

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. G. RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Regulation kardialer K⁺-Kanäle und deren Blockade
im Modell der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Oliver Husser**

2009

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. G. RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Regulation kardialer K⁺-Kanäle und deren Blockade
im Modell der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Oliver Husser**

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Luchner
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Richard Warth
Tag der mündlichen Prüfung:	14.07.2009

Meiner Familie, Freunden und Lehrern.

...und besonders denen, welche mehrere dieser Eigenschaften auf sich vereinen.

1. - Einleitung	9
1.1 - Herzinsuffizienz	10
1.1.1. - Definition	10
1.1.2 - Einteilung	10
1.1.3. - Epidemiologie.....	11
1.1.4. - Ätiologie	11
1.1.5. - Prognose.....	12
1.1.6. - Pathophysiologie.....	12
1.1.7. - Adaptationsmechanismen.....	12
1.1.8. - Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.....	13
1.1.9. - Tachykardie-induzierte experimentelle Herzinsuffizienz	15
1.2. - Kardiale zelluläre Elektrophysiologie	17
1.2.1. - Das kardiale Aktionspotential.....	17
1.3. - Kardiale Kalium-Ströme.....	20
1.3.1. - I_{to} – kardialer transienter Auswärtsstrom (Kv4.3)	20
1.3.2. - I_{Kr} – delayed rectifier current (ERG)	20
1.3.3. - I_{Ks} – der langsam aktivierte delayed rectifier (KvLQT1)	22
1.3.4. - I_{Kur} – der ultraschnell aktivierte delayed rectifier.....	22
1.3.5. - I_{K1} – Kardiale inward rectifier.....	25
1.3.6. - Kalium-Kanäle und Vorhofflimmern.....	25
1.4. - Elektrophysiologie in der Herzinsuffizienz	26
1.4.1 - Ventrikuläre zelluläre Elektrophysiologie in der Herzinsuffizienz	26
1.4.2. - Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod	26
1.4.3. - Molekulare Mechanismen der Kalium-Kanal Downregulation	27
1.5. - Antiarrhythmika.....	28
1.5.1. - Klasse III Antiarrhythmika	28
1.5.2. - Probleme bei der Antiarrhythmika-Therapie.....	29
1.5.3. - Torsades de pointes-Tachykardie	29
1.6. - Medikamente der Studie.....	32
1.6.1. - AVE0118.....	32
1.6.2. - Dofetilide (Tykasin®).....	32

1.6.3. - Terfenadine (Seldane®).....	34
1.7. - Zielsetzung der Arbeit.....	35
2. - Material und Methoden.....	36
2.1. - Versuchstiere und Schrittmacherimplantation	36
2.2. - Schrittmachermodell.....	38
2.3. - Echokardiographie.....	38
2.4. - Akutversuche	41
2.5. - Dosisfindung für AVE0118.....	42
2.6. - Gewebeproben	42
2.7. - RNA-Extraktion, Quantifizierung, Integritätsbestimmung und Reverse Transcription	43
2.8. - Primer	43
2.9. - RT-PCR (Taq-Man)	45
2.10. - Statistische Analyse.....	45
3. - Ergebnisse	46
3.1. - Experimentelle Herzinsuffizienz.....	47
3.1.1. - Echokardiographische Veränderungen und kardiales Remodeling.....	47
3.1.2. - Elektrokardiographische Veränderungen	49
3.1.3. - Expression von brain natriuretischem Peptid – BNP	50
3.1.4. - Effekt von AVE0118 auf die atriale Aktionspotential-Dauer	51
3.2. - K+-Kanalblockade vor Induktion der Herzinsuffizienz.....	52
3.2.1. - Effekt auf die Herzfrequenz.....	52
3.2.2. - Effekt auf das QTc Intervall.....	53
3.2.3. - Effekt auf den QRS Komplex	55
3.2.4. - Effekt auf das PQ Intervall	56
3.2.5. - Effekt auf die P-Welle.....	57
3.3. - K+-Kanalblockade bei experimenteller Herzinsuffizienz	58
3.3.1. - Effekt auf die Herzfrequenz.....	59
3.3.2. - Effekt auf das QTc Intervall.....	60
3.3.3. - Effekt auf den QRS Komplex	61
3.3.4. - Effekt auf das PQ Intervall	62
3.3.5. - Effekt auf die P-Welle.....	63
3.4. - Regulation linksventrikulärer K+-Kanäle bei experimenteller Herzinsuffizienz	64

3.4.1. - ERG	64
3.4.2. - Kv4.3.....	65
3.4.3. - Kv1.5.....	66
3.4.4. - KvLQT1	67
3.5. - Regulation atrialer Kalium-Kanäle bei experimenteller Herzinsuffizienz	69
3.5.1. - ERG	69
3.5.2. - Kv4.3.....	70
3.5.3. - Kv1.5.....	71
3.5.4. - KvLQT1	72
3.6. - Vergleich ventrikulärer und atrialer mRNA Level	74
3.6.1. - ERG	74
3.6.2. - Kv4.3.....	74
3.6.3. - Kv1.5.....	75
3.6.4. - KvLQT1	75
4. - Diskussion.....	79
4.1. - K+-Kanal-Blockade.....	80
4.1.1. - Vorhof-selektive Ionenkanalblockade durch AVE0118.....	80
4.1.2. - Selektive und nicht-selektive IKr-Blockade	82
4.1.3. - Potentielle Relevanz für klinische Herzinsuffizienz	83
4.2. - K+-Kanal Expression bei progressiver Herzinsuffizienz	85
4.2.1. - Ventrikuläre K+-Kanal Expression bei Herzinsuffizienz	85
4.2.2. - Atriale K+ Kanal-Expression bei Herzinsuffizienz	90
5. - Limitationen der Studie.....	92
6. - Zusammenfassung.....	93
7. - Literaturverzeichnis	94
8. - Anhang.....	107
9. - Danksagung.....	108
10. - Curriculum vitae	109

1. - Einleitung

1.1 - Herzinsuffizienz

1.1.1. - Definition

Herzinsuffizienz ein komplexes Syndrom, das aus einem Unvermögen des Herzens besteht, trotz ausreichender Füllungsdrücke, ein für den Bedarf des Organismus ausreichendes Herzzeitvolumen zu fördern und/oder den venösen Rückfluss zum Herzen adäquat aufzunehmen. Das Syndrom der Herzinsuffizienz ist durch eine Vielzahl kardialer und extrakardialer Störung verursacht und begünstigt (s.u.). Die Funktionseinschränkung des Herzens kann sowohl die Systole als auch die Diastole betreffen.

Die systolische Herzinsuffizienz ist eine regionale oder globale Kontraktionsstörung mit einem Abfall der Ejektionsfraktion. Diese führt zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens („low output failure“) und wird als Vorwärtsversagen bezeichnet. Eine Sonderform bei großen Shuntvitien oder Anämie ist der „high output failure“ mit erhöhtem Herzzeitvolumen.

Bei der diastolischen Herzinsuffizienz kommt es durch eine ventrikuläre Füllungsstörung zu einem Rückwärtsversagen.

Die Herzinsuffizienz kann auch als Kombination von Vor- und Rückwärtsversagen manifest werden. Je nachdem welcher Ventrikel betroffen ist kann man noch rechts- und linksventrikuläre Herzinsuffizienz unterscheiden.

1.1.2 - Einteilung

Herzinsuffizienz wird nach dem System der New York Heart Association (NYHA) in vier Schweregrade eingeteilt. Leitsymptom ist hierbei die Dyspnoe.

NYHA I : keine körperliche Limitation. Belastung verursacht keine Atemnot. Der Patient ist altersgemäß belastbar.

NYHA II: Dyspnoe bei starken körperlichen Belastungen.

NYHA III: Dyspnoe bei leichten körperlichen Belastungen.

NYHA IV : Dyspnoe in Ruhe

1.1.3. - Epidemiologie

Die Prävalenz klinisch diagnostizierter Herzinsuffizienz wird auf ca. 3-20/1000 Fälle (1; 2) geschätzt. In der Population der über 65 jährigen steigt die Prävalenz rapide auf über 10%.

Die Inzidenz klinisch manifester Herzinsuffizienz in Populationsstudien liegt bei Männern und Frauen mittleren Alters bei 0,2 - 0,3%. Dies verdoppelt sich etwa mit jeder Lebensdekade, so dass bei den über 85 jährigen die Inzidenz zwischen 2 und 3% liegt (3).

Im Allgemeinen ist die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen. Dies wird jedoch durch die höhere Lebenserwartung bei Frauen ausgeglichen.

Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz nehmen zu. So betragen die jährlichen Aufnahmezeiten zwischen 10-40/10000 und bei den über 65 jährigen ca. 10-28 von 1000 Aufnahmen durch Herzinsuffizienz bedingt. In den USA ist Herzinsuffizienz die häufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen bei über 65-jährigen (4,5).

Die durch Herzinsuffizienz verursachten Kosten in den Industrienationen werden auf ca. 1-2% der Gesundheitsausgaben geschätzt (5).

1.1.4. - Ätiologie

Der in den Industrieländern wichtigste Auslöser für Herzinsuffizienz ist die koronare Herzkrankheit, entweder alleinig oder in Kombination mit arterieller Hypertonie. Des Weiteren sind Diabetes mellitus und valvuläre Dysfunktion an der Entstehung der Herzinsuffizienz beteiligt, so dass es beim Vorliegen mehrerer potentieller Verursacher schwierig sein kann, den ursprünglichen Auslöser festzulegen (3). Außerdem kann ein vorher bestehender arterieller Hypertonus durch die eingeschränkte Pumpfunktion bei klinisch manifester Herzinsuffizienz wieder normalisiert sein.

Klappenvitien und arterieller Hypertonus als Auslöser der Herzinsuffizienz sind in den letzten 30 Jahren etwas in den Hintergrund getreten, und die koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus haben deutlich als Ursachen zugenommen. Der Rückgang der arteriellen Hypertonie mag auch auf die verbesserte antihypertensive Therapie zurückzuführen sein. Die Zunahme der koronaren Herzkrankheit als einer der Herzinsuffizienz zugrunde liegender Faktor könnte auch

durch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten durch z.B. Herzkatheter zugenommen haben.

In vielen Fällen bleibt die Ätiologie ungeklärt. In einer 1999 publizierten Arbeit haben Cowie et. al einen beachtlich hohen Anteil (34% ihrer Patienten) mit Herzinsuffizienz unbekannter Ätiologie aufgeführt. (6) Weitere, jedoch seltenere, Ursachen für eine Herzinsuffizienz sind andere Herzvitien, Kardiomyopathien, Myokarditiden und Endokarditiden (6-8).

1.1.5. - Prognose

In der Framingham-Studie lag die Mortalitätsrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz 5 Jahre nach Erstdiagnose zwischen 62 -75% bei Männern und 38% - 42% bei Frauen. (7) In einer Übersichtsarbeit von McMurray wird die 5-Jahres-Mortalitätsrate mit ungefähr 60% angegeben. Damit ist die Mortalität bei Herzinsuffizienz mit der von Krebs vergleichbar (3).

Durch die höhere Überlebensrate akuter Myokardinfarkte und höhere Lebenserwartung ist insgesamt mit einer Zunahme der Prävalenz der Herzinsuffizienz in den nächsten Jahren zu rechnen.

1.1.6. - Pathophysiologie

Das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf bedingt bei der Herzinsuffizienz die Aktivierung einer Reihe von Kompensationsmechanismen. Dies schließt eine Erhöhung des Sympathikotonus, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und die Ausschüttung natriuretischer Peptide und Zytokine ein. Dies führt initial zu einer Verbesserung der Organperfusion, trägt aber gleichzeitig zu einem Fortschreiten der Erkrankung bei.

1.1.7. - Adaptationsmechanismen

Bei einer Minderperfusion von Organen durch Herzinsuffizienz versucht der Körper auf verschiedene Weisen das Herz-Zeit-Volumen zu steigern. Diese Kompensationsmechanismen können kurzfristig die Organdurchblutung wieder herstellen, führen aber mittelfristig zu einem Fortschreiten bzw. einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Es kommt zu einer neuroendokrinen und einer morphologischen Anpassung. Im weiteren Verlauf wird auch die elektrophysiologische Stabilität des Herzens zunehmend beeinträchtigt (siehe

Kapitel 1.2). Die neuroendokrine Adaptation steht bei der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz im Vordergrund. Durch die Abnahme der Nierenperfusion kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit einer Ausschüttung von Katecholaminen, die durch ihre positiv inotrope, chronotrope und lusitrope Wirkung die Myokardfunktion verbessern. Des Weiteren wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert, welches zu einer Volumenretention und zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes führt. Angiotensin führt über AT₁-Rezeptoren zu einer Myokardhypertrophie (Remodeling). Die chronische Aktivierung des RAAS führt bei chronischen Herzinsuffizienz-Patienten zu einer Endotheldysfunktion. Durch eine verstärkte Ausschüttung von Vasopressin und Endothelin wird die Flüssigkeitsretention bzw. Nachlasterrhöhung noch verstärkt. Die Aktivierung natriuretischer Peptide bei Herzinsuffizienz dient der Gegenregulation der Volumenerhöhung und Vasokonstriktion. Diese Gegenregulation ist jedoch unzureichend.

Als morphologische Adaptation kommt es zu einer reaktiven Hypertrophie, dem so genannten Remodeling, welches durch das aktivierte RAAS noch verstärkt wird. Die Hypertrophie soll beispielsweise den Funktionsverlust durch Myokardinfarktfolgen oder die erhöhte Arbeitsbelastung durch einen arteriellen Hypertonus kompensieren. Die durch Angiotensin an AT₁ Rezeptoren aktivierten Fibroblasten tragen durch erhöhte Bildung interzellulärer Matrix zu einer Fibrosierung des Myokards bei, welche ihrerseits zu einer verstärkten diastolischen Dysfunktion des Herzens führt.

Der erhöhte Sympathikotonus führt mittelfristig zu einer Desensibilisierung der β -Rezeptoren, so dass die kardiale Wirkung der Katecholamine im Gegensatz zur Peripherie abgeschwächt ist. Dies führt zu einem verminderten Ansprechen des Herzens auf adrenerge Stimulation, während es in der Peripherie durch den hohen Sympathikotonus zu einer Vasokonstriktion kommt, welche den Afterload des Herzens noch vergrößert. So kommt es über die Zeit im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch anfangs vorteilhafte Mechanismen.

1.1.8. - Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Die Verschlechterung der Herzinsuffizienz kann von vielen Faktoren abhängen, welche nicht immer in Beziehung zur ventrikulären Dysfunktion stehen (9). So ist

Herzinsuffizienz einer der wichtigsten Risikofaktoren für Vorhofflimmern. Ungefähr 2/3 der Herzinsuffizienzpatienten sind über 65 Jahre alt und eine Komplikation der Erkrankung durch Vorhofflimmern ist wahrscheinlich (10). In der Framingham-Studie zeigte sich bei Herzinsuffizienz eine 4,5 fache Risikoerhöhung für Vorhofflimmern für Männer und sogar eine 5,9 fache für Frauen (11). Im EuroHeart-Failure Survey hat sich gezeigt, dass 45% der eingeschlossenen Herzinsuffizienz Patienten unter entweder intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern litten (12). Andere Arbeiten zeigen eine Inzidenz von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz-Patienten von 10-50% (13-15).

Die Prävalenz von Vorhofflimmern ist stark abhängig von der Schwere der Herzinsuffizienz. So haben bis zu 50% der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz begleitend Vorhofflimmern, während bei leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz nur bis zu 20% unter Vorhofflimmern leiden (10). So ist einer der Hauptaugenmerke in der symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus. Bei Herzinsuffizienz-Patienten kann Vorhofflimmern zur einer Verschlechterung der Symptomatik mit hämodynamischen und thromboembolischen Komplikationen führen (16; 17). Die Framingham-Studie hat gezeigt, dass Vorhofflimmern das Risiko der kardiovaskulären Mortalität in Herzinsuffizienzpatienten ungefähr verdoppelt (18). Middlekauf et al. zeigten, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz Vorhofflimmern sowohl mit einer höheren Gesamtmortalität als auch mit höherem Vorkommen von plötzlichem Herztod gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus vorkam (19). Dies lässt sich durch die Interaktion der beiden Entitäten erklären. Neuauftretendes Vorhofflimmern kann die systolische Funktion des Herzens beeinträchtigen und die Herzinsuffizienz durch schlechte Frequenzkontrolle, unregelmäßige Ventrikelantwort und Verlust des atrialen Beitrags zum Füllungsvolumen verschlechtern. So zeigt sich, dass ein Verlust der AV-Synchronie mit einer Verschlechterung der diastolischen Füllung, erhöhten diastolischen atrialen Drücken und vermindertem Schlagvolumen assoziiert ist und dies insgesamt zu einer 20%igen Reduktion des Herzzeitvolumens führt (20). Die verschlechterte linksventrikuläre Funktion führt unter anderem zu adrenerger Gegenregulation (21), die wiederum die AV-Überleitung beschleunigt. Dies begünstigt, in Kombination mit Vorhofflimmern, ein Fortschreiten der Kardiomyopathie durch hohe Kammerfrequenzen. Diese Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie entsteht auch bei alleinigem

Vorhofflimmern bei Kammerfrequenzen von über 120 bpm über einen längeren Zeitraum. Als verantwortliche Mechanismen für die systolische und diastolische Dysfunktion bei der tachykardie-induzierten Kardiomyopathie steht wahrscheinlich ein abnormaler Kalziumhaushalt im Vordergrund. Des Weiteren kommt es zum myokardialen Remodeling durch eine Reduktion der in der Zelle gelagerten Energie und deren abnormaler Nutzung (22). Dieser Teilaspekt wird weiter unten noch behandelt.

Genauso kann es durch die Nebenwirkungen einer medikamentösen Vorhofflimmertherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz kommen. Ein Beispiel wäre die Prorarrhythmogenität verschiedener Antiarrhythmika oder die negativ inotrope Wirkung der Medikamente zur Frequenzkontrolle.

Durch den fehlenden „atrial kick“, den durch die Vorhofkontraktion enddiastolischen Beitrag der Vorhöfe zum enddiastolischen Füllungsvolumen, leiden Herzinsuffizienz Patienten mit Vorhofflimmern besonders unter einem verminderten Herzzeitvolumen. Dies würde prinzipiell der Rhythmus-Kontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle den Vorzug in der Therapie von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienzpatienten geben. In der AFFIRM Studie zeigte sich bezüglich der Mortalität, Morbidität und Symptomen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieprinzipien (23). Dies könnte daher rühren, dass in dieser Studie das Augenmerk nicht auf Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern lag. Daher wurde 2002 die AF-CHF Studie ins Leben gerufen, deren primäres Ziel es ist zu untersuchen, ob diese Patientenpopulation eher von einer Rhythmus (mittels Amiodarone bzw. Dofetilide)- oder einer Frequenzkontrolle profitiert bzw. welche Therapieform die kardiovaskuläre Mortalität verbessert. (24; 25) Unter den verfügbaren Antiarrhythmika hat nur Amiodarone eine vorteilhafte Wirkung auf das Überleben bei Herzinsuffizienz gezeigt (26). Dofetilide hat in der DIAMOND Studie die Wahrscheinlichkeit für Verbleiben im Sinusrhythmus erhöht und die Rezidivrate für Vorhofflimmern vermindert (9).

1.1.9. - Tachykardie-induzierte experimentelle Herzinsuffizienz

Experimentelle tachykardie-induzierte Herzinsuffizienz wurde zuerst von Whipple et al im Jahre 1962 beschrieben (27). Seitdem ist das Prinzip in einer Vielzahl von Tiermodellen erfolgreich umgesetzt worden und hat viele Einblicke in die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz gegeben. Die genauen Mechanismen, die für

die kontraktile Dysfunktion und strukturellen Änderungen verantwortlich sind, sind unbekannt.

In der Diskussion sind vor allem Abnormalitäten in der kardialen Kalzium-Regulation, myokardiale Energieerschöpfung, Ischämie und Remodeling der Myozyten und Extrazellulärmatrix.

Die abnormale Kalzium-Regulation scheint am ehesten für die Kardiomyopathie verantwortlich zu sein (22).

Das klinische Gegenstück zu dieser experimentellen Herzinsuffizienz ist die, bei Vorhofflimmern mit hoher ventrikulärer Response-Rate beobachtete, „tachykardie-induzierte Kardiomyopathie“. Bei der tachykardie-induzierten Kardiomyopathie wurde eine potentielle Reversibilität gezeigt. Nach Normalisierung der Kammerfrequenz wurde nach einiger Zeit eine Verbesserung der ventrikulären Dysfunktion beschrieben. (28). Desweiteren wurde von einer Normalisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach einer 1-2-wöchigen Stimulationspause berichtet, welche schon 1-2 Tage nach Pacing-Ende beginnt (29; 30).

In neuerer Zeit haben Studien gezeigt, dass die ventrikuläre Stimulation auch großen Einfluss auf die zelluläre Elektrophysiologie der Vorhöfe nimmt (31; 32).

1.2. - Kardiale zelluläre Elektrophysiologie

1.2.1. - Das kardiale Aktionspotential

Das normale elektrophysiologische Verhalten des Herzens ist geprägt von einer geordneten Fortpflanzung erregender Impulse, welche in schneller Depolarisation und langsamer Repolarisation resultiert. Das kardiale Aktionspotential ist das Resultat verschiedener Ionenströme und deren integrierter Aktivität. Kardiale Ionenkanäle werden zumeist von einer porenformenden Alpha Untereinheit, welche meistens schon zur Generierung eines Ionenstromes ausreicht, und einer regulativen Beta-Untereinheit geformt. Die verschiedenen Ionenströme und die kodierenden Gene sind in Abbildung 1.1 dargestellt. Zur Regulation und Koordination der einzelnen Ionenkanäle sind noch verschiedene andere Mechanismen in der Diskussion; unter anderem Transport, Phosphorylierung bzw. Dephosphorylierung, posttranslationale Modifikation, Zusammenbau und Verankerung in subzellulären Domänen (33).

Das kardiale Aktionspotential beginnt mit einem großen, schnellen Na^+ Einstrom in die Zelle. Dies geschieht während der typisch schnellen Phase 0 des Aktionspotentials (Abbildung 1-2). Während Phase 0 und 1 öffnen sich Ca^{2+} Kanäle. In Phase 2 des Aktionspotentials kommt es zu einer Balance von einwärtsgerichteten (L-Typ Ca^{2+} Kanäle) und auswärtsgerichteten (delayed rectifier K^+ Kanäle) Ionenströme, dies ist die, für das kardiale Aktionspotential charakteristische, Plateau-Phase. In Phase 3 kommt es langsam zur Repolarisation durch eine Inaktivierung der Ca^{2+} Kanäle und einem Zunehmen der delayed rectifier K^+ Ströme. Die endgültige Repolarisation (Phase 4) wird durch den auswärtsgerichteten K^+ inward rectifier erreicht.

Die Aktionspotential-Morphologie variiert zwischen Vorhöfen und Ventrikeln und sogar innerhalb dieser Regionen. So besteht zum Beispiel ein großer Unterschied innerhalb der myokardialen Wand. Epikardiale Zellen weisen eine prominente Kerbe („notch“) in Phase 1 des Aktionspotentials auf, welche im Endokard viel weniger ausgeprägt ist (34). Purkinje und midmyokardiale Zellen (sog. M-Zellen) weisen ein erheblich längeres Aktionspotential auf. Der Grund für diese Heterogenität ist vor allem in der differentiellen Expression von Ionenkanälen in

verschiedenen Herzregionen begründet. Eine Vergrößerung dieser physiologischen Heterogenität durch Änderung der Herzfrequenz, Ionen-Kanal Mutationen oder Medikamenten-Einfluss können zu Reentry-Arrhythmien führen.

Current	α Subunits		β Subunits	
	Gene	Human chromosomal location	Gene	Human chromosomal location
Inward currents				
I_{Na}	SCN5A	3p21	β_1 (SCN1B) β_2 (SCN2B)	19q13.1-q13.2 11q23
I_{Ca-L}	α_1C (CACNL1A1)	12pter-p13.2	β_1 (CACNB1) β_2 (CACNB2) $\alpha_2\delta$ (CACNA2D1)	17q21-q22 10p12 7q21-22
I_{Ca-T}	α_1H (CACNA1H)	16p13.3		
Outward currents				
I_{Ks}	<i>KvLQT1</i> (KCNQ1)	11p15.5	<i>minK/IsK</i> (KCNE1)	21q22.12
I_{Kr}	<i>HERG</i> (KCNH2)	7q36-q36	<i>minK/IsK</i> (KCNE1) <i>MiRP1</i> (KCNE2)	21q22.12 21q22.12
I_{Kur}	<i>Kv1.5</i> (KCNA5)		<i>Kvβ1</i> (KCNA1) <i>Kvβ2</i> (KCNA2 ??)	3q26.1 1p36.3
I_{K1}	<i>Kir2.1</i> (KCNJ2) <i>Kir2.2</i> (KCNJ12)	17q 17p11.1		
I_{K-Ach}	<i>GIRK1</i> , <i>Kir3.1</i> (KCNJ3) + <i>GIRK4</i> , <i>Kir3.4</i> (KCNJ5)	2q24.1 11q24		
I_{K-ATP}	<i>Kir6.2</i> , <i>BIR</i> (KCNJ11)	11p15.1	<i>SUR2</i> (ABCC9)	12p12.1
I_{TO}	<i>Kv4.3</i> (KCND3) <i>Kv1.4</i> (KCNA4)	1p13.2 11p14		
I_f , I_h (pacemaker current)	<i>BCNG2</i> , <i>HCN2</i> <i>HCN4</i>	19p13.3 15q24-q25		
I_{Kp}	<i>TWIK1</i> (KCNK1) <i>CFTR</i> (ABCC7) <i>KvLQT1</i> (KCNQ1)	1q42-q43 7q31.2 11p15.5	<i>MiRP1</i> (KCNE2)	21q22.12

Abbildung 1-1 - Kodierende Gene der alpha und beta Untereinheiten kardialer Ionenkanäle (33)

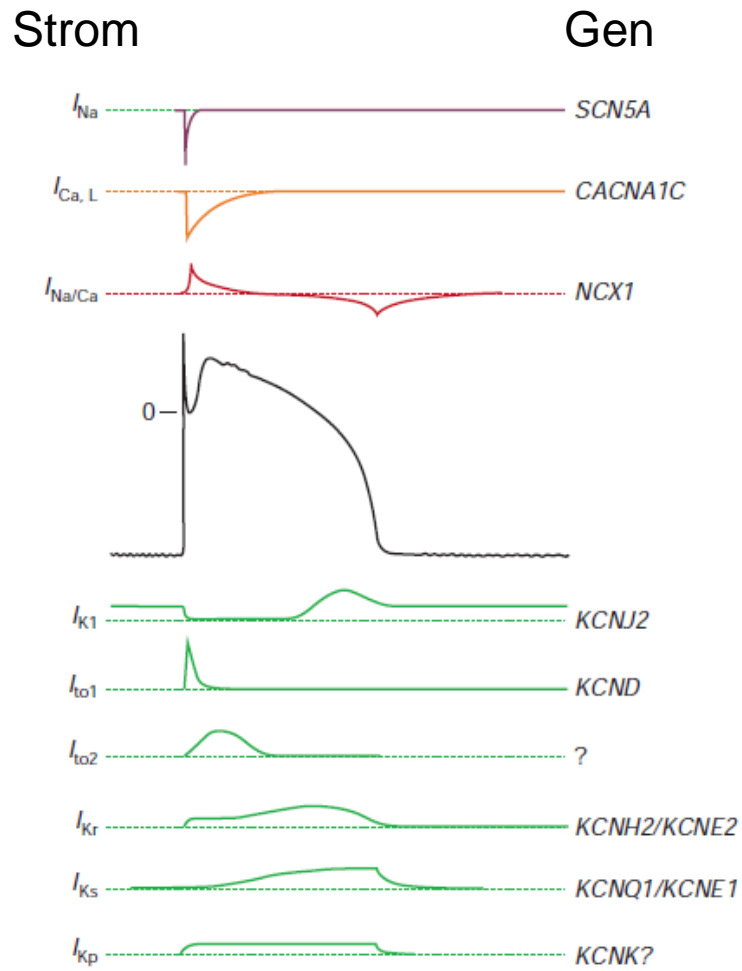


Abbildung 1-2 - Kardiales Aktionspotential und Ionenströme

1.3. - Kardiale Kalium-Ströme

1.3.1. - I_{to} – kardialer transienter Auswärtsstrom (Kv4.3)

Der kardiale transiente Auswärtsstrom (transient outward current - I_{to}) wird nach circa 20-30ms des Aktionspotentials aktiviert und ist damit verantwortlich für die frühe Repolarisation von der Spitze des Aktionspotentials („notch“) Dieser Strom ist hauptsächlich verantwortlich für die „spike and dome“-Form atrialer und ventrikulärer subepikardialer Myozyten. Durch die frühe Aktivierung bestimmt I_{to} das elektrische Niveau der Plateauphase des Aktionspotentials und hat somit großen Einfluss auf nachfolgende spannungsaktivierte repolarisierende K^+ -Ströme (35). Eine Verminderung dieses Stromes kann also zu einer frühen Abweichung der Aktionspotentialkonfiguration führen und somit Einfluss auf die Aktionspotentiallänge haben.

I_{to} zeichnet sich durch schnelle Aktivierung und schnelle Erholung nach Inaktivierung aus, so trägt diese Strömung auch bei hohen Frequenzen zur Repolarisation bei.

Als codierendes Gen ist beim Menschen das Gen Kv4.3 identifiziert worden. Als akkessorische Untereinheit wurde KchIP2 (Kv channel interacting protein) identifiziert, welches bei kardialer Regulation als Ca^{2+} Sensor eines kalzium-aktivierten I_{to2} im Kaninchen und Hund fungiert.

I_{to} zeigt sich im Experiment 4-Aminopyridin sensitiv und kann unter anderem mit Chinidine, Flecainide aber auch Terfenadine geblockt werden.

1.3.2. - I_{Kr} – delayed rectifier current (ERG)

Der verzögerte Gleichrichter I_{Kr} ist hauptverantwortlich für die Repolarisation vom Aktionspotential-Plateau. Nach der initialen Depolarisation setzt der K^+ -Ionen Auswärtsstrom mit etwas Verzögerung ein. Je positiver das Aktionspotential ist desto inaktiver zeigt sich die Strömung, dies führt dazu, dass I_{Kr} gegen Ende der Plateauphase ein Maximum an Aktivität zeigt.

I_{Kr} Aktivierung während des Aktionspotentials kann, trotz des Namens „rapid delayed rectifier“, relativ langsam erscheinen. Während der Plateauphase fließt relativ wenig Strömung durch die ERG Kanäle, dies zeugt von mehrheitlicher Inaktivierung. Wenn die Zelle zu repolarisieren beginnt erholen sich die ERG

Kanäle von der Inaktivierung und produzieren einen starken Auswärtsstrom, der zu einer schnellen Repolarisation führt.

Auf molekularer Ebene wird I_{Kr} durch die Alpha Untereinheit ERG (*ether-à-go-go-related gene*) kodiert und es wird eine minK-ERG und MiRP1 Interaktion vermutet (36,151).

I_{Kr} ist Ziel von Antiarrhythmika der Vaughan Williams Klasse III (z.B. Dofetilide oder Ibutilide). Ein ERG Block führt zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer und führt im Oberflächen-EKG zu einer Prolongation des QT-Intervalles, was über zwei Mechanismen zu einer so genannten Torsade de pointes (TdP) Tachykardien führen kann, welche häufig zu Kammerflimmern degeneriert. (siehe unten)

Im Long-QT-Syndrom 2 ist ERG als Krankheits-Gen identifiziert worden. Hierbei handelt es sich um eine autosomal dominante Mutation mit einer Verminderung von I_{Kr} , die unter Belastung, in Ruhe oder bei plötzlichem akustischen Reiz zu TdP führen kann.

Ein medikamentöser Block von I_{Kr} zeichnet sich durch eine so genannte „reverse-use-dependency“ aus. Hierbei zeigt sich die größte Aktionspotential–Prolongation bei niedrigen Frequenzen (37) was zu TdP durch bradykardie-abhängige frühe Nachdepolarisationen führen kann. Für dieses Phänomen sind 2 Mechanismen in der Diskussion:

1. eine inkomplette Aktivierung von I_{Ks} bei hohen Frequenzen, so dass dieser akkumuliert und so relativ an Wichtigkeit gewinnt. Umgekehrt ist I_{Kr} bei niedrigen Frequenzen mit relativ mehr Gewicht an der Repolarisation beteiligt, so dass ein Block bei niedrigen Frequenzen große Auswirkungen auf die Dauer des Aktionspotentials hat (38).
2. eine, durch die Ko-Expression von MiRP1, „reverse-frequency dependence“ des Blockes (39)

1.3.3. - I_{Ks} – der langsam aktivierte delayed rectifier (KvLQT1)

I_{Ks} wurde entdeckt als im Meerschweinchen-Modell bei kompletter I_{Kr} Blockade durch Methansulfonamide ein nach außen gerichteter Repolarisationsstrom übrig blieb, welcher eine langsam aktivierende Kinetik zeigte.

Als Gen wurde KvLQT1 in der alternativ gespliceten Varianten Isoform 2 in Koexpression mit minK identifiziert. Dieses Gen ist beim Long-QT-Syndrom-1 mutiert. Bei alleiniger Expression der Isoform 2 kommt es zu keiner Generierung einer Ionenströmung und bei einer Koexpression mit Isoform 1 kommt es zu einer dominant negativen Unterdrückung von KvLQT1. Im menschlichen Herzen ist Isoform 2 in grosser Menge im Midmyokardium zu finden (40), dies stimmt mit Arbeiten überein, die für diese Herzregion einen reduzierte I_{Ks} zeigen. Dieser Umstand könnte für die längeren Aktionspotentiale dieser Region verantwortlich sein (41). Physiologisch ist I_{Ks} die dominante Determinante der frequenzabhängigen Verkürzung des Aktionspotentials. Dies beruht darauf, dass bei hohen Frequenzen die I_{Ks} Kanäle weniger Zeit zur Deaktivierung haben und so akkumulieren. Die so erhöhte Menge an offenen I_{Ks} Kanälen führt dann zur schnelleren Repolarisation. Während die Amplituden von I_{Kr} und I_{Ks} unter Ruhebedingungen ungefähr gleich groß sind, kann bei hohen Frequenzen die I_{Ks} Amplitude durch diesen Mechanismus um bis das 10-fache zunehmen (42) Außerdem steigt die I_{Ks} Amplitude bei adrenerger Stimulation, bei Ca^{2+} Gegenwart und Stimulation durch die Proteinkinase C (43).

Bei selektiven I_{Ks} -Blockern wurde ein erhöhtes Risiko für Torsade de pointes festgestellt. Ein selektiver I_{Ks} -Block führt zu einer homogenen AP-Verlängerung, die jedoch bei konsekutiver β -adrenerger Stimulation durch Isoproterenol inhomogen wird und durch die transmurale Dispersion der Repolarisation zu Arrhythmien führt. Es zeigt sich dann eine Verkürzung des Aktionspotentials in Epi- und Endokard aber nicht in den M-Zellen (44). Dies ist übereinstimmend mit dem gehäuften Auftreten von malignen Arrhythmien bei Trägern der KvLQT1 Mutation im Long-QT-Syndrom-1 unter adrenerger Stimulation (45).

1.3.4. - I_{Kur} – der ultraschnell aktivierte delayed rectifier

Kardiale verzögerte Gleichrichterströme aktivieren um ein 2-faches langsamer als solche in Nerven oder Muskelgewebe. Nach der Entwicklung der „single-cell patch

clamp“ Methodologie wurde es möglich das kardiale Aktionspotential genauer zu untersuchen (46). Dies führte zur Identifizierung weiterer K^+ -Ströme, die sehr schnell aktivieren und fast keine oder wenig Deaktivierung während des Verlauf des kardialen Aktionspotentials zeigten. Um diese Ströme von den klassisch verzögerten Gleichrichtern I_{Kr} und I_{Ks} zu unterscheiden wurde vorgeschlagen, sie nach ihre Aktivierungskinetik „ultrarapid“ delayed rectifier I_{Kur} zu nennen (47).

Als für I_{Kur} kodierendes Gen wurde Kv1.5 identifiziert (48), welches beim Menschen sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel gefunden wird. Dies wurde auch durch Kv1.5 Proteinnachweis mittels Antikörpern im menschlichen Vorhof, besonders im Bereich der Disci intercalares, bestätigt (49). Weitere Experimente haben gezeigt, dass Kv1.5 im Ventrikel nicht zur I_{Kur} und I_{to} beiträgt und somit exklusiv im Vorhof das molekulare Korrelat der ultrarapid delayed rectifier current darstellt (50). So ist Kv1.5 ein für den Menschen vorhofspezifischer Kanal.

Beim Hund konnte Kv1.5 im Vorhof nicht nachgewiesen werden (51). In anderen Spezies (Maus, Kaninchen) konnte Kv1.5 auch im Ventrikel nachgewiesen werden. I_{Kur} zeigt während der Plateau-Phase eine sehr schnelle; quasi sofortige Aktivierung (1-10ms), die mit steigender Raumtemperatur sogar beschleunigt wird und eine langsame Deaktivierung mit Schluss beim Erreichen des Ruhepotentials (47). Die langsame Deaktivierung wird bei starken Depolarisationen sogar noch langsamer. Die Reaktivierung beim typischen Ruhemenbranpotential ist langsam. Dies führt zu einer starken Frequenzabhängigkeit der I_{Kur} Amplitude bei physiologischer Stimulationsfrequenz und Depolarisationsdauer (52; 53).

In menschlichen atrialen Myozyten wurde eine starke Modulation von I_{Kur} durch α - und β -adrenerge Stimulation nachgewiesen. So zeigte eine Stimulation mit Isoproterenol eine I_{Kur} Zunahme um 45%, während Phenylephrin zu einer Reduktion um ca. 30% führte (54). Diese adrenerge Modulation der nach außen gerichteten Ströme spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Zeitverlaufs der kardialen Repolarisation.

Die Expression von Kv1.5 unterliegt auch einer neurohormonellen Regulation. Im Rattenmodell konnte durch Glukokortikoide (Dexamethason) und Tyroxin eine 20-fache Upregulation im Ventrikel erreicht werden (55). Mechanischer Stress erhöhte im Experiment die Dichte von Kv1.5 (56). Chinidine hemmt I_{Kur} in menschlichen atrialen Myozyten in klinisch relevanten Konzentrationen (57).

Im menschlichen Vorhof nachgewiesene I_{Kur} zeigte eine Amplitude, die mindestens so groß ist wie die von I_{to} (58). Selektive Hemmung von I_{Kur} mit pharmakologischen Sonden lässt eine signifikante Rolle dieser Strömung bei der kardiomyozytären Repolarisation im Menschen (47), Hund (59) und in der Maus (69) vermuten. Mathematische Modelle, die auf direkt gemessenen Ionenströme des menschlichen Vorhof-Aktionspotentials basieren, bestätigen diese Rolle von I_{Kur} (61-63). Ein Problem bei der I_{Kur} Blockade ist eine, durch eine positivere Plateau-Phasen Spannung induzierte, kompensatorische Zunahme von I_{Kr} durch dessen verstärkte Aktivierung (64; 65), so dass Phase 3 des Aktionspotentials beschleunigt wird und der aktionspotential-prolongierende Effekt der I_{Kur} Blockade wieder aufgehoben wird (63).

Für die Effektivität der I_{Kur} Blockade scheint die Aktionspotential Morphologie eine entscheidende Rolle zu spielen, da ein größerer Einfluss eines Blockes bei kleineren Aktionspotentialen mit einer dreieckigen Morphologie beobachtet wurde (55).

Die bevorzugt atriale Verteilung von Kv1.5 bzw. I_{Kur} (66) macht diesen Ionenkanal interessant für eine vorhofselektive medikamentöse Antiarrhythmika-Therapie bei Vorhofflimmern. Es existieren aber kontroverse Daten über das Verhalten von I_{Kur} bei Vorhofflimmern. Es wurde 1997 experimentell eine Downregulation von Kv1.5-Protein und I_{Kur} während Vorhofflimmern nachgewiesen (67), aber neuere Arbeiten (1999-2001) zeigen eine unveränderte mRNA Expression von Kv1.5 und Dichte von I_{Kur} (68-70).

Im Experiment zeigt ein I_{Kur} Block eine klare Aktionspotential-Prolongation in Vorhofflimmer-Typ Myozyten im Vergleich zu normalen Myozyten (63) dies könnte durch die morphologischen Änderungen bedingt sein, die durch die Tachykardie induziert werden (71; 72). So kann postuliert werden, dass eine selektive Hemmung von I_{Kur} die atriale Refraktärzeit verlängern würde und somit gegen atriale Reentry-Arrhythmien wie Vorhofflimmern schützen würde. Durch die bevorzugt atriale Verteilung (73) ist Kv1.5 ein vielversprechendes Ziel neuer vorhofselektiver Antiarrhythmika bei Vorhofflimmern ohne das Risiko maligner ventrikulärer Arrhythmien durch gleichsam exzessive Verlängerung der ventrikulären Repolarisation (74).

1.3.5. - I_{K1} – Kardiale inward rectifier

Die kardialen inward rectifier werden von der Kir Superfamilie kodiert und sind hauptsächlich für die Generierung des Ruhepotentials verantwortlich. Besonders hervorzuheben ist der Beitrag am Ende der Repolarisation (Phase 4) durch I_{K1} (siehe Abb.1-3) mit konsekutiver kurzer Hyperpolarisation. Diese Kanäle zeigen keine Spannungssensitivität. I_{K1} stellt eine Besonderheit dar, da er immer (d.h. auch während der Diastole) geöffnet ist. Als Einwärtsgleichrichter lässt dieser Kanal K^+ -Ionen besser in die Zelle hinein als hinaus, so dass die Stromamplitude bei stärkerer Depolarisation abnimmt und während der Plateau-Phase am kleinsten ist. Ventrikulärer I_{K1} ist sowohl im Experiment (35; 75) als auch klinisch (76) bei Herzinsuffizienz vermindert.

1.3.6. - Kalium-Kanäle und Vorhofflimmern

Das Aktionspotential des Vorhofs wird vornehmlich durch I_{Kr} (ERG), I_{Kur} (Kv1.5), I_{to} (Kv4.3), I_{KAch} (KACH) beeinflusst. Während des Vorhofflimmerns kommt es zu einem elektrophysiologischen Remodeling mit einer Verkürzung des Aktionspotentials mit hauptsächlichlicher Beteiligung der frühen Kalium-Ströme (I_{Kr} und I_{KAch}). Experimente haben eine unveränderte Dichte von I_{Kr} und unveränderte Level von HERG mRNA in Patienten mit Vorhofflimmern gefunden (77). Des Weiteren wurde von einer steigenden Dichte von I_{K1} bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern berichtet (78). In chronischem Vorhofflimmern wurde eine Downregulation für Kv1.5 mRNA und Protein und anderer Ionenströme I_{Ca-L} und I_{Na} nachgewiesen (67).

1.4. - Elektrophysiologie in der Herzinsuffizienz

1.4.1 - Ventrikuläre zelluläre Elektrophysiologie in der Herzinsuffizienz

Elektrische Instabilität ist ein besonderes Charakteristikum des versagenden Herzens. Eine abnormal verzögerte Repolarisation vergrößert die Dispersion der Refraktärität und vergrößert die Neigung zu Re-entry Arrhythmien oder initiiert bradykardie-abhängige getriggerte Aktivität durch frühe Nachdepolarisationen (79). Das Plateau des Aktionspotentials ist eine Phase geringer Leitfähigkeit (79), in der kleine Spannungsänderungen die Balance zwischen einwärts- und auswärtsgerichteten Strömen beeinflussen und den Zeitverlauf der Repolarisation verändern können. Der Natrium/Kalzium Austausch NCX ist bei experimenteller Herzinsuffizienz vermehrt exprimiert und spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der AP-Prolongation und der Einleitung ventrikulärer Tachyarrhythmien (80).

1.4.2. - Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod

Herzinsuffizienz ist eine der führenden Todesursachen in den Industrieländern. Die 1-Jahres-Mortalität für diese Erkrankung liegt bei 20%. 80% der Patienten versterben innerhalb der ersten 8 Jahre nach Erstdiagnose. 50% dieser Todesfälle gehen auf das Konto ventrikulärer Tachyarrhythmien, die zum plötzlichen Herztod führen (81-83).

Als Gründe für den plötzlichen Herztod während der Herzinsuffizienz sind verschiedene Mechanismen in der Diskussion (84). Gründe dafür sind unter anderem: eine Änderung der Kalzium Homöostase, abnormale Reizleitung, myokardiale Ischämie, neurohormonale Signale, genetische Prädisposition und eine Verlängerung des Aktionspotentials.

Aktionspotential Verlängerung ist ein Charakteristikum des versagenden Herzens und wurde sowohl in isolierten Myozyten (85) als auch in ventrikulären Präparationen (86) nachgewiesen (siehe Abb.1-3). Diese Aktionspotential Prolongation ist heterogen, was die physiologische Inhomogenität der elektrischen Eigenschaften des Herzens noch vergrößert (87). Neben einer neurohumoralen Regulation durch Angiotensin (88; 89) und Aldosteron (90) wird der Grund für eine Aktionspotentialverlängerung in einer funktionellen Downregulation repolarisierender Kalium-Ströme in der Herzinsuffizienz gesehen.

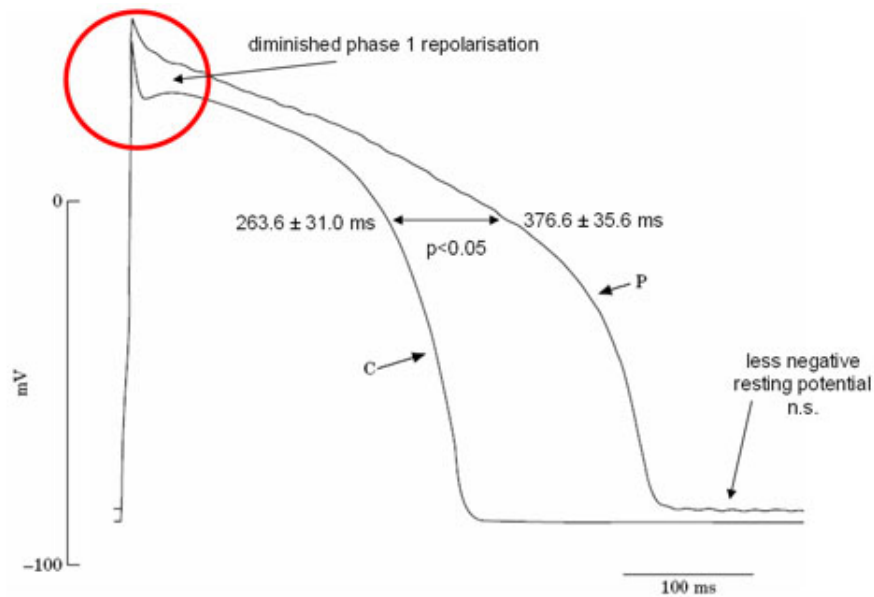


Abbildung 1-3 - Aktionspotential-Verlängerung in versagendem Kaninchen Myokard (91)

1.4.3. - Molekulare Mechanismen der Kalium-Kanal Downregulation

Bei der Verlängerung des Aktionspotentials in der Herzinsuffizienz könnte es sich initial um einen förderlichen Adaptationsmechanismus handeln (92), der zu Beginn durch eine Verlangsamung der Kontraktionskinetik eine Ökonomisierung der Herzarbeit herbeiführt (93; 94). Durch eine Verlängerung des Aktionspotentials erhöht sich auch die transsarkolemnale Ca^{2+} Zirkulation, die der verminderten Ca^{2+} ATPase Funktion des glatten endoplasmatischen Reticulums in der Herzinsuffizienz entgegenwirkt (95), so dass ein vermehrter Ca^{2+} Transport stattfindet. Verschiedene Signal-Systeme die an der Kalium-Kanal Expressionsregulation beteiligt sind, sind bisher identifiziert worden. Unter anderem führt eine Alpha-Rezeptor Stimulation zu einer Verminderung von I_{to} (96). Auch wurde ein Einfluss von cAMP (97), Proteinkinase C, erhöhtem intrazellulärem Ca^{2+} (98), des Membranpotentials (98; 99) und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (100) diskutiert.

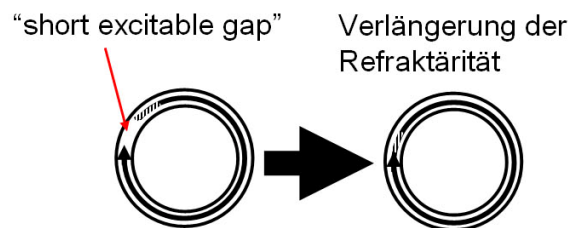
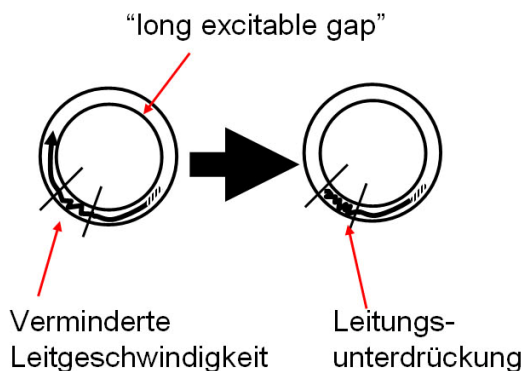
1.5. - Antiarrhythmika

1.5.1. - Klasse III Antiarrhythmika

Klasse III Antiarrhythmika sind Medikamente, die durch eine Verlängerung der Repolarisationszeit wirken. Dies geschieht hauptsächlich über einen, mehr oder weniger spezifischen, Block der verschiedenen repolarisierenden K^+ -Ströme. Klasse III Antiarrhythmika sind besonders effektiv bei Re-Entry Arrhythmien, die eine kurze erregbare Lücke (short excitable gap) aufweisen. Hier wird das Aktionspotential und die Refraktärzeit verlängert und die Arrhythmie so terminiert. Bei Arrhythmien, die einen Re-Entry Kreislauf mit verringerter Leitungsgeschwindigkeit aufweisen, sind die leitungsverzögernden Klasse I Antiarrhythmika die Therapeutika der Wahl, da sie zur Auslöschung des Kreislaufes führen (101) (siehe Abbildung 1-4).

Re-Entry Typ1

Re-Entry Typ2



Klasse I Antiarrhythmika

Klasse III Antiarrhythmika

**Abbildung 1-4 – Wirkweise der Klasse I und III Antiarrhythmika.
Abbildung modifiziert nach (101)**

1.5.2. - Probleme bei der Antiarrhythmika-Therapie

Das Hauptproblem der Antiarrhythmika-Therapie besteht in der potentiellen Arrhythmogenität eines jeden Antiarrhythmikums und der damit einhergehenden Auslösung von potentiell letalen Herzrhythmusstörungen. Für Flecainide und Sotalol wurde dieses in klinischen Studien bewiesen (102; 103).

1.5.3. - Torsades de pointes-Tachykardie

Exzessive Aktionspotentialverlängerung, wie sie teilweise zur Terminierung kreisender Erregungen therapeutisch benötigt werden, können unter Umständen zu einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes) führen (siehe Abb.1-5). Die Torsade de pointes Tachykardie ist eine Sonderform der ventrikulären Tachykardien. Anfallsweise auftretend, geht sie häufig in Kammerflimmern über. Im EKG zeigen sich typische, spindelförmige Veränderungen, mit sich stetig drehender elektrischer Herzachse. Ebenso wie das Kammerflimmern ist die Torsade de pointes Tachykardie ein lebensbedrohender Zustand, der sofortige Wiederbelebungsmaßnahmen (Herz-Lungen-Wiederbelebung) erfordert.

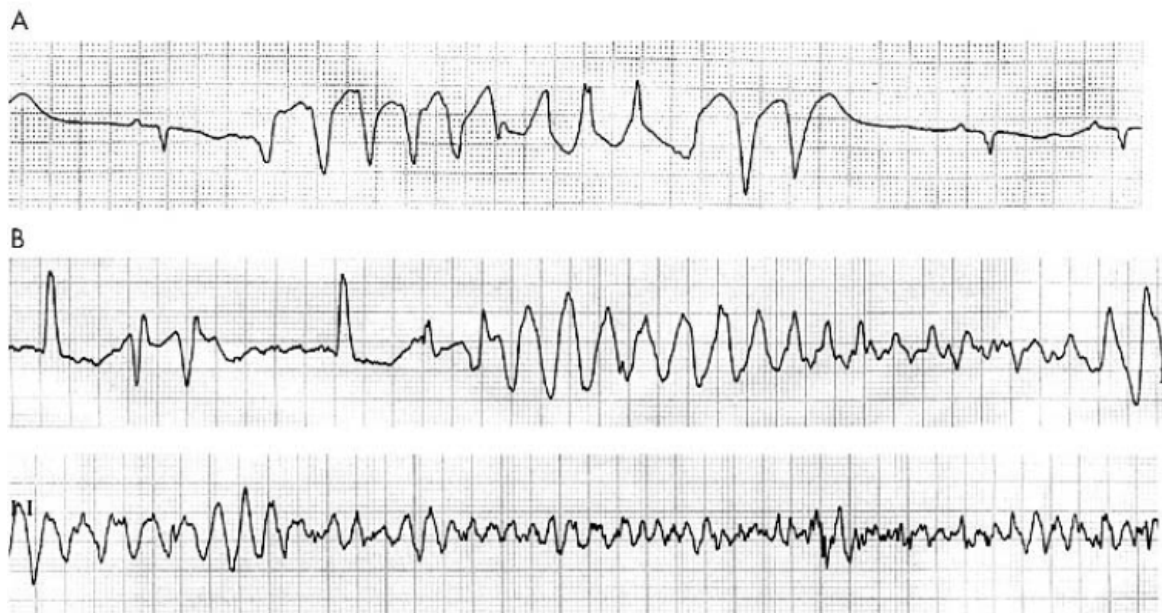


Abbildung 1-5

(A) Selbstlimitierende Torsade de pointes (TdP)

(B) TdP mit Degeneration zu Kammerflimmern (104)

Die medikamentöse Blockade von I_{Kr} und I_{Ks} manifestiert sich elektrokardiografisch in einer Verlängerung des QT-Intervalles und dem Auftreten weiterer T- oder U Wellen-Abnormalitäten im EKG. Die Auslösung einer TdP kann über 2 verschiedene Mechanismen geschehen (siehe Abb.1-6).

1. Eine exzessive Aktionspotentialverlängerung führt zu einwärtsgerichteten Depolarisationsströmen (frühen Nachdepolarisationen) die zu ventrikulären Re-entry-Arrhythmien führen können.
2. Durch die electrophysiologische Inhomogenität der Herzwand, mit einer signifikant größeren Aktionspotentialverlängerung der midmyokardialen M-Zellen relativ zu Epikard und Endokard, kommt es zu einer Vergrößerung der transmuralen Dispersion der Repolarisation, die das Substrat für Re-entry Tachyarrhythmien bildet (41).

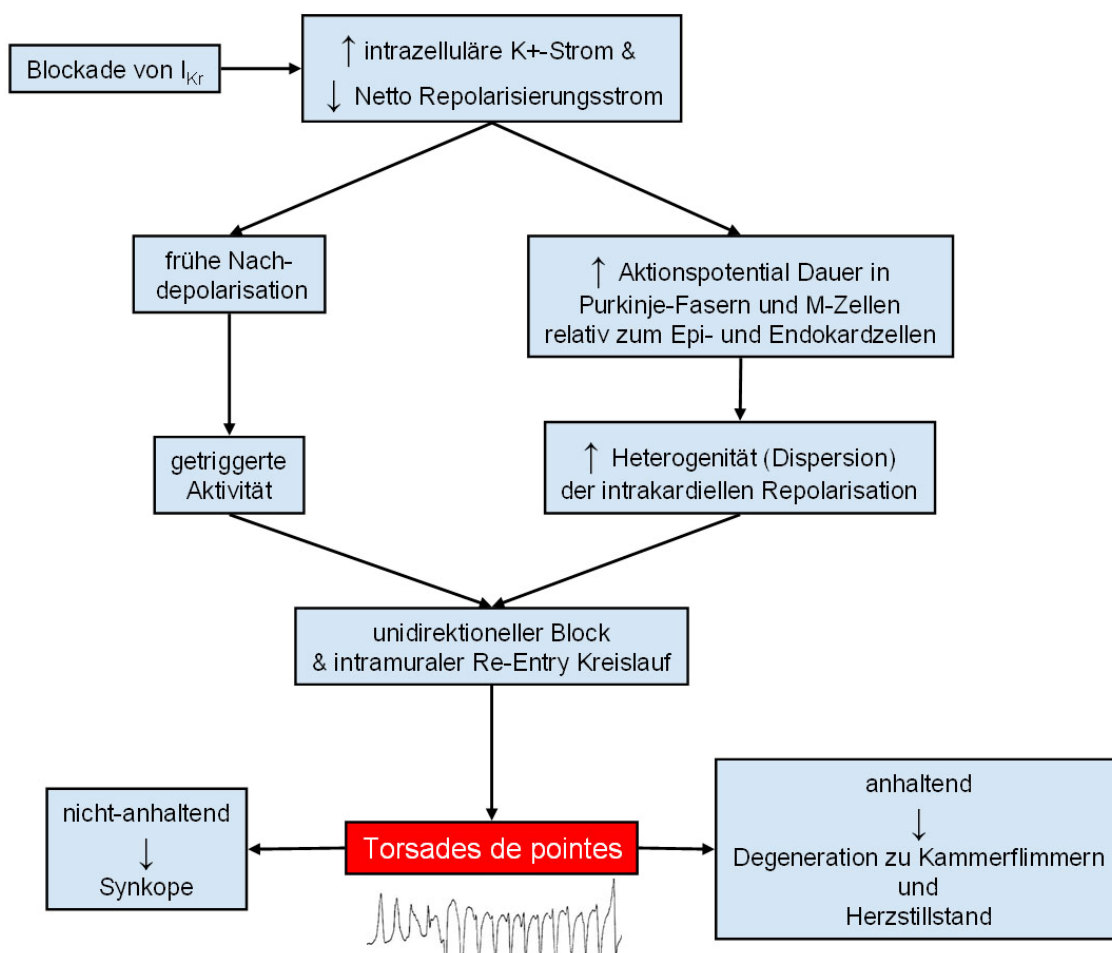


Abbildung 1-6 - Arrhythmogenese von TdP modifiziert nach (104)

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Torsade de pointes Tachykardie sind unter anderem: Hypokaliämie, niedrige Herzfrequenz, medikamentöser Block (s.o.), weibliches Geschlecht, kürzliche Kardioversion von Vorhofflimmern, linksventrikuläre Hypertrophie und ein QTc-Intervall von über 460ms. Bei Zusammentreffen dieser Risikofaktoren kommt es zu einer Reduktion der sogenannten „Repolarisationsreserve“ (105).

1.6. - Medikamente der Studie

1.6.1. - AVE0118

AVE0118 ist ein neusynthetisierter Blocker von I_{Kur} (Kv1.5), I_{to} (Kv4.3) und I_{KACH} (Kir3.1, Kir3.4) (106). Der Wirkstoff wurde als, beim Menschen, vorhofselektives Antiarrhythmikum zur medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern entwickelt. Da I_{Kur} beim Menschen bevorzugt an der Repolarisation im Vorhof beteiligt ist, wurde die Hypothese generiert, dass die Bedrohung durch eine proarrhythmogene Nebenwirkung geringer ist als bei der aktuellen Therapie.

1.6.2. - Dofetilide (Tykosin[®])

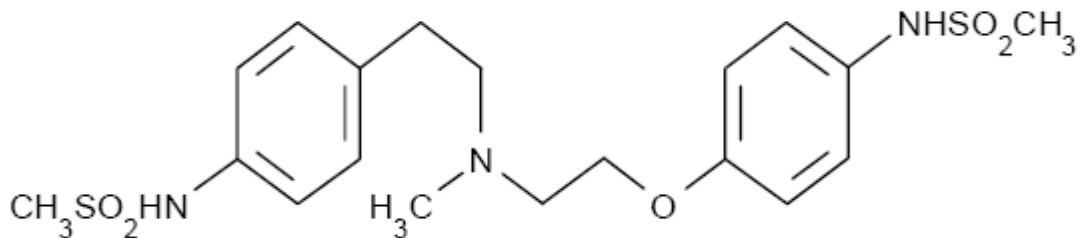


Abbildung 1-7 Strukturformel von Dofetilide

Dofetilide ist ein Antiarrhythmikum der Vaughan Williams Klasse III. Es gehört zur Gruppe der Methansulfonanilide und übt seine Wirkung über eine selektive Blockade der schnellen Komponente des verzögerten Gleichrichter Stromes I_{Kr} aus. Dofetilide vergrößert dosis-abhängig die monophasische Aktionspotential-Dauer kardialer Myozyten und führt so zu einer Verlängerung der effektiven Refraktärperiode. Die im Oberflächen-EKG sichtbare Vergrößerung des QT Intervalles ist das Resultat der Verlängerung der relativen und effektiven Refraktärzeit im His-Purkinje System und in den Ventrikeln. Hierbei lässt sich das Phänomen der „Reverse-use-dependency“ feststellen, bei dem sich der medikamentöse Effekt bei niedrigen Frequenzen verstärkt und vice versa. In Patienten mit Re-entry Tachyarrhythmien (z.B. Vorhofflimmern/Flattern oder ventrikulärer Tachykardien) terminiert Dofetilide diese wirksam und beugt deren Re-induktion vor. Die nötige elektrische Energie zur elektrischen Kardioversion von Kammerflimmern bleibt durch Tykosin[®] unbeeinflusst, aber es kann eine signifikante Reduktion der Defibrillationsschwelle für die Terminierung ventrikulärer

Tachykardien und Kammerflimmern durch implantierte Kardioverter-Defibrillatoren festgestellt werden.

Dofetilide wird renal ausgeschieden und muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz wegen des erhöhten Risikos ventrikulärer Arrhythmien durch QT Intervall Verlängerung in der Dosis an die Kreatinin-Clearence angepasst werden.

In der DIAMOND-CHF Studie zeigte sich die Einnahme von 0,25 – 0,5 mg Dofetilide bid effektiv für Kardioversion von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Genauso kam es zu einer Rezidivminderung mit einer insgesamt Verminderung von Hospitalisierungen (9). Dofetilide ist mit der Gefahr von polymorphen ventrikulären Tachykardien (TdP) assoziiert worden und in der Literatur wird ein Risiko von 0,3-10,5% angegeben (Pfizer Labs Tykosin Info).

1.6.3. - Terfenadine (Seldane®)

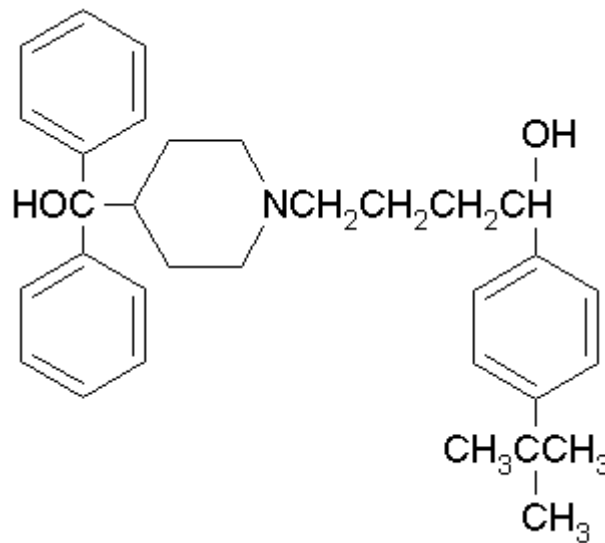


Abbildung 1-8 Strukturformel von Terfenadine

Terfenadine ist ein nichtsedierendes Antihistaminikum der zweiten Generation, welches am H₁-Rezeptor als Antagonist wirkt und, ähnlich wie die Phenylalkylamine, den L-Type Ca²⁺ Kanal blockiert. Desweiteren wurde ein leichter unselektiver Block von Na⁺, Ca²⁺ und K⁺ Kanälen (I_{Kr}, I_{to}, I_{Kur} (101)) nachgewiesen (107-109). Wie Klasse III Antiarrhythmika verlängert Terfenadine das monophasische kardiale Aktionspotential durch I_{Kr} Blockade und kann durch frühe Nachdepolarisationen zu TdP führen (110). Da Terfenadine hauptsächlich vom hepatischen Cytochrom P450 CYP3A4 System metabolisiert wird führte es in der Praxis mit gemeinsamer Einnahme von CYP3A4-Hemmern (Medikamente oder Grapefruitsaft) zu TdP-Tachykardien (111; 112), was zur Rücknahme vom Markt im Jahre 1998 führte. Terfenadine hemmt das Enzym CYP2C8. Ein besonderes Risiko für Kardiotoxizität besteht bei Überdosis, gleichzeitiger Verabreichung von Ketoconazol, Erythromycin oder Makroliden, hepatische Dysfunktion und vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz (104; 112). Terfenadine gehört zu den 20 am häufigsten mit TdP in Verbindung gebrachten Medikamenten. Von 10.047 gemeldeten Adverse Drug Reaction zwischen 1983 und 1999 wurde in 44 Fälle eine TdP gesichert, davon ein Fall mit letalem Ausgang. Dies ergibt 0,41 % TdP/ADR. (113)

1.7. - Zielsetzung der Arbeit

Erstes Ziel dieser Arbeit war die Erprobung von AVE0118; eines neuen, beim Menschen vorhofselektiven K⁺-Kanalblocker (I_{Kur}) in der Herzinsuffizienz, einem Zustand der verminderten Repolarisationsreserve mit höherer Suszeptibilität für Proarrhythmogenität. Dies geschah im Vergleich zu einem selektiven I_{Kr} -Blocker (Dofetilide) und einem unselektiven I_{Kr} -Blocker (Terfenadine). Besonderes Augenmerk wurde auf den Effekt auf die linksventrikuläre Repolarisation und das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien gelegt.

Zweites Ziel der Arbeit war es, die Expression kardialer K⁺ Kanäle im linken Vorhof und Ventrikel und deren Veränderung während progressiver tachykardie-induzierter Herzinsuffizienz zu untersuchen.

2. - Material und Methoden

2.1. - Versuchstiere und Schrittmacherimplantation

Es wurden Kaninchen der Rasse Chinchilla Bastard (n=12, ♂=11, ♀=1) für den Versuch benutzt. Die Tiere wurden bei einem 12:12-stündigen hell dunkel Rhythmus ausgesetzt und erhielten Standardfutter und Wasser ad libitum.

Allen Tieren wurde ein programmierbarer Herzschrittmacher (Fa. Medtronic Minix® 8340) implantiert. Zuerst wurden die Kaninchen mit Acepromazin (Vetranquil® 1%, 1mg/kg i.m.) sediert. Dann wurde in die Ohrvene ein venöser Zugang (Fa. Braun 22G) zur Aufrechterhaltung der Narkose gelegt. Die Vollnarkose wurde mit Ketamin 60mg/kg und Xylazin 5mg/kg i.m. eingeleitet und mit Ketamin/Xylazin 1:4 i.v. aufrechterhalten. Der Kaninchenbauch wurde rasiert, desinfiziert (Betaisodona®) und mit Inzisionsfolie (Opsite®) abgedeckt. Um ein Austrocknen der Augen zu vermeiden wurden sie mit Bepanthen®-Augensalbe behandelt. Rechts am Hals wurde ein Schnitt gesetzt und mittels stumpfer Präparation die V. jugularis externa aufgesucht. Mit Haltefäden wurde die Vene fixiert und der kraniale Teil mit dem Faden ligiert. Mit einer Schere wurde die Vene aufgeschnitten und ein P 775 Cavatheter® safe (Fa. Fresenius) ohne Mandrin eingeführt. Nach einer Entlüftung mit NaCl wurde der Katheter transvenös bis in den rechten Ventrikel vorgeschoben. Die Positionskontrolle erfolgte mittels Durchleuchtung und Kontrastmittel (siehe Abb. 2-1). Durch den Katheter wurde die 2-French Schrittmachersonde (Fa. Medtronic) eingeführt und im rechtsventrikulären Apex mit zwei Drehungen gegen den Uhrzeigersinn eingeschraubt. Dann wurde eine rechts laterale Bauchinzision kaudal des Rippenbogens gemacht. Eine Tasche zur Aufnahme des Schrittmachers wurde stumpf präpariert. Nach kranial wurde ein Kanal für die Elektrode präpariert und diese mit dem Schrittmacher verbunden.

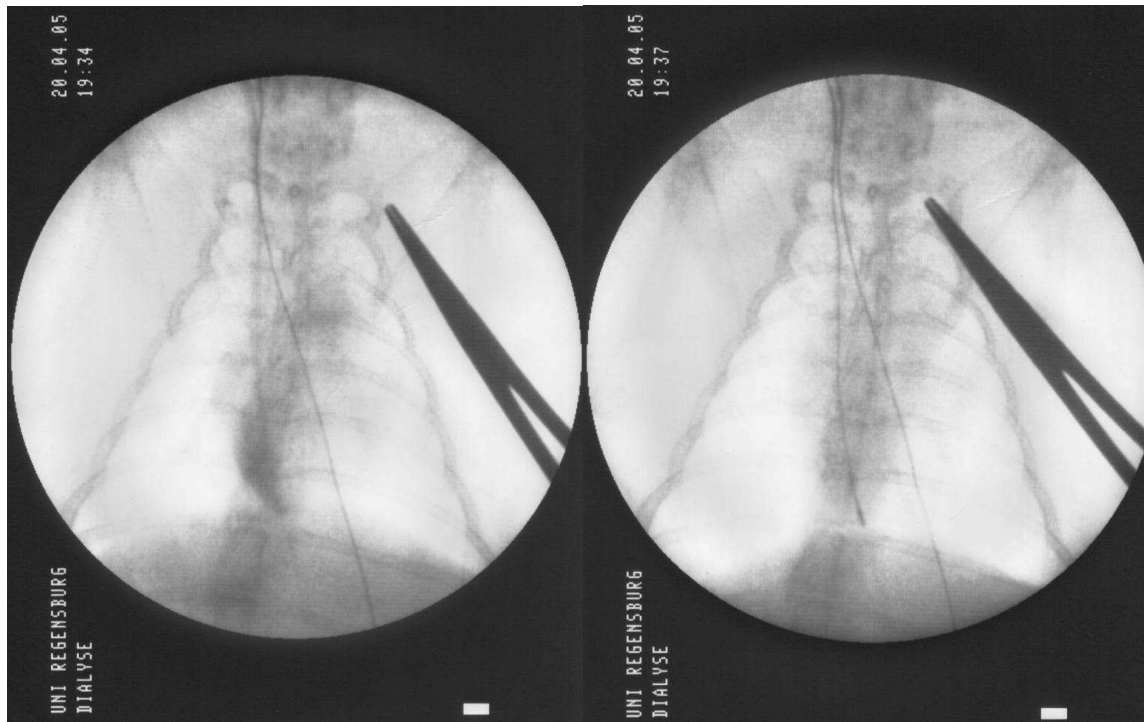


Abbildung 2-1 – Röntgenologische Lagekontrolle der Schrittmachersonde im rechten Ventrikel: links Kontrastmittelgabe in den rechten Ventrikel; rechts Schrittmachersonde nach Verschraubung ins Myokard

Danach wurde zu einem späteren Zeitpunkt zur telemetrischen Elektrokardiographie ein Transmitter (Fa. DSI St. Paul, MN USA, Physiotel Implant® Model TA10CA-F40) subkutan implantiert. Die anästhetischen Vorbereitungen waren hierbei dieselben wie bei der Schrittmacherimplantation. Es wurde eine links laterale Bauchinzision kaudal des Rippenbogens gemacht. Durch stumpfe Präparation wurde eine Tasche zur Aufnahme des Transmitters geschaffen. Nach rechts-kraniel wurde mit Hilfe einer Kanüle ein extraanatomischer Kanal für die negative Elektrode bis zur Herzbasis gebohrt. Diese wurde dort mit handelsüblichem Nahtmaterial (Vicryl® 3-0 Fa. Ethicon) am Muskel fixiert. Die positive Elektrode wurde beim Transmitter an der Herzspitze auf dieselbe Weise vernäht. Zum Schluss wurde die subkutane Tasche intrakutan vernäht.

Nach der Medikamentengabe und der 30 min Messperiode wurden die Tiere in ihren Käfigen mittels Telemetrie überwacht um eventuell auftretende späte Arrhythmien zu detektieren. Die telemetrische Überwachung fand mittels Receivern (Model RPC-1 Fa. DSI), die der unterhalb Käfige angebracht waren, statt. (siehe Abb. 2-2)

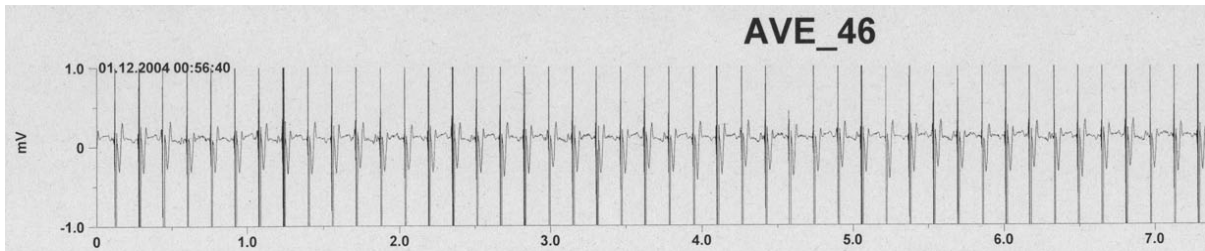


Abbildung 2-2 - Beispiel der telemetrischen Überwachung der Tiere bei kontinuierlicher Schrittmacherstimulation

2.2. - Schrittmachermodell

Nach den Operationen wurde den Tieren eine Ruhephase von mindestens 10 Tagen eingeräumt um sich zu erholen. In dieser Zeit erhielten sie postoperativ Antibiose mit Enrofloxacin (Baytril®, 10mg/kg s.c.) und Analgesie mit Carprofen (Rimadyl®), 4mg/kg s.c. jeweils 3x innerhalb von 72h. Die rechtsventrikuläre Stimulation erfolgte nach einem reproduzierbaren Schrittmacherprotokoll. (114; 115) (siehe Abb. 2-3)



Abbildung 2-3 – Pacing Protokoll; ALVD = asymptotische linksventrikuläre Dysfunktion; CHF = Herzinsuffizienz

Die Tiere wurden jeweils in sechs Zweier-Gruppen stimuliert. In den ersten zehn Tagen wurde mit einer Frequenz von 330/min stimuliert, was die Tiere in das Stadium der asymptotischen linksventrikulären Dysfunktion (ALVD) brachte. Dann wurde die Frequenz um 30bpm auf 360/min erhöht. Nach weiteren 10 Tagen befanden sich die Tiere in einem Übergangsstadium (Transition). Dann wurde für die letzten 10 Tage die Herzfrequenz auf 380/min erhöht was nach Ende dieser Zeit zu einer manifesten Herzinsuffizienz (CHF) der Tiere führte.

2.3. - Echokardiographie

Jeweils zum Anfang des Versuchs (Kontrolle = Baseline) wurde eine Echokardiographie eines jeden Tieres angefertigt. Weitere Echokardiographien

folgten jeweils vor Takterhöhung des Herzschrittmachers beziehungsweise vor Eintritt in ein neues Stadium. Dies diente der Dokumentation der fortschreitenden linksventrikulären Dysfunktion bis hin zur dekompensierten manifesten Herzinsuffizienz mit exzentrischer Ventrikeldilatation und eingeschränkter Pumpfunktion. Es wurde ein 12Mhz Schallkopf und handelsübliches Ultraschallgel benutzt. Mittels 2D Mode wurde das Herz parasternal in der kurzen Achse aufgesucht. Im M-Mode wurden dann folgende Parameter vermessen: Rechtsventrikulärer diastolischer Durchmesser (RVDd), septaler diastolischer Durchmesser (IVSd), linksventrikulärer diastolischer Innendurchmesser (LVIDd), linksventrikulärer diastolischer Hinterwanddurchmesser (LVPWd), septaler systolischer Durchmesser (IVSs), linksventrikulärer systolischer Innendurchmesser (LVIDs) und linksventrikulärer systolischer Hinterwanddurchmesser (LVPWs). Die Grösse der Pulmonalarterie wurde danach im 2D-Mode vermessen. In der parasternalen Längsachse wurde dann noch der linke Vorhof (LAd) und die Aortenwurzel (AoR) im M-Mode vermessen (Abb 2-4 - 2-6). Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten unседiert. Es wurde das Gerät HP5500 verwendet.

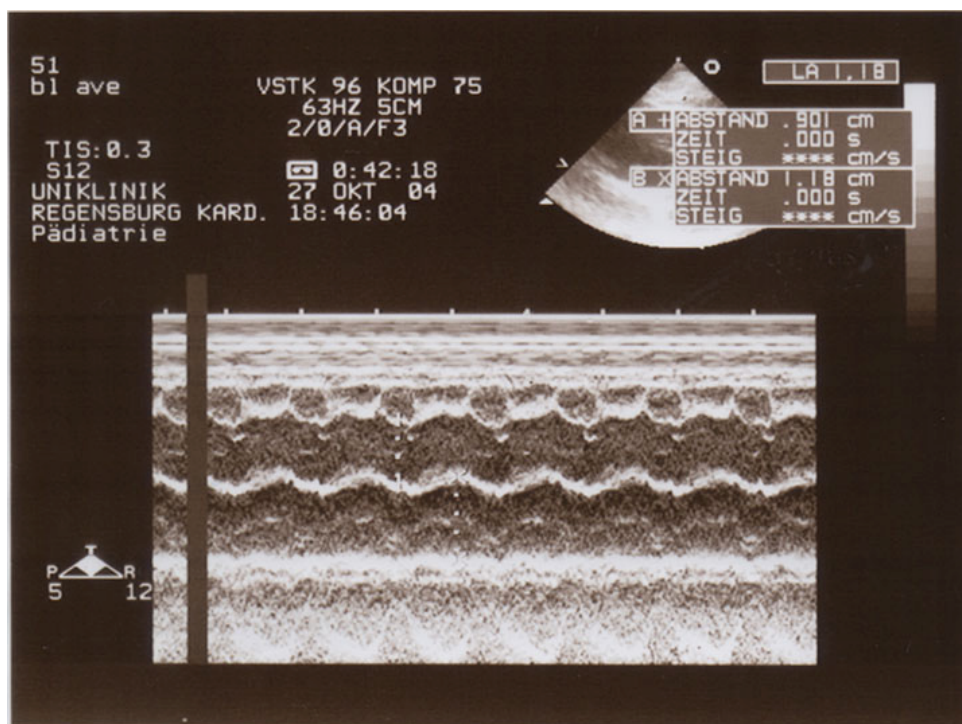


Abbildung 2-4 – Beispiel einer M-Mode-Messung der Aortenwurzel und des linken Atriums

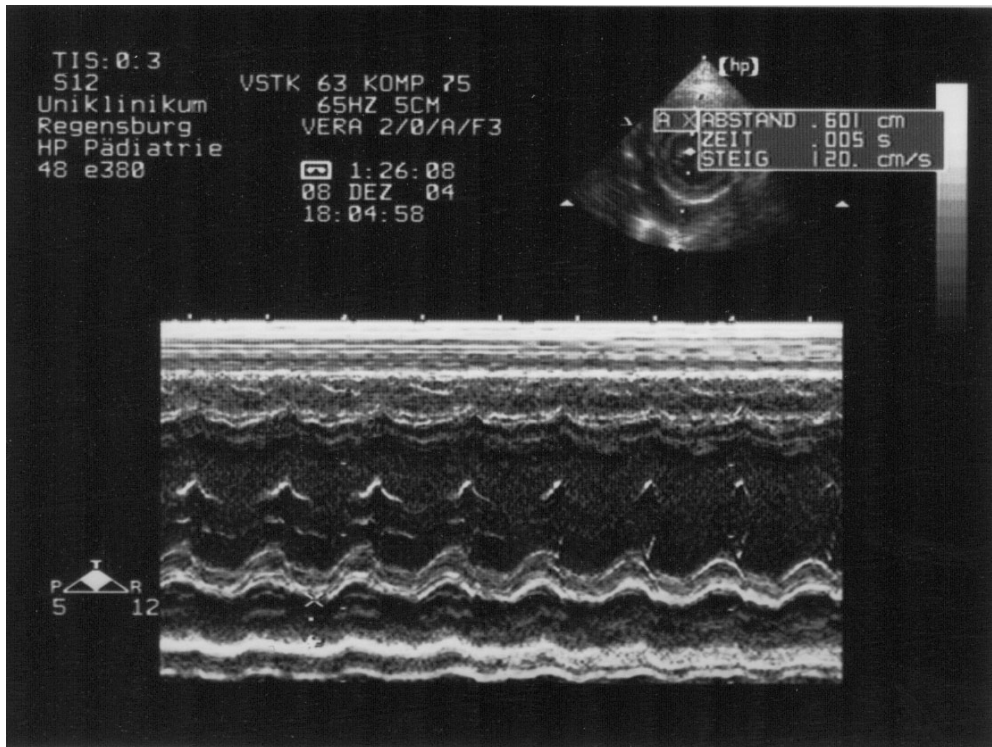


Abbildung 2-5 – M-Mode des linken Herzens in der parasternal kurzen Achse; herzinsuffizientes Tier mit Perikarderguss

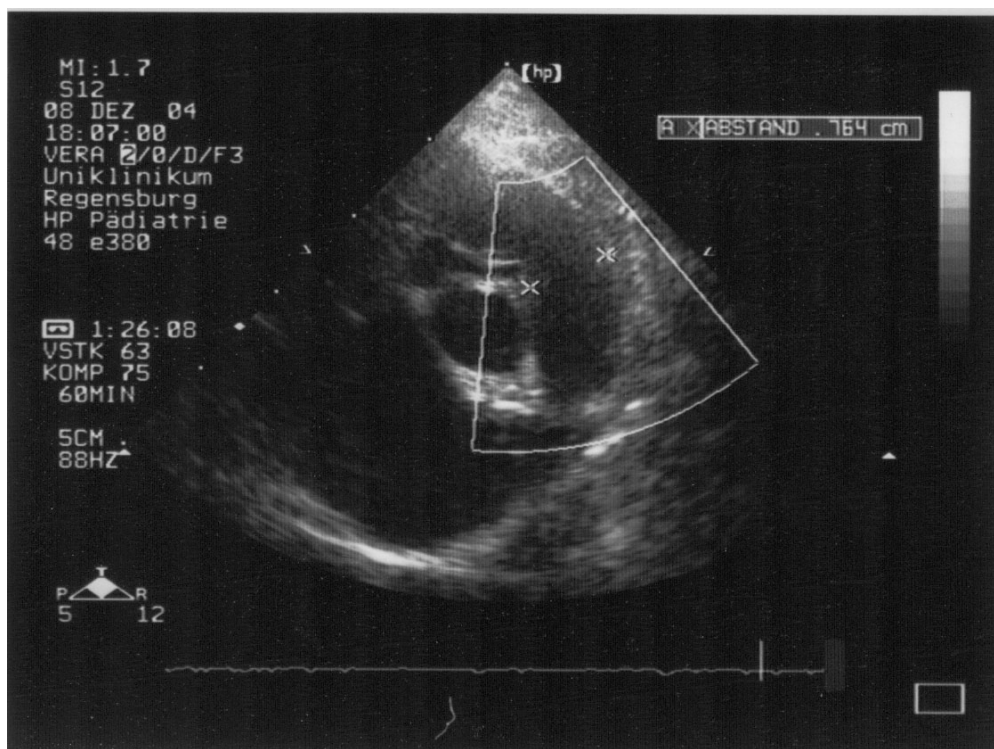


Abbildung 2-6 - Vermessung der Pulmonalarterie

2.4. - Akutversuche

Vor Beginn des Schrittmacherprotokolls und nach Ende der Pacing-Periode wurden die Substanzen AVE0118 (Dosis: 1mg/kg in 0,5ml DMSO und 2,5ml PEG, Fa. Aventis Pharma Deutschland GmbH), Dofetilide (0,5mg/kg in NaCl Fa. Sequoia Research Products) und Terfenadine i.v (2mg/kg in 0,5ml DMSO und 2,5 PEG Fa. Sigma) appliziert und die elektrophysiologischen Auswirkungen mittels Elektrokardiogramm über 30 Minuten dokumentiert. Es wurde jeweils ein Medikament pro Tag gegeben. Es wurde die Reihenfolge AVE0118, Dofetilide, Terfenadine gewählt. Zu Beginn wurden die Tiere mit 5mg Midazolam (Dormicum[®]) sediert. Dann wurde ein intravenöser Zugang (Braun 22G) in die marginale Ohrvene gelegt. Es wurde ein Extremitäten-Elektrokardiogramm abgeleitet. Der richtige Sitz der Elektroden wurde anhand der Signalgüte bestätigt. Das Elektrokardiogramm wurde mit der Software CardioLab[®] v5.1C (Fa. GE Medical Systems Information Technologies) aufgezeichnet und folgende Parameter wurden vermessen: QRS Dauer, PQ-Zeit, QT-Intervall, P-Welle und RR-Intervall. (siehe Abb. 2-7) Da die QT-Zeit stark von der Herzfrequenz beeinflusst ist, wurde diese für die beim Kaninchen besonders hohen Herzfrequenzen wie bereits publiziert korrigiert. (116).

Es wurde ein Baseline-EKG vor Infusion abgeleitet. Die Agenzien wurden in kurzem Abstand jeweils in 1ml Schritten injiziert. Während eines Zeitabschnitts von 30min wurden oben genannte Parameter alle 5 min gemessen. Beim Auftreten kardialer Arrhythmien wurde der Zeitpunkt im Protokoll vermerkt. Nach Abschluss der Messperiode wurde die gesamte Studie zur späteren Auswertung auf einer optischen Disk gespeichert.

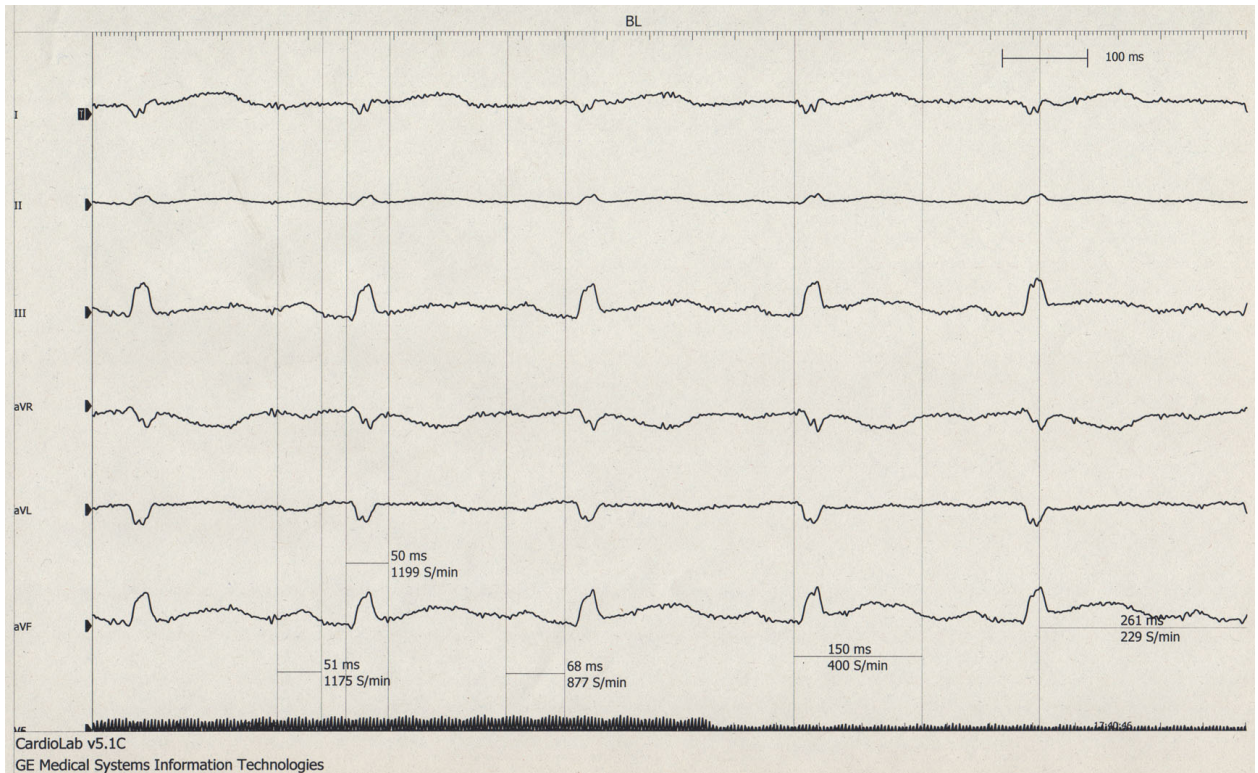


Abbildung 2-7 - Beispiel einer Messung der EKG Parameter mittels der Software Cardiolab v5.1c[®]

2.5. - Dosisfindung für AVE0118

Zur weiteren Evaluation der in dieser Studie benutzten Dosis von AVE0118 (1mg/kg) und deren Auswirkung auf die atriale Elektrophysiologie wurden invasive Messungen der atrialen Aktionspotentialdauer in 3 gesunden Tieren durchgeführt. In Vollnarkose unter mechanischer Beatmung wurden mittels einer medianen Thorakotomie 2 Elektroden auf das Epikard des rechten und linken Vorhofs angebracht. Unter EKG und Blutdruckmonitoring wurde ein bipolares Aktionspotential abgeleitet und 5 min vor und bis 30 min nach Applikation von AVE0118 digital aufgezeichnet.

2.6. - Gewebeproben

Es wurden die Herzen von gesunden Tiere als Kontrollgruppe (n=7) und eine Gruppe von Tieren, die nur 20 Tage stimuliert worden waren (n=10 E360) und 10 Tiere, die manifeste Herzinsuffizienz erreichten, benutzt. Die Kaninchen wurden mit einer Methohexitalnarkose getötet und die Herzen via Thorakotomie entnommen.

Sofort wurden die Ventrikel und die Vorhöfe getrennt, gewogen und mit Flüssigstickstoff schockgefrostet und dann bei -80 °C bis zur weiteren Verwendung aufbewahrt. Es wurde eine circa 100mg schwere transmurale Gewebeprobe der freien linksventrikulären Wand verwendet und circa 100mg des linken Atriums.

2.7. - RNA-Extraktion, Quantifizierung, Integritätsbestimmung und Reverse Transcription

Gesamt RNA wurde mittels handelsüblichen Qiagen RNeasy® midi extrahiert. Tiefgefrorenes Gewebe (bis zu 150mg) wurde im Lysis-Buffer kurz homogenisiert (Ultra Turrax T25®, Fa. IKA Labortechnik) bis die Samples uniform waren. Wegen des hohen Proteingehalts des Myokardgewebes wurde 20 min bei 55 °C ein Protein-Verdau mit Proteinase K (Fa. Qiagen) angeschlossen. Mit mehreren Zentrifugationsschritten wurde die RNA aus dem Sample an eine Säule gebunden und mit RNase-freier Dnase I (Fa. Qiagen) behandelt um Kontamination mit genomischer DNA zu minimieren. Nach mehreren Waschschritten wurde RNA mittels RNase freiem Wasser eluiert und stand zur weiteren Prozessierung zur Verfügung.

Die RNA Ausbeute wurde im Photospektrometer (GeneQuant pro RNA/DNA Calculator) bei 260nm bestimmt. Die Ausbeute bewegte sich in einem Bereich von 0,100 – 0,350 µg/µl. Die Unversehrtheit der RNA wurde mit dem Agilent Technologies 2100 Bioanalyser® festgestellt. Nur intakte RNA wurde weiterverwendet.

RNA wurde mit Hexameren (Random Primer® Fa. Promega) in cDNA umgeschrieben und stand dann für die PCR zur Verfügung. Es wurde jeweils 1µg RNA zum Umschreiben eingesetzt.

2.8. - Primer

Primer wurden bei Fa. Applied Biosystems Assay-by-design® bestellt, beziehungsweise wurden von der Fa. MWG Oligonucleotide synthetisiert, um mit dem SYBR-Green® Assay verwendet zu werden. Die Sequenzen der jeweiligen mRNA wurde der Gen-Bank Database entnommen. Die Target Sequenzen wurden mittels des Basic Local Alignment Search Tools (BLAST) auf Spezifität geprüft um Kreuzreaktionen auszuschließen. Als interner Standard wurde β-Aktin ausgewählt,

welches in Vorversuchen, in diesem Setup, keiner Regulation unterlag. Primer Sequenzen siehe Tabelle 2-1.

Clone	Accession no.	Assay-type	Primersequenz
ERG	U87513	TaqMan	F: AGCCCCTGACCGAAGACT R: GCGCCTGACAGAGGGTTA Probe: AAGAGCAGCGACACCTG
Kv1.5	D45025	TaqMan	F: CTCAAGGCCAAGAGCAATGTG R: CCCGGCTGGTGTCCA Probe: ATCTGCGGAGGTCCCTGTAT
Kv4.3	AF198445	TaqMan	F: AGGAGTACAAGGACCGCAAGA R: GGTTGTTCTCCGAGTCGTTGT Probe: CGCCGAGCGCCTCATGGA
KvLQT1	AJ291316	TaqMan	F: GTGGTCGTGGCCTCCAT R: GGCCGACGTAGCAAACAC Probe: CACGCACAGCACCACC
BNP	Referenz 115	SYBR Green	F: CTCCTCTTCTTGACCTGTC R: GTGTTTCCTGAGCACATTGC
β -Aktin	AF309819	SYBR Green	F: ACCGACTACCTCATGAAGATCCT R: CAGCTCGTAGCTCTTCTCCAG
β -Aktin	AF309819	TaqMan	F: ACCGACTACCTCATGAAGATCCT R: TTGATGTCCCGCACGATCTC Probe: CCGTGGTGGTGAAGCT

Tabelle 2-1 - Sequenzen der verwendeten Primer

2.9. - RT-PCR (Taq-Man)

Die Polymerase Kettenreaktion fand in einem Sequence Detection System 7900 HT® (Fa. ABI) statt. Die Reaktionsbedingungen waren 2min bei 50°C, 10min bei 95°C und 40 Zyklen 15 sec bei 95°C zum Denaturieren und 1min bei 60°C für das Annealing/Extending. Zur PCR wurden 60ng cDNA mit jeweils 1µl Assay Mix (Primer), 10 µl Master Mix (Quantitec Pro PCR® Master Mix Fa. Qiagen) und 9µl cDNA Probe in RNase freiem Wasser in ein Well pipettiert. Die Analysen wurden in Triplikaten durchgeführt. Die Läufe wurden nach der Standard Curve Methode mit den Verdünnungen unverdünnt, 1:10, 1:50, 1:100, 1:1000, 1:10000 ausgewertet (siehe Abb. 2-8). Zur Auswertung wurden die einzelnen Proben mittels internem Standard normalisiert und in Arbitrary Units (AU) angegeben.

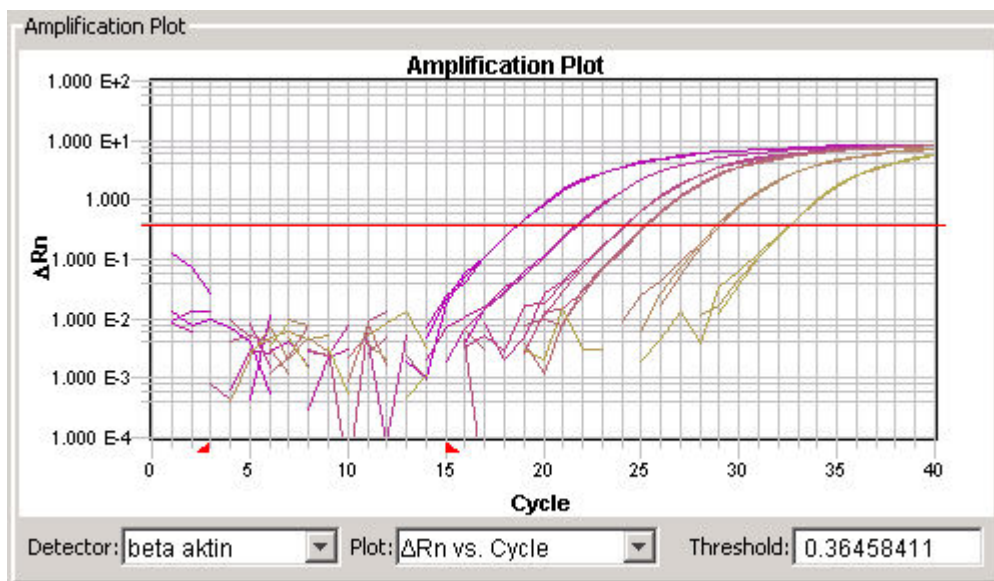


Abbildung 2-8 – Beispiel eines Amplification Plots

2.10. - Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten sind als der Mittelwert \pm 1 Standardabweichung dargestellt. Vergleiche zwischen Gruppen wurde mittels Students t-test untersucht. Messungen zwischen verschiedenen Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten wurden mit analysis of variances (ANOVA) verglichen. Statistisch signifikant wurde ein p Wert $<0,05$ betrachtet. Es wurde das SPSS Softwarepaket (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago Illinois, USA) verwendet.

3. - Ergebnisse

3.1. - Experimentelle Herzinsuffizienz

3.1.1. - Echokardiographische Veränderungen und kardiales Remodeling

Echokardiographische Veränderungen durch die progressive Herzinsuffizienz sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Experimentelle Herzinsuffizienz war durch exzentrische linksventrikuläre Dilatation mit verminderten Wanddicken charakterisiert. Dies zeigte sich sowohl für systolische als auch diastolische Werte. Das Stadium der manifesten Herzinsuffizienz war durch eingeschränkte Pumpfunktion charakterisiert (FS $25\% \pm 4,5$ vs. $40\% \pm 4,5$, $p < 0,001$).

Es zeigte sich ein ausgeprägtes atriales Remodeling mit deutlich vergrößertem linksatrialem Durchmesser ($1,59\text{cm} \pm 0,22$ vs. $1,17\text{cm} \pm 0,14$, $p = 0,002$) und sowohl linksatrialer ($1,28\text{g} \pm 0,22$ vs. $0,45 \pm 0,12$, $p < 0,001$) als auch rechtsatrialer ($0,88\text{g} \pm 0,25$ vs. $0,39 \pm 0,15$, $p < 0,001$) Gewichtszunahme. Im Kontrast dazu konnte keine Zunahme des linksventrikulären Gewichtes festgestellt werden ($5\text{g} \pm 1,6$ vs. $4,4\text{g} \pm 0,4$, $p = \text{n.s.}$). (siehe Tabelle 3-2)

Die Tiere zeigten keine Gewichtszunahme, aber mit Perikardergüssen und Aszites klinische Zeichen der Herzinsuffizienz. Der mittlere arterielle Druck war im Stadium der Herzinsuffizienz signifikant gegenüber dem Kontrollstadium vermindert ($86\text{mmHg} \pm 9$ vs. $92\text{mmHg} \pm 8$, $p = 0,013$). Das, durch experimentelle Herzinsuffizienz erzeugte, kardiales Remodeling ist in Tabelle 3.2 dargestellt.

	Kontrolle n=12	ALVD n=11	Transition n=11	CHF n=10	p
IVSd (cm)	0,28 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,24 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,05
LVIDd (cm)	1,49 ± 0,09	1,65 ± 0,1	1,73 ± 0,15	1,75 ± 0,13	<0,001
LVPWd (cm)	0,24 ± 0,03	0,25 ± 0,04	0,21 ± 0,04	0,22 ± 0,03	0,05
Ao (cm)	0,87 ± 0,09	0,83 ± 0,16	0,88 ± 0,12	0,94 ± 0,09	0,058
LAd (cm)	1,17 ± 0,14	1,35 ± 0,18	1,57 ± 0,22	1,59 ± 0,22	0,002
PA (cm)	0,73 ± 0,08	0,72 ± 0,10	0,76 ± 0,10	0,81 ± 0,07	0,054
FS (%)	40,14 ± 4,45	27,71 ± 2,60	26,51 ± 5,06	24,81 ± 4,52	<0,001
MAP(mmHg)	92 ± 8	89 ± 13	90 ± 8	86 ± 9	0,013
Perikarderguss	0,00 ± 0,00	1,14 ± 0,64	1,22 ± 0,44	1,65 ± 0,88	0,05
Körpergewicht (kg)	3,63 ± 0,67	3,83 ± 0,58	3,96 ± 0,52	3,78 ± 0,44	0,627

Tabelle 3-1 - Echokardiographische Veränderungen während progressiver Herzinsuffizienz

	Kontrolle n=7	CHF n=8	p
Linkes Atrium (g)	0,45 ± 0,12	1,28 ± 0,22	< 0,001
Rechtes Atrium (g)	0,39 ± 0,15	0,88 ± 0,25	< 0,001
Linker Ventrikel (g)	4,37 ± 0,43	5,03 ± 1,59	0,294
Rechter Ventrikel (g)	1,53 ± 0,32	2,36 ± 1,10	0,078
Herzgewicht (g)	6,73 ± 0,82	9,69 ± 1,26	< 0,001
Herzgewicht/Körpergewicht	2,21 ± 0,28	2,60 ± 0,37	0,044
Linkes Atrium/Körpergewicht	0,15 ± 0,03	0,34 ± 0,08	< 0,001

Tabelle 3-2 – Herzgewichte

3.1.2. - Elektrokardiographische Veränderungen

Elektrokardiographische Veränderungen durch die progressive Herzinsuffizienz sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Im Stadium der manifesten Herzinsuffizienz kam es zu einer signifikanten Zunahme der Dauer der atrialen Depolarisation (P-Welle 44 ± 5 vs. 40 ± 4 , $p=0,001$) und zu einer Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit (PQ-Intervall 73 ± 10 vs. 66 ± 9 , $p=0,009$). Während des Fortschreitens der experimentellen Herzinsuffizienz kam es zu keiner Veränderung von QRS-Dauer und QT/QTc-Intervall.

	Kontrolle n=12	ALVD n=9	Trans. n=6	CHF n=10	p
QT-Intervall (ms)	153 ± 11	151 ± 12	150 ± 14	149 ± 10	0,406
QTc-Intervall (ms)	153 ± 9	151 ± 10	153 ± 13	150 ± 9	0,611
QRS Dauer (ms)	53 ± 9	49 ± 12	55 ± 9	56 ± 5	0,575
PQ-Intervall (ms)	66 ± 9	67 ± 9	65 ± 4	73 ± 10	0,009
P Welle (ms)	40 ± 4	40 ± 6	42 ± 8	44 ± 5	0,001
Herzfrequenz (s/min)	247 ± 34	246 ± 18	252 ± 20	252 ± 21	0,921

Tabelle 3-3 - Elektrokardiographische Veränderungen während der Herzinsuffizienz

3.1.3. - Expression von brain natriuretischem Peptid – BNP

Experimentelle Herzinsuffizienz ging mit einer vermehrten Expression des natriuretischen Peptides vom Typ-B einher. BNP Expression wurde in willkürlichen Einheiten (AU=arbitrary units) angegeben (s.Abb. 3.1). Im linken Ventrikel kam es zu einer Verdreifachung der Expression ($1,8\text{AU}\pm 1,3$ vs. $0,7\pm 0,6$, $p=0,03$) während es im linken Vorhof zu einer Verzehnfachung kam ($7\text{AU}\pm 1,8$ vs. $0,8\pm 0,5$, $p<0,001$) (s.Abb. 3).

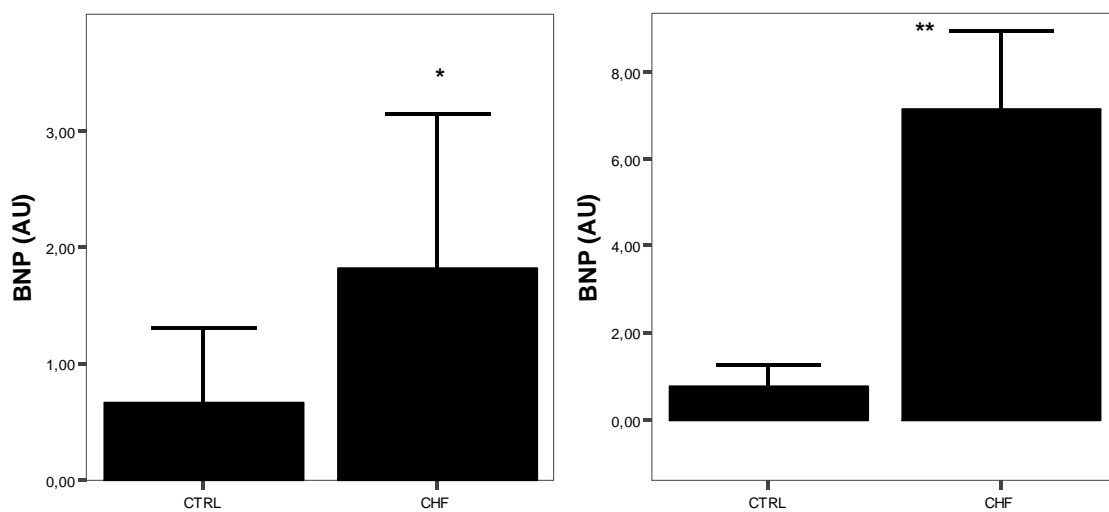


Abbildung 3.1 - Linksventrikuläre (links) und linksatriale (rechts) BNP Expression, * $p=0,03$ ** $p<0,001$, AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, CHF=Herzinsuffizienz

3.1.4. - Effekt von AVE0118 auf die atriale Aktionspotential-Dauer

Die invasive Messung des links- und rechtsatrialen Aktionspotentials zeigte eine signifikante Verlängerung dessen 5 min nach AVE0118 Gabe (Rechter Vorhof: 98 ± 7 ms vs. Baseline 88 ± 9 ms, $p < 0.01$, Linker Vorhof: 79 ± 1 ms vs. Baseline 70 ± 2 ms, $p < 0.001$). (Abb 3.2) Die atriale Aktionspotentialdauer normalisierte sich innerhalb von 30 min nach der Medikamentengabe wieder und eine Steigerung von AVE0118 auf 3mg/kg zeigte keine weitere Verlängerung der Aktionspotentialdauer.

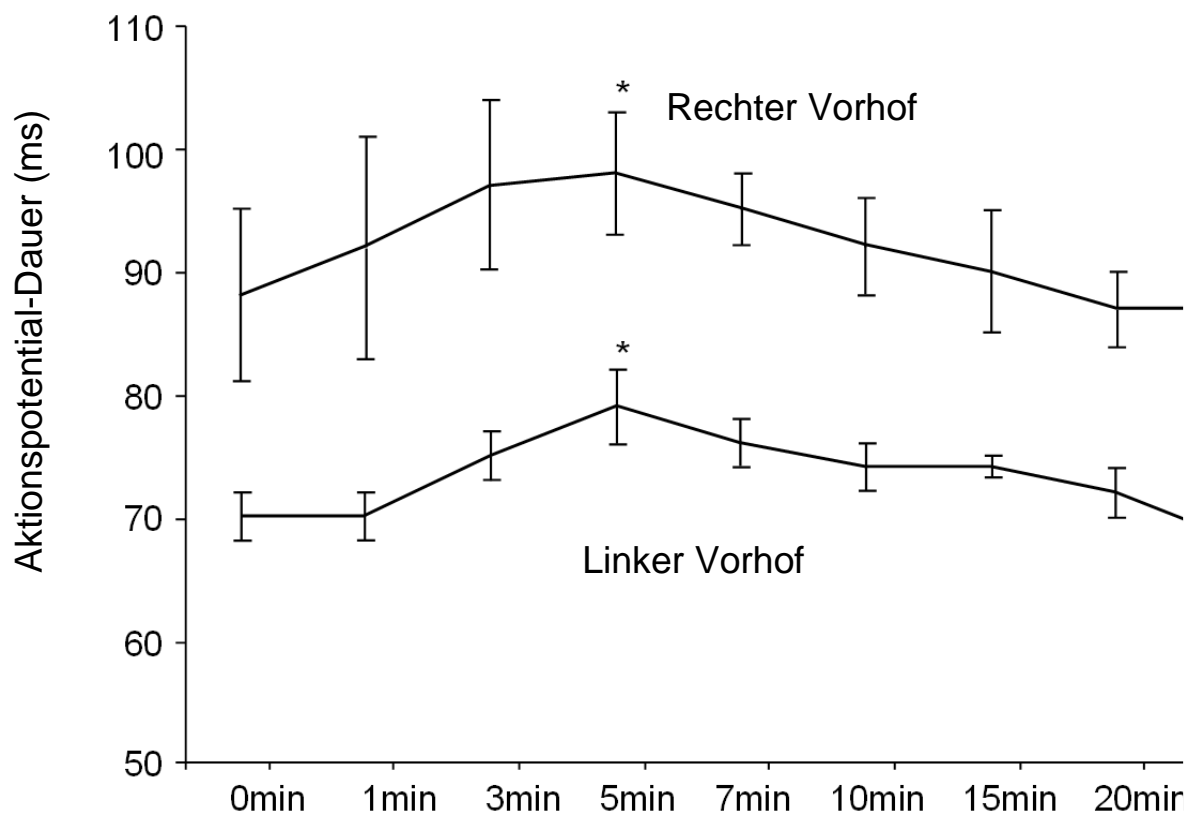


Abbildung 3-2 Verlängerung der atrialen Aktionspotentialdauer durch AVE0118 (1mg/kg)
Zeitverlauf der Aktionspotentialdauer (ms) des rechten und linken Vorhofs nach Gabe von AVE0118 (n=3) * $p < .05$

3.2. - K⁺-Kanalblockade vor Induktion der Herzinsuffizienz

Die Dosierungen der Medikamente zu Kontrollbedingungen waren wie folgt:
AVE0118: 1mg/kg Bolus i.v., Dofetilide: 0,02mg/kg Bolus i.v. ,Terfenadine: 2mg/kg Bolus i.v.

3.2.1. - Effekt auf die Herzfrequenz

Es kam zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz über die ganzen 30 min des Versuchs, dies kann aber auch Ausdruck des reduzierten Stresses des Kaninchens gewesen sein. Bei Terfenadine-Injektion kam es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz.

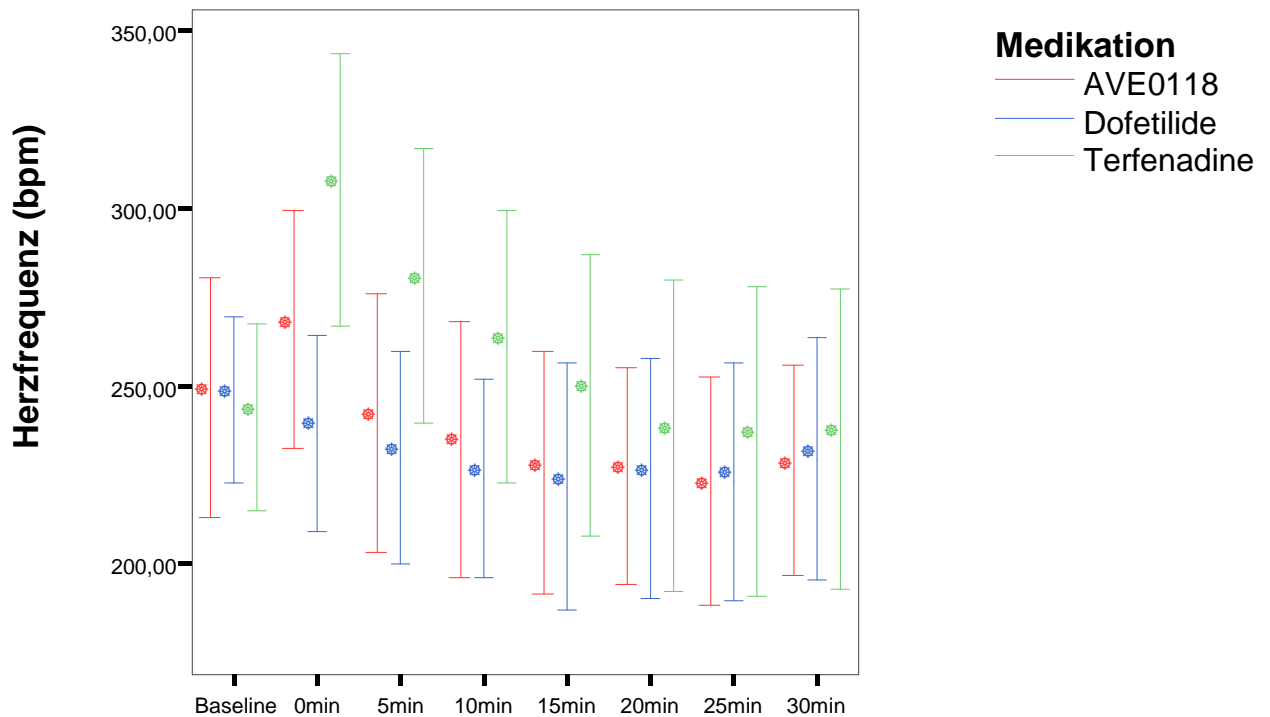


Abbildung 3-1 – Herzfrequenz nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.2.2. - Effekt auf das QTc Intervall

Nach Injektion von AVE0118 ließ sich im Verlauf des Versuches kein Effekt auf die ventrikuläre Repolarisation nachweisen, während 5 min nach der Injektion von Dofetilide eine deutlich Zunahme des korrigierten QT Intervalles (QTc) messbar war ($427\text{ms}\pm 43$ vs $311\text{ms}\pm 17$, $p<0,001$). Ebenfalls 5 min nach der Injektion von Terfenadine kam es im Verlauf der Messung zu einer signifikanten Verlängerung des QTc-Intervalles ($353\text{ms}\pm 32$ vs $305\text{ms}\pm 18$, $p=0,001$)

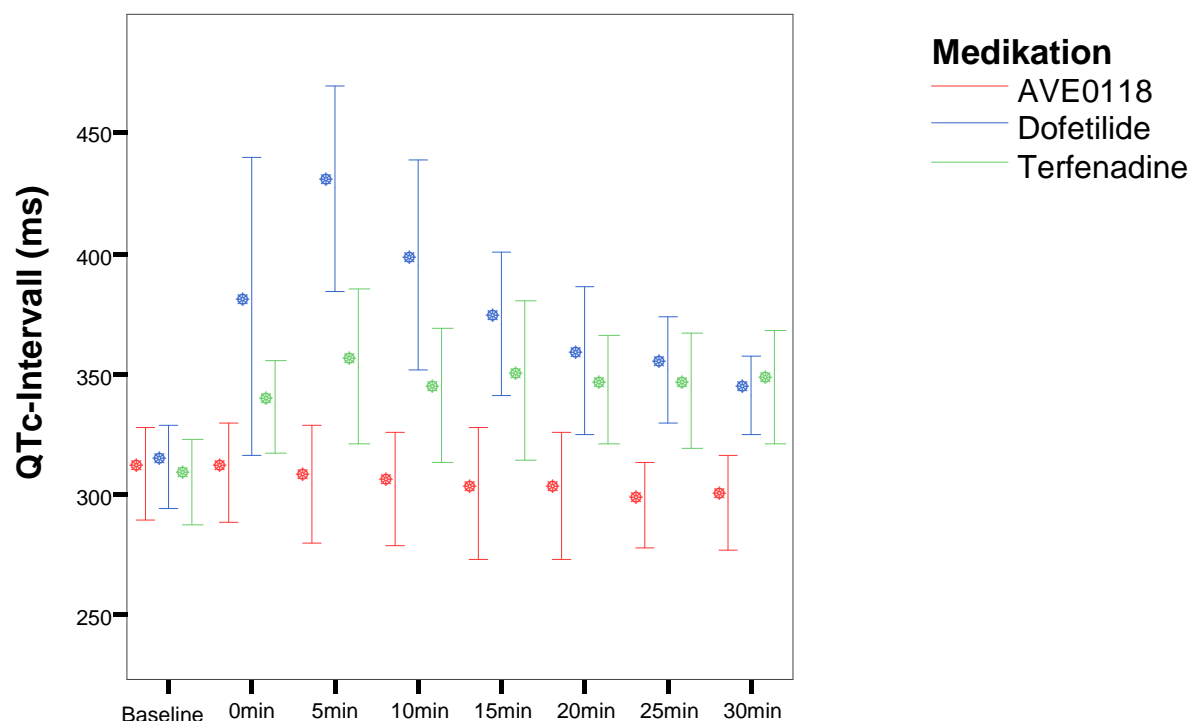
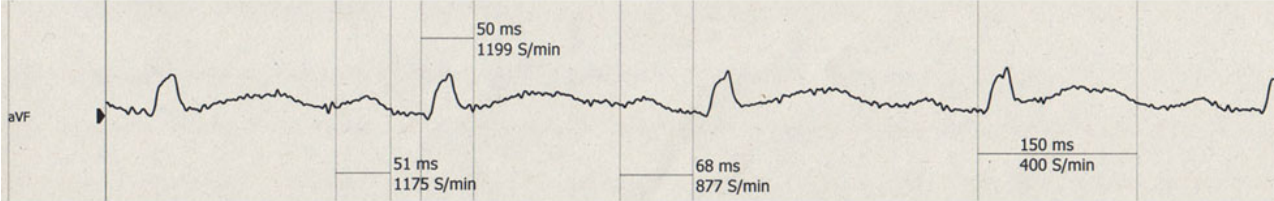


Abbildung 3-2 - Qtc Intervall nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

Dofetilide Baseline



Dofetilide post injectionem

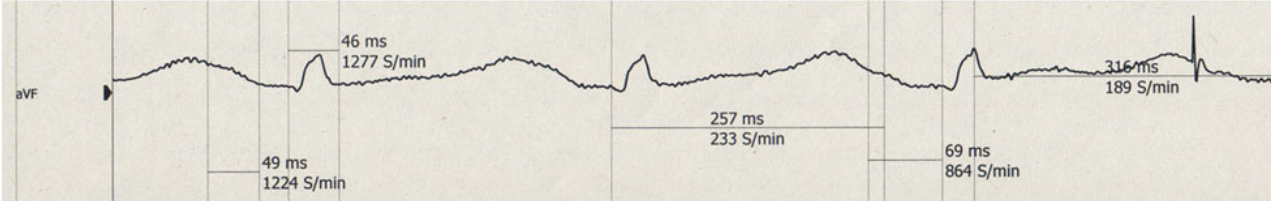


Abbildung 3-3 - Beispiel einer typischen QT-Intervall-Verlängerung durch Dofetilide von basal 150ms auf 257ms direkt nach der Injektion

3.2.3. - Effekt auf den QRS Komplex

Nach Injektion von AVE0118 kam es zu keiner signifikanten Veränderung des QRS Komplex. Dofetilide und Terfenadine führen 5 min post injektionem zu einer deutlichen Verbreiterung des QRS Komplexes. (Dofetilide $63\text{ms}\pm 14$ vs. $53\text{ms}\pm 69$; $p=\text{n.s.}$; Terfenadine $65\text{ms}\pm 14$ vs. $55\text{ms}\pm 7$, $p=0,007$)

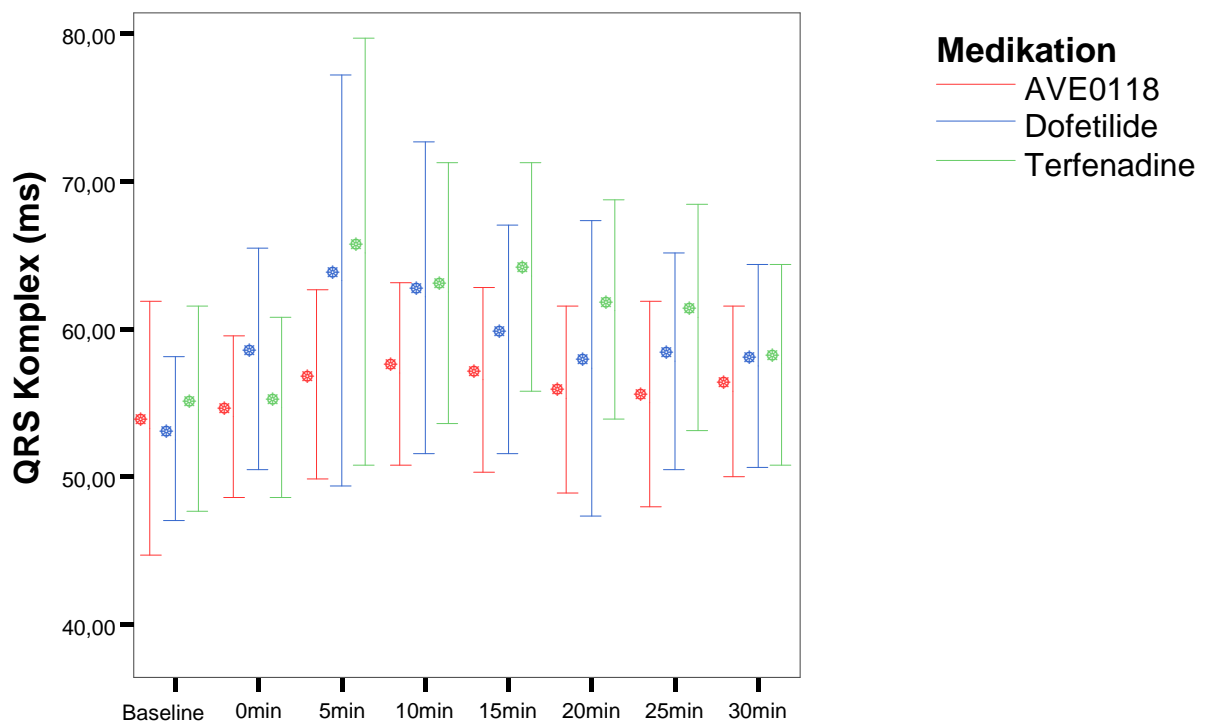


Abbildung 3-4 - QRS Komplex nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.2.4. - Effekt auf das PQ Intervall

Der Effekt auf das PQ Intervall ist in Abb.3-6 dargestellt. Nach Injektion von AVE0118 kam es zu keiner Veränderung der atrioventrikulären Überleitung. Der Effekt von Dofetilide zeigt sich in einer Verkürzung der Überleitungszeit ($126\text{ms}\pm 9$ vs. $140\text{ms}\pm 14$ $p=0,07$). Im Gegensatz dazu bewirkte Terfenadine eine Verlängerung des PQ Intervalles ($147\text{ms}\pm 14$ vs. $134\text{ms}\pm 14$, $p<0,05$).

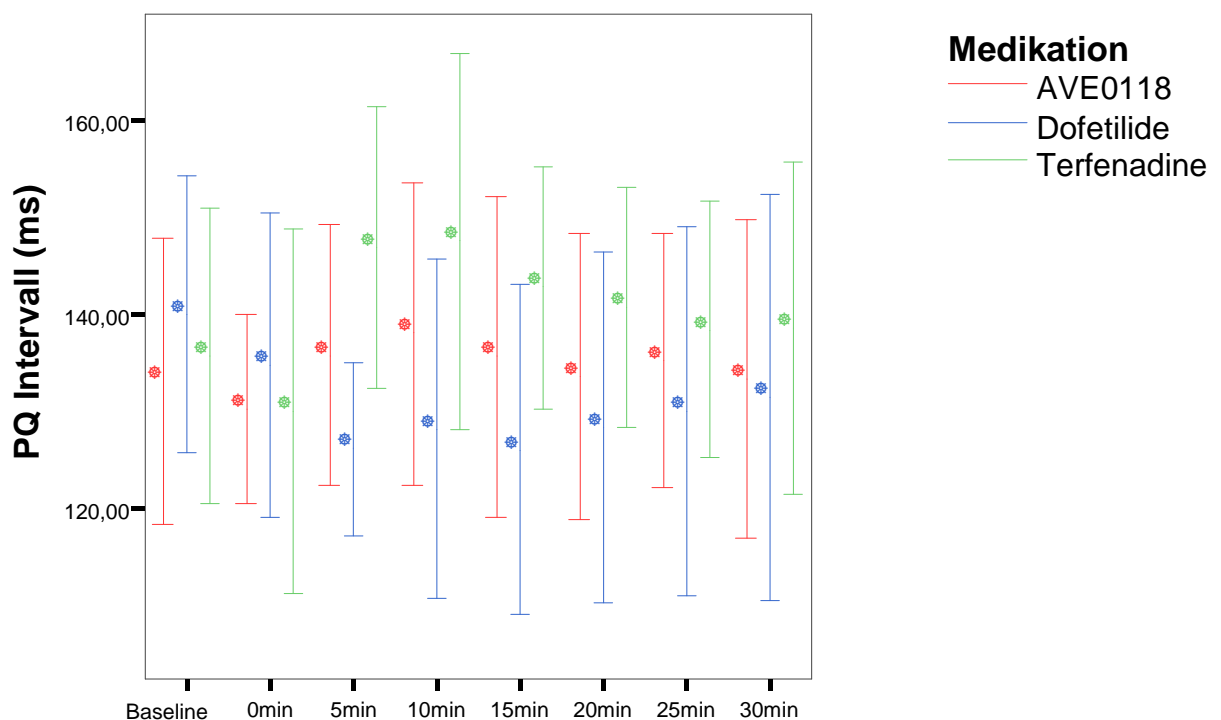


Abbildung 3-5 - PQc Intervall nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.2.5. - Effekt auf die P-Welle

Nach der Injektion von AVE0118 kam es zu einer signifikanten Verlängerung der P-Welle ($44\text{ms}\pm 4$ vs. $40\text{ms}\pm 4$, $p < 0,05$). Dofetilide verkürzte die P-Welle 10 min nach Injektion signifikant ($39\text{ms}\pm 5$ vs. $43\text{ms}\pm 5$, $p < 0,05$). Die P Welle blieb durch die Terfenadine Injektion unbeeinflusst.

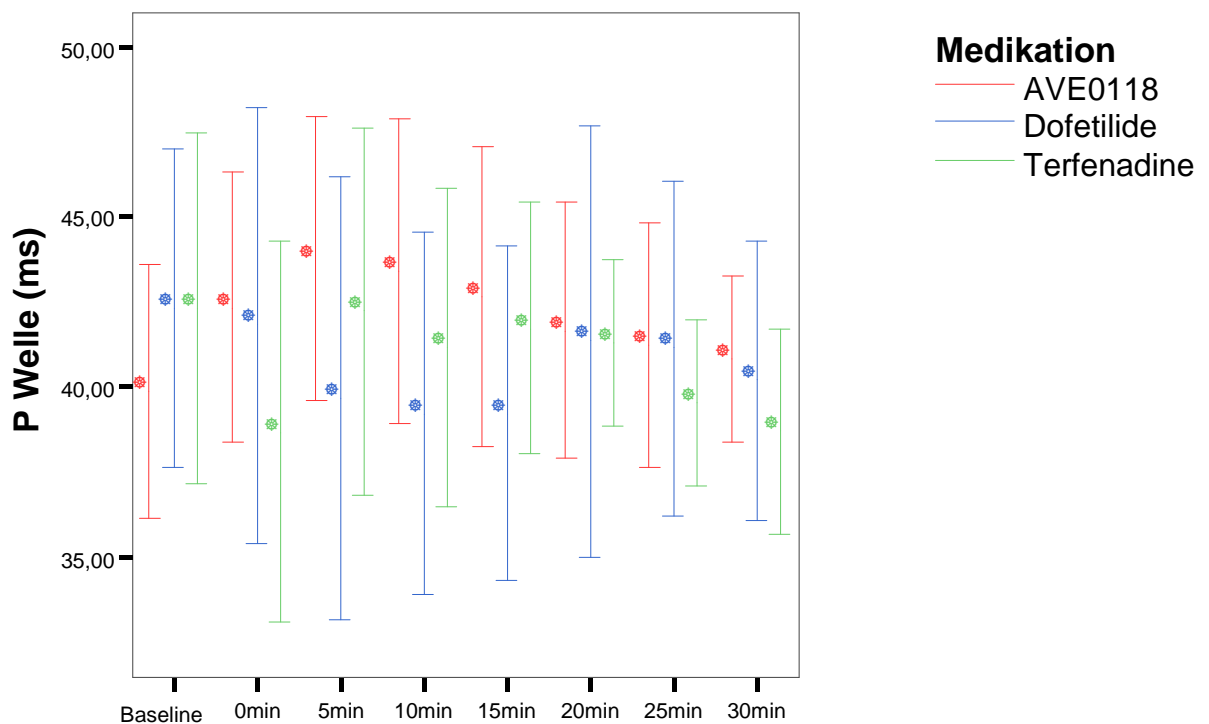


Abbildung 3-6 - P-Welle nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.3. - K⁺-Kanalblockade bei experimenteller Herzinsuffizienz

Die Dosierungen der Medikamente in der Herzinsuffizienz waren wie folgt:

AVE0118: 1mg/kg Bolus i.v.konnte weiterhin gegeben werden.

Dofetilide: 0,02mg/kg Bolus i.v.: hier kam es in der Herzinsuffizienz zu einer polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes) siehe Abb.3-9
Daraufhin erfolgte eine Dosisreduktion auf 30% (0,006mg/kg)

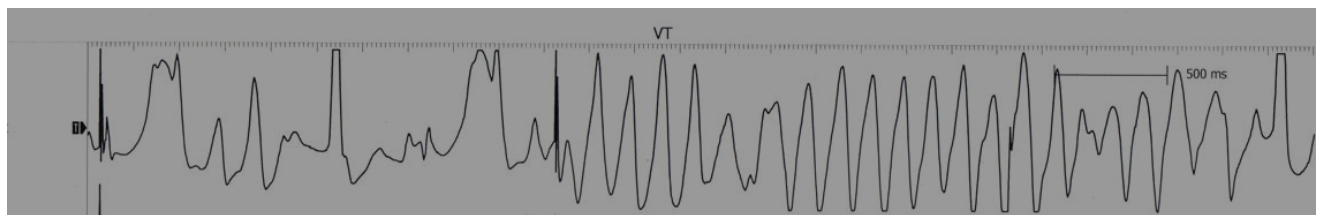


Abbildung 3-7 - Torsade de pointes Tachykardie nach Inkjektion von 0,02mg/kg Dofetilide in Herzinsuffizienz

Terfenadine: 2mg/kg Bolus i.v.: hier kam es in der Herzinsuffizienz zu einer symptomatischen Bradykardie mit konsekutiver elektromechanischer Entkopplung (siehe Abb.3-10) Daraufhin erfolgte eine Dosisreduktion auf 40% der Ausgangsdosis (0,8mg/kg)

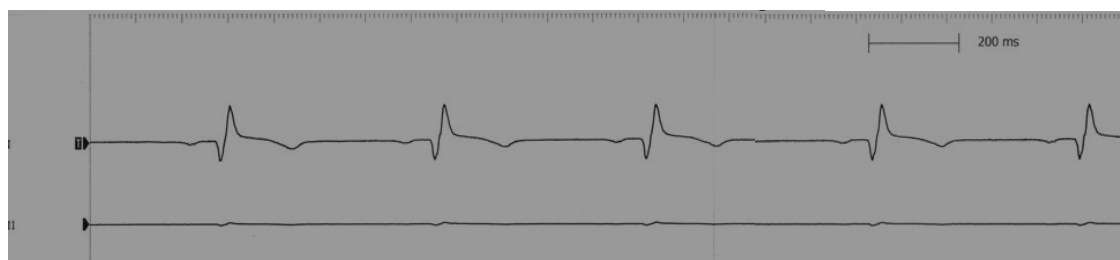


Abbildung 3-8 - Bradykardie nach Injektion von 2mg/kg Terfenadine in Herzinsuffizienz

3.3.1. - Effekt auf die Herzfrequenz

In der Herzinsuffizienz kam es während der Injektion von AVE0118 zu einer transienten Erhöhung der Herzfrequenz. ($270\text{ms}\pm 31$ vs. $252\pm\text{ms}21$ $p=0,056$). Dofetilide übte keinen signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz aus. Bei Terfenadine Injektion kam es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz.

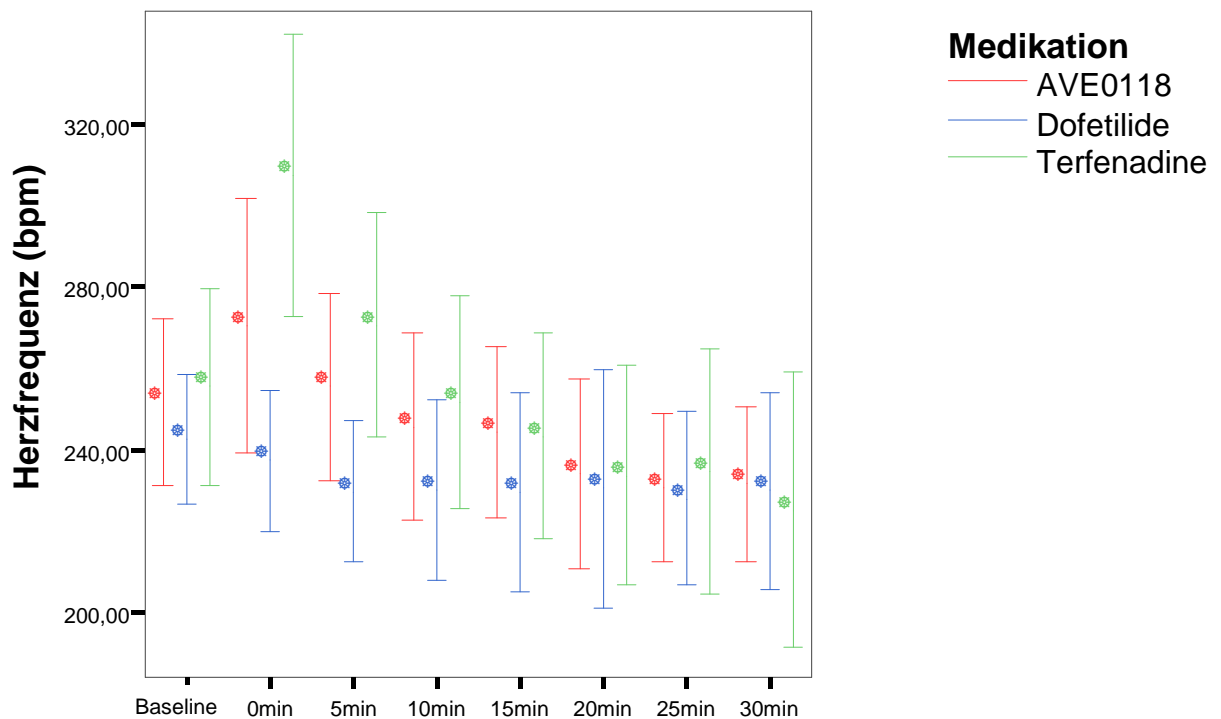


Abbildung 3-9 – Herzfrequenz nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.3.2. - Effekt auf das QTc Intervall

Nach Injektion von AVE0118 ließ sich im Verlauf des Versuches kein Effekt auf die ventrikuläre Repolarisation nachweisen, während nach der Injektion von Dofetilide wieder eine deutlich Zunahme des korrigierten QT Intervalles messbar war ($352\text{ms}\pm 36$ vs $307\text{ms}\pm 22$, $p=0,001$). Ebenfalls nach der Injektion von Terfenadine kam es im Verlauf der Messung zu einer signifikanten Verlängerung des QTc Intervalles ($323\text{ms}\pm 12$ vs $295\text{ms}\pm 17$, $p=0,001$)

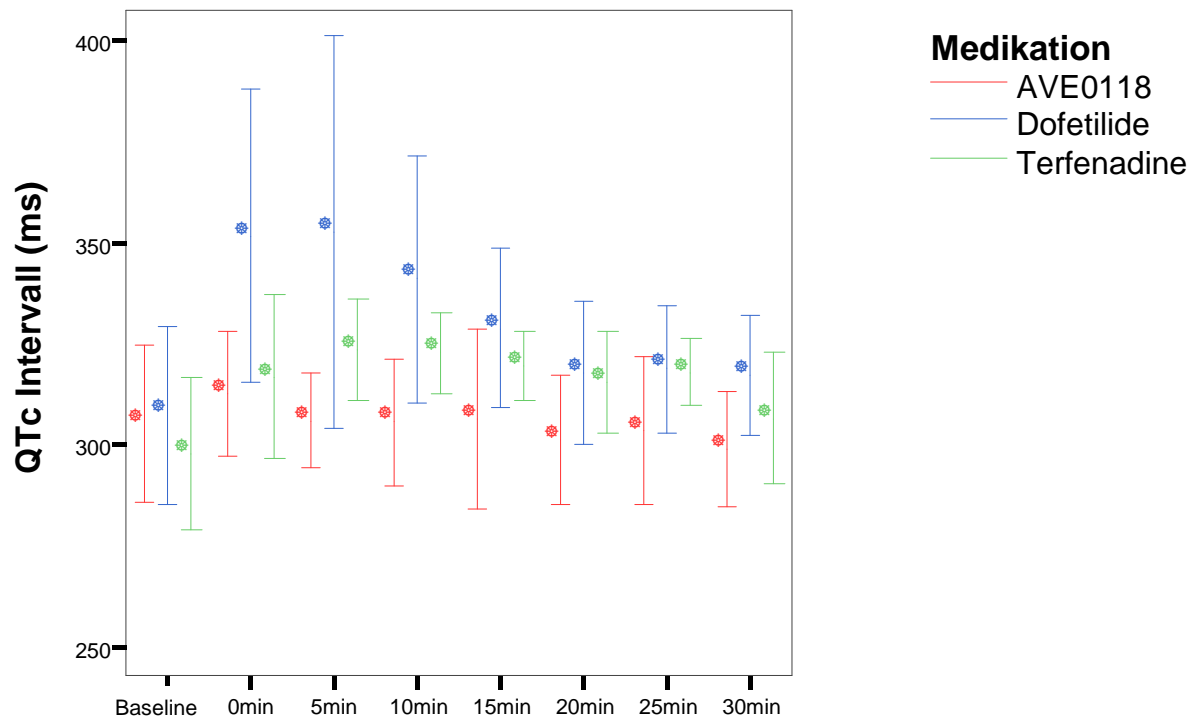


Abbildung 3-10 - QTc Intervall nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.3.3. - Effekt auf den QRS Komplex

Nach Injektion von AVE0118 kam es zu keiner signifikanten Veränderung des QRS Komplex. Dofetilide führte bei einem Teil der Kaninchen zu einer schenkelblockartigen QRS Verbreiterung. Terfenadine führte 5 min post injektionem zu einer nicht signifikanten Verbreiterung des QRS Komplexes.

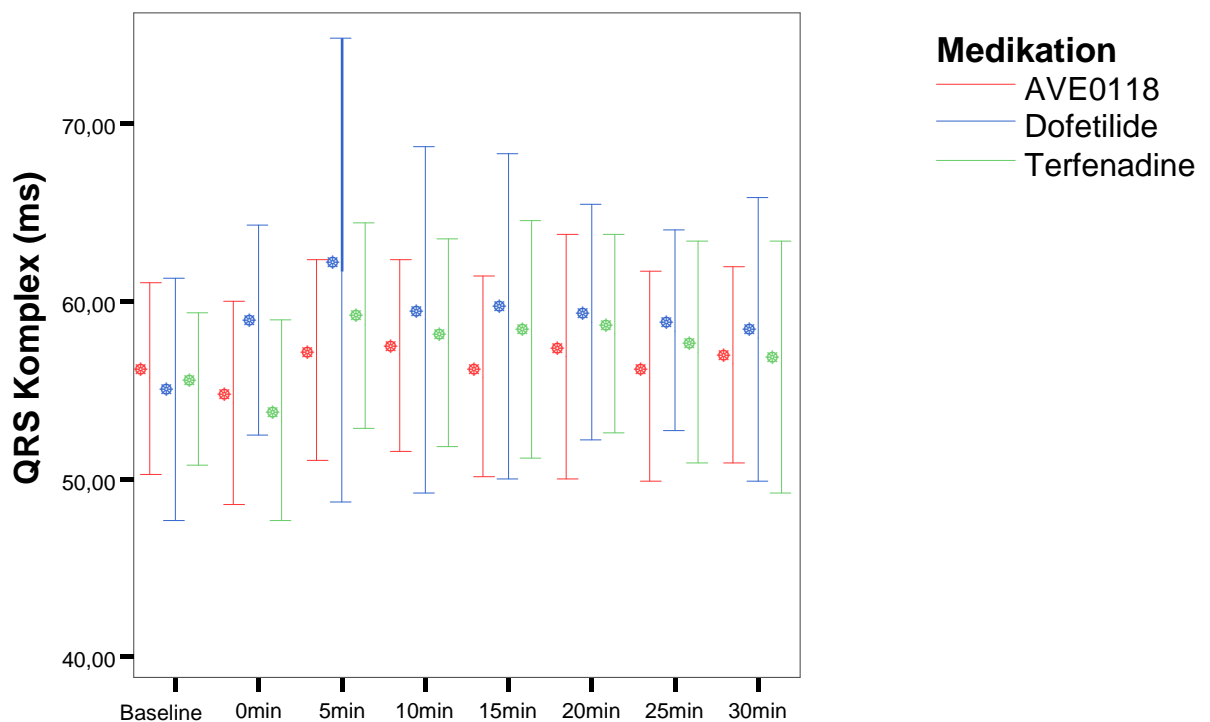


Abbildung 3-11 - QRS Komplex nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.3.4. - Effekt auf das PQ Intervall

Nach Injektion von AVE0118 kam es zu keiner Veränderung der atrio-ventrikulären Überleitung. Der verkürzende Effekt von Dofetilide ließ sich nach Dosisreduktion in der Herzinsuffizienz nicht mehr nachweisen. Der PQ verlängernde Effekt von Terfenadine war ebenfalls nicht mehr nachweisbar.

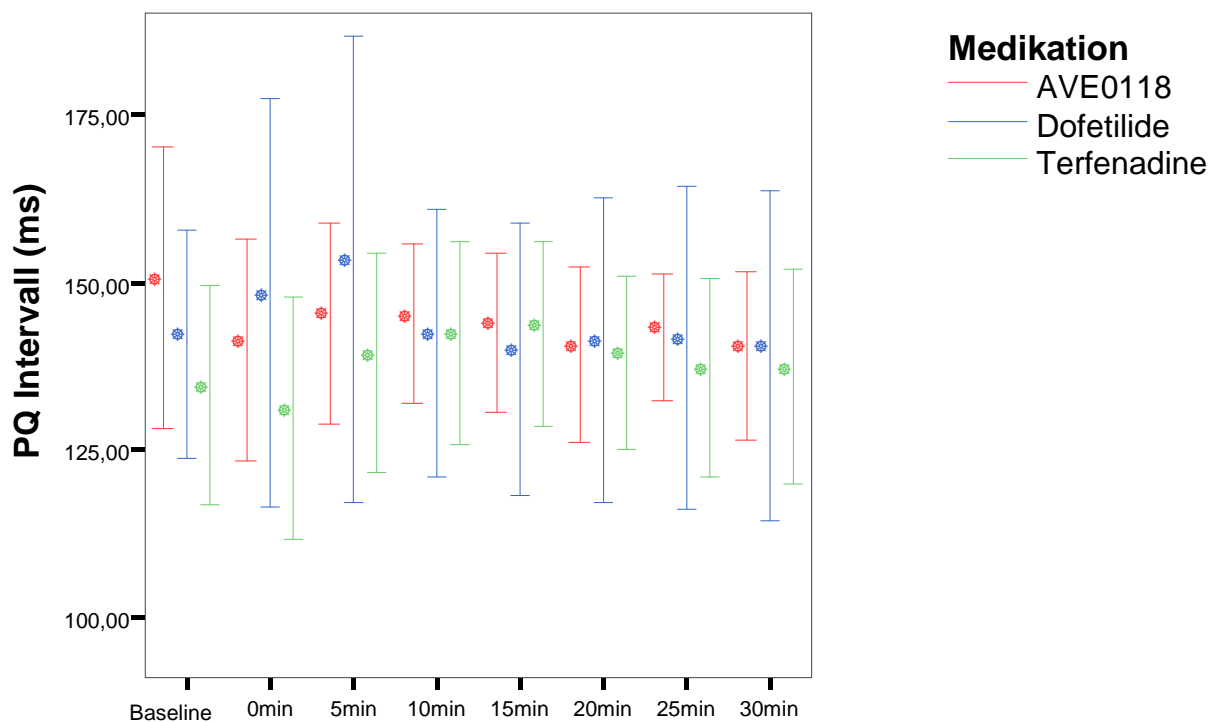


Abbildung 3-12 - PQ Intervall nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.3.5. - Effekt auf die P-Welle

Es ließ sich kein Einfluss auf die P-Welle nachweisen.

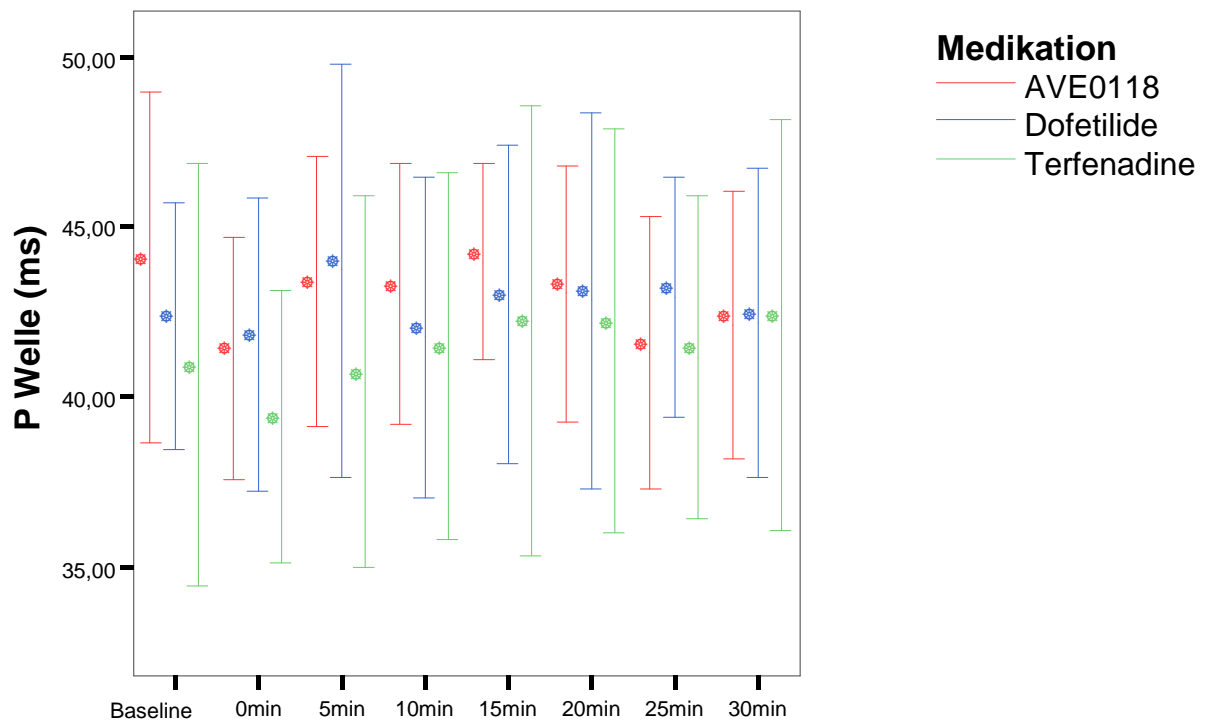


Abbildung 3-13 - P Welle nach Injektion von AVE0118 (rot), Dofetilide (blau) und Terfenadine (grün)

3.4. - Regulation linksventrikulärer K⁺-Kanäle bei experimenteller Herzinsuffizienz

3.4.1. - ERG

Die mRNA-Expression des „ether a go go related“ Kanals ERG im Verlauf der progressiven Herzinsuffizienz sind in Abb. 3-14 dargestellt. Im Verlauf der Herzinsuffizienz kam es nach 20 Tagen der Stimulation zu einer, statistisch nicht signifikanten, Hochregulation von $1,3\text{AU}\pm 0,4$ auf $2,0\text{AU}\pm 0,9$. Nach Erreichen der Herzinsuffizienz verbleiben die ventrikulären mRNA Level auf diesem Niveau ($2,0\text{AU}\pm 0,9$).

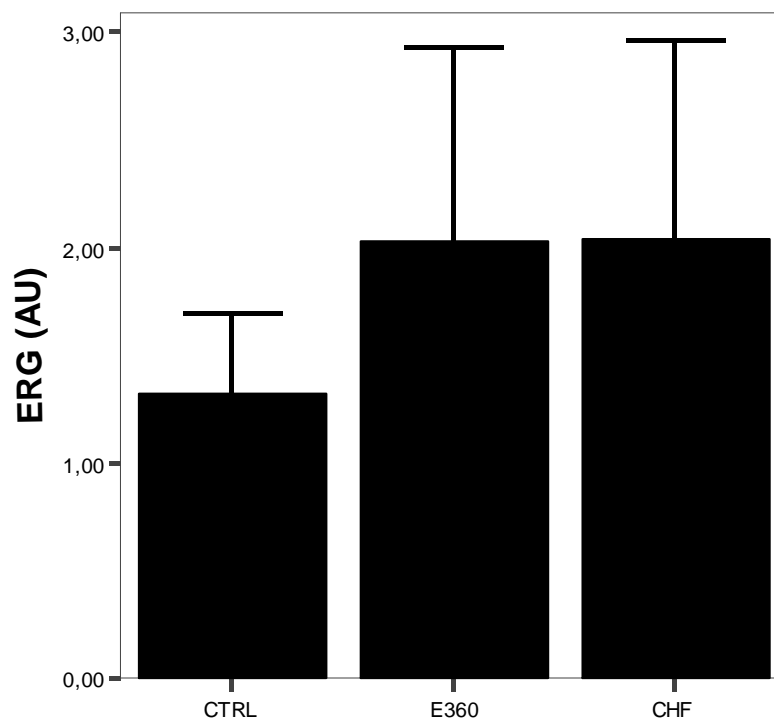


Abbildung 3-14 - Linksventrikuläre Expression von ERG. AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, E360=20Tage CHF=Herzinsuffizienz

3.4.2. - Kv4.3

Die mRNA-Expression von Kv4.3 sind in Abb. 3-15 dargestellt. Während progressiver Herzinsuffizienz ließ sich bei diesem Gen keine statistisch signifikante Regulation nachweisen. Ein Trend zur Downregulation schon ab 20 Tage Pacing ist zu erkennen ($0,63 \pm 0,24$ vs. $0,4 \pm 0,21$ vs. $0,42 \pm 0,4$, $p=NS$).

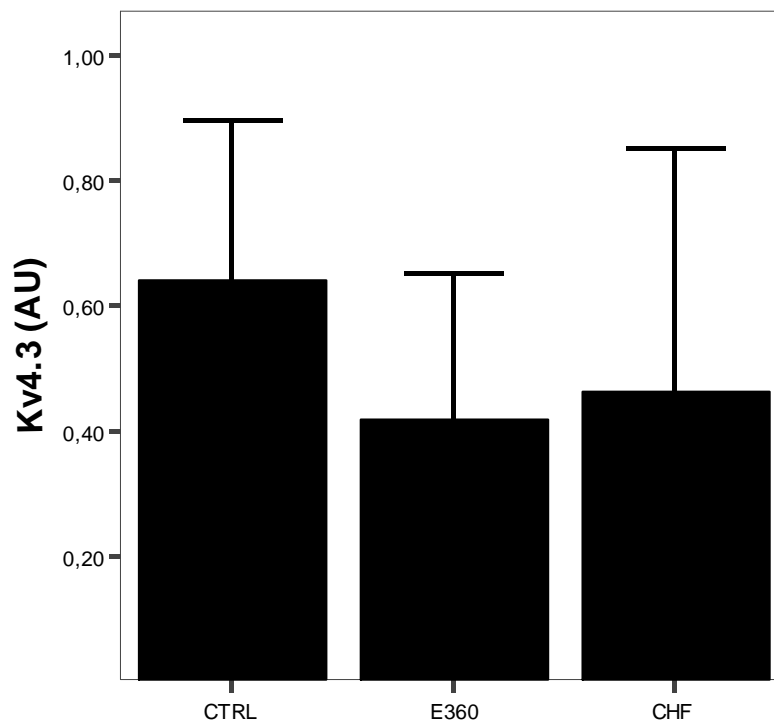


Abbildung 3-15 - Linksventrikuläre Expression von Kv4.3. AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, E360=20Tage CHF=Herzinsuffizienz

3.4.3. - Kv1.5

Kv1.5 mRNA-Expression während progressiver Herzinsuffizienz sind in Abb. 3-16 dargestellt. Nach 20 Tagen Schrittmacherstimulation war bereits eine 50% Reduktion an mRNA Kopien zu verzeichnen ($0,4\text{AU}\pm 0,2$ vs. $0,8\text{AU}\pm 0,1$, $p<0,001$ (ANOVA)). Im weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz erfuhr die Expression dieses Kanals keine weitere Expressionsänderung und sistierte bei $0,4\text{AU}\pm 0,2$ ($p<0,001$ vs CTRL (ANOVA)).

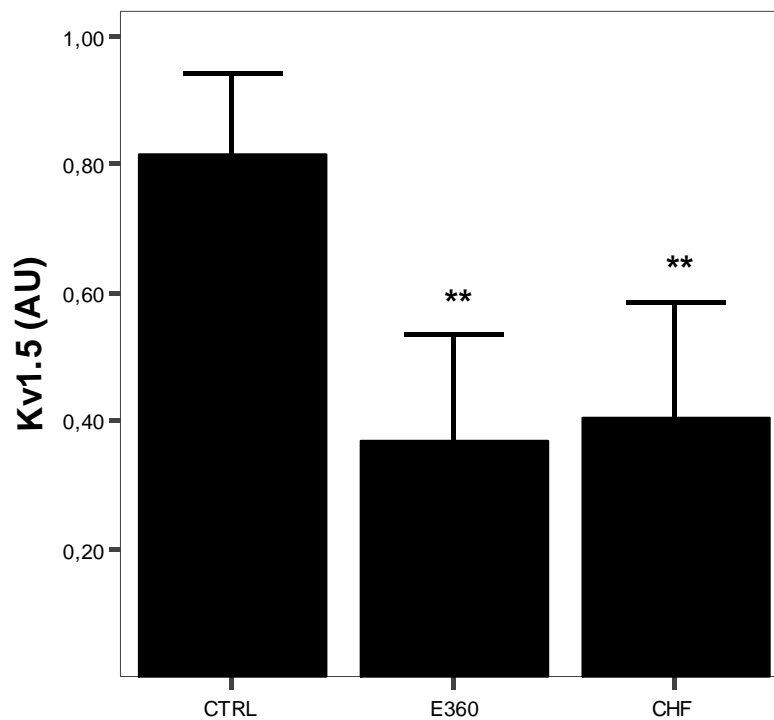


Abbildung 3-16 - Linksventrikuläre Expression von Kv1.5 ** $p<0,001$ (ANOVA; vs. CTRL)
AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, E360=20Tage CHF=Herzinsuffizienz

3.4.4. - KvLQT1

KvLQT1 mRNA Level zeigten einen dynamischen Verlauf während der progredienten Herzinsuffizienz. Nach 20-tägiger Stimulation hatte die Expression im Vergleich zu Kontrollbedingungen um 50% abgenommen ($0,8\text{AU}\pm 0,3$ vs. $1,6\text{AU}\pm 0,4$, $p<0,001$). Diese Downregulation setzte sich im Verlauf der sich entwickelnden Herzinsuffizienz fort. Im Stadium der manifesten Herzinsuffizienz ließ sich nur noch 33% des Kontrollwertes detektieren. ($0,5\text{AU}\pm 0,15$ vs. $1,6\text{AU}\pm 0,3$, $p<0,001$ (ANOVA)). Im Vergleich zu dem Übergangsstadium E360 war die Expression ebenfalls signifikant niedriger ($p=0,18$ ANOVA).

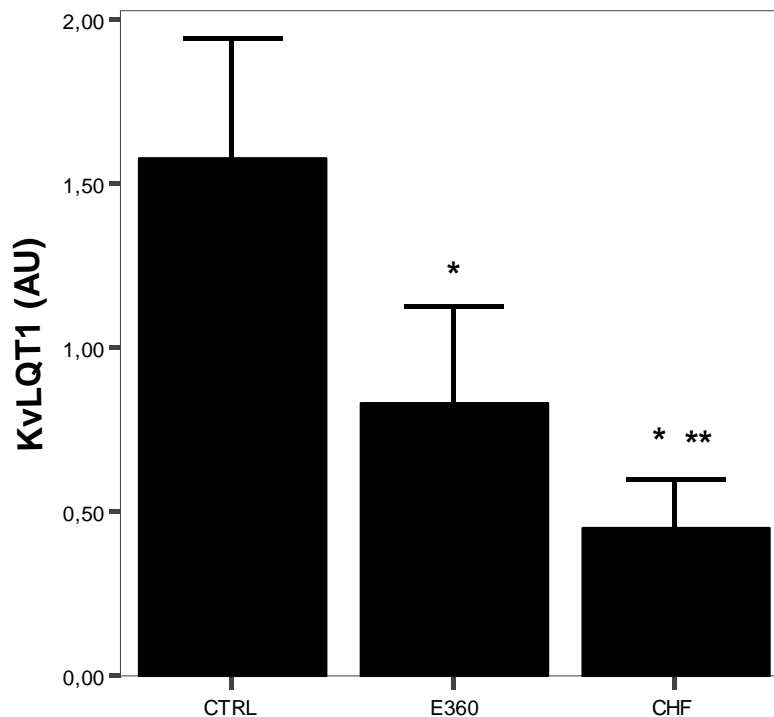


Abbildung 3-17 - Linksventrikuläre Expression von KvLQT1, * $p<0,001$ (ANOVA, vs. CTRL) ** $p=0,018$ (ANOVA; vs. E360) AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, E360=20Tage CHF=Herzinsuffizienz

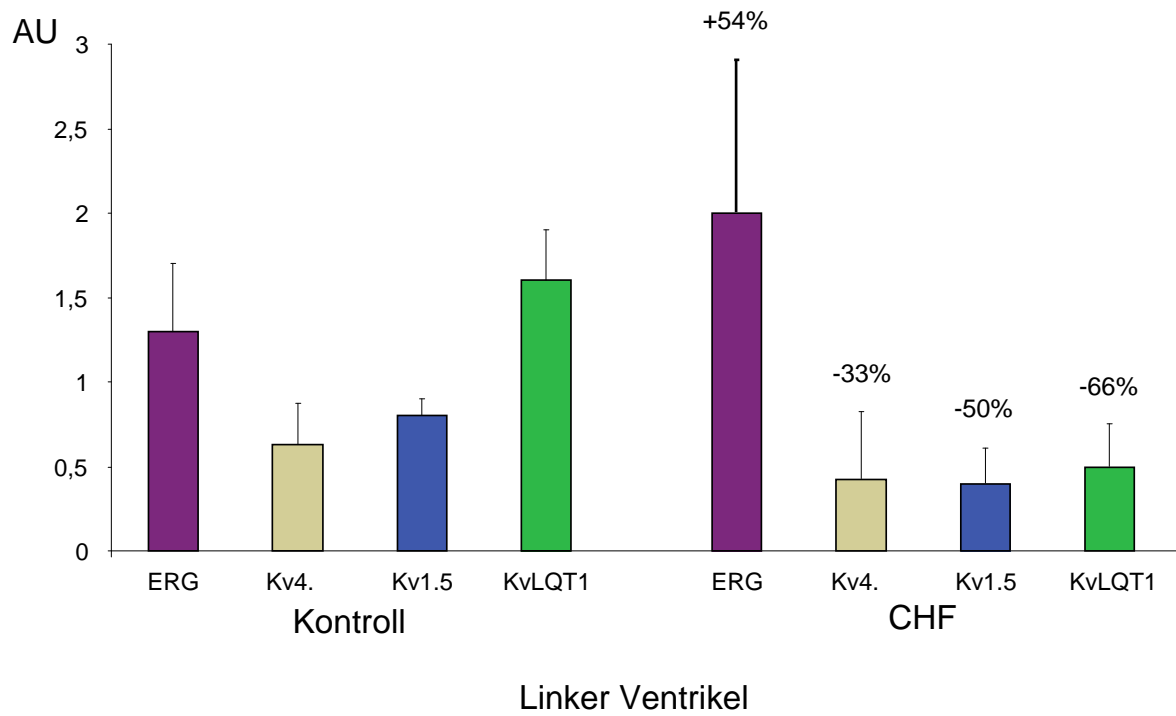


Abbildung 3-20

Die differentielle Regulation aller vier untersuchten Kalium Kanäle im linken Ventrikel ist in dieser Abbildung zusammengefasst. (AU = arbitrary units)

3.5. - Regulation atrialer Kalium-Kanäle bei experimenteller Herzinsuffizienz

3.5.1. - ERG

Experimentelle Herzinsuffizienz schien keinen Einfluss auf die Expression von ERG im Vorhof zu nehmen ($1,2 \pm 0,7$ vs. $1,0 \pm 0,4$, $p=0,498$).

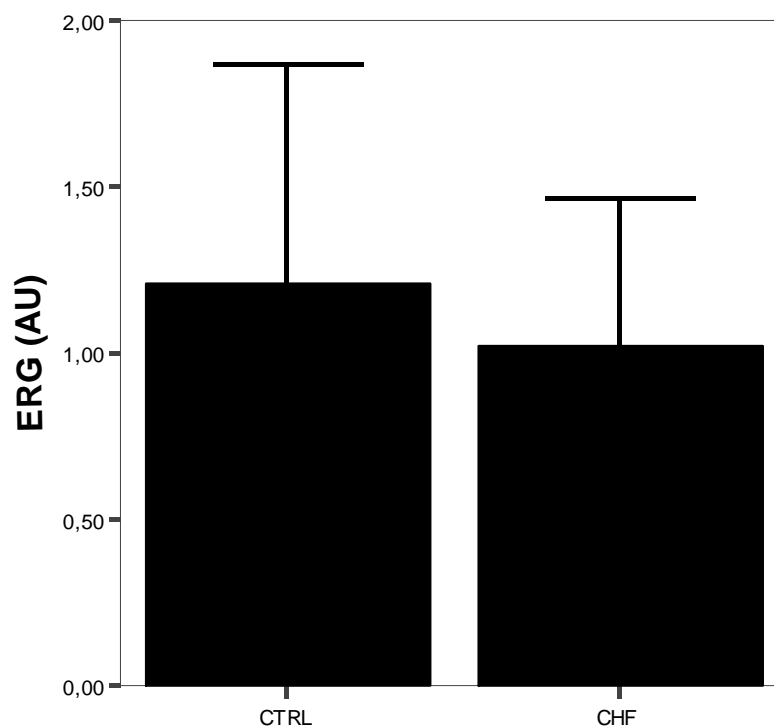


Abbildung 3-21 - Linksatriale Expression von ERG, AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, CHF=Herzinsuffizienz

3.5.2. - Kv4.3

Kv4.3 zeigte im Stadium der manifesten Herzinsuffizienz eine signifikante Downregulation. Gegenüber Kontrollbedingen nahm die mRNA Expression um mehr als 50% ab ($0,2\text{AU}\pm 0,1$ vs. $0,7\text{AU}\pm 0,3$, $p=0,003$)

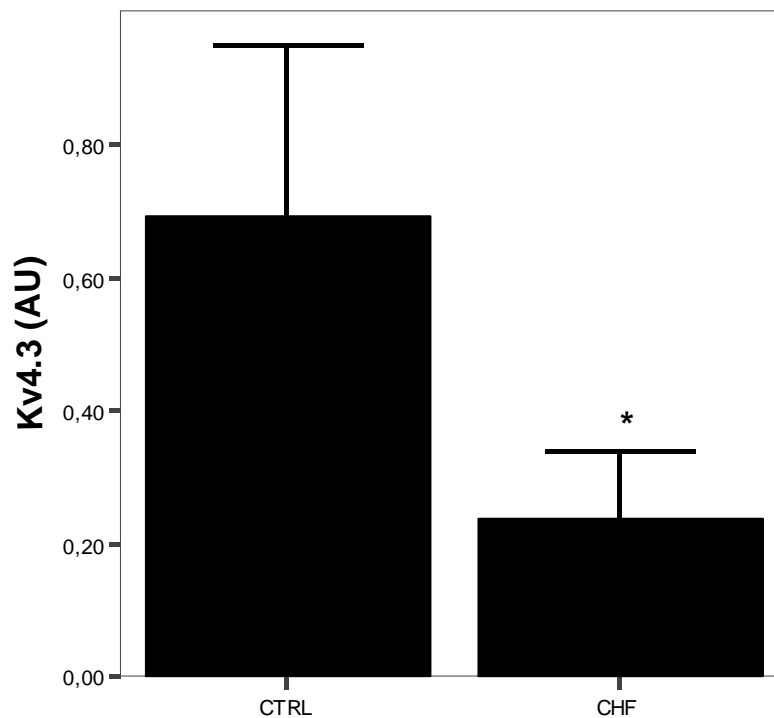


Abbildung 3-22 - Linksatriale Expression von Kv4.3, * $p=0,003$, AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, CHF=Herzinsuffizienz

3.5.3. - Kv1.5

Die atriale Expression von Kv1.5 unterlag keiner signifikanten Regulation bei Herzinsuffizienz ($0,4\text{AU}\pm 0,1$ vs. $0,5\text{AU}\pm 0,2$ $p=0,058$).

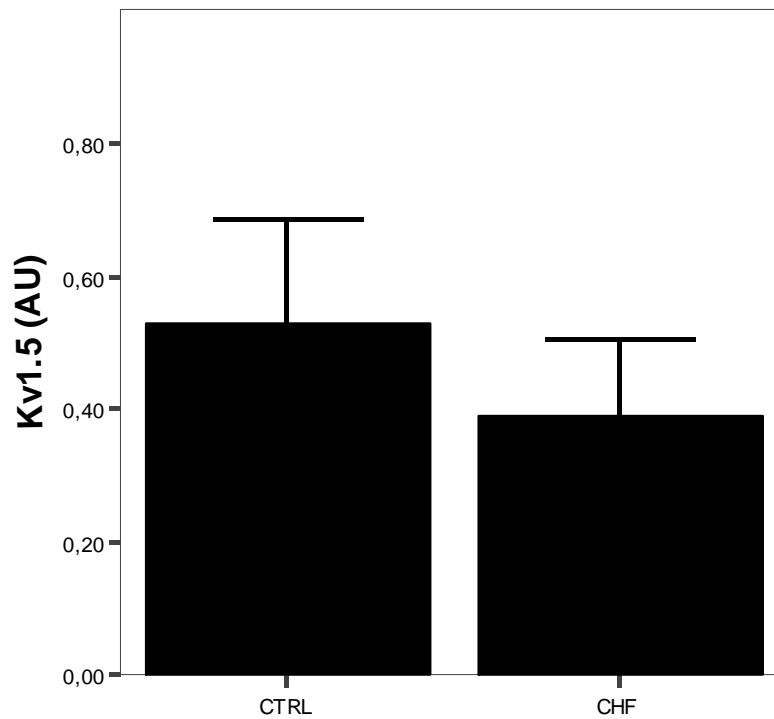


Abbildung 3-23 - Linksatriale Expression von Kv1.5 , AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, CHF=Herzinsuffizienz

3.5.4. - KvLQT1

Die mRNA Expression von KvLQT1 nahm in der experimentellen Herzinsuffizienz auf ca. 33% ab ($0,2\text{AU} \pm 0,04$ vs. $0,7\text{AU} \pm 0,2$, $p < 0,001$).

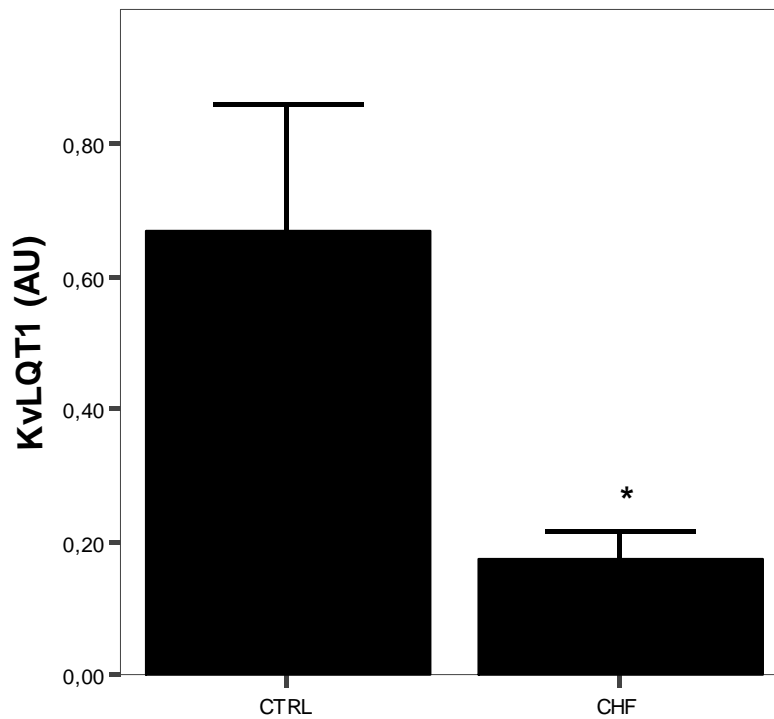


Abbildung 3-24 - Linksatriale Expression von KvLQT1, $*p < 0,001$, AU=arbitrary units, CTRL=Kontrolle, CHF=Herzinsuffizienz

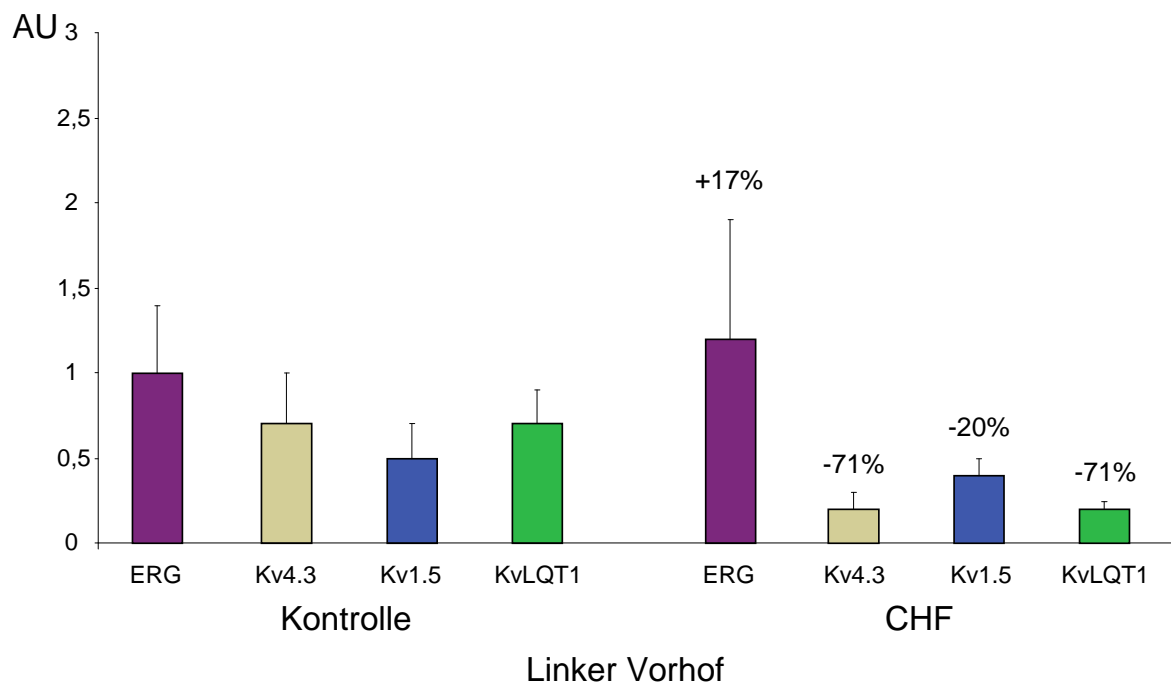


Abbildung 3-25

Die differentielle Regulation aller vier untersuchten Kalium Kanäle im Vorhof ist in dieser Abbildung zusammengefasst. (AU = arbitrary units)

3.6. - Vergleich ventrikulärer und atrialer mRNA Level

3.6.1. - ERG

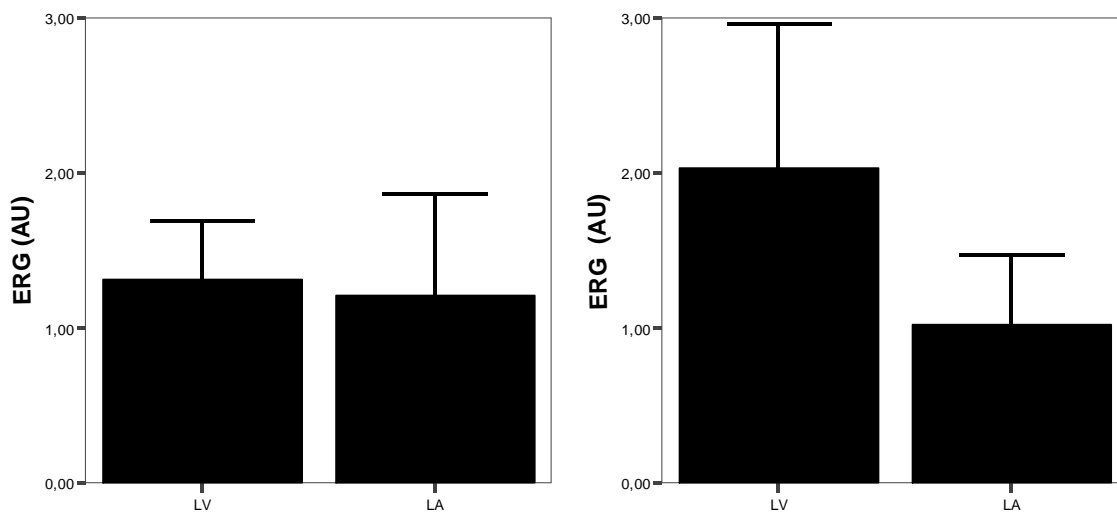


Abbildung 3-26 – ERG mRNA Level zu Control (links) und CHF (rechts) –Bedingungen LV vs LA (AU = arbitrary units)

3.6.2. - Kv4.3

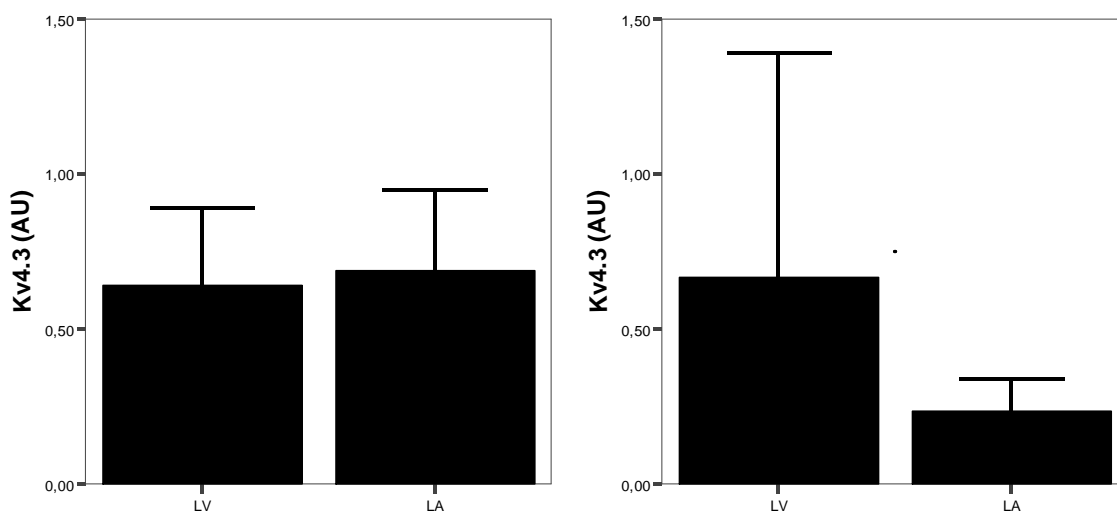


Abbildung 3-27 - Kv4.3 mRNA- Level zu Control (links) und CHF (rechts) –Bedingungen LV vs LA (AU = arbitrary units)

3.6.3. - Kv1.5

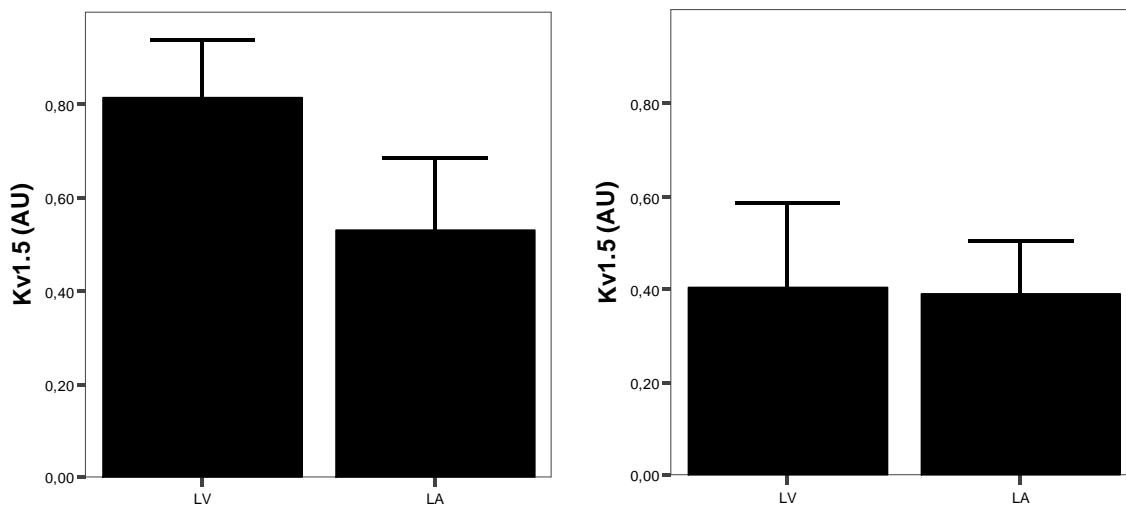


Abbildung 3-28 – Kv1.5 mRNA- Level zu Control (links) und CHF (rechts) –Bedingungen LV vs LA (AU = arbitrary units)

3.6.4. - KvLQT1

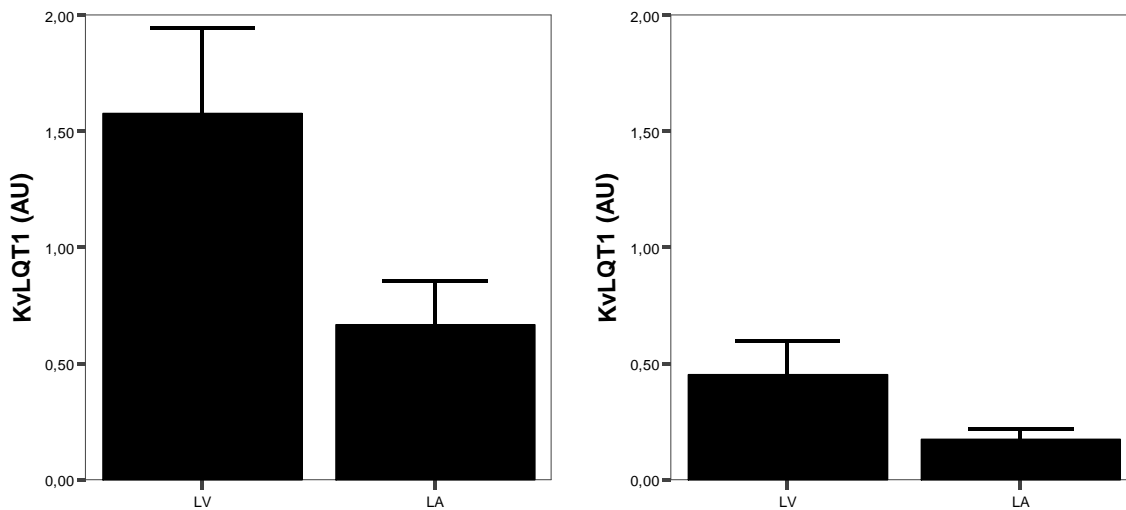


Abbildung 3-29 – KvLQT1 mRNA- Level zu Control (links) und CHF (rechts) –Bedingungen LV vs LA (AU = arbitrary units)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die mRNA Expression für ERG im linken Ventrikel im Vergleich zum linken Vorhof gegensätzlich reguliert ist. So zeigt sich in der Herzinsuffizienz eine tendenzielle Hochregulation von ERG im Ventrikel, während es im linken Vorhof bei einer nahezu gleichbleibenden Expression bleibt. Kv4.3, Kv1.5 sowie KVLQT1 zeigen in beiden Geweben eine mehr oder minder ausgeprägte Verminderung der Expression. Kv4.3 erfährt eine ausgeprägtere Herabregulation im linken Vorhof während in beiden Geweben die prozentuale Abnahme der KVLQT1 Expression im selben Bereich liegt (~70%). Bei Kv1.5 sieht man eine im linken Ventrikel deutlicher ausgeprägte Expressionsverminderung als im Vorhof.

	LV	LA
ERG	+35%	-17%
Kv4.3	-33%	-71%
Kv1.5	-50%	-20%
KvLQT1	-69%	-71%

Prozentuale Änderung der mRNA Expression der einzelnen K⁺ Kanäle bei experimenteller Herzinsuffizienz im linken Ventrikel (LV) und linken Vorhof (LA)

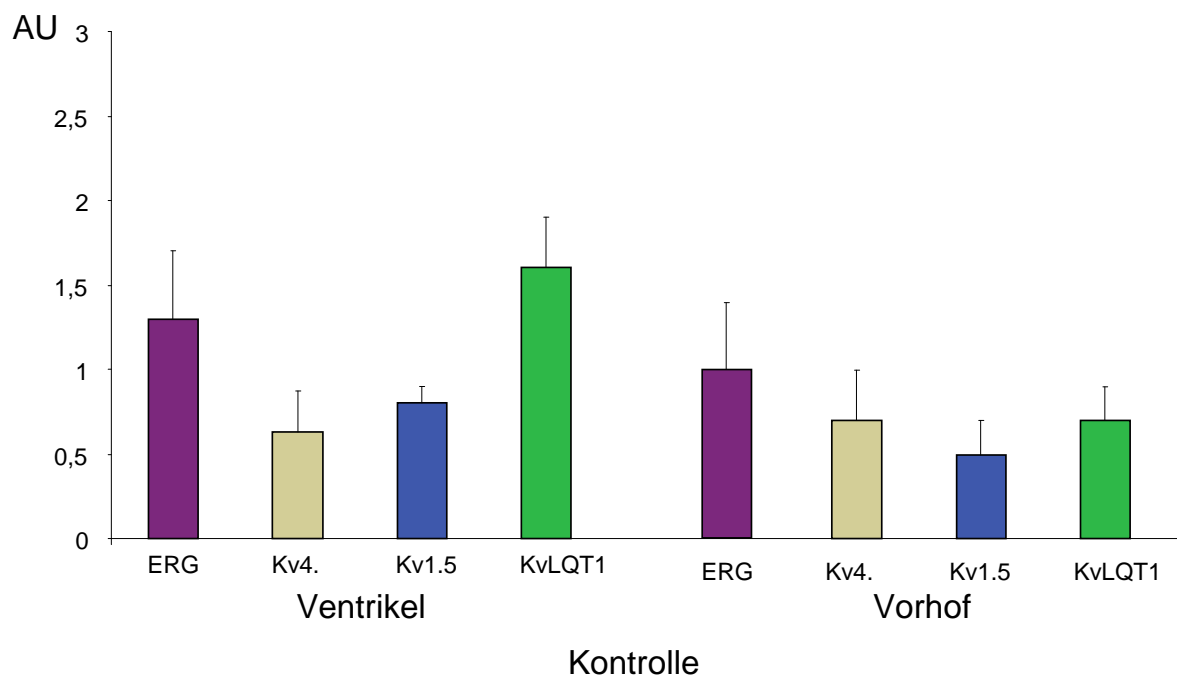


Abbildung 3-30 – Vergleich der linksventrikulären und linksatrialen Kaliumkanal-Expression zu Kontrollbedingungen (AU = arbitrary units)

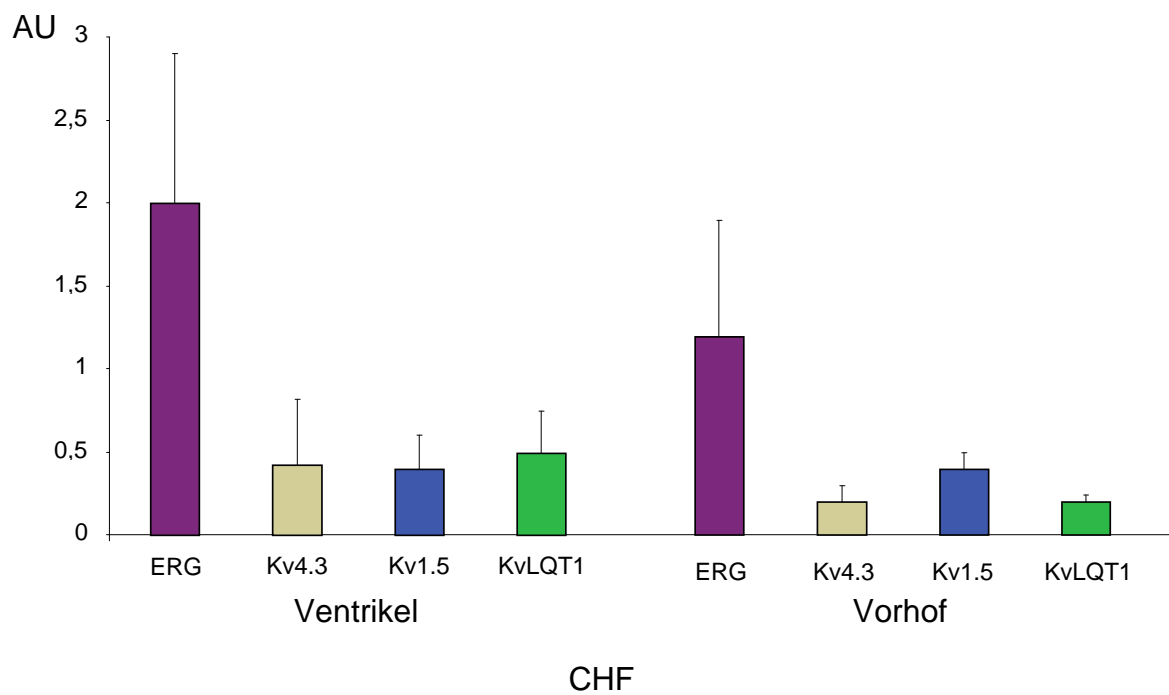


Abbildung 3-31 - Vergleich der linksventrikulären und linksatrialen Kaliumkanal-Expression bei Herzinsuffizienz (AU = arbitrary units, CHF = Herzinsuffizienz)

4. - Diskussion

4.1. - K+-Kanal-Blockade

Die vorliegende Studie demonstriert, dass der vorhofselektive K⁺-Kanal Blocker AVE0118 im Vergleich zu einem selektiven und unselektiven IK_{Kr}-Blocker keinen Einfluss auf die ventrikuläre Repolarisation hatte und keine ventrikulären Arrhythmien verursachte. In einer Dosis, für welche eine Verlängerung der atrialen Aktionspotentialdauer dokumentiert werden konnte, war dies weder zu Kontrollbedingungen noch in der Herzinsuffizienz der Fall. Vorhofselektive K⁺-Kanal Blockade mit AVE0118 war sicher bei experimenteller Herzinsuffizienz.

4.1.1. - Vorhof-selektive Ionenkanalblockade durch AVE0118

Vorhofselektive K⁺-Kanal Blockade durch AVE0118 blockiert die Ionenströme I_{Kur}, I_{KAch} und die transiente Auswärtsströmung I_{to} (106). I_{Kur} kommt gehäuft im menschlichen Vorhofmyozyten, nicht aber im Arbeitsmyokard vor. In anderen Spezies wie dem Meerschweinchen (117), der Maus (118) oder dem Hund (119) trägt I_{Kur} auch zur ventrikulären Repolarisation bei. In anästhesierten Schweinen hatte AVE0118 keinen Effekt auf die ventrikuläre Repolarisation bei gleichzeitiger Verlängerung des atrialen Aktionspotentials (120). Im AV-Block-Hundemodell verlängerte AVE0118 das mittlere Vorhof-Aktionspotential ohne QT_c-Zeit Veränderungen zu verursachen (121).

Im experimentellen Ziegenmodell verlängerte AVE0118 die Aktionspotential-Dauer und verhinderte effektiv die Induktion von Vorhofflimmern, allerdings in „gesunden“ und nicht insuffizienten Herzen (122). Eine Verlängerung des atrialen Aktionspotentials ging in diesen Experimenten nicht mit einer Verlängerung der ventrikulären Repolarisation einher. Dies unterstreicht die Vorhofselektivität von AVE0118.

Die hier vorgestellten Ergebnisse, welche eine Verlängerung der atrialen Aktionspotentialdauer ohne Änderungen der ventrikulären De- und Repolarisation oder Erzeugung ventrikulärer Arrhythmien zeigen, sind konsistent mit den oben erwähnten Arbeiten. Zusätzlich weist die durch AVE0118 verursachte Verlängerung der P-Welle auf eine mögliche Verlangsamung der atrialen

Leitungsgeschwindigkeit hin. Diese Beobachtung ist neu, da der Effekt von AVE0118 bis dato nur im Zusammenhang mit Aktionspotentialdauer und mit dem Augenmerk auf den antiarrhythmischen Effekt in verschiedenen Vorhofflimmer-Modellen getestet wurde, aber nicht im Sinusrhythmus und durch Analyse mittels hochauflösendem digitalem EKG wie in der vorliegenden Studie. Auch wenn der zugrundeliegende Mechanismus der P-Wellen Verlängerung sicherlich weitere Studien rechtfertigt, mag man spekulieren, ob eine Verringerung der atrialen Leitungsgeschwindigkeit zusammen mit einer Verlängerung der atrialen Refraktärzeit zum antiarrhythmischen Effekt von AVE0118 beitragen, so wie es schon für andere vorhofselektive Substanzen wie z.B. Vernakalant gezeigt wurde (123).

Zusätzlich zeigt unsere Studie, dass AVE0118 keine negativen Effekte auf die kardialen Leitungs-Eigenschaften hatte. Insbesondere zeigte sich kein erkennbarer Effekt auf die Herzfrequenz, ventrikuläre Depolarisation (QRS-Dauer) und Repolarisation (QT-, QTc-Intervall). Desweiteren wurden keine ventrikulären Arrhythmien beobachtet. Interessanterweise führte AVE0118 zu keiner weiteren P-Wellen Verlängerung in der Herzinsuffizienz, welche ihrerseits bereits durch eine P-Wellen Verlängerung charakterisiert war. Diese Beobachtung mag darauf hindeuten, dass AVE0118 nicht zu einer extensiven Prolongation der atrialen Leitfähigkeit in strukturell verändertem Vorhofmyokard führt oder, dass ein solcher Effekt durch die bereits vorhandene P-Wellen Verlängerung verdeckt ist. Alternativ mag man postulieren, dass die Effektivität von AVE0118 in der Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Vorhöfen vermindert sein könnte. In der Tat haben experimentelle Studien eine differentielle linksatriale K^+ -Kanal Expression bei Herzinsuffizienz gezeigt (31; 124), welche die molekulare Basis einer abgeschwächten Wirksamkeit atrialer K^+ -Kanal Blockade bei Herzinsuffizienz darstellen könnte.

Die unterschiedliche Wirksamkeit von Antiarrhythmika in unterschiedlichen Szenarien konnte beispielsweise für Dofetilide gezeigt werden. Hier zeigten sich deutliche Wirksamkeitsunterschiede in zwei verschiedenen Vorhofflimmer-

Modellen (atriale Stimulation vs. rechtsventrikuläre Stimulation) mit reduzierter Effektivität für die Termination von Vorhofflimmern im atrialen Pacing Modell (125). Da AVE0118 in hohen Dosierungen sogar IKr blocken kann (106), kann nicht ausgeschlossen werden, dass höhere Dosierungen als 1mg/kg einen Effekt auf die ventrikuläre Repolarisation ausüben könnten. Nichtsdestotrotz sahen wir bei der von uns benutzten Dosis keine Effekte, die für eine signifikante IKr Blockade sprechen würden.

Im Kaninchen existiert die langsame Variante von Ito (Ito,s) (126). Es ist unbekannt ob AVE0118 diese Ionenströmung signifikant blockiert. Unsere Daten, welche keinen Einfluss von AVE0118 auf die ventrikuläre Repolarisation zeigen, sowie die sichere Applizierbarkeit bei Herzinsuffizienz unterstreichen diese Annahme.

4.1.2. - Selektive und nicht-selektive IKr-Blockade

In der vorliegenden Studie wurde Dofetilide als repräsentativer IKr Blocker benutzt und diente als Positivkontrolle. Die Anwendung von Dofetilide als Antiarrhythmikum bei Herzinsuffizienzpatienten ist von besonderem Interesse, da es keinen Einfluss die Hämodynamik oder die atrioventrikuläre Leitungseigenschaften ausübt (127). Dofetilide ist effektiv zur Aufrechterhaltung von und zur Konversion in Sinusrhythmus und verminderte die Hospitalisationsraten bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz (9). Allerdings ist es aber auch mit dem Auftreten von Torsade de pointes Tachykardien assoziiert. Experimentelle Daten aus dem Kaninchen und dem Hunde Modell bestätigen diesen Umstand. (128; 129). Unsere Ergebnisse stimmen mit diesen früheren Studien überein und demonstrieren zusätzlich, dass diese Effekte bei experimenteller Herzinsuffizienz weit ausgeprägter sind, so dass eine Dosisreduktion zur Vermeidung lebensbedrohlicher Arrhythmien notwendig war.

Terfenadine ist ein nicht-selektiver Kalium-Kanal Blocker, welcher hauptsächlich IKr aber auch Ito und IKur blockiert (101; 107; 108). Wie andere Klasse III Substanzen verlängert Terfenadine das monophasische kardiale Aktionspotential

durch IKr Blockade und kann zu Torsade de pointes Tachykardien führen (130). Experimentelle Daten vom anästhesierten Kaninchen zeigen eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalles durch Terfenadine (128). In einem anderen Kaninchen Modell erzeugte Terfenadine keine Torsade de pointes Tachykardien, führte aber zum Herzstillstand (110). In der vorliegenden Studie verlängerte Terfenadine ebenfalls das QTc-Intervall in gesunden Tieren. Desweiteren und analog zu Dofetilide waren die proarrhythmischen Effekte von Terfenadine in der Herzinsuffizienz ausgeprägter und eine Dosisanpassung war erforderlich, um lebensbedrohliche Arrhythmien zu vermeiden. Eine mögliche Ursache der proarrhythmogenen Effekte von Dofetilide und Terfenadine könnte in der bei Herzinsuffizienz sogar tendenziell vermehrten Expression des primär blockierten ERG liegen, welcher für die Aufrechterhaltung der Repolarisationsreserve bei Herzinsuffizienz eine Rolle spielen könnte.

4.1.3. - Potentielle Relevanz für klinische Herzinsuffizienz

Eine Exazerbation der Herzinsuffizienz kann durch verschiedene Faktoren unabhängig von der linksventrikulären Dysfunktion ausgelöst werden (131). Herzinsuffizienz ist einer der Hauptrisikofaktoren für Vorhofflimmern. Die Mehrzahl der Herzinsuffizienzpatienten ist älter als 65 Jahre und Neuauftreten von Vorhofflimmern führt oft zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes (10; 132). Durch den fehlenden atrialen Beitrag zur enddiastolischen Ventrikelfüllung leiden Herzinsuffizienzpatienten mit dem Auftreten von Vorhofflimmern u.a. an einer reduzierten Belastbarkeit. Dies wäre ein Hauptargument für Rhythmus-Kontrolle bei Herzinsuffizienz-Patienten.

Dofetilide ist effektiv für die medikamentöse Kardioversion und die Aufrechterhaltung von Sinus Rhythmus im Vergleich zu Plazebo. Dennoch zeigte sich eine höhere Rate von Torsade de pointes Tachykardien (9). Amiodaron ist das einzige Antiarrhythmikum, welches keinen Anstieg der Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten gezeigt hat, dessen Gebrauch aber durch die nicht unerheblichen Nebenwirkungen limitiert ist (26).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anwendbarkeit der heutzutage verfügbaren Antiarrhythmika zur Vorhofflimmern-Therapie bei Herzinsuffizienz äusserst limitiert ist und die Entwicklung vorhofselektiver Ionen-Kanal-Blocker wie AVE0118 und die Testung ihres Sicherheitsprofils sehr sinnvoll erscheint.

Frühere Studien konnten zeigen, dass atriale Ionenströme wie Ito und IKAch bei Herzinsuffizienz vermindert sind (31; 133). Dieser Umstand impliziert eine potentiell verminderte Effektivität für Antiarrhythmika, welche diese Ionenkanäle blockieren. In unserer Studie können wir nicht ausschliessen, dass AVE0118, obwohl sicher anwendbar, bei Herzinsuffizienz weniger effektiv sein könnte. Weitere Untersuchungen sind nötig, um zu analysieren, ob vorhofselektive Ionenkanal-Blocker ihre Effektivität zur Terminierung von Vorhofflimmern unter den besonderen elektrophysiologischen Konditionen der Herzinsuffizienz behalten.

4.2. - K⁺-Kanal Expression bei progressiver Herzinsuffizienz

4.2.1. - Ventrikuläre K⁺-Kanal Expression bei Herzinsuffizienz

Plötzlicher Herztod durch ventrikuläre Arrhythmien ist eine der Haupttodesursachen bei Herzinsuffizienzpatienten (79). Die elektrische Instabilität des Herzens beruht unter anderem auf Veränderungen der myozytären elektrophysiologischen Eigenschaften (134), die sich besonders in Störungen der Repolarisation äußern. Eine konstante Beobachtung hierbei ist die Verlängerung der Aktionspotentialdauer; unter anderem durch funktionelle K⁺-Kanal Downregulation.

Die hier vorgestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein Fortschreiten der experimentellen Herzinsuffizienz mit einer transkriptionellen Downregulation der α -Untereinheiten der ultraschnellen (Kv1.5 kodierend für I_{Kur}) und der langsamen (KvLQT1 kodierend für I_{Ks}) Komponente der delayed rectifier Strömung I_K einhergeht. Dies scheint einer der Mechanismen für die beobachtete Verminderung von repolarisierenden K⁺-Strömen und der damit verbundenen Verlängerung des Aktionspotentials in der Herzinsuffizienz zu sein. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass trotz erhaltener ventrikulärer Repolarisationszeit (keine Verlängerung der QTc Zeit) bei Herzinsuffizienz die Vulnerabilität für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen durch Blockade der repolarisierenden K⁺-Ströme im Sinne einer Verringerung der sogenannten „Repolarisationsreserve“ zunimmt.

Es existieren relativ wenige Daten über das Verhalten des delayed rectifier Stroms I_K mit seinen Bestandteilen I_{Kr} , I_{Ks} und I_{Kur} (kodiert durch ERG, KvLQT1 und Kv1.5) im insuffizienten Herzen (siehe Tabelle 4-1).

Die Beobachtung einer Expressionsverminderung der Alpha Untereinheit KvLQT1, kodierend für I_{Ks} , wie wir sie in unserer Studie sehen, ist konsistent zu Daten aus anderen Studien der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz am Kaninchen (135). Ebenso zeigen Versuche aus dem herzinsuffizienten Hund-Modell eine signifikante Verminderung der I_{Ks} Strömung (136). Auf mRNA Ebene wurde eine

Verminderung von KvLQT1 mRNA auch beim versagenden menschlichen Myokard nachgewiesen (137).

Die in dieser Arbeit vorliegenden Daten über die Regulation von ERG, kodierend für IKr, weisen auf eine unveränderte Expression von ERG während der fortschreitenden Herzinsuffizienz hin. Diese Beobachtung ist konsistent zu Versuchen am tachykardie-induzierten Herzinsuffizienzmodell am Kaninchen, in welchen eine Reduktion von I_K nicht mit einer signifikanten Änderung der mRNA Level von ERG in Verbindung gebracht werden konnte (138). Bei der menschlichen Herzinsuffizienz konnte ebenfalls keine transkriptionelle Regulation von ERG nachgewiesen werden (139). Im Gegensatz dazu zeigt eine Studie bei tachykardie-induzierter Herzinsuffizienz am Kaninchen eine Verringerung der durch ERG kodierten K⁺-Strömung IKr. Die hier vorgestellten Daten, im Konspekt mit den oben genannten Studien, weisen daraufhin, dass diese Verringerung von IKr nicht durch eine verminderte mRNA Expression der entsprechenden Alpha-Untereinheit bedingt zu sein scheint und dementsprechend noch näher zu beleuchtende Mechanismen eine Rolle spielen müssen.

Über das Verhalten von I_{Kur} , der ultraschnellen Komponente der delayed rectifier Strömung I_K , bei Herzinsuffizienz gibt es bislang keine Daten in der Literatur. Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Verminderung von Kv1.5 lässt eine potentielle Beteiligung an der Aktionspotentialverlängerung vermuten. Im menschlichen Ventrikel spielt Kv1.5 allerdings eine untergeordnete Rolle und wurde bei molekularen Analysen bei Herzinsuffizienz nur in sehr kleiner Menge detektiert (139).

Eine wichtige und konstante Beobachtung sowohl bei experimenteller, als auch bei klinischer Herzinsuffizienz ist eine funktionelle Downregulation von I_{to} , der transienten Auswärtsströmung. I_{to} zeigte sich in verschiedenen Herzinsuffizienz-Tiermodellen (Hund (35; 136), Kaninchen (91; 135)) funktionell downreguliert. Beim Menschen zeigte sich ebenfalls eine Downregulation (76; 140). Diese Verminderung von I_{to} korrelierte gut mit einer Expressionsverminderung von Kv4.3 mRNA (139). Auch in der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz beim Hund zeigte sich eine transmurale Expressionsverminderung von Kv4.3 mRNA und

Protein (141). In der vorliegenden Arbeit konnte kein eindeutiges Expressionsverhalten von Kv4.3 gezeigt werden, was gut mit vorhergehenden Daten aus anderen Studien am Kaninchen übereinstimmt (siehe Tabelle 4.2). Interessant ist auch, dass bei Vorhofflimmern es ebenfalls zu einer Verminderung von I_{to} kommt (67-69).

Über den Zeitverlauf der molekularen Mechanismen der Kaliumkanalregulation existieren bis dato keine Daten in der Literatur. Der zeitliche Verlauf der Expressionsverminderung in dieser Studie weist eine gewisse Dynamik auf, die besonders bei der mRNA Expression von KvLQT1 auffällt. Die molekularen Veränderungen konnten somit als dynamischer Prozess fortschreitender Reduktion der Expression von Kalium Kanälen charakterisiert werden.

Referenzen	$I_K (I_{Ks} + I_{Kr})$	ERG α -Untereinheit		KvLQT1 α -Untereinheit	
		mRNA	Protein	mRNA	Protein
Rose 2005 (138) Kaninchen	$\downarrow (I_{Kr})$	\leftrightarrow	n.d.	\leftrightarrow	\leftrightarrow
Tsuji 2000 (135) Kaninchen	$\downarrow (I_{Ks} + I_{Kr})$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kääb 1998 (139) Mensch	n.d.	\leftrightarrow	n.d.	n.d.	n.d.
Choy 1996 (137) Mensch	n.d.	n.d.	n.d.	\downarrow	n.d.
Akar 2005 (141) Hund	n.d.	\leftrightarrow	\uparrow	\leftrightarrow	\leftrightarrow
Li 2002 (136) Hund	$\downarrow (I_{Ks}) \leftrightarrow (I_{Kr})$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jetzige Arbeit Kaninchen	n.d.	\leftrightarrow	n.d.	\downarrow	n.d.

Tabelle 4-1 – Linksventrikuläre Expression und Aktivität des delayed rectifier current I_K in Herzinsuffizienz(-modellen) verglichen mit gesunden Herzen (n.d. = nicht determiniert).

Referenzen	I_{to}	Kv4.3 α -Untereinheit	
		mRNA	Protein
Rose 2005 (138) Kaninchen	↓	↔	↔
Tsuji 2000 (135) Kaninchen	↓	n.d.	n.d.
Kääb 1998 (139) Mensch	↓	↓ (-30%)	n.d.
Akar 2005 (141) Hund	n.d.	↓	↓
Rozanski 1997 (91) Kaninchen	↓ (-65% reversibel)	n.d.	n.d.
Beuckelmann 1993 (76) Mensch	↓	n.d.	n.d.
Wettwer 1994 (140) Mensch	↓ (Subendokard)	n.d.	n.d.
Kääb 1996 (35) Hund	↓	n.d.	n.d.
Li 2002 (136) Hund	↓ (-40%)	n.d.	n.d.
Jetzige Arbeit Kaninchen	n.d.	↔	n.d.

Tabelle 4-2 – Linksventrikuläre Expression und Aktivität des transienten outward Stromes I_{to} in Herzinsuffizienz(-modellen) verglichen mit gesunden Herzen (n.d. = nicht determiniert)

4.2.2. - Atriale K⁺ Kanal-Expression bei Herzinsuffizienz

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die durch ventrikuläre Stimulation hervorgerufene atriale Dilatation und Hypertrophie von einer Downregulation von Kv4.3 und KvLQT1 begleitet ist.

In einer Studie von Li et al. (31), die den Effekt experimenteller Herzinsuffizienz auf die atriale Elektrophysiologie am Hund untersuchte, zeigte sich eine Reduktion von I_{to} (- 50%) und I_{Ks} (- 30%) während I_{Kr} und I_{Kur} unbeeinflusst blieben. Eine andere Arbeit von Cha et al. (32) zeigt eine 65%ige Abnahme von I_{to} und eine Abnahme von I_{Ks} um 40% bei experimenteller Herzinsuffizienz am Hund. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Daten dieser Studie, welche auf molekularer Ebene selbiges Muster zeigt.

Es kann also postuliert werden, dass die in den oben genannten Arbeiten beobachtete funktionelle Verminderung der entsprechenden Kanäle auf einer Verminderung der Genexpression beruhen könnte.

Der hier deutlich werdende Zusammenhang zwischen ventrikulärer und atrialer Elektrophysiologie könnte ebenfalls beim gehäuften Auftreten von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern eine Rolle spielen.

Ein potentieller Pathomechanismus für das gehäufte Auftreten von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz ist die Dehnung der atrialen Wand durch erhöhten Druck und Volumen (142). Hierbei werden dehnungssensible Ionen-Kanäle aktiviert was zu vermehrter Kalziumbindung an zelluläre Myofilamente führt, welches wiederum Kalziumströme über den Ca^{2+}/Na^{+} Austauscher generiert, die ihrerseits verzögerte Nachdepolarisationen und getriggerte Aktivität begünstigen (143).

Atriale Dilatation bei Herzinsuffizienz trägt zur Formierung einer „critical atrial mass“ bei, welche das Substrat für Vorhofflimmern darstellt, da sie die Fähigkeit besitzt die benötigte Anzahl an Re-Entry Wavelets zu beherbergen, um die Arrhythmie aufrechtzuerhalten (10).

Desweiteren zeigten oben erwähnte Studien auch eine selektive Abnahme der L-Type Kalzium Strömung I_{Ca} und eine Zunahme des Natrium-Kalzium Austauschers

(204; 205). Bemerkenswert ist, dass bei experimenteller *atrialer* Stimulation die Strömung über den Natrium-Kalzium Austauscher unbeeinflusst bleibt (144).

Die atriale effektive Refraktärzeit zeigte sich bei durch experimentelle Herzinsuffizienz begründetem Vorhofflimmern verlängert oder unverändert (145; 146), aber es konnten Regionen verminderter Leitfähigkeit mit deutlicher Fibrose zwischen und innerhalb der Vorhofmyozytenbündel gefunden werden (146). Diese Fibrose geht wahrscheinlich auf eine erhöhte Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen zurück (147; 148). Nach Beendigung der rechtsventrikulären Stimulation kommt es zu einer Rückbildung der kardialen Veränderung. Die atriale Fibrose bleibt jedoch nach Rückbildung der atrialen Dilatation und des ionischen Remodelings bestehen und stellt weiterhin das Substrat für das Auftreten neuer Vorhofflimmerepisoden dar (32; 149). In durch ventrikuläre Stimulation, dilatierten Vorhöfen konnte leichter Vorhofflimmern durch elektrische Stimuli induziert und aufrechterhalten werden als in gesunden Vorhöfen (31).

Der Einfluss experimenteller Herzinsuffizienz auf die Elektrophysiologie der Vorhöfe mit oben genannten Veränderung geht nicht mit einer Verkürzung der atrialen Aktionspotentialdauer einher, sondern interessanterweise mit einer Aktionspotentialverlängerung bei hohen Frequenzen (31). Dies steht im Gegensatz zu der Beobachtung, dass es bei Vorhofflimmern zu einer Verkürzung des atrialen Aktionspotentials, und somit zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für multiple-circuit Re-Entry, kommt (72; 150).

Dies führte zu der Hypothese, dass beim Entstehen von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz andere Mechanismen eine Rolle spielen als beim durch atriale Tachykardie (beispielsweise durch ektopische Foci in den Pulmonalvenen) induzierten Vorhofflimmern.

Bei herzinsuffizienz-bedingtem Vorhofflimmern wird der strukturellen Veränderung durch interstitielle Fibrose und den dadurch verursachten Leitungsabnormalitäten eine zentrale Rolle als Re-Entry Substrat zugeschrieben (146; 150).

5. - Limitationen der Studie

Eine wichtige Limitation dieser Studie ist der Umstand, dass die mRNA Expression nicht immer mit Funktion und Protein-Expression korreliert. Die Grösse des K⁺-Stromes ist nicht nur durch transkriptionelle Regulation, sondern auch durch die Funktion verschiedener Untereinheiten, deren Transport, Phosphorylierung bzw. Dephosphorylierung, posttranslationalen Modifikation, Zusammenbau und Verankerung in subzellulären Domänen kontrolliert. Es bleibt unklar ob die beobachtete mRNA Expression zum Beispiel durch Änderungen in der mRNA-Degradation oder der transkriptionellen Rate determiniert sind. Der Proteinnachweis mittels Western Blot ist bei Kaninchen durch das Fehlen kommerziell verfügbarer Antikörper deutlich komplizierter als in anderen Spezies wie etwa der Ratte oder der Maus.

Eine weitere Limitation liegt in dem hier verwendeten Modell der tachykardieinduzierten Herzinsuffizienz, da dieses am ehesten der tachykardieinduzierten Kardiomyopathie, wie sie bei tachykard-übergeleitetem Vorhofflimmern vorkommen kann, entspricht und es nicht ausgeschlossen ist, dass andere gegenregulatorische Mechanismen greifen (beispielsweise eine Upregulation von ERG) als bei Herzinsuffizienz anderer Ätiologie (wie z.B. ischämischer Genese oder durch Volumen- bzw. Druckbelastung).

6. - Zusammenfassung

1. Bei experimenteller Herzinsuffizienz mittels tachykarder Stimulation kommt es zusammen mit der Funktionseinschränkung zur biatrialen und biventrikulären Dilatation und Hypertrophie.
2. Gleichzeitig zeigt sich im Oberflächen-EKG eine Zunahme der P-Wellenbreite und der PQ-Zeit bei unveränderter QT-Dauer.
3. Der vorhofselektive K⁺-Kanal Blocker AVE0118 beeinflusst nicht die ventrikuläre Repolarisation und erzeugt keine ventrikulären Arrhythmien sowohl in gesunden Tieren als auch in der Herzinsuffizienz.
4. Selektive K⁺-Kanal-Blockade mit AVE0118 war bei experimenteller Herzinsuffizienz sicher, wohingegen Dofetilide und Terfenadine erhebliche proarrhythmogene Nebenwirkungen hatten.
5. Die Expression kardialer K⁺-Kanäle, nämlich Kv1.5 und KvLQT1, unterliegt in der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz einer differentiellen Regulation in Vorhof und Kammer. Im linken Ventrikel werden Kv1.5 und KvLQT1 herabreguliert, wohingegen ERG und Kv4.3 nicht herabreguliert werden und tendenziell ansteigen.
6. Diese Regulation beginnt schon im frühen Verlauf der Herzinsuffizienz.
7. Im linken Vorhof zeigte sich eine Herabregulation von Kv4.3 und KvLQT1, wohingegen ERG und KV1.5 allenfalls marginal herabreguliert waren.

7. - Literaturverzeichnis

1. **Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK and Levy D.** Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 33: 1948-1955, 1999.
2. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB and Levy D.** The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22: 6A-13A, 1993.
3. **McMurray JJ and Stewart S.** Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83: 596-602, 2000.
4. **Haldeman GA, Croft JB, Giles WH and Rashidee A.** Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 137: 352-360, 1999.
5. **McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR and Davie AP.** Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 19 Suppl P: 9-16, 1998.
6. **Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V and Sutton GC.** Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20: 421-428, 1999.
7. **Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W and Levy D.** Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88: 107-115, 1993.
8. **Kannel WB and Belanger AJ.** Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 121: 951-957, 1991.
9. **Torp-Pedersen CT, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen JE and Videbaek J.** [Dofetilide to patients with heart failure and left ventricular dysfunction]. *Ugeskr Laeger* 162: 5948-5953, 2000.
10. **Savelieva I and Camm JA.** Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 5 Suppl 1: S5-19, 2004.
11. **Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ and Wolf PA.** Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271: 840-844, 1994.
12. **Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J and Mason J.** The EuroHeart Failure survey

programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24: 442-463, 2003.

13. **Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, Johnstone DE and Yusuf S.** Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 22: 14A-19A, 1993.
14. **Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L and Cohn JN.** The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 87: V1102-V1110, 1993.
15. **Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R and Singh SN.** Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 98: 2574-2579, 1998.
16. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 116: 1-5, 1992.
17. **Vigna C, Russo A, De R, V, Perna G, Vilella A, Testa M, Sollazzo V, Fanelli R and Loperfido F.** Frequency of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography in idiopathic and in ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 70: 1500-1501, 1992.
18. **Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB and Benjamin EJ.** Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 107: 2920-2925, 2003.
19. **Middlekauff HR, Stevenson WG and Stevenson LW.** Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 84: 40-48, 1991.
20. **Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M and Dreifus LS.** The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 106: 284-291, 1983.
21. **Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E and Yusuf S.** Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82: 1724-1729, 1990.
22. **Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP and Scheinman MM.** Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 29: 709-715, 1997.

23. **Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE and Corley SD.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1825-1833, 2002.
24. **Roy D.** Rationale for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Card Electrophysiol Rev* 7: 208-210, 2003.
25. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 144: 597-607, 2002.
26. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 350: 1417-1424, 1997.
27. **Whipple G.H., Sheffield L.T., Woodman EG, Theophilis C. and Friedman S.** Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart. *Proc N Engl Cardiovasc Soc* 20: 39-40, 1962.
28. **Peters KG and Kienzle MG.** Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med* 85: 242-244, 1988.
29. **Howard RJ, Stopps TP, Moe GW, Gotlieb A and Armstrong PW.** Recovery from heart failure: structural and functional analysis in a canine model. *Can J Physiol Pharmacol* 66: 1505-1512, 1988.
30. **Moe GW, Stopps TP, Howard RJ and Armstrong PW.** Early recovery from heart failure: insights into the pathogenesis of experimental chronic pacing-induced heart failure. *J Lab Clin Med* 112: 426-432, 1988.
31. **Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A and Nattel S.** Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 101: 2631-2638, 2000.
32. **Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Shi YF, Tardif JC, Leung TK and Nattel S.** Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure. *Circulation* 109: 412-418, 2004.
33. **Roden DM, Balsler JR, George AL, Jr. and Anderson ME.** Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol* 64: 431-475, 2002.
34. **Antzelevitch C.** Electrical heterogeneity, cardiac arrhythmias, and the sodium channel. *Circ Res* 87: 964-965, 2000.
35. **Kaas S, Nuss HB, Chiamvimonvat N, O'Rourke B, Pak PH, Kass DA, Marban E and Tomaselli GF.** Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 78: 262-273, 1996.

36. **Yang T, Kupersmidt S and Roden DM.** Anti-minK antisense decreases the amplitude of the rapidly activating cardiac delayed rectifier K⁺ current. *Circ Res* 77: 1246-1253, 1995.
37. **Hondeghem LM and Snyders DJ.** Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 81: 686-690, 1990.
38. **Jurkiewicz NK and Sanguinetti MC.** Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. *Circ Res* 72: 75-83, 1993.
39. **Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT and Goldstein SA.** MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 97: 175-187, 1999.
40. **Pereon Y, Demolombe S, Baro I, Drouin E, Charpentier F and Escande D.** Differential expression of KvLQT1 isoforms across the human ventricular wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1908-H1915, 2000.
41. **Liu DW and Antzelevitch C.** Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res* 76: 351-365, 1995.
42. **Sanguinetti MC and Jurkiewicz NK.** Delayed rectifier outward K⁺ current is composed of two currents in guinea pig atrial cells. *Am J Physiol* 260: H393-H399, 1991.
43. **Tohse N.** Calcium-sensitive delayed rectifier potassium current in guinea pig ventricular cells. *Am J Physiol* 258: H1200-H1207, 1990.
44. **Shimizu W and Antzelevitch C.** Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 98: 2314-2322, 1998.
45. **Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P and Bloise R.** Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103: 89-95, 2001.
46. **Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B and Sigworth FJ.** Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch* 391: 85-100, 1981.
47. **Wang Z, Fermi B and Nattel S.** Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res* 73: 1061-1076, 1993.

48. **Fedida D, Wible B, Wang Z, Fermini B, Faust F, Nattel S and Brown AM.** Identity of a novel delayed rectifier current from human heart with a cloned K⁺ channel current. *Circ Res* 73: 210-216, 1993.
49. **Mays DJ, Foose JM, Philipson LH and Tamkun MM.** Localization of the Kv1.5 K⁺ channel protein in explanted cardiac tissue. *J Clin Invest* 96: 282-292, 1995.
50. **Feng J, Wible B, Li GR, Wang Z and Nattel S.** Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kv1.5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in cultured adult human atrial myocytes. *Circ Res* 80: 572-579, 1997.
51. **Yue L, Wang Z, Rindt H and Nattel S.** Molecular evidence for a role of Shaw (Kv3) potassium channel subunits in potassium currents of dog atrium. *J Physiol* 527 Pt 3: 467-478, 2000.
52. **Feng J, Xu D, Wang Z and Nattel S.** Ultrarapid delayed rectifier current inactivation in human atrial myocytes: properties and consequences. *Am J Physiol* 275: H1717-H1725, 1998.
53. **Fermini B, Wang Z, Duan D and Nattel S.** Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium. *Am J Physiol* 263: H1747-H1754, 1992.
54. **Li GR, Feng J, Wang Z, Fermini B and Nattel S.** Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in human atrial myocytes. *Circ Res* 78: 903-915, 1996.
55. **Nattel S, Yue L and Wang Z.** Cardiac ultrarapid delayed rectifiers: a novel potassium current family of functional similarity and molecular diversity. *Cell Physiol Biochem* 9: 217-226, 1999.
56. **Guo W, Kamiya K, Kada K, Kodama I and Toyama J.** Regulation of cardiac Kv1.5 K⁺ channel expression by cardiac fibroblasts and mechanical load in cultured newborn rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 30: 157-166, 1998.
57. **Wang Z, Fermini B and Nattel S.** Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 272: 184-196, 1995.
58. **Schaffer P, Pelzmann B, Bernhart E, Lang P, Lokebo JE, Machler H, Rigler B and Koidl B.** Estimation of outward currents in isolated human atrial myocytes using inactivation time course analysis. *Pflugers Arch* 436: 457-468, 1998.
59. **Yue L, Feng J, Li GR and Nattel S.** Characterization of an ultrarapid delayed rectifier potassium channel involved in canine atrial repolarization. *J Physiol* 496 (Pt 3): 647-662, 1996.
60. **Fiset C, Clark RB, Larsen TS and Giles WR.** A rapidly activating sustained K⁺ current modulates repolarization and excitation-contraction coupling in adult mouse ventricle. *J Physiol* 504 (Pt 3): 557-563, 1997.

61. **Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB and Giles WR.** Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization. *Circ Res* 82: 63-81, 1998.
62. **Courtemanche M, Ramirez RJ and Nattel S.** Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* 275: H301-H321, 1998.
63. **Courtemanche M, Ramirez RJ and Nattel S.** Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovasc Res* 42: 477-489, 1999.
64. **Sanguinetti MC and Jurkiewicz NK.** Delayed rectifier outward K⁺ current is composed of two currents in guinea pig atrial cells. *Am J Physiol* 260: H393-H399, 1991.
65. **Sanguinetti MC and Jurkiewicz NK.** Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 96: 195-215, 1990.
66. **Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M and Nattel S.** Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 78: 689-696, 1996.
67. **Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS and Nerbonne JM.** Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res* 80: 772-781, 1997.
68. **Grammer JB, Bosch RF, Kuhlkamp V and Seipel L.** Molecular remodeling of Kv4.3 potassium channels in human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 626-633, 2000.
69. **Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C and Kuhlkamp V.** Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 44: 121-131, 1999.
70. **Workman AJ, Kane KA and Rankin AC.** The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 52: 226-235, 2001.
71. **Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z and Nattel S.** Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81: 512-525, 1997.
72. **Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, Chauvaud S, Guize L, Carpentier A and Peronneau P.** Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 9: 1095-1100, 1986.
73. **Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M and Nattel S.** Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 78: 689-696, 1996.

74. **Nattel S.** Newer developments in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 130: 1094-1106, 1995.
75. **Thuringer D, Deroubaix E, Coulombe A, Coraboeuf E and Mercadier JJ.** Ionic basis of the action potential prolongation in ventricular myocytes from Syrian hamsters with dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 31: 747-757, 1996.
76. **Beuckelmann DJ, Nabauer M and Erdmann E.** Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 73: 379-385, 1993.
77. **Nattel S.** New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415: 219-226, 2002.
78. **Dobrev D, Graf E, Wettwer E, Himmel HM, Hala O, Doerfel C, Christ T, Schuler S and Ravens U.** Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K(+) current (I(K,ACh) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I(K,ACh) and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation* 104: 2551-2557, 2001.
79. **Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG, Berger RD, Kessler PD, Lawrence JH, Kass D, Feldman AM and Marban E.** Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation* 90: 2534-2539, 1994.
80. **O'Rourke B, Kass DA, Tomaselli GF, Kaab S, Tunin R and Marban E.** Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I: experimental studies. *Circ Res* 84: 562-570, 1999.
81. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325: 293-302, 1991.
82. **Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M and .** A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-310, 1991.
83. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2003 Update. Dallas, Texas. *American Heart Association* 2002.
84. **Tomaselli GF and Zipes DP.** What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 95: 754-763, 2004.
85. **Tomaselli GF and Marban E.** Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 42: 270-283, 1999.
86. **Akar FG and Rosenbaum DS.** Transmural electrophysiological heterogeneities underlying arrhythmogenesis in heart failure. *Circ Res* 93: 638-645, 2003.

87. **Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA and Liu DW.** Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 69: 1427-1449, 1991.
88. **Daleau P and Turgeon J.** Angiotensin II modulates the delayed rectifier potassium current of guinea pig ventricular myocytes. *Pflugers Arch* 427: 553-555, 1994.
89. **Sun C, Du J, Raizada MK and Sumners C.** Modulation of delayed rectifier potassium current by angiotensin II in CATH.a cells. *Biochem Biophys Res Commun* 310: 710-714, 2003.
90. **Benitah JP, Perrier E, Gomez AM and Vassort G.** Effects of aldosterone on transient outward K⁺ current density in rat ventricular myocytes. *J Physiol* 537: 151-160, 2001.
91. **Rozanski GJ, Xu Z, Whitney RT, Murakami H and Zucker IH.** Electrophysiology of rabbit ventricular myocytes following sustained rapid ventricular pacing. *J Mol Cell Cardiol* 29: 721-732, 1997.
92. **Nabauer M and Kaab S.** Potassium channel down-regulation in heart failure. *Cardiovasc Res* 37: 324-334, 1998.
93. **Alpert NR, Mulieri LA, Hasenfuss G and Holubarsch C.** Optimization of myocardial function. *Basic Res Cardiol* 88 Suppl 2: 29-41, 1993.
94. **Hasenfuss G, Mulieri LA, Holubarsch C, Blanchard EM, Just H and Alpert NR.** Myocardial adaptation to stress from the viewpoint of adaptation and development. *Basic Res Cardiol* 88 Suppl 2: 91-102, 1993.
95. **Studer R, Reinecke H, Vetter R, Holtz J and Drexler H.** Expression and function of the cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchanger in postnatal development of the rat, in experimental-induced cardiac hypertrophy and in the failing human heart. *Basic Res Cardiol* 92 Suppl 1: 53-58, 1997.
96. **Gaughan JP, Hefner and C.** Alpha-adrenergic modulation produces hypertrophy and alters ion channel expression in neonatal rat ventricular myocytes. *Circulation* 92 (Abstract): 1995.
97. **Mori Y, Matsubara H, Folco E, Siegel A and Koren G.** The transcription of a mammalian voltage-gated potassium channel is regulated by cAMP in a cell-specific manner. *J Biol Chem* 268: 26482-26493, 1993.
98. **Matsubara H, Suzuki J and Inada M.** Shaker-related potassium channel, Kv1.4, mRNA regulation in cultured rat heart myocytes and differential expression of Kv1.4 and Kv1.5 genes in myocardial development and hypertrophy. *J Clin Invest* 92: 1659-1666, 1993.
99. **Guo W, Kamiya K and Toyama J.** Differential effects of chronic membrane depolarization on the K⁺ channel activities in cultured rat ventricular cells. *Cardiovasc Res* 33: 139-146, 1997.

100. **Schöll E.** Chronic modulation of the transient outward current in rat left ventricular myocytes by the renin-angiotensin system? *Circulation* 94 (Abstract) 714: 1996.
101. **Carmeliet E and Mubagwa K.** Antiarrhythmic drugs and cardiac ion channels: mechanisms of action. *Prog Biophys Mol Biol* 70: 1-72, 1998.
102. **Ruskin JN.** The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *N Engl J Med* 321: 386-388, 1989.
103. **Tan LB.** SWORD trial of d-sotalol. *Lancet* 348: 827-828, 1996.
104. **Yap YG and Camm AJ.** Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 89: 1363-1372, 2003.
105. **Roden DM.** Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 1029-1034, 1998.
106. **Gogelein H, Brendel J, Steinmeyer K, Strubing C, Picard N, Rampe D, Kopp K, Busch AE and Bleich M.** Effects of the atrial antiarrhythmic drug AVE0118 on cardiac ion channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 370: 183-192, 2004.
107. **Berul CI and Morad M.** Regulation of potassium channels by nonsedating antihistamines. *Circulation* 91: 2220-2225, 1995.
108. **Crumb WJ, Jr., Wible B, Arnold DJ, Payne JP and Brown AM.** Blockade of multiple human cardiac potassium currents by the antihistamine terfenadine: possible mechanism for terfenadine-associated cardiotoxicity. *Mol Pharmacol* 47: 181-190, 1995.
109. **Ming Z and Nordin C.** Terfenadine blocks time-dependent Ca²⁺, Na⁺, and K⁺ channels in guinea pig ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 26: 761-769, 1995.
110. **Roy M, Dumaine R and Brown AM.** HERG, a primary human ventricular target of the nonsedating antihistamine terfenadine. *Circulation* 94: 817-823, 1996.
111. **Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J and Cantilena LR, Jr.** Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 264: 2788-2790, 1990.
112. **Smith SJ.** Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 111: 348-354, 1994.
113. **Darpö, B.** Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Suppl* 3, K70-K80. 2001.
114. **Birner CM, Ulucan C, Fredersdorf S, Rihm M, Lowel H, Stritzke J, Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer S, Riegger G and Luchner A.** Head-to-head comparison of

BNP and IL-6 as markers of clinical and experimental heart failure: Superiority of BNP. *Cytokine* 40: 89-97, 2007.

115. **Luchner A, Muders F, Dietl O, Friedrich E, Blumberg F, Protter AA, Riegger GA and Elsner D.** Differential expression of cardiac ANP and BNP in a rabbit model of progressive left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res* 51: 601-607, 2001.
116. **Carlsson L, Abrahamsson C, Andersson B, Duker G and Schiller-Linhardt G.** Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarisations. *Cardiovasc Res* 27: 2186-2193, 1993.
117. **Yue DT and Marban E.** A novel cardiac potassium channel that is active and conductive at depolarized potentials. *Pflugers Arch* 413: 127-133, 1988.
118. **Li H, Guo W, Yamada KA and Nerbonne JM.** Selective elimination of I(K,slow1) in mouse ventricular myocytes expressing a dominant negative Kv1.5alpha subunit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H319-H328, 2004.
119. **Wettwer E.** Is there a functional correlate of Kv1.5 in the ventricle of canine heart and what would it mean for the use of I(Kur) blockers? *Br J Pharmacol* 152: 835-837, 2007.
120. **Wirth KJ, Paehler T, Rosenstein B, Knobloch K, Maier T, Frenzel J, Brendel J, Busch AE and Bleich M.** Atrial effects of the novel K(+)-channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res* 60: 298-306, 2003.
121. **Oros A, Volders PG, Beekman JD, van der NT and Vos MA.** Atrial-specific drug AVE0118 is free of torsades de pointes in anesthetized dogs with chronic complete atrioventricular block. *Heart Rhythm* 3: 1339-1345, 2006.
122. **Blaauw Y, Gogelein H, Tieleman RG, van HA, Schotten U and Allessie MA.** "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation* 110: 1717-1724, 2004.
123. **Fedida D.** Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antifibrillatory agent. *Expert Opin Investig Drugs* 16: 519-532, 2007.
124. **Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L and Nattel S.** Atrial ionic remodeling induced by atrial tachycardia in the presence of congestive heart failure. *Circulation* 110: 1520-1526, 2004.
125. **Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A and Nattel S.** Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 101: 2631-2638, 2000.
126. **Nerbonne JM.** Molecular basis of functional voltage-gated K+ channel diversity in the mammalian myocardium. *J Physiol* 525 Pt 2: 285-298, 2000.

127. **Sedgwick ML, Rasmussen HS and Cobbe SM.** Effects of the class III antiarrhythmic drug dofetilide on ventricular monophasic action potential duration and QT interval dispersion in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 70: 1432-1437, 1992.
128. **Lu HR, Remeysen P and De CF.** Nonselective I(Kr)-blockers do not induce torsades de pointes in the anesthetized rabbit during alpha1-adrenoceptor stimulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 36: 728-736, 2000.
129. **van Opstal JM, Leunissen JD, Wellens HJ and Vos MA.** Azimilide and dofetilide produce similar electrophysiological and proarrhythmic effects in a canine model of Torsade de Pointes arrhythmias. *Eur J Pharmacol* 412: 67-76, 2001.
130. **Batey AJ and Coker SJ.** Proarrhythmic potential of halofantrine, terfenadine and clofilium in a modified in vivo model of torsade de pointes. *Br J Pharmacol* 135: 1003-1012, 2002.
131. **Kannel WB, Abbott RD, Savage DD and McNamara PM.** Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 306: 1018-1022, 1982.
132. **Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F and Tavazzi L.** Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 32: 197-204, 1998.
133. **Koumi S, Arentzen CE, Backer CL and Wasserstrom JA.** Alterations in muscarinic K⁺ channel response to acetylcholine and to G protein-mediated activation in atrial myocytes isolated from failing human hearts. *Circulation* 90: 2213-2224, 1994.
134. **Pye MP and Cobbe SM.** Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 26: 740-750, 1992.
135. **Tsuji Y, Opthof T, Kamiya K, Yasui K, Liu W, Lu Z and Kodama I.** 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* 48: 300-309, 2000.
136. **Li GR, Lau CP, Ducharme A, Tardif JC and Nattel S.** Transmural action potential and ionic current remodeling in ventricles of failing canine hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1031-H1041, 2002.
137. **Choy, AM, Kuperschmidt, S, Lang, CC, Pierson, RN, and Roden, DM.** Regional Expression of HERG and KvLQT1 in heart failure (abstract). *Circulation* 94, 164. 1996.
138. **Rose J, Armoundas AA, Tian Y, DiSilvestre D, Burysek M, Halperin V, O'Rourke B, Kass DA, Marban E and Tomaselli GF.** Molecular correlates of altered expression of potassium currents in failing rabbit myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H2077-H2087, 2005.

139. **Kaab S, Dixon J, Duc J, Ashen D, Nabauer M, Beuckelmann DJ, Steinbeck G, McKinnon D and Tomaselli GF.** Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density. *Circulation* 98: 1383-1393, 1998.
140. **Wettwer E, Amos GJ, Posival H and Ravens U.** Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin. *Circ Res* 75: 473-482, 1994.
141. **Akar FG, Wu RC, Juang GJ, Tian Y, Burysek M, DiSilvestre D, Xiong W, Armoundas AA and Tomaselli GF.** Molecular mechanisms underlying K⁺ current downregulation in canine tachycardia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H2887-H2896, 2005.
142. **Satoh T and Zipes DP.** Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7: 833-842, 1996.
143. **Boyden PA and Hoffman BF.** The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ Res* 49: 1319-1331, 1981.
144. **Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z and Nattel S.** Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 84: 776-784, 1999.
145. **Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ and Rivard L.** Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 48: 9-28, 2005.
146. **Li D, Fareh S, Leung TK and Nattel S.** Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100: 87-95, 1999.
147. **Khan A, Moe GW, Nili N, Rezaei E, Eskandarian M, Butany J and Strauss BH.** The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43: 68-76, 2004.
148. **Boixel C, Fontaine V, Rucker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel JB, Jacob MP and Hatem SN.** Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol* 42: 336-344, 2003.
149. **Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK and Nattel S.** Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 105: 2672-2678, 2002.
150. **Nattel S, Li D and Yue L.** Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol* 62: 51-77, 2000.
151. **Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA.** MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*. 97:175-87, 1999

8. - Anhang

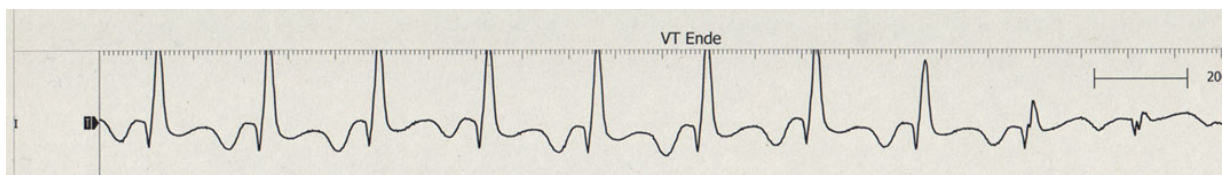
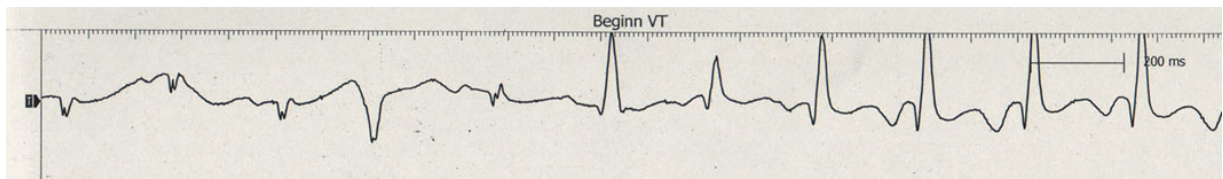


Abbildung 10-1 – Beispiel einer ventrikulären Tachykardie unter Dofetilidgabe

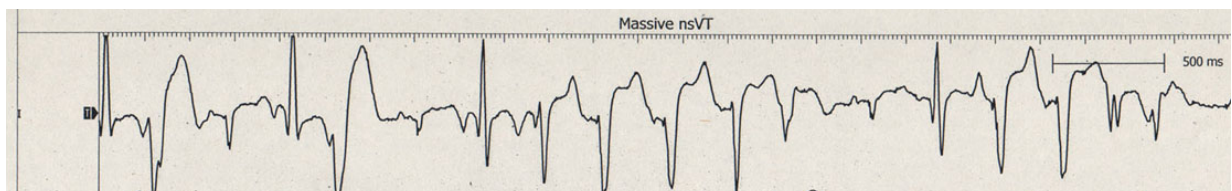
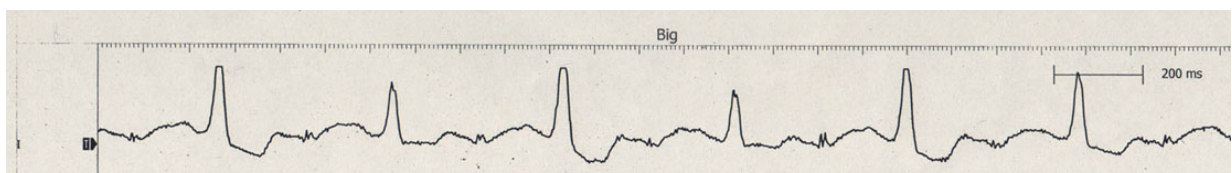


Abbildung 10-2 - Beispiel für Rhythmusstörungen unter Dofetilide: oben Bigeminus unten nsVT

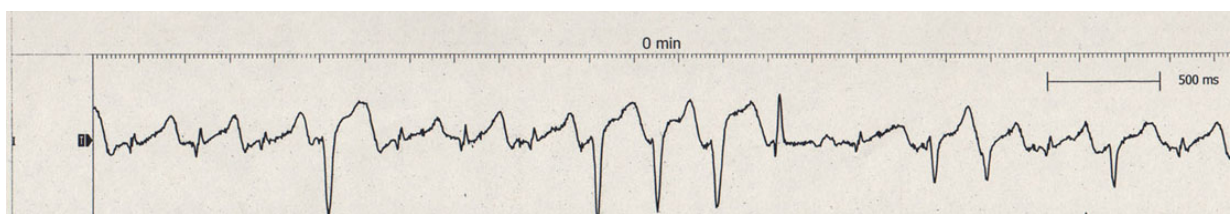


Abbildung 10-3 - Beispiel für VES unter Dofetilide

9. - Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Luchner für die Überlassung des Themas dieser Promotion, der Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Forschungslabor und nicht zuletzt für die wertvolle Unterstützung, Motivation und Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. vet. Munhie Rihm für die kompetente und freundschaftliche Betreuung bei der Durchführung der Tierversuche aber auch bei der Arbeit im Labor.

Vielen Dank an Hans-Jürgen Schneider für die kollegiale Zusammenarbeit.

Vielen Dank an das Team des Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II.

Danke an Daniela Sebah für die freundliche Anleitung.

Danke an Nico Jentsch für die stete Hilfsbereitschaft.

Danke an Tobias Bergler für jeden Ratschlag und

Danke an Benjamin Stoelcker für alle Unterstützung.

10. - Curriculum vitae

Persönliche Daten

Nachname: Husser

Name: Oliver

Geburtstag: 3. November 1980

Geburtsort: Engelskirchen, NRW,
Deutschland

Nationalität: Deutsch

Ehestand: Ledig

Adresse: Keplerstrasse 3, 93047
Regensburg, Deutschland

Telefon: ++49 941 4602702
++49 163 2585740

Email: oliver.husser@gmail.com

Eltern: Vater: Dr. med. Joachim Husser, Psychiater/Neurologe
Mutter: Ingrid Ilse Husser geb. Geppert, Kunsthistorikerin

Ausbildung

1987 – 1991	Gemeinschaftsgrundschule Birk
1991 – 2000	Gymnasium: Antonius Kolleg, Neunkirchen-Seelscheid
2000	Abitur (Note 1.6)
2000 – 2001	Zivildienst: Elisabeth Hospiz, Lohmar
2001 – 2007	Medizinstudium an der Universität Regensburg
2001 – 2003	Vorklinik
Sommer 2003	Physikum (Note 1.6)
2003 – 2007	Klinik
Herbst 2007	Staatsexamen (Note 1.6) und Approbation als Arzt

Tätigkeit

Seit Januar 2008	Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg
------------------	---

Sprachen

- Deutsch:
- Muttersprache
- Englisch:
- Flüssig in Wort und Schrift
 - APIEL Examination (Note 4 von 5 = well qualified)
 - seit 2002: Dolmetscher und Techniker auf medizinischen Kongressen (ESC, EFNS) für infill Kommunikation GmbH
 - 4 Monate klinischer Praktika/Forschungsaufenthalte
- Spanisch:
- Flüssig in Wort und Schrift
 - 2 Monate Tandem Language School, Barcelona (2002)
 - Foreign Language License II der Universität Regensburg
 - 12 Monate klinischer Praktika/Forschungsaufenthalte
- Katalanisch/Valencianisch:
- Grundkenntnisse
 - 8 Monate klinischer Praktika/Forschungsaufenthalte
- Französisch:
- Grundkenntnisse (4,5 Jahre im Gymnasium)

Famulaturen

Februar 2004	Universitätsklinikum Regensburg 2 Wochen Kardiologie Prof. Andreas Luchner, Station
März/April 2004	Evangelisches Krankenhaus, Regensburg: 4 Wochen Anästhesie Dr.med Günter Fink
September/Oktober 2004	Hospital of the Good Samaritan, Los Angeles, California: 4 Wochen Kardiologie David .S. Cannom, MD, Kardiale Electrophysiologie
Februar/März 2005	Hospital Clínic i Universitari de Valencia, Universitat de Valencia, Spanien: 5 Wochen Kardiologie Prof. F.J. Chorro, Echokardiographie; Dr. Vicente Bodí, Herzkatheter
August/September 2005	Hospital Clínic i Universitari de Valencia, Universitat de Valencia, Spanien: 6 Wochen Kardiologie Dr. Vicente Bodí , Herzkatheter Prof. F.J. Chorro, Echokardiographie
September 2005	Hospital Clínic i Universitari de Valencia, Universitat de Valencia, Spanien: 2 Wochen Herzchirurgie Prof. Eduardo Otero

Praktisches Jahr

- August – Oktober 2006 **Hospital Clínic i Universitari de Valencia,
Universitat de Valencia, Spanien:**
16 Wochen Kardiologie
Dr. Vicente Bodí, Herzkatheter,
Prof. F.J. Chorro , Echokardiographie
- Dezember – Februar 2007 **Hospital General de Agudos “Ignacio Pirovano”,
Universidad de Buenos Aires, Argentinien:**
8 Wochen Allgemeinchirurgie
Prof. Eduardo Bavio
- Februar – April 2007 **Hospital Universidad del Norte, Universidad del Norte,
Barranquilla, Kolumbien:**
Dr. Ricardo Arteta
8 Wochen Traumatologie
- April – Mai 2007 **UCSD Medical Center – Hillcrest & Thornton
University of California San Diego, USA:**
8 Wochen Radiologie
Allgemeine Bildgebung (CT Abdomen und Thorax, M. Brown, MD)
Interventionelle Radiologie (Prof. T. Kinney, MD)
- Mai – Juli 2007 **Universitätsklinikum Regensburg:**
8 Wochen Radiologie
Prof. Stefan Feuerbach

Forschung

- 2004- 2005 Doktorarbeit:
Regulation kardialer K⁺-Kanäle und deren Blockade im Modell der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz
- Februar/März 2005 Doktorvater: Prof. Andreas Luchner
Department of Bioengineering, Electronics, Telemedicine and Medical Computer Science,
Polytechnische Universität Valencia, Spanien
Forschungsassistent
Analysis of Electrocardiograms for Improved Diagnosis and Therapy in Atrial Fibrillation
- Seit 2005 Prof. José Millet Roig und Prof. Andreas Bollmann
Mitglied der Forschungsgruppe: Experimentelle Kardiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin II
Gen Expression, kardiale Elektrophysiologie (Vorhofflimmern), Herzinsuffizienz
- Seit Dezember 2005
April 2006 Prof. Andreas Luchner
Mitglied im NordForsk Network: Electrophysiology in Atrial Fibrillation
Department of Cardiology, Hospital of the Good Samaritan, Los Angeles, California
Forschungsassistent
Effect of Exercise on Fibrillatory Activity in Atrial Fibrillation & Electrogram-Guided Ablation of Atrial Fibrillation
- Seit August 2006 Prof. Andreas Bollmann und David.S. Cannom, MD
Kardiologische Abteilung, Hospital Clínic i Universitari de Valencia. Universitat de Valencia, Spanien
Forschungsassistent
Cardiac Imaging, Cardiovascular Biomarkers, Cardiac Catheterization Methodology
Dr. Vicente Bodí, Dr. Juan. Sanchis und Dr. Julio. Nuñez

Kongressbeiträge

- H.J. Schneider, **O. Husser**, M. Rihm, T. v Lukowicz, S. Fredersdorf, A. Luchner. Safety of a Novel Atrial-Selective K⁺-Channel Blocker in Experimental Heart Failure.
Eur Heart J 2005; Vol.26(Abtract Supplement):453
(poster presentation ESC conderence Stockholm 2005))
- C. Mora, D. Husser, **O. Husser**; F. Castells, J. Millet, A. Bollmann. Systematic evaluation of time-frequency parameters from surface electrocardiograms for monitoring amiodarone effects in atrial fibrillation.
Computers in Cardiology, 2005 Sept. 25-28, 2005 Page(s): 949 – 952
(poster presentation on CinC Lyon 2005)
- **O. Husser**. Ion Channel Regulation in Atrial Fibrillation.
NordForsk Workshop Biosignal Processing in Atrial Fibrillation, Lund, December 7th – 8th 2005. http://www.med.lu.se/english/klinvetlund/cardiology/nordforsk_network
(oral presentation)
- **O. Husser**, M. Rihm, H.J. Schneider, S. Fredersdorf, A. Jeron and A. Luchner. Transkriptionelle Regulation der K⁺-Kanäle Kv1.5 und KvLQT1 bei progressiver, tachykardie-induzierter Herzinsuffizienz.
Clin Res Cardiol 95: Suppl 5 (2006)
(oral presentation on DGK Jahrestreffen 2006)
- H.J. Schneider, **O. Husser**, M. Rihm and A. Luchner. Sicherheit des selektiven K⁺-Kanal Blockers AVE0118 bei experimentell induzierter Herzinsuffizienz.
Clin Res Cardiol 95: Suppl 5 (2006)
(poster presentation DGK Jahrestreffen 2006)
- **O. Husser**, D. Husser, M. Stridh, L. Sörnmo, HU Klein and A. Bollmann. Exercise Testing for Non-Invasive Assessment of Atrial Electrophysiology in Patients with Persistent Atrial Fibrillation.
Computers in Cardiology 2006;33:21–24.
(oral presentation on CinC Valencia 2007)
- V. Bodi Peris, J. Sanchis, MP. Lopez-Lereu, J. Nunez, L. Mainar, **O. Husser**, E. Dominguez, JV. Monmeneu, FJ. Chorro, A. Llacer. Prognostic value and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary disease.
Eur Heart J 2007; Vol.28(Abtract Supplement):791
(oral presentation on ESC conference Vienna 2007)
- **O. Husser**, V. Bodi Peris, J. Sanchis, MP. Lopez-Lereu, J. Nunez, L. Mainar, E. Dominguez, JV. Monmeneu, FJ. Chorro, A. Llacer. Diagnosis of Multivessel Disease and Localization of Coronary Lesions Using Dipyridamole Stress CMR in Patients with Chest Pain
Eur Heart J 2007; Vol.28(Abtract Supplement): 566
(oral presentation on ESC conference Vienna 2007)

- **O. Husser**, J. Nunez, V. Bodi, J. Sanchis, L. Mainar, G. Minana, E. Santas, P. Merlos, E. Rumiz, A. Llacer. Incremental prognostic value of neutrophils to lymphocytes ratio beyond total white blood cells count in ST segment elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; Vol.28(Abstract Supplement):275. (poster presentation on ESC conference Vienna 2007)
- S. Weber; S. Fredersdorf; C. Jilek; N. Heinicke; C. Jungbauer; **O. Husser**; A. Jeron. Isolation Of Pulmonary Veins Using A Novel Decapolar Catheter For Mapping And Ablation *Circulation*. 2008;118:S 925
- C. Birner, **O. Husser**, C. Ulucan, M. Resch, K. Stark, G. Riegger, A. Luchner. Proteomic Analysis Reveals Significantly Altered Right Ventricular Protein Expression Patterns in Experimental Tachykardia-Induced Heart Failure. *Clin Res Cardiol* 2009, 98, Suppl 1, April

Publikationen

Erstautor

- **Husser O**, Husser D, Stridh M, Sornmo L, Corino VD, Mainardi LT, Lombardi F, Klein HU, Olsson SB, Bollmann A. Exercise testing for non-invasive assessment of atrial electrophysiological properties in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace* 2007 August;9(8):627-632.
IF:1.38
- Schneider HJ, **Husser O**, Rihm M, Fredersdorf S, Birner C, Dhein S, Muders F, Jeron A, Goegelain H, Riegger GA, Luchner A. Safety of the novel atrial-selective K(+) -channel blocker AVE0118 in experimental heart failure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2009 Mar;379(3):225-32.
IF:2.16 (equal contribution of both authors)
- **Husser O**, Bodi V., Sanchis J., Mainar L., Nunez J., Lopez-Lereu M.P., Monmeneu J.V., Dominguez E., Chorro F.J., Llacer A.. Additional Diagnostic Value of Systolic Dysfunction Induced by Dypiridamole Stress Cardiac Magnetic Resonance Used in Detecting Coronary Artery Disease
Rev Esp Card 2009(4);62:383-91
IF: 2.21

Co-Autor

- Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Pellicer M, Sanz R, Gomez C, Bosch MJ, **Husser O**, Chorro FJ, Llacer A. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J* 2007 April;153(4):649-655.
- Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Mainar L, Bosch MJ, Dominguez E, **Husser O**, Chorro FJ, Llacer A. Abnormal myocardial perfusion after infarction in patients with persistent TIMI grade-3 flow. Only an acute phenomenon?. *Rev Esp Cardiol* 2007 May;60(5):486-492.
- Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, **Husser O**, Dominguez E, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007 September 18;50(12):1174-1179.
- Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, Ruiz V, Rumiz E, **Husser O**, Moratal D, Millet J, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic And Therapeutic Implications Of Dipyridamole Stress Cardiovascular Magnetic Resonance On The Basis Of The Ischemic Cascade. *Heart*. 2009 Jan;95(1):49-55
- Nunez J, Mainar L, Bodi V, Sanchis J, Nunez E, Minana G, **Husser O**, Bosch MJ, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic value of the left ventricular ejection fraction in patients with acute heart failure. *Med Clin (Barc)* 2008 July 5;131(5):161-166.
- Alimonda AL, Núñez J., Núñez E., **Husser O.**, Sanchis J., Bodí V., Miñana G., Consuegra L., Robles R., Mainar L., Darmofal H., Llàcer A.. Hyperuricemia in Acute Heart Failure. More Than a Simple Spectator? *Eur J Int Med* 2009;20:74–79
- Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Mainar L, Heatta AM, **Husser O**, Miñana G, Merlos P, Darmofal H; Pellicer M, Llàcer A. Relationship between Low Lymphocyte Count and Major Cardiac Events in Patients with Acute Chest Pain, a Non-diagnostic Electrocardiogram and Normal Troponin Levels *Atherosclerosis* 2009 in print
- Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Rumiz E, Chaustre F, Trapero I, **Husser O**, Forteza MJ, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic Value Of A Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment Soon After A First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol Imag* 2009 in print

