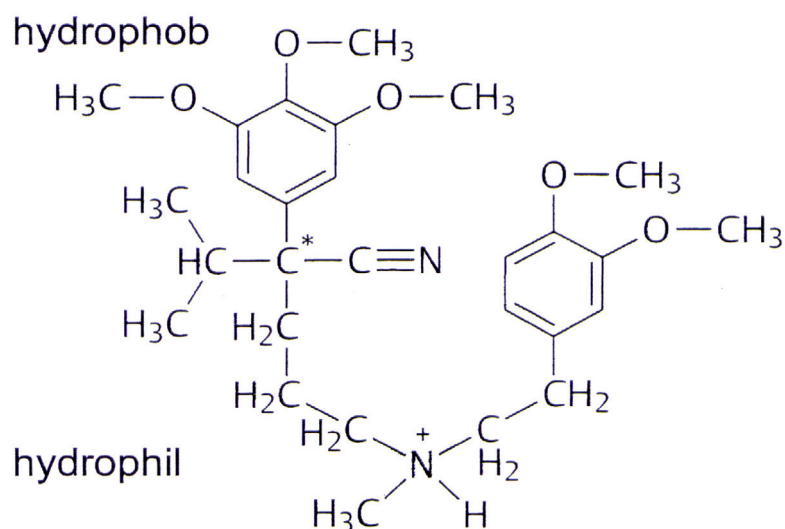


Abb. 5: Strukturformel von Verapamil.

Verapamil ist eine amphiphile Substanz, deren positiv geladener Stickstoff für die Bindung an das Kanalprotein wichtig ist. Die Bindung an das Kanalprotein verhindert dessen spannungsabhängige Änderung und damit den Durchtritt von Calcium-Ionen. Damit führt Verapamil zu einer Hemmung der Kontraktionskraft der Herzmuskelzelle (negativ inotrop) sowie zu einer Leitungsverzögerung im AV-Knoten<sup>90</sup>. Durch den negativ inotropen Effekt ist der Einsatz von Verapamil bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion Funktion nur bedingt möglich.

## **1.6. Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit war es, ein Modell zu entwickeln, dass eine chronische Herzinsuffizienz nicht-ischämischen Ursprungs erzeugt, um die beim insuffizienten Herzen bestehende Neigung zu potentiell lebensbedrohlichen Kammertachykardien näher zu untersuchen. Am Modell eines intakten Herzens sollten die zugrundeliegenden elektrophysiologischen Vorgänge untersucht werden. Dabei interessierte insbesondere, inwieweit durch eine Herzinsuffizienz eine Reduktion der Repolarisationsreserve entsteht, und ob sich diese auf die Entstehung von Arrhythmien auswirkt. Letztendlich sollte damit die proarrhythmische Wirkung einer Herzinsuffizienz selbst untersucht werden.

Basierend auf den elektrophysiologischen Untersuchungen sollten neue Erkenntnisse für die Entstehungsbedingungen von Rhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz und deren Behandlung gewonnen werden. In einem weiteren Schritt wurde der Einfluss von Verapamil auf die myokardiale Repolarisation bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Darüber hinaus sollten geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Arrhythmogenese herausgearbeitet werden.

## **2. Methodik**

### **2.1. Operationsvorbereitungen**

#### **2.1.1. Rasur der Tiere**

Die Untersuchungen wurden an Weißen Neuseeländer Kaninchen (männlichen und weiblichen Geschlechts jeweils ca. 5 kg schwer) durchgeführt. Die Tiere wurden durch eine einmalige intramuskuläre Injektion eines Gemisches aus 1 ml/kg Körpergewicht Ketanest S (25 mg/ml S-Ketaminhydrochlorid, Parke-Davis/Pfizer) und 0,5 ml/kg Körpergewicht Xylazin (2 %iges Xylazinhydrochlorid, Ceva Sante Animale, Tiergesundheit GmbH) in den Musculus quadriceps femoris narkotisiert. Durch Auftragen von Fettsalbe (Bepanthen Salbe, Roche) auf die Konjunktiven wurden die bei dieser Form der Narkose offen stehenden Augen vor Austrocknung und evtl. folgender Entzündung geschützt. Thorax und Hals, sowie ein ca. 2 cm breiter Streifen im Nacken wurden geschoren und mit Enthaarungscreme (Pilca-med, Asid Bonz/Medi-Globe, Böblingen) soweit nachbehandelt, daß die glatte Haut schließlich freilag.

#### **2.1.2. Narkose**

Die Narkose für die Operation wurde eingeleitet durch intramuskuläre Injektion der oben beschriebene Mischung aus Ketanest S und Xylazin. Vertieft und aufrechterhalten wurde die Narkose bei Bedarf durch weitere intramuskuläre Applikationen desselben Gemisches. Vor OP-Beginn waren vier Einzeldosen appliziert worden, um eine ausreichende Narkosetiefe zu erreichen.

#### **2.1.3. Lagerung**

Die Tiere wurden für die Operation mit erniedrigtem Kopf auf dem Rücken gelagert (Trendelenburg-Lagerung). Als Unterlage in Form einer schiefen Ebene diente hierzu ein modifiziertes röntgenstrahlendurchlässiges Plastikregal. Der Hals wurde über eine Nacken-

rolle gestreckt. Die Tiere wurden mit den Hinterläufen an der höchsten Stelle der Unterlage fixiert, um ein Abgleiten kopfwärts zu verhindern. Die Vorderläufe wurden seitlich am Körper des Tieres befestigt.

#### **2.1.4. Überwachung vitaler Parameter**

Über den Kopf des Tieres wurde eine angepaßte Beatmungsmaske gestülpt, und während der gesamten Operation wurde Sauerstoff mit einem Flow von 10 l/min gegeben. Die Tiere atmeten spontan. Das Herz wurde zunächst auskultiert, während der Operation wurden die Herzaktionen dann durch ein Elektrokardiogramm (EKG) überwacht und aufgezeichnet. Dazu wurden für die bipolaren Ableitungen nach Einthoven (I, II, III), sowie für die unipolaren Ableitungen nach Goldberger (aVF, aVL, aVR) subkutane Stechelektroden an allen vier Extremitäten des Tieres angebracht. Über eine Verweilkanüle (Butterfly 50 Venofix A, 25G, Braun Melsungen) an der lateralen superfizialen Ohrtrandvene wurden über die Dauer von 1 h etwa 50 ml isotone Natriumchlorid-Lösung (0,9%, Braun Melsungen) infundiert.

Die radiologischen Untersuchungen wurden mit einem C-Bogen der Firma Siemens durchgeführt, es wurde gepulst mit 6 Bildern pro Sekunde durchleuchtet. Es wurden einzelne „Screenshots“ zur Dokumentation angefertigt.

## **2.2. Operation**

### **2.2.1. Darstellung des Operationssitus**

Mithilfe eines sterilen selbstklebenden Lochtuches (Adhesive Towel 75 x 75 cm, Mölnlycke Health Care GmbH) wurde die rechte Halsregion des Kanichens dargestellt. Ein zweites Tuch diente der sterilen Abdeckung kopfwärts.

### 2.2.2. Vena sectio

Der Führungskatheter für die Schrittmacherelektrode wurde entsprechend den anatomischen Verhältnissen des Kaninchens auf eine Länge von ca. 12 cm gekürzt. Mit sterilen Klebestreifen wurde ein Adapterendstück nun auf dem verkürzten Führungskatheter befestigt, um eine Spritze mit 0,9 %iger NaCl-Lösung daran anschließen zu können.

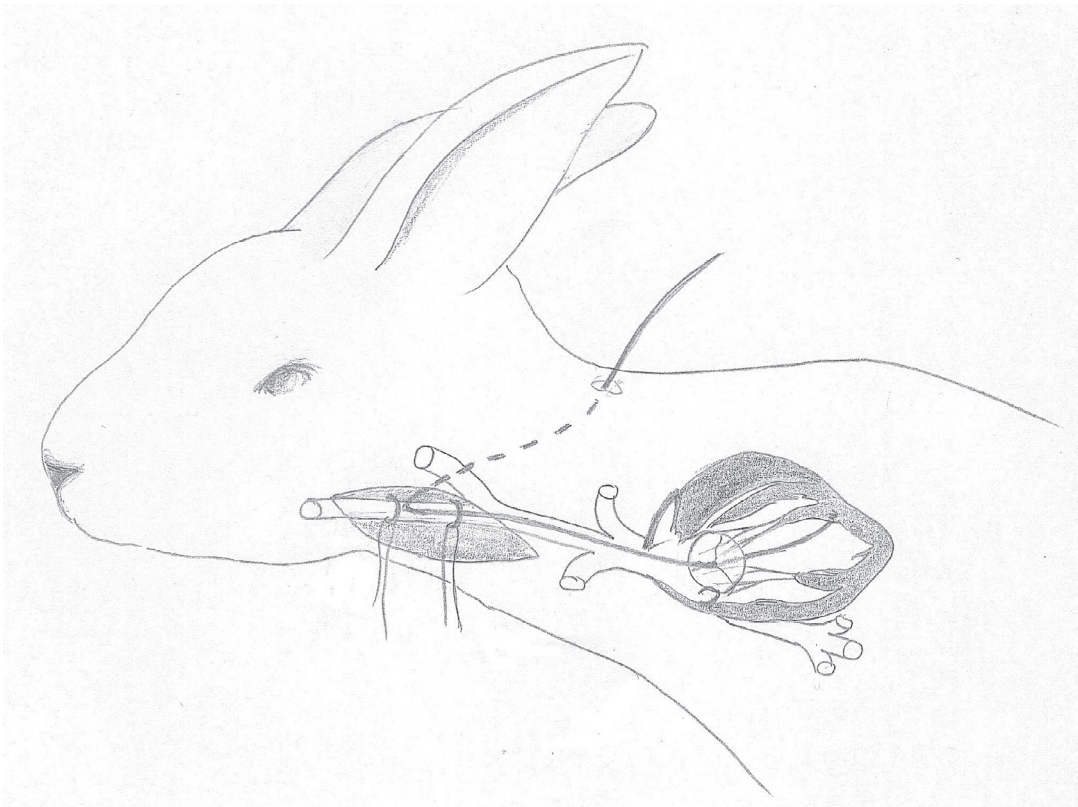


Abb. 6: Operations-Situs.

Die Haut wurde lateral der Trachea in craniocaudaler Richtung ca. 5 cm eingeschnitten. Im subcutanen Fettgewebe wurde zunächst die V. jugularis externa aufgesucht. Ihrem Verlauf folgend wurde weiter nach caudal bis zum Zusammenfluß der V. jugularis externa und jugularis interna präpariert, um die V. jugularis externa auf einer Länge von ca. 2 cm vollständig zu mobilisieren.

Die Vene wurde am cranialen und caudalen Ende des mobilisierten Teilstücks jeweils mit einem Faden (Ethibond Excel grün geflocht-

ten, beschichtet, CP-1, 36 mm  $\frac{1}{2}$  c) umschlungen. Mit speziellen Knoten ließ sich der Blutfluß in dem Venenteilstück regulieren. In gestautem Zustand wurde die Vena jugularis externa mit einer Gefäßschere eingeschnitten, und mit einem Gefäßhaken eröffnet. Durch diese Öffnung wurde der Führungskatheter unter Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen vorgeschoben. Gleichzeitiger Zug am verschlossenen cranialen Teil der Vene verhinderte eine Invagination an ihrem caudalen Anteil und erleichterte so das Vorschieben. Außerdem konnte durch die Unterbrechung des venösen Zustroms der Blutverlust während der Operation minimiert werden.

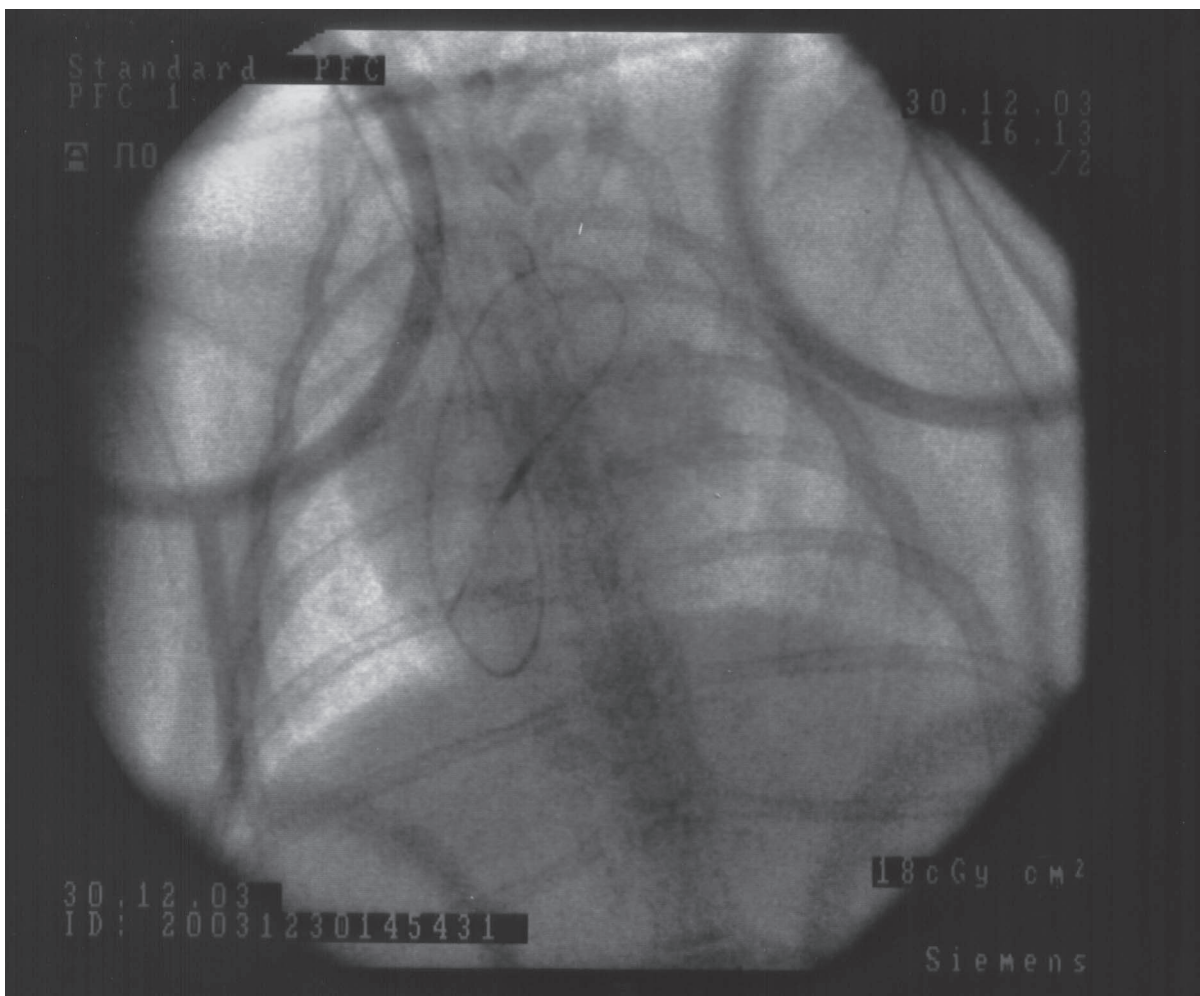


Abb. 7: Einführen der Schrittmachersonde unter Durchleuchtung. Die abgebildeten Halbkreise sind Strukturen der Unterlage.



### **2.2.3. Einführung der Schrittmachersonde**

Sobald der Führungskatheter sicher im rechten Ventrikel platziert war, konnte die eigentliche Schrittmachersonde über den Katheter vorgeschoben werden. Dann wurden verschiedene Stellen des Endokards mittels einer Schwellenbestimmung getestet, bis der günstigste Ort mit einer maximalen Reizschwelle von  $< 1$  mV gefunden war. Der Führungskatheter wurde nun über die Schrittmachersonde wieder aus der Vene gezogen. Gleichzeitig wurde ein geringer Druck auf die Sonde ausgeübt, um deren Position im Ventrikel durch die Manipulationen am Führungskatheter nicht mehr zu verändern. Die Sonde wurde nun mit dem ehemaligen caudalen Stauungsfaden in der eröffneten Vene fixiert, und anschließend im Subkutangewebe des Kaninchens durch Naht befestigt. Das craniale Ende der Vene wurde ebenfalls verschlossen. Mit einer langen Kanüle (Braunüle Splittocan Luer Lock 3G 14 8 cm, Braun Melsungen) wurde von der Wunde ausgehend ein subkutaner Stichkanal für die Schrittmachersonde seitlich bis in den Nacken des Tieres präpariert, so daß die Schrittmachersonde im Nacken des Tieres erst durch die Haut nach außen geführt wurde und solange noch geschützt im Unterhautfettgewebe des Halses verlaufen konnte.

### **2.2.4. Wundverschluß**

Die Wundränder auf der Halsvorderseite wurden adaptiert (Prolene 3-0, PS-2 19 mm 3/8 c, blau monofil, nicht resorbierbar). Der Teil der Schrittmachersonde außerhalb des Kaninchens wurde im Nacken des Tieres zusammengerollt, und in Kompressen eingewickelt. Zusammen mit den in Betaisodona (Mundipharma GmbH) getränkten Kompressen auf dem Hautschnitt an der Halsvorderseite wurde der Hals verbunden. (Acrylastic dehnbar, 10 cm breit). Stabilität verlieh dem Verband ein ca. 4 cm breit ausgeschnittener Ring aus einem Plastikbecher, der mit Kompressen und Klebeband allseits gut abgepolstert war.

## **2.2.5. postoperative Versorgung**

Die Tiere erhielten direkt postoperativ noch ca. 30 min Sauerstoff über die Gesichtsmaske, im weiteren Verlauf einmal wöchentlich eine prophylaktische Antibiotikagabe (i.m.-Injektion 0,1 ml/ kg Körpergewicht, Tardomycel comp. III, Penicillin-Streptomycin-Kombination mit Depotwirkung, Suspension, Bayer). Trockenfutter und Wasser wurde den Tieren wegen der eingeschränkten Beweglichkeit des Halses in Bodennäpfen ad libitum gereicht.

## **2.3. Stimulation**

### **2.3.1. Anschließen des externen Schrittmachers**

Nach einer dreitägigen Rekonvaleszenz wurden die Tiere erneut mit dem Gemisch aus Ketamin und Xylazin anästhesiert und ein externer Schrittmacher (BIOTRONIK GmbH & Co. KG) an die liegenden Schrittmachersonden angeschlossen. Ein EKG wurde abgeleitet, gleichzeitig die Stimulationsstärke des Schrittmachers solange gesteigert, bis ventrikuläre Schrittmacherkomplexe im EKG den Eigenrhythmus des Kaninchenherzens ablösten. Dadurch ließ sich die Stimulationsschwelle exakt bestimmen und bei Kontrolluntersuchungen die dauerhafte Stimulation verifizieren. Die physiologische Herzfrequenz des Kaninchens lag bei 180-200 Schlägen pro Minute. Die Stimulation erfolgte dann mit 300 Schlägen pro Minute, jeweils 1 mV über dem zuvor bestimmten Schwellenwert.

### **2.3.2. Intensivierung der Stimulation**

Am zehnten postoperativen Tag wurde die Schrittmacherstimulation auf 400 Schläge pro Minute erhöht. Auch dieser Vorgang wurde mittels EKG verifiziert und dokumentiert. Im weiteren Verlauf wurde die Ankopplung an den Schrittmacher bei jeder echokardiographischen Folgeuntersuchung aufs Neue überprüft, und die Stimulationsstärke gegebenenfalls erhöht.



Abb. 8: EKG-Ableitung eines Tieres vor Schrittmacherimplantation.

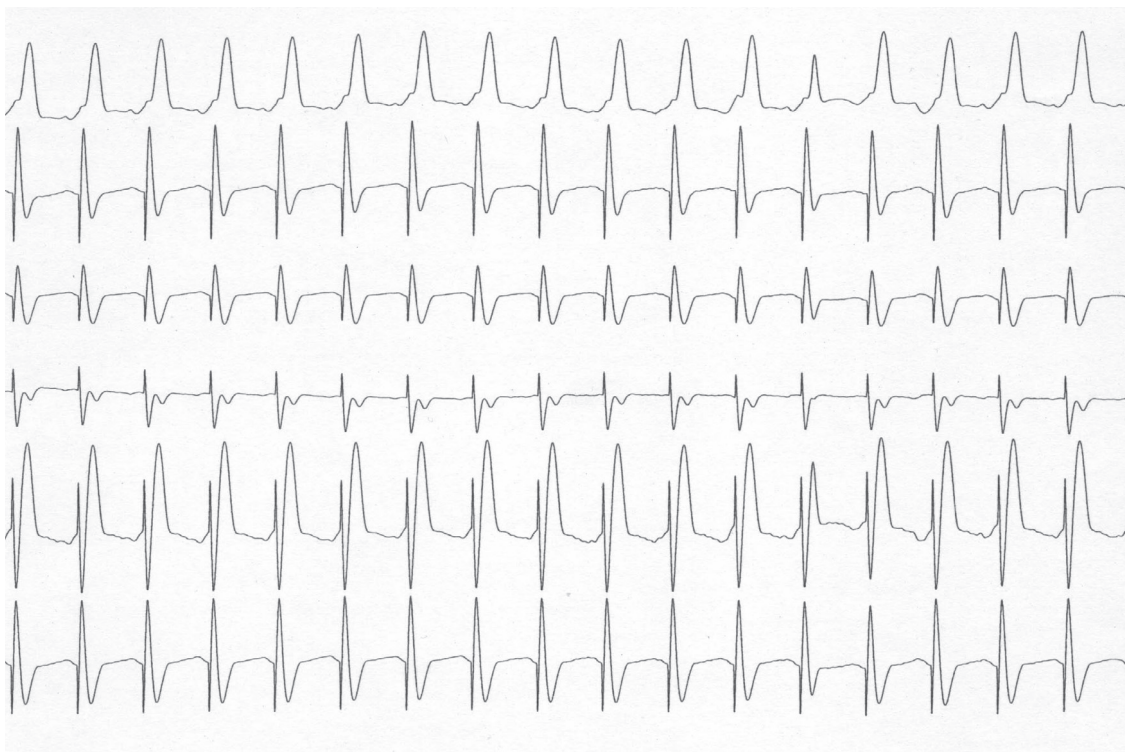


Abb. 9: EKG-Ableitung eines schrittmacherstimulierten Tieres.

## 2.4. Echokardiographie

Um den Verlauf der Herzinsuffizienz verfolgen und erfassen zu können, wurden regelmäßige echokardiographische Kontrollen durchgeführt. Die nicht-invasive Messung der kardialen Funktion mittels Doppler-Echokardiographie stellte einen wichtigen Bestandteil der Einschätzung des zeitlichen Verlaufs und der morphologischen Ausprägung der Herzinsuffizienz dar. Für diese Untersuchungen wurden die Tiere wegen der kardialen Belastung nicht mehr mit dem Ketanest/Xylazin-Gemisch betäubt, sondern bekamen eine Inhalationsnarkose mit Isoflurane.

Es kamen der M-Mode zur Berechnung der Verkürzungsfraction (fractional shortening, FS) sowie Untersuchungen zur Berechnung der Ejektionsfraction (ejection fraction, EF) und Beurteilung von Wandbewegungsstörungen zum Einsatz. Der M-Mode erlaubt in der parasternalen Ansicht eine Beurteilung der Wanddicken des interventrikulären Septums, der rechtsventrikulären Vorderwand und der posterolateralen Wand während Systole und Diastole, sowie des Durchmessers des linken Ventrikels während Systole und Diastole. Aus diesen Werten läßt sich die relative Verkürzungsfraction (Fractional shortening, FS) als Maß der Kontraktionsfähigkeit berechnen. Von links thorakal erfolgte die Darstellung des Herzens im Vierkammerblick. Dies ermöglichte die Berechnung der Ejektionsfraction (EF) des linken Ventrikels als weiteres Maß für dessen Kontraktilität mit Hilfe der im Gerät integrierten Meßvorrichtung.

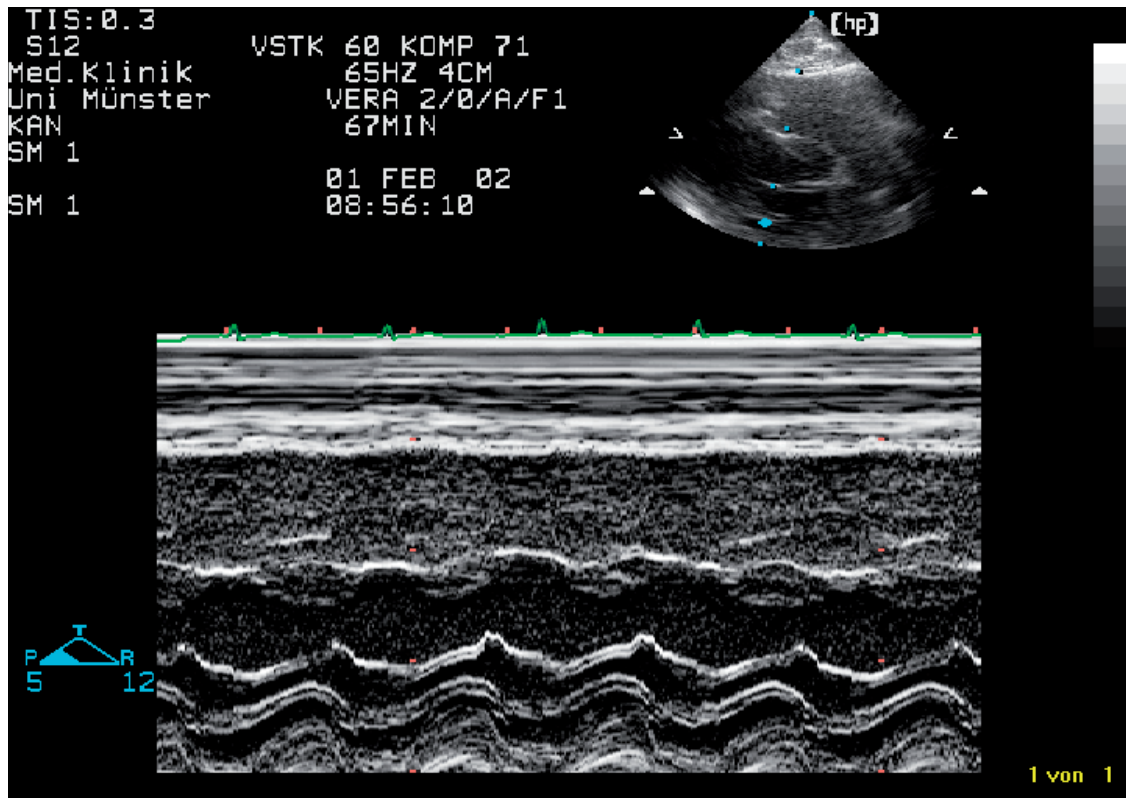


Abb. 10: Darstellung im M-Mode. Sham-operiertes-Tier mit sehr guter linksventrikulärer Kontraktilität (FS: 31%).

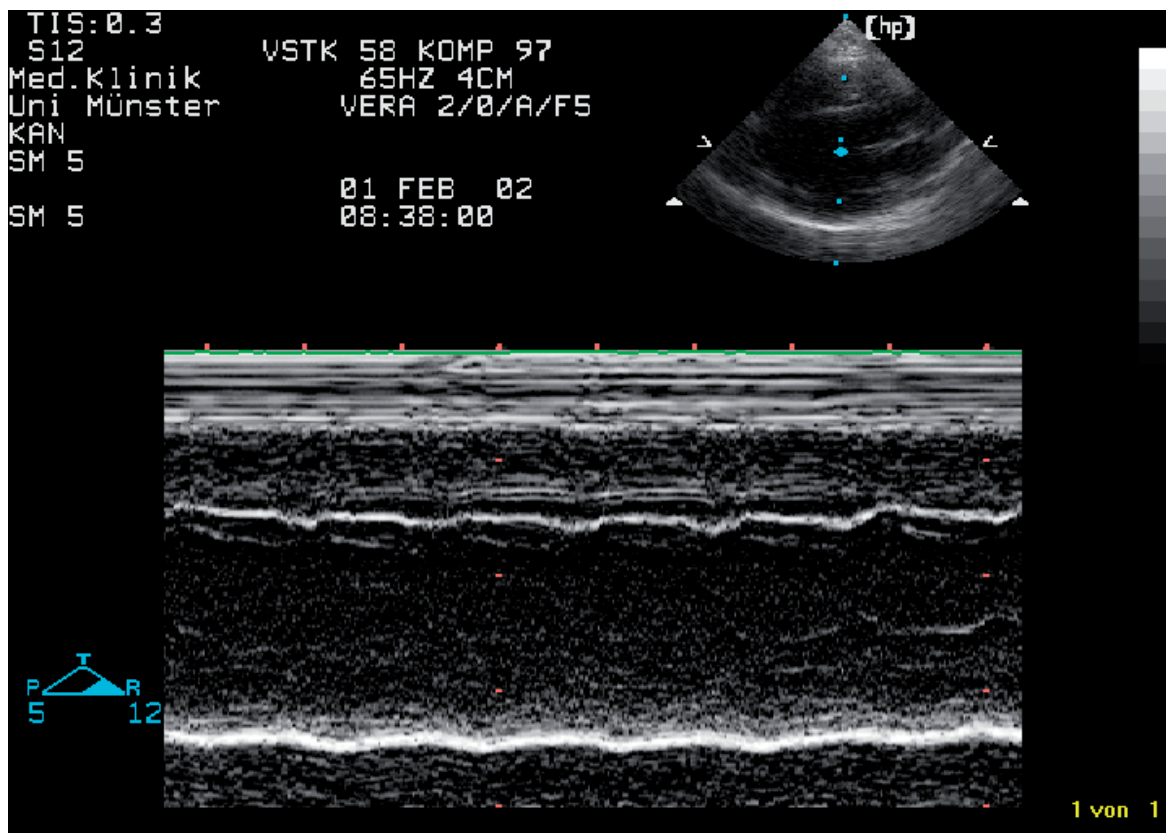


Abb. 11: Darstellung im M-Mode: herzinsuffizientes Tier mit stark reduzierten Kontraktionsbewegungen (FS: 14 %).

Farbdoppleruntersuchungen wurden ergänzend zur Beurteilung des Klappenschlußverhaltens verwendet. So konnte regelmäßig eine Trikuspidalklappeninsuffizienz entlang der Schrittmachersonde mit Regurgitation in den rechten Vorhof beobachtet werden. Nach 3 - 4 Wochen zeigten sich typische Veränderungen einer Links- und Rechtsherzinsuffizienz mit deutlicher Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, eine Dilatation des linken und rechten Ventrikels, sowie Klappeninsuffizienzen. Parallel dazu entwickelten die Tiere deutliche klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. Das Ziel der hochfrequenten ventrikulären Stimulation war dann erreicht, wenn sich bei den Tieren eine chronische Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 25 % manifestierte.

## **2.5. Das insuffiziente Kaninchenherz**

### **2.5.1. Ende der Schrittmacherstimulation**

Eine ausreichende Herzinsuffizienz der Kaninchen war dann erreicht, wenn sich echokardiographisch eine EF unter 25 % nachweisen ließ. Klinisch wurden die Tiere apathisch, verloren an Gewicht, entwickelten teils massiven Aszites sowie Pleuraergüsse, was zu Dyspnoe führte.

### **2.5.2. Präparation der isolierten Kaninchenherzen**

Erst unmittelbar vor der Präparation wurde der externe Schrittmacher entfernt und der besseren Übersicht halber die Schrittmachersonde durchtrennt. Die Herzen schlugen für wenige Minuten wieder in ihrem eigenen Sinusrhythmus, im Rahmen des Schrittmacherentfernens kam es nie zu einem Herzstillstand oder Ausfall des eigenen Sinusrhythmus. Nach Desinfektion eines Ohres mit reinem Alkohol wurde die laterale Ohrvene punktiert. Um die Entstehung intrakardialer Thromben zu vermeiden wurde ein Initialbolus von 1ml Heparin Natrium (1000 I.E., Liquemin, Hoffmann-La Roche AG Grenzach-Whylen, Deutschland) verabreicht. Zur Anästhesie folgte Natrium-Thiopental (Trapanal Byk Gulden, Konstanz). Die Gabe

von Thiopental führte zu einer Erschlaffung der Willkürmuskulatur sowie zu einem Bewußtseinsverlust. Die Narkosetiefe wurde durch Testen des Kornealreflexes gesichert. Fiel dieser noch positiv aus, wurde weiter Thiopental injiziert, bis er schließlich nicht mehr auszulösen war und die Präparation begonnen werden konnte. Mit einem Kehlschnitt wurden die Halsvenen durchtrennt. Der Peritonealraum konnte dann mit einer scharfen Schere eröffnet werden. Das Zwerchfell wurde vom Rippenbogen gelöst, sowie die Rippen zu beiden Seiten von der unteren Thoraxapertur aus durchtrennt, um den knöchernen Thorax von einem Assistenten geöffnet halten zu lassen. Unter nun guter Sicht auf das schlagende Herz wurde das Perikard eröffnet und der Aortenbogen dargestellt. Die Gefäße wurden unter Erhaltung eines Aortenstumpfes durchtrennt, das Schrittmacherkabel in Höhe der Vena cava superior durchtrennt, und das entnommene Herz sofort in eiskalte KHB getaucht, um es zunächst in 3-4 Schlägen ausbluten zu lassen. Das Herz wurde mit dem Aortenstumpf an die Perfusionskanüle der Langendorffanlage gebunden, wobei die Pulmonalarterie ganz proximal abgeschnitten wurde, damit die perfundierte Lösung nach Passage des Myokards über den rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie ungehindert abfließen konnte. Anschließend wurde das Herz in ein 37° warmes Wärmebad getaucht, und es konnte von Geweberesten der Präparation gesäubert werden. Die Schrittmachersonde blieb dabei im rechten Ventrikel verankert, und das Ende ragte aus der Vena cava superior heraus. Zwischen der Eröffnung des Bauchraumes und dem Beginn der koronaren Perfusion vergingen durchschnittlich eineinhalb Minuten.

Mit zwei spitzen Pinzetten wurde im linken Vorhof eine Öffnung geschaffen, um darüber einen Ballonkatheter in den linken Ventrikel einzuführen. Dabei galt es, die Mitralklappe vorsichtig zu passieren, ohne die Papillarmuskeln zu verletzen. Der Ballonkatheter wurde anschließend an der Perfusionskanüle mit Klebestreifen befestigt, um dem Herz in seiner Lage einen stabilen Halt zu verleihen. Mit einer Schere wurde an den Rückseiten beider Vorhöfe jeweils ein Zugang geschaffen, über die jeweils ein Schenkel einer chirurgischen Pinzette eingeführt wurde. Unter EKG-Kontrolle wur-

de das Vorhofseptum nahe der Ventilebene so lange komprimiert, bis ein langsamer junktionaler Ersatzrhythmus den schnellen Sinusrhythmus ablöste. Diese Stelle wurde dann für weitere 15 s mit der Pinzette gedrückt, bis sich ein kompletter AV-Block III einstellte und die Zykluslänge des Ersatzrhythmus mindestens 900 ms lang war. Sobald dieser Rhythmus über mehrere Minuten stabil war, wurde mit der Platzierung der Katheter begonnen. Erholte sich der AV-Block während eines Versuchs wieder, wurde die mechanische Ablation des AV-Knotens wiederholt.



## 2.6. Versuchsaufbau

Für die Versuche wurde eine Langendorff–Apparatur verwendet (Hugo Sachs Elektronik, Medical Research Instrumentation, March Hugstetten, Deutschland), die es ermöglichte, isolierte Herzen unter kontrollierten standardisierten Bedingungen (Koronarfluß, Druck, Temperatur, Inhalt des Lösung) zu perfundieren, und dabei elektrophysiologische Untersuchungen durchzuführen.

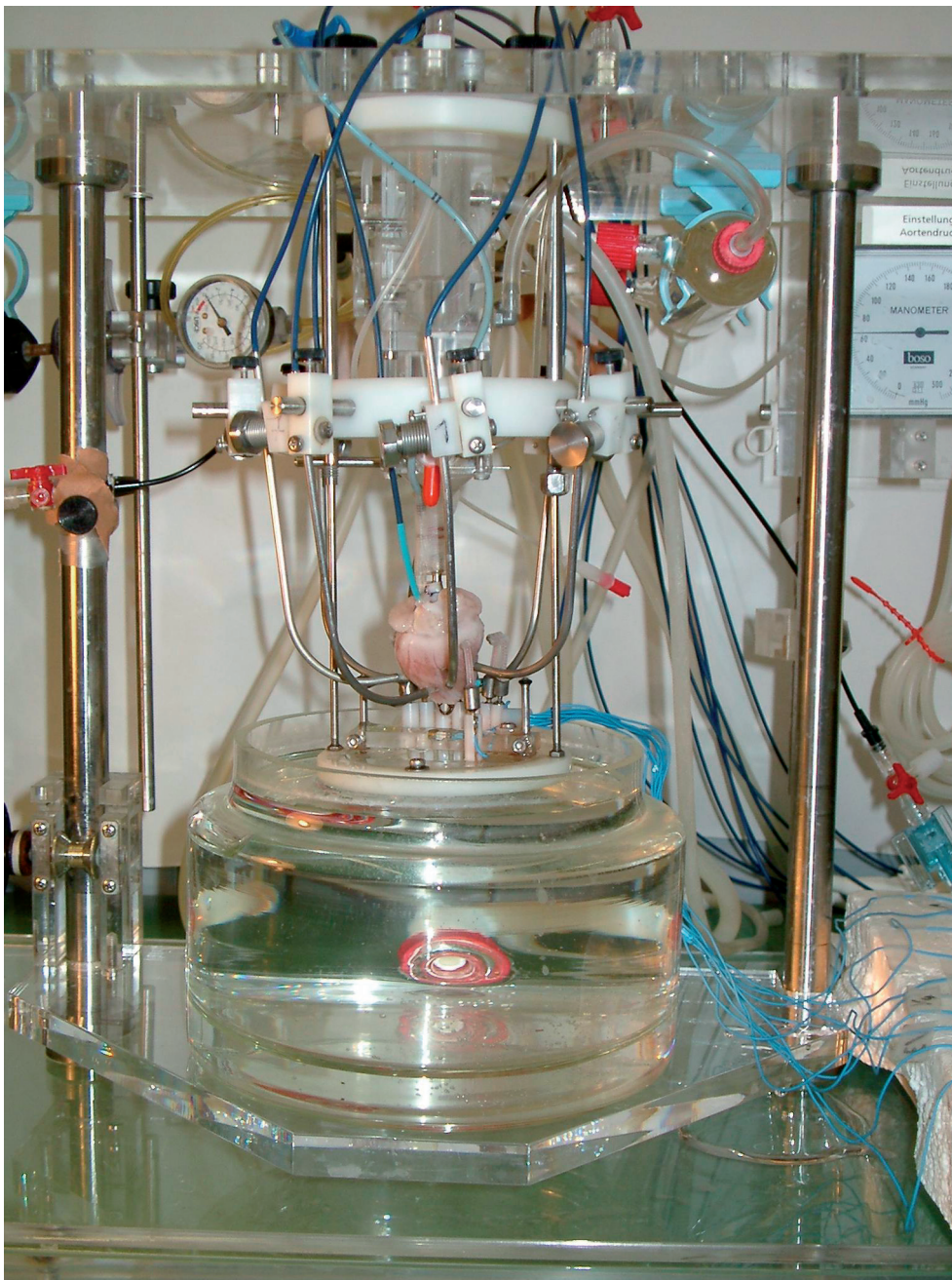


Abb. 12: Versuchsaufbau der Langendorff-Anlage.

## 2.6.1. Wärmebad und Perfusionslösung

An der Langendorff-Anlage der Firma Hugo Sachs konnte ein konstanter Perfusionsdruck von 100 mmHg vorgegeben werden. Die Perfusionslösung wurde von einer Kreiselpumpe mit konstanter Geschwindigkeit (Flow: 52 ml/min) durch einen Wärmeaustauscher gefördert. Dieser erwärmte die Lösung auf 37 °C, bevor sie durch die Perfusionskanüle retrograd die Aorta ascendens und schließlich die Koronarien durchfloß. Nach Passage des Myokards floß das Perfusat über den Sinus coronarius in den rechten Vorhof, in den rechten Ventrikel und über die eröffnete Arteria pulmonalis zu der übrigen Lösung des Wärmebads. Folglich befand sich diese Lösung in einem ständigen Austausch, da überschüssige Anteile über ein Ventil aus dem Wärmebad wieder abfließen konnten. Die Temperatur des Wärmebads und des geförderten Perfusats wurden vor Beginn und während des Versuches mit einem digitalen Thermometer überprüft. Für die Versuche wurden jeweils 18 Liter einer KHB - Lösung hergestellt (A). Außerdem wurden 2 Liter KHB-Lösung mit reduziertem Kalium (B) hergestellt.

Tab. 2: Zusammensetzung der verwendeten Krebs-Henseleit-Puffer-Lösung (KHB).

<b>Substanz</b>	<b>C [mmol/l]</b>
NaCl	118,00
NaHCO <sub>3</sub>	24,88
Glucose H <sub>2</sub> O	5,55
Na-Pyruvat	2,00
MgSo <sub>4</sub> x 7 H <sub>2</sub> O	0,83
CaCl <sub>2</sub> x 2 H <sub>2</sub> O	1,80
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,18
+a.)KCl(5,8mmol)	4,70
+b.)KCl(1,5 mmol)	0,33

Die Perfusionslösung wurde mit Carbogen, einem Gasgemisch aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlenstoffdioxid angereichert. Größere Gasmengen, die in den Ansaugschlauch der Kreiselpumpe gerieten, wurden in der Langendorffanlage von einer Gasfalle abgefangen, bevor das Perfusat die Aorta erreichte. Es konnten verschiedene Medikamente dem Perfusat durch seitliche Zugänge zugegeben werden. Ebenso waren Modifikationen der Perfusatzufuhr von normaler KHB zu hypokaliämischer KHB möglich, ohne durch den Wechsel Perfusionspausen im Myokard entstehen zu lassen.

### **2.6.2. EKG-Ableitung**

Die Elektroden der Vielpol-EKG-Ableitung aus Silber/Silberchlorid (HUGO SACHS Elektronik) waren in dem Wärmebad auf einer Vorrichtung so angebracht, daß durch ihre Positionen das Vorhandensein des Kaninchenkörpers für die Ableitungen nach Einthoven und Goldberger sowie sechs Brustwandableitungen simuliert wurde. Die Elektroden hatten keinen Kontakt zum Herzmuskel, sondern erfaßten elektrische Ströme in dem Wärmebad an ihrer jeweiligen Position. Beim Auftreten von Kammerflimmern wurden zwei zusätzliche Elektroden zur Defibrillation herznah in das Wärmebad gehalten, so daß sich das flimmernde Herz zwischen ihnen befand. Das EKG wurde über eine Anlage der Firma Bard (Lab System, Recording and Analysis for Electrophysiology, C.R. Bard, Inc.) über die gesamte Versuchsdauer aufgezeichnet.

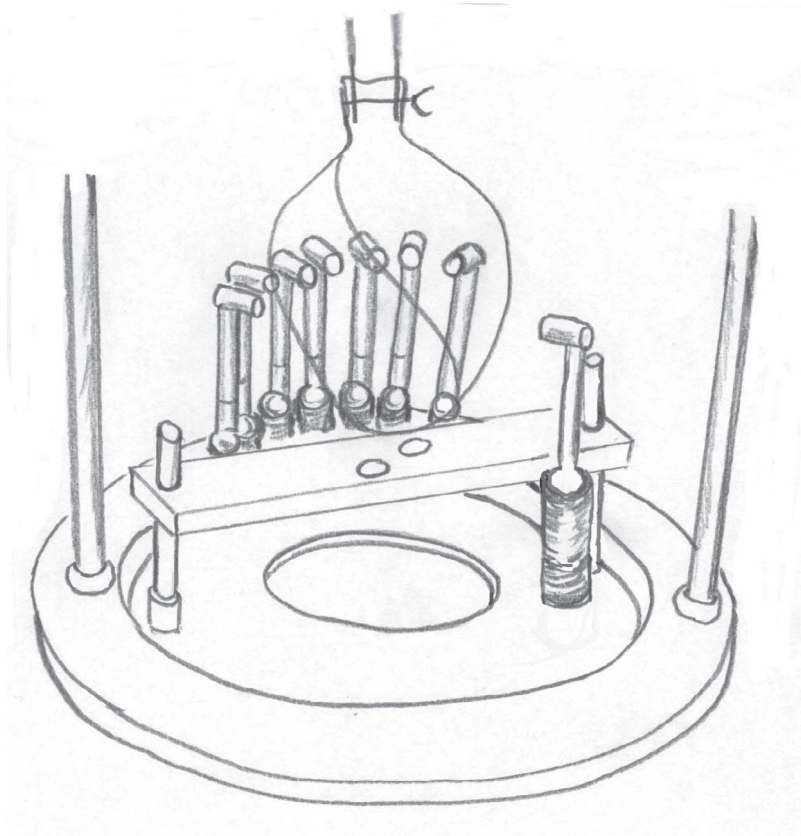


Abb. 13: Vielpol-EKG Ableitung eingetaucht im Wärmebad ohne Kontakt zum Herz.

### 2.6.3. Ableitungen der Monophasischen Aktionspotentiale (MAP)

Das isolierte Herz wurde an der Perfusionskanüle in der Mitte von sieben kreisförmig angeordneten Kathetern (EP Technologies Mountain View, CA, USA) befestigt. Diese waren jeweils in einem Stahlröhrchen mit einem eigens verstellbaren Federmechanismus angebracht, um senkrecht auf dem Herzmuskel zu stehen, und den Kontraktionsbewegungen des Herzmuskels mit konstantem Druck folgen zu können. Ein weiterer achter Katheter wurde in den linken Ventrikel vorgeschoben, um dort endokardiale Messungen vorzunehmen. (siehe Abb. 14) Die Positionen der Katheter waren standardisiert vorgegeben und wurden, einmal plaziert, während des Versuchs nur zur Justierung der Signale noch minimal verändert. Blieben deutliche Formveränderungen, Verkürzung oder Zuspitzung der Potentiale bestehen, war die Ursache zumeist eine lokale Myokardischämie und die Katheterspitze musste großzügiger ver-

schoben werden. Diese Katheter leiteten monophasische Aktionspotentiale ab und gaben damit Dauer und Ablauf von Depolarisation und Repolarisation der Einzelzelle während des gesamten Versuchs wieder.

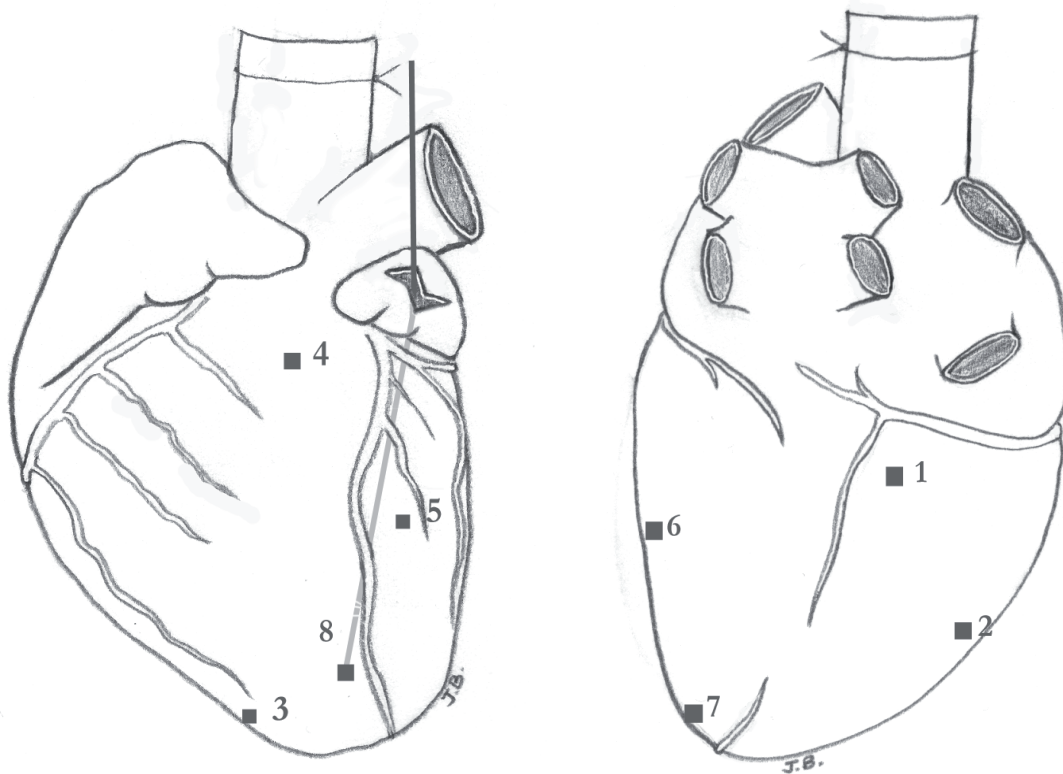


Abb. 14: Regionale Unterschiede bei der Plazierung der MAP-Katheter. Das Herz ist dargestellt, wie es in der Langendorff-Anlage im Wasserbad mit der Aorta an der Perfusionskanüle angebunden ist. Die A. pulmonalis ist eröffnet. Durch eine im linken Herzhohr geschaffene Öffnung wird der endokardiale Katheter eingeführt.

- MAP 1: .....LV, basal, epikardial
- MAP 2: .....RV, mitte, epikardial
- MAP 3: .....RV, apikal, epikardial
- MAP 4: .....RV, basal, epikardial
- MAP 5: .....LV, mitte, epikardial
- MAP 6: .....LV, mitte, epikardial
- MAP 7: .....LV, apikal, epikardial
- MAP 8: .....LV, endokardial

Stimuliert wurde das Kaninchenherz stets über den gleichen rechtsventrikulär epikardialen Katheter mittels eines Stimulators

(universal programmable stimulator, UHS 20, Biotronik, Germany). Auch diese Signale wurden verstärkt und gefiltert (0,1-300 Hz) und zur Offline-Analyse auf einer volldigitalen Aufzeichnungsanlage (BARD Electrophysiology LabSystem) aufgezeichnet. Die MAP wurden digital semiautomatisch ausgewertet, so daß Langzeitverläufe der Aktionspotentialdauern meßbar waren.

#### 2.6.4. Stimulation

Nach erfolgreicher mechanischer Ablation des AV-Knotens wurde die Stimulationsschwelle des Herzens bestimmt. Verwendet wurde hierfür ein Stimulationsgerät der Firma Biotronik, UHS 20 (siehe Abb. 15). Die Stimulationsstärke am epikardialen Katheter des rechten Ventrikels wurde solange gesteigert, bis die elektrischen Impulse Kontraktionen des Herzens auslösten. Sobald dies der Fall war, wurde die Stimulationsstärke verdoppelt, und damit dann alle Teile des Versuchsprotokolls durchgeführt. Zur Stimulation des Herzens wurden Impulse von 2 ms Dauer verwendet.



Abb. 15: Biotronic UHS 20, Stimulationsgerät

## 2.7. Versuchsdurchführung

Das Herz wurde zunächst ohne Zugabe weiterer Medikamente bei sieben verschiedenen Zykluslängen stimuliert. Beginnend bei 900 ms wurde die Zykluslänge nach jeweils einer Minute schrittweise um 100 ms reduziert. 300 ms war schließlich die schnellste Stimulationsart. Nach einminütiger Stimulation auf einer Frequenzstufe hatte sich die Länge der MAP-Signale jeweils so stabilisiert, dass die letzten 10 Sekunden jeder Frequenzstufe für die Analyse der Monophasischen Aktionspotentiale (MAP) verwendet werden konnten. Nach dieser ersten „Frequenztreppe“ wurde die Stimulation beendet. Das Herz schlug jetzt wieder in seinem Ersatz-Eigenrhythmus. Die MAP-Signale stabilisierten sich bald wieder in Form und Länge. Daraufhin folgte eine Phase, in der die KHB-Lösung ( $K^+$  5,8 mmol) durch eine KHB-Lösung mit reduziertem Kalium ( $K^+$  1,5 mmol) ersetzt. Die niedrigere Kalium-Konzentration stellte einen zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten von frühen Nachdepolarisationen und Torsade de Pointes dar. Über einen Zeitraum von fünf Minuten wurde das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet, aufgezeichnet und später offline ausgewertet. Nach Ablauf der fünf Minuten wurde wieder KHB mit normaler Kaliumkonzentration ( $K^+$  5,8 mmol) infundiert und die MAP-Signale konnten sich wieder erholen. Danach wurde der KHB-Lösung 10 Minuten lang eine erythromycinhaltige Lösung in der ersten Konzentration von 150  $\mu$ mol Erythromycin über einen Dreiwegehahn zugefügt. Eine Frequenztreppe bei dieser Konzentration (900 ms – 300 ms) schloss sich an. Daraufhin folgte erneut eine Phase, in der die KHB-Lösung ( $K^+$  5,8 mmol) durch die KHB-Lösung mit reduziertem Kalium ( $K^+$  1,5 mmol) ersetzt wurde, bei gleichbleibender kontinuierlicher Erythromycinzuführung. Auch in dieser Phase wurde das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet und ausgewertet. Nach Ablauf der fünf Minuten wurde wieder KHB mit normaler Kaliumkonzentration ( $K^+$  5,8 mmol) infundiert und die MAP-Signale konnten sich wieder erholen. Dann wurde die Erythromycinkonzentration von 150  $\mu$ mol auf 200  $\mu$ mol erhöht und zehn Minuten infundiert, bis sich die MAP-Signale zwar verändert, aber

wieder in Form und Länge stabilisiert hatten. Nach der Einlaufphase wurde auch hier eine Frequenztreppe durchgeführt, sowie anschließend die KHB-Lösung auf 1,5 mmol reduziert, um erneut Rhythmusstörungen zu induzieren. Dieser Protokollteil (Einlaufphase, Frequenztreppe, KHB mit reduziertem Kalium) wurde entsprechend bei 300 µmol Erythromycin durchgeführt. Nach Fertigstellung des Protokollteils mit 300 µmol Erythromycin wurde der KHB-Lösung während der Erythromycininfusion simultan Verapamil in einer Konzentration von 0,75 mmol hinzugegeben. Auch unter dieser Kombination mit Erythromycin 300 µmol und Verapamil 0,75 mmol wurde die Einlaufphase von 10 min, die Frequenztreppe von 900 bis 300 ms und die anschließende Provokation mit KHB K<sup>+</sup> 1,5 mmol durchgeführt. Alle Versuche wurden gleichermaßen nach diesem Protokoll durchgeführt.

## **2.8. Histopathologie**

Nach Beendigung des Experiments wurden standardisierte Bereiche des rechten und linken Ventrikels, sowie des Septums nahe der Ventilebene in ca 1cm x1cm große Stücke zurechtgeschnitten und in flüssigem Stickstoff schnellgefroren. Diese Präparate wurden anschließend histologisch untersucht. Die übrigen Herzanteile wurden in Formaldehyd konserviert und ebenfalls anschließend untersucht.

## **2.9. Auswertung**

### **2.9.1. Ermittlung der QT-Zeiten und MAP-Werte**

Während des gesamten Experiments wurden die acht monophasischen Aktionspotentiale und zwölf EKG-Spuren digital aufgezeichnet. Im Anschluß an das Experiment wurden jeweils die letzten zehn Sekunden einer Zykluslänge ausgewertet, und die Kurven über ein LabVIEW-Programm<sup>91</sup> in numerische Excel-Dateien konvertiert. Gemessen wurden die MAP<sub>90</sub> jedes monophasischen Akti-



onspontentials über einen Zeitraum von zehn Sekunden. Als  $MAP_{90}$ , bezeichnet man die Länge des Aktionspotentials, gemessen vom steilsten Aufstieg der Depolarisation bis zu dessen 90 %iger Repolarisation (siehe Abb. 16).

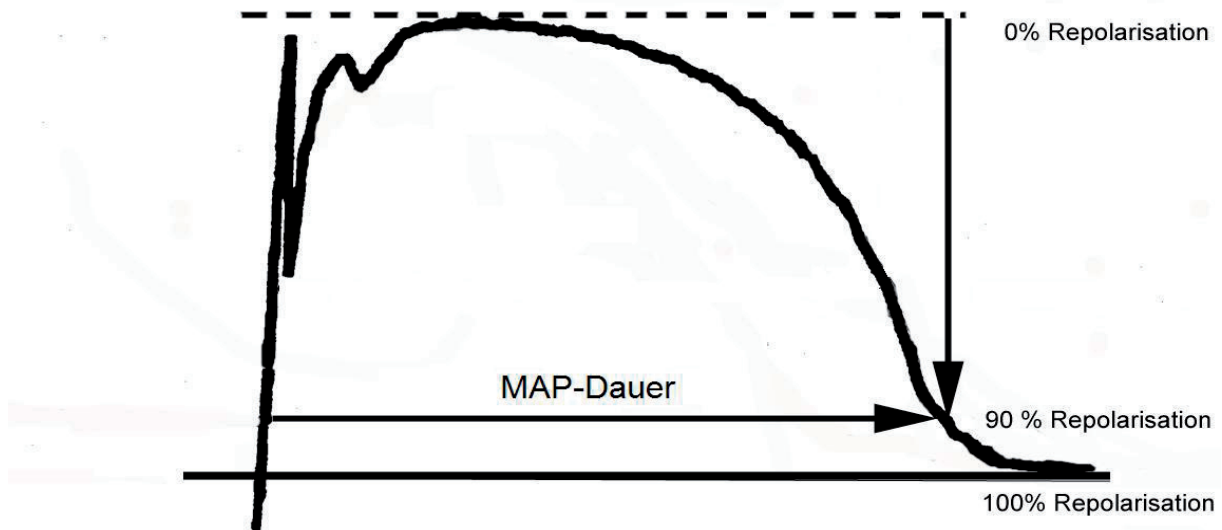


Abb. 16: Messung der monophasischen Aktionspotentialdauer, (MAP-Dauer).

Die QT-Zeiten wurden manuell durch ein Meßprogramm unterstützt ausgemessen und Mittelwerte für die jeweiligen Zykluslängen berechnet. Außerdem wurden noch die minimalen ( $MAP\text{-Dauer}_{\min}$ ) und maximalen ( $MAP\text{-Dauer}_{\max}$ ) Werte berechnet sowie die entsprechende Standardabweichung. Aus diesen Werten wurde die Dispersion der Repolarisation als Differenz von  $MAP_{\max}$  und  $MAP_{\min}$  jeweils für den rechten und linken Ventrikel epikardial sowie links endokardial berechnet.

Das verwendete Computerprogramm LabVIEW 2.0 ermittelte MAP Werte aus den zahlreichen innerhalb der zehn Sekunden aufgenommenen MAP-Werten. Die einzelnen Werte mußten die gleiche Nulllinie aufweisen und durften in ihrer Amplitude nicht mehr als 10% voneinander abweichen, um in die Analyse einzugehen.

## 2.9.2. Auswertung der Rhythmusstörungen

Auftretende Rhythmusstörungen wurden kontinuierlich sowohl quantitativ als auch qualitativ erfaßt. Es wurden frühe Nachdepolarisationen registriert. Dabei handelt es sich um Nachschwankungen des kardialen Aktionspotentials vor Abschluß der Repolarisationsphase<sup>92,93</sup>. Außerdem konnten polymorphe Kammertachykardien vom Torsade de Pointes Typ registriert werden. Dabei wurde festgehalten, ob sie überhaupt auftraten, und zudem ihre Häufigkeit bestimmt, um quantitative Unterschiede erfassen zu können. Torsade de Pointes wurde nach Dessertenne<sup>32</sup> definiert, als eine polymorphe Kammertachykardie mit mindestens sechs Schlägen, einer um die Nulllinie rotierenden Achse und spontaner Terminierung.

## 2.10. Statistik

Für die statistische Analyse wurden SPSS 11.0 und SPSS 15.0 (Statistik- und Analyseprogramm für Windows) verwendet. Bei allen gemittelten Datenmengen wurde immer der Mittelwert mit einfacher Standardabweichung angegeben. Um die Differenzen der QT-Zeiten zwischen herzinsuffizienten und sham-operierten Tieren zu vergleichen wurde zunächst der Mann-Whitney-U-Test angewendet, anschließend in den einzelnen Konzentrationen gepaarte Stichproben durchgeführt. Zur Bewertung der Dispersion der Repolarisation, abhängig von den unterschiedlichen Konzentrationen wurde der Wilcoxontest angewendet.

Der Einfluß unterschiedlicher Konzentrationen von Erythromycin auf die Länge der MAP<sub>90</sub> wurde ebenfalls mit dem Wilcoxontest untersucht. Bei der Erfassung der Einzelereignisse von Torsade de Pointes wurden der Chi-Quadrat-Test sowie deskriptive Statistiken wie z. B. Boxplots zur übersichtlichen Darstellung zu Hilfe genommen. Ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Anatomische und histologische Beurteilung

Die schnellgefrorenen Schnitte des Ventrikelmyokards sowie die makroskopischen Präparate in Formalinfixierung der herzinsuffizienten Tiere wiesen deutliche Unterschiede im Vergleich zu den sham-operierten Herzen auf.

Zunächst waren bei den insuffizienten Herzen beide Ventrikel sowie beide Vorhöfe bereits makroskopisch deutlich vergrößert. Die Ventrikelwand war ausgedünnt bei insgesamt unruhiger Myokardtextur und vermehrter Gefäßzeichnung. Für die histologische Aufarbeitung wurden die schnellgefrorenen Präparate in der „van-Gieson“-Färbung fixiert. Mit dieser Färbemethode werden Bindegewebsanteile leuchtend rot dargestellt. Zellplasma stellt sich hellrosa bis gelblich dar, Zellkerne bläulich-schwarz.

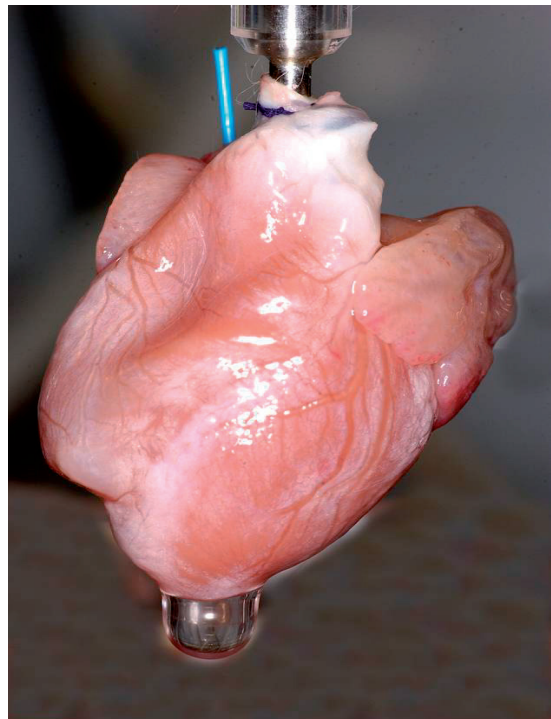
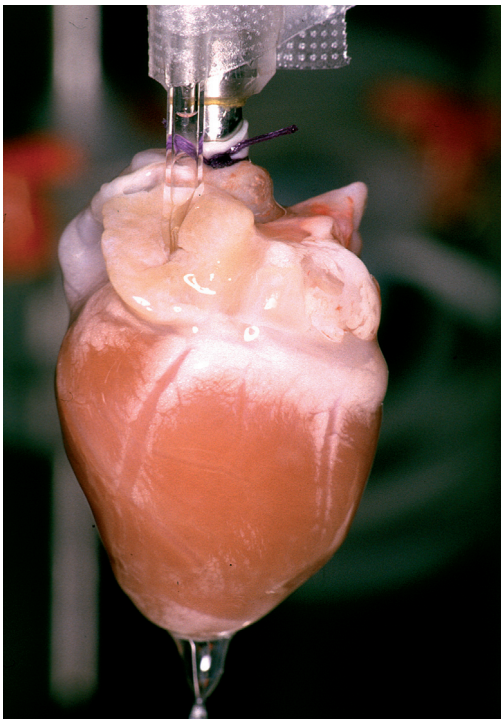


Abb. 17: Morphologischer Vergleich eines normalen Herzens (links) mit einem insuffizienten Herz (rechts) in der Langendorff-Apparatur. Aus der Vena cava superior ragt noch das Schrittmacherkabel heraus.

Beim herzinsuffizienten Tier zeigt sich eine deutliche Zunahme des interstitiellen sowie des perivaskulären Bindegewebes im Sinne einer myokardialen Fibrose. In den abgebildeten Schnitten ist diese Zunahme des Bindegewebes durch die Zunahme der kräftig rot gefärbten Areale gut zu erkennen. Außerdem wirken die Myozyten zerklüftet.

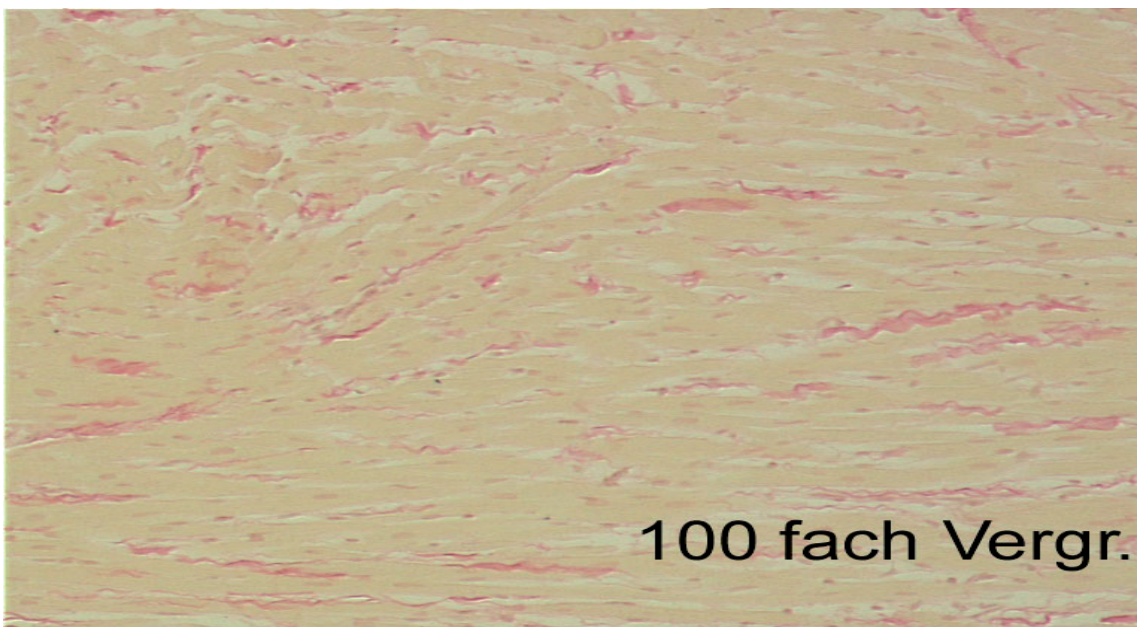
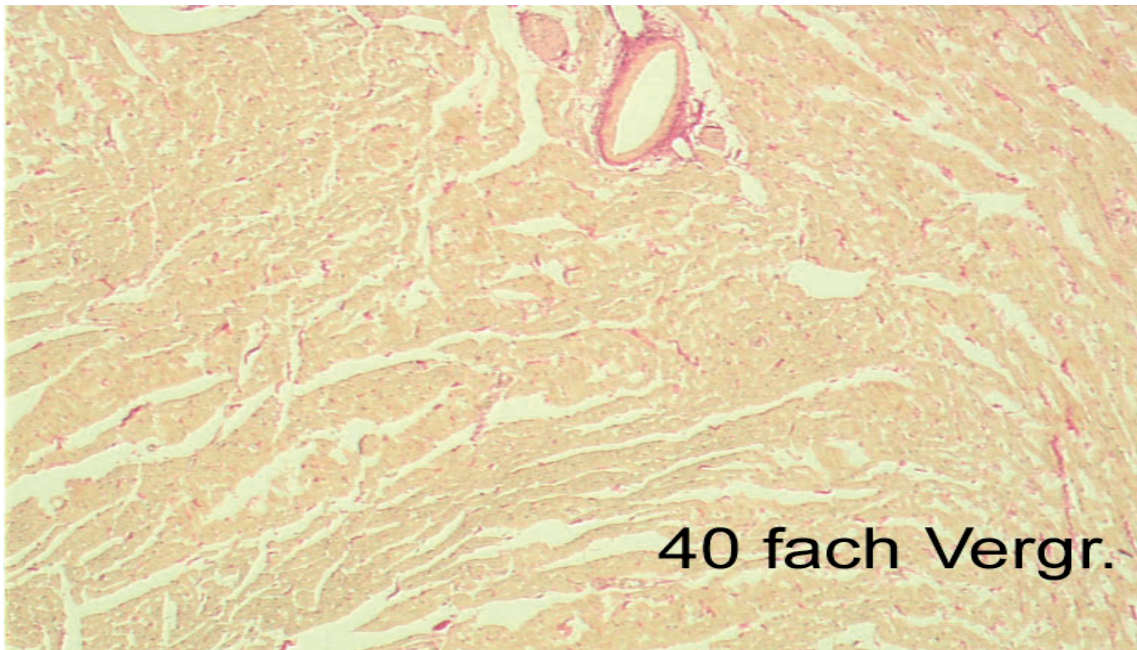


Abb. 18-19: Myokardauschnitte eines sham-operierten-Tieres in 40 facher (oben) und 100 facher (unten) Vergrößerung, van Gieson-Färbung.

Der Vorgang der intersitiellen Fibrose wird besonders im Gewebe des Myokards deutlich, wo das verlorene Organvolumen durch eine Vermehrung von kollagenfaserreichem Bindegewebe ausgeglichen wird. Dies ist stets auch ein indirekter Hinweis auf eine chronische hypoxische Gewebsschädigung<sup>94</sup>. Dieser Effekt wurde nach schneller ventrikulärer Stimulation in anderen Arbeitsgruppen auch bei Hunden nachgewiesen<sup>95</sup>.

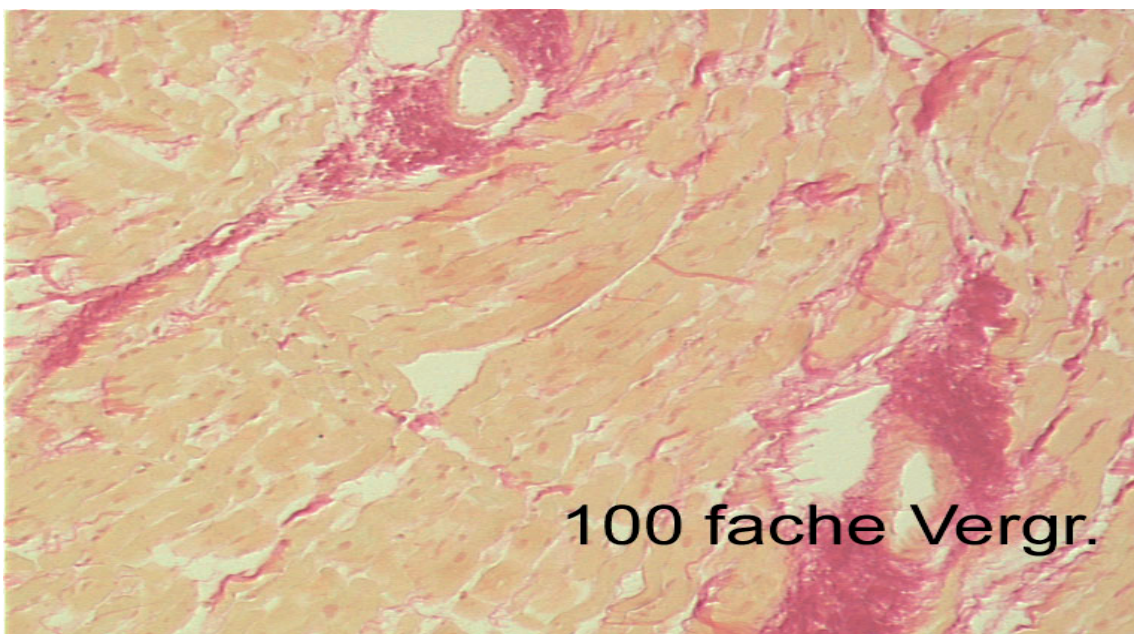
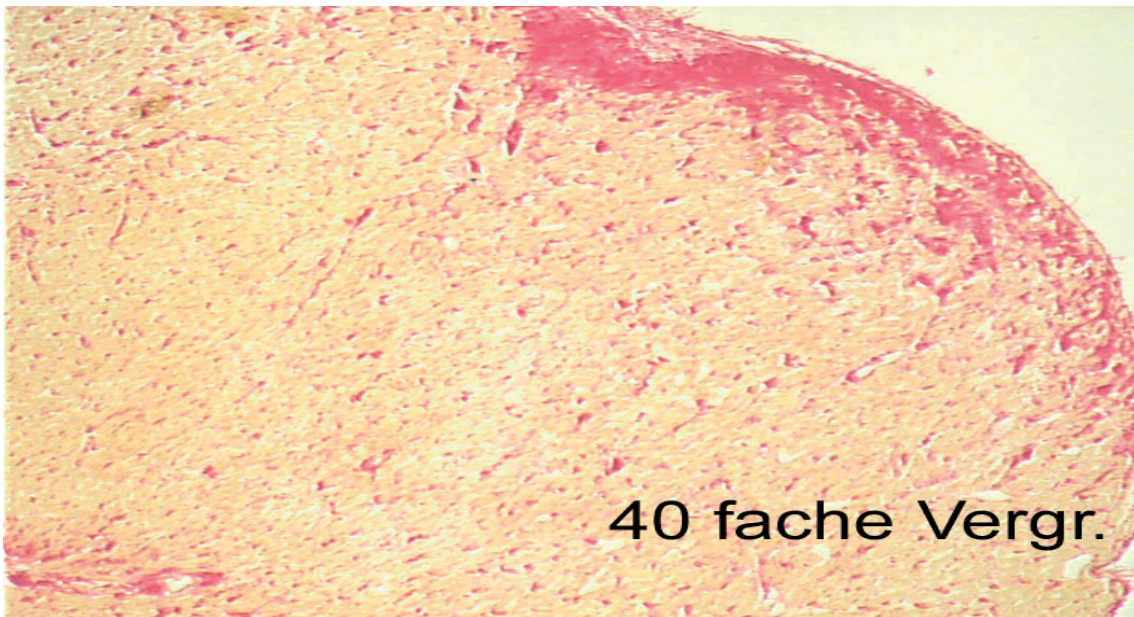


Abb. 20-21: Myokardausschnitt eines herzinsuffizienten Tieres in 40 facher (oben) und 100 facher Vergrößerung (unten), van Gieson-Färbung.

### 3.2. Erzeugung einer signifikanten Herzinsuffizienz

Die schnelle ventrikuläre Stimulation führte bei den stimulierten weiblichen Tieren (n= 11) zu einer signifikanten Abnahme der Herzleistung. Quantitativ zeigen dies die gemessene EF und FS. Die EF nahm von  $73\pm 3$  auf  $21\pm 5$  ab ( $p<0,001$ ), die FS sank von  $37\pm 4$  auf  $11\pm 4$  ( $p<0,001$ ).

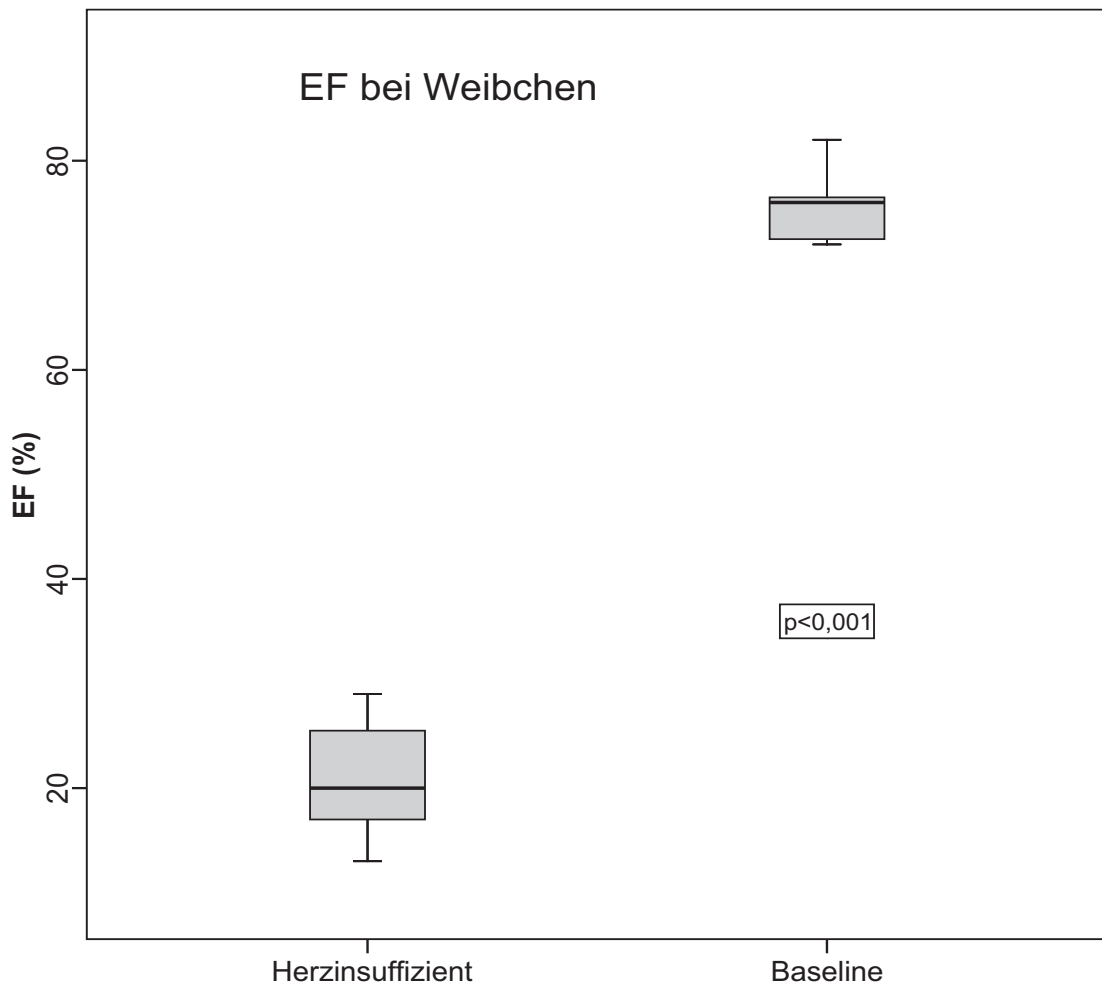


Abb. 22: Signifikante Abnahme der EF bei herzinsuffizienten Tieren im Vergleich zu sham-operierten Tieren.

Die sham-operierten Tiere dienen als Baseline-Vergleichskollektiv. Die Tiere wurden durch die Operation und Anlage eines funktionslosen Schrittmachers nur kurzfristig beeinträchtigt, Die Operation selbst hatte keinen Einfluss auf die Herzleistung gemessen an der Ejektionsfraktion und fractional shortening. Auch waren sie klinisch nach 4-6 wöchiger Kontrollzeit nicht beeinträchtigt.

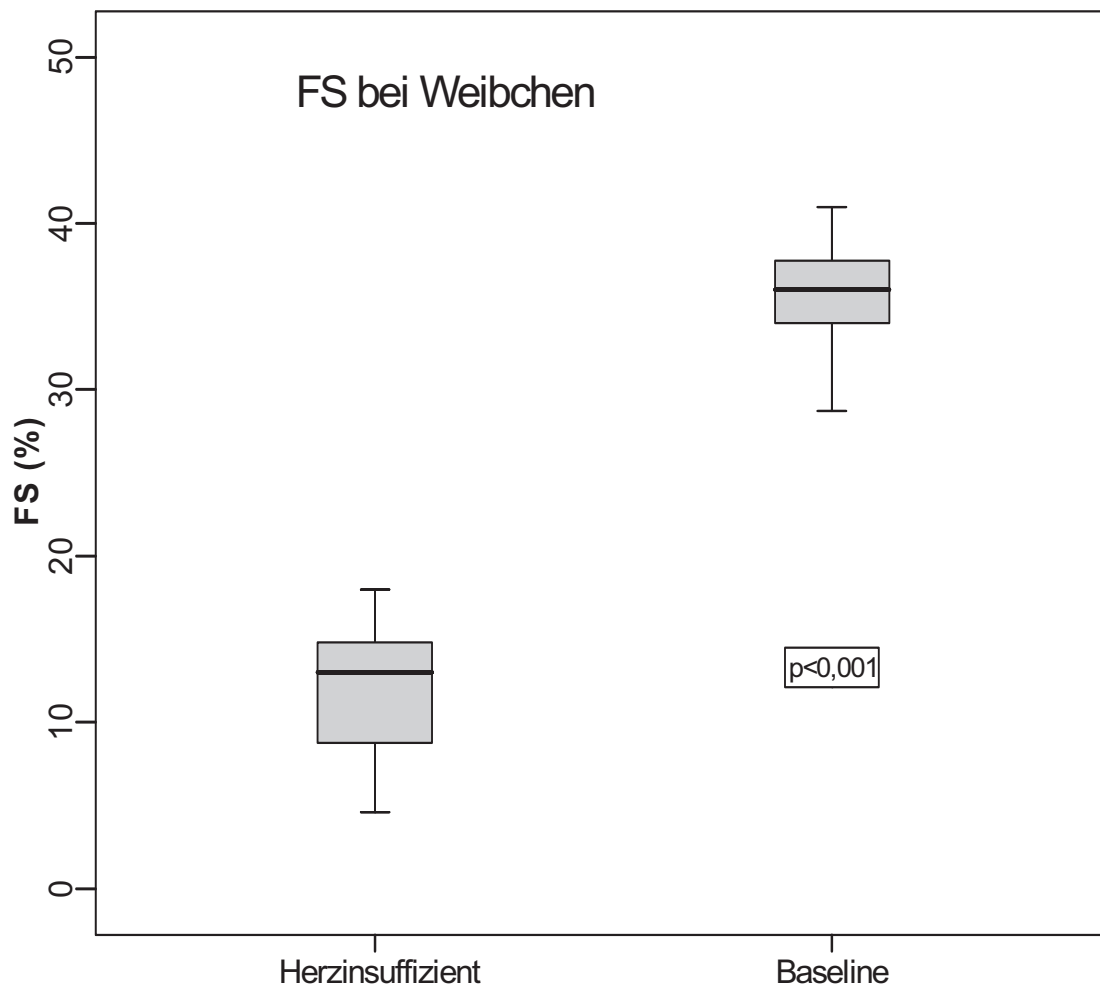


Abb. 23: Signifikante Abnahme der FS bei herzinsuffizienten Tieren im Vergleich zu sham-operierten Tieren.

### 3.3. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die myokardiale Repolarisation

Die Repolarisation war bei den insuffizienten Herzen im Vergleich zu den gesunden deutlich verlängert. Das zeigte sich zunächst an den verlängerten QT-Zeiten sowie an der Verlängerung einzelner MAP-Signale. Die Dispersion der Repolarisation der MAP-Signale insuffizienter Herzen nahm ebenfalls im Vergleich zu gesunden bei steigenden Erythromycinkonzentrationen zu. Schließlich wurde bei den insuffizienten Herzen ein vermehrtes Auftreten von Herzrhythmusstörungen vom TdP-Typ beobachtet.

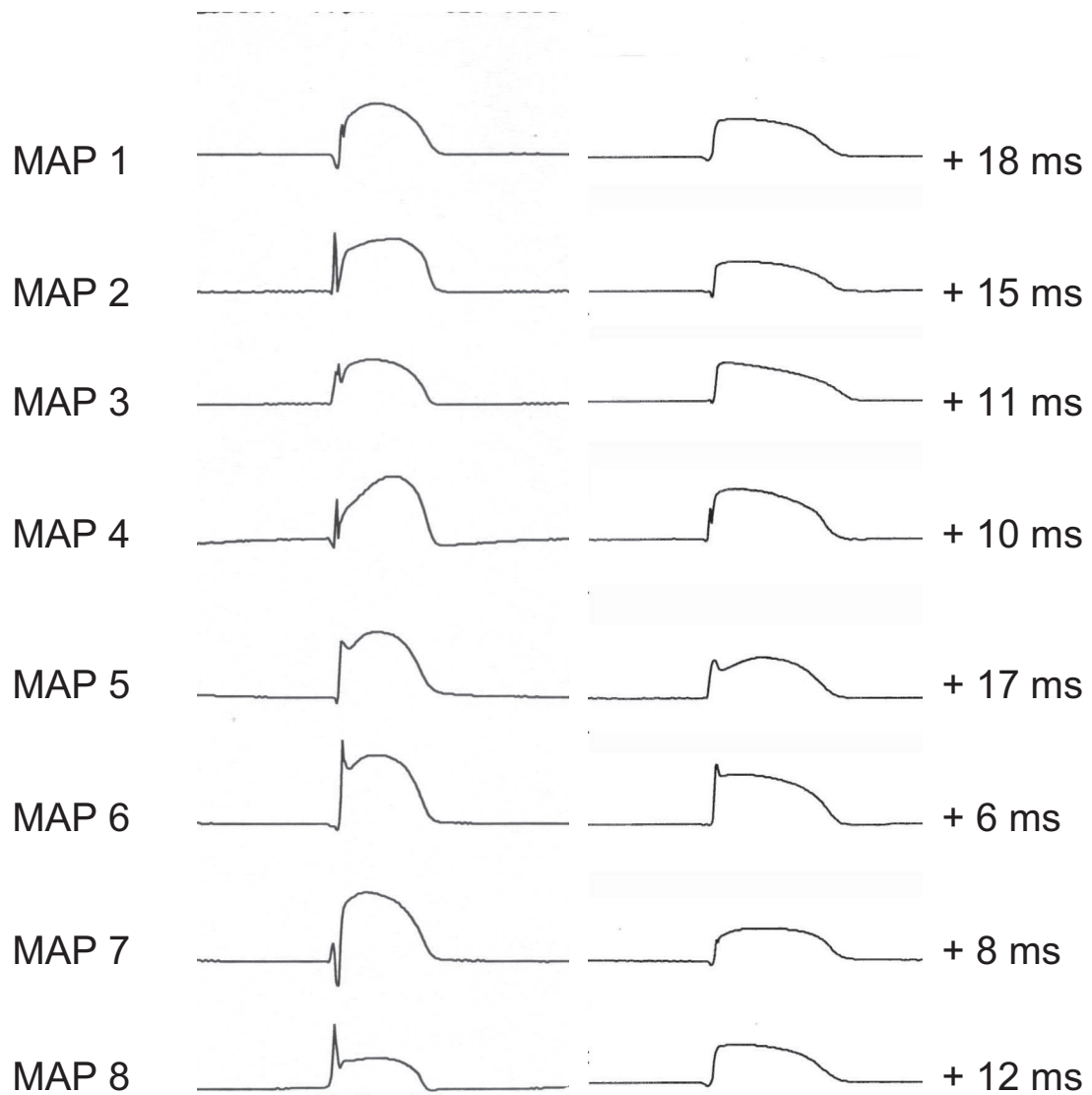


Abb. 24: Vergleich der Konfiguration der MAP-Signale eines sham-operierten weiblichen Tieres (links) mit denen eines herzinsuffizienten weiblichen Tieres (rechts). In Zahlen dahinter ist die Zunahme der Aktionspotentialdauer ohne Medikamentengabe aufgeführt.



Tab. 3: Effekt der Herzinsuffizienz auf die MAP-Dauer und QT-Zeit sowie die Dispersion der Repolarisation. (Herzinsuffizient vs. sham-operiert, signifikant: \* bei  $p < 0,01$ , # bei  $p < 0,05$ )

		<b>QT-Zeit(ms)</b>	<b>Mittl. MAP(ms)</b>	<b>DISP MAP(ms)</b>
Weibchen	Baseline	230±17	173±16	33±9
HI	150 µM	256±22	191±20 *	46±19
	200 µM	277±27 *	195±31 *	51±19 #
	300µM	306±39 *	212±37 *	53±18 #
	+Verapamil	226±16	145±39	33±13
Weibchen	Baseline	235±17	161±29	38±20
Sham	150 µM	250±22	167±23	40±14
	200 µM	265±20	172±21	42±20
	300µM	273±23	178±22	43±15
	+Verapamil	210±21	132±26	42±16

Die nachfolgenden Abbildungen veranschaulichen den Effekt der erzeugten Herzinsuffizienz auf die Aktionspotentialdauer. Die insuffizienten weiblichen Tiere wiesen in ihrer Vergleichsgruppe zu den sham-operierten Tieren bereits unter Baseline-Bedingungen ohne Zugabe von Kaliumkanalblockern eine Verlängerung der MAP auf. Die QT-Zeit war bei 200 µmol und 300 µmol Erythromycin signifikant verlängert ( $p < 0,01$ ). Die Verlängerung der Aktionspotentiale ist besonders deutlich bei niedrigen Herzfrequenzen ausgeprägt (CL >600 ms). Dieses Phänomen der Reverse-Use-Dependence ließ sich sowohl bei herzinsuffizienten wie auch bei sham-operierten Tieren nachweisen. Nach Zugabe von Verapamil verkürzten sich die MAP bei herzinsuffizienten und sham-operierten Tieren signifikant ( $p < 0,02$ ).

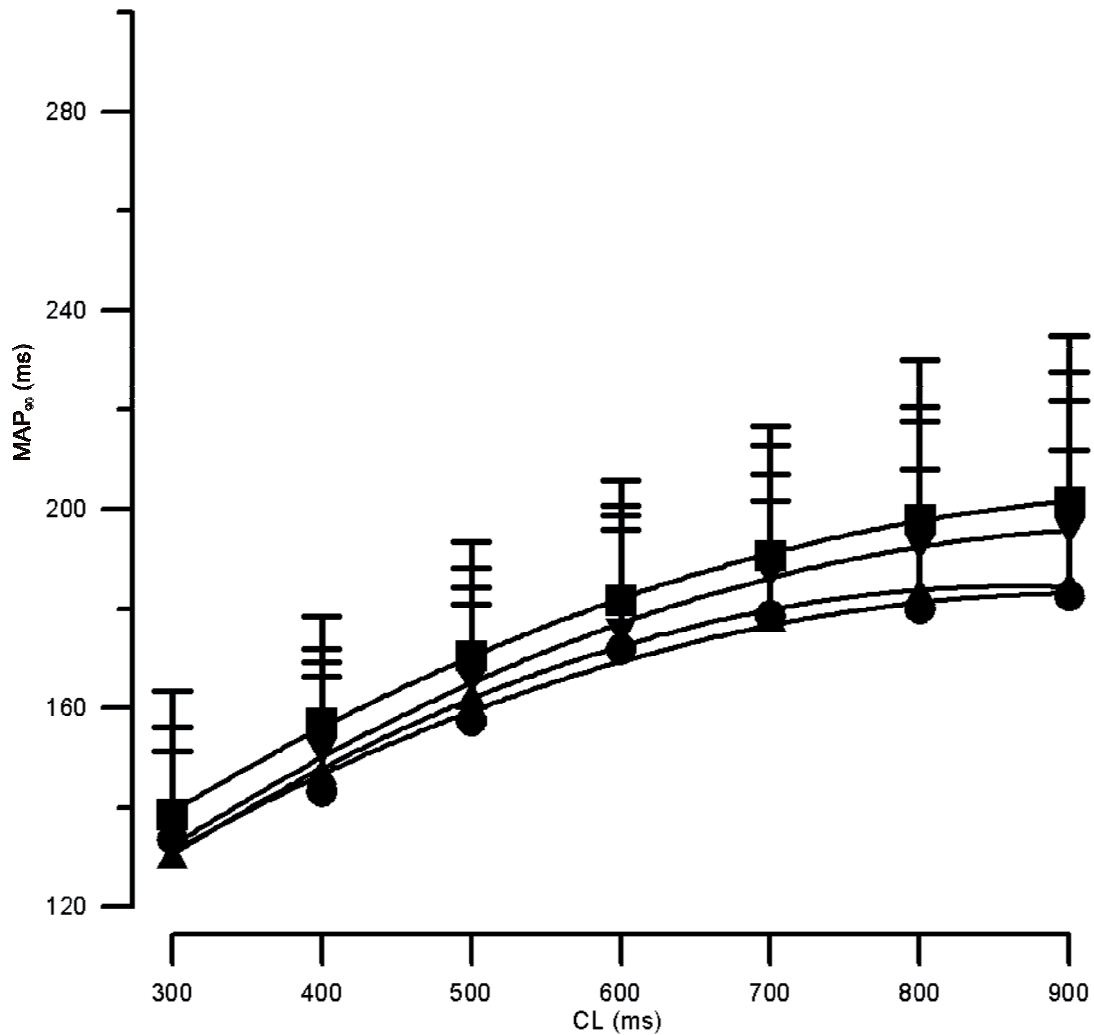


Abb. 25: Dosisabhängiger Effekt von Erythromycin auf die Aktionspotentialdauer weiblicher sham-operierter Herzen (●=baseline, ▲=Erythromycin 150μM, ▼=Erythromycin 200μM, ■=Erythomycin 300μM).

Bei den sham-operierten Weibchen waren die MAP-Signale in den unterschiedlichen Erythromycinkonzentrationen zwar verlängert, allerdings fand hier nur eine geringe prozentuale Verlängerung (lediglich 2 % bei 300 ms und 10 % bei 900 ms) statt. Die maximalen MAP der weiblichen sham-operierten Tiere waren im Vergleich zu allen anderen Gruppen die kürzesten. Auch bei den sham-operierten Tieren ohne Herzinsuffizienzzeichen konnte eine stärkere Verlängerung der Aktionspotentiale bei niedrigeren Herzfrequenzen beobachtet werden. Somit ist auch hier das Phänomen der „Reverse-use-dependence“ nachzuweisen.

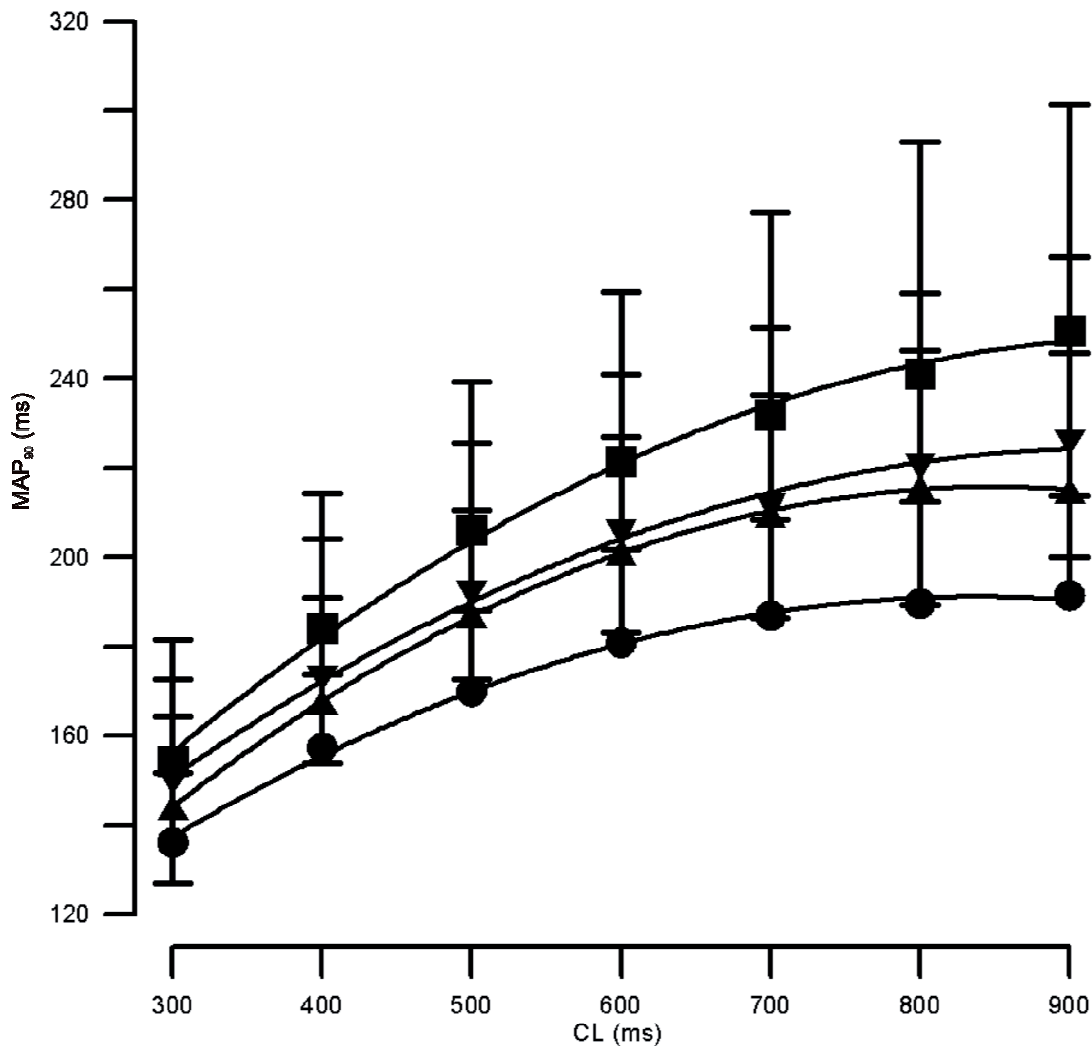


Abb. 26: Dosisabhängiger Effekt von Erythromycin auf die Aktionspotentialdauer insuffizienter weiblicher Herzen (●=baseline, ▲=Erythromycin 150μM, ▼=Erythromycin 200μM, ■=Erythromycin 300μM).

Die Aktionspotentiale waren bei den weiblichen Tieren in allen Konzentrationsstufen stärker verlängert. Bei einer Zykluslänge von 300 ms kam es bei den insuffizienten Tieren zu einer Verlängerung der Signale um 13 %, bei 900 ms wurden die Signale um 30 % länger. Bei den herzinsuffizienten weiblichen Tieren führte Erythromycin in der Konzentrationsstufe von 300 μM zu einem signifikanten Anstieg der Aktionspotential-Dauer um 60 % ( $p < 0,001$ ).

### 3.4. Der Einfluß der Herzinsuffizienz auf die QT-Zeit

Die weiblichen sham-operierten Tiere wiesen mit 230 ms ähnliche Werte auf wie die basale QT-Zeit der herzinsuffizienten Weibchen mit 232 ms ( $p=ns$ ). Kam zu diesen Ausgangsbedingungen als weiterer die Repolarisation verlängernder Faktor die sukzessive Belastung mit dem  $I_{kr}$ -Blocker Erythromycin hinzu, konnte bereits bei den sham-operierten Weibchen eine Verlängerung der QT-Zeit hervorgerufen werden. Bei den insuffizienten Tieren prägte sich diese Verlängerung allerdings deutlicher aus. Die maximalen QT-Zeiten der insuffizienten Weibchen erreichten im Mittel  $308 \pm 39$  ms. Bei den Kontrolltieren ergaben sich von Baseline bis zur höchsten Erythromycin-Konzentrationsstufe Verlängerungen auf durchschnittlich 284 ms.

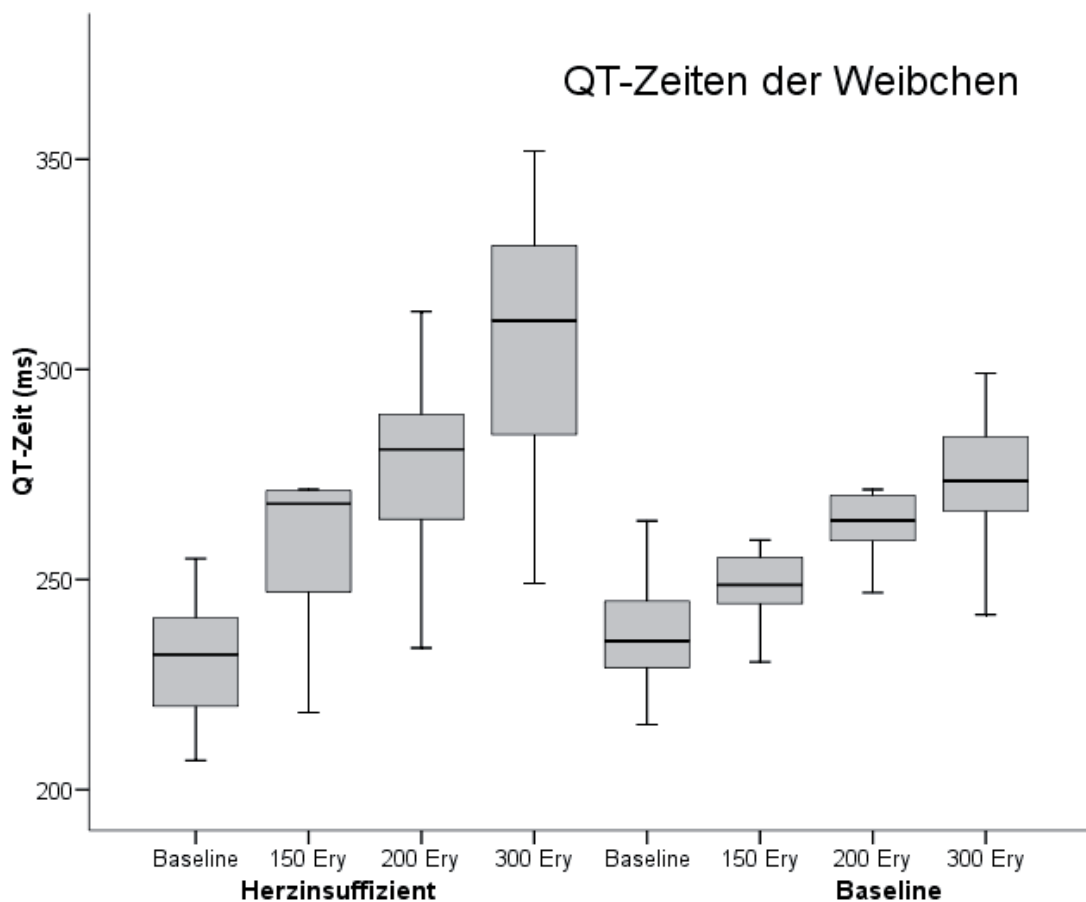


Abb. 27: Vergleich der QT-Zeiten abhängig von der Erythromycin-konzentration.

Das ist eine Verlängerung von nur 19 % im Vergleich zu der Verlängerung von 32 % bei den insuffizienten Tieren ( $p < 0,05$  bei  $300\mu\text{mol}$  Erythromycin).

Im Vergleich zu den etwas verlängerten Ausgangs-MAP's konnte eine Verlängerung der QT-Zeit durch die Erzeugung einer Herzinsuffizienz bei den Weibchen damit nicht nachgewiesen werden. Unter zunehmender Belastung mit dem Kaliumkanalblocker Erythromycin entwickelten sich allerdings deutliche Unterschiede in der Verlängerung der Repolarisation zwischen den Versuchstieren und der Kontrollgruppe, indem es zu einer stärkeren Zunahme der QT-Zeit bei den herzinsuffizienten Tieren kam.

### **3.5. Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Dispersion der Repolarisation**

Mehrere zugrunde liegende Mechanismen werden vermutet, die zum Entstehen von polymorphen Tachykardien vom Torsade de pointes Typ beitragen. Zum einen die Verlängerung der QT-Zeit und des Aktionspotentials, andererseits auch die Art der Verlängerung der Repolarisation und damit der Konfiguration des Aktionspotentials und als weiteres die Dispersion der Repolarisation<sup>96</sup>. Betrachtete man nur die Veränderung der MAP-Dauer der herzinsuffizienten Tiere während eines Versuchs, so fiel die unterschiedlich starke Verlängerung der MAP auf. Die linksventrikulären epikardialen Aktionspotentiale nahmen nicht so stark an Dauer zu wie die rechtsventrikulären epikardialen und die linksventrikulären endokardialen. Dargestellt ist die ausgeprägtere Zunahme der endokardialen Repolarisationszeit im Gegensatz zu den beiden epikardialen Repolarisationszeiten.

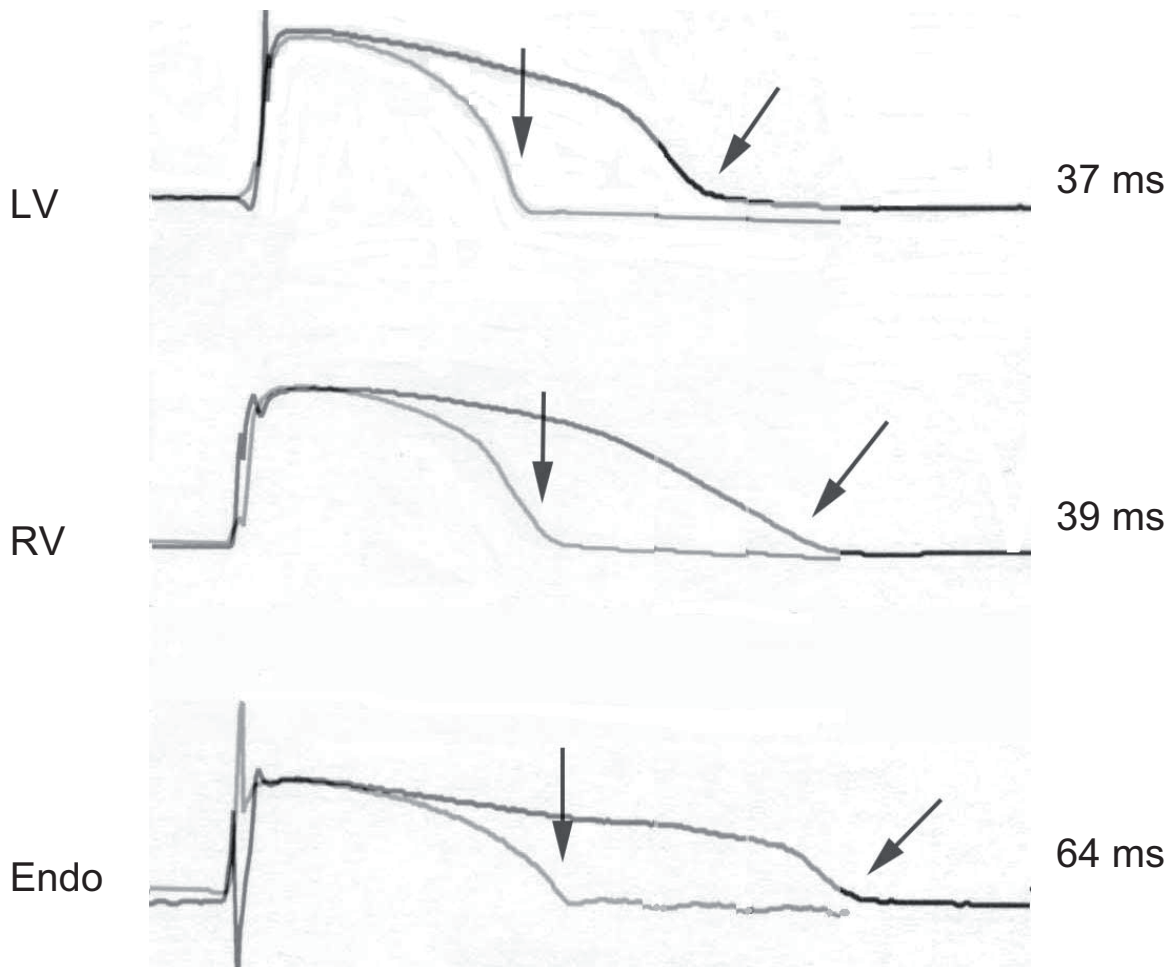


Abb. 28: Unterschiede in der MAP-Verlängerung eines herzinsuffizienten Weibchens an unterschiedlichen repräsentativen Katheterstandorten (LV-epi-, RV-epi-, und LV-endokardial) unter Baseline-Bedingungen (senkrechter Pfeil) bis zur maximalen medikamentösen Kaliumkanalblockade mit 300 μmol Erythromycin (Schräger Pfeil).

Die Zugabe von Erythromycin führte bei allen Versuchsgruppen der vorliegenden Arbeit zu einer unterschiedlichen Verlängerung der MAP. Die Mittelwerte aus der Differenz der längsten und der kürzesten MAP wurden definiert als die Dispersion der Repolarisation in den jeweiligen Konzentrationsstufen. Die Dispersion stieg dabei mit steigender Erythromycinkonzentration an. Bei den shamoperierten weiblichen Kontrolltieren stieg die Dispersion jeweils weniger stark an. In der folgenden Abbildung (Abb. 29) ist die Dispersion als Differenz der ermittelten Repolarisationszeiten der weiblichen Tiere für die einzelnen Konzentrationsstufen dargestellt.

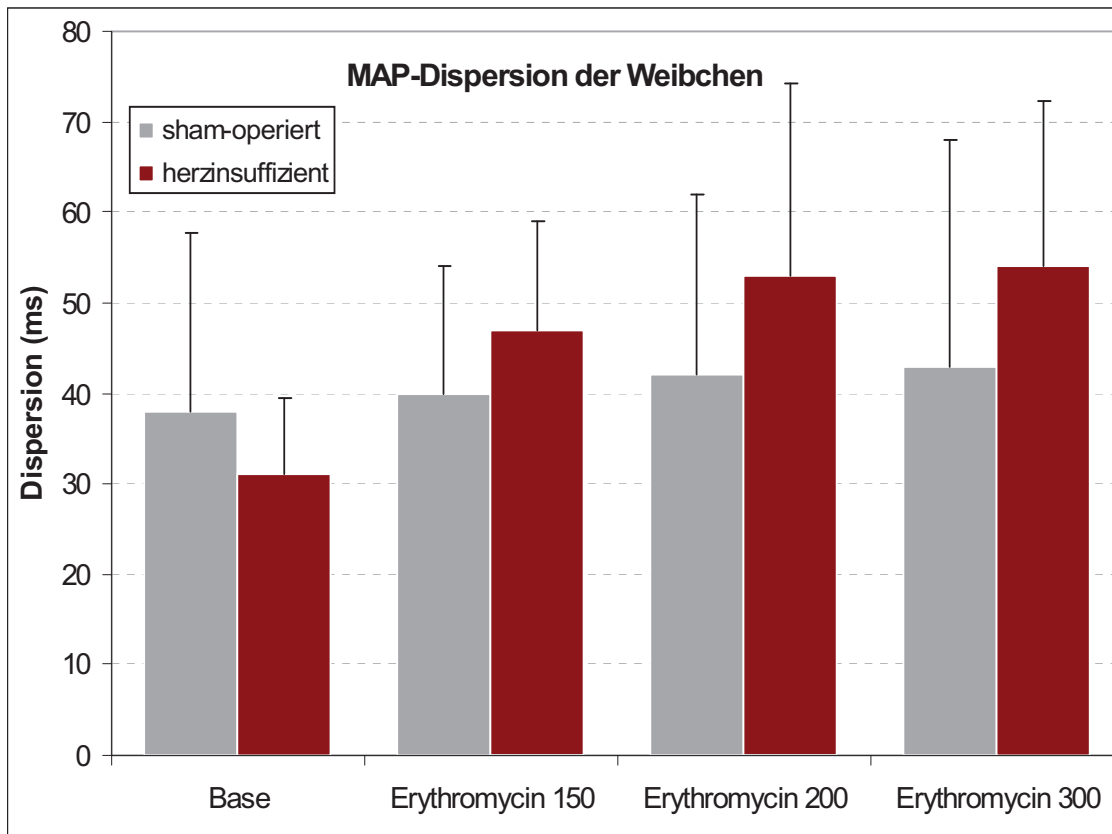


Abb. 29: MAP-Dispersion der weiblichen herzinsuffizienten und sham-operierten Tiere.

Die Dispersion beschreibt allerdings zunächst nur die gemittelten Gesamtunterschiede der Repolarisationsdauern global auf das gesamte Herz bezogen. Damit ist mit der Dispersion der Repolarisation zunächst nur beschrieben, dass die Repolarisation in verschiedenen Myokardzellen unterschiedlich verlängert ist. Zur genaueren Differenzierung der Dispersionszunahme ist daher anschließend die Berechnung der transmuralen und interventrikulären Dispersion sinnvoll. Dazu werden die unterschiedlichen MAP-Dauern zunächst nach regionalen Gesichtspunkten zusammengefasst:

- 1) Epikardial rechter Ventrikel (MAP 2, MAP 3, MAP 4)
- 2) Epikardial linker Ventrikel (MAP 1, MAP 5, MAP 6, MAP 7)
- 3) Endokardial linker Ventrikel (MAP 8)

Betrachtet man also nicht nur die gemittelten Werte der Dispersion der Repolarisation, sondern stellt man den endokardialen Werten der Repolarisationsverlängerung die rechts- und linksventrikulären epikardialen Werte gegenüber, so ergibt sich die folgende Darstellung:

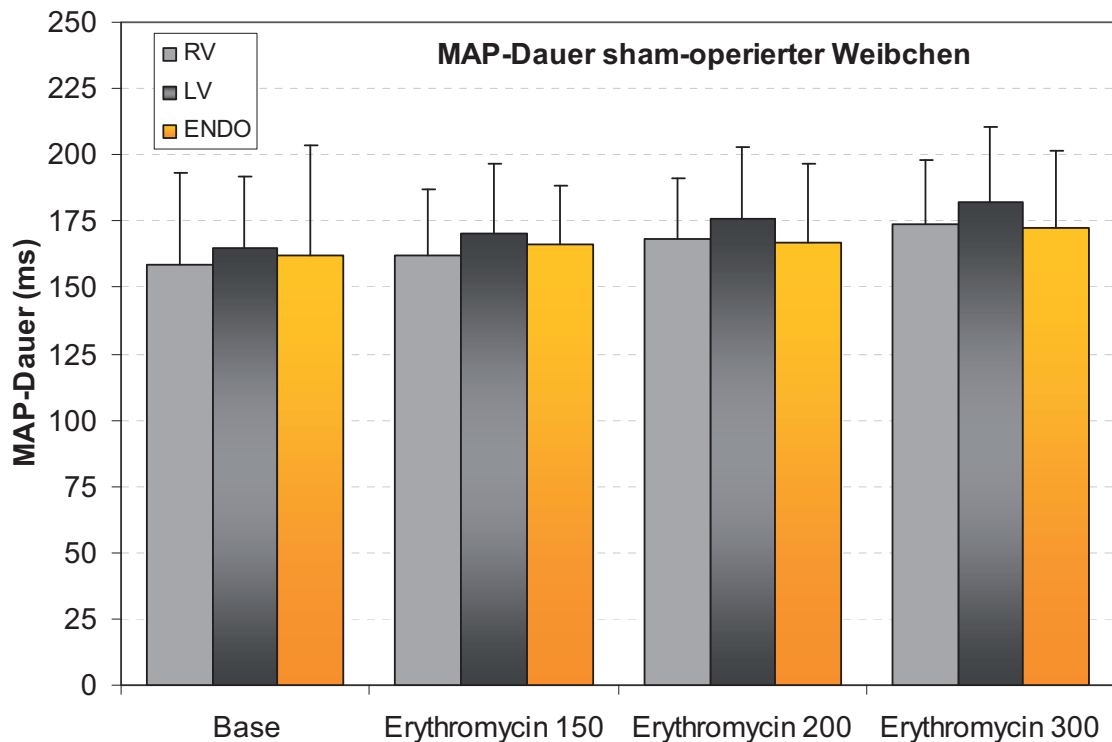


Abb. 31: Homogener Anstieg der absoluten  $MAP_{90}$ -Dauern bei sham-operierten Weibchen. Die epikardialen Werte des rechten (RV) und linken (LV) Ventrikels, grau, sind den endokardialen Werten (ENDO), gelb, gegenübergestellt.

Dargestellt ist hier die MAP-Dispersion der weiblichen sham-operierten Tiere, in der die homogene Zunahme der Dispersion epi- wie endokardial sichtbar wird. Insgesamt zeigte sich bei den sham-operierten Tieren nur eine Zunahme der Dispersion von höchstens 4 % zwischen epi- und endokardialen Messpunkten ( $p=ns$ ).



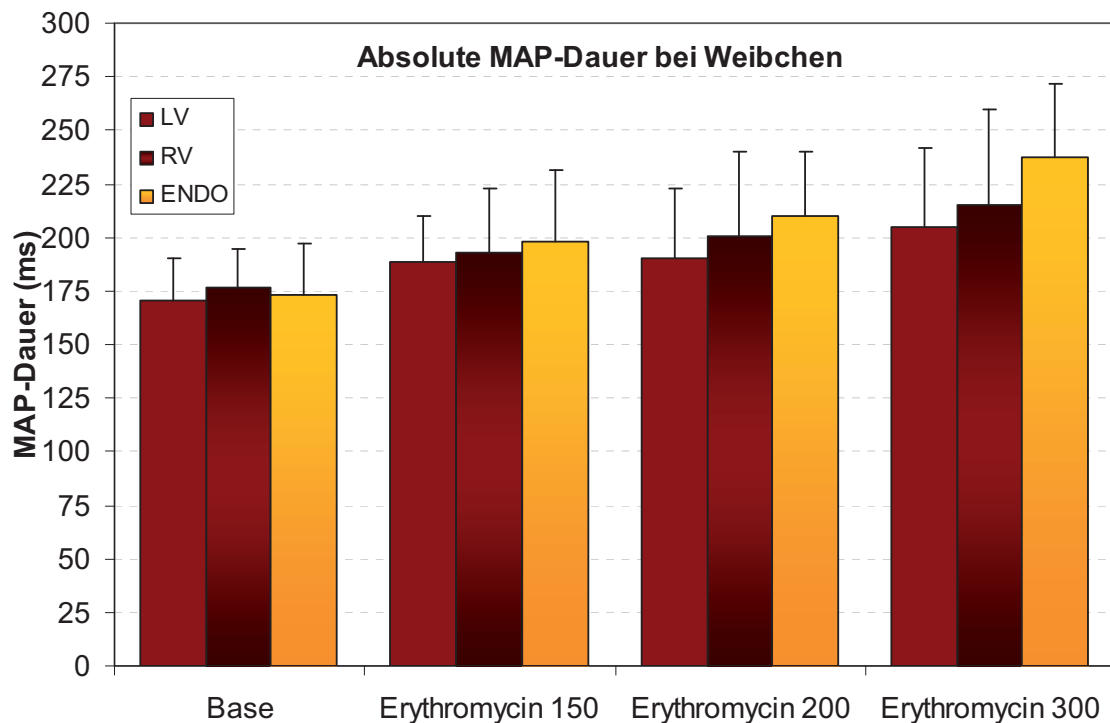


Abb. 30: Die absoluten MAP bei herzinsuffizienten Weibchen des rechten (RV) und linken Ventrikel (LV), beide rot, sind dem endokardialen (ENDO) MAP, gelb, gegenübergestellt.

Bei den untersuchten herzinsuffizienten Tieren beobachtete man innerhalb des Anstiegs der Repolarisationszeiten eine Differenzierung der verglichenen epi- und endokardialen Areale: ohne Erythromycinzugabe lag die endokardiale Repolarisationszeit knapp unterhalb der epikardialen. Bei steigenden Erythromycinkonzentrationen stieg die endokardiale Repolarisationszeit jedoch deutlich mehr an als epikardial, wobei dieser Abstand bei jeder Stufe noch vergrößert wurde. Bei 300  $\mu\text{M}$  Erythromycin war die endokardiale Repolarisationszeit bereits um 17 % mehr angestiegen als dies epikardial der Fall ist.

In der folgenden Abbildung werden die Unterschiede der Repolarisation endokardial gegen die zusammengefaßten epikardialen links- und rechtsventrikulären Repolarisationszeiten aus der vorangegangenen Abbildung dargestellt.

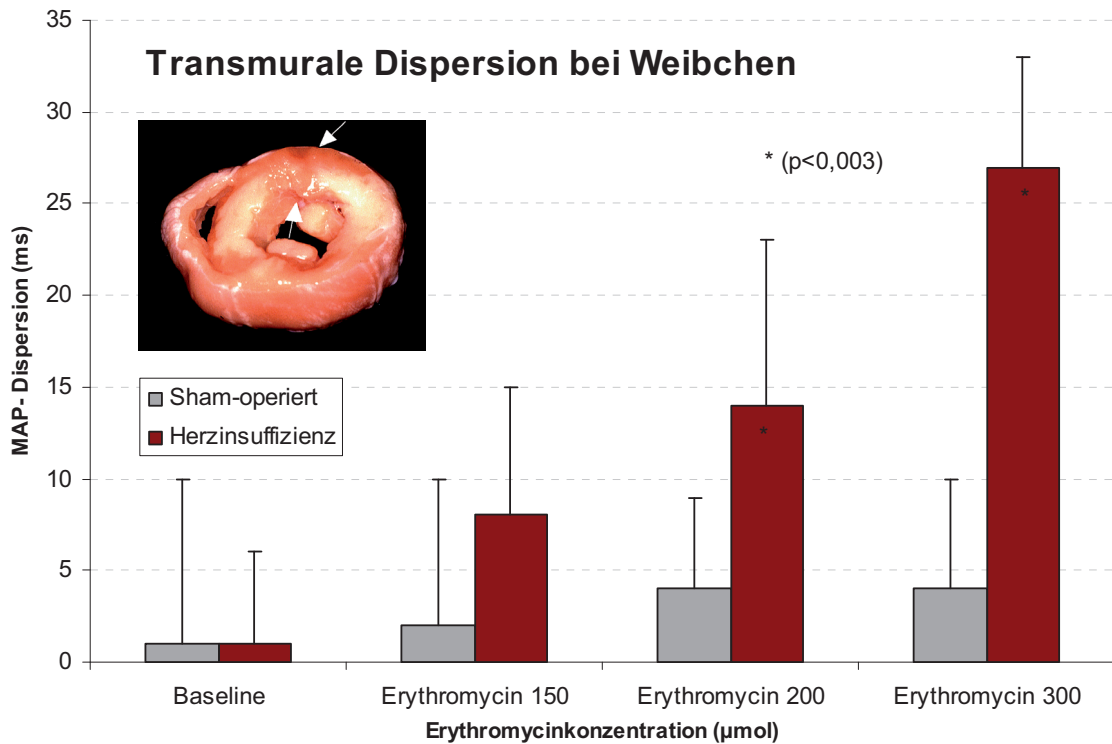


Abb. 32: Transmurale Dispersion der herzinsuffizienten und sham-operierten Weibchen.

Die Abbildung zeigt, dass eine Zunahme der Differenz der Repolarisationszeiten hauptsächlich auf einer Zunahme der Differenz zwischen endokardialer Repolarisation und epikardialer Repolarisation beruht. Die transmurale Dispersion bei den sham-operierten Kontrolltieren steigt nur um 5 ms an, bei den herzinsuffizienten Weibchen hingegen kommt es zu einer signifikanten Zunahme der transmuralen Dispersion ( $p < 0,003$ ). Die epikardialen interventrikulären Unterschiede sind zu vernachlässigen gering, bei beiden steigt die Dispersion der Repolarisation homogen an. Ein Anstieg der transmuralen Dispersion der Repolarisation gilt mit als wichtiger Faktor bei der Entstehung von polymorphen ventrikulären Tachykardien.

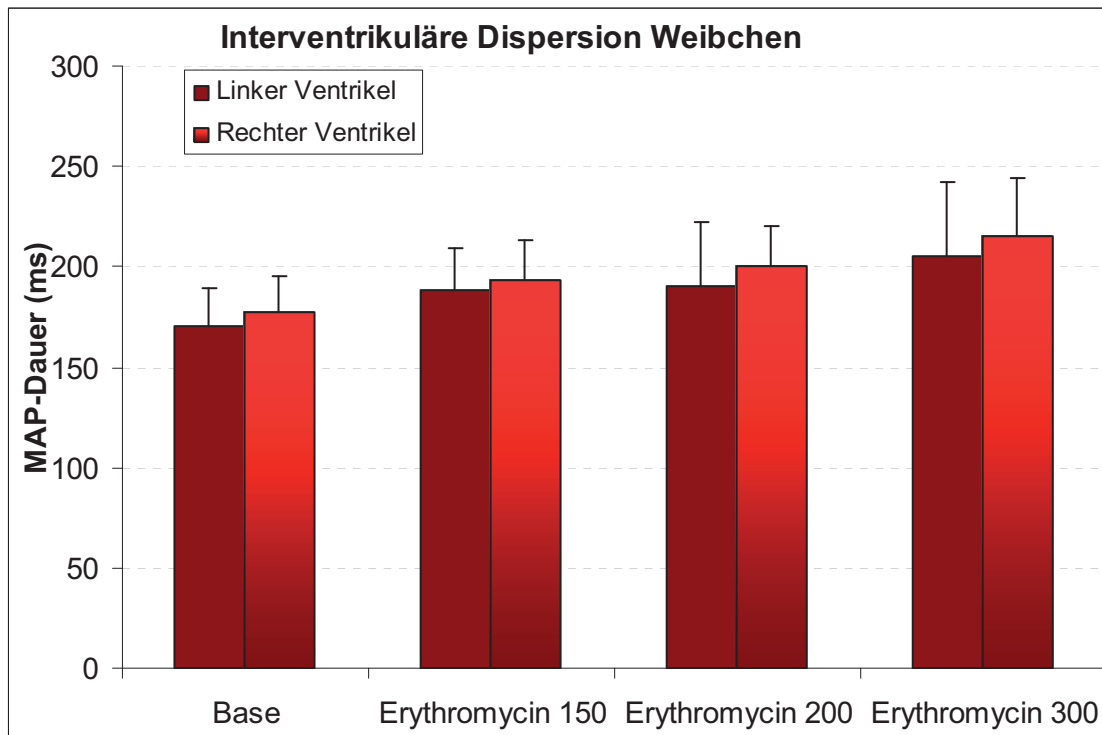


Abb. 33: Homogener Anstieg im interventrikulären Vergleich bei herzinsuffizienten Weibchen.

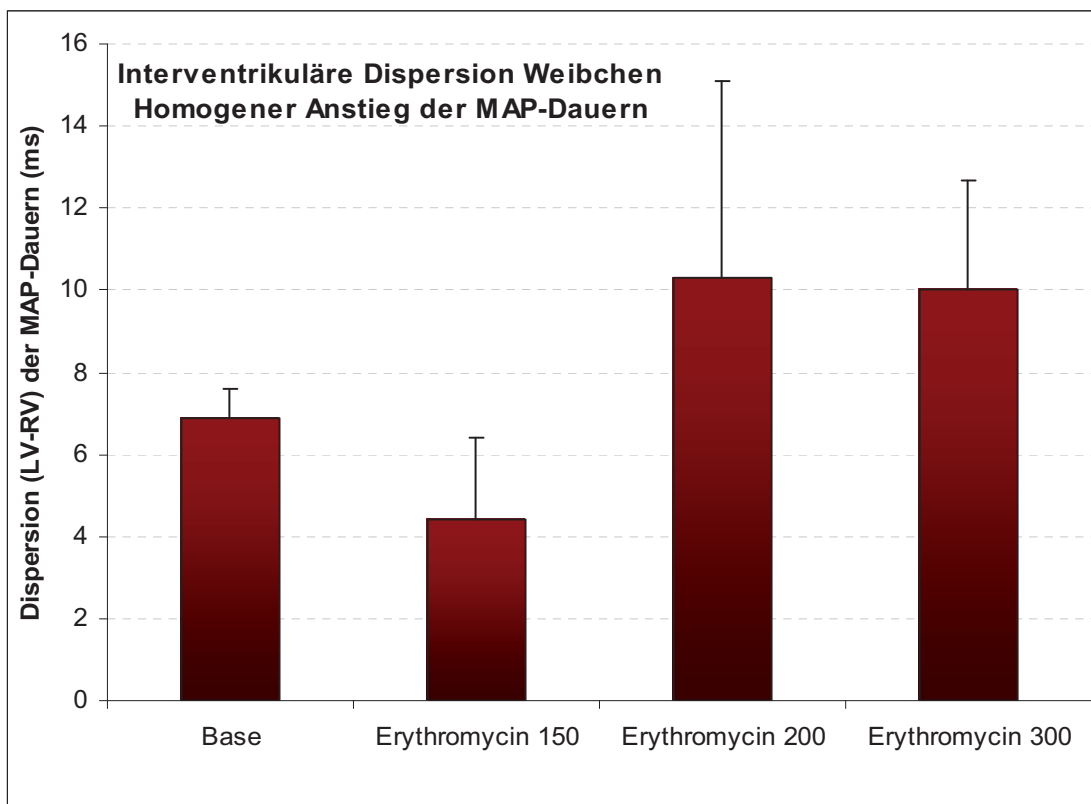


Abb. 34: Kein signifikanter Anstieg in der interventrikulären Dispersion bei herzinsuffizienten Weibchen.

Die Repolarisationszeiten des rechten Ventrikels sind durchweg etwas länger als die des linken Ventrikels. Dieser Unterschied von durchschnittlich 6 ms, (minimal 4 und maximal 10 ms) bezogen auf MAP-Dauern von 150 ms bis 250 ms bleibt nahezu konstant während der gesamten Versuchsdauer. Die Veränderungen liegen im Bereich von 1,5 bis 6 % und sind nicht signifikant ( $p=ns$ ). Zudem ist keine eindeutige Tendenz in Richtung stärkere Dispersion unter höherer Kaliumkanalblockade zu erkennen. Die epikardialen Repolarisationszeiten des linken und rechten Ventrikels verlängern sich also homogen, anders als die endokardial erhobenen Werte.

### 3.6. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Entstehung von frühen Nachdepolarisationen

Eine Verlängerung der Repolarisation, und eine erhöhte Instabilität der Repolarisation, sind beide bei der Herzinsuffizienz in erhöhtem Maße nachweisbar. Dies bietet den insuffizienten Herzen und Myozyten ein Substrat zum Auftreten von Proarrhythmie. Hier wird zunächst das Auftreten früher Nachdepolarisationen betrachtet.

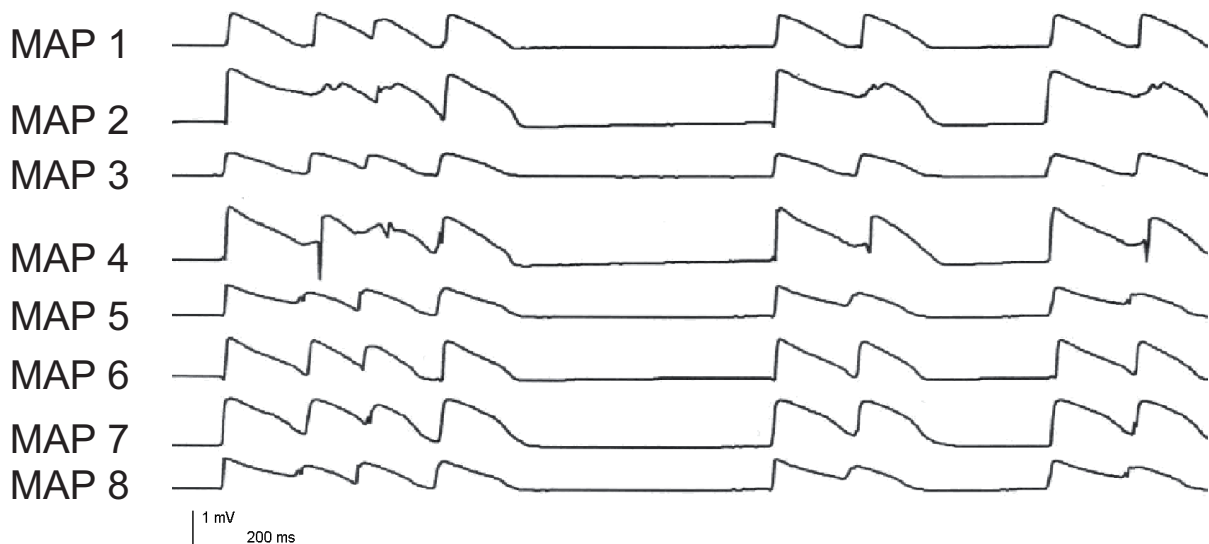


Abb. 35: Beispiel für frühe Nachdepolarisationen bei 300 $\mu$ M Erythromycin bei einem herzinsuffizienten Weibchen in der Versuchsphase mit Pufferlösung mit herabgesetztem Kalium.

Bei den insuffizienten weiblichen Herzen wurden bis zur höchsten Erythromycinkonzentration bei doppelt soviel Herzen, nämlich bei 8 Herzen (72 %) frühe Nachdepolarisationen (EAD) beobachtet wie bei den sham-operierten Tieren, bei denen nur in 4 Herzen (36 %) EAD's ausgelöst wurden ( $p < 0,05$  bei 200  $\mu\text{Mol}$  und 300  $\mu\text{Mol}$  Erythromycin).

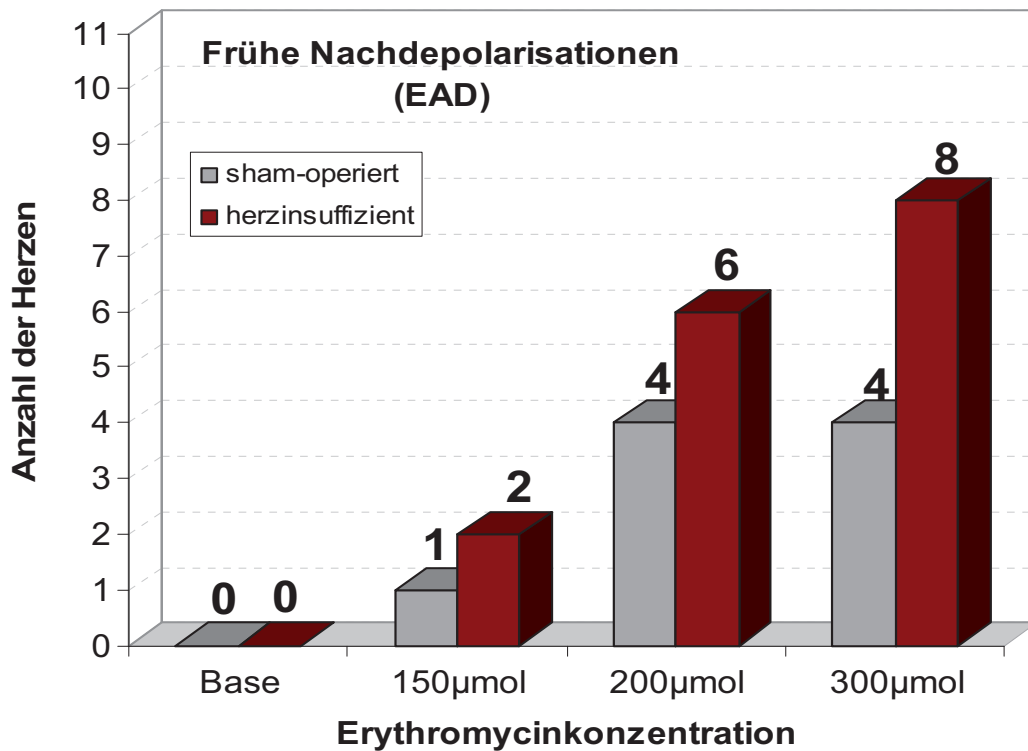


Abb. 36: Häufigkeit von frühen Nachdepolarisationen bei Weibchen unter Baseline-Bedingungen und in den drei verschiedenen Erythromycinkonzentrationen.

### 3.7. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Entstehung von Torsade de Pointes

Die Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de Pointes wurden nach den zuvor definierten Kriterien ausgewertet.

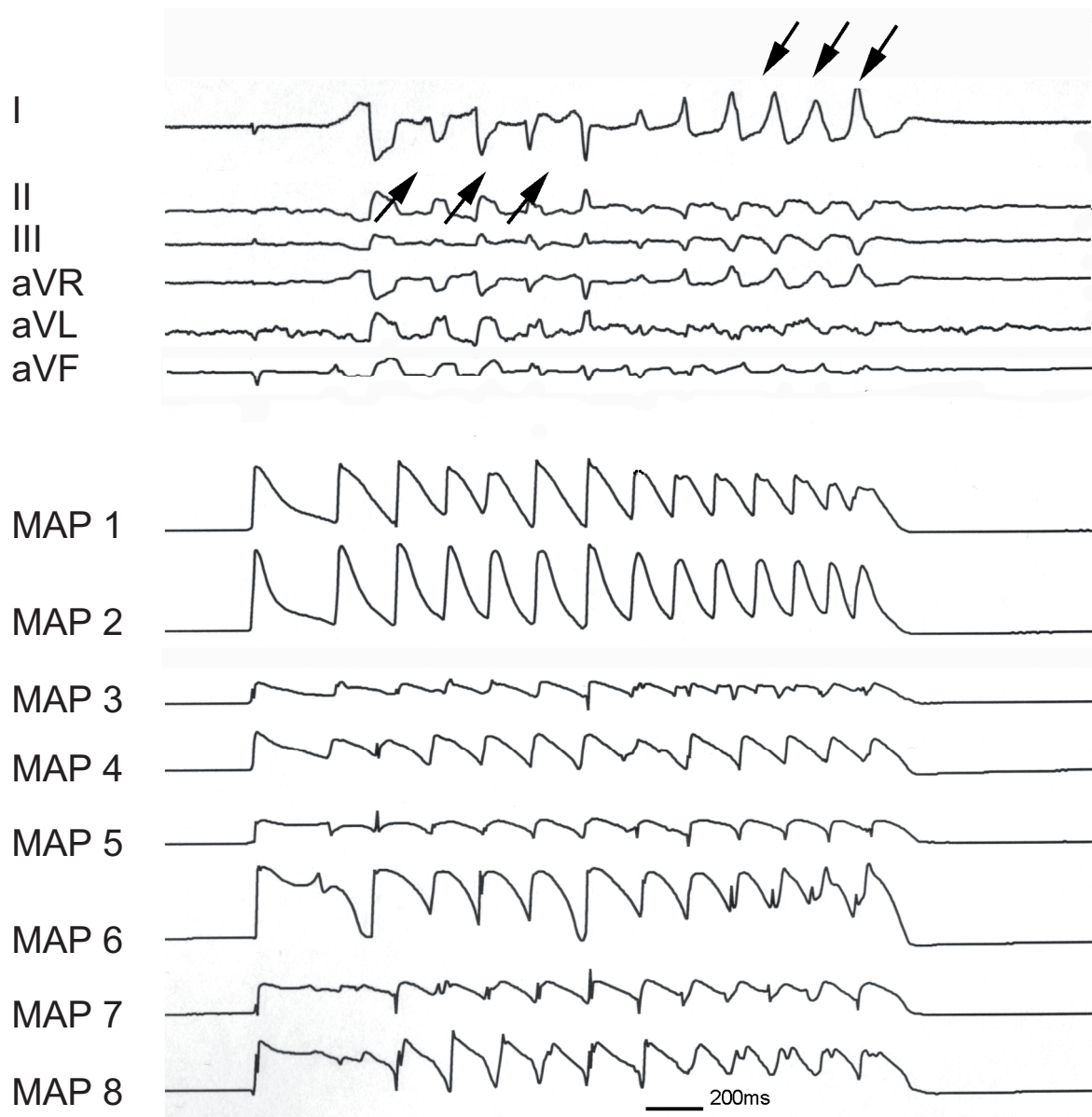


Abb. 37: Beispiel für eine Torsade de Pointes, aufgenommen bei 150 $\mu$ M Erythromycin und einem herzinsuffizienten Weibchen. Zu sehen ist die Spitzenumkehr in den Extremitäten-Ableitungen, und der Beginn mit einer frühen Nachdepolarisation in MAP 6 bis 8.

Während der Aufzeichnung der Frequenztreppen sowie in den Einlaufphasen der neuen Konzentrationsstufe des  $I_{kr}$ -Blockers Erythromycin wurden keine Torsade de Pointes registriert.

Nur in den jeweils 5 Minuten nach Beendigung des Protokolls, wenn bei vorliegendem AV-Block gleichzeitig das Kalium der KHB-Pufferlösung von 5,88 mmol auf 1,5 mmol abgesenkt wurde, entstanden Torsade de Pointes. Bei den herzinsuffizienten Weibchen hatten 8 von 11 Tieren (72%) bei 300  $\mu$ M Erythromycin Torsade de Pointes. Bei den sham-operierten Weibchen traten nur bei 5 von 11 Tieren (45 %) in der höchsten Erythromycinkonzentrationsstufe Torsade de Pointes auf. Insgesamt kam es bei den insuffizienten Weibchen weitaus häufiger zu TdP.

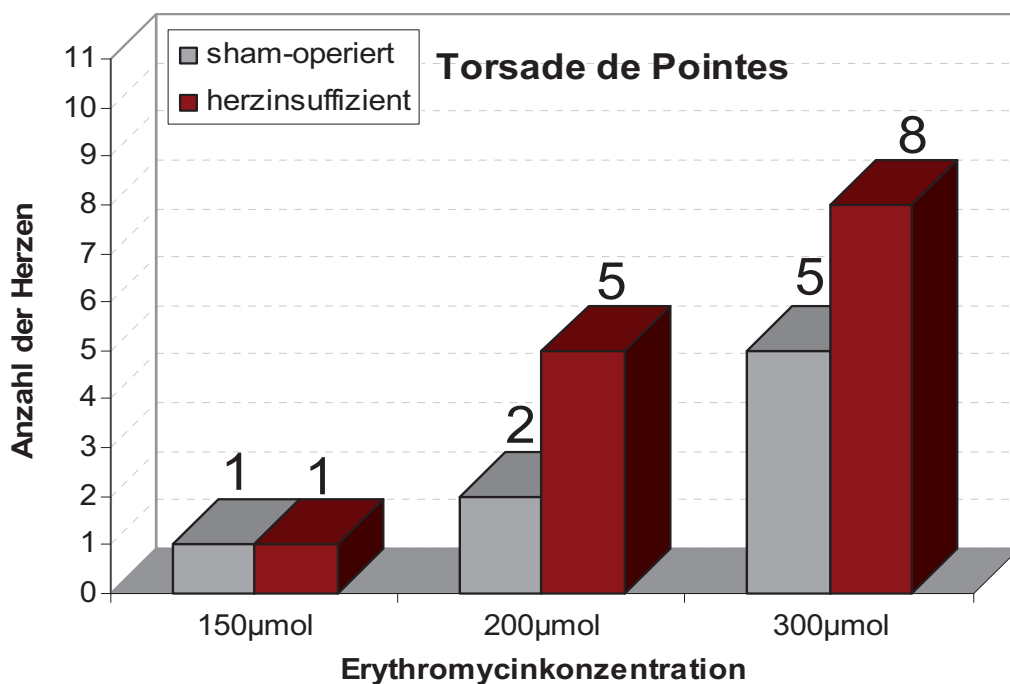


Abb. 38: Anzahl der weiblichen Herzen, bei denen TdP aufgetreten sind.

Im direkten Vergleich zwischen insuffizienten und sham-operierten Tieren kam es zu einer signifikanten Zunahme der Torsade de Pointes. Insgesamt wurden bei den sham-operierten Tieren 28 Einzelereignisse registriert, bei den insuffizienten Weibchen wurden mit 127 Einzelereignisse signifikant mehr registriert ( $p < 0,05$  bei 200  $\mu\text{Mol}$  und 300  $\mu\text{Mol}$  Erythromycin).

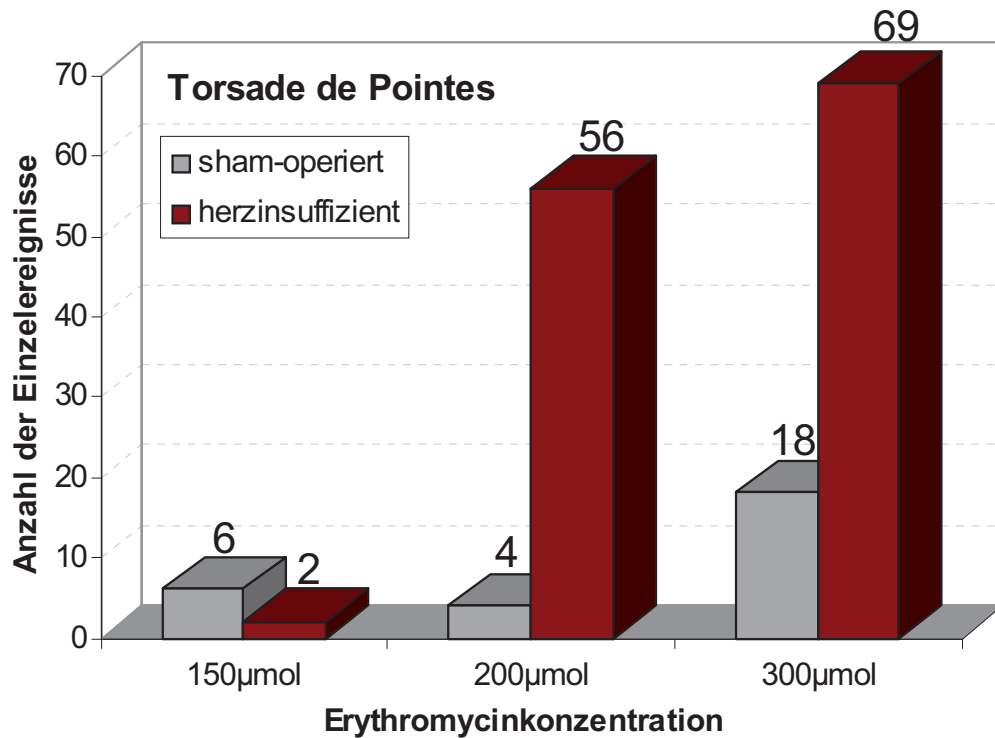


Abb. 39: Anzahl der TdP bei Weibchen in den drei Konzentrationsstufen im Vergleich.



### 3.8. Vergleich zwischen Weibchen und Männchen

#### 3.8.1. Die Erzeugung einer chronischen Herzinsuffizienz bei Männchen

Im Rahmen der Untersuchungen zur chronischen Herzinsuffizienz wurden die bereits im Detail beschriebenen Versuche auch bei männlichen Versuchstieren durchgeführt. Die schnelle ventrikuläre Stimulation führte bei den stimulierten männlichen Tieren (n= 11) ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der Herzleistung. Quantitativ zeigen dies die gemessene EF und FS. Die EF nahm von  $73\pm 7$  auf  $25\pm 8$  ab, die FS sank von  $38\pm 5$  auf  $13\pm 3$ . ( $p < 0,001$ ).

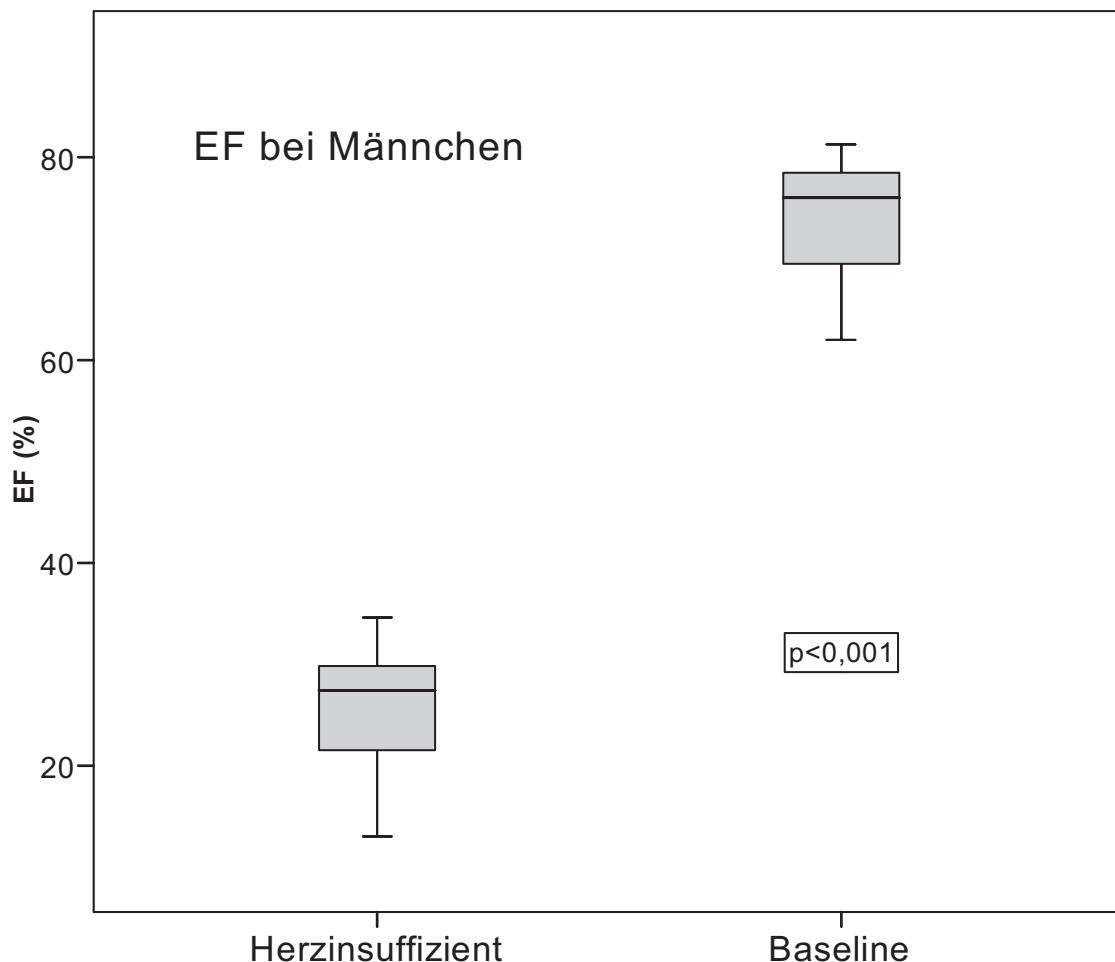


Abb. 40: Signifikante Abnahme der Ejektionsfraktion, einem echokardiographisch ermittelten Parameter zur Abschätzung der Herzinsuffizienz.

Bei den körperlichen Untersuchungen zeigten die Tiere mit Apathie, Aszites, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Ruhedyspnoe nach 4-6 Wochen die gleichen Symptome wie die Weibchen.

Nachfolgend wurde der Effekt untersucht, den die erzeugte Herzinsuffizienz auf die Monophasischen Aktionspotentiale bei den männlichen Tieren hatte. Die insuffizienten männlichen Tiere wiesen ähnlich wie die untersuchten weiblichen Tiere zu den sham-operierten Tieren bereits unter Baseline-Bedingungen ohne Zugabe von Kaliumkanalblockern eine Verlängerung der MAP auf. Dieser Unterschied nahm bei höheren Erythromycin-Konzentrationen auch hier zu.

Tab. 4: Effekt der Herzinsuffizienz auf die MAP-Dauer und QT-Zeit sowie die Dispersion der Repolarisation (Herzinsuffizient vs. sham-operiert, signifikant: \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ).

		<b>QT-Intervall (ms)</b>	<b>Mittl. MAP(ms)</b>	<b>DISP MAP(ms)</b>
<b>Männchen</b>				
HI	Baseline	<b>239±25 *</b>	<b>173±20 *</b>	<b>39±19</b>
	150 µM	<b>261±31 *</b>	<b>192±21 *</b>	<b>50±23 *</b>
	200 µM	<b>282±39 #</b>	<b>210±29 *</b>	<b>62±31</b>
	300µM	<b>318±40 #</b>	<b>231±28 #</b>	<b>73±18 #</b>
	+Verapamil	<b>235±36 *</b>	<b>147±19 *</b>	<b>58±13 *</b>
<b>Männchen</b>				
SHAM	Baseline	<b>205±29</b>	<b>157±49</b>	<b>42±29</b>
	150 µM	<b>227±37</b>	<b>167±41</b>	<b>42±30</b>
	200 µM	<b>238±41</b>	<b>176±52</b>	<b>52±32</b>
	300µM	<b>263±53</b>	<b>186±58</b>	<b>58±27</b>
	+Verapamil	<b>205±29</b>	<b>134±27</b>	<b>48±19</b>

Die Aktionspotentialdauer war bei den männlichen Tieren in allen Konzentrationsstufen verlängert. Bei einer Zykluslänge von 300 ms kam es bei den insuffizienten Tieren zu einer Verlängerung der Signale um 20 %, bei 900 ms wurden die Signale um 40 % länger. Bei den herzinsuffizienten männlichen Tieren führte Erythromycin in der Konzentrationsstufe von 300  $\mu\text{M}$  zu einem signifikanten Anstieg der MAP-Dauer um 25 % ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu den sham-operierten Tieren.

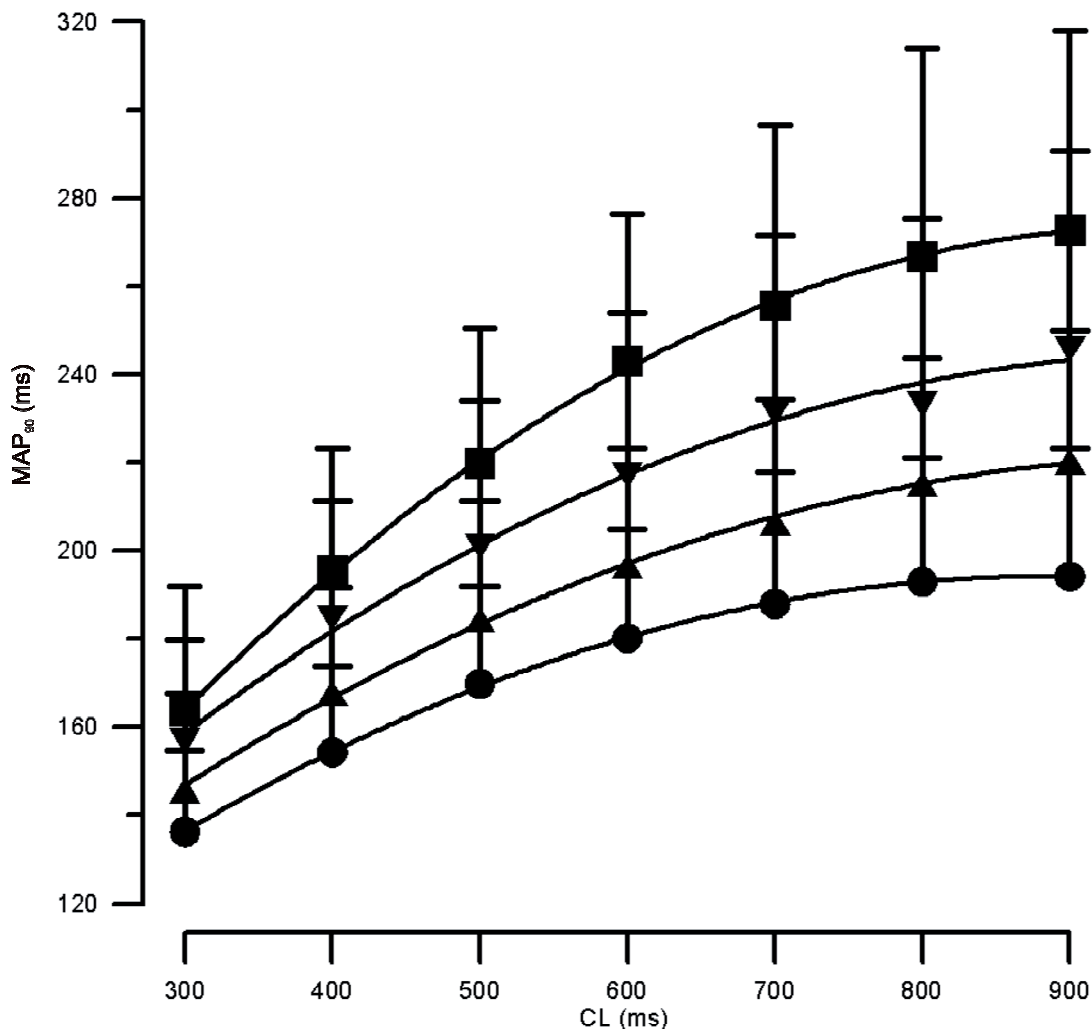


Abb. 41.: Dosisabhängiger Effekt von Erythromycin auf die  $\text{MAP}_{90}$  insuffizienter männlicher Kaninchenherzen (●=baseline, ▲=Erythromycin 150  $\mu\text{M}$ , ▼=Erythromycin 200  $\mu\text{M}$ , ■=Erythromycin 300  $\mu\text{M}$ ).

Auch bei den sham-operierten männlichen Vergleichstieren erzeugte Erythromycin eine Verlängerung der MAP, wenn auch nicht so deutlich wie bei den herzinsuffizienten männlichen Tieren. Bei einer Zykluslänge von 300 ms ergab sich eine Aktionspotential-Verlängerung von ebenfalls 20 %, bei 900 ms steigerte sich diese Verlängerung jedoch nur um 26 %.

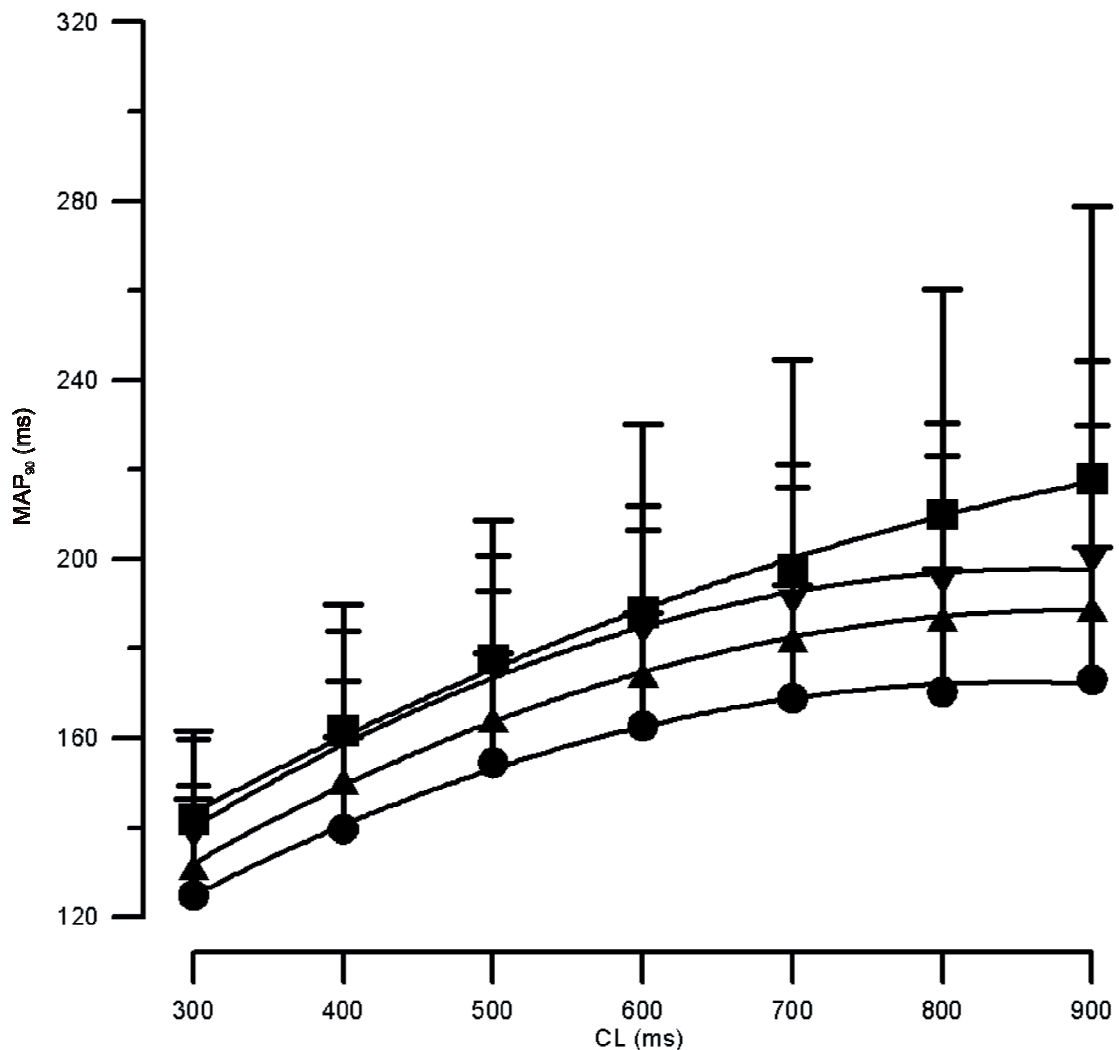


Abb. 42: Dosisabhängiger Effekt von Erythromycin auf die  $MAP_{90}$  männlicher SHAM-operierter Kaninchenherzen (●=baseline, ▲=Erythromycin 150  $\mu$ M, ▼=Erythromycin 200  $\mu$ M, ■=Erythromycin 300  $\mu$ M).

### 3.8.2. Der Einfluß der Herzinsuffizienz auf die QT-Zeit bei Männchen

Die weiblichen sham-operierten Tiere wiesen mit 239 ms eine längere basale QT-Zeit auf als die Männchen mit 205 ms. Die insuffizienten Tiere hingegen hatten in ihren basalen QT-Zeiten beide ähnliche Werte (Weibchen: 232 ms, Männchen: 239 ms). Bei den männlichen Tieren kam es so durch die erzeugte Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Verlängerung der basalen QT-Zeit um 16 %, wohingegen die weiblichen Tiere durch die Erzeugung der Herzinsuffizienz zumindest unter Baseline Bedingungen keine Unterschiede aufwiesen.

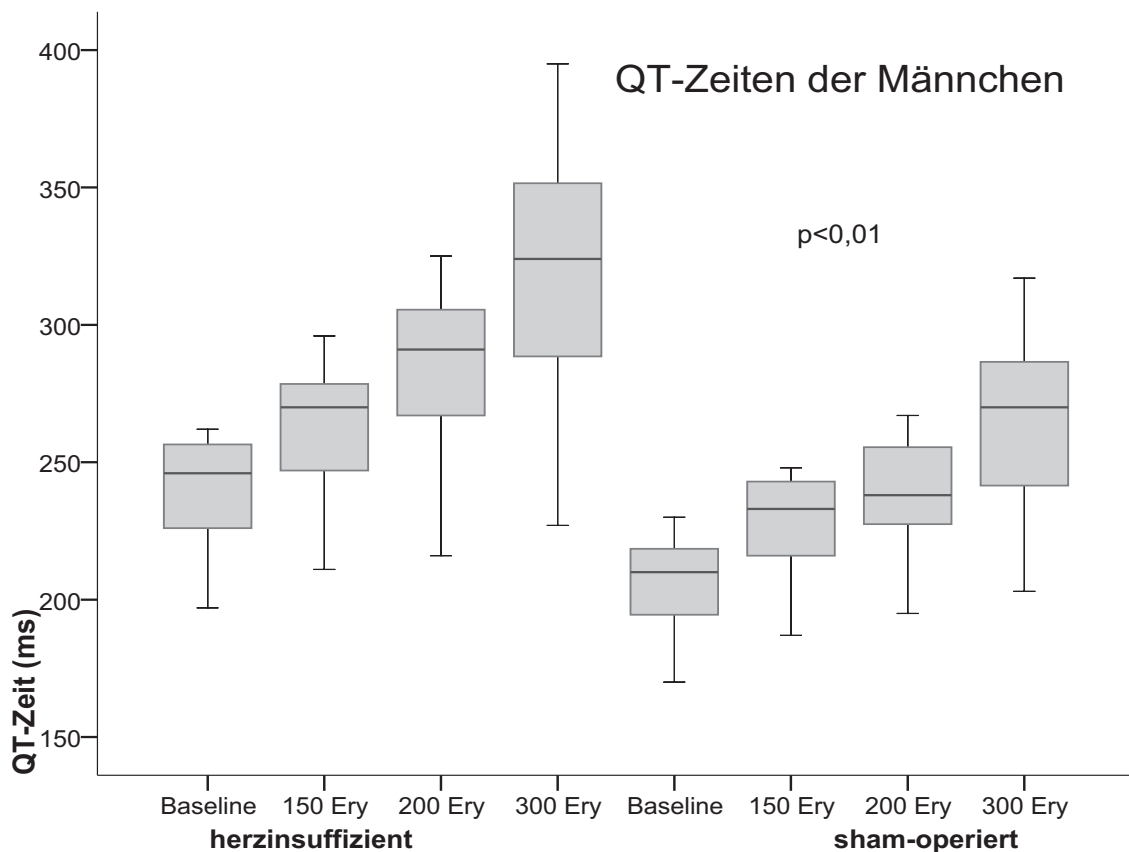


Abb. 43: Signifikanter Anstieg der QT-Zeiten in den steigenden Erythromycin-konzentrationen.

Bei den sham-operierten männlichen Tieren konnte eine Verlängerung der QT-Zeit durch die verschiedenen Konzentrationsstufen des  $I_{Kr}$ -Blockers Erythromycin hervorgerufen werden. Bei den insuffi-

zienten Tieren prägte sich diese Verlängerung deutlicher aus. Die herzinsuffizienten Männchen erreichten maximale Werte von 318 ms im Mittel. Bei den sham-operierten Tieren ergab sich von Baseline bis zur höchsten Erythromycin-Konzentrationsstufe eine Verlängerung von nur 20 %. Die insuffizienten männlichen Tiere wiesen damit eine signifikante Zunahme ihres bereits unter Baseline Bedingungen verlängerten QT-Intervalls um 33 % auf ( $p < 0,01$ ).

### 3.8.3. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Dispersion der Repolarisation bei Männchen

Die Zugabe von Erythromycin führte bei allen Versuchsgruppen der vorliegenden Arbeit zu einem Anstieg der Dispersion der Repolarisation. Die Dispersion stieg dabei mit steigender Makrolidkonzentration an. Bei den herzinsuffizienten männlichen Tieren führte Erythromycin in der Konzentrationsstufe von 300  $\mu\text{M}$  zu einem signifikanten Anstieg um 87 % ( $p < 0,05$  bei 300  $\mu\text{Mol}$ ) im Vergleich zu einem Anstieg um 38 % bei den sham-operierten Männchen.

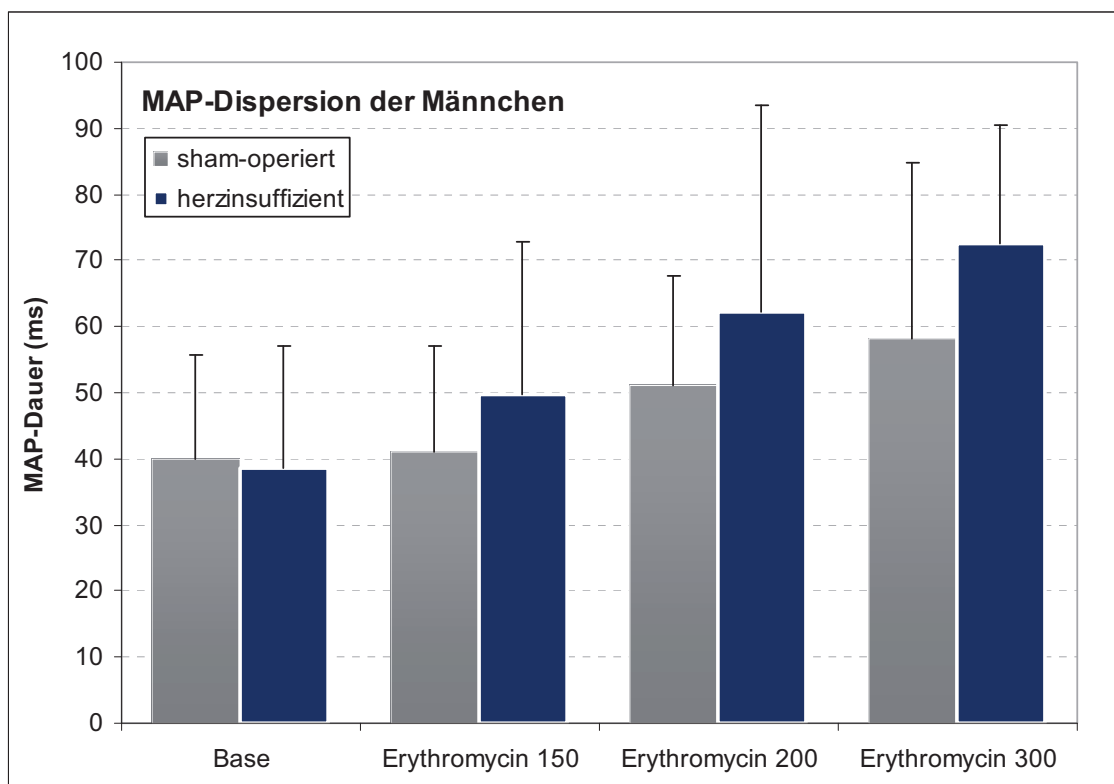


Abb. 44: MAP-Dispersion der männlichen herzinsuffizienten und sham-operierten Tiere.

Auch bei den Männchen wurde eine Aufteilung der Dispersion nach regionalen Standorten vorgenommen und so die transmurale Dispersion berechnet. Auch hier wurden die Katheterstandorte wie folgt zusammengefaßt:

- 1) Epikardial rechter Ventrikel ( MAP 2, MAP 3, MAP 4)
- 2) Epikardial linker Ventrikel (MAP 1, MAP 5, MAP 6, MAP 7)
- 3) Endokardial linker Ventrikel (MAP 8)

Demnach ergibt sich folgende Darstellung der linksventrikulären, der rechtsventrikulären und der endokardialen Aktionspotentialdauer:

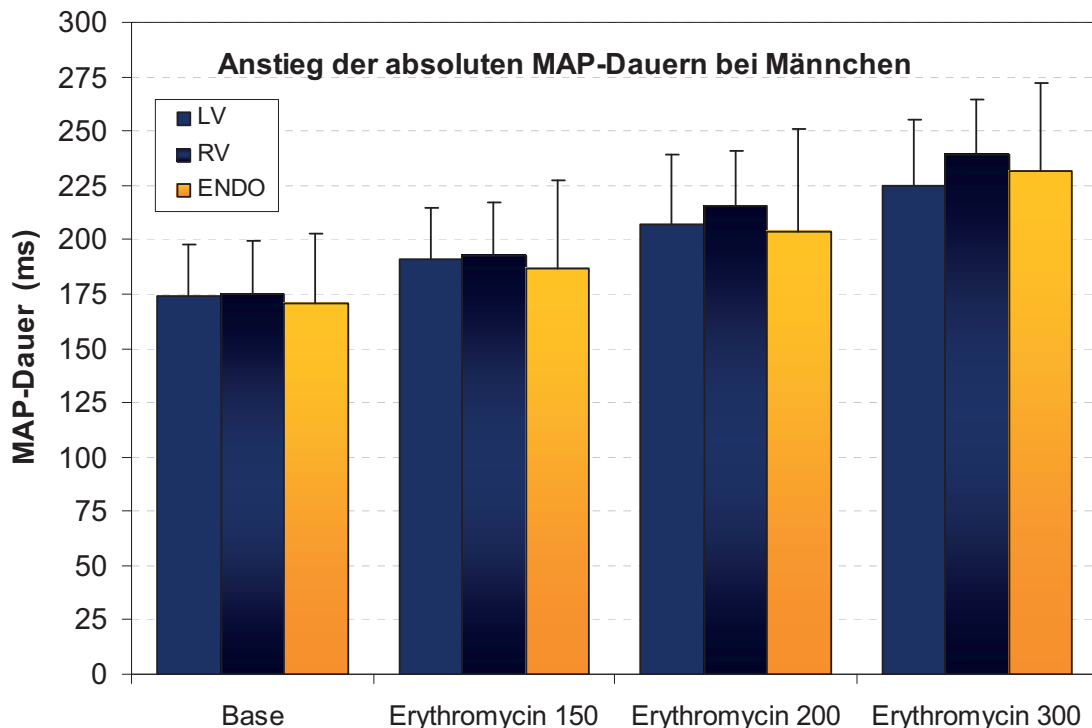


Abb. 45: Transmurale Dispersion: Aufteilung der Dispersion nach rechtem (RV) und linken Ventrikel (LV), sowie endokardial (ENDO) bei herzinsuffizienten Männchen.

Im Vergleich zu den Weibchen fiel auf, daß die endokardialen Werte weniger stark von den beiden Epikardialen abwichen. Die epikardial und endokardial linksventrikulären Werte nahmen in gleicher Weise homogen zu, die epikardialen MAP's stiegen bei der

höchsten Erythromycinkonzentration um 32 % an, die endokardialen verlängerten sich um 36 %. Die interventrikuläre Dispersion nahm wie bei den Weibchen auch nur gering zu und wurde nicht größer als 5 %.

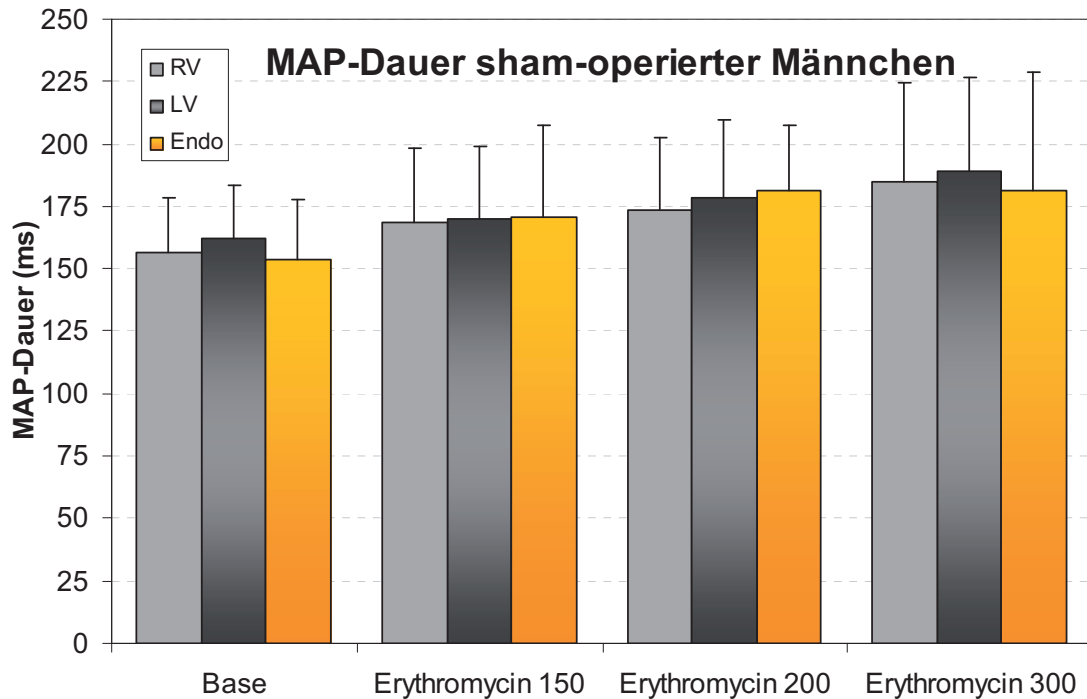


Abb. 46: Regionale Unterschiede der Aktionspotential-Dauern bei sham-operierten Männchen.



Bei den sham-operierten Männchen stieg die Dispersion der Repolarisation auch mit steigenden Erythromycinkonzentrationen an. Die Aktionspotential-Verlängerungen fanden prozentual in ähnlichen Größenordnungen statt, 17 % epikardial (linker und rechter Ventrikel gemittelt), und 19 % endokardial. Die transmurale Differenz lag somit nur bei 2 %. Die interventrikuläre Dispersion war gering, und lag ebenfalls nur bei 2% (p=ns).

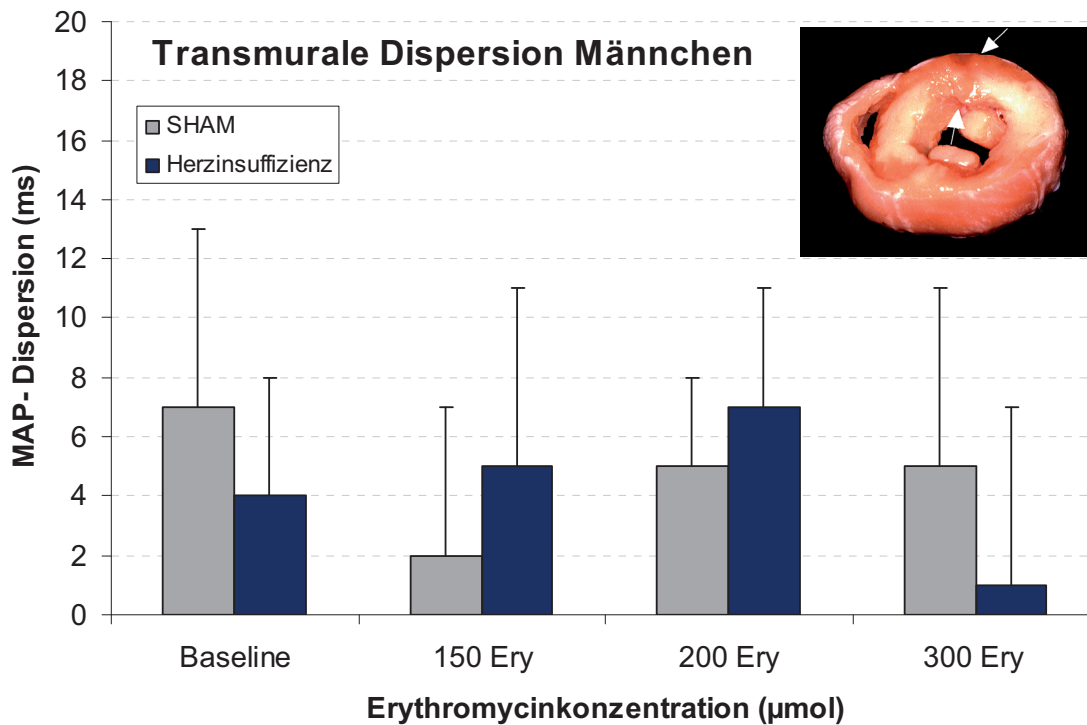


Abb. 47: Transmurale Dispersion bei Männchen.

### 3.8.4. Einfluß der Herzinsuffizienz auf Frühe Nachdepolarisationen

Auch bei den männlichen Herzen traten in den Protokollphasen mit niedrigem Kaliumgehalt in der KHB-Lösung Herzrhythmusstörungen auf. Zunächst wurde auch hier das Auftreten von frühen Nachdepolarisationen bestimmt. Diese Ereignisse wurden auch hier nicht quantitativ ausgezählt, sondern qualitativ bewertet, ob sie auftraten, oder nicht. Bei den insuffizienten männlichen Herzen wurden bis zur höchsten Erythromycinkonzentration nur wenig mehr, nämlich bei 8 Herzen (72 %) frühe Nachdepolarisationen (EAD) beobachtet wie bei den sham-operierten Tieren, bei denen in 7 Herzen (63 %) EAD's ausgelöst wurden ( $p=ns$ ). Im Vergleich zu den Weibchen zeigen sich zwischen insuffizienten und Kontrolltieren keine signifikanten Unterschiede.

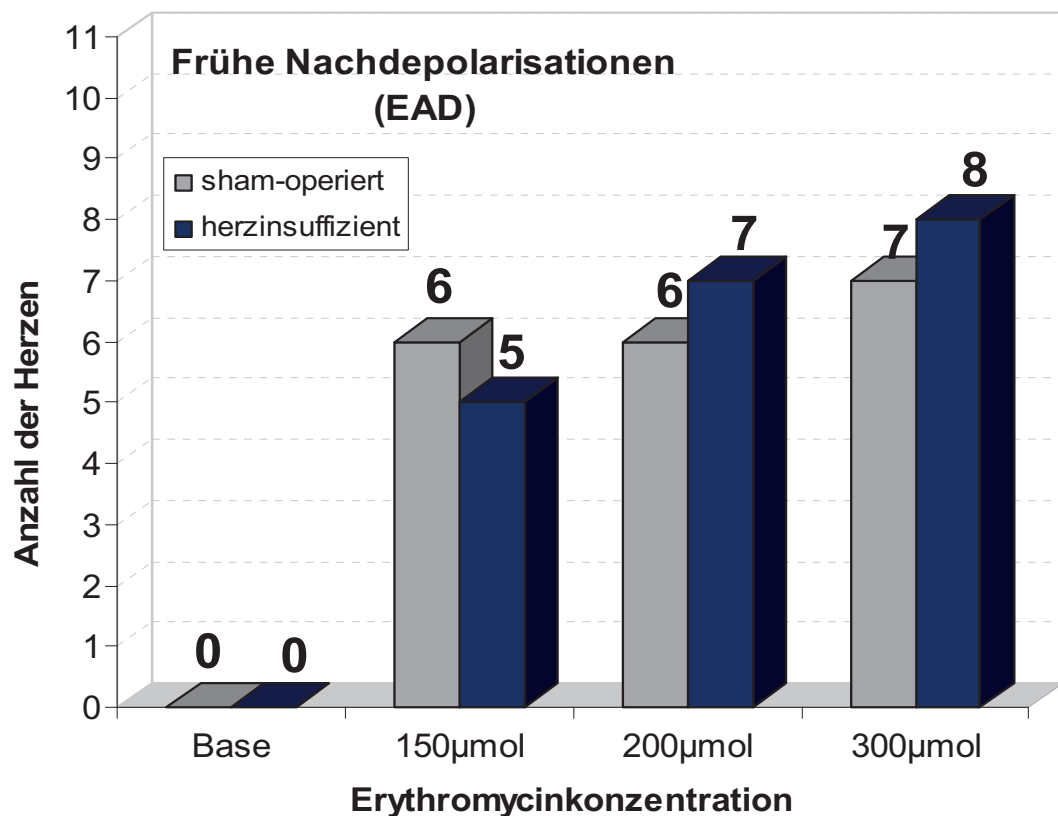


Abb. 48: Häufigkeit von frühen Nachdepolarisationen bei Männchen unter Baselinebedingungen und in den drei verschiedenen Erythromycinkonzentrationen.

### 3.8.5. Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Entstehung von Torsade de Pointes

Torsade de Pointes wurden nach den zuvor definierten Kriterien ausgewertet. Während der Aufzeichnung der Frequenztreppen sowie in den Einlaufphasen der neuen Konzentrationsstufe des  $I_{kr}$ -Blockers Erythromycin wurden auch bei den Männchen keine Torsade de Pointes registriert. Nur in den jeweils 5 Minuten nach Beendigung des Protokolls, wenn bei vorliegendem AV-Block gleichzeitig das Kalium der KHB-Pufferlösung von 5,88 mmol auf 1,5 mmol abgesenkt wurde, traten auch hier Torsade de Pointes auf. Bei den herzinsuffizienten Männchen hatten 6 von 11 Tieren (54%) bei 300  $\mu$ M Erythromycin TdP, etwas mehr als bei den sham-operierten Männchen, dort waren es nur 5 von 11 Tieren (36%).

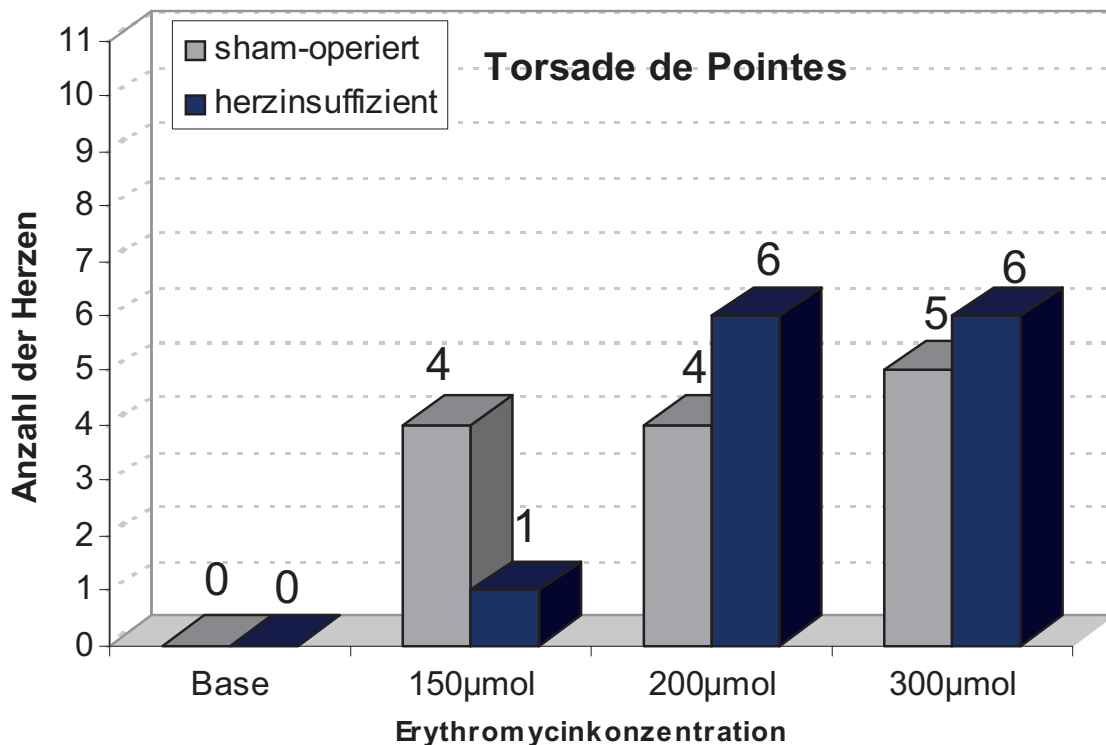


Abb. 49: Anzahl der männlichen Herzen, bei denen TdP aufgetreten sind.

Insgesamt kam es bei den insuffizienten Männchen etwas häufiger dazu, dass Torsade de Pointes auftraten. Im direkten Vergleich zwischen insuffizienten und sham-operierten Tieren konnte bei einem der insuffizienten Tiere Torsade de Pointes ausgelöst werden,

wohingegen bei 4 der sham-operierten Tiere Torsade de Pointes ausgelöst werden konnten. Bei 200  $\mu\text{mol}$  und 300  $\mu\text{mol}$  Erythromycin waren es dann bei den insuffizienten Tieren wieder geringfügig mehr Herzen, bei denen Torsade de Pointes ausgelöst wurden, allerdings in nichtsignifikanter Menge ( $p = \text{ns}$ ).

War bei 200  $\mu\text{mol}$  Erythromycin noch ein deutlicher Vorsprung der insuffizienten Herzen zu sehen, hatten die sham-operierten unter der höchsten Konzentration von Erythromycin genauso viele Torsade de Pointes entwickelt wie die insuffizienten Männchen. Insgesamt wurden bei den sham-operierten Tieren 69 Einzelereignisse registriert, bei den insuffizienten Männchen wurden mit 81 TdP zwar 15 % mehr Einzelereignisse registriert, aber nur zwei Drittel so viel, wie bei den insuffizienten Weibchen mit 127 Ereignissen.

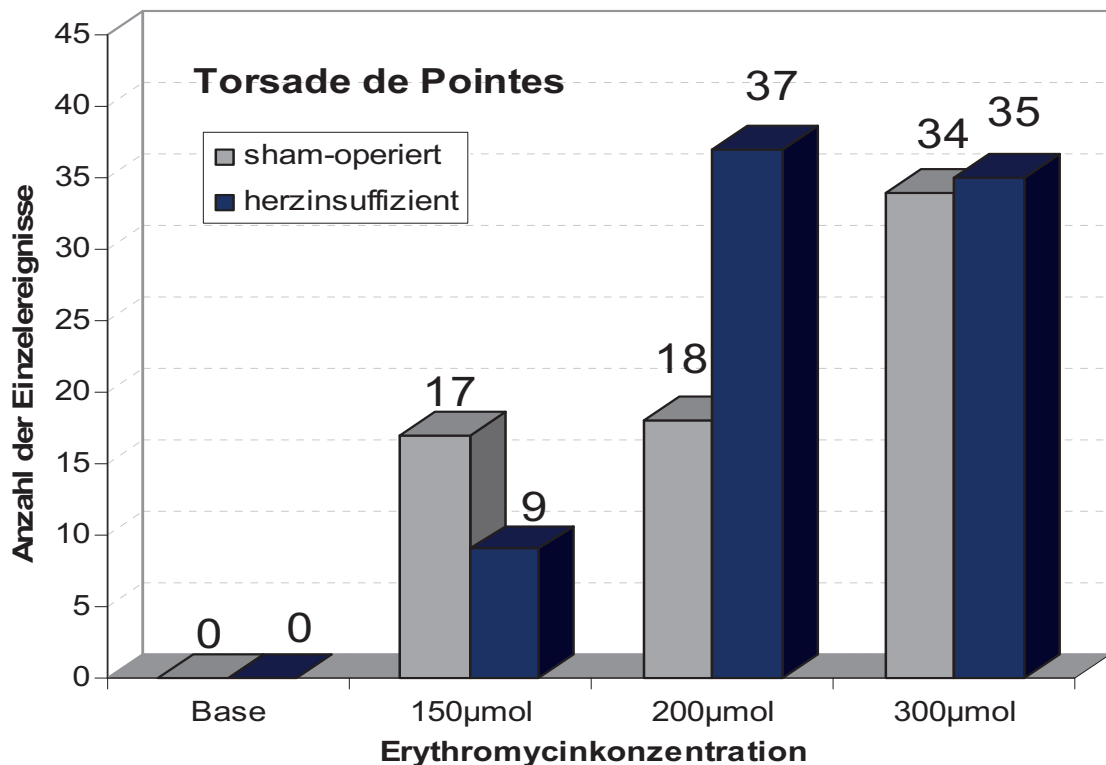


Abb. 50: Anzahl der TdP bei Männchen in den drei Konzentrationsstufen im Vergleich.

### 3.9. Der Einfluß von Verapamil auf frühe Nachdepolarisationen und Torsade de Pointes bei Männchen und Weibchen

Nach der Gabe von 300 µmol Erythromycin allein kam es bei allen Herzen zunächst zu einer Verlängerung der QT-Zeit. Verapamil wurde im Anschluß an die drei verschiedenen Erythromycin-konzentrationen zusätzlich zur höchsten Stufe von 300 µmol Erythromycin in einer Konzentration von 0,75 mmol zusätzlich perfundiert. Darunter kam es zu einer deutlichen Verkürzung der QT-Zeit selbst unter Fortführen der Erythromycingabe auf nahezu Ausgangswerte in allen untersuchten Gruppen. Die zusätzliche Gabe von Verapamil führte bei allen Versuchen (Sowohl Männchen als auch Weibchen, beide herzinsuffizient und sham-operiert) zu einer signifikanten Verkürzung der QT-Zeiten ( $p < 0,006$ ).

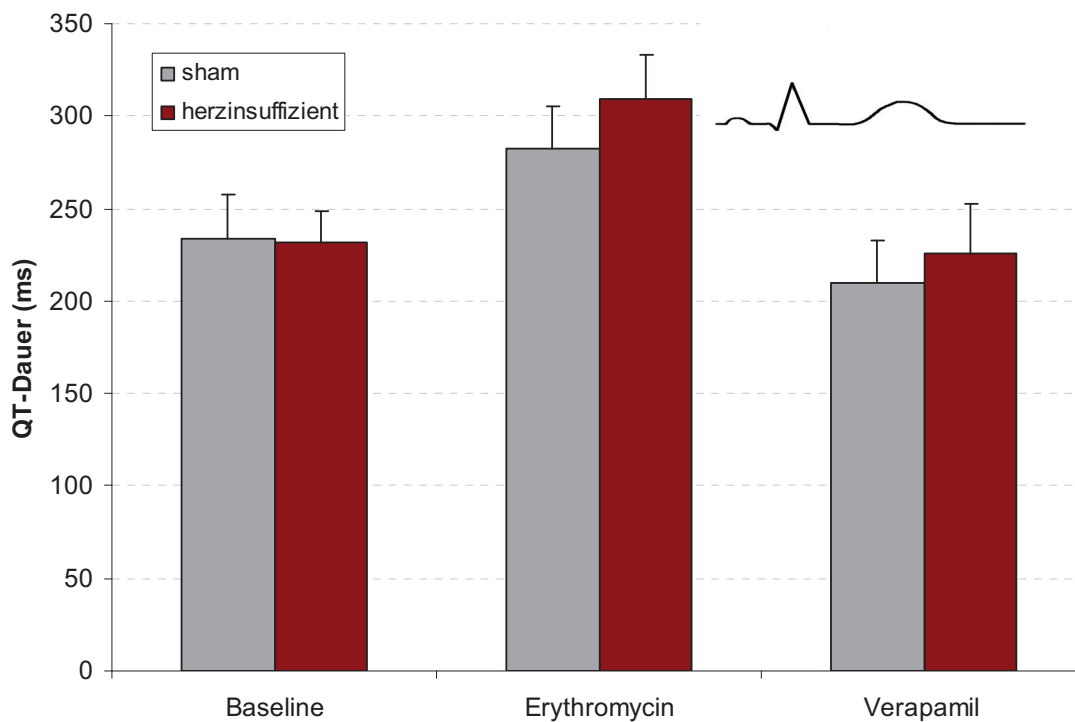


Abb. 51: Signifikanter Rückgang der QT-Zeit unter Verapamil bei Weibchen.

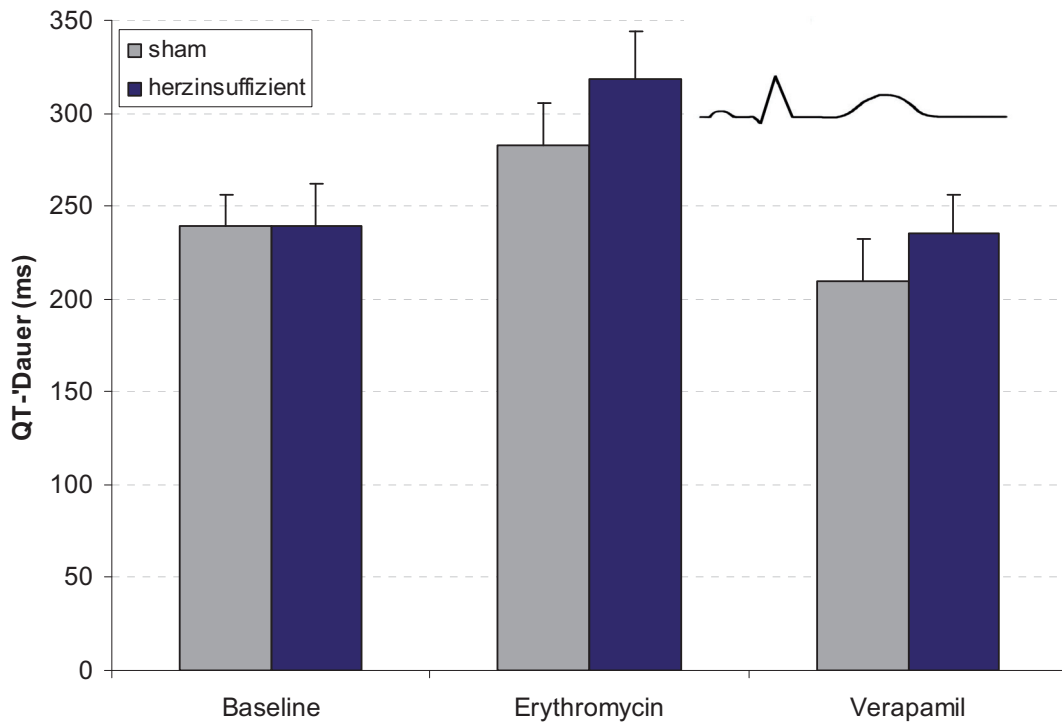


Abb. 52: Signifikanter Rückgang der QT-Zeit unter Verapamil bei Männchen.

Außerdem traten weniger Herzrhythmusstörungen unter der zusätzlichen Gabe von Verapamil auf. Bei den Männchen wurde nur eine Torsade de Pointes ausgelöst, bei den Weibchen traten noch bei zwei der insuffizienten Herzen bzw. bei einem sham-operierten Tier Torsade de Pointes auf. Verapamil reduzierte das Auftreten von Torsade de Pointes in den untersuchten Gruppen signifikant ( $p < 0,006$ ).

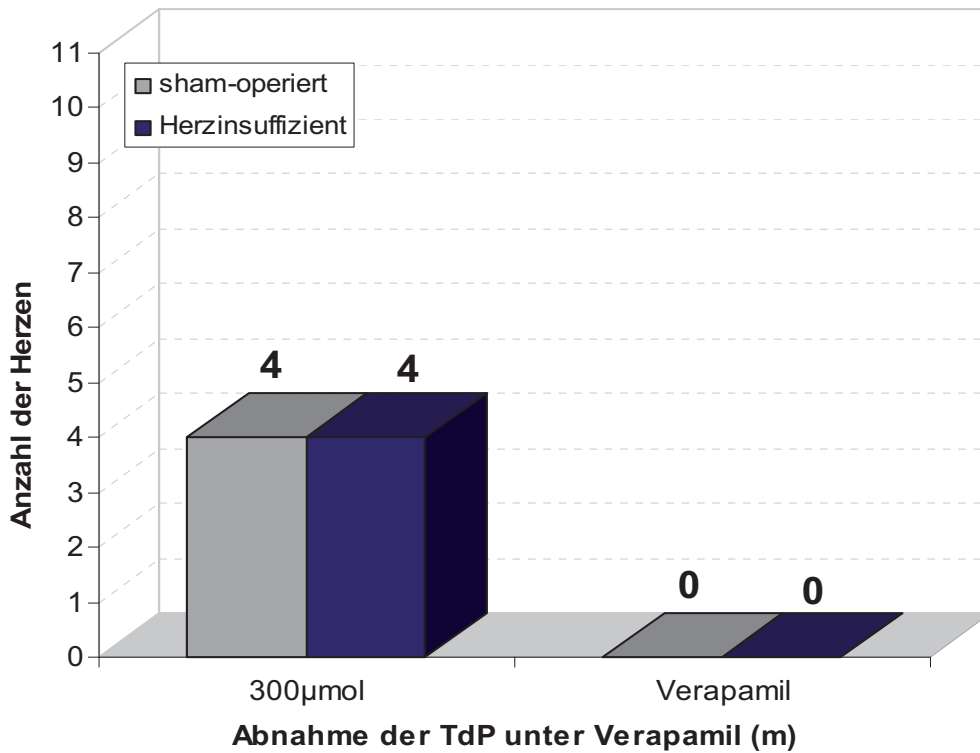


Abb. 53: Häufigkeit von TdP nach Gabe von 300 µmol Erythromycin und zusätzlich 0,75 mmol Verapamil (bei Männchen).

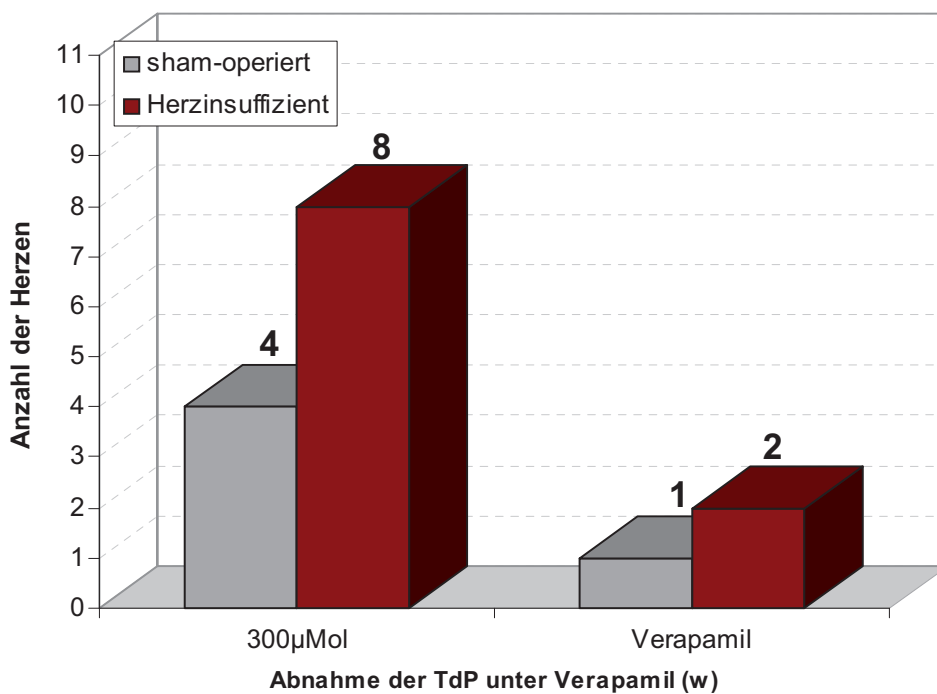


Abb. 54: Häufigkeit von TdP nach Gabe von 300 µmol Erythromycin und zusätzlich 0,75 mmol Verapamil (bei Weibchen).

Zusätzlich veränderte sich unter dem Einfluß von Verapamil die Dispersion der Repolarisation. Für Erythromycin wurde bereits eine signifikante Erhöhung der Dispersion der Repolarisation nachgewiesen ( $p < 0,01$  bei den herzinsuffizienten Tieren,  $p < 0,05$  bei den sham-operierten Tieren). Die Zugabe von Verapamil reduzierte diese Dispersion bei herzinsuffizienten sowie sham-operierten männlichen Tieren wieder signifikant ( $p < 0,05$ ).

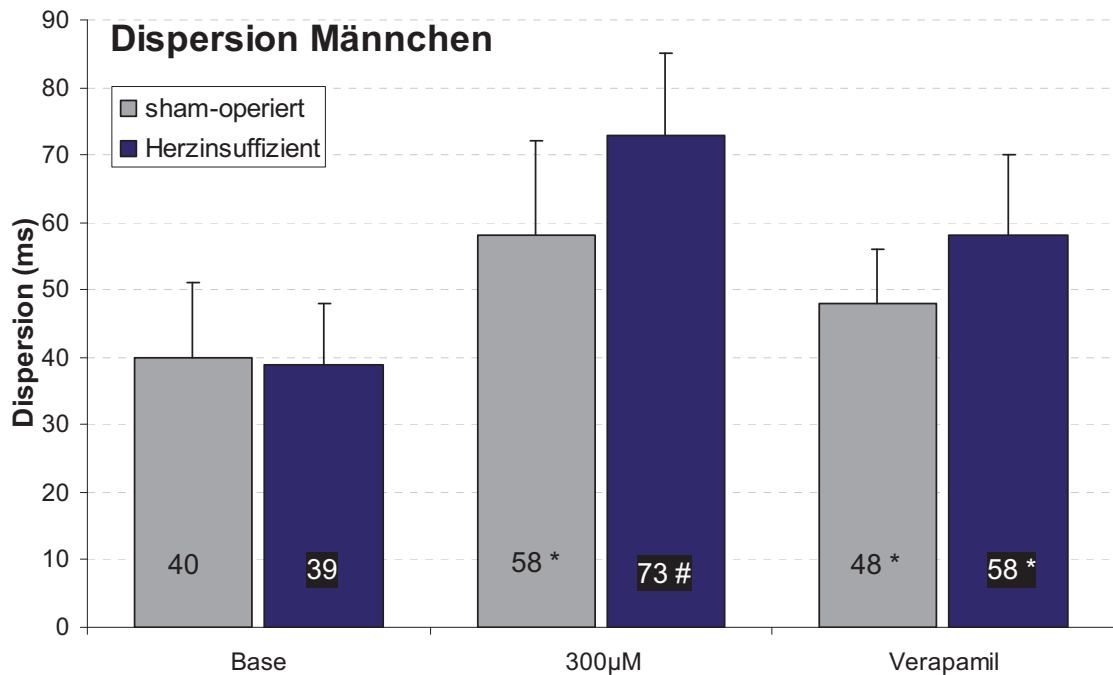


Abb. 55: Die Dispersion bei Männchen in Baseline, nach Gabe von Erythromycin und nach zusätzlicher Gabe von Verapamil (\*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ).



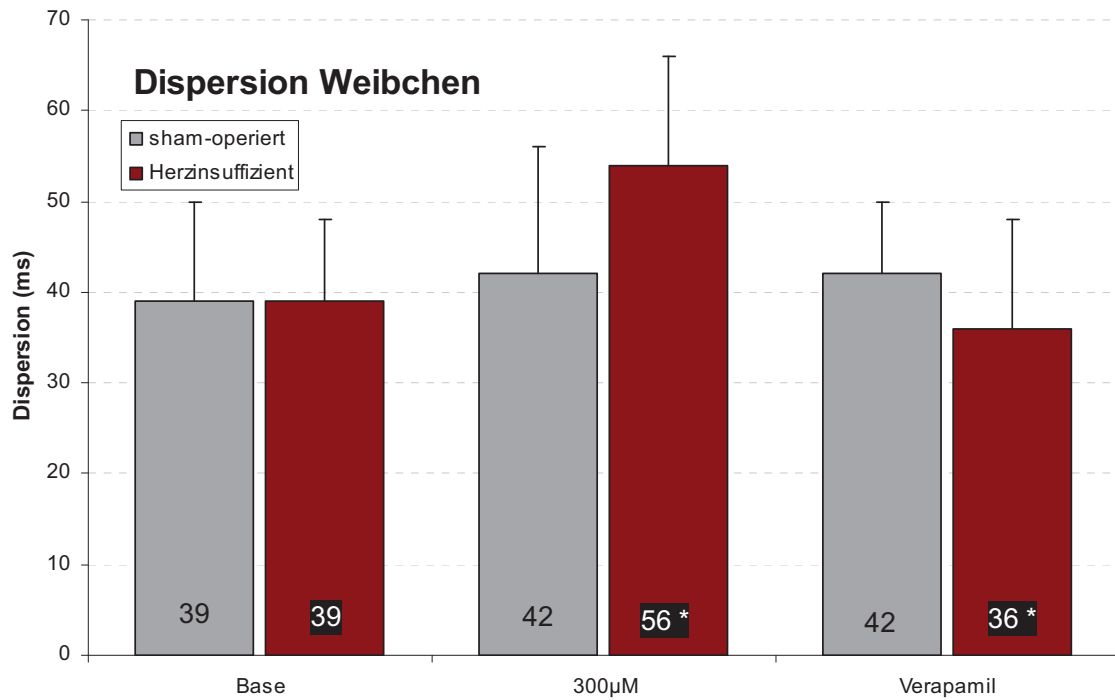


Abb. 56: Die Dispersion bei Weibchen in Baseline, nach Gabe von 300 µmol Erythromycin und nach zusätzlicher Gabe von 0,75 mmol Verapamil (\*  $p < 0,05$ ).

Bei den weiblichen insuffizienten Tieren nahm unter Zugabe von Erythromycin die Dispersion der MAP signifikant ( $p < 0,05$ ) zu. Bei den sham-operierten Tieren war diese Zunahme der Dispersion geringer, und damit nicht signifikant nachzuweisen. Die Zugabe von Verapamil führte bei den herzinsuffizienten Tieren zu einer signifikanten Abnahme der Dispersion ( $p < 0,05$ ), bei den sham-operierten Tieren veränderte sich die Dispersion auch nach Zugabe von Verapamil nicht ( $p = ns$ ).

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden proarrhythmische Medikamenteneffekte bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Dazu wurde zunächst ein Modell entwickelt, in dem an einem intakten Herz durch schnelle ventrikuläre Stimulation eine chronische Herzinsuffizienz erzeugt wurde. Anschließend wurde ein etabliertes Verfahren zur elektrophysiologischen Untersuchung des proarrhythmischen Potentials bei dieser chronischen Herzinsuffizienz untersucht. Die erhobenen Daten geben einen Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen, die zu lebensgefährlichen ventrikulären Arrhythmien bei chronischer Herzinsuffizienz führen können. Die chronische Herzinsuffizienz führte zu einer signifikanten Repolarisationsverlängerung und zu einer signifikanten Zunahme von proarrhythmischen Ereignissen wie frühen Nachdepolarisationen und Torsade de Pointes. Die wichtigste Aussage ergibt sich daraus, daß unter Zugabe von Erythromycin als  $I_{kr}$  blockierende Substanz eine zugrundeliegende bis dahin klinisch inapparente Reduktion der Repolarisationsreserve aufgedeckt werden konnte. Bei zunehmender  $I_{kr}$ -Blockade ließ sich eine deutliche Zunahme der Dispersion der Repolarisation, insbesondere der transmuralen Dispersion erkennen. Dies läßt auf eine verminderte Repolarisationsreserve der insuffizienten Myozyten schließen, da unter Baselinebedingungen eine kompetente Repolarisation möglich war, und es unter Baselinebedingungen auch bei den insuffizienten Herzen nicht zu Rhythmusstörungen kam. Außerdem stützen die Ergebnisse die Hypothese, daß  $I_{kr}$ -Kanäle nicht gleichmäßig im Myokard verteilt sind, da es regional zu einer unterschiedlichen Verlängerung der Repolarisation kam.

## **4.1. Der plötzliche Herztod als gemeinsames Ereignis verschiedener Patientenkollektive: Herzinsuffizienz und Long-QT-Syndrom**

Das Long-QT-Syndrom (LQTS) ist eine entweder erworbene oder angeborene Störung, der eine verzögerte zelluläre Repolarisation zugrunde liegt. phänotypisch charakterisiert durch eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG<sup>97, 98</sup>. Klinisch imponiert das Syndrom häufig durch rezidivierende Synkopen, verursacht durch spontan terminierende polymorphe ventrikuläre Tachykardien (Torsade de Pointes). Wenn diese ventrikulären Kammertachykardien in Kammerflimmern degenerieren, kann es zum plötzlichen Herztod kommen. Das angeborene LQTS tritt mit einer Prävalenz von 1 pro 5000 Personen auf und ist verantwortlich für rezidivierende Synkopen bei mehr als 50 % der Genträger<sup>99,100</sup>. Das erworbene LQTS hingegen, meist verursacht durch bestimmte Medikamente, ist vergleichsweise häufig<sup>101,57</sup>. Für die Fragestellung der QT-Zeit-Verlängerung werden Medikamente heute sehr genau überprüft und langwierigen klinischen Studien unterzogen, bevor sie bei Patienten eingesetzt werden. Zusammengefaßt handelt es sich also um den Phänotyp eines abnormal verlängerten QT-Intervalls unterschiedlichster genetischer und erworbener Ursachen<sup>102</sup>, welches auch die insuffizienten männlichen Herzen nach längerer Schrittmacherstimulation aufwies.

Ein anderes Patientenkollektiv mit ähnlichen Ereignissen wie Synkopen und dem plötzlichen Herztod, ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen stellen Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz dar. Bei diesen Erkrankten kommt es häufiger als bei Gesunden zum Auftreten ventrikulärer Tachykardien. Der plötzliche Herztod als Folge ventrikulärer Rhythmusstörungen ist die Hauptursache für Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz<sup>103</sup>. Um nun allerdings ursächliche Mechanismen herauszufinden, die zum plötzlichen Herztod bei Herzinsuffizienz geführt haben können, muß man berücksichtigen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz eine sehr gemischte Gruppe aus Post-Myokardinfarkt-Patienten, Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Patienten mit vielfältigen anderen

Ursachen einer Herzinsuffizienz darstellen. In die MERIT-HF Studie<sup>74</sup> beispielsweise wurden zu 50 % Postmyokardinfarkt-Patienten eingeschlossen, die wiederum aufgrund des stattgehabten Infarkts ein ganz anderes Risiko haben, Herzrhythmusstörungen im Bereich von Vernarbungen zu entwickeln. 60 % des gesamten Patientenkollektivs starb am plötzlichen Herztod. In einer Subanalyse zeigte die Studie, daß Patienten mit nur milder Herzinsuffizienz (entsprechend den niedrigeren NYHA-Klassen I und II) proportional häufiger am plötzlichen Herztod versterben als Patienten mit manifester Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV. Ähnliche Daten wurden in großen Meta-Analysen bestätigt<sup>104</sup>.

In dieser Arbeit wurden Herzen mit einer chronischen Herzinsuffizienz untersucht, die kein akut ischämisches Ereignis durchlaufen hatten. Untersucht wurde eine chronisch entstandene Herzinsuffizienz, die eben nicht auf einer alten Infarktnarbe beruhte, sondern global den gesamten Herzmuskel betraf und aus anderen Ursachen als einem infarzierten Koronargefäß entstanden war. Ursache der Arrhythmien nach einem Herzinfarkt ist zumeist das lokale Geschehen um die alte Infarktnarbe, die zu Störungen in der elektrischen Leitung und zu autonomer Aktivität führt. Bei einer chronischen Herzinsuffizienz nichtischämischer Ursache liegen andere Phänomene zu grunde.

Nur selten gelingen elektrokardiographische Aufzeichnungen über die tödlich verlaufenden Arrhythmien, so daß diesbezüglich viel spekuliert wird. So eindeutig das klinische Bild mit den typischen EKG-Veränderungen ist, die genauen Mechanismen, die zur Entstehung von Torsade de Pointes führen sind bislang unklar<sup>105</sup>. So werden eine verlängerte Repolarisation, wie sie beim Long-QT-Syndrom vorkommt, die regional unterschiedliche Verteilung von Kaliumkanälen, eine erhöhte Dispersion der Repolarisation und das Auftreten von frühen Nachdepolarisationen mit dem Auftreten von Torsade de Pointes assoziiert, und als mögliche Ursachen diskutiert. Auch bei chronischer Herzinsuffizienz werden gehäuft komplexe Arrhythmien und polymorphe ventrikuläre Tachykardien beobachtet und als Ursache für die erhöhte Mortalität in den frühen Stadien diskutiert<sup>106</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurden die proarrhythmischen Effekte einer Kaliumkanalblockade durch repolarisationsverzögernde Medikamente nicht nur an einem gesunden Herzen, sondern unter den besonderen Bedingungen einer chronischen Herzinsuffizienz untersucht. Nach der schnellen ventrikulären Stimulation konnte die linksventrikuläre Funktionsstörung echokardiographisch bestimmt und anschließend histologisch verifiziert werden. So wurden strukturelle myokardiale Umbauprozesse nachgewiesen, die mit vermehrter globaler Fibrose, und einem Untergang der Myozyten einhergingen. Diese und auch andere Umbauvorgänge<sup>107</sup> im Sinne eines „Remodeling“ wurden bereits zuvor im Zusammenhang mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz beschrieben und konnten in dieser Arbeit damit das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bestätigen. Die in mehreren Studien untersuchte Neigung dieser insuffizienten Herzen, komplexe Arrhythmien zu entwickeln<sup>108,109,110</sup>, konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nachgewiesen und elektrophysiologisch näher untersucht werden.

Es kam zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit sowie der Aktionspotentialdauer bereits unter Baselinebedingungen. Die verlängerte Repolarisation, ohne weitere medikamentöse Blockade, läßt sich erklären durch eine verminderte Funktion oder eine Reduktion der Anzahl der verantwortlichen Kaliumkanäle. Die erzeugte chronische Herzinsuffizienz steht damit ursächlich in direktem Zusammenhang für die verminderte Funktion oder die Downregulation der Kaliumkanäle. Durch die Zugabe von Erythromycin, einem potenten  $I_{kr}$ -Blocker kam es bei den insuffizienten Herzen im Vergleich zu den sham-operierten Herzen zu einer weiteren deutlichen Verlängerung der Repolarisation, was die Hypothese der Downregulation der Kaliumkanäle oder deren Funktionsminderung durch die Herzinsuffizienz stützt. Dies wird auch gestützt durch Befunde anderer Autoren<sup>111,112,113,114</sup>. In dem Moment allerdings, in dem man Herzinsuffizienz mit einer verlängerten Repolarisation in Verbindung bringt, muß man gleichzeitig davon ausgehen, daß durch die Herzinsuffizienz die Voraussetzung für frühe Nachdepolarisationen entstehen. Auch wenn die QT-Zeit-Verlängerung nicht mit dem Auftreten von Torsade de Pointes korreliert, ist mit den frühen

Nachdepolarisationen zumindest ein geeigneter Trigger vorhanden, der auf dem Boden eines geeigneten Substrats (z.B. Dispersion der Repolarisation) zu TdP führen kann<sup>115</sup>.

Um den Vergleich zu vervollständigen kann man chronische Herzinsuffizienz unter gewissen Gesichtspunkten als Form eines erworbenen Long-QT-Syndroms auffassen und sollte diesen Gedanken in die medikamentöse Behandlung der Patienten unbedingt miteinbeziehen.

## **4.2. Die myokardiale Repolarisationsreserve**

Das Konzept der Repolarisationsreserve wurde bereits 1998 von Roden entwickelt<sup>116</sup>. Es besagt, dass bei der kardialen Repolarisation, die abhängig ist vom genauen Zusammenspiel vieler Ionenströme und deren spezifischer Kanäle, einige in einer Art überlappendem Kompensationsmechanismus angelegt sind. Bei Störung dieses Zusammenspiels durch Blockade von spezifischen Ionenkanälen durch z. B. Medikamentenwirkung können die zunächst weniger aktiven Ionenkanäle vor einer exzessiven QT-Zeit-Verlängerung schützen, indem sie sich dann an den Vorgängen der Repolarisation beteiligen und die bereits blockierten Kanäle ersetzen. Kleine Fehler in diesem Mechanismus durch genetische Mutation können ohne klinische Relevanz bleiben, es entsteht kein vollständiger Phänotyp eines Long-QT-Syndroms, trotzdem erhöht sich das Risiko für eine Aktionspotentialverlängerung wenn sich andere Risikofaktoren mit auswirken und das Risiko potenzieren<sup>117</sup>. Wirkt auf eine subklinisch austarierte Veränderung eine weitere Einflußgröße auf dieses System ein, kann es zur deutlichen Aktionspotentialverlängerung und damit möglicherweise zu Rhythmusstörungen im Sinne von frühen Nachdepolarisationen und Torsade de Pointes kommen<sup>118</sup>. Eine dieser subklinischen Veränderungen könnte neben einer genetischen Mutation im Sinne eines Long-QT-Syndroms auch eine milde ausgeprägte Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium 1-2 sein. Dies sind jeweils individuelle subklinische Voraussetzungen von Patienten, die in keinem Screening erfaßt werden, und zu erheblichen Komplikationen führen können. Die Ergebnisse dieser

Arbeit zeigen deutlich die ausgeprägte Verlängerung der Repolarisation der chronisch geschädigten Myozyten im Vergleich zu den sham-operierten Herzen. Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß chronische Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle spielt bei der Reduktion der Repolarisationsreserve, und daß bei herzinsuffizienten Patienten die Verordnung auch von bereits etablierten potentiell QT-verlängernden Medikamente besonders sorgfältig abgewogen werden muß.

Im Rahmen dieser Studie konnten deutliche Verlängerungen der Repolarisation chronisch geschädigter Myozyten im Vergleich zu den sham-operierten Herzen gezeigt werden. So kam es in der vorliegenden Arbeit zu einer ausgeprägten Verlängerung der Aktionspotentialdauer. In Anbetracht der Erkenntnisse der Arbeitsgruppe um Roden<sup>116</sup> kann man daraus schlussfolgern, daß die chronische Herzinsuffizienz eine bedeutende Rolle bei der Reduktion der Repolarisationsreserve der untersuchten Herzen spielt. Eine bestehende Herzinsuffizienz erhöht demnach die Empfindlichkeit gegenüber dem proarrhythmischen Potential  $I_{kr}$ -blockierender Substanzen wie Erythromycin. Dies wiederum impliziert, daß bei bekannter Herzinsuffizienz eines Patienten die Verordnung auch bereits etablierter Medikamente besonders sorgfältig abzuwägen ist. Dies gilt zum Beispiel für Betablocker. Durch sie wird eine Bradykardie hervorgerufen, die indirekt zu einem verlängerten QT-Intervall führt.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, daß es regionale Unterschiede in der Kaliumkanalexpression gibt, welche schon zuvor postuliert wurden<sup>43,45</sup>. Deutlich werden diese Unterschiede bei Gabe von Erythromycin als  $I_{kr}$ -Blocker. Die Repolarisationszeiten beginnen voneinander zu differieren, die Dispersion der Repolarisationszeiten nimmt zu. Durch die deutliche Zunahme der Repolarisation in den endokardialen Bereichen im Vergleich zu den epikardialen Bereichen kommt es hier insbesondere zu einer Zunahme der transmuralen Dispersion. Die transmurale Dispersion ist wiederum ein wichtiger Aspekt bei der Betrachtung der Entstehung von Torsade de Pointes<sup>119</sup>.

### 4.3. Transmurale Dispersion

Einige aktuelle Studien beschäftigen sich mit den elektrophysiologischen Veränderungen, die durch chronische Herzinsuffizienz hervorgerufen werden<sup>120,121</sup>. Dazu gehört neben der bereits erwähnten generellen Verlängerung der Repolarisationszeit, eine Zunahme der Heterogenität der Repolarisationszeiten. Eine Verlängerung der Repolarisation galt bislang als Risikofaktor für das Entstehen von frühen Nachdepolarisationen, die wiederum als arrhythmogene Trigger bei Herzinsuffizienz wirken und Torsade de Pointes auslösen können. Die Dispersion der Repolarisation galt in diesen Studien als mögliches Substrat, für das Auftreten von frühen Nachdepolarisationen, die ihrerseits wiederum zu TdP und damit einem plötzlichen Herztod führen können<sup>122</sup>. Diese Thesen decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die Dispersion der Repolarisation nahm mit steigenden Erythromycinkonzentrationen bei männlichen und weiblichen Tieren zu. Bei den Weibchen konnte sogar noch eine signifikante Zunahme der transmuralen Dispersion nachgewiesen werden. Bei beiden Geschlechtern konnten auch Herzrhythmusstörungen im Sinne von frühen Nachdepolarisationen und polymorphen ventrikulären Tachykardien ausgelöst werden, bei den insuffizienten Herzen signifikant mehr als bei den Kontrolltieren.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist, dass unter Vorbedingungen wie Bradykardie, Hypokaliämie und zusätzlicher  $I_{Kr}$ -Blockade eine generelle QT-Verlängerung, und damit einhergehend eine Verlängerung der monophasischen Aktionspotentiale allein nicht ausreicht, um reproduzierbar Torsade de Pointes zu provozieren. Durch die Verlängerung der QT-Zeit konnten gehäuft frühe Nachdepolarisationen ausgelöst werden, die zwar mit einer Triggerfunktion bei der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien assoziiert werden, allerdings nicht automatisch zu Torsade de Pointes überleiten. Die männlichen Tier hatten in dieser Arbeit mehr frühe Nachdepolarisationen als die weiblichen, sie hatten auch eine minimal längere QT-Zeit, was zu der Vermutung führen könnte, daß sie auch mehr Torsade de Pointes entwickelt hätten, was allerdings



nicht so war. Erst wenn zusätzlich zur QT-Verlängerung die Dispersion der Repolarisation zunahm, insbesondere die transmurale Repolarisation, kam es zum gehäuften Auftreten von Torsade de Pointes. So konnten in der vorliegenden Arbeit bei den männlichen Tieren aufgrund der QT-Zeit Verlängerung frühe Nachdepolarisationen und Torsade de Pointes ausgelöst werden, die weiblichen Tiere hatten jedoch bei ähnlich langer QT-Zeit, erst das geeignete Substrat, das erst die Grundlage für die Entstehung von Torsade de Pointes bot, nämlich die signifikant erhöhte transmurale Dispersion. So läßt sich die viel höhere Anzahl an Torsade de Pointes in dieser Gruppe erklären. Schon Antzelevitch<sup>123</sup> hat zuvor die Heterogenität der Repolarisation als ein Substrat bezeichnet, durch welches erst Torsade de Pointes auftreten und aufrecht erhalten werden können, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt.

#### **4.4. Der Einfluß des weiblichen Geschlechts auf die Repolarisation**

Noch nicht geklärt ist in dem Zusammenhang der Repolarisation die genaue Wirkung weiblicher Geschlechtshormone. Bekannt ist, daß Östrogene eine deutlich proarrhythmische Rolle spielen bei einer medikamenteninduzierten  $I_{Kr}$ -Blockade. Bislang ungeklärt ist dabei, ob dies über Ligandenbindung der  $I_{Kr}$ -Kanals, Downregulation oder andersartige Ionenkanalmodulation geschieht<sup>124</sup>. Damit ist das Wissen um eine Östrogenwirkung auf den Herg-Kanal von entscheidender Bedeutung bei der antiarrhythmischen Therapie bei Frauen. Denn, wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist schon lange bekannt, dass Frauen ein längeres QTc-Intervall als Männer haben und dass das Geschlecht einen Einfluß auf elektrophysiologische Vorgänge am Herzen hat<sup>125</sup>. Klinische Studien haben außerdem gezeigt, daß Frauen eine erhöhte Neigung haben, medikamenteninduzierte Torsade de Pointes zu bekommen<sup>126,127</sup>. Frauen haben im Erwachsenenalter im Ruhe-EKG eine höhere Ruhe-Herzfrequenz und ein längeres QT-Intervall. Im Gegensatz dazu weisen Neugeborene und Kinder vor der Pubertät keine ge-

schlechtsabhängigen Unterschiede des QT-Intervalls auf<sup>128,129</sup>. Der Einfluß der Pubertät auf dieses Phänomen führt zu der Annahme, daß Geschlechtshormone ursächlich daran beteiligt sind. Für den QT-Zeit-verlängernden Effekt des Östrogens spricht außerdem, dass ovariectomierte Kaninchen ein verkürztes QT-Intervall hatten, und eine Hormonersatztherapie mit 17-Beta-Estradiol das QT-Intervall wieder verlängerte<sup>130</sup>. Weitere Studien haben gezeigt, daß Östrogen und Testosteron die Expression und die Modulation von kardialen Kaliumkanälen beeinflussen können. Estradiol senkte im Experiment die mRNA-Expression und führte somit zu einer Downregulation von  $I_{Ks}$  und  $I_{Kr}$  in Meerschweinchenmyozyten<sup>131</sup>. In einer anderen Arbeit<sup>132</sup> wird dem Testosteron ein schützender Effekt bei der Entstehung von TdP zugeschrieben. Die Assoziation zwischen hormonell induzierten Veränderungen und Modulation der Kaliumkanäle weist darauf hin, daß Geschlechtshormone eine wichtige Rolle bei der kardialen Repolarisation spielen. In der vorliegenden Arbeit ist das QT-Intervall der weiblichen sham-operierten Tiere unter Kontrollbedingungen, ohne Zugabe jeglicher Medikamente länger, als das der männlichen Vergleichstiere. In einigen Gruppen wurden allerdings keine QT-Zeit-Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen beschrieben<sup>133,134,135</sup>. Wieder andere Gruppen beobachteten ebenfalls QT-Zeit-Differenzen und wiesen sogar nach, dass in weiblichen Myozyten  $I_{Kr}$  signifikant weniger exprimiert wird, als in männlichen Vergleichsherzen<sup>136</sup>. Nach vier- bis sechswöchiger schneller Schrittmacherstimulation glichen sich in der vorliegenden Arbeit die QT-Zeiten von herzinsuffizienten Männchen und Weibchen an. Bei beiden Geschlechtern nahm die QT-Zeit zu, bis annähernd gleiche Werte erreicht waren. Der Einfluß der chronische Herzinsuffizienz auf die QT-Zeit scheint den zuvor hormonell bedingten geschlechtlichen Unterschieden zu überwiegen, und zu einer allgemeinen Downregulation der Kaliumkanäle zu führen, was wiederum zu einer bei beiden Geschlechtern gleichartigen Verlängerung der Repolarisation führt. Hier werden weitere Untersuchungen nötig sein, um den genauen Mechanismus zu untersuchen, ob es sich z.B. um eine direkte Interaktion mit dem Ionenkanal handelt, oder ob Informationen auf intrazellulären Wegen ver-

mittelt werden, über die die Hormone ihre Wirkung auf die Kaliumkanäle entfalten, und auf welche Art und Weise die chronische Herzinsuffizienz diesen Mechanismus ihrerseits beeinflusst. Die Anzahl der aufgetretenen Torsade de Pointes war bei den weiblichen sham-operierten-Versuchstieren nicht wesentlich höher als bei den männlichen Vergleichstieren. Kam allerdings als weiterer Risikofaktor die chronische Herzinsuffizienz mit hinzu, zeigte sich eine signifikante Zunahme der beobachteten Torsade de Pointes bei den weiblichen Tieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen jedenfalls dafür, daß sich die Faktoren weibliches Geschlecht und die reduzierte Repolarisationsreserve bei einer Herzinsuffizienz in ihrer proarrhythmischen Auswirkung verstärken.

#### **4.5. Der Einfluß von Verapamil**

In der vorliegenden Arbeit wurde mit dem Calciumantagonisten Verapamil ein neuer therapeutischer Aspekt betrachtet. Herzinsuffizienz gilt für die Verordnung von Verapamil eigentlich als Kontraindikation aufgrund seiner negativ inotropen Eigenschaften<sup>137</sup>. Bei nicht vorgeschädigten Herzen wurden in der Literatur bereits Fälle beschrieben, daß es durch die Behandlung mit Verapamil Torsade de Pointes unterdrückt werden konnten<sup>138,139</sup>. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte bei den sham-operierten wie bei den chronisch insuffizienten Herzen durch die Zugabe von Verapamil die Entstehung von frühen Nachdepolarisationen sowie von Torsade de Pointes signifikant gesenkt werden. Außerdem senkte Verapamil in allen untersuchten Gruppen die Aktionspotentialdauer signifikant. Zwar kam es nicht zu einer Reduktion der transmuralen Dispersion, dies scheint aber erst vor dem Hintergrund einer abnormal verlängerten QT-Zeit relevant zu werden<sup>140</sup>. Bei gesunden Herzen konnte schon ein positiver Effekt des Verapamil auf die Entstehung von frühen Nachdepolarisationen und Torsade de Pointes gezeigt werden. Ein Ergebnis dieser Arbeit ist, daß Verapamil auch bei chronisch insuffizienten Herzen effektiv und reproduzierbar das Auftreten von Torsade de Pointes unterdrückte. Die

Verhinderung von Torsade de Pointes korreliert mit der Unterdrückung der frühen Nachdepolarisationen. Die Idee dieser Therapieform beinhaltet zum einen die Unterdrückung des Triggers, nämlich der frühen Nachdepolarisationen, zum anderen wird das vorhandene Substrat, die verlängerte QT-Zeit bei gleichzeitig vorhandener erhöhter transmuraler Dispersion vermindert. Dieser Ansatz könnte eine möglicherweise vorbeugende Therapieoption bei chronischer Herzinsuffizienz sein.

#### **4.6. Grenzen der Methodik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um experimentelle Untersuchungen am Modell einer schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie beim Kaninchen. Das Kaninchenherz ist für solche Untersuchungen gut geeignet, da es dem menschlichen Herz bezüglich der APD-Morphologie sehr ähnlich ist und im Gegensatz zur Maus eine ähnlich lange Plateauphase aufweist. Hondeghem konnte jedoch zeigen, daß das Kaninchenherz weniger  $I_{ks}$ -Kanäle besitzt als der Mensch und die Repolarisation überwiegend auf  $I_{kr}$ -Ionenströmen beruht. Eine ungefilterte Übertragung ist also trotz großer Ähnlichkeit nicht gerechtfertigt. Zudem handelt es sich um ein sehr spezielles Modell zur Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz und aufgrund der schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie nicht ohne weiteres auf eine natürlich entstandene Herzinsuffizienz zu übertragen. Damit sind die Ergebnisse nicht allgemeingültig, sondern gelten zunächst einmal für dieses spezielle Modell. Weiterhin wurden für die Tierexperimente nur junge Tiere verwendet, so daß es fraglich bleibt, inwieweit die Ergebnisse auf ältere Patienten übertragbar sind, da davon ausgegangen werden kann, daß der Herzmuskel altersbedingten Umbauveränderungen unterliegt. Des Weiteren gilt, daß natürlich die Aussagekraft einer Studie umso größer ist, je mehr Einzelergebnisse in die statistischen Untersuchungen mit einfließen. In dieser Arbeit wurden jeweils 11 Tiere in den einzelnen Gruppen untersucht, was dementsprechend einen limitierenden Einfluß auf die statistische

Aussagekraft hat. Als weitere Einschränkung muß die manuelle Auswertung der QT-Zeiten sowie die echokardiografischen Untersuchungen genannt werden, diese natürlich subjektiven Einflüssen unterliegen. Um interindividuelle Messabweichungen so weit wie möglich zu reduzieren, wurden die Messungen allerdings von nur einer Person unter standardisierten Bedingung durchgeführt.

## **4.7. Ein Ausblick**

Die vorliegende Arbeit betont die Bedeutung des Konzepts der Repolarisationsreserve. Die Dispersion der Repolarisation, insbesondere die transmurale Dispersion stellt als Ausdruck der reduzierten Repolarisationsreserve das notwendige Substrat dar, um bei geeignetem Trigger, wie einer frühen Nachdepolarisation polymorphe ventrikuläre Tachykardien zu unterhalten. Außerdem scheint eine chronische Herzinsuffizienz die Repolarisationsreserve zu reduzieren, was sich im Beisein von anderen Risikofaktoren potenziert. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn es um die Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz geht. Nicht selten besteht die medikamentöse Therapie aus Betablockern, verschiedenen Diuretika, ACE-Hemmern, AT-II-Antagonisten, in ganz wenigen Fällen noch ergänzt durch Digitalis. Diese Medikamente haben sich bereits häufig bewährt in Reduktion der Morbidiät chronischer Herzinsuffizienz. Allerdings muß man zukünftig beachten, daß z.B. Betablocker zu einer Bradykardie, Diuretika evtl. zu einer Hypokaliämie führen können, Symptome die möglicherweise erst in Zusammenhang mit einer reduzierten Repolarisationsreserve klinisch in Erscheinung treten und zu malignen Herzrhythmusstörungen führen können. Als Resümee muß man für die Behandlung ziehen, daß Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ähnlich sensibel auf Medikamente eingestellt werden sollten, wie Patienten mit einem Long-QT-Syndrom.

Der Calciumantagonist Verapamil hingegen hat sich in der vorliegenden Arbeit als wirksames Instrument gezeigt, das Auftreten von frühen Nachdepolarisationen effektiv zu unterbinden und stellt so-

mit trotz negativ inotroper Eigenschaften eine interessante neue Therapieoption der Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz in geringen Stadien (NYHA I und II) dar.

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Bei steigender Lebenserwartung nimmt damit auch die Prävalenz für das Auftreten der begleitenden proarrhythmischen Ereignisse zu und bedarf deshalb besonderer Beachtung. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, unser Verständnis über die Mechanismen von Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz voranzubringen, um eventuell neue Therapieoptionen zu entwickeln.

## 5. Veröffentlichungen der Arbeit

- 1.) XII World Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology Hong Kong, 2003.
- 2.) Milberg P, Reinke F, Wollman C, Stypmann S, Ramtin S, Biertz J, Breithardt G, Eckardt G, University Hospital of Münster. Effects of IKr block on myocardial repolarisation in pacing-induced heart failure Eur heart J 2003;24:suppl.171.
- 3.) Poster DGK 2005: P. Milberg, J. Biertz, Chr. Wollmann, G. Breithardt, L. Eckardt (Münster): Verminderte Repolarisationsreserve als Ursache für das Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Herzinsuffizienz.

## 6. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. L. Eckardt danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit und die kritische Durchsicht bei dem Abfassen der vorliegenden Schrift.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. P. Milberg danke ich für die wissenschaftliche Betreuung und die fachlichen Ratschläge sowie für eine großartige konstruktive Zusammenarbeit. Ich schätze ihn als guten Freund weit über die Kardiologie hinaus.

Ich bedanke mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Breithardt für die Möglichkeit, diese Arbeit im Institut für Angiologie und Kardiologie der Uniklinik Münster durchzuführen und sein unermüdliches persönliches Engagement, mein kardiologisches Wissen auf der Station 17 A Ost zu erweitern.

Shahram Ramtin, Dr. med. dent. Dirk Fleischer und Dr. med. Nico Reinsch danke ich für die großartige freundschaftliche Arbeitsatmosphäre in unserer kleinen Arbeitsgruppe, die von langen zermürbenden Wochenenden im Herzkatheterlabor bis hin nach Südafrika ins sonnige Kapstadt reichte.

Mein Dank gilt auch Irina Potthoff für ihre Anleitung und Hilfestellung bei den Tierversuchen und den Experimenten.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Bruder und meinen Eltern, die mich insbesondere während der Studienzeit immer unterstützt haben. Ohne Euch wäre das alles nicht möglich gewesen.

Schließlich danke ich mich meinem Mann, Max Wellerdiek, für viele liebevolle, aufmunternde, tröstende, verständnisvolle und bestätigende Worte. Ohne Deine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht fertig gestellt worden. Ich liebe Dich von ganzem Herzen.



## 7. Literatur

---

- 1 Wood P, Heart Failure. In: Wood, P. Disease of the Heart and Circulation. London Eyre and Spottiswoode, 1950.
- 2 Braunwald, E. Heart failure: an overview: In: Fishma AP, ed. Heart Failure. New York, McGraw-Hill; 1977.
- 3 Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP et al. The definition of heart failure, Eur Heart J 1983; 4: 445-448.
- 4 The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart J, 2005.
- 5 WHO. Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians. 1995.
- 6 Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, im Auftrag der deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Z Kardiol 2001; 90:218-37.
- 7 McMurray JJ, Stewart S, Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart 2000;83: 596-602.
- 8 McMurray J, Mc Donagh T, Morrison CE et al. Trends in hospitalisation for heart failure in Scotland 1980-1990 Eur Heart J 1993;14:1158-1162.
- 9 Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999;1:229-241.
- 10 Semni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. Arch intern Med 1999;159:29-34.
- 11 The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced ejection fracture. N Engl J J Med 1992;327:685-691.

- 
- 12 Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-510.
  - 13 Eckardt L, Haverkamp W, Borggrefe M et al. Divergent effect of acute ventricular dilatation on the electrophysiologic characteristics of D,L-sotalol and flecainide in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:366-83.
  - 14 Wilson J, Douglas P, Reichek N et al. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation* 1987;75:857-867.
  - 15 Armstrong PW, Stopps TP, De Bold AJ et al. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986;74:1075-1084.
  - 16 Spinale FG, Neapolitano MJ, Carabello BA et al. Cellular remodeling of the left and right ventricle with chronic supraventricular tachycardia. *Circ Res* 1991;69:590-600.
  - 17 Chow E, Woodard JC, Farrar DJ. Rapid ventricular pacing in pigs: an experimental model of congestive heart failure. *Am J Physiol* 1990;258:1603-1605.
  - 18 Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States., 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-2163.
  - 19 Arntz HR, Löwel H et al. The epidemiology of sudden cardiac death. *Herzschr. Elektrophys* 2001;12:3-8.
  - 20 Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham study. *Am Heart J* 1988;115:869-875.
  - 21 MERIT-HF investigators. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.

- 
- 22 Stevenson WG, Middlekauff HR, Saxon LA et al. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993;88:2953-2961.
- 23 Gradman A, Deedwania P, Cody R et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-570.
- 24 Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;65:903-908.
- 25 Kinder C, Tamburro P, Wilber D et al. the clinical significance of nonsustained ventricular tachycardia: current perspectives. *Pacing Clin Elektrophysiol* 1994;17:637-664.
- 26 Middlekauff HR, Stevenson LW, Saxon LA et al. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-116.
- 27 Brembilla-Perot B, Donetti J, de la Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juilliere Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991;121:1124-1131.
- 28 Stevenson WG, Middlekauff HR, Moser D et al. Significance of aborted cardiac arrest and sustained ventricular tachycardia in patients referred for treatment therapy of advanced heart failure. *Am Heart J* 1992;124:123-130.
29. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001;104:569-580.
- 30 Monsuez JJ. Cardiac potassium currents and channels-part I: basic science aspects. *Int J Cardiol* 1997;61:209-219.
- 31 Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by Sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol (Lond)*. 1952;116:449-472.

- 
- 32 Lei M, Brown HF. Two components of the delayed rectifier potassium current  $I_K$  in rabbits sinoatrial node-cells. *Exp Phys* 1996;81:725-741.
- 33 Li GR, Feng J, Yue L, et al. Evidence for two components of delayed rectifier  $K^+$  current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 1996;78:689-696.
- 34 Reuter H. Ion channels in cardiac cell membranes. *Annu Rev Physiol* 1984;46:473-478.
- 35 Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage gated sodium channels. *Physiol Rev* 1984;72:15-48.
- 36 Hagiwara N, Irisawa H, Kameyama M. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 1988;395:223-253.
- 37 Vassort G, Alvarez J. Cardiac T-type calcium current: pharmacology and roles in cardiac tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:376-393.
- 38 Roden DM, George AL. *Annu Rev Med* 1996; 47: 135-148.
- 39 Boyett MR, Harrison SM, Janviers NC, et al: A list of vertebrate cardiac ionic currents. Nomenclature, properties, function and cloned equivalents. *Cardiovasc Res.* 1996;32(3):455-481.
- 40 Lopatin AN, Nichols CG. Inward rectifiers in the heart: an update on  $I_{K1}$ . *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:625-638.
- 41 Roden D, Balser J, Anderson M et al. Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 431-475.
- 42 Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier  $K^+$  current: differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990;96:195-215.
- 43 Kurokawa J, Abriel H, Kass RS. Molecular basis of the delayed rectifier current ( $I_{Ks}$ ) in heart. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:873-882.

- 
- 44 Tseng GN. I(kr): the hERG channel. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:835-849.
- 45 Viswanathan PC, Shaw RM, Rudy Y. Effects of Ikr and Iks heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study. *Circulation* 1999;99:2466-2474.
- 46 Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. *Circulation* 2001;103:2004-2013.
- 47 Golenhofen. *Physiologie heute, Lehrbuch und Kompendium*, 2. Auflage. Urban und Fischer Verlag 2000;Kap.8:185.
- 48 Szentadrassy N, Banyasz T, Toth Bi et al. Apico-basal inhomogeneity in distribution of ion channels in canine and human ventricular myocardium. *Cardiovasc Res*, 2005;65:851-860.
- 49 Wolk R, Cobbe SM Hicks MN, et al. Functional, structural and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy *Pharmacol Ther* 1999;84:207-231.
- 50 Bryant SM, Wan X,. Regional differences in the delayed rectifier current (IKr and IKs) contribute to the differences in action potential duration in basal left ventricular myocytes in guinea-pigs. 1998;40:322-331.
- 51 Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. The M-cell: Its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1124-1152.
- 52 Moore EN. Mechanisms and models to predict a QTc Effect. *Am J Cardiol* 1993;72:23B-25B.
- 53 Cranefeld PF. The conduction of the cardiac impulse: the slow response and cardiac arrhythmias. 1975, Mount Kisko (ed) Futura Publishing Co, New York.

- 
- 54 Prystowski EN, Klein GJ. Clinical Arrhythmias. An integrated approach for the clinician. McGraw Hill 1994;85.
- 55 Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic action reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984;24:129-147.
- 56 Eckardt L, Haverkamp W, Breithardt G et al. Experimental models of torsade de pointes. Cardiovasc Res 1998;39:178-193.
- 57 Haverkamp W, Breithardt G, Franz M et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs. Clinical and regulatory implications: Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res 2004;47:219-233.
- 58 Borchard U, Hafner D. Ionenkanäle und Herzrhythmusstörungen. Z Kardiol. 2002;89:Suppl 3.
- 59 Verduyn SC, Vos MA, Wellens HJ et al. Role of interventricular dispersion of repolarization in acquired Torsade-de-pointes-arrhythmias. Reversal by magnesium. Cardiovasc Research 1997;104:2722-2727.
- 60 Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. Arch Mal Cœur 1966;59:263-272.
- 61 Abi-Gerges N, Philip K, Valentin JP et al. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsade de Pointes. Fun Clin Pharmacol 2004;18:139-151.
- 62 Haddad PM, Anderson IM et al. Antipsychotic-related QTc-prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002;62:1649-71.
- 63 Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. Sm J Cardiol 1990;65:74A-81A.
- 64 Zwillinger L. Über die Magnesiumwirkung auf das Herz. Klin Wochenschr 1935;40:1429-1433.

- 
- 65 Arstall MA, Hii JT, Lehman RG, et al. Sotalol induced torsade de pointes: management with magnesium infusion. *Postgrad Med J* 1992;68:289-290.
- 66 Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of  $I_{Kr}$ : implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996;1;93:407-411.
- 67 Turgeon J, Daleau P, Bennet PB, et al. Block of  $I_{Ks}$  the slow component of the delayed rectifier  $K^+$  current, by the diuretic agent idapamid in guinea pig myocytes. *Circ Res* 1994;75:879-886.
- 68 Turgeon J, Lessard E, Bussiere S et al. Diuretics potentiate monophasic action potential prolonging effects of class III antiarrhythmic drugs in isolated guinea pig hearts. *Circulation* 1994;90:Oct suppl.
- 69 Kurita T, Ohe T, Maeda K, et al. Bradycardia-related long QT syndrome and torsade de pointes: Comparison between patients with complete AV-block and with sinus bradycardia. *Jpn Circ J* 1996;60:189-191.
- 70 Lehman MH, Hardy S, Archiblad D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996;94:2535-2541.
- 71 Bazett H, An analysis of the time relationship of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
- 72 Jervell A, Lange-Nielson F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death. *Am J Heart* 1957;54:59-68.
- 73 Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964;54:103-106.
- 74 Romano C. Congenital cardiac arrhythmia. *Lancet* 1965;1:658-659.
- 75 Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital

---

long QT-syndrome: findings from the international LQTS Registry. *Circulation* 1998;97:2237-2244.

- <sup>76</sup> Lehmann MH, Timothy KW, Francovich D, et al. Age gender influence on the rate-corrected QT-interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT-syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:93-99.
- <sup>77</sup> Duggal P, Veseley MR, Beggs AH et al. Mutations of the gene for *IsK* associated with both Jervell and Lange-Nieslon and Romano-Ward forms of Long-QT syndrome. *Circulation* 1998;97:142-146.
- <sup>78</sup> Splawski I, Sanguinette MC, Keating MT et al. Mutations in the *hminK* gene cause long QT syndrome and suppress *Iks* function. *Nat Genet* 1997;17:338-40.
- <sup>79</sup> Khan I: Clinical and therapeutical aspects of congenital and aquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002;112:58-66.
- <sup>80</sup> Haverkamp W. Hördt M, Chen X, et al. Torsade de Pointes. *Z Kardiol* 1993;82:76A-78A.
- <sup>81</sup> Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, et al. Torsade de pointes occuring in association with terfenadine use. *JAMA* 1190;264:2788-2790.
- <sup>82</sup> Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and torsade de pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36:541-549.
- <sup>83</sup> Vitola J Vukanovic J, Roden DM: Cisapride-induced torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1109-1113.
- <sup>84</sup> Karow T, Lang-Roth R. Erworbene QT-Syndrome. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden.* 2005;169.
- <sup>85</sup> Roden D.M. Role of the Elctrocardiogramm in determing electrophysiologic end points of drug therapy. *Am J Cardiol* 1988;62:34H-38H.



- 
- 86 Beuckelmann DJ, Näbauer M, Erdmann E. Alterations of K<sup>+</sup> currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal HF. *Circ Res* 1993;73:379-385.
- 87 Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;42:270-283.
- 88 Lüllmann H, Mohr K. Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkung verstehen-Medikamente gezielt einsetzen. Thieme Verlag 14. Auflage; 1999:108-109.
- 89 Kamp TJ, Hell JW. Regulation of cardiac L-type calcium channels by protein kinase A and protein kinase C. *Circ. Res.* 2000;87:1095-1102.
- 90 Scholze JE. Differential therapy with calcium antagonists. *Herz* 2003;28:754-63.
- 91 Franz MR, Kirchhoff PF, Fabritz CL et al. Computer analysis of monophasic action potentials: manual validation and clinically pertinent applications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1666-1678.
- 92 El-Sherif N, Boutjdir M, Gough WB, Early Afterdepolarization and arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990;1:145-160.
- 93 January CT, Riddle JM. Early Afterdepolarisations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca<sup>2+</sup> current. *Circ Res* 1989;64:977-990.
- 94 Riede UM, Schaefer HE et al. Allgemeiner und spezielle Pathologie. 4. Auflage, Thieme Verlag, 2001;482-483.
- 95 Yang SS, Han W, Zhou HY et al. Effects of Spironolactone on electrical and structural remodelling of atrium in congestive heart failure of dogs. *Chin Med. J.* 2008 Jan;121:38-42.
- 96 Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, Reinsch N, Fleischer D, Kirchhof P, Fabritz L, Breithardt G, Haverkamp W. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics de-

---

spite similar QT-prolongation: Fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarisations and Torsade de Pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218-225.

- <sup>97</sup> Antzelevitch C, Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:2194-2208.
- <sup>98</sup> Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, et al. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:401.
- <sup>99</sup> Bai R, Yan GX, Accurate interpretation of the QT-Interval: a vital task that remains unaccomplished. *Heart rhythm* 2005;2:575.
- <sup>100</sup> Vincent GM, Timothy K, Zhang L, Congenital long QT-syndrome. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:57.
- <sup>101</sup> Joshi A, DiMino T, Vohra Y, et al. Preclinical strategies to assess QT liability and torsadogenic potential of new drugs: the role of experimental models. *J Electrocardiol* 2004;37:7.
- <sup>102</sup> Goldenberg I, Moss AJ et al. Long QT-Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008;17:2291-2300.
- <sup>103</sup> Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Marban E et al. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation* 1994;90:2534-2539.
- <sup>104</sup> Kjekshus J, Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:421-481.
- <sup>105</sup> Ben David J, Zipes DP: Torsade de Pointes and proarrhythmia. *Lancet* 1993;341:1578-1582.
- <sup>106</sup> Eckardt L, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M et al. Arrhythmias in heart failure: current concepts of mechanisms and therapy. *J Cardiovasc electrophysiol*. 2000 ;11:106-7.

- 
- <sup>107</sup> Takemura G, Miyata S, Kawase Y, et al.: Autophagic degeneration and death of cardiomyocytes in heart failure. *Autophagy* 2006;2:212-214.
- <sup>108</sup> Pak PH, Nuss HB, Tunin RS, et al.: Repolarization abnormalities, arrhythmia and sudden death in canine tachycardia-induced cardiomyopathy. *JACC* 1997;30:576584.
- <sup>109</sup> Boyden PA, Jeck CD: Ion channel function in disease. *Cardiovasc Res* 1995;29:312-318.
- <sup>110</sup> Tsuji Y, Opthof T, Kamiya K, et al.: Pacing-induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbits ventricle. *Cardiovasc Res* 2000;48:300309.
- <sup>111</sup> Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, et al.: Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure. Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res* 2001;88:1159-1167.
- <sup>112</sup> Rose J, Armoundas AA, Tian Y, et al.: Molecular correlates of altered expression of potassium currents in failing rabbit myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2077-H2087.
- <sup>113</sup> Tsuji Y, Zicha S, Nattel S et al. Potassium channelsubunit remodeling in rabbits exposed to long-term bradycardia: discrete arrhythmogenic consequences related to differential delayed – rectifier changes. *Circulation* 2006;113:345-355.
- <sup>114</sup> Boyden PA, Jeck CD: Ion channel function in disease. *Cardiovasc Res* 1995;29: 312-318.
- <sup>115</sup> Sweeney MO. Sudden death in heart failure associated with reduced left ventricular function: substrates, mechanisms and evidence-based management, Part I. *Pacin Clin. Electrophysiol* 2001;24:871-888.

- 
- 116 Roden DM, et al. Taking the „idio“ out of „idiosyncratic“: Pre-  
diciting Torsade de pointes. *PACE*,1998;21:1029-1034.
- 117 Silva J, Rudy Y. Subunit interaction determines Iks Participa-  
tion in Cardiac Repolarisation and Repolarization Reserve.  
*Circulation* 2005;112:1384-1391.
- 118 Roden DM, Long QT syndrome: reduced repolarization reserve  
and the genetic link. *J Int Med*, 2006;259:59-69.
- 119 Restivo M, Caref EB, El Sherif N et al. Spatial dispersion of re-  
polarization is a key factor in the arrhythmogenicity of long QT  
syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:323-331.
- 120 Akar FG and Rosenbaum DS. Transmural elektrophysiological  
heterogeneties underlying arrhythmogenesis in heart failure.  
*Circ Res* 2003;93:638-645.
- 121 Li GR, Lau CP, Nattel S et al. Transmural action potential and  
ionic current remodelling in ventricles of failing canine hearts.  
*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;87:440-447.
- 122 Severs NJ. Gap junction remodeling in heart failure. *J Card  
Fail.* 2002;8:293-299.
- 123 Antzelevitch C. Ionic, molecular, and cellular bases of QT-  
interval prolongation and torsade de pointes. *Europace*  
2007;9:4-15.
- 124 Pham V.T., Sosunov EA, Rosen MR et al. Impact of sex and  
gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization  
and arrhythmia induced by Ikr–blocking drugs. *Circulation*  
2001;103:2207-2212.
- 125 Larsen JA, Kadish AH, Effects of gender on cardiac arrhyth-  
mias *J cardiovasc Electrophysiol*, 1998;9:655-664.
- 126 Cavero I, Mestre M, Guillon J. M. et al. Drugs that prolong QT  
interval as an unwanted effect: assessing their likelihood of in-  
ducing hazardous cardiac dysrhythmias. *Expert Opin Pharma-  
cother* 2000;1:947-973.

- 
- <sup>127</sup> Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 1998;7:547-557.
- <sup>128</sup> Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G et al. Are gender differences in QTc present at birth? MISNES Investigators. Multi-center Italian study on Neonatal Elektrolardiography and Sudden Infant Death Syndrome. *Am J. Cardiol.* 1995;75:1277-1278.
- <sup>129</sup> Rautaharju PM Zhou SH, Wong S. et al. Sex differences in the evolution of the elektrocardiographic QT-Interval with age. *Can. J. Cardiol.* 1992;8:690-695.
- <sup>130</sup> Drici MD, Burklow TR, Haridasse V et al. Sex hormones prolong the QT-Interval and downregulate potassium channel expression in rabbit heart. *Circulation* 1996;94:1471-1474.
- <sup>131</sup> Tanabe S, Hata T, Hiraoka M. Effects of estrogen on action potential and membrane currents in guinea pig ventricular myocytes. *Am J. Physiol.* 1999;277:H826-H833.
- <sup>132</sup> James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advantage in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog. Biophys Mol Biol.* 2007;94:265-329.
- <sup>133</sup> Lu H.R., Remeysen P., Somers K., et al. Female gender is a risk factor for drug induced long QT- and cardiac arrhythmias in an in vivo rabbit model. *J Cardiovasc Elektrophysiol* 2001;12:538-545.
- <sup>134</sup> Liu XK, Wang W, Ebert SN et al. Female gender is a risk factor for torsade de pointes in an in vitro animal model. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999;34:287-294.
- <sup>135</sup> Johannson M, Carlsson L. Female gender does not influence the magnitude of ibutilide-induced repolarization delay and incidence of torsades de pointes in an in vivo rabbit model of acquired long QT syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:247-54.

- 
- <sup>136</sup> Liu XK, Katchman A, Drici M et al. Gender Difference in the cycle length-dependent QT-and potassium currents in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:672-679.
- <sup>137</sup> Psaty BM, Heckbert SR, Wahl PW et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620-625.
- <sup>138</sup> Shimizu W, Kurita T, Aihara N et al. Effects of Verapamil and propranolol on early afterdepolarisation and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long-qt-syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1299-1309.
- <sup>139</sup> Cosio FG, Goicolea A, Barroso JL et al. Suppression of Torsade de Pointes with Verapamil in patients with atrioventricular block. *Eur Heart J* 1991;12:635-638.
- <sup>140</sup> Tsuji Y, Opthof T, Liu W et al. Pacing induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbit ventricle. *Cardiovasc Res* 2000;48:300-309.

# Experimentelle Untersuchungen zur Proarrhythmie in einem Modell der schrittmacherinduzierten chronischen Herzinsuffizienz

Julia Wellerdiek

In dieser Arbeit wurden elektrophysiologische Mechanismen proarrhythmischer Medikamenteneffekte bei einer chronischen Herzinsuffizienz untersucht. Dazu wurde durch schnelle ventrikuläre Schrittmacherstimulation bei Kaninchen eine chronische Herzinsuffizienz erzeugt, um die Auswirkungen einer medikamentösen Kaliumkanalblockade auf die Repolarisation am Langendorff-perfundierten Herzen zu untersuchen. Eine Verlängerung der Repolarisation bei insuffizienten Herzen sowie das Auftreten proarrhythmischer Medikamenteneffekte konnte bei den insuffizienten Herzen nachgewiesen werden. Bei weiblichen Tieren wurde eine höhere transmurale Dispersion der Repolarisation als Korrelat der geringeren Repolarisationsreserve gemessen. Diese bildete das geeignete Substrat auf dessen Grundlage es durch Trigger wie frühe Nachdepolarisationen zu mehr ventrikulären Tachykardien kam. Diese Ergebnisse gilt es in die differenzierte medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz mit einzubeziehen.

ISBN 978-3-8405-0021-3

EUR 20,60



0 2 0 6 0

9 783840 500213