

Chronische Modulation des parasympathischen Nerventonus
des Atrioventrikularknotens:
Entwicklung eines Neurostimulators mit transvenöser Sondenimplantation
zur ventrikulären Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Christopher Gemein

aus

Moers

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Patrick Schauerte

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Joachim Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 2009

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition des Vorhofflimmerns	1
1.2. Epidemiologie des Vorhofflimmerns	2
1.3. Klassifikation des Vorhofflimmerns	3
1.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	4
1.5. Klinische Präsentation	7
1.6. Diagnose des Vorhofflimmerns	8
1.7. Therapie des Vorhofflimmerns	9
1.7.1. Antithrombotische Therapie	10
1.7.2. Rhythmuskontrolle	12
1.7.3. Frequenzkontrolle	19
1.8. Besteht der Bedarf für eine verbesserte Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern?	25
1.9. Vegetative Regulationsmechanismen am Herzen	26
1.10. Einfluss des Parasympathikotonus auf den Atrioventrikularknoten	30
1.11. Zielsetzung	33
 2. Methodik	 35
2.1. Implantationsprozedur	35
2.2. Phase 1: Identifikation des IAGP und Fixierung der Neurostimulationssonde	36
2.3. Phase 2: Entwicklung eines Positionierungssystems für eine Neurostimulationssonde	38
2.4. Phase 3: Chronisch-intermittierende Neurostimulation zur Beurteilung der Sondenstabilität	43
2.5. Phase 4: Chronisch-kontinuierliche Neurostimulation	46
2.6. Makroskopische Analyse	50
2.7. Statistische Analyse	50
 3. Ergebnisse	 51
3.1. Phase 1: Identifikation des IAGP und Fixierung der Neurostimulationssonde	51

3.2. Phase 2: Entwicklung eines Positionierungssystems für eine Neurostimulationssonde	53
3.3. Phase 3: Chronisch-intermittierende Neurostimulation zur Beurteilung der Sondenstabilität	59
3.4. Chronisch-kontinuierliche Neurostimulation	62
3.5. Makroskopische Analyse	65
4. Diskussion	68
4.1. Identifikation des IAGP und Sondenfixierung	69
4.2. Elektrische Determinanten der endokardialen Neurostimulation	70
4.3. Sondenstabilität und Sicherheit im Langzeitversuch	72
4.4. Evaluation der Neurostimulation im Vergleich zu neuen pharmakologischen Therapie-Ansätzen	73
4.5. Einschränkungen	74
5. Klinische Perspektive	76
6. Zusammenfassung	78
7. Literatur	80
8. Anhang	99
9. Publikationen	100
10. Danksagung	101
11. Erklärung zur Datenaufbewahrung	102
12. Lebenslauf	103

Abkürzungsverzeichnis

ACC:	American College of Cardiology
AHA:	American Heart Association
ANOVA:	Analysis of Variance; Varianzanalyse
AV:	Atrioventrikular-
ESC:	European Society of Cardiology
h:	Stunde(n)
Hz:	Hertz
IAGP:	inferiorer interatrialer Ganglienplexus
i.v.:	intravenös
mg:	Milligramm
ms:	Millisekunden
min:	Minute(n)
PS:	parasympathische Stimulation
SA:	Sinuatrial-
sek.	Sekunde(n)
ZL:	Zykluslänge

1. Einleitung

1.1. Definition des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die durch eine schnelle und unregelmäßige Aktivierung der Vorhöfe mit einer Frequenz von typischerweise 400 – 600/ min. charakterisiert ist. Anstelle von regelmäßigen, synchronisierten Kontraktionen zeigt das Vorhofgewebe nur noch eine Flimmerbewegung. Das Oberflächen-Elektrokardiogramm ist dadurch gekennzeichnet, dass keine regelmäßige Vorhofwelle (P-Welle) mehr zu erkennen ist. Stattdessen finden sich unregelmäßige Vorhofflimmerwellen, die in Größe, Gestalt und Frequenz variieren. Sie werden nicht in regelmäßiger Form auf die Ventrikel übergeleitet. Vielmehr erfolgt eine unkoordinierte, unregelmäßige und zum Teil schnelle Überleitung der Erregung über den Atrioventrikularknoten, die im Elektrokardiogramm durch in unregelmäßigen Zeitabständen auftretende QRS-Komplexe charakterisiert ist (1).



Abbildung 1: Vorhofflimmern – EKG (Vorschubgeschwindigkeit 25 mm/sek.). Zu erkennen sind die hochfrequenten unregelmässigen Vorhofflimmerwellen (*) sowie die wechselnde Überleitung auf die Herzkammern.

1.2. Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist die bei weitem häufigste kardiale Rhythmusstörung. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter und aufgrund einer stetig alternden Bevölkerung sowie dem Vorhandensein struktureller Herzerkrankungen. Aktuelle Daten aus den Vereinigten Staaten zeigen, dass etwa 2,3 Millionen Amerikaner Vorhofflimmern haben (2, 3). Auf der Basis dieser Daten ist zu vermuten, dass in Deutschland derzeit schätzungsweise etwa 1 Million Menschen von dieser Erkrankung betroffen sind (2). Da bei vielen Patienten Vorhofflimmern häufig zunächst unerkannt bleibt und die Rhythmusstörung erst beim Auftreten von Komplikationen diagnostiziert wird, liegt die Vermutung nahe, dass die tatsächliche Prävalenz noch höher liegen könnte. Die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern wird aktuellen Studien zufolge in den Vereinigten Staaten bis zum Jahre 2050 auf über 10 Millionen ansteigen (4).

Vorhofflimmern ist eine Erkrankung, die vor allem mit zunehmendem Lebensalter auftritt. Während vor dem 40. Lebensjahr deutlich weniger als 1 % der Bevölkerung von dieser Rhythmusstörung betroffen sind, so sind es im Alter von 55 bis 64 Jahren schon 3 bis 4 % und bei den über 80 Jahre alten Menschen leidet etwa jeder Zehnte an Vorhofflimmern (2, 5). Darüber hinaus tritt Vorhofflimmern bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder typischen Grunderkrankungen wie Hypertonie oder Diabetes mellitus deutlich häufiger auf (2, 6, 7). Das idiopathische Vorhofflimmern, das insbesondere bei jüngeren Patienten ohne Hinweis auf eine begleitende strukturelle Herzerkrankung auftritt, ist möglicherweise als eigene Entität abzugrenzen (7).

Das Vorhofflimmern ist mit einer bedeutsamen Erhöhung der Morbidität und Mortalität verbunden. Die Sterberate der Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa doppelt so hoch und liegt in kontrollierten Studien zwischen 1,6 – 4,2 % pro Jahr (7, 8). Die Ursache dieser erhöhten Sterblichkeit liegt vor allem in einem erhöhten Embolierisiko von Patienten mit Vorhofflimmern (9, 10) und einer möglichen Beeinträchtigung der linksventrikulären Pumpfunktion im Sinne einer Tachykardiomyopathie (11, 12) begründet.

1.3. Klassifikation des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern bietet in Abhängigkeit von begleitenden Herzerkrankungen und Symptomen ein heterogenes Bild. Dabei ist es schwierig, den natürlichen Verlauf dieser Herzrhythmusstörung genau zu beschreiben (13). Vorhofflimmern ist eine chronisch fortschreitende Störung: In den ersten Monaten oder Jahren wechseln sich kurze atriale Salven und Episoden von Vorhofflimmern mit Phasen des Sinusrhythmus ab, später kommt es bei den meisten Patienten zu einem Übergang in ein anhaltendes Vorhofflimmern (7, 13).

Diesem chronischen Charakter trägt auch die Klassifikation des Vorhofflimmerns Rechnung, die 2001 vom American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) veröffentlicht wurde (1).

Das erstmalige Auftreten der Rhythmusstörung bezeichnet man als **akutes oder erstmaliges Vorhofflimmern**. Das Auftreten mehrerer Episoden im Wechsel mit einem Sinusrhythmus führt zu der Benennung als **chronisches Vorhofflimmern**: Hierbei unterscheidet man zum einen das **chronisch paroxysmale Vorhofflimmern**, wenn die rezidivierenden Episoden selbstlimitierend sind, also nach bis zu 24 Stunden spontan terminieren, zum anderen das **chronisch persistierende Vorhofflimmern**, wenn die einzelnen Episoden länger als 24 Stunden anhalten und nicht spontan konvertieren, aber durch therapeutische Intervention in den Sinusrhythmus überführt werden können. Bei dauerhaftem Vorhofflimmern, bei dem sich bisher kein anhaltender Kardioversionserfolg zeigte und bei dem aufgrund der Vorgeschichte ein weiterer therapeutischer Konversionsversuch unangemessen oder sogar unmöglich erscheint, spricht man von **chronisch permanentem Vorhofflimmern** (1). Inzwischen geht man aufgrund zunehmender Ablationserfolge dazu über, diese Form der Rhythmusstörung als **lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern** zu bezeichnen.

Im ersten Jahr nach der Diagnosestellung haben etwa 10 % der Patienten ein Vorhofflimmern-Rezidiv, in den darauf folgenden Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bei allen Patienten bei etwa 5 % jedes Jahr (7, 13). Es ist allerdings wahrscheinlich, dass die tatsächliche Anzahl an Rezidiven weitaus höher ist, da Studien zufolge mehr als 50 % der

Vorhofflimmer-Rezidive asymptomatisch und damit unbemerkt verlaufen (14, 15).

1.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern ist eine komplexe kardiale Rhythmusstörung, die auf vielen verschiedenen Faktoren beruhen kann (6, 16). Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung, die vor allem im höheren Lebensalter auftritt (8). Die Entstehung von Vorhofflimmern wird darüber hinaus durch eine akute Myokardischämie im Rahmen eines Infarktes (17, 18, 19), durch eine arterielle Hypertonie und eine daraus folgende linksventrikuläre Hypertrophie (20) oder eine akute dekompensierte Herzinsuffizienz begünstigt (21). Auch angeborene oder erworbene Herzklappenerkrankungen (20), insbesondere eine Mitralsuffizienz (22, 23, 24, 25), eine Hyperthyreose (26), Lungenerkrankungen (27, 28) oder Stoffwechselerkrankungen, vor allem Diabetes mellitus (20), erhöhen das Risiko von Vorhofflimmern. Allen ätiologischen Faktoren liegen zwei Mechanismen zugrunde: **Trigger** und **Substrat**.

Es sind vor allem Arrhythmien, die als **Trigger** bei der Entstehung von Vorhofflimmern möglicherweise eine Rolle spielen. Bei diesen Triggern handelt es sich um vorzeitige Depolarisationen der Vorhöfe, die das Vorhofflimmern initiieren (29). Hierbei stammen die Extrasystolen bei den meisten Patienten vor allem aus dem Einmündungsbereich der Pulmonalvenen in den linken Vorhof (29, 30).

Diesen Triggern stehen Veränderungen der Vorhöfe im Sinne eines Remodelings als **Substrat** gegenüber:

Fibrosierung

Vorhofflimmern hat seine Ursache häufig in Umbauprozessen des atrialen myokardialen Gewebes. Dies führt auch zu einer regional unterschiedlichen Erregungsausbreitung in den Vorhöfen, die weitere kreisende Erregungen begünstigt (Anisotropie). Die Fibrose des atrialen Gewebes kann altersassoziiert sein (31, 32, 33). Während die ventrikuläre Fibrose bereits in

den letzten Jahren charakterisiert wurde, konnten Gramley et al. eine altersabhängige atriale Fibrose nachweisen, die mit jeder Lebensdekade weiter zunimmt (34). Gleichzeitig kommt es zu einer Veränderung des Kollagengehaltes. Kollagen umgibt die Kardiomyozyten und beeinflusst aufgrund seiner elastischen Eigenschaften das Ausmaß der diastolischen Dehnung und Kontraktilität sowie die kardiale Reizleitung (35, 36).

Auch eine Herzinsuffizienz führt zu einer substantiellen atrialen Fibrosierung, die mit einer Verlangsamung der lokalen Erregungsleitung einhergeht und eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns einnimmt (37). Die strukturellen Veränderungen, wie sie in der atrialen Histopathologie nachvollzogen werden können, bleiben dabei trotz hämodynamischer Normalisierung nach erfolgreicher Therapie der Herzinsuffizienz bestehen und bilden durch eine Beeinflussung der kardialen Reizleitungseigenschaften ein weiteres Substrat für die Entstehung oder Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern (38). Knackstedt et al. (39) konnten an einem Tiermodell mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz zeigen, dass es zu einer Zunahme der atrialen Durchmesser und der atrialen Volumina kommt, die histologisch mit einer signifikanten Fibrosierung des Vorhofmyokards korreliert. Das Resultat ist die Entstehung zahlreicher Gewebe-Narben, die durch eine elektrische Entkoppelung der Vorhofmyozyten möglicherweise das morphologische Substrat für einen Reentry-Mechanismus bilden (6, 39).

Histologische Untersuchungen an Vorhofmyokard zeigen ebenfalls Hinweise darauf, dass die Rhythmusstörung „per se“ zu strukturellen Vorhofveränderungen führt. So findet im Bereich der Vorhöfe ein strukturelles Remodeling (structural remodeling) mit fortschreitender Myolyse der atrialen Muskelzellen statt (40), das eine vermehrte Fibrosierung und stärkere Bildung von extrazellulärer Matrix in den Vorhöfen hervorruft (41).

Weitere Ursachen für interstitielle Substratveränderungen sind entzündliche oder infektiöse Prozesse (42). Ähnliche strukturelle Veränderungen finden sich auch bei Patienten mit Herzfehlern, die wiederum eine häufige Ursache bei der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns darstellen (37).

Insgesamt sind sowohl die atriale Dilatation als auch die atriale Fibrose nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus oder Beseitigung des ursächlichen Auslösers der Rhythmusstörung nur teilweise reversibel (43, 44).

Elektrisches Remodeling

Vorhofflimmern kann sich nach Auftreten selbst durch funktionellen Wiedereintritt (sog. „Reentry“) aufrechterhalten, bei dem in der Regel zwischen vier und zehn elektrische Erregungsfronten ununterbrochen das Vorhofmyokard erregen (6, 16). Hierzu trägt vor allem eine Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit bei, die wiederum die Zahl konsekutiver Erregungen erhöht (45). Dieser Effekt wird auch als elektrisches Remodeling bezeichnet. In der Herzmuskelzelle selbst zeigt sich das elektrische Remodeling in einer veränderten Expression von Ionenkanälen oder Regulation von Kalium- und Kalziumströmen über die Zellmembran, die in ihrer Gesamtheit letztlich das Aktionspotential verkürzen (16): Sowohl am Tiermodell als auch an menschlichen Vorhofzellen von Patienten mit dilatierten Vorhöfen konnte einhergehend mit einer Abnahme von Aktionspotentialdauer und Refraktärzeit ein Rückgang der L-Typ – Kalziumströme durch Down-Regulation der entsprechenden Kanäle beobachtet werden (46, 47). Das elektrische Remodeling mit stark verkürzten Aktionspotentialen und Refraktärzeiten ermöglicht erst die weitere hochfrequente Aktivität und die Neigung der Vorhöfe zu Vorhofflimmerrezidiven. Allerdings sind die im Rahmen des elektrischen Remodeling erfolgten Umbauprozesse im Vorhofmyokard reversibel, sofern der Sinusrhythmus wiederhergestellt und ohne weitere Flimmerepisoden aufrechterhalten werden kann (48).

Kontraktiler Remodeling

Aufgrund der kreisenden, ungeordneten Erregungsausbreitung durch die verschiedenen elektrischen Erregungsfronten ist die elektrische Erregung der Vorhöfe über die einzelnen Kardiomyozyten so asynchron, dass eine geordnete und regelmäßige Vorhofkontraktion unmöglich wird. Stattdessen zeigt das atriale Myokard eine Flimmerbewegung, die nur eine geringe Auswurfleistung aus den Vorhöfen ermöglicht. Zusätzlich wird über verschiedene Signalwege durch die intrazelluläre Kalziumüberladung ein Verlust der Vorhofkontraktionskraft vermittelt, der nicht nur während des Vorhofflimmerns besteht, sondern auch für eine gewisse Zeit nach Terminierung der Rhythmusstörung erhalten bleibt (6). Zarse et al. (49) konnten einen bimodalen Verlauf der linksatrialen Kontraktilität während akut einsetzendem

Vorhofflimmern mit einer initialen Hyperkontraktilität und einer sich anschließenden Hypokontraktilität beschreiben. Dem entspricht eine initiale Steigerung und eine bei längerer Episodendauer folgende Abnahme der linksatrialen Ausflußgeschwindigkeit. Der initiale Anstieg der Kontraktilität während Vorhofflimmern resultiert aus einem vermehrten Kalziumeinstrom über L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle und einer vermehrten Kalziumausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum aufgrund schneller (50, 51, 52) und unregelmäßiger (53) Vorhofdepolarisationen und konnte in der Studie durch Verapamil als Kalzium-Kanal-Blocker beseitigt werden.

Das kontraktile Remodeling führt auch zu einer Aktivierung gewebsständiger prothrombotischer Faktoren in den flimmernden Vorhöfen, die zusammen mit der durch das Vorhofflimmern hervorgerufenen Stase des Blutes vermutlich maßgeblich zur Thrombenbildung und damit zur Entstehung kardioembolischer Schlaganfälle beiträgt (54).

1.5. Klinische Präsentation

Asymptomatisches Vorhofflimmern

Bei vielen Patienten führen die Vorhofflimmer-Episoden nicht zu Beschwerden, man spricht in diesem Fall von asymptomatischem Vorhofflimmern (7, 10). Verschiedenen Studien zufolge sind zwischen 54 und 70 % aller Vorhofflimmerepisoden durch einen asymptomatischen Verlauf gekennzeichnet (14, 15). Symptomlose Episoden werden bei Patienten allerdings nur selten direkt, sondern häufig erst beim Auftreten von Komplikationen diagnostiziert. Bei einigen Patienten ist es somit möglich, dass sich erst durch das Auftreten eines Schlaganfalls auch die Diagnose Vorhofflimmern manifestiert (7). Auf der anderen Seite ist zu berücksichtigen, dass auch bei Patienten, die sich aufgrund eines symptomatischen Vorhofflimmerns bereits in medizinischer Behandlung befinden, kontrollierten Studien zufolge mehr als die Hälfte der Vorhofflimmerrezidive asymptomatisch bleiben (14, 15). Selbst das regelmäßige Anfertigen von Langzeit-Elektrokardiogrammen kann das Vorliegen von intermittierendem Vorhofflimmern nur bei einem geringen Teil der

Patienten wirklich sicher ausschließen (7, 55). Diese Erkenntnisse sind für die Wahl der Behandlungsmodalitäten bei Patienten mit Vorhofflimmern, vor allem bei der Verhinderung thromboembolischer Ereignisse, von großer Bedeutung, da trotz fehlender Symptomatik das Risiko kumulativer Komplikationen bestehen bleibt.

Symptomatisches Vorhofflimmern

Die klinische Präsentation eines symptomatischen Vorhofflimmerns kann äußerst vielfältige Formen annehmen: Die Symptomatik kann sich als deutliche Einschränkung der Lebensqualität durch einen als unangenehm empfundenen unregelmäßigen Herzschlag, häufig im Sinne von Palpitationen, als allgemeine Einschränkung der Leistungsfähigkeit durch den abrupten Wechsel der Zykluslänge mit variierenden Blutdruckamplituden, als akute Dyspnoe, aber auch als schwere Herzinsuffizienz bis hin zu einem akuten kardialen Lungenödem bemerkbar machen (7, 10). Auch Schwindel oder Brustschmerzen sind mögliche Symptome, die bei einem tachykard übergeleiteten Vorhofflimmern auftreten können. Ist das Vorhofflimmern dagegen durch eine Bradykardie mit längeren Pausen zwischen den einzelnen Kammerkontraktionen gekennzeichnet, zählen häufig Schwindelanfälle und im Extremfall Synkopen zur möglichen Symptomatik.

1.6. Diagnose des Vorhofflimmerns

Die gesicherte Erstdiagnose eines Vorhofflimmerns erfolgt in der Regel über das Elektrokardiogramm. Für die Dokumentation und weitere Beurteilung des Ausprägungsgrades der Rhythmusstörung eignen sich Langzeit-EKG-Aufzeichnungen (Holter-EKG) als kontinuierliche EKG-Aufzeichnungen über einen Zeitraum von 1 – 7 Tagen. Eine andere Möglichkeit ist der Einsatz von Ereignisrecordern (Event-Recorder), die kritische Rhythmusereignisse automatisch aufzeichnen. Einige Event-Recorder sind subkutan implantierbar und bis zu 2 Jahre einsetzbar.

Ist die Diagnose Vorhofflimmern gesichert, sollten weitere Untersuchungen erfolgen, um Risiko und Prognose des Patienten abzuschätzen und ein individuelles Therapieregime zu entwickeln. Hierzu zählen vorrangig die Stratifizierung der Komorbidität mit Blick auf das thromboembolische Risiko sowie die Frage nach organischen Vorerkrankungen und die Beurteilung, ob diese zur Entstehung des Vorhofflimmerns beitragen.

Die Kenntnisse über die Komorbidität des Patienten spielen auch eine wesentliche Rolle bei der Wahl der individuellen antiarrhythmischen Therapie.

1.7. Therapie des Vorhofflimmerns

Prinzipiell müssen zwei grundsätzliche Fragen beantwortet werden, wenn Vorhofflimmern auftritt:

1. Braucht der Patient abhängig von seinen individuellen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse eine antithrombozytäre Therapie oder eine effiziente Antikoagulation? (**prognostischer Aspekt**)
2. Sollte die Therapie des Patienten abhängig von seinen Symptomen, seiner körperlichen Belastbarkeit und Komorbidität darauf abzielen, den Sinusrhythmus zu erhalten (Rhythmuskontrolle) oder unter Belassen des Vorhofflimmerns lediglich die Herzfrequenz zu kontrollieren (Frequenzkontrolle)? (**Aspekt der Lebensqualität**)

Die Wahl der richtigen Strategie muss für jeden Patienten individuell getroffen werden und basiert zum einen auf der Schwere der Symptomatik und der hämodynamischen Beeinträchtigung, zum anderen auf der Wahrscheinlichkeit, den Sinusrhythmus wiederherstellen und zumindest mittelfristig stabilisieren zu können, sowie den potentiellen Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie. Auch die Komorbidität des Patienten und daraus resultierende weitere Risiken sind bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen. Mitunter können auch unterschiedliche Strategien in unterschiedlichen Lebensphasen sinnvoll sein.

Im Folgenden wird auf die verschiedenen Therapieoptionen bei Vorhofflimmern in Hinblick auf Prognose (Antikoagulation) und Lebensqualität (Rhythmus- oder Frequenzkontrolle) genauer eingegangen:

1.7.1. Antithrombotische Therapie

Die Reduktion der mit dem Vorhofflimmern assoziierten Morbidität und Mortalität und damit im Wesentlichen die Prävention von Schlaganfällen und ähnlichen thromboembolischen Komplikationen ist das vorrangige Ziel der Behandlung dieser Erkrankung. Gerade bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko lässt sich nur durch eine effiziente antithrombozytäre oder antithrombotische Therapie ein Schlaganfall verhindern (56, 57). Da dem therapeutischen Nutzen dieser Therapie das Risiko zum Teil schwerer Blutungskomplikationen gegenüber steht, muss für jeden Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Hierzu eignen sich verschiedene Risikoscores, die auf den aktuellen ACC/ AHA/ ESC-Leitlinien von 2006 (10) basieren. Der im klinischen Alltag am einfachsten zu implementierende Risikoscore für eine das individuelle Patientenrisiko berücksichtigende Therapieempfehlung bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern ist der CHADS₂-Score (10). Die Kriterien der Risikostratifizierung nach dem CHADS₂-Score und die daraus folgenden Therapieempfehlungen sind in der folgenden Graphik aufgezeigt:

CHADS ₂	Score
C HF: Herzinsuffizienz	1
H ypertonie	1
A lter > 75 J	1
D iabetes mellitus	1
S chlaganfall, Embolie, TIA	2

Abbildung 2 a.

CHADS ₂ -Score	Insult/Jahr (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Abbildung 2 b.

Schwach/ nicht valid. Risikofakt.	Moderater Risikofaktor	Hoch-Risikofaktor
Alter 65 - 74	Alter ≥ 75	Hirnsult, TIA
KHK	Hypertonie	Embolie
Hyperthyreose	CHF: Herzinsuffizienz (EF<35%)	Mitralstenose
Weibl. Geschlecht	Diabetes mellitus	Klappenersatz

Abbildung 2 c.

Kein Risikofaktor	CHADS ₂ = 0	ASS 81-325 mg/die
1 moderater Risikofaktor	CHADS ₂ = 1	ASS 81-325 mg/die oder Marcumar (INR 2-3)
≥ 2 moderate Risikofaktoren	CHADS ₂ ≥ 2	Marcumar (INR 2-3)
1 Hochrisikofaktor	CHADS ₂ = 2	Marcumar (INR 2-3)

Abbildung 2 d.

Abbildung 2 a: Thromboembolie-Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern nach CHADS₂-Score. Bei Auftreten der jeweiligen begleitenden Faktoren wird die entsprechende Punktzahl aus dem Score summiert.

Abbildung 2 b. gibt das jeweilige Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern ohne Antikoagulation für den individuell ermittelten CHADS₂-Score an.

Abbildung 2 c. ermöglicht die Einordnung der im CHADS₂-Score berücksichtigten Risikofaktoren in Zusammenhang mit weiteren schwachen bzw. weniger validierten Risikofaktoren und Hoch-Risikofaktoren.

Abbildung 2 d: Therapie-Empfehlungen bei Vorhofflimmern nach CHADS₂-Score mit Raum für individuelle alternative Therapieentscheidungen in Abhängigkeit möglicher Blutungskomplikationen.

Ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko findet sich bei Patienten mit Blutungskomplikationen in der Vorgeschichte und mit steigendem Lebensalter (58). Hylek et al. (59) konnten aufzeigen, dass Patienten jenseits des 80. Lebensjahres erheblich häufiger Blutungskomplikationen unterliegen. Sie haben darüber hinaus Faktoren herausgearbeitet, die ihr Auftreten begünstigen: Hierzu zählen überhöhte INR-Werte ($> 4,0$), ein CHADS₂-Score von mindestens 3 und ein erst kürzlich zurückliegender Beginn der Antikoagulationstherapie, da die meisten Komplikationen innerhalb der ersten drei Monate nach Therapiebeginn auftreten.

Da gerade die Patienten, die von einer oralen Antikoagulantientherapie besonders profitieren, auch diejenigen mit dem höchsten Risiko für Blutungskomplikationen sind, hat als klinische Konsequenz die Entscheidung über die Antikoagulation individuell zu erfolgen. Bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko ist eine probeweise Antikoagulation für sechs Monate mit angestrebten INR-Zielwerten von etwa 2 bei engmaschigen Kontrolluntersuchungen empfohlen (60).

1.7.2. Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle ist eine mögliche Behandlungsoption bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und hat die Wiederherstellung und anschließende Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus durch chronische Antiarrhythmika-Therapie, elektrische oder pharmakologische Kardioversion oder Katheterablationsverfahren zum Ziel. Sie kann die Lebensqualität symptomatischer Patienten verbessern (61, 62), allerdings war dieser Nutzen nicht in allen kontrollierten Studien nachweisbar (63).

Die Strategie der Rhythmuskontrolle erweist sich nach klinischer Überzeugung vor allem dann als erstrebenswert, wenn eine deutliche, den Patienten belastende, mit dem Vorhofflimmern korrelierende Symptomatik besteht oder der Sinusrhythmus zumindest mittelfristig mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten werden kann (64). Diese Entscheidung kann nur für jeden Patienten individuell getroffen werden.

Medikamentöse und elektrische Kardioversion

Eine Kardioversion – unabhängig davon ob medikamentös oder elektrisch – ist insbesondere bei erst kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern effektiv. Mit zunehmender Dauer der Arrhythmie nimmt dagegen die Erfolgsrate der Kardioversion deutlich ab.

Einen prospektiven Vergleich zwischen elektrischer und pharmakologischer Kardioversion gibt es bislang nicht. Unabhängig von der Wahl der Kardioversionsmöglichkeit soll in jedem Fall zur Vermeidung einer Thromboembolie bei länger als 48 Stunden andauerndem Vorhofflimmern oder

einer unklaren Dauer der Episode ein Thrombenausschluss mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) oder eine effiziente orale Antikoagulation mit einem Ziel-INR-Wert $> 2 - 3$ über mindestens drei Wochen vor dem entsprechenden Konversionsversuch erfolgen (1).

Die **medikamentöse Kardioversion** bietet den Vorteil, dass im Gegensatz zur elektrischen Kardioversion zu ihrer Durchführung keine Kurznarkose erforderlich ist. Da jedoch alle antiarrhythmischen Medikamente eine wenn auch unterschiedlich stark ausgeprägte proarrhythmische Komponente aufweisen, muss bei ihrem Einsatz das Risiko einer ventrikulären Proarrhythmie im Einzelfall abgewogen werden.

Die orale oder intravenöse Gabe der nachfolgenden Klasse Ia -, Klasse Ic - oder Klasse III – Antiarrhythmika (nach Vaughan Williams) konnte in Studien zu einer erfolgreichen Kardioversion bei 60 - 90 % der Patienten führen, wenn die Dauer des Vorhofflimmerns unter 48 Stunden lag. Bestand die Arrhythmie länger, war nur in 15 – 30 % der Fälle eine Konversion erreichbar (65 - 75).

Klasse Ia – Antiarrhythmika:

Chinidin, Procainamid und Disopyramid bewirken als Klasse Ia – Antiarrhythmika eine Hemmung des schnellen Natrium-Einstroms und somit eine verminderte Leitungsgeschwindigkeit mit potentieller Verbreiterung des QRS-Komplexes sowie eine Verlängerung des Aktionspotentials mit Zunahme der QT-Zeit. Sie werden nach derzeitiger Studienlage für die pharmakologische Kardioversion als weniger effektiv oder weniger gut untersucht eingestuft (64). Die zu erwartenden Konversionsraten liegen zwischen 40 und 80 % (76).

Klasse Ic – Antiarrhythmika:

Flecainid und Propafenon sind Klasse Ic - Antiarrhythmika und führen zu einer Hemmung des schnellen Natrium-Einstroms mit einer Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit, während das Aktionspotential und somit die QT-Zeit nahezu unverändert bleiben. Zur Kardioversion von Vorhofflimmern bis zu einer Dauer von 7 Tagen haben sich Flecainid und Propafenon als besonders geeignet erwiesen. In Studien wurden Konversionsraten zwischen 50 und 90 % beschrieben (77). Zur pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern

mit einer Dauer von mehr als sieben Tagen erscheinen beide Medikamente dagegen als weniger effektiv (64).

Klasse III – Antiarrhythmika:

Amiodaron und Sotalol, das in niedriger Dosierung in l-Form als Beta-Blocker, in hoher Dosierung in d-Form allerdings als Klasse III – Antiarrhythmikum wirkt, führen vorwiegend durch eine Hemmung des Kaliumausstromes in der Repolarisationsphase zu einer Verlängerung des Aktionspotentials und damit der QT-Zeit.

Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum, das aufgrund seiner geringen proarrhythmischen Wirkung und nur geringer negativ inotroper Effekte bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion als kardial sicher gilt (78, 79). Unter oraler Therapie zeigte sich allerdings in verschiedenen Studien nur eine klinisch unbefriedigende Konversionsrate von 18 – 23 % (79, 80, 81). Allerdings ist unter intravenöser oder hochdosierter oraler Therapie offenbar eine größere Effektivität mit Konversionsraten zwischen 43 bis 94 % zu erwarten (82). Amiodaron wird daher für die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern sowohl mit einer Dauer von weniger als auch von mehr als sieben Tagen eingesetzt (64).

Sotalol wird dagegen weniger zur Kardioversion von Vorhofflimmern empfohlen (64). In Studien erwies es sich mit einer Konversionsrate von 52 % einem Klasse I -Antiarrhythmikum wie Chinidin mit einer Rate von 86 % bei der Konversion von akutem Vorhofflimmern unterlegen (83). Auch bei chronisch persistierendem Vorhofflimmern ist die Konversionsrate für Sotalol deutlich niedriger als für Chinidin (84).

Neuere Präparate:

Ibutilid ist ein relativ neues Antiarrhythmikum mit einer deutlich niedrigeren Halbwertszeit bei intravenöser Applikation und konnte ebenfalls eine adäquate Effizienz bei der Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus zeigen (85). In zwei großen Studien sind unter Ibutilid-Therapie Konversionsraten von bis zu 63 % unter 242 Patienten (86) und zwischen 33 – 46 % bei 200 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern oder –flattern mit einer Dauer von bis zu 90 Tagen (87) beschrieben. Für eine pharmakologische

Kardioversion von Vorhofflimmern mit einer Dauer von mehr als 7 Tagen gelten im wesentlichen Amiodaron und Ibutilid als Arzneimittel mit erwiesener Wirksamkeit.

Alle Antiarrhythmika sind allerdings durch ähnliche, unterschiedlich stark ausgeprägte Nebenwirkungen gekennzeichnet: Sie können zum einen zu einer hämodynamisch relevanten Hypotonie führen, zum anderen können vor allem repolarisationsverzögernde Pharmaka wie Sotalol und Chinidin oder auch der neuere Kalium-Kanal-Blocker Ibutilid eine QT-Verlängerung oder polymorphe ventrikuläre Tachykardien (sog. Torsades de pointes) bewirken. Hier sollte mindestens für die ersten 4 – 6 Stunden nach Therapiebeginn ein EKG- und Blutdruck-Monitoring mit Kontrolle der QT-Zeit erfolgen. Eine QT-Verlängerung um mehr als 30 % des Ausgangswertes ist hierbei als kritisch zu erachten.

Falls die pharmakologische Kardioversion nicht erfolgreich ist, kann die elektrische Kardioversion immer noch nachfolgend als schnelle und sichere Maßnahme zur Konversion in den Sinusrhythmus durchgeführt werden (88).

Die **elektrische Kardioversion** ist ein einfach durchzuführendes und äußerst effektives Verfahren zur Beendigung des Vorhofflimmerns und Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Die Erfolgchancen sind sehr hoch und oftmals besser als die der pharmakologischen Kardioversion. Deren begrenzter Akuterfolg und die möglichen Komplikationen lassen häufig bereits primär eine elektrische Therapie als angeraten erscheinen (1). Die Durchführung der elektrischen Kardioversion kann sicher und effektiv ambulant in tiefer Sedierung des Patienten erfolgen (89). Durch die Anwendung anterior-posteriorer Elektrodenpositionen (90) und biphasischer Schockmuster (91) lässt sich in nahezu allen Fällen eine erfolgreiche Kardioversion durchführen. Allerdings verbleiben ohne eine antiarrhythmische Rezidivprophylaxe nur 23 % der Patienten nach einem Jahr und 16 % nach zwei Jahren ohne weiteres Rezidiv im Sinusrhythmus (89).

Medikamentöse Rezidivprophylaxe

Die Rezidivprophylaxe bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern nach einer Kardioversion erfolgt primär durch eine medikamentöse Therapie mit

Betablockern, Klasse I - oder Klasse III - Antiarrhythmika. Unter einem solchen Prozedere ist nach aktueller Studienlage damit zu rechnen, dass sich ein Jahr nach Kardioversion noch etwa 40 bis 65 % der Patienten im Sinusrhythmus befinden (80, 82, 92, 93, 94, 95). Dem gegenüber steht der Spontanverlauf der Erkrankung, bei dem sich ohne Antiarrhythmikatherapie nur noch etwa 20 – 30 % der Patienten nach einem Jahr im Sinusrhythmus befinden (93, 96).

Der primäre Einsatz von Betablockern – insbesondere bei anamnestischen Hinweisen für eine sympathoadrenerge Vorhofflimmerinduktion – kann in Erwägung gezogen werden. Daten von Kühlkamp et al. belegen eine eher geringfügig, wenn auch statistisch signifikant verminderte Rezidivrate von Vorhofflimmern nach Kardioversion von 48,7 % in einer mit Metoprolol behandelten Patientengruppe im Vergleich zu einer Rezidivrate von 59,9 % unter Placebo (97).

Als effektivste Substanz zur Stabilisierung des Sinusrhythmus gilt allerdings das Klasse III – Antiarrhythmikum Amiodaron. In Studien ist es dem ebenfalls häufig verwendeten Sotalol deutlich überlegen: Lediglich bei 35 % der Patienten mit chronisch-paroxysmalem oder chronisch-persistierendem Vorhofflimmern kam es unter Behandlung mit Amiodaron nach einer mittleren Verlaufsdauer von 16 Monaten zu einem Vorhofflimmern-Rezidiv, während unter Sotalol oder Propafenon in 63 % der Fälle Rezidive zu beobachten waren (95). Andere nicht-kontrollierte Studien geben sogar Erfolgsraten von 61 % im ersten Jahr und bis zu 86 % nach 2,5 Jahren für die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus an (98, 99). Bei der Angabe der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit sind aber immer die Auswahl der Kriterien eines Rezidivs sowie die Kontinuität des EKG-Monitoring in den jeweiligen Studien und die Häufigkeit und Dauer der Vorhofflimmer-Episoden bei den eingeschlossenen Patienten zu berücksichtigen, was den Vergleich verschiedener Studien hinsichtlich der Effizienz der Rezidivprophylaxe schwierig macht.

Die breite Anwendung von Amiodaron zur Rezidivprophylaxe wird allerdings gelegentlich durch die zum Teil schweren extrakardialen Nebenwirkungen, wie Lungen- und Hepatotoxizität, Photosensitivität, Polyneuropathie oder eine mögliche Induktion einer Hypo- oder Hyperthyreose begrenzt. Kardiale Nebenwirkungen wie Proarrhythmien sind unter Amiodaron selten, während unter Sotalol in etwa 5 % der Fälle über QT-Verlängerungen und Proarrhythmien in Form von polymorphen ventrikulären Tachkardien und

Torsades-des-pointes berichtet wird (100, 101), die überwiegend auf einer Repolarisationsverlängerung beruhen. In diesem Zusammenhang ist bei Sotalol ebenfalls die erforderliche Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz – vor allem bei Frauen – zu berücksichtigen.

Benefit und Risiken einer medikamentösen Rezidivprophylaxe mit Sotalol wurden 2004 in zwei großen doppel-verblindeten Multi-Center-Studien – der SOPAT- und der PAFAC-Studie – herausgestellt. Beide Studien evaluieren auch eine weitere Option, die Kombination von Chinidin mit Verapamil. Frühere Studien haben bereits die Vermutung nahe gelegt, dass die Gabe von Verapamil die klinische Effektivität von Chinidin steigert und gleichzeitig die Rate an Nebenwirkungen senkt (102). Sowohl die PAFAC-Studie (14) als auch die SOPAT-Studie (15) konnten zeigen, dass Sotalol oder die Kombination von Chinidin mit Verapamil effektiver als Placebo in der Prävention von Vorhofflimmer-Rezidiven nach Kardioversion sind. Die Kombination von Chinidin und Verapamil war hierbei in beiden Studien der Medikation mit Sotalol hinsichtlich der Verlängerung des episodfreien Zeitraumes und der Reduktion der Zahl symptomatischer Episoden nicht unterlegen. Insgesamt stellt sich die Rezidivprophylaxe mit allen in beiden Studien verwendeten Antiarrhythmika bei Rezidivraten zwischen 62 – 67 % aber als unbefriedigend dar. In beiden Studien wurde täglich für jeden Patienten telemetrisch mindestens ein EKG an das Studienzentrum übermittelt, so dass die erfassten Rezidivraten der klinischen Realität sehr nahe kommen. Nebenwirkungen - meist Palpitationen, Schwindel oder Tachykardien - traten bei 73 % der Patienten und in gleicher Häufigkeit bei beiden Medikamentengruppen auf. Da sowohl die Sotalol- als auch die Chinidin/Verapamil-Therapie mit klinisch relevanten Proarrhythmien oder Bradykardien einhergehen kann (103), sind in der initialen Therapiephase engmaschige EKG-Kontrollen empfohlen.

Auch bei Patienten mit höhergradig reduzierter linksventrikulärer Funktion ist Amiodaron derzeit das Antiarrhythmikum der Wahl.

Neuere Klasse III - Präparate sind zurzeit Gegenstand verschiedener Studien: In einer Subanalyse der DIAMOND-CHF-Studie (64) konnte durch die Gabe von Dofetilid bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz eine gegenüber Placebo günstigere Konversionsrate erreicht werden, auch in der Rezidivprophylaxe war das Medikament von Vorteil. Die Mortalität war trotz einiger Fälle von Torsades-des-Pointes-Tachykardien nicht gesteigert. Auch für

Dronedaron konnte in den placebokontrollierten Studien EURIDIS und ADONIS ein deutlicher Nutzen gegenüber Placebo nachgewiesen werden, ohne dass der Einsatz der Substanz mit schweren unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert war (104). Allerdings wird der Einsatz der Substanz bei herzinsuffizienten Patienten noch kritisch zu betrachten sein, da in einer Studie bei Patienten mit Herzfehlern und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion eine Erhöhung der Sterblichkeit in Verbindung mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz auftrat (105).

Zusammenfassend richtet sich die medikamentöse Therapie derzeit nach folgendem Schema (ACC/ AHA/ ESC – Leitlinien):

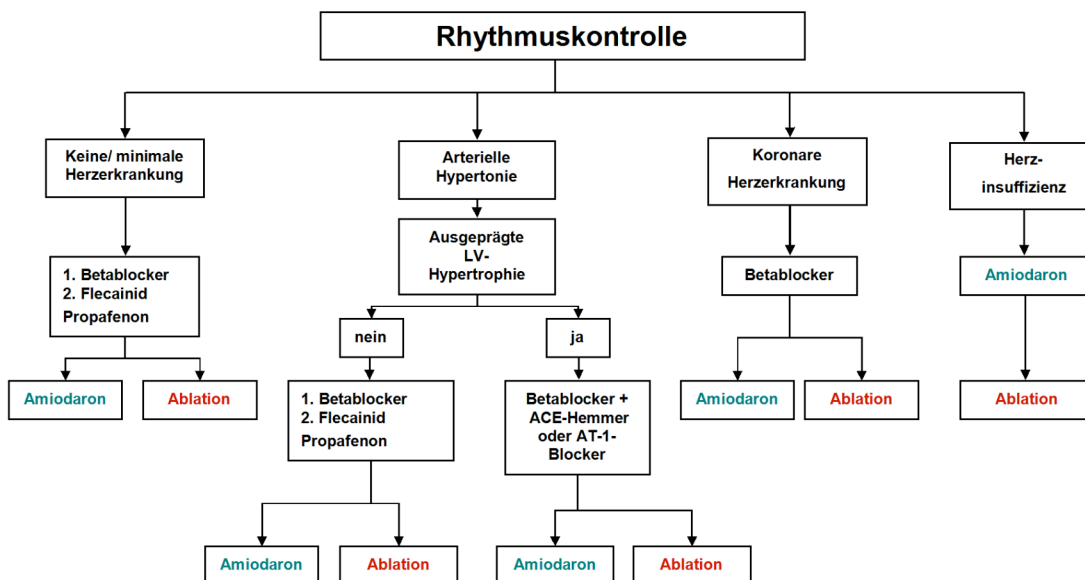


Abbildung 3: Algorithmus zur medikamentösen Rezidivprophylaxe bei chronisch paroxysmalem oder chronisch persistierendem Vorhofflimmern nach einer Kardioversion; modifiziert nach (10)

Katheterablation zur Rhythmuskontrolle

Der Ablation kommt als Therapie-Option bei Vorhofflimmern zunehmende Bedeutung zu. Insbesondere bei Insuffizienz der pharmakologischen Therapie und wiederholten erfolglosen Kardioversionsversuchen ist der Versuch einer Ablation in Betracht zu ziehen.

Die Entwicklung der katheterinterventionellen Ablationsverfahren beruht zum einen auf der erfolgreichen intraoperativen Therapie des Vorhofflimmerns durch labyrinthartige Inzisionen (MAZE) und Naht des Vorhofmyokards zur Unterbrechung ektooper Erregungsbildung und -leitung (106, 107).

Zum anderen fiel vor allem die Rolle von pulmonalvenösen Triggern für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern auf (29). Durch punktförmige Hochfrequenzstromablation im Bereich der Pulmonalvenenmündungen konnten diese Trigger ausgeschaltet und ein Wiederauftreten des Vorhofflimmerns verhindert werden. Da der rechte Vorhof eine geringere Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern – z.B. durch Trigger in der oberen Hohlvene oder der Crista terminalis (108) – einnimmt, ist er seltener Ziel einer Ablation. Die Ablationsstrategien, die im Laufe der Zeit entwickelt wurden, orientieren sich daher in erster Linie an der Bedeutung des linken Vorhofs durch elektrische Isolation der fokalen Trigger in den Pulmonalvenen. Mögliche Komplikationen der ablativen Therapie sind Narben-Reentry-Tachykardien durch kleine Leitungslücken entlang der Ablationslinien oder eine sehr selten auftretende, aber häufig letal verlaufende Fistelbildung zwischen Vorhof und Ösophagus.

1.7.3. Frequenzkontrolle

Die bei vielen Patienten nur geringe oder nicht dauerhafte Wirksamkeit antiarrhythmischer Medikamente zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus hat letztendlich das Fortbestehen von Vorhofflimmern unter therapeutischer Kontrolle der Kammerfrequenz als unvermeidbaren Endzustand im Verlauf dieser oft chronisch fortschreitenden Rhythmusstörung zur Folge (7, 13).

Hier setzt die Frequenzkontrolle an: sie beinhaltet die Regulation der ventrikulären Frequenz auf ein physiologisches Niveau mittels pharmakologischer oder interventioneller Therapiemöglichkeiten bei weiterhin bestehendem Vorhofflimmern. Auf diese Weise soll durch Ermöglichung einer suffizienten und belastungsadäquaten Füllung und Auswurfleistung des Ventrikels einer deutlichen Abnahme des Herzzeitvolumens (109) sowie der Entstehung einer tachykardie-induzierten Kardiomyopathie (110, 111, 112, 113) durch eine permanent hohe und irreguläre Kammerfrequenz entgegengewirkt

werden. Die Entscheidung zur Frequenzkontrolle orientiert sich an Effektivität und Nebenwirkungen einer rhythmuskontrollierenden Therapie und an der Lebensqualität des Patienten. Der Krankheitsprognose wird bei der Therapieentscheidung zur Frequenzkontrolle keine wesentliche Bedeutung zugemessen, da verschiedene Studien gezeigt haben, dass die pharmakologische Frequenzkontrolle unter den Aspekten Hospitalisierung und Mortalität der Strategie der Rhythmuskontrolle in der Regel nicht unterlegen ist (11, 114, 115, 116, 117). Substudien und einige andere Studien stellten allerdings eine geringere körperliche Belastbarkeit der Patienten unter Frequenzkontrolle im Vergleich zur Rhythmuskontrolle heraus. Hierzu trägt möglicherweise auch eine insuffiziente Regulation der Ventrikelfrequenz bei (117, 118, 119).

Durch die zunehmenden Möglichkeiten einer interventionellen, partiell kurativen Therapie von persistierendem oder sogar permanentem Vorhofflimmern durch Katheterablationsverfahren gilt die Frequenzkontrolle allerdings nicht mehr nur als letzte Therapieoption, sondern hat ihren Stellenwert in verschiedenen Stadien des Vorhofflimmerns: So ist sie zunächst fester Bestandteil der Therapie bei akut auftretendem Vorhofflimmern noch vor einer möglichen Kardioversion. Während bei symptomatischen und jüngeren Patienten eine initiale Rhythmuskontrolle durchaus sinnvoll ist, wird man dagegen bei älteren Patienten mit dilatierten Vorhöfen sowie häufigen Rezidiven, oder aber bei wenig symptomatischen Patienten mit geringem Thrombembolie-Risiko eher zu einer Kammerfrequenzkontrolle tendieren, um Nebenwirkungen einer antiarrhythmischen Therapie zu vermeiden. Allerdings ist auch die Frequenzkontrolle als Therapieoption durch mögliche Nebenwirkungen einer pharmakologischen Frequenzsenkung wie Hypotension oder Bradykardie begrenzt (120). Darüber hinaus ist die adäquate Einstellung der Patienten über 24 Stunden, vor allem bei Vorliegen tachy- und bradyarrhythmischer Phasen, durch die geringen Möglichkeiten der dynamischen Dosisanpassung negativ-dromotrop wirkender Medikamente eingeschränkt.

Kriterien der Frequenzkontrolle

Die wesentlichen Ziele der Frequenzkontrolle sind eine Minimierung der Symptomatik und der Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, sowie die

Prävention einer tachykardie-bedingten Kardiomyopathie. Dies bedeutet vor allem eine Normalisierung der Kammerfrequenz in Ruhe und unter körperlicher Belastung. Allerdings wird die Symptomatik nicht alleine durch die Kammerfrequenz bestimmt, sondern auch durch andere Faktoren, wie Unregelmäßigkeiten und Frequenzänderungen in der Schlagfolge. Die Lebensqualität ist darüber hinaus von der subjektiven Wahrnehmung und möglichen Nebenwirkungen der Therapie abhängig. Ebenfalls korreliert die bestmögliche Einstellung der Kammerfrequenz nicht zwangsläufig mit einer optimalen Belastbarkeit. Im Rahmen der AFFIRM-Studie (120) wurden als Zielbereiche eine Ruhefrequenz von 80 Schlägen pro Minute, während einer definierten Belastung im Gehtest eine Frequenz von 110 Schlägen pro Minute und im 24-h-EKG eine Kammerfrequenz von bis zu 110 % der altersentsprechenden Maximalfrequenz definiert. Allerdings können auch niedrige Herzfrequenzen zu Symptomen führen. Darüber hinaus ist die Senkung der hohen Frequenzen durch eine Neigung zu Bradykardie oder Hypotonie limitiert, so dass eine adäquate Frequenzkontrolle nur in etwa 80 % der Fälle erreicht werden kann (121).

Die optimale Einstellung muss letztendlich individuell ausgerichtet sein und sich neben der Kammerfrequenz in Ruhe und Belastung auch an der Belastbarkeit selbst und der Lebensqualität orientieren.

Pharmakologische Therapieansätze

Die ventrikuläre Frequenz bei Vorhofflimmern wird im Wesentlichen durch die intrinsischen Überleitungseigenschaften des Atrioventrikularknotens (AV-Knoten) bestimmt, die wiederum durch Faktoren wie den vagalen Tonus, Katecholamine, eine Hyperthyreose oder Medikamente wie Digitoxin oder Beta-Blocker beeinflusst werden können (121).

Die Dringlichkeit einer Senkung der Kammerfrequenz hängt von der klinischen Symptomatik ab. Bei hämodynamischer Instabilität, Zeichen von Herzinsuffizienz, Lungenödem oder Myokardischämie ist eine notfallmäßige Behandlung indiziert.

Für die pharmakologische Frequenzkontrolle stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung: 1) **Betablocker** zur Hemmung des Sympathikotonus, 2) **Kalziumantagonisten** vom Nicht-Dihydropyridintyp

(Verapamil, Diltiazem) zur Hemmung der kalziumabhängigen Depolarisation des AV-Knotens, 3) **Digitalispräparate** zur Steigerung des Parasympathikotonus mit Wirkung auf die intrinsische Leitung über den AV-Knoten und 4) in Einzelfällen auch **Amiodaron**.

Die Wahl der Präparate orientiert sich an den Zielen der Frequenzkontrolle und der Komorbidität der Patienten.

In der Regel verwendete **Betablocker** sind die Präparate Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol oder Carvedilol. Für die Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern ist vor allem ihre negativ chronotrope und negativ dromotrope Wirkung relevant. Betablocker senken sehr effektiv sowohl die Frequenz in Ruhe als auch unter Belastung, da sie im Gegensatz zu Digitalispräparaten auch unter Katecholaminfreisetzung wirksam sind. Sie werden daher bevorzugt bei jüngeren Patienten mit der Notwendigkeit einer Frequenzsenkung auch unter Belastung und bei Patienten mit zusätzlich vorliegenden Erkrankungen wie einem Hypertonus oder einer koronaren Herzerkrankung eingesetzt. Aufgrund ihrer blutdrucksenkenden Wirkung besteht aber die Gefahr einer Hypotension mit einer daraus resultierenden Symptomatik, wodurch der Einsatz vor allem bei herzinsuffizienten Patienten insbesondere akut und in hohen Dosen nur begrenzt möglich ist. Bei Patienten, deren Vorhofflimmern durch den Wechsel tachy- und bradyarrhythmischer Phasen gekennzeichnet ist, wird die adäquate Frequenz-Einstellung durch ein Bradykardie-Risiko bei zu starker Dosierung ebenfalls limitiert. Darüber hinaus sind als Nebenwirkungen höhergradige AV-Blockierungen, Bronchospasmen, Müdigkeit, Schlafstörungen und eine Hypoglykämie-Neigung bei Diabetes mellitus unter gleichzeitiger Maskierung dieser Symptomatik zu berücksichtigen (121, 122, 123, 124).

Verapamil und Diltiazem, zwei **Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten**, eignen sich ebenfalls zur Kammerfrequenzkontrolle. Sie können im Akutfall auch intravenös verabreicht werden. Durch Verzögerung der Überleitung am AV-Knoten haben sie nicht nur einen negativ-dromotropen, sondern auch am Myokard einen deutlichen negativ-inotropen Effekt. Wegen der Gefahr höhergradiger Leitungsblockaden sollten sie nicht regelhaft mit Betablockern kombiniert werden. Ihre vasodilatatorische Komponente kann zu Hypotension führen. Die negativ inotrope Wirkung macht sie zudem für die Therapie bei fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz weniger geeignet (121, 125, 126).

Digitoxin und andere Digitalispräparate haben eine schwächere Wirkung auf die Herzfrequenz als Betablocker oder Kalziumantagonisten, insbesondere bei erhöhter sympathischer Aktivierung besteht nur eine geringe Wirksamkeit (127). Die Wirkung von Digitalispräparaten kommt vor allem durch eine Verzögerung der AV-Überleitung infolge einer Vagotonussteigerung zustande, aber auch direkte Effekte auf den AV-Knoten sind beschrieben. Die Nebenwirkungen einer Digoxin- bzw. Digitalis-Therapie, bei der aufgrund möglicher Auswirkungen auf Leber oder Niere nur eine geringe therapeutische Breite besteht, sind vielfältig und reichen von gastrointestinalen Beschwerden über Rhythmus- und Reizleitungsstörungen bis hin zu toxischen Zuständen, die vor allem bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion schneller auftreten können. Gerechtfertigt ist der Einsatz zur Frequenzkontrolle bei Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz und Patienten, bei denen Betablocker oder Kalziumblocker alleine nicht ausreichen oder ihre Dosis aufgrund von Nebenwirkungen zu reduzieren ist (121, 128, 129).

Amiodaron wird im Wesentlichen zur Konversion und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus eingesetzt, die überleitungshemmenden Eigenschaften rechtfertigen nur in Ausnahmefällen den Einsatz zur Frequenzkontrolle. Der Schwerpunkt von Amiodaron liegt in der Akut-Therapie aufgrund seiner direkt eintretenden frequenzsenkenden Effekte bei im Vergleich zu Kalziumblockern geringerer hypotensiver und negativ inotroper Wirkung. Ein langfristiger Einsatz zur Frequenzkontrolle bedarf der besonderen Rechtfertigung (121).

Daten der AFFIRM-Studie belegen, dass mit einer Monotherapie nur bei der Hälfte der Patienten eine adäquate Frequenzkontrolle erreicht werden kann (115) und daher häufig eine Kombinationstherapie zur adäquaten Kammerfrequenzregulation erforderlich ist. Unter Dreifachkombination konnte dieses Ziel in Studien bei ca. 80 % der Patienten erreicht werden (115). Dies täuscht aber darüber hinweg, dass die Erfolgsrate im klinischen Alltag deutlich geringer ist. Bei gleichzeitigem Einsatz mehrerer Präparate ist besonders auf die Nebenwirkungen wie Hypotension, Bradykardie und AV-Überleitungsstörungen zu achten.

Interventionelle Therapieansätze

Interventionelle Verfahren zur Frequenzkontrolle werden dann eingesetzt, wenn pharmakologische Therapieformen nicht ausreichen. Sie sind im Wesentlichen bei permanentem Vorhofflimmern geeignet und haben zum Ziel, durch Veränderung der Leitungseigenschaften des Atrioventrikularknotens (AV-Knoten) eine Kontrolle der Kammerfrequenz zu erreichen. Der AV-Knoten weist mindestens zwei bevorzugte Übergänge für die Erregung von der Vorhofmuskulatur auf das atrioventrikuläre Reizleitungsgewebe auf: einen anterioren, dem His-Bündel nahen Input mit längerer Refraktärzeit und einen posterioren Input mit kürzerer Refraktärzeit. Letzterer leitet daher eher die lokal auf den AV-Knoten eintreffenden, konsekutiven Flimmerwellen auf das His-Bündel über, als der anteriore Input.

Bei der **AV-Knoten-Modulation** kann mithilfe einer Katheterverödung oder Modulation des posterioren Inputs die Refraktärzeit des AV-Knotens verlängert und die Kammerfrequenz gesenkt werden. In verschiedenen Studien wurde eine Erfolgsrate von 60 – 85 % beschrieben, wobei eine adäquate Frequenzsenkung häufig nur in Ruhe gelingt, während die Frequenzkontrolle unter Belastung unzureichend ist (130, 131, 132). Zudem sind die durch die angestrebte Modulation erzielbaren Effekte schwer zu steuern, so dass häufig die Wirkung nicht ausreicht oder ein unerwünschter totaler AV-Block entsteht (131). Die AV-Knoten-Modulation hat daher zurzeit nur einen geringen Stellenwert.

Die **His-Bündel-Ablation** mit anschließend erforderlicher Implantation eines **VVI-Schrittmachers** ist dagegen mit einer Erfolgsrate von über 95 % eine definitive Maßnahme zur Kontrolle der Kammerfrequenz, die zudem mit geringem prozeduralen Aufwand und wenigen möglichen Komplikationen verbunden ist (133). Nachteil dieser Methode ist die permanente Schrittmacherabhängigkeit des Patienten. Die His-Bündel-Ablation ist vor allem dann sinnvoll, wenn der Verdacht besteht, dass durch länger andauerndes tachykardes Vorhofflimmern eine tachykardie-induzierte Kardiomyopathie entstehen könnte oder eine vorbestehende Herzschwäche verstärkt wird. So konnte die APT-Studie bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 45 % eine Steigerung der Auswurfraction um im Mittel 15 % nach His-Bündel-Ablation zeigen (134). Ist eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung aber nicht eindeutig durch ein tachykardes Vorhofflimmern im Sinne einer

Tachykardiomyopathie zu erklären, ist bei einer His-Bündel-Ablation zu berücksichtigen, dass eine dauerhafte rechtsventrikuläre Stimulation mit Linksschenkelblock-Morphologie die linksventrikuläre Pumpfunktion durch Induktion eines asynchronen Kontaktionsablaufes noch weiter verschlechtern kann (135 - 144). Die Implantation einer linksventrikulären Sonde zur kardialen Resynchronisation nach Ablation kann, insbesondere bei einer vorbestehenden Ejektionsfraktion unter 35 %, eine weitere Verschlechterung verhindern (145).

1.8. Besteht Bedarf für eine verbesserte Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern?

Gemäß den Ergebnissen der AFFIRM – Studie konnte unter Studienbedingungen mit einer Kombination von bis zu 3 negativ dromotrop wirkenden Medikamenten bei ca. 80 % der Studienpatienten eine optimale Frequenzkontrolle erzielt werden (115). Ausgehend von derzeit etwa 1 Million Menschen mit Vorhofflimmern allein in Deutschland (2), von denen nach klinischer Erfahrung ungefähr die Hälfte mit der Strategie der Frequenzkontrolle behandelt werden, ergibt sich eine Anzahl von mindestens 100.000 Patienten, bei denen zur Zeit durch medikamentöse Therapie keine adäquate Kontrolle der Kammerfrequenz erreicht werden kann. Hierbei spielen verschiedene Aspekte eine Rolle.

Die dynamische Regulation der Herzfrequenz erfolgt physiologischerweise durch das autonome Nervensystem. Sie ist an die aktuellen Bedürfnisse des Körpers angepasst und erfolgt in Abstimmung mit der Regulation der Herzkraft und der peripheren Durchblutung. Die Möglichkeiten der autonomen Regulation werden bei der Ergometrie deutlich: während die Herzfrequenz eines gesunden Menschen im Sinusrhythmus dynamisch in Abhängigkeit von der Belastung reguliert wird, also mit steigender Belastung ebenfalls zunimmt, bis sie sich einem Maximum annähert, das die Belastungsgrenze markiert, ist eine solche Regulation bei Patienten mit Vorhofflimmern häufig nur eingeschränkt vorhanden. Bereits bei geringer Belastung kommt es zu einem deutlichen Herzfrequenzanstieg, eine weitere signifikante Steigerung ist nicht möglich. Die allgemeine körperliche Belastbarkeit von Vorhofflimmer-Patienten ist dadurch

erheblich eingeschränkt. Die Irregularität der schnellen Herzfrequenz bei Vorhofflimmern mit unregelmäßigen Schlagvolumina und arteriellen Blutdruckschwankungen bewirkt eine weitere Minderung der Belastbarkeit.

Die Therapieoptionen der Frequenzkontrolle zielen auf eine Senkung der Herzfrequenz zur Steigerung von Herzkraft und Schlagvolumen. Dennoch bleibt mit Ausnahme der His-Bündel-Ablation und anschließender VVI-Schrittmacher-Implantation die Irregularität der Herzfrequenz bestehen.

Die pharmakologische Frequenzkontrolle basiert auf einer Dosis-Wirkungsbeziehung, bei der mit dem Erreichen eines gewissen Medikamentenspiegels eine entsprechende negativ-dromotrope Wirkung erzielt wird. Diese Wirkung ist bei pharmakologischen Ansätzen nicht oder nur geringfügig belastungsadaptiert. Gerade eine dynamische Dosisanpassung an die aktuelle Kreislauf- und Belastungssituation ist nur unvollständig möglich. Selbst bei regelmäßigen Kontrollen der medikamentösen Einstellung eines Patienten handelt es sich hierbei nur um punktuelle Messungen, die die augenblickliche Kreislauftsituation, nicht aber deren Verlauf unter Alltagsbedingungen darstellen.

Dies zeigt, dass ein Therapiekonzept zur Frequenzkontrolle benötigt wird, das gleichermaßen dynamisch, d.h. bedarfsadaptiert, sowie möglichst selektiv auf den Atrioventrikularknoten wirkt. Da das autonome Nervensystem mit kurzer Halbwertszeit die augenblickliche Regelung der Herzfrequenz gewährleistet, wäre grundsätzlich eine Steuerung der atrioventrikulären Überleitung im AV-Knoten durch Stimulation des parasympathischen Nervensystems aus therapeutischer Sicht denkbar.

1.9. Vegetative Regulationsmechanismen am Herzen

Alle Organe des Körpers mit Ausnahme der Skelettmuskulatur sind vom vegetativen Nervensystem innerviert. Damit besteht die Möglichkeit eines schnellen und direkten Zugriffs auf eine Änderung von Organfunktionen als dynamische Anpassung von Organsystemen an wechselnde physiologische und pathophysiologische Einflüsse, wie z.B. zur Anpassung des Kreislaufs bei plötzlichen und schnellen motorischen Reaktionen. Darüber hinaus wirkt das

vegetative Nervensystem als organspezifisch differenziertes Instrument im Rahmen homöostatischer Regulationen mit. Weiterhin können durch viszerale Afferenzen schnelle, organische Regulationen als vegetative Reflexe wie z.B. Kreislaufreflexe übertragen werden.

Eine Besonderheit des autonomen Nervensystems ist die in Ganglien außerhalb des Zentralnervensystems erfolgende Verschaltung auf ein zweites Neuron. Neurone innerhalb des Zentralnervensystems werden als präganglionäre Neurone, Neurone in den peripheren Ganglien, die mit ihren Axonen die Erfolgsorgane innervieren, als postganglionäre Axone bezeichnet. Nach Lage der zu den Ganglien ziehenden präganglionären Neurone im Zentralnervensystem wird zwischen den beiden Hauptsäulen, dem **Sympathikus** mit präganglionären Neuronen in den thorakolumbalen Segmenten des Rückenmarks, und dem **Parasympathikus** mit präganglionären Neuronen im Hirnstamm und den sakralen Teilen des Rückenmarks differenziert. Die postganglionären Neurone des Parasympathikus liegen in Ganglien sehr nahe an oder direkt in dem innervierten Erfolgsorgan. Der Transmitter aller präganglionären Neurone des vegetativen Nervensystems ist Acetylcholin, der Transmitter der postganglionären Neurone ist für den Parasympathikus ebenfalls vorrangig Acetylcholin, für den Sympathikus dagegen vor allem Noradrenalin. Die für Acetylcholin spezifischen Rezeptoren sind in den Ganglien nicotinartige (n-cholinerge) Rezeptoren, an den parasympatisch innervierten Erfolgsorganen muscarinartige (m-cholinerge) Rezeptoren. Die Rezeptoren an den sympathisch innervierten Erfolgsorganen werden als α - oder β -adrenerge Rezeptoren bezeichnet (146).

Das kardiale autonome Nervensystem ist ein intrinsisches Netzwerk, das verschiedene physiologische Funktionen des Herzens reguliert (147, 148). Die morphologische Grundlage der kardialen neuronalen Regulation ist ein dichtes Geflecht nicht myelinisierter Nervenfasern, die vielfach miteinander verschaltet sind. Die Hauptsäulen dieses kardialen Nervensystems bilden das sympathische und das parasympathische Nervensystem. Während die parasympathischen Nervenfasern mit beiden Vagusnerven zum Herzen ziehen, verlaufen sympathische Fasern zunächst umschrieben vom thorakalen und cervikalen Ganglion stellatum in Nervenfaserschlingen beidseits um die Arteria subclavia und anschließend in zahlreichen, zum Teil kleinen Fasersträngen

zum Herzen. Daneben existieren eine Reihe intrinsischer Neurone, die vorwiegend Verschaltungsfunktionen innerhalb und zwischen den beiden Systemen besitzen. Derartige Verschaltungen können überall im Myokard oder Gefäß stattfinden, vollziehen sich aber hauptsächlich in umschriebenen Ganglienplexus, die auf dem Herzen selbst oder entlang der großen Gefäße im Thorax angesiedelt sind. Diese Ganglienplexus sind häufig in epikardial lokalisierte Fettpolster eingebettet. In früheren Studien konnten diverse Ganglienplexus im Bereich der Vorhöfe von Säugetierherzen lokalisiert werden (149, 150, 151, 152), von denen drei hervorzuheben sind: der **anteriore rechtsatriale Ganglienplexus**, der an der Unterkreuzungsstelle der septalen Pulmonalvenen und dem rechten Vorhof liegt, der **inferiore interatriale Ganglienplexus**, der sich epikardial zwischen der Einmündung der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof, dem linken Vorhof und dem Koronarsinustium befindet, und der **superiore linksatriale Ganglienplexus**, der an der Basis der oberen, linken Pulmonalvene zwischen dem linken Vorhofsohr und der linken Pulmonalarterie anliegt. Der anteriore rechtsatriale Ganglienplexus beeinflusst hauptsächlich die Funktion des SA-Knotens (153, 154) und die Elektrophysiologie des umliegenden atrialen Gewebes (150). Der inferiore interatriale Plexus (IAGP) kontrolliert im Wesentlichen die AV-Knoten-Funktion (151, 153). Elektrische Stimulation führt zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit bis zur Ausbildung eines AV-Blocks und zu einer Verkürzung der Refraktärperiode des umliegenden Gewebes ohne Beeinflussung der Sinusfrequenz (151, 155, 156). Der superiore linksatriale Plexus scheint ähnliche Effekte auf die Sinusfrequenz, die ventrikuläre Frequenz und die AV-Weiterleitung zu haben, wie die beiden anderen Plexus (157). Der anteriore und der inferiore interatriale Ganglienplexus operieren über funktionelle Verbindungen: Hou et. al. (157) berichten in einer Studie aus dem Jahr 2007, dass zusätzliche, mit größerer Distanz zum AV- und SA-Knoten liegende Ganglienplexus diese beiden Strukturen über Verknüpfungen des intrinsischen kardialen Nervensystems beeinflussen können.

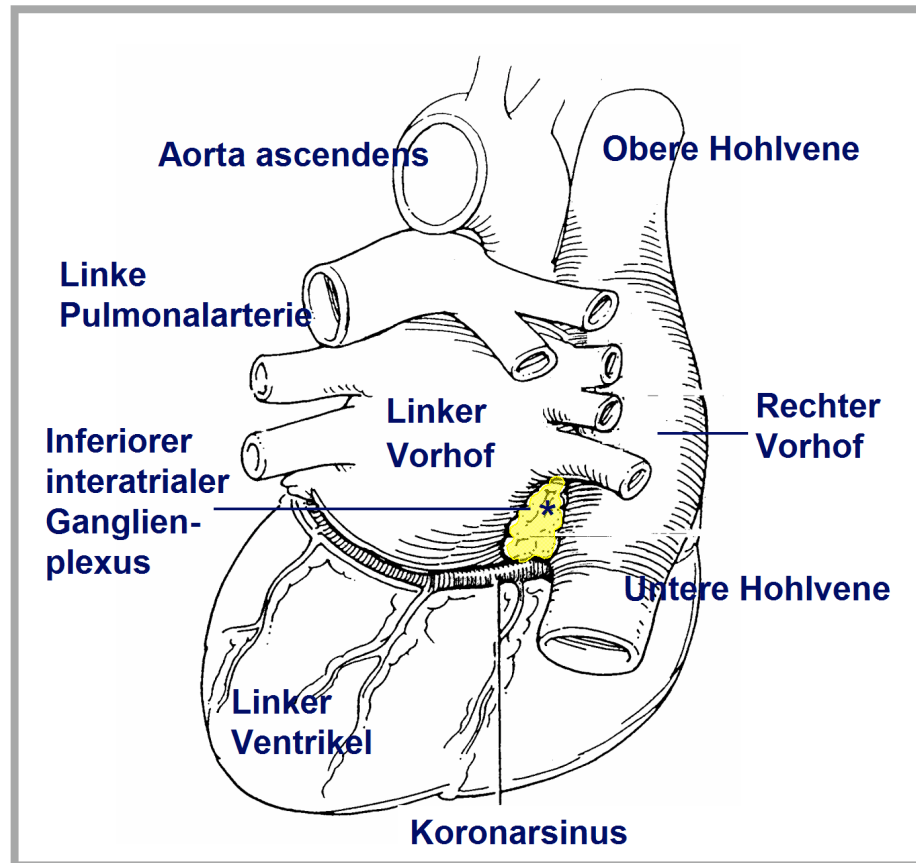


Abbildung 4: Posteriore Ansicht des Herzens. Der inferiore interatriale Ganglioplexus (IAGP) befindet sich epikardial zwischen der Einmündung der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof, dem linken Vorhof und dem Ostium des Koronarsinus

Neben der komplexen Vernetzung des intrinsischen autonomen kardialen Nervensystems wurden von Pauza et. al. (158) am Hundemodell weitere 13 Lokalisationen im Bereich des Epikards und um die großen thorakalen Gefäße als Eintrittsstellen für autonome Fasern aus dem Bereich des Mediastinums zur kardialen Innervation identifiziert. Insbesondere die AV-Knoten-Region ist durch dünne Neurone von multiplen Subplexus in diesem neuronalen Netzwerk innerviert, einschließlich von Ganglien der ventralen und dorsalen Wand des rechten Vorhofs und der dorsalen Wand des linken Vorhofs. Dies bietet Anlass zu der Vermutung, dass die Regulation der SA- und AV-Knoten-Funktion nicht nur durch ausgeprägte Verbindungen der Ganglioplexus des intrinsischen kardialen Nervensystems, sondern auch durch komplexe Interaktionen mit extrinsischen kardialen Neuronen erfolgt.

1.10. Einfluss des Parasympathikotonus auf den Atrioventrikularknoten

Der AV-Knoten ist die einzige Struktur, die unter normalen Bedingungen für die Weiterleitung atrialer Impulse auf die Ventrikel verantwortlich ist. Die Strategie der Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern bedient sich hierbei der Möglichkeiten, die Weiterleitungs- und Filterfunktion des AV-Knotens zu modifizieren.

Da bekannt ist, dass parasympathische Nervenfasern den AV-Knoten innervieren, wurde in verschiedenen Studien untersucht, ob eine selektive Anhebung des Vagotonus am AV-Knoten möglich ist. So wurde mit der elektrischen Stimulation parasympathischer Nerven, die selektiv den AV-Knoten innervieren und eine Verzögerung der AV-Überleitung bewirken (153, 154, 155, 156, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165), eine neue, noch experimentelle Möglichkeit entwickelt, die ventrikuläre Frequenz bei Vorhofflimmern zu senken. Die Attraktivität einer solchen Methode resultiert im Wesentlichen aus der einzigartigen Beschaffenheit der kardialen parasympathischen Innervation der AV-Knoten-Region durch den inferioren interatrialen Ganglienplexus (IAGP) (153, 154, 160, 161, 162, 166). Elektrische Stimulation dieses Plexus führt zu einer signifikanten Verlängerung der AV-Überleitungszeit, während die Sinuszyklus-Länge unverändert bleibt (153, 167). Der Zugang zu diesem Plexus kann epikardial (153, 160, 167, 168, 169) und aufgrund seiner Nähe zum Koronarsinus auch endokardial (170, 171) erfolgen, wobei in vivo ähnliche Effekte bei epikardialer (172) oder endokardialer (156, 159, 173, 174) Stimulation beobachtet wurden. Der endokardiale Zugangsweg zum Stimulationsort bietet allerdings die Möglichkeit der transvenösen Implantation einer Stimulationssonde mittels Kathetertechnik und kann somit eine andernfalls erforderliche Thorakotomie und offene Herzchirurgie bei epikardialer Stimulation vermeiden. Durch die intrakardiale parasympathische Stimulation wird allerdings häufig auch das angrenzende atriale Myokard mit erregt, was zu einer Induktion oder Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern führt (156, 159, 170, 173, 175).

Die Idee, dass selektive Neurostimulation kardialer Ganglien von therapeutischem Interesse sein könnte, wird bereits seit dem letzten Jahrzehnt klinisch und experimentell erforscht. Schauerte et al. (159) zeigten 1999 in

einem Versuch mit Hunden, dass akute intrakardiale Neurostimulation über einen im Koronarsinus platzierten Katheter einen negativ dromotropen Effekt mit dosisabhängiger Abnahme der ventrikulären Frequenz während Vorhofflimmern hervorruft, der mit Beginn der Stimulation eintritt und mit einer Freisetzung von Acetylcholin einhergeht, sowie nach Beendigung der Stimulation oder nach Atropin-Gabe sistiert. Auch eine andauernde Stabilität des frequenzsenkenden Effektes bei längerer epikardialer Stimulation über 20,5 Stunden konnte nachgewiesen werden. Sowohl Wallick et al. (172) als auch Ali et al. (168) zeigten darüber hinaus, dass die durch die selektive epikardiale parasympathische Stimulation des AV-Knotens hervorgerufene Abnahme der ventrikulären Frequenz während Vorhofflimmern mit einer signifikanten Verbesserung der hämodynamischen Parameter wie Schlagvolumen und arteriellem Blutdruck einhergeht. Insbesondere die hohe Zahl insuffizienter Kontraktionen bei Vorhofflimmern, die im Vergleich zum Sinusrhythmus kein oder nur ein marginales Schlagvolumen hervorbringen, war unter parasympathischer Stimulation deutlich reduziert (172). Zhuang et al. (176) konnten aufzeigen, dass die Frequenzkontrolle durch selektive parasympathische Stimulation einer AV-Knoten-Ablation mit anschließender rechtsventrikulärer Schrittmachertätigkeit in Hinblick auf das hämodynamische Resultat deutlich überlegen war. Offenbar kann der Nutzen einer Aufrechterhaltung der normalen antegraden Erregungsausbreitung den Nachteil der unregelmäßigen Herzfrequenz bei alleiniger Frequenzsenkung durch Neurostimulation im Vergleich zu einer regelmäßigen Frequenz und Erregungsausbreitung mit Linksschenkelblock-Morphologie bei Schrittmacherabhängigkeit nach AV-Knoten-Ablation mehr als kompensieren.

Schauerte et al. berichteten 2001 in einer Studie an 25 wachen Patienten, dass kardiale parasympathische Stimulation am Menschen reversible negativ chronotrope und dromotrope Effekte hervorruft (155). Die Stimulation erfolgte über einen multipolaren Elektrodenkatheter in der Vena cava superior oder im Koronarsinus. Die Stimulation in der Vena cava superior zeigte einen negativ chronotropen Effekt, der signifikant mit der Stimulationsspannung korrelierte, und ebenfalls eine signifikante Verlängerung der AV-Überleitungszeit. Eine Stimulation im Koronarsinus führte zu einem signifikanten negativ dromotropen Effekt mit Verlängerung des antegraden Wenckebach-Intervalls bis zu einem AB-Block III° bei höheren Spannungen. Eine ventrikuläre Tachykardie oder

Kammerflimmern wurden durch die Stimulation nicht induziert. Dies bildete unter anderem die Grundlage, um über eine mögliche klinisch-therapeutische Anwendung dieser Methode nachzudenken. Quan et al. (177) identifizierten 2001 optimale Stimulationsorte für efferente parasympathische Nervenfasern mittels endokardialer Kathetertechnik und untersuchten die synergistischen Interaktionen von Digoxin und vagaler Stimulation am Erfolgsorgan. 2002 stimulierten Quan et al. das epikardiale AV-Knoten-Fettpolster bei herzchirurgischen Patienten und konnten während und nach den Eingriffen durch die Stimulation jeweils einen kompletten AV-Block, aber keine Veränderung der Sinusfrequenz hervorrufen (151). Soos et al. (178) konnten in einer Studie von 2005 nachweisen, dass die kardiale Neurostimulation einem Chronaxie-Rheobase Verhalten folgt. Als Rheobase wird die minimale Spannung bezeichnet, die bei maximaler Reizdauer zur Auslösung eines Stimulationseffektes notwendig ist, als Chronaxie dagegen die minimal notwendige Impulsdauer bei doppelter Rheobase-Spannung (179). Während bei vorhergehenden Studien mit transvenöser Katheterstimulation relativ hohe Stimulationsspannungen erforderlich waren, um einen Effekt zu erzielen, konnten Soos et al. zeigen, dass die zur Auslösung eines signifikanten frequenzsenkenden Effektes oder hochgradigen AV-Blocks erforderliche Impulsenergie bei epikardialer Stimulation nach Abstimmung von Impulsspannung, Impulsdauer und Impulsfrequenz deutlich niedriger liegt und sogar von derzeit verfügbaren Schrittmacher-Aggregaten geleistet werden kann (178). Zhang et al. (180) demonstrierten 2005 im Tierversuch, dass eine längerfristige Frequenzsenkung (5 Wochen bei 18 Tieren, 6 Monate bei 2 Tieren) während Vorhofflimmern durch kardiale parasympathische Stimulation über einen epikardial implantierten Neurostimulator möglich ist und ebenfalls mit einer hämodynamischen Verbesserung einhergeht. Die Senkung der ventrikulären Frequenz war allerdings geringer ausgeprägt, als in vorhergehenden Akutstudien. Auch eine Abnahme der intrinsischen Kammerfrequenz, also der Frequenz, die in Phasen ohne Stimulation gemessen wurde, ist in dieser Studie beschrieben.

Die Ergebnisse dieser Studien eröffnen die Perspektive, dass eine autonome Modifikation der AV-Knoten-Überleitung als Möglichkeit für die Senkung der Kammerfrequenz bei tachykardem Vorhofflimmern dienen kann. Der wesentliche Vorteil einer derartigen Stimulation liegt darin, dass der Effekt

lediglich auf den AV-Knoten wirkt (155) und sich dadurch unerwünschte Wirkungen wie z.B. negativ inotrope Effekte oder eine Hypotension durch Vasodilatation, wie sie bei den häufig zur Kammerfrequenzsenkung bei Vorhofflimmern eingesetzten Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten auftreten, vermeiden lassen. Ebenso ermöglicht dieser Ansatz, im Gegensatz zu den medikamentösen Therapieverfahren, ein schnelles Einsetzen und Sistieren der negativ dromotropen Wirkung mit Beginn sowie Terminierung der Neurostimulation, und eine durch die Wahl der Stimulationsparameter jederzeit steuerbare Frequenzsenkung (178). Die vorhergehenden Studien und die damit verbundenen Perspektiven waren somit die Voraussetzung zur Entwicklung eines implantierbaren Neurostimulators zur endokardialen Stimulation parasympathischer Fasern.

1.11. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung einer Technik zur Implantation eines chronischen kardialen Neurostimulators, der selektiv parasympathische Fasern stimuliert, welche den AV-Knotens innervieren. Die Sicherheit und Effizienz wird in einer 1 – 2 jährigen Follow-Up-Untersuchung an einem Vorhofflimmern-Tiermodell analysiert. Es werden im Einzelnen **fünf Zielsetzungen** verfolgt:

- 1) Entwicklung einer Technik zur Identifikation des IAGP mittels transvenösem Zugang zur nachfolgenden Implantation einer chronischen Verweilsonde.
- 2) Charakterisierung der elektrischen Determinanten – insbesondere des Chronaxie-Rheobase-Verhaltens – der endokardialen Stimulation parasympathischer kardialer Nerven.
- 3) Untersuchung von Effizienz, Sicherheit und Toleranz dieser Methode während chronisch-intermittierender Neurostimulation bei Vorhofflimmern im Langzeit-Versuch.

- 4) Untersuchung von Effizienz, Sicherheit und Toleranz sowie Evaluation möglicher Langzeiteffekte einer chronisch-dauerhaften endokardialen parasympathischen Neurostimulation zur Frequenzsenkung bei chronisch permanentem Vorhofflimmern im Tiermodell.

- 5) Makroskopische Analyse der Sondenimplantationsstelle am inferioren interatrialen Ganglienplexus (IAGP) und der umliegenden anatomischen Strukturen nach chronisch-dauerhafter Stimulation.

2. Material und Methoden

Die Durchführung der Versuche erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Versuchstierkunde der Medizinischen Fakultät, RWTH Aachen. Die Pflege der Versuchstiere, alle Untersuchungen und die anschließende Euthanasie wurden gemäß den Richtlinien der American Society of Physiology und mit Erlaubnis der entsprechenden Behörden (Bezirksregierung Köln) durchgeführt.

2.1. Implantationsprozedur

10 Mischlingshunde (männlich, 19 – 27 kg) wurden mit Propofol (5 mg/kg Körpergewicht intravenös) narkotisiert und intubiert. Die Durchführung der Eingriffe erfolgte unter Aufrechterhaltung der Spontanatmung. Nur wenn die Spontanatmung nicht mehr ausreichend war, um eine kapilläre Sauerstoffsättigung über 90 % aufrecht zu erhalten, wurden die Hunde vorübergehend mit einem Respirator (Modell Dräger Sulla 808V, Dräger, Deutschland) bei Raumluft beatmet. Die Analgosedierung wurde mit Fentanyl (0,5 – 1 µg/kg Körpergewicht/h) und Pentobarbital (0,3 mg/kg Körpergewicht/h) aufrechterhalten. Die Antibiose erfolgte mit 1,5 g Cefuroxim. Eine elektrische Heizdecke unter dem Versuchstier wurde verwendet, um eine Körpertemperatur von 37° C aufrechtzuerhalten. Während der Narkose erfolgte eine kontinuierliche Überwachung mittels 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm, kapillärer Sauerstoffsättigung und linksventrikulärem Druck. Arterielle Blutgas-Analysen wurden stündlich durchgeführt.

Im ersten Teil der Prozedur erfolgte die Positionierung von Schrittmacher-Einschraub-Sonden (Elox, Biotronik, Berlin, Deutschland) über die Vena subclavia sinistra in den Apex des rechten Ventrikels zur Messung der ventrikulären Frequenz und in die laterale Wand des rechten Vorhofs zur Induktion und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern durch hochfrequente atriale Stimulation. Die Schrittmacher-Sonden wurden mit einem DDD-Schrittmacher (Logos, Biotronik, Berlin, Deutschland) verbunden. Die Präparation der Schrittmacherloge und Implantation des DDD-Schrittmachers wurde jeweils an der linken Halsseite durchgeführt.

Im zweiten Teil der Prozedur erfolgte die Identifikation des inferioren interatrialen Ganglienplexus (IAGP) als optimalem Stimulationsort mit anschließender Positionierung einer chronischen Stimulationssonde. Die endokardiale Identifikation des inferioren interatrialen Ganglienplexus kann, wie bereits an Patienten gezeigt, durch hochfrequente elektrische Stimulation erreicht werden (155). Allerdings ist die endokardiale Region, in der negativ dromotrope Effekte erreicht werden können, sehr klein. Um eine chronische Einschraub-Sonde für die Neurostimulation über einen transvenösen Zugang in diesen Plexus positionieren zu können, mussten zunächst zwei Probleme gelöst werden: Zum einen die endokardiale Identifikation des Plexus über die zu implantierende Neurostimulationssonde mittels hochfrequenter elektrischer Stimulation. Zum anderen die stabile Positionierung und Fixierung der chronischen Stimulationselektrode. Dies ist aufgrund der besonderen Lage des Plexus am Übergang von Koronarsinus und unterer Hohlvene schwierig zu erreichen, da die Sonde dazu neigt, in diese Gefäße zu dislozieren.

Die verschiedenen Phasen bis hin zur Entwicklung einer reproduzierbaren Methode für die Implantation eines permanenten Neurostimulator-Systems werden im Folgenden beschrieben:

2.2. Phase 1: Identifikation des IAGP und Fixierung der Neurostimulationssonde (n=5)

In einem ersten Schritt wurde der Bereich um das Koronarsinus-Ostium mit einem steuerbaren 6-polaren Stimulationskatheter mittels Neuro-Mapping untersucht. Der Katheter wurde durch eine 8-F-Gefäßschleuse in die rechte oder linke Femoralvene eingeführt. Um den Plexus zu identifizieren, wurden Stimuli mit einer Frequenz von 20 Hz (programmierte Stimulationsspannung: 10 V, effektive Stimulationsspannung: 5,7 V, Impulsdauer: 2 ms) über das distale Elektrodenpaar des Stimulationskatheters abgegeben (Grass-Stimulator S-88, Astro-Med Inc., West Warwick, RI, USA).

Hochfrequente elektrische Stimulation führte hierbei bereits zur Induktion von Vorhofflimmern. Eine signifikante Abnahme der ventrikulären Frequenz unter Neurostimulation bei Vorhofflimmern zeigte dann den korrekten atrialen

endokardialen Stimulationsort in der Nähe des epikardial gelegenen IAGP an. Während den anschließenden Positionierungsversuchen für die chronische Stimulationssonde wurde der Stimulationskatheter an der vorher aufgesuchten Position belassen, um das optimale Stimulationsgebiet im Röntgen-Durchleuchtungsbild zu markieren.

Initial wurde eine konventionell verfügbare Schrittmacher-Vorhofsonde (Elox, Biotronik, Berlin, Deutschland) zur chronischen Sondenimplantation in das Neurostimulationsgebiet verwendet. Zur Navigation dieser Sonde in das umschriebene endokardiale Zielgebiet wurden verschiedene klinisch verfügbare Systeme zur Sondenpositionierung getestet: ein steuerbarer Führungsdraht für Schrittmachersonden (Locator, Pacesetter AB, Solna, Schweden), und steuerbare sowie nicht-steuerbare Koronarsinus-Führungskatheter (Attain Deflectable Catheter Delivery System, Medtronic, Minneapolis, MN, USA; Scout 8F Sinus Coronarius Utility Tool, Biotronik, Berlin, Deutschland), wie sie gewöhnlich für die linksventrikuläre Sondenimplantation bei der kardialen Resynchronisationstherapie mit einem biventrikulären Schrittmachersystem Verwendung finden.

Unter Verwendung dieser verschiedenen Positionierungssysteme wurde die permanente Sonde wiederholt versuchsweise im Zielgebiet verankert, bis ein negativ dromotroper Effekt unter elektrischer Stimulation (Frequenz: 20 Hz, programmiert: 10 V, effektiv: 5,7 V, Rechteck-Impuls, Impulsdauer: 2 ms) ausgelöst werden konnte. An einem effektiven Stimulationsort wurde eine Dosis-Wirkungs-Kurve für die Neurostimulation mittels Grass-Stimulator unter verschiedenen programmierten Stimulationsspannungen (2 – 20 V, Stufen-Intervall 2 V) und Frequenzen (10 Hz – 50 Hz, Stufen-Intervall 10 Hz) sowie unterschiedlicher Impulsdauer (1 und 2 ms) aufgezeichnet. Die ventrikuläre Zykluslänge während Vorhofflimmern wurde vor, während und nach parasympathischer Stimulation über 10 Sekunden gemittelt. Nach jeder Episode der Nervenstimulation wurde schließlich eine Pause von mindestens einer Minute eingelegt, damit Herzfrequenz und Blutdruck wieder in den Ausgangszustand zurückkehrten.

2.3. Phase 2: Entwicklung eines Positionierungssystems für eine Neurostimulationssonde (n=5)

Die Positionierung der Neurostimulationssonde im IAGP gestaltete sich mit allen in Phase 1 verwendeten Methoden oder Positionierungssystemen als äußerst aufwendig und langwierig. Die verschiedenen Positionierungsversuche resultierten häufig in einer Dislokation des bereits positionierten Führungskatheters während des Austausches von Stimulationskatheter und chronischer Sonde oder einer Dislokation der Stimulationssonde aus dem Zielgebiet während der Fixierungsversuche. Basierend auf diesen Erfahrungen aus Phase 1 wurde ein spezifischer Positionierungskatheter (Abbildung 5) für eine Neurostimulationssonde entwickelt, um eine bessere Identifikation des Plexusgebietes und methodisch einfachere Implantation der chronischen Schraubsonde zu ermöglichen. Dieser Positionierungskatheter besitzt an seiner Spitze zwei kleine Stimulationselektroden zur bipolaren elektrischen Stimulation. Diese Elektroden aus Platin und Iridium (Verhältnis Pt/Ir 70/30) wurden so aufgebracht, dass eine Stimulation sowohl bei orthogonaler Position des Katheters zum Gewebe als auch bei Wandkontakt mit der Seite der Katheterspitze möglich ist. Die Verbindung zu dem externen Stimulator erfolgt über dünnen Kupfer-Lackdraht, ohne dabei den Außendurchmesser des Katheters deutlich zu vergrößern. Darüber hinaus verfügt der Positionierungskatheter über ein inneres Lumen (8 French), durch das die chronische Schraubsonde eingeführt werden kann. Dadurch vereint der Katheter verschiedene Funktionen, die im Folgenden während dem Implantationsprozess erforderlich sind: Kontrastmittelgabe zur Angiographie, elektrische Stimulation und Sondenpositionierung.

Des Weiteren wurde eine spezielle Neurostimulationssonde zur bipolaren Stimulation des IAGP entwickelt. Da eine Stimulation des epikardial gelegenen Plexus von endokardialer Seite erfolgen sollte, besitzt diese Sonde eine feststehende Schraube, die sich von herkömmlichen Schrittmachersonden durch eine größere Länge von 2,7 mm und einen langen Polabstand von 15 mm zwischen den beiden Stimulationselektroden unterscheidet (Abbildung 6).

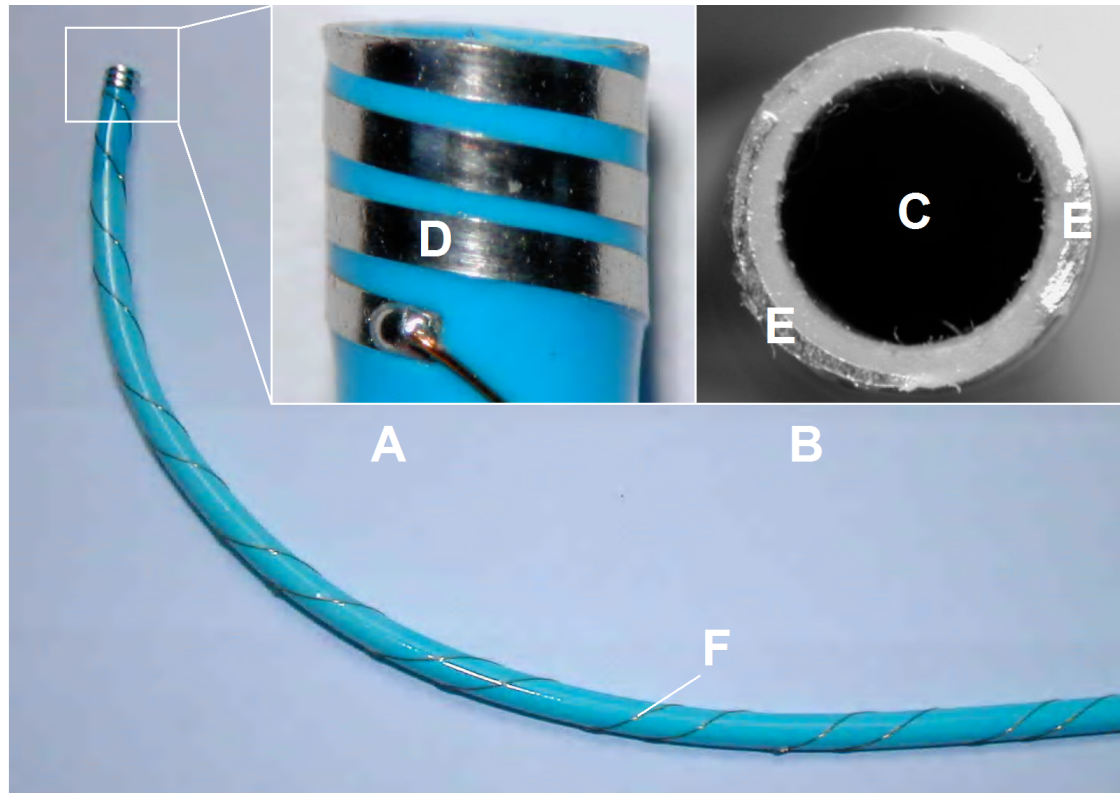


Abbildung 5: Positionierungskatheter zur Implantation der chronischen Neurostimulationssonde (Gesamtlänge: 450 mm; Innenlumen: 8 F). Die kleinen Abbildungen sind Vergrößerungen der Spitze des Positionierungskatheters mit den dort angebrachten Stimulationselektroden: (A) Seitenansicht; (B) Frontalansicht. Der Positionierungskatheter hat in seinem Inneren ein Lumen (C), das für die angiographische Darstellung des Koronarsinus und zur Sondenpositionierung verwendet werden kann. Die Stimulationselektroden an der Spitze des Katheters ermöglichen eine elektrische Stimulation zum Ausschluss ventrikulärer Erregung und dienen zur Identifikation der Regionen mit negativ dromotropem Effekt unter hochfrequenter Stimulation. Das Elektroden-Design ermöglicht eine bipolare elektrische Stimulation mit myokardialen Kontakt sowohl in lateraler (D: Elektrodenoberfläche) als auch in frontaler (E: Elektrodenoberfläche) Ebene. (F): Elektrodendraht am Schaft des Positionierungskatheters.

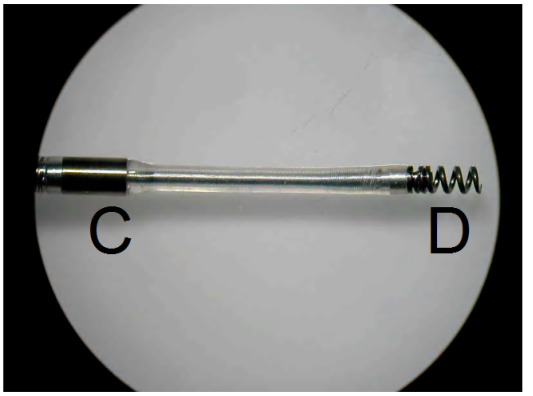
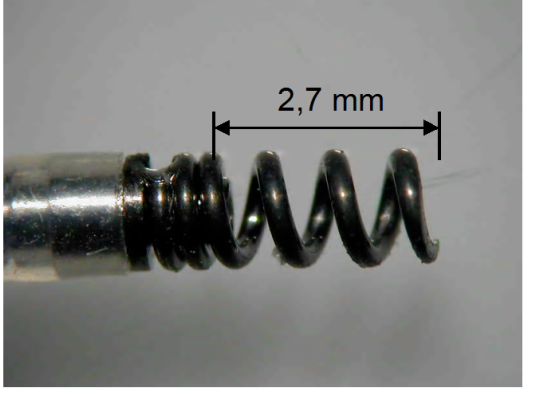
Gesamtlänge: 530 mm Polabstand: 15 mm Ø Ringelektrode: 2,2 mm Länge Ringelektrode: 2,7 mm Ø Schraubelektrode: 1,6 mm	
A Spezifikationen	B bipolarer Stimulationsbereich
	
C Ringelektrode	D Sondenfixierung mit Schraube

Abbildung 6: Spezifikationen und Detailabbildungen der chronischen Neurostimulationssonde. Die Sonde ermöglicht durch zwei Elektroden, die Ringelektrode (C) und die Schraub-Elektrode (D), eine bipolare Stimulation. Die Elektroden haben einen verhältnismäßig langen Polabstand von 15 cm. Die große Länge der Schraube (2,7 mm) erleichtert die Sondenfixierung im IAGP.

Nach Anlage einer zentralvenösen Schleuse wurde der Positionierungskatheter über einen 1,2-Zoll – Führungsdraht (J-Draht) in die Vena cava inferior vorgebracht und anschließend das Verschlussstück und der Draht zurückgezogen. Nach Spülen des Katheters mit Natriumchlorid-Lösung wurden die Elektroden an der Spitze des Katheters mit dem Grass-Stimulator (Grass-Stimulator S-88, Astro-Med Inc., West Warwick, RI, USA) und dem Elektrophysiologie-Mapping-System (Axiom Sensis VC01E, Siemens Medizinische Technik, München, Deutschland) verbunden. Der Positionierungskatheter wurde dann unter Durchleuchtung aus der unteren

Hohlvene zurückgezogen und in einer 40° LAO – Ansicht zum Ostium des Koronarsinus vorgebracht. Unter Abgabe geringer Kontrastmittel-Boli wurde nun die Öffnung des Koronarsinus identifiziert. Hierbei half auch die Ableitung von typischen Koronarsinus-Elektrogrammen über die distalen Elektroden des Führungskatheters. Anschließend wurde die permanente Neurostimulationssonde in das innere Lumen des Positionierungskatheters eingeführt und die Spitze der Sonde bis ca. einen Zentimeter hinter die Spitze des Positionierungskatheters vorgeschoben. Der Positionierungskatheter wurde nun in Richtung des posterioren Koronarsinus-Anteils und der inferioren posteroseptalen Fläche gedreht. Sobald ein alleiniges Vorhof-Elektrogramm oder ein Elektrogramm mit einer großen atrialen, aber nur geringen ventrikulären Abweichung über die Elektroden an der Spitze des Positionierungskatheters abgeleitet werden konnte, wurde eine kurzzeitige Stimulation mit hoher Spannung aber geringeren Frequenzen (Frequenz: 150/min., Impulsspannung programmiert: 20 V, effektiv: 18,5 V, Impulsdauer: 0,5 ms) über den Positionierungskatheter mittels Grass-Stimulator durchgeführt, um eine ventrikuläre myokardiale Erregung während der anschließenden hochfrequenten Stimulation auszuschließen. Sofern keine ventrikuläre myokardiale Erregung auftrat, wurde über die Elektroden des neu entwickelten Positionierungskatheters mit der hochfrequenten Stimulation bei einer Frequenz von 20 Hz mit zunehmenden Stimulationsspannungen von 2 bis 20 V an verschiedenen rechtsatrialen septalen Positionen dorsal zum Ostium des Koronarsinus begonnen (neuronales Mapping). Die chronische Neurostimulationssonde kann während dieser Mapping-Prozedur im Inneren des Positionierungskatheters unmittelbar hinter der distalen Öffnung belassen werden. Wenn eine Abnahme der ventrikulären Frequenz um mehr als 50% bei Spannungen bis zu 20 V während kurzzeitiger Neurostimulation über den Katheter erreicht werden konnte, wurde der Positionierungskatheter an diesem optimalen Stimulationsort belassen und die permanente Neurostimulations-Elektrode aus dem Katheter vorgeschoben und in dem aufgesuchten Zielgebiet verankert, ohne den Katheter zu bewegen oder zu wechseln. Durch niederfrequente Stimulation (Frequenz: 150/min., Spannung: 20 V) über die permanente Sonde wurde wiederholt eine ventrikuläre Erregung ausgeschlossen, bevor anschließend der negativ dromotrope Effekt durch hochfrequente Neurostimulation über die Sonde bestätigt wurde.

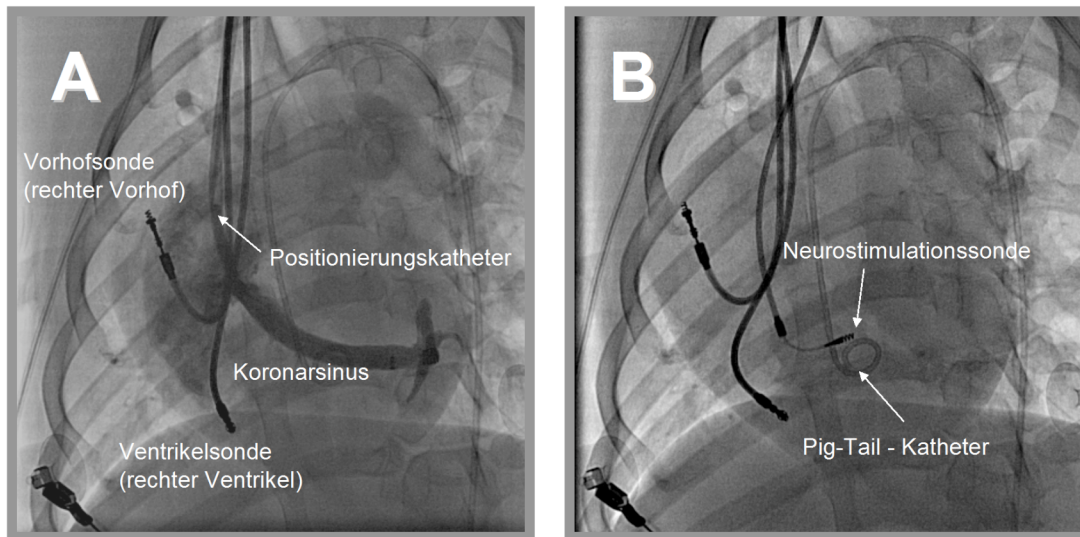


Abbildung 7: (A) Linksseitige Röntgen-Durchleuchtungsaufnahme eines Hunde-Herzens während der Akut-Studie mit bereits implantierter atrialer und ventrikulärer Schrittmacher-Sonde im rechten Herzen. Über den Positionierungskatheter erfolgt eine angiographische Darstellung des Koronarsinus zur leichteren Identifikation der parasympathischen Ganglien. Ein Pig-Tail – Katheter ist im linken Ventrikel positioniert. (B) Die Einschraub-Elektrode für die chronische Neurostimulation ist im IAGP fixiert, der sich am posterior-inferioren Septum des rechten Vorhofs befindet.

An der effektiven Implantationsstelle der chronischen Sonde wurde eine Dosis-Wirkungs-Kurve für die Neurostimulation sowohl über den Positionierungskatheter als auch über die Neurostimulationssonde gemessen. Die Effekte der Neurostimulation auf die ventrikuläre Frequenz und den Blutdruck wurden hierbei als eine Funktion der Stimulationsspannung aufgezeichnet, wie es bereits im Versuchsablauf für Phase 1 beschrieben wurde. Sofern eine Abnahme der ventrikulären Frequenz um mehr als 50% bei Spannungen $< 7,5$ V (20 Hz, 2 ms Impulsdauer) während Stimulation über die fixierte chronische Neurostimulationssonde erreicht werden konnte, wurde der Positionierungskatheter entlang seines Verlaufes mit einem Schlitzmesser geteilt und entfernt.

2.4. Phase 3: Chronisch-intermittierende Neurostimulation zur Beurteilung der Sondenstabilität (n=5)

Nach der Sondenimplantation wurde die permanente Neurostimulations-Elektrode mit einem modifizierten Cardioverter/Defibrillator oder einem modifizierten Schrittmacher verbunden, der in eine subkutane Tasche an der rechten Halsseite implantiert wurde. Ursprünglich wurde hierbei ein Cardioverter/Defibrillator (Tachos DR, Biotronik, Berlin, Deutschland) verwendet, der die Stimulation mit einer Frequenz von 50 Hz ermöglicht. Das verhältnismäßig hohe Gewicht dieses Defibrillators (84 g) verursachte allerdings Nahtinsuffizienzen an den Implantationsstellen, die häufige Revisionen der Schrittmacher-Logen erforderlich machten. Somit wurden modifizierte Schrittmacher mit deutlich geringerem Gewicht (29 g; Logos, Biotronik, Berlin, Deutschland), die eine Stimulation mit einer Frequenz von 20 Hz ermöglichen, als implantierbare Energiequelle ausgewählt. Nach der Implantation des Systems und der Akut-Testung konnten sich die Tiere über einen Zeitraum von zwei Wochen von der Operation erholen.



Abbildung 8: Neurostimulator auf der Basis eines Zwei-Kammer-Schrittmachers (Logos, Biotronik, Berlin, Deutschland). Durch eine Modifikation der Batterie und der Software wird eine kontinuierliche hochfrequente Stimulation (bis 20 Hz) ermöglicht.

Im weiteren Verlauf wurde über einen Zeitraum von 6 Monaten einmal pro Woche eine intermittierende Neurostimulation durchgeführt, um die Stabilität der Sonde und die Beständigkeit des Neurostimulationseffektes zu beurteilen. Die chronisch-intermittierende Neurostimulation wurde bewusst über einen längeren Zeitraum vor Beginn einer chronisch-permanenten Stimulation durchgeführt, weil eine hochfrequente Stimulation im Fall einer möglichen Sondendislokation in Kammerflimmern resultieren könnte. Während dieser 6-monatigen Versuchsphase wurden alle Tiere unter engmaschiger Überwachung gehalten. Das Institutspersonal untersuchte die Tiere zweimal täglich auf mögliche Auffälligkeiten und Verhaltensänderungen. Ein Veterinärmediziner war während den telemetrischen Abfragen des Stimulationssystems und den Phasen chronisch-intermittierender Neurostimulation anwesend, um jegliche Anzeichen von Unwohlsein oder Schmerzen zu beobachten.

Während der Durchführung der chronisch-intermittierenden Neurostimulation waren alle Tiere in einem wachen, nicht sedierten Zustand. Durch schnelle atriale Stimulation im Schrittmacher-Modus A00 600/min. über die implantierte Sonde im rechten Atrium wurde während der Testung der Neurostimulation Vorhofflimmern induziert. Anschließend wurde der Neurostimulations-Effekt während induziertem Vorhofflimmern gemessen. Die Effekte der Neurostimulation auf das RR-Intervall während Vorhofflimmern wurden dann als eine Funktion der programmierten Stimulationsspannung (1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7,5 V) und der Impulsdauer (1 und 2 ms) getestet.

Um die Abhängigkeit des zu beobachtenden negativ dromotropen Effektes von der Aktivierung muscarinerger Rezeptoren zu messen und damit eine Stimulation parasympathischer Nerven zu bestätigen, wurde unmittelbar nach der Implantationsprozedur und nach Ablauf einer 12-monatigen Versuchsphase 1 mg Atropin intravenös injiziert und anschließend der Neurostimulationseffekt unter parasympatholytischer Wirkung gemessen.

Das Prinzip der Neurostimulation beruht auf der elektrischen Depolarisation kardialer Nervenzellen. Die zur Depolarisation notwendige Ladung ist von Weiss 1901 als lineare Funktion der Impulsdauer und somit als Produkt aus Strom und Zeit beschrieben (181):

$$Q = a + b \cdot t \quad (Q = \text{Ladung}, t = \text{Zeit})$$

Lapicque erhielt nach Division der Formel von Weiss durch die Zeit eine Hyperbel für die Kurve der zur Depolarisation erforderlichen Reizschwelle (182). Diese Reizschwelle kann dabei als Maß der Spannung oder der Stromstärke angegeben werden. Das Verhältnis von Reizschwelle zu Impulsdauer wird dabei durch die Chronaxie-Rheobase – Beziehung beschrieben. Unter der Rheobase versteht man die Mindestspannung, die bei maximaler Reizdauer zur Auslösung eines definierten Reiz-Effektes erforderlich ist. Als Chronaxie wird hingegen die minimale Reizdauer bezeichnet, die bei Stimulation mit der doppelten Rheobase-Spannung diesen definierten Effekt hervorruft (179). Die Reizschwellen-Kurven im Rahmen des Chronaxie-Rheobase – Verhaltens werden insbesondere durch die Oberfläche und das Material der Stimulationselektrode bestimmt.

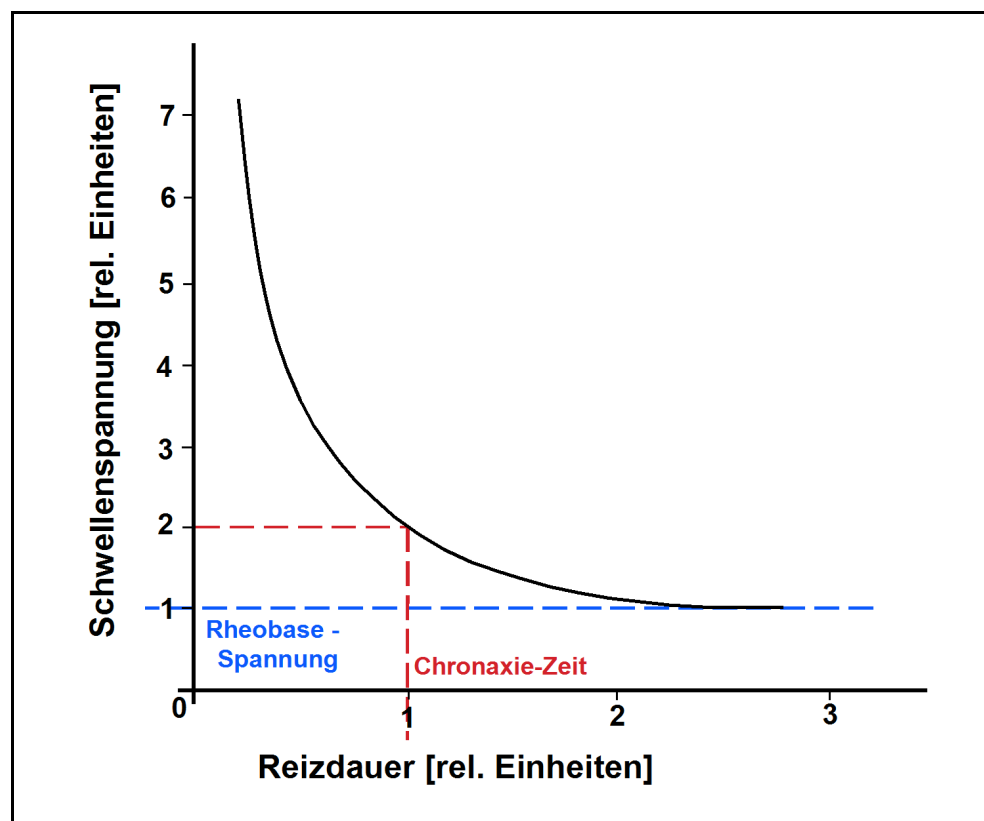


Abbildung 9: Chronaxie-Rheobase – Kurve. Mit zunehmender Reizdauer nähert sich die Schwellenspannung einer Asymptote, bei unendlicher Reizdauer ergibt sich die Rheobase-Spannung. Die bei doppelter Rheobase-Spannung notwendige Reizdauer zur Auslösung eines definierten Effektes wird als Chronaxie-Zeit bezeichnet.

Die Chronaxie-Rheobase – Beziehung des Neurostimulations-Effektes wurde unmittelbar nach der Implantation und im Verlauf nach 6 Monaten bestimmt.

Als definierter Reizeffekt wurden im Laufe der verschiedenen Versuchsreihen eine Reduktion der Herzfrequenz um 50 %, eine Frequenzreduktion auf eine Zielfrequenz von 100/min. oder das Erreichen eines AV-Block III° festgelegt. Unabhängig von dem zu erzielenden definierten Reizeffekt war das Versuchsprotokoll identisch: Jeweils für eine bei Stimulation mit dem Grass-Stimulator eingestellte Impulsdauer (in ms: 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0) wurde die programmierte Stimulationsspannung in 5 V-Stufen so lange erhöht, bis der vorher definierte Reizeffekt erreicht wurde. Zur Bestimmung der genauen Spannung, bei der dieser Effekt auftritt, wurde die Stimulationsspannung ab der letzten Messung vor Auftreten des definierten Effektes in 1 V-Schritten erhöht, bis der Effekt wieder auftrat. Dieses Prinzip wurde anschließend jeweils ab der letzten Messung ohne Effekt noch mit Erhöhung der Spannung in 0,5 V- und letztlich 0,25 V-Schritten wiederholt, so dass für jede programmierte Impulsdauer ein bis auf 0,25 V genauer Messwert für die zum Erreichen des Reizeffektes erforderliche programmierte Impulsspannung zugeordnet werden konnte. Die nach Programmierung vom Stimulator abgegebene effektive Spannung wurde mit einem Oszilloskop (Oscilloscope HM 408, Hameg GmbH, Frankfurt, Deutschland) gemessen.

Aus den Messergebnissen, die sich für die jeweils eingestellten Impulsdauern ergeben, lassen sich nun nach Auftragen der Impulsdauer gegen die Stimulationsspannung die Chronaxie-Zeit und die Rheobase-Spannung ermitteln (Mirocal Origin Version 4.10, Mirocal Software Inc., Northampton, MA, USA).

2.5. Phase 4: Chronisch-kontinuierliche Neurostimulation (n=4)

Bei vier weiteren Hunden wurde durch schnelle atriale Stimulation (Schrittmacher-Modus A00 600/min.) über die rechte Vorhofsonde für eine Dauer von vier Wochen chronisch permanentes Vorhofflimmern induziert. Weil die ventrikuläre Frequenz während induziertem Vorhofflimmern aufgrund schneller Überleitung mit Werten zwischen 200 bis 300/min. sehr hoch war,

wurde gleichzeitig eine Neurostimulation mit 20 Hz durchgeführt, um eine durchschnittliche ventrikuläre Frequenz von 100 bis 140/min. zu erreichen und dadurch die Entstehung einer tachykardie-induzierten Kardiomyopathie zu verhindern. Um eine ausreichende Senkung der ventrikulären Frequenz während Vorhofflimmern sicherzustellen, unterlagen die Hunde initial für die Dauer der ersten vier Wochen einer externen telemetrischen Überwachung der Herzfrequenz über ein allgemein gebräuchliches Holter-EKG. Die Notwendigkeit der Holter-EKG-Überwachung beruht auf der Tatsache, dass bei der zur Induktion des Vorhofflimmerns erforderlichen Stimulation im Modus A00 eine Messung der ventrikulären Frequenz über den DDD-Schrittmacher nicht möglich war. Anhand der hierbei gemessenen Daten wurde die Neurostimulationsspannung bei Bedarf an die jeweiligen Anforderungen angepasst, um eine ventrikuläre Zielfrequenz zwischen 100 – 140/min. zu erreichen. Nach etwa vierwöchiger atrialer Stimulation mit einer Frequenz von 600/min. wurde das Vorhofflimmern chronisch und konnte durch eine mit der kontinuierlichen Neurostimulation einhergehende hochfrequente atriale Stimulation aufrechterhalten werden. Vier Wochen nach der Implantation des Systems wurde der konventionelle Schrittmacher aus dem A00-Modus in den VVI-Modus mit 32/min. umgestellt, um ein kontinuierliches Holter-Monitoring der ventrikulären Frequenz über die Ventrikel-Sonde zu gewährleisten.

Im Verlauf der chronisch-kontinuierlichen Neurostimulation wurde die Stimulationsspannung so angepasst, dass eine durchschnittliche ventrikuläre Frequenz zwischen 100 – 140/min. erreicht wurde. Dieser Bereich entspricht im Wesentlichen der normalen Sinusfrequenz bei Hunden (176, 183, 184, 185). Der VVI-Schrittmacher wurde 5 Mal pro Woche ausgelesen. Für jede Messung wurde die durchschnittliche Herzfrequenz über 24 h gemäß dem Testprotokoll über die tägliche Nachsorge (siehe Abbildung 10) ermittelt.

Die Stimulationsspannung des Neurostimulators wurde in 0,5 V - Schritten angepasst, falls die durchschnittliche ventrikuläre Frequenz an zwei aufeinander folgenden Tagen über 140/min. gestiegen oder unter 100/min. gefallen ist. Die ventrikuläre Herzfrequenz bei Vorhofflimmern ohne Neurostimulation wurde einmal pro Woche gemessen. Hierfür wurde der Neurostimulator ausgeschaltet und nach einer 10-minütigen Pause die intrinsische ventrikuläre Frequenz während chronischem Vorhofflimmern über einen Zeitraum von etwa 20 Sekunden gemittelt. In Folge wurde der

Neurostimulationseffekt bei verschiedenen Stimulationsspannungen, Impulsdauern und Stimulationsfrequenzen gemäß dem Testprotokoll über die wöchentliche Nachsorge (siehe Abbildung 11) gemessen. Anschließend wurde der Neurostimulator wieder in den Modus der kontinuierlichen Stimulation programmiert.

Testprotokoll: Tägliche Messung

- Auslesen des DDD-Schrittmachers (Holter-Funktion): Der Schrittmacher-Ausdruck enthält Angaben zur genauen Uhrzeit der Nachsorge und zur aktuellen kumulativen Anzahl ventrikulärer Schläge seit dem Datum der Programmierung
- Ermittlung der durchschnittlichen Herzfrequenz pro min. gemittelt über 24 h (HF_{24h}) durch Division der Differenz der vom Schrittmacher gezählten ventrikulären Schläge (beats) zwischen dem vorhergehenden Messzeitpunkt t_1 (Nachsorge vom Vortag) und dem aktuellen Messzeitpunkt t_2 (aktuelle Nachsorge) durch die Anzahl der zwischen beiden Messzeitpunkten vergangenen Minuten:

$$HF_{24h} = (\text{beats}_{t_2} - \text{beats}_{t_1}) : \text{min}_{(t_2 - t_1)}$$

Abbildung 10: Testprotokoll über die täglichen Schrittmacherabfragen zur Bestimmung der durchschnittlichen Herzfrequenz/ min. gemittelt über 24 Stunden

Testprotokoll: Wöchentliche Messung

- Erfolgt einmal wöchentlich im Anschluß an das Testprotokoll „Tägliche Messung“
- Programmierung des Neurostimulators in den Modus A00 32/min. mit Impulsspannung 0,2 V und Impulsdauer 0,1 ms (entspricht Abschaltung der Neurostimulation); nach 10-minütiger Pause: Elektrokardiographische Aufzeichnung der ventrikulären Frequenz bei chronischem Vorhofflimmern ohne Neurostimulation über einen Zeitraum von ca. 20 Sekunden.
- Durchmessung des Neurostimulators im Modus A00 1200/min. (20 Hz) über die ganze Bandbreite programmierbarer Spannungen (0,2 V; 0,5 V; 1,0 V; 1,5 V; 2,0 V; 2,5 V; 3,0V; 3,5 V; 4,0 V; 4,5 V; 5,0 V; 5,5 V; 6,0 V; 7,5 V) jeweils bei Impulsbreiten von 0,5 ms und 1 ms. Bei programmierter Impulsbreite von 1,5 ms erfolgte nur eine Messung bei den Spannungen 2,0 V; 4,0 V; 7,5 V.
- Durchmessung des Neurostimulators im Modus A00 2400/min. (40 Hz) und im Modus A00 3000/min. (50 Hz) jeweils bei Impulsbreite 0,5 ms über die Bandbreite programmierbarer Spannungen (0,2 V; 1,0 V; 2,0 V; 3,0 V; 4,0 V; 5,0 V; 6,0 V; 7,5 V).
- Die elektrokardiographische Aufzeichnung der ventrikulären Frequenzen ohne und mit Neurostimulation erfolgte jeweils über einen Zeitraum von ca. 20 Sekunden. Die Herzfrequenz bei jeder Programmierung wurde aus dem Elektrokardiogramm (EKG-Vorschubgeschwindigkeit 25 mm/ sek.) über die Anzahl der RR-Intervalle und den Abstand zwischen erster R-Zacke (R_a) und letzter R-Zacke (R_e) unter Neurostimulation nach folgender Formel bestimmt:

$$HF [1/min.] = \text{Anzahl}_{RR} / \text{Abstand}_{R_a-R_e} [cm] \times 2,5 [cm] \times 60 [1/min.]$$

- Am Ende der wöchentlichen Messung: Programmierung des Neurostimulators in den Modus A00 1200/min. (20 Hz); Impulsdauer 0,5 ms; Impulsspannung wie vor Beginn der wöchentlichen Nachsorge oder gegebenenfalls Spannungsanpassung, falls die durchschnittliche ventrikuläre Frequenz unter Neurostimulation vor Messbeginn außerhalb des Zielbereichs 100 – 140/min. lag.

Abbildung 11: Testprotokoll über die wöchentlich stattfindende Testung des Neurostimulationseffektes mit Bestimmung der intrinsischen ventrikulären Frequenz

2.6. Makroskopische Analyse (n=4)

Im Anschluss an die 1 – 2 Jahre dauernde Phase der chronisch-kontinuierlichen Neurostimulation wurden die vier Tiere unter Verwendung hoher Dosen Pentobarbital euthanisiert. Die Thoraxhöhle wurde eröffnet und das Herz entnommen. Alle Elektroden zur permanenten Stimulation wurden im Inneren des Herzens belassen und in ihrem Verlauf innerhalb der Vena cava superior durchtrennt. Die Herzen wurden in Formaldehyd fixiert. In der anschließenden makroskopischen Untersuchung wurde der rechte Vorhof eröffnet, die Position der Neurostimulationssonde im Inneren des rechten Vorhofs inspiziert und zu den anatomischen Landmarken im rechten Vorhof in Bezug gebracht.

2.7. Statistische Analyse

Die Ergebnisse werden als Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung angegeben. Die Neurostimulationseffekte wurden mit der Varianzanalyse (ANOVA) für die chronischen-kontinuierlichen Messungen und Dunnett's Multiple Comparisons Post-Test für die Daten aus den chronisch-intermittierenden Messungen analysiert. Ein zweiseitiger Student's t-Test wurde verwendet, um die prozeduralen Daten zu vergleichen. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Eine erfolgreiche Implantation der Stimulationssonde im endokardialen Gebiet über dem IAGP konnte bei allen Tieren erreicht werden. Die für die Prozedur der Sondenimplantation benötigte Zeit zeigte abhängig von der gewählten Methode deutliche Unterschiede, wie in der Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Phase 1 und Phase 2 im Folgenden dargestellt wird.

3.1. Phase 1: Identifikation des IAGP und Fixierung der Neurostimulationssonde

Im Rahmen der Implantationsprozedur musste die permanente Neurostimulationssonde präzise in die umschriebene Zielregion des IAGP navigiert werden. Um die Identifikation der IAGP-Region zu ermöglichen, wurde zunächst ein funktionelles Neuro-Mapping mit kurzzeitiger hochfrequenter Stimulation über einen konventionellen steuerbaren 6-polaren Stimulationskatheter durchgeführt. Nach Identifikation des Plexus wurde der Katheter als Marker an dem erfolgreichen Stimulationsort belassen. Für die anschließende aktive Fixierung der implantierbaren Sonde wurde dann zunächst ein steuerbarer Führungs-Mandrin in Inneren des Lumens einer konventionellen Sonde vorgebracht. Ein Zugmechanismus am proximalen Ende des Mandrins ermöglichte die Biegung sowohl des Mandrins als auch der umgebenden Sonde. Die Manövrierfähigkeit und Rotationsstabilität der Sonde bei inneliegendem Mandrin war allerdings nur sehr gering. Des Weiteren war die Fixierung der Sonde nach Identifikation eines effektiven Stimulationsgebietes nur schwierig zu erreichen. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass zwischen dem Schaft der Sonde in der Vena cava superior und dem distalen Anteil, der orthogonal in den unteren Anteil des rechtsatrialen Septums oder die posteriore Wand des Koronarsinus-Ostiums geführt wurde, ein Winkel von ungefähr 90° bestand. Dadurch konnte die axiale Kraft während der Einschraubversuche nicht einfach auf die Spitze der Sonde übertragen werden, was regelmäßig in einem Abweichen der Sonde aus dem ursprünglichen Zielgebiet während der Stimulationsversuche resultierte.

Danach wurden verschiedene steuerbare und nicht steuerbare Koronarsinus-Führungskatheter angewendet, wie sie gewöhnlicherweise für die linksventrikuläre Sonden-Platzierung bei der kardialen Resynchronisationstherapie verwendet werden. Anfänglich wurde ein Führungskatheter mit einer am distalen Ende hervorstehenden permanenten Sonde verwendet, um die Zielregion zu erreichen. Nach der Sondenfixierung wurde ein Neurostimulationsversuch über diese permanente Sonde unternommen. Da diese Stimulationsversuche häufig nicht zu einem ausreichenden negativ dromotropen Effekt führten, resultierte diese Technik in vielfachen Einschraub-Versuchen der Sonde im posteroseptalen rechten Vorhof und im proximalen Koronarsinus.

Um wiederholte aktive Fixierungsversuche zu vermeiden, wurde ein steuerbarer 6-polarer Stimulationskatheter über einen Führungskatheter vorgebracht. Sowohl die Mapping- als auch die Stimulationsversuche wurden über diesen Stimulationskatheter durchgeführt. Nachdem die Lage des Nervenplexus identifiziert werden konnte, wurde der Stimulationskatheter zurückgezogen. Anschließend wurde die permanente Sonde eingebracht, während der Positionierungskatheter an dem zuvor aufgesuchten Stimulationsort belassen wurde. Dieses Manöver resultierte oft in einer Verschiebung des Führungskatheters aus dem Zielgebiet während des Austausches von Stimulationskatheter und Sonde.

Im Allgemeinen wurde der Prozess der aktiven Sondenfixierung zusätzlich durch die anatomische Besonderheit der endokardialen Oberfläche im effektiven Stimulationsgebiet erschwert. Der IAGP liegt epikardial hinter der Öffnung des Koronarsinus an seiner Verbindung zum rechten Vorhof und der Vena cava inferior. Diese Lage führte wiederholt zum Abrutschen des Positionierungskatheters oder der chronischen Verweilsonde in die untere Hohlvene oder den Koronarsinus. Auf diese Weise erforderten das Mapping des IAGP und die Implantation der permanenten Elektrode lange Durchleuchtungs- und Implantationszeiten (jeweils 68 ± 22 min. und 153 ± 43 min.) mit einer Gesamtdauer für die Prozedur von 275 ± 38 min. Auf der Basis dieser Beobachtungen entschieden wir uns, ein neues Positionierungssystem zu entwickeln, das sich sowohl für das Neuro-Mapping als auch für die aktive Fixierung der permanenten Neurostimulationselektrode eignet (siehe Phase 2).

3.2. Phase 2: Entwicklung eines Positionierungssystems für eine Neurostimulationssonde

Der speziell entwickelte Positionierungskatheter vereint die verschiedenen Funktionen, die für den Implantationsprozess der permanenten Sonde benötigt werden: **Angiographie** zur Visualisierung des Koronarsinus durch Kontrastmittelgabe, **elektrische Stimulation** über kleine Elektroden an der Spitze des Katheters zur Auffindung des geeigneten Stimulationsortes, und die anschließende **Sondenpositionierung** durch Führung der Sonde über ein Lumen im Inneren des Katheters.

Aufgrund der multifunktionalen Beschaffenheit des Positionierungskatheters konnte der Mapping- und Positionierungsprozess einer permanenten Stimulationssonde in den IAGP signifikant verkürzt und auch die Zahl der Sondendislokationen aus dem Zielgebiet während der Fixierungsversuche deutlich vermindert werden. Die Erleichterung der Sondenfixierung wurde weiterhin durch die Verwendung einer ebenfalls neu entwickelten bipolaren Sonde mit einer festen 2,7 mm – Schraube (Biotronik, Berlin, Deutschland) an der distalen Spitze verbessert, da diese eine leichtere Verankerung der permanenten Sonde bei endokardialem Zugangsweg im Inneren des epikardial gelegenen Plexus ermöglichte. Insgesamt wurde durch den neu entwickelten Positionierungskatheter eine signifikante Senkung der Durchleuchtungszeit auf 26 ± 9 min., der Sonden-Implantationsdauer auf 37 ± 12 min. und der Operationsdauer auf 154 ± 27 min. (jeweils $p < 0,01$ Sekunden gegenüber Phase 1) erreicht.

Elektrische Determinanten der kardialen Neurostimulation

Die Neurostimulation über die implantierte und aktiv fixierte permanente Sonde resultierte in einer signifikanten Abnahme der ventrikulären Herzfrequenz während Vorhofflimmern (Abbildung 12). Dieser Effekt trat unmittelbar mit Beginn der elektrischen Stimulation ein. Die Beendigung der elektrischen Stimulation führte innerhalb von Sekunden auch zu einer Beendigung der negativ dromotropen Wirkung. Bei konstanter Impulsdauer zeigte sich eine sigmoide Dosis-Wirkungs-Kurve für den negativ-dromotropen Effekt bei zunehmender Stimulationsspannung (Abbildung 13). Wenn die

Stimulationsstärke gegen die Impulsdauer für einen konstanten Neurostimulationseffekt (zum Beispiel eine 50 % - Abnahme der ventrikulären Frequenz) aufgetragen wird, kann eine typische Chronaxie-Rheobase – Kurve beobachtet werden: Die Chronaxie-Rheobase – Beziehung beschreibt das Verhältnis von Stromstärke und Impulsdauer zur Auslösung eines definierten Reizeffektes. Die Ergebnisse der Messungen zeigen auf, dass sich die Spannung, die zum Erreichen eines vorgegebenen negativ dromotropen Effektes erforderlich ist, mit zunehmender Impulsdauer einer Asymptote annähert (Rheobase, Abbildung 14). Um die Impulsdauer abschätzen zu können, bei der die minimale Stimulationsladung und -energie erforderlich ist, wurde die Chronaxie – Zeit für die Neurostimulation untersucht: durch Messung der Impulsdauer bei zweifacher Rheobase-Spannung (Rheobase $4,4 \pm 1,6$ V) wurde eine Chronaxie – Zeit von $0,07 \pm 0,02$ ms für eine Reduktion der ventrikulären Frequenz um 50 % ermittelt.

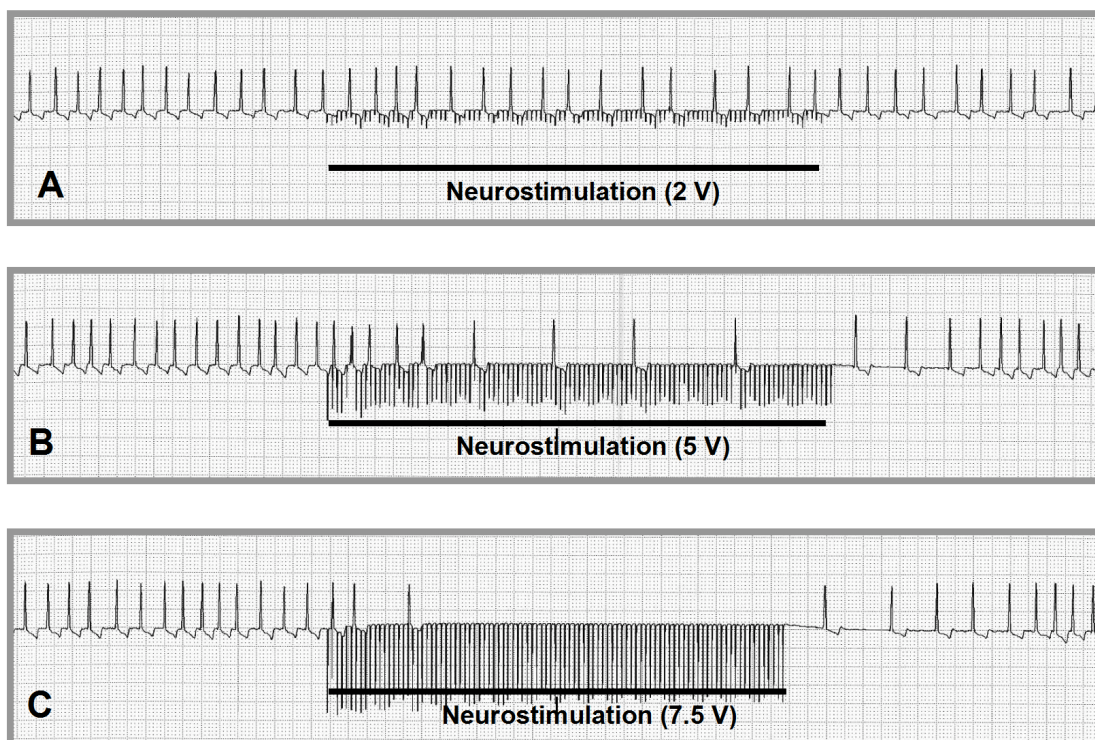


Abbildung 12: Die EKG-Streifen illustrieren den negativ-dromotropen Effekt der Neurostimulation. **A:** Neurostimulation mit einer Stimulationsspannung von 2 V resultiert in einer Reduktion der durchschnittlichen ventrikulären Frequenz von 240/min. auf ungefähr 190/min. **B:** Stimulation mit 5 V erzielt einen stärkeren negativ-dromotropen Effekt mit einer ventrikulären Frequenz von etwa 75/min. während

Neurostimulation. **C:** Neurostimulation mit 7,5 V resultiert in einem kompletten AV-Block. Vorschub-Geschwindigkeit 25 mm/sec.

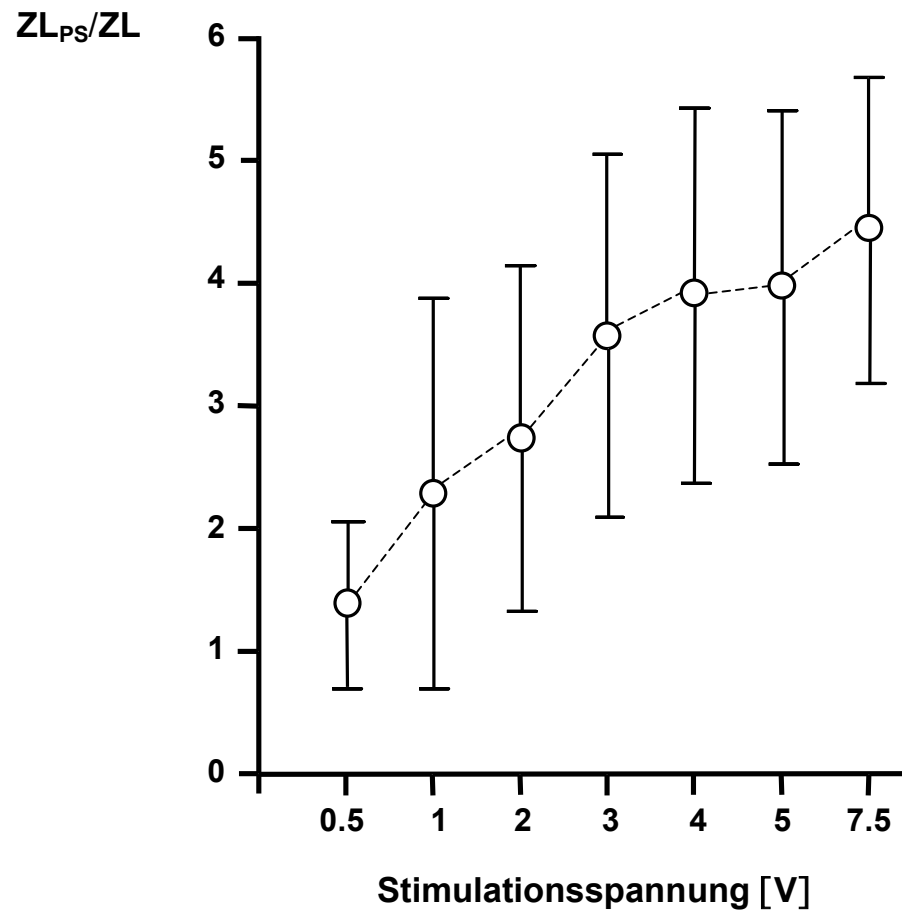


Abbildung 13: Dosis-Wirkungs-Kurve für die Neurostimulation. Die Verlängerung der ventrikulären Zykluslänge (ZL) während Vorhofflimmern und parasympathischer Nervenstimulation (PS) mit einer Frequenz von 20 Hz wird als Verhältnis der durchschnittlichen ZL während PS zur durchschnittlichen ZL vor PS (ZL_{PS}/ZL) dargestellt. ZL_{PS}/ZL nimmt signifikant mit zunehmender Stimulationsspannung zu ($p < 0,001$; ANOVA)

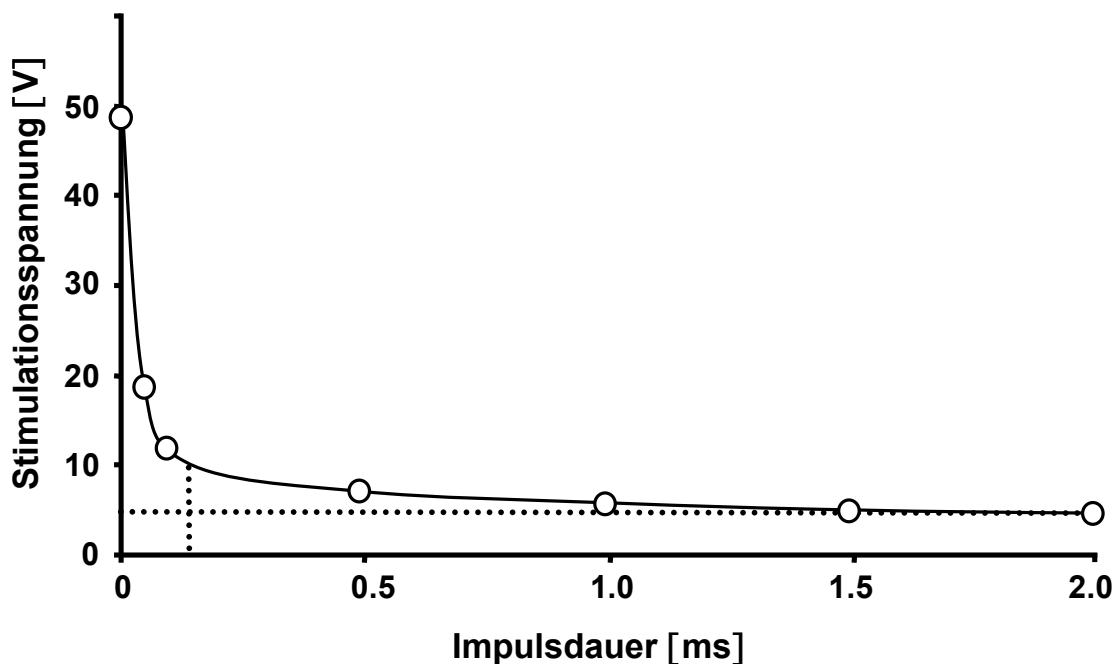


Abbildung 14: Beispiel der Chronaxie-Rheobase-Beziehung der Neurostimulation für das Ziel einer 50-prozentigen Reduktion der ventrikulären Frequenz. Die gepunktete horizontale Linie stellt die Rheobasen-Spannung dar, die gepunktete vertikale Linie die Chronaxie-Zeit (Impulsdauer bei einer Stimulationsspannung entspricht dem Zweifachen der Rheobasen-Spannung). Für eine Reduktion der ventrikulären Frequenz um 50 % wurden eine Rheobase-Spannung von $4,4 \pm 1,6$ V und eine Chronaxie-Zeit von $0,07 \pm 0,02$ ms ermittelt.

Der negativ dromotrope Effekt nahm zu, wenn die Stimulationsfrequenz gesteigert wurde: Eine Steigerung der Stimulationsfrequenz führte zu einer signifikanten Verlängerung der ventrikulären Zykluslänge (ZL). Während bei parasympathischer Stimulation mit einer Frequenz von 10 Hz und Spannungen von 2 bzw. 4 V die Zykluslänge um den Faktor $1,27 \pm 0,13$ bzw. $1,57 \pm 0,45$ zunahm, konnte bei Stimulation mit einer Frequenz von 50 Hz eine weitaus größere Senkung der Herzfrequenz mit einem Anstieg der ventrikulären Zykluslänge um die Faktoren $1,96 \pm 0,45$ (bei 2 V) bzw. $3,1 \pm 1,54$ (bei 4 V) erzielt werden (ANOVA $p < 0,005$; Abbildung 15). Analog nahm die zur Erzielung eines definierten Neurostimulationseffektes (z. B. AV-Block III°) erforderliche Spannung demnach mit zunehmender Stimulationsfrequenz deutlich ab (Abbildung 16): Eine wesentliche Verbesserung des negativ

dromotropen Effektes wurde bei einer Steigerung der Stimulationsfrequenz von 10 auf 20 Hz beobachtet. Bei Erhöhung der Stimulationsfrequenz in diesem Bereich war zur Erzielung eines kompletten AV-Blockes eine signifikant niedrigere Spannung erforderlich. Eine weitere Erhöhung der Stimulationsfrequenz auf 30 Hz führte zu einer zusätzlichen, aber geringer ausgeprägten Reduktion der benötigten Stimulationsspannung. Eine Steigerung der Frequenz über 30 Hz hinaus zeigte dagegen keine weitere relevante Verbesserung des Effektes.

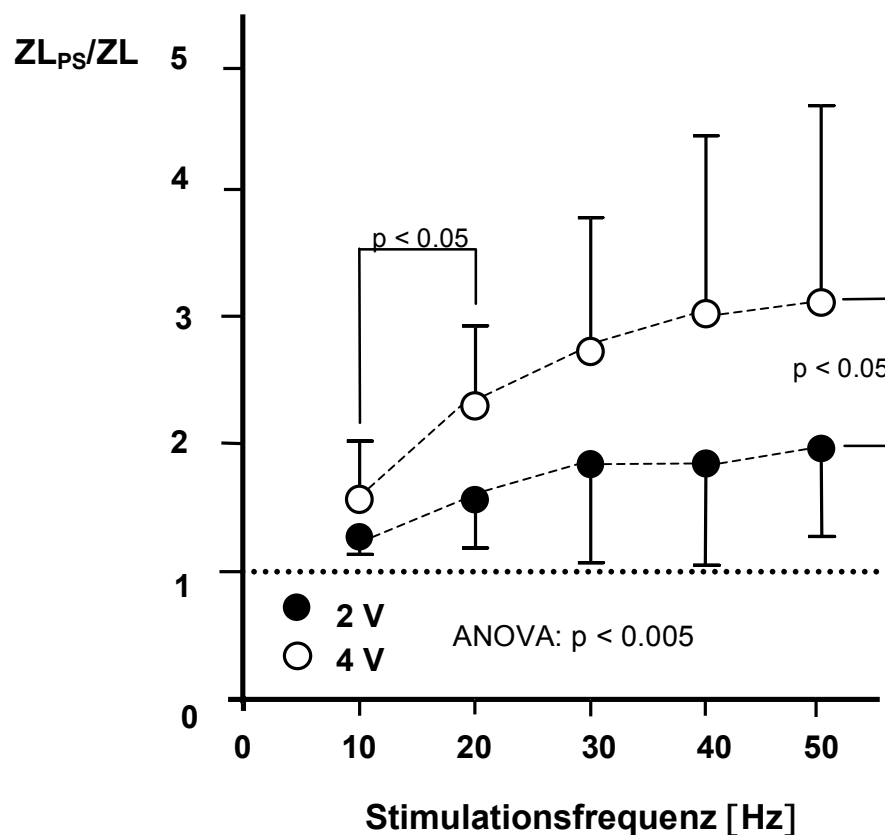


Abbildung 15: Verlängerung der ventrikulären Zykluslänge (ZL) während Vorhofflimmern und parasympathischer Stimulation (PS) dargestellt als Verhältnis der ZL während PS zur ZL vor PS (ZL_{PS}/ZL). ZL_{PS}/ZL nimmt mit zunehmenden Stimulationsfrequenzen bis 20 Hz signifikant zu, wohingegen die weitere Zunahme der Zykluslänge zwischen 20 und 50 Hz eher moderat verläuft ($p < 0,05$ für Frequenzen über 10 Hz; ANOVA).

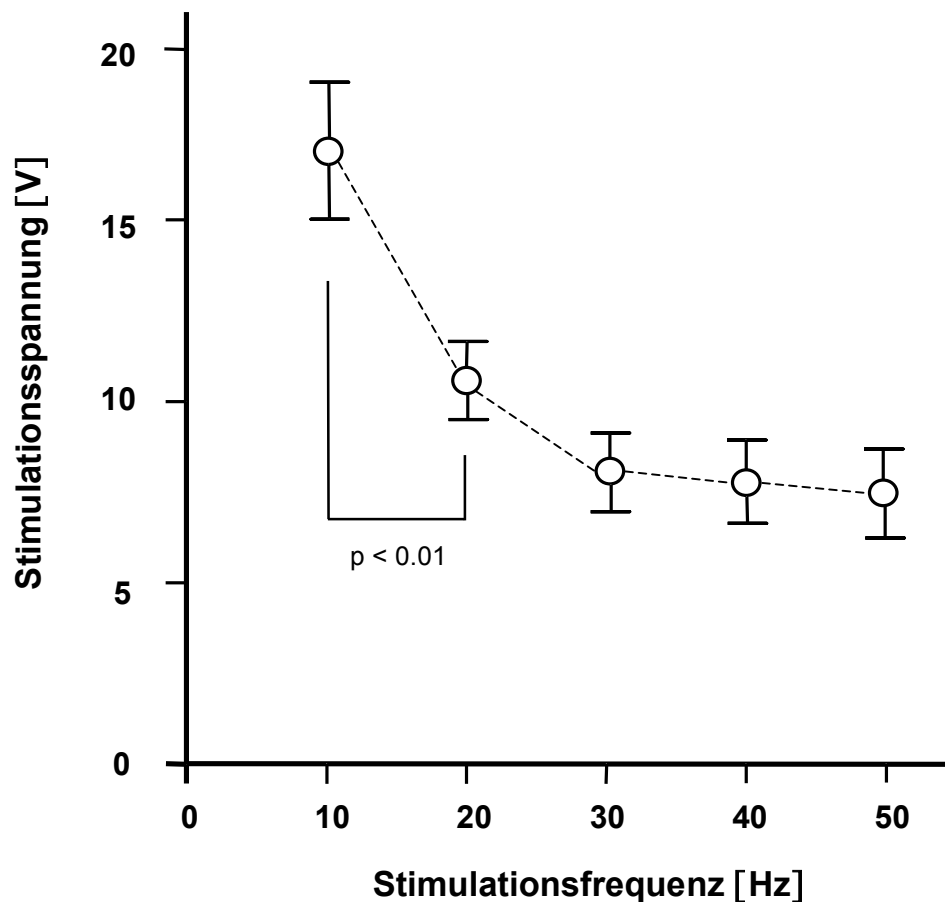


Abbildung 16: Stimulationsspannung in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz (konstante Impulsdauer von 1 ms). Die Daten wurden während der Akut-Testung über die klinisch verfügbare bipolare Sonde gemessen. Die abgebildeten Spannungen waren zur Auslösung eines AV-Blocks III° erforderlich. Ein Anstieg der Stimulationsfrequenz von 10 auf 20 Hz führte zu einer signifikanten Reduktion der Spannungs-Reizschwelle zur Induktion eines AV-Blocks III° ($p < 0,01$ für alle Frequenzen; ANOVA).

Nachdem die permanente Elektrode im Inneren des IAGP fixiert worden ist, zeigte sich unter Stimulation mit konstanter Spannung über diese Elektrode eine ungefähr 3-fache Zunahme des negativ dromotropen Effektes im Vergleich zur probeweisen Neurostimulation über den Positionierungskatheter (Abbildung 17).

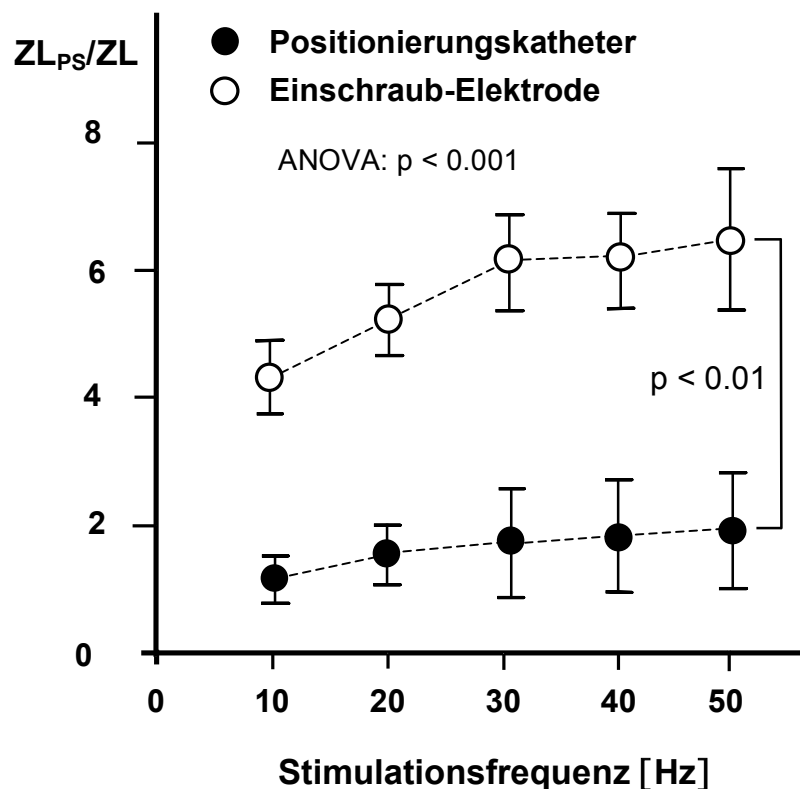


Abbildung 17: Effekt der Neurostimulation auf die Zunahme der Zykluslänge. Die Effekte der parasympathischen Stimulation (PS) auf die Verlängerung der Zykluslänge (ZL) sind abgebildet als Quotient aus: ZL während PS / ZL vor PS (ZL_{PS}/ZL). Die ZL_{PS}/ZL – Werte wurden während Neurostimulation (2V) mit dem maßgefertigten Positionierungskatheter und der maßgefertigten Schraub-Elektrode (Biotronik, Berlin, Deutschland) gemessen. Die Abbildung zeigt den 3-fachen Anstieg des negativ dromotropen Effektes im Vergleich des Positionierungskatheters zur chronisch implantierten Elektrode ($p < 0,01$ für alle Frequenzen; ANOVA).

3.3. Phase 3: Chronisch-intermittierende Neurostimulation zur Beurteilung der Sondenstabilität

Bei fünf Tieren wurde eine intermittierende Neurostimulation über die chronische Sonde zur Untersuchung der Sondenstabilität in Hinblick auf Effizienz, Toleranz und Sicherheit des Systems durchgeführt. Dislokationen der permanenten Neurostimulationssonde mit einer möglichen ventrikulären Erregung und folgender Induktion von Kammerflimmern oder ähnliche Defekte

der Sondenstabilität wurden während der 6-monatigen Untersuchungsperiode bei keinem Tier beobachtet. Die wöchentliche intermittierende hochfrequente Stimulation des IAGP (Frequenz: 20 Hz, n=3 und 50 Hz, n=2; Impulsdauer: 0,5 und 1 ms, Spannung 0,5 – 7,5 V) ergab einen reproduzierbaren negativ dromotropen Effekt, der in einer durchschnittlichen Reduktion der ventrikulären Frequenz während induziertem Vorhofflimmern von $305 \pm 7/\text{min.}$ auf $132 \pm 28/\text{min.}$ resultierte ($p < 0,01$). Während der ersten drei Wochen nahm der Effekt der ventrikulären Frequenzsenkung kontinuierlich zu, bis nach vier Wochen ein Plateau erreicht wurde (Abbildung 18). Der Effekt der parasympathischen Stimulation mit einer Stimulationsspannung von 1 V bei einer Impulsdauer von 1 ms auf die Zykluslänge war während der gesamten Untersuchungsperiode beständig und zeigte einen nicht-signifikanten Trend zu einer weiteren Zunahme der Zykluslänge unter Neurostimulation von einer initialen Vergrößerung gegenüber der Zykluslänge ohne Stimulation um den Faktor $2,0 \pm 0,78$ auf den Faktor $2,5 \pm 0,76$ (Abbildung 18 a). Die erforderliche Stimulationsspannung zur Auslösung eines kompletten AV-Blocks nahm innerhalb einer 8-wöchigen Periode von $5,82 \pm 1,4$ V auf $3,76 \pm 1,1$ V ab und blieb während des nachfolgenden Untersuchungszeitraums auf einem stabilen Niveau (Abbildung 18 b).

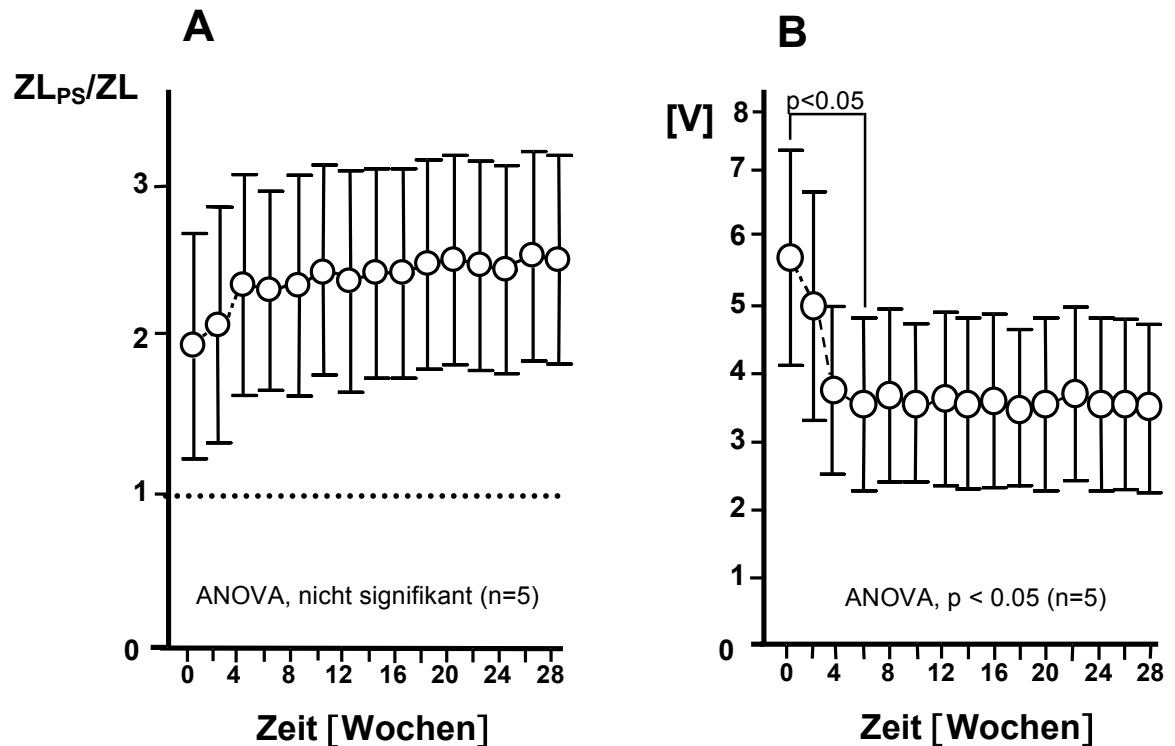


Abbildung 18: Negativ dromotroper Effekt der wöchentlich intermittierenden parasympathischen Stimulation (PS) über die chronisch implantierte Sonde.

(A) Während PS mit einer Spannung von 1 V und einer Impulsdauer von 1 ms ist die ventrikuläre Zykluslänge während Vorhofflimmern im Gegensatz zur Zykluslänge ohne PS (ZL_{PS}/ZL) um den Faktor 2 vergrößert. Innerhalb des erstens Monats der intermittierenden Stimulation zeigt sich ein geringer, nicht-signifikanter Anstieg des negativ dromotropen Effektes.

(B) Die Stimulationsspannung zur Induktion eines kompletten AV-Blocks nimmt während des Untersuchungszeitraums ab. (Ein kompletter AV-Block wurde klassifiziert als ein ZL_{PS}/ZL -Verhältnis von 5 entsprechend eines langsamen junctionalen Ersatzrhythmus.)

Während der Stimulations-Prozeduren waren die Hunde in wachem, nicht sedierten Zustand und zeigten nach Beurteilung durch die Untersucher und den anwesenden Veterinärmediziner keine Anzeichen von Unwohlsein oder Schmerz.

3.4. Chronisch-kontinuierliche Neurostimulation

Eine chronisch kontinuierliche Neurostimulation während Vorhofflimmern wurde für ein Jahr bei vier Hunden durchgeführt und bei zwei Tieren für eine Gesamtdauer von zwei Jahren fortgesetzt. Der negativ dromotrope Effekt konnte hierbei über den gesamten Untersuchungszeitraum aufrechterhalten werden (Abbildung 19). Innerhalb der ersten 4 – 5 Monate konnten eine Abnahme der wöchentlich gemessenen intrinsischen ventrikulären Herzfrequenz und eine leichte Abnahme des negativ dromotropen Effektes beobachtet werden. Im weiteren Verlauf blieb der Neurostimulationseffekt dagegen stabil. Insgesamt lag die mittlere ventrikuläre Frequenz während chronischer Neurostimulation um 38 % unter der wöchentlich gemessenen intrinsischen ventrikulären Frequenz ohne Neurostimulation. Während der gesamten Untersuchungsperiode variierten die Stimulationsspannungen zwischen 3,0 V und 4,0 V bei einer konstanten Impulsdauer von 0,5 ms und unveränderter Stimulationsfrequenz von 20 Hz (Abbildung 19). Die Spannungen mussten nur in wenigen Fällen angepasst werden, um eine Frequenz im Zielbereich von 100 bis 140 Schlägen pro Minute zu erreichen (Abbildungen 19, 20). Im Durchschnitt wurde die Stimulationsspannung einmal in 3,6 Monaten verändert.

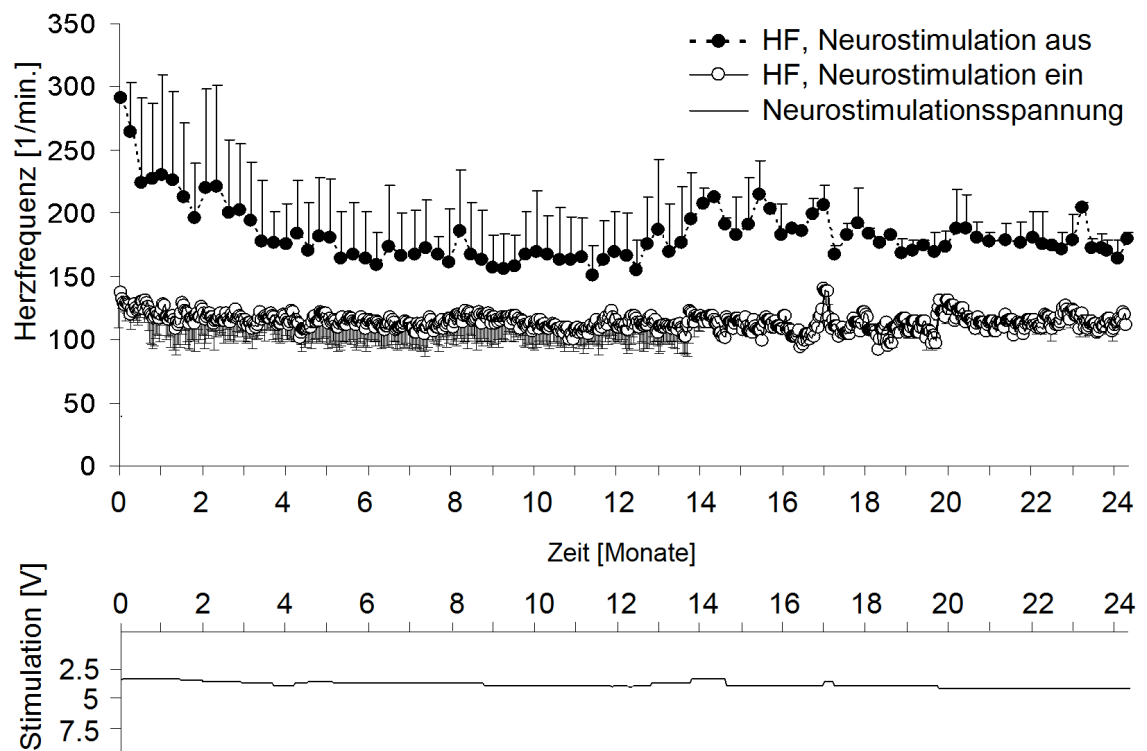


Abbildung 19: Langzeit-Reduktion ($n = 4$: ein Jahr, $n = 2$: zwei Jahre) der ventrikulären Frequenz während permanentem Vorhofflimmern und chronisch kontinuierlicher Neurostimulation. Die Neurostimulationsspannung wurde so gewählt, dass eine ventrikuläre Zielfrequenz zwischen 100 und 140/min. erreicht wurde, was einer Frequenzreduktion von etwa 40 % entspricht. Die ausgefüllten Punkte zeigen die einmal wöchentlich gemessene intrinsische ventrikuläre Frequenz während Vorhofflimmern ohne Neurostimulation. Die nicht gefüllten Punkte kennzeichnen die durchschnittliche ventrikuläre Frequenz während Vorhofflimmern und Neurostimulation. Die durchgehende Linie im unteren Abschnitt der Abbildung repräsentiert die durchschnittliche Neurostimulationsspannung.

13.11.2007 Tägliche Nachsorge des DDD-Schrittmachers; 24-h-Durchschnittsfrequenz 136,34/ min.
 14.11.2007 Tägliche Nachsorge des DDD-Schrittmachers; 24-h-Durchschnittsfrequenz 146,05/ min.
 15.11.2007 Tägliche Nachsorge des DDD-Schrittmachers; 24-h-Durchschnittsfrequenz 148,02/ min.

Wöchentliche Messung des Neurostimulators gemäß dem Testprotokoll

- Über die gesamte Breite der möglichen Stimulationsspannungen wurde kein AV-Block III° erreicht; ebenso zeigten sich auch bei hohen Stimulationsspannungen keine Zwerchfellstimulation und keine Anzeichen von Schmerz oder Stress
- Frequenz bei Vorhofflimmern ohne Neurostimulation: 261,43/ min.; Frequenz bei Vorhofflimmern mit Neurostimulation während wöchentlicher Messung bei Impulsspannung 3,0 V → 160,91/min. / 3,5 V → 144,44/min. / 4,0 V → 135,87/min. (Frequenz bei Stimulationsspannung 4,0 V im Zielbereich 100 – 140/min.)
- Abschluss-Programmierung des Neurostimulators: Modus A00 1200/min.; Impulsamplitude 4,0 V; bipolar; Impulsdauer 0,5 ms; effektiv erreichte Frequenz bei Stimulation unter Programmierung zum Abschluß der wöchentlichen Messung: 132,67/ min.

16.11.2007 Tägliche Nachsorge des DDD-Schrittmachers; 24-h-Durchschnittsfrequenz 135,10/ min.

Abbildung 20: Auszug aus dem Versuchsprotokoll eines Tieres (siehe hierzu auch Abbildungen 10 und 11: Testprotokoll) als Beispiel der Anpassung der Stimulationsspannung von 3,5 V auf 4,0 V bei Überschreiten der oberen Zielfrequenz 140/min. unter parasymphischer Stimulation an zwei aufeinander folgenden Tagen. Die Erhöhung der Stimulationsspannung führt zu einer Abnahme der durchschnittlichen Kammerfrequenz in der Messung des folgenden Tages.

Die zu Beginn der Untersuchungen und nach einer 12-monatigen Untersuchungsperiode durchgeführte Gabe von Atropin (1 mg, intravenös), unterdrückte den negativ dromotropen Effekt während Neurostimulation über einen mit der Wirkdauer von Atropin korrelierenden Zeitraum von etwa 3 Stunden und konnte den parasymphischen Mechanismus der frequenzsenkenden Stimulation bestätigen (Abbildung 21).

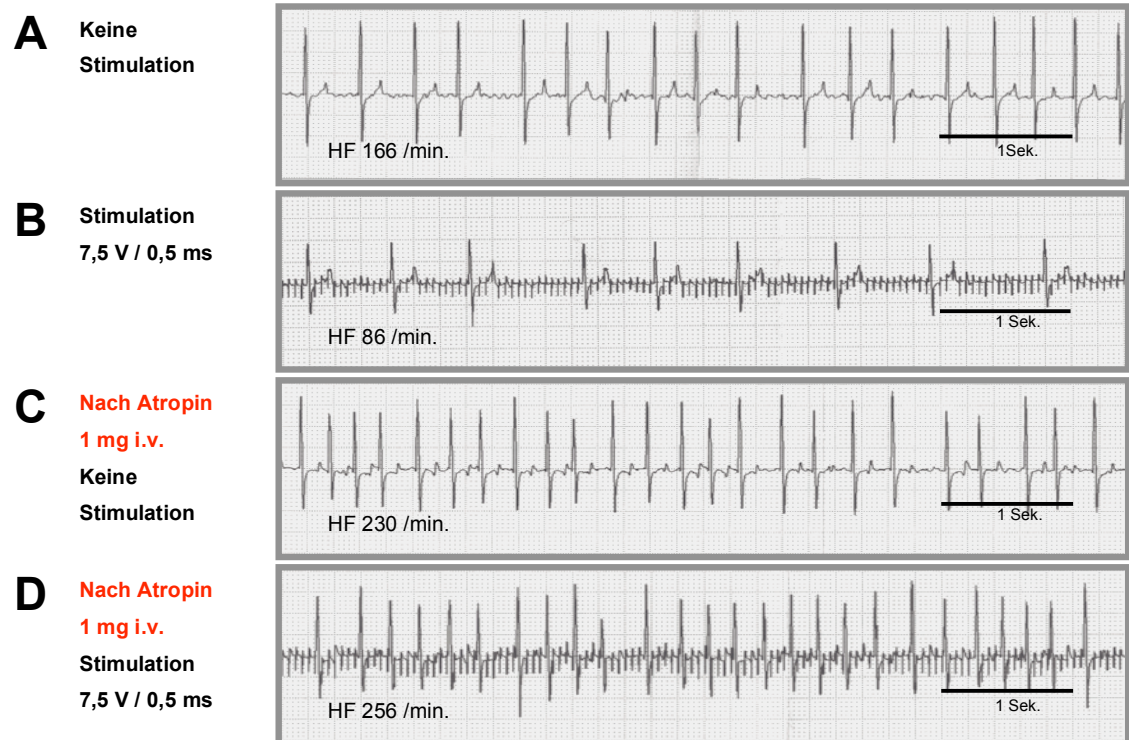


Abbildung 21: Effekt der parasympathischen Stimulation vor und nach Atropingabe. Vor Atropingabe ist gegenüber der Frequenz bei chronischem Vorhofflimmern (A) unter Neurostimulation (B) ein deutlicher negativ dromotroper Effekt zu erkennen. Nach Atropingabe lässt sich dieser Effekt durch Neurostimulation (C, D) nicht mehr nachweisen.

3.5. Makroskopische Analyse

Die Abbildung 22 illustriert die Position einer aktiv fixierbaren Sonde, die für die kontinuierliche elektrische Stimulation des IAGP verwendet wurde. Das effektive Stimulationsgebiet befand sich immer dorsal des Koronarsinus-Ostiums am unteren posterioren interatrialen Septum. Abbildung 23 stellt die anatomischen Details und die topographische Lage bei den vier chronisch stimulierten Hunden dar.

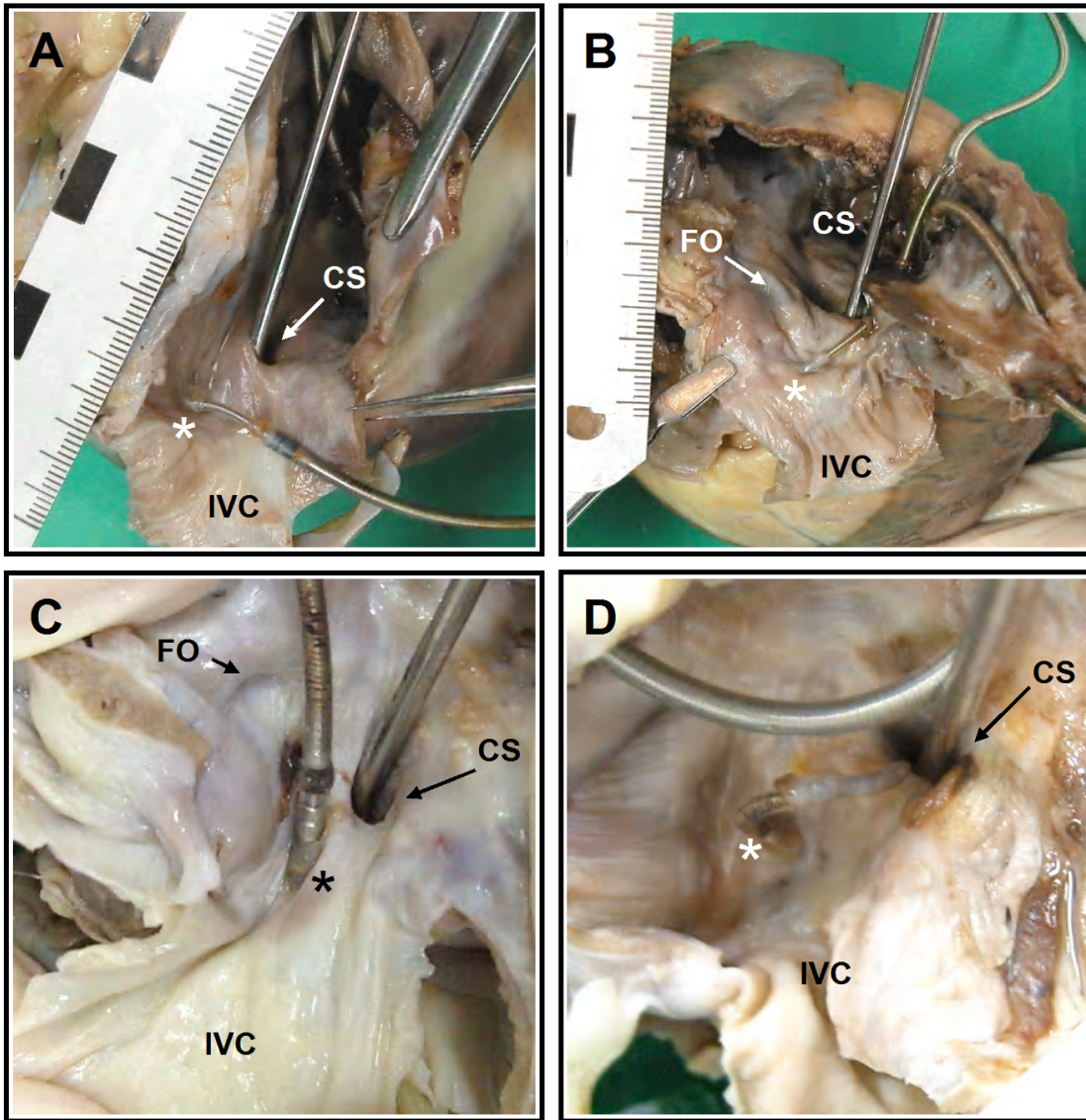


Abbildung 22: Makroskopische Anatomie der Neurostimulationssonde nach 1 – 2 Jahren kontinuierlicher parasympathischer Stimulation. Die Herzen von vier Hunden (A – D) wurden entnommen und in Formaldehyd fixiert, während der distale Anteil der implantierten Sonde im Inneren des Herzens belassen wurde. Die dorsale Wand des rechten Vorhofs wurde dann von der Vena cava superior bis Vena cava inferior (IVC) aufgeschnitten, um einen Blick auf den septalen Anteil des rechten Vorhofs mit der dort platzierten Neurostimulationssonde zu ermöglichen. Bei allen vier Tieren befand sich die Implantationsstelle (*) der Neurostimulationssonde am posterior-inferioren Septum im rechten Vorhof. Diese Stelle war dorsal des Koronarsinus-Ostiums (CS), unterhalb der Fossa ovalis (FO) und oberhalb des Eingangs der unteren Hohlvene (IVC) gelegen. Das Koronarsinus-Ostium wurde zur besseren Illustration mit einer Stahlsonde markiert. Die Vergrößerung variiert zwischen A – D.

	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Mittelwert	Standard- Abweichung
A) Sonde – IVC (mm)	12	8	8	5	8.3	2.9
B) Sonde – CS (mm)	11	14	15	20	15.0	3.7
C) CS – FO (mm)	10	7	9	11	9.3	1.7
D) Sonde – FO (mm)	8	15	14	20	14.3	4.9

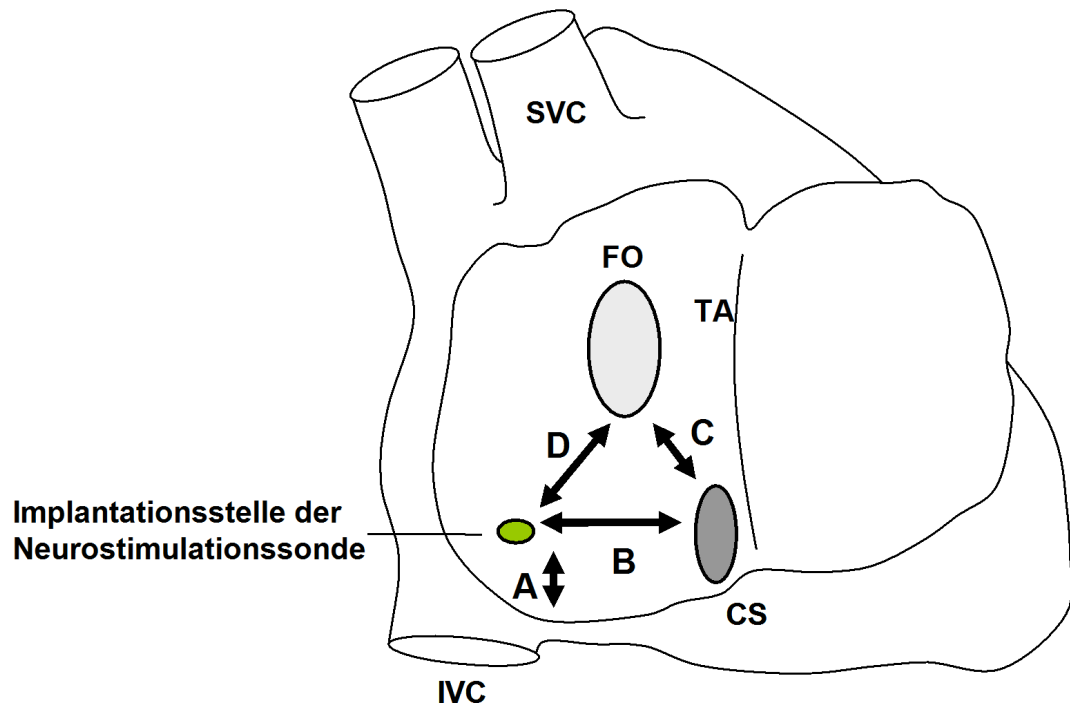


Abbildung 23: Implantationsstelle der Neurostimulationssonde bei den vier Tieren, bei denen eine kontinuierliche Neurostimulation für 1 – 2 Jahre erfolgte. Die Tabelle bildet die durchschnittlichen Entfernungen (mm) der Implantationsstelle relativ zu den drei angegebenen anatomischen Landmarken ab. IVC: Vena cava inferior; SVC: Vena cava superior; TA Trikuspidalklappen-Anulus; FO: Fossa ovalis. A – D stellt die räumliche Beziehung zwischen der Implantationsstelle der Neurostimulationssonde und den anatomischen Landmarken dar.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung einer Technik der chronischen parasympathischen Neurostimulation zur Kontrolle der ventrikulären Frequenz bei Vorhofflimmern. Diese Technik ermöglicht die endokardiale Implantation aktiv fixierbarer Stimulationssonden in neuronale Strukturen, die den AV-Knoten innervieren. Der wesentliche Vorteil dieses Therapieansatzes ist die Selektivität des Effektes auf den AV-Knoten bei erhaltener antegrader Erregungsausbreitung. Des Weiteren kann der negativ dromotrope Effekt der parasympathischen Stimulation bei Bedarf innerhalb von wenigen Sekunden an die variierenden Herzfrequenzen angepasst werden. Diese zwei charakteristischen Merkmale kennzeichnen die wesentlichen Vorteile dieser Methode gegenüber den klinisch verfügbaren negativ dromotrop wirkenden Medikamenten.

Die kontinuierliche Neurostimulation ermöglichte eine effiziente Kontrolle der ventrikulären Herzfrequenz während einer Follow-up – Untersuchung über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren. Die chronische Stimulation bei wachen, nicht-sedierten Tieren wurde gut toleriert. Die Tiere zeigten keine Anzeichen von Unwohlsein oder Schmerzen. Obwohl eine geringfügige Abnahme der negativ dromotropen Wirkung innerhalb der ersten fünf Monate unter chronischer Stimulation beobachtet werden konnte, so führte dies nicht zu einer Beeinträchtigung der generellen Fähigkeit, die ventrikuläre Herzfrequenz während Vorhofflimmern durch Anpassung der Stimulationsspannung effizient zu senken. Der Neurostimulator und seine chronische Sonde können ähnlich wie ein konventioneller myokardialer Schrittmacher implantiert werden. Eine Thorakotomie ist für die Sondenanlage nicht erforderlich. Schließlich befinden sich auch die Neuromapping- und Implantationsprozedur mit einem speziell entwickelten Positionierungssystem in Hinblick auf den finanziellen und zeitlichen Aufwand innerhalb eines klinisch vertretbaren Rahmens, wie er z.B. für die kardiale Resynchronisationstherapie bekannt ist.

4.1. Identifikation des IAGP und Sondenfixierung

Eine der Hürden, die während der Entwicklung dieser Technik genommen werden mussten, war die Ermöglichung eines transvenösen Zugangs zum IAGP zur Verankerung einer chronischen Neurostimulationssonde. Die Möglichkeit der Stimulation dieses Nervenplexus mit steuerbaren Elektroden-Kathetern (155, 159) oder mit epikardialen Einschraub-Elektroden (178, 180) konnte bereits in verschiedenen vorhergehenden Studien gezeigt werden. Die Lokalisation und anschließende Stimulation des Zielgebietes gelang mit den in diesen Studien verwendeten Techniken relativ einfach und schnell. Allerdings ist mit den Elektroden-Kathetern aufgrund fehlender Fixationsmöglichkeiten keine chronische Stimulation möglich. Bei epikardialen Zugang kann der IAGP auf direktem Weg problemlos unter Sicht identifiziert werden. Bei dieser Methode lassen sich die Stimulations-Elektroden direkt im IAGP verankern, wodurch eine unkomplizierte chronische Sondenfixierung möglich wird. Allerdings ist für diesen Zugangsweg eine Thorakotomie erforderlich, welche die Vorteile der Frequenzsenkung aufgrund des hohen Risiko- und Komplikationspotentials der offenen Herzchirurgie in vielen Fällen einer möglichen Anwendung relativieren könnte.

Im Gegensatz zu den bisher erprobten Techniken waren die initialen Versuche der Identifikation und Positionierung einer chronischen Stimulationssonde im Inneren des Nervenplexus über einen transvenösen Zugangsweg sehr zeitaufwändig und erforderten eine Vielzahl von Einschraub-Versuchen der Sonde, um die Lage des Plexus unter Durchleuchtung anhand signifikanter Stimulationseffekte zu identifizieren. Dies ist im Wesentlichen auf die spezielle anatomische Lage des IAGP zurückzuführen, der im tiefen rechten Vorhof dorsal zum Ostium des Koronarsinus und oberhalb des Eingangs der unteren Hohlvene lokalisiert ist. Nach Entwicklung des speziellen Katheter-Positionierungssystems bewegte sich die letztendliche Implantationszeit dagegen in einem aus klinischer Sicht vertretbaren Rahmen.

4.2. Elektrische Determinanten der endokardialen Neurostimulation

Ein zweites wichtiges Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der elektrischen Determinanten der chronischen kardialen Neurostimulation. Von besonderem Interesse war hierbei die Messung der Energie, die für eine hochfrequente endokardiale Stimulation erforderlich ist.

Während in früheren Akut-Studien für die effektive Stimulation des IAGP mittels in der Vena cava superior oder im Koronarsinus platzierten steuerbaren Elektroden-Kathetern relativ hohe Spannungen von bis zu 30 V während der Humanstimulation (155) und bis zu 39 V während der Stimulation bei Hunden (159) benötigt wurden, waren in vorhergehenden Studien für die Stimulation über epikardial im IAGP verankerte Einschraub-Sonden deutliche geringere Stimulationsspannungen (6 – 10 V, Stimulationseffekt abhängig von Impulsdauer und Frequenz) zur Auslösung eines negativ dromotropen Effektes erforderlich (178, 180). Zhang et al. führten im Hundemodell über einen Zeitraum von fünf Wochen eine hochfrequente epikardiale Stimulation des IAGP durch und konnten eine Reduktion der ventrikulären Frequenz um im Durchschnitt fast 20 % demonstrieren (180). Die Reizschwelle der epikardialen parasympathischen Stimulation lag je nach Tier zwischen 2,5 V und 3,5 V, zur Auslösung eines signifikanten Effektes wurden Spannungen zwischen 6 V und 10 V (Frequenz 20 Hz, Impulsdauer 0,1 ms) benötigt.

Wir haben herausgefunden, dass die chronische kontinuierliche Neurostimulation (Frequenz 20 Hz, Impulsdauer 0,5 ms) über die endokardiale Sonde ein typisches Chronaxie-Rheobase-Verhalten zwischen Spannung und Impulsdauer aufweist. Die hieraus folgende Reizschwellenkurve für die hochfrequente Stimulation illustriert, dass eine effektive kardiale Neurostimulation mittels implantierbarer Schrittmacher energetisch machbar ist: Wir konnten zeigen, dass für die kontinuierliche endokardiale Neurostimulation durchschnittliche Spannungen von 3 bis 4 V benötigt werden, um eine 30 – 40 prozentige Reduktion der ventrikulären Herzfrequenz unter Vorhofflimmern zu erzielen. Gemäß dieser Daten ergibt sich gegenüber der epikardialen Stimulation in der Studie von Zhang et al. (180) bei endokardialer Stimulation des Plexus entgegen vorhergehender Annahmen bei geringerer Spannung und allerdings 5-facher Impulsdauer ein deutlich höherer Effekt.

Hunde mit Vorhofflimmern, wie sie in diesem Tiermodell verwendet wurden, haben allerdings eine sehr hohe ventrikuläre Frequenz, die je nach Studie zwischen 180 und 250/min. beträgt (176, 180, 183, 184, 185). Die erforderliche Spannung für eine effektive Frequenzsenkung bei Menschen mit Vorhofflimmern könnte sich von derjenigen in dieser Arbeit unterscheiden, da die ventrikuläre Herzfrequenz während Vorhofflimmern bei Hunden höher ist als beim Menschen (180). Unter der Annahme einer kontinuierlichen 30-prozentigen Senkung der ventrikulären Frequenz während Vorhofflimmern beim Menschen durch kontinuierliche Neurostimulation (beispielsweise von 150/min. auf etwa 100/min.) würde eine Aggregat-Batterie eine Kapazität von ungefähr 0,8 Ah bis 1,5 Ah pro Jahr erfordern. Standardmäßig erhältliche implantierbare Neurostimulatoren (z.B. zur Rückenmark-Stimulation) haben eine Batterie-Kapazität von 2,7 Ah, die Einsatz-Zeiträume von näherungsweise 21 bis 40 Monaten erlauben würden. Die im Rahmen dieser Arbeit anfangs verwendeten Neurostimulatoren auf Basis eines Zwei-Kammer-Schrittmachers (Logos, Biotronik, Berlin, Deutschland) hatten eine Batterie-Laufzeit von durchschnittlich 5,2 Monaten, später verwendete Aggregate mit weiterer Batterie-Modifikation kamen bei kontinuierlicher hochfrequenter Stimulation auf eine Einsatzdauer von durchschnittlich 10,6 Monaten. Weiterentwicklungen im Batterie-Design sowie perkutan durch Induktion wieder aufladbare Batteriesysteme könnten zu einer weiteren Verlängerung der Lebensdauer von kardialen Neurostimulatoren führen. Darüber hinaus leiden viele Patienten mit chronisch-permanentem Vorhofflimmern vielmehr an intermittierenden tachyarrhythmischen Episoden als an kontinuierlich hohen ventrikulären Herzfrequenzen. Ein klinisch anwendbares System würde folglich einen Algorithmus beinhalten, der die Stärke der Neurostimulation automatisch an die aktuell vorherrschende ventrikuläre Frequenz während Vorhofflimmern anpasst. Auf diese Weise ist es vorstellbar, dass eine intermittierende oder auf niedrigem Energielevel durchgeführte Neurostimulation für eine adäquate Frequenzkontrolle ausreichend sein könnte.

4.3. Sondenstabilität und Sicherheit im Langzeit-Versuch

Ein wesentliches Bedenken während der Entwicklung eines AV-Knoten – Neurostimulators war die Annahme, dass kontinuierliche hochfrequente elektrische Stimulation zu einer Induktion von Kammerflimmern führen könnte. Diese Annahme basierte auf zwei Gründen: Zum einen nahmen wir basierend auf unseren Erkenntnissen aus der ersten Stimulation des IAGP beim Menschen (155) an, dass der effektive Stimulationsort vermutlich im Inneren des Koronarsinus-Ostiums lokalisiert ist. Da diese Stelle in großer Nähe zum AV-Knoten liegt, war die intermittierende hochfrequente Miterregung der Ventrikel ein großes Bedenken. Der zweite Grund unserer Besorgnis war eine mögliche Sondendislokation der permanenten Elektrode in den rechten Ventrikel, die ebenfalls das Risiko der Induktion von Kammerflimmern beinhaltete. In der gegenwärtigen Studie zeigte sich allerdings eine hohe Stabilität der Sondenverankerung, eine Dislokation der im IAGP fixierten permanenten Neurostimulationselektrode war bei keinem Tier zu beobachten. Ebenfalls konnten wir mithilfe der Holter-Monitoring – Funktionen des implantierten DDD-Schrittmachers das Auftreten von Kammerflimmern oder aber kurzer Phasen einer ventrikulären Tachykardie zu jeglichem Zeitpunkt der Studie ausschließen. Der Grund für diese Beobachtungen wurde nach der neuroanatomischen Analyse der Gewebeblöcke mit den Implantationsstellen der Sonden nach dauerhafter Stimulation deutlich: Die endokardiale Stelle, die den IAGP überlagert, war immer relativ weit hinter dem Ostium des Koronarsinus und oberhalb des Eingangs der Vena cava inferior lokalisiert. Aufgrund dessen ist eine unbeabsichtigte Miterregung der Ventrikel über diese Entfernung oder eine Dislokation der Sonde in den rechten Ventrikel relativ unwahrscheinlich.

Das Risiko ventrikulärer myokardialer Erregung mit der Induktion von Kammerflimmern unter neuraler Stimulation könnte des Weiteren durch die Verwendung eines Algorithmus, der hochfrequente Stimulation nur während der absoluten ventrikulären Refraktärperioden abgibt, vermindert werden. Stimulationsintervalle mit einer Dauer von 50 bis 80 ms, die synchronisiert mit einer kurzen Verzögerung zur R-Zacke abgegeben werden, würden eine Erregung innerhalb der vulnerablen Phase myokardialer Erregungsrückbildung ausschließen und somit eine Beschränkung der Neurostimulation auf die

ventrikuläre myokardiale Refraktärperiode sicherstellen. Zhang et. al. verglichen in ihrer Studie über die hochfrequente epikardiale Stimulation auch die kontinuierliche Neurostimulation (Frequenz 20 Hz, Impulsdauer 0,1 ms) mit einer solchen diskontinuierlichen, auf die R-Zacke getriggerten Stimulation (Stimulationsdauer nach jedem QRS-Komplex: 1 ms, 20 Impulse, Frequenz 160 Hz) hinsichtlich der negativ dromotropen Effektes. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der frequenzsenkenden Wirkung zwischen kontinuierlicher und R-Zacken getriggelter Neurostimulation (180). Zusätzlich könnte ein solcher diskontinuierlicher Algorithmus allerdings eine automatische Adaptation der Stimulation an die aktuell vorherrschende ventrikuläre Frequenz durch Steigerung der Stimulationsintervalle im Falle zunehmender Herzfrequenzen ermöglichen. Ein solcher Algorithmus wurde im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht getestet.

4.4. Evaluation der Neurostimulation im Vergleich zu neuen pharmakologischen Therapie-Ansätzen

Während diese Arbeit die Möglichkeit einer selektiven Steigerung des Parasympathikotonus am AV-Knoten durch hochfrequente elektrische Neurostimulation aufzeigt, kann ein vergleichbarer Effekt ebenfalls durch selektive Infusion des parasympathischen Neurotransmitters Acetylcholin in die AV-Knoten-Region mithilfe eines implantierbaren Katheters erreicht werden, wie von Sigg et al. in einer tierexperimentellen Studie gezeigt wurde (186). In einer Reihe von Akutversuchen konnte durch die lokale Gabe von Acetylcholin in die AV-Knotenregion eine von der verabreichten Dosis abhängige Verzögerung der AV-Überleitung von einem AV-Block I° bis hin zu einem AV-Block III° mit entsprechender Senkung der ventrikulären Frequenz bei elektrisch induziertem Vorhofflimmern erzielt werden. Der Effekt war nach Auswaschung vollständig reversibel. Aufgrund der nachweisbar fokalen Wirkung konnten im Gegensatz zur intravenösen Gabe subsystemische Medikamentendosen in die Zielregion verabreicht und auf diese Weise systemische Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie vermieden werden. Da die Studie von Sigg et al. (186) nur Akut-Versuche beschreibt, muss die Möglichkeit einer dauerhaften

Frequenzsenkung durch chronische fokale pharmakologische AV-Knoten-Modulation allerdings noch in weiteren Studien untersucht werden.

Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Ansätzen, der die chronische Anwendbarkeit der pharmakologischen Modulation limitieren könnte, liegt in der Tatsache, dass die pharmakologische Dosis-Wirkungs-Kurve verhältnismäßig steil verläuft. Dadurch könnte eine präzise Titration des negativ dromotropen Effektes durch Medikamenteninfusion erheblich erschwert werden. Ein weiterer Vorteil der aufgrund elektrischer Stimulation hervorgerufenen Transmitter-Freisetzung gegenüber der Transmitter-Infusion in die AV-Knoten-Region ist möglicherweise die Kinetik der elektrischen Methode mit Auftreten bzw. Sistieren des negativ dromotropen Effektes innerhalb von Sekunden nach Beginn bzw. Beendigung der Neurostimulation, während bei der medikamentösen Infusion eine bedeutend längere Auswasch-Phase über den Katheter von bis zu 20 Minuten zur Beendigung des Effektes erforderlich war.

4.5. Einschränkungen

Obwohl die kardiale parasympathische Innervation am Atrioventrikular-Knoten bei Hunden und Menschen sehr ähnlich ist (151), könnten Menschen sowohl mit Blick auf den negativ dromotropen Effekt als auch auf die subjektive Wahrnehmung der Stimulation dennoch eine unterschiedliche Reaktion auf die chronische Neurostimulation aufzeigen, als in diesem Tiermodell.

Die Wahrnehmung von Unwohlsein - teilweise sogar bis hin zu Brustschmerz - bei einigen Patienten unter akuter Katheter-Stimulation des IAGP mit Spannungen, die einen hochgradigen AV-Block hervorriefen, war ein wesentliches Bedenken mit Blick auf eine zukünftige Anwendbarkeit einer solchen Technik bei Patienten (155). Das Ausmaß der Beschwerdesymptomatik zeigte bei dieser ersten Humanstimulation allerdings signifikante Abhängigkeiten von dem jeweiligen Stimulationsort, an dem der Katheter platziert wurde (Vena cava superior oder Koronarsinus) und der eingesetzten Stimulationsspannung. Nach Beendigung der Stimulation kam es zum unmittelbaren Sistieren der Beschwerden.

Im Verlauf der chronischen Nachsorge-Untersuchungen der Tiere zeigten sich keine Anzeichen von Unwohlsein oder Stress während der kontinuierlichen Neurostimulation trotz kurzzeitiger Stimulation mit Energien, die einen totalen AV-Block hervorriefen. Möglicherweise liegt die Ursache in einer spezifischeren Stimulation efferenter kardialer Nerven über die Einschraub-Sonden im Gegensatz zur Katheter-Stimulation, bei der die Elektroden nicht im schlagenden Herzen fixiert liegen, so dass unter Umständen eine unbeabsichtigte Afferenzenstimulation erfolgt. Dafür sprechen auch die in dieser Studie wesentlich geringeren Stimulationsenergien, die zum Erreichen eines vergleichbaren Stimulationseffektes (z.B. hochgradiger AV-Block) erforderlich waren.

5. Klinische Perspektive

Die therapeutische Methode, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde, zeigt eine Möglichkeit der chronischen intrakardialen parasympathischen Stimulation ohne Notwendigkeit einer Thorakotomie auf und könnte die therapeutischen Optionen zur ventrikulären Frequenzkontrolle bei chronisch permanentem Vorhofflimmern erweitern und verbessern.

Insbesondere bei Patienten, bei denen eine adäquate pharmakologische Frequenzkontrolle nicht erreicht werden kann oder die eine entsprechende negativ dromotrope Medikation aufgrund systemischer Nebenwirkungen wie z.B. Hypotonie nicht tolerieren, könnte die kardiale Neurostimulation eine wertvolle Alternative zur Senkung der ventrikulären Herzfrequenz werden. Vor allem für Patienten mit Vorhofflimmern und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz stellen solche pharmakologischen Nebenwirkungen häufig eine Therapie-Limitation dar.

Auch bei Patienten, die aufgrund von chronisch permanentem Vorhofflimmern mit abwechselnden Bradyarrhythmie- und Tachyarrhythmie-Phasen einen Schrittmacher benötigen, könnte analog zur Schrittmacher-Stimulation während der bradykarden Phasen eine zusätzliche Neurostimulation während der tachyarrhythmischen Phasen zur ventrikulären Frequenzkontrolle eingesetzt werden.

Bei beiden Patientenkollektiven ist der Arzt bisher mit der Entscheidung konfrontiert, entweder eine unzureichende Einstellung der ventrikulären Frequenz zu akzeptieren, oder eine Ablation des His-Bündels durchzuführen und anschließend aufgrund des dadurch bedingten totalen AV-Blocks einen Schrittmacher zu implantieren. Insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz könnte die kontinuierliche rechtsventrikuläre Stimulation über einen Schrittmacher mit funktioneller Linksschenkelblock-Morphologie zu einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion führen. Im Gegensatz dazu ermöglicht die kardiale parasympathische Neurostimulation eine Erhaltung der normalen Überleitung über den Atrioventrikular-Knoten mit elektrokardiographisch schmalen QRS-Komplexen. Einhergehend mit dieser Hypothese konnte durch Zhuang und Zhang et al. (176) gezeigt werden, dass akute Stimulation des IAGP in einem experimentellen Vorhofflimmern-Modell gegenüber der His-Bündel – Ablation mit anschließender rechtsventrikulärer

Schrittmacher-Stimulation aus hämodynamischer Sichtweise signifikant überlegen ist.

Letztlich ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass die Fähigkeit, das Maß der Frequenzsenkung durch Neurostimulation dynamisch anzupassen, eine neue Möglichkeit bieten könnte, die ventrikuläre Frequenz auf eine bessere Weise auf die wechselnden physischen Bedürfnisse des Patienten abzustimmen, als dies mit der konventionellen medikamentösen Therapie möglich ist. So finden in der Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen mittels elektrischer Stimulation über einen Schrittmacher bereits Stimulationsalgorithmen Anwendung, die über eine fest programmierte Grundfrequenz hinausgehen und unter anderem über das Sensing eigener kardialer Aktivitäten auch eine bedarfsadapierte Stimulation ermöglichen (Modus VVI-R). Eine solche Überlegung lässt sich auch auf die parasympathische kardiale Neurostimulation übertragen: So könnten zum einen spezielle Sonden die ventrikuläre Herzfrequenz messen und zum anderen zusätzliche Sensoren durch die Ermittlung weiterer Biosignale wie z.B. Bewegungsausmaß oder Atemminutenvolumen den aktuellen Zustand der körperlichen Aktivität bestimmen, daraus eine adäquate, belastungsadaptierte ventrikuläre Herzfrequenz ermitteln und dementsprechend den Grad der Neurostimulation dynamisch anpassen. Auch eine Senkung der Irregularität ventrikulärer Herzschläge bei Vorhofflimmern durch kurzzeitige, dynamische Stimulation und dadurch bedingte selektive Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung einzelner Vorhoferregungen in Phasen absoluter Arrhythmie wäre aus therapeutischer Sicht denkbar. Hierdurch könnte bei Patienten, die besonders schwer unter stark wechselnden Schlagvolumina bei starker Irregularität ihres Herzschlags leiden, möglicherweise eine deutliche Abschwächung der Symptomatik erreicht werden.

6. Zusammenfassung

Gegenstand: Diese Arbeit untersucht die Möglichkeit der chronischen endokardialen Stimulation parasympathischer Neurone zur dynamischen Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern mit Entwicklung und Evaluation der chronischen Effektivität eines implantierbaren intrakardialen Neurostimulators, zu dessen Implantation keine Thorakotomie erforderlich ist.

Hintergrund: Eine effiziente pharmakologische Kontrolle der ventrikulären Herzfrequenz bei chronisch permanentem Vorhofflimmern ist häufig schwer zu erreichen und durch potentielle Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente begrenzt.

Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass der inferiore interatriale Ganglienplexus (IAGP) selektiv den AV-Knoten innerviert. Eine temporäre elektrische Stimulation dieses Plexus bei Menschen bewirkt eine Reduktion der ventrikulären Frequenz bei Vorhofflimmern.

Methodik: Bei 10 Mischlingshunden wurde der kleine endokardiale Bereich im Inneren des rechten Vorhofs, der den IAGP überlagert, durch elektrische Stimulation mit 20 Hz und Neuro-Mapping über einen Positionierungskatheter mit distalen Elektroden identifiziert. Nach Identifikation des Stimulationsgebietes wurde eine aktiv-fixierbare Sonde durch den Positionierungskatheter vorgebracht, der in der vorher identifizierten Position belassen wurde. Nach der transvenösen Sondenimplantation wurde der Positionierungskatheter geschlitzt und zurückgezogen. Die Sonde wurde mit einem subkutan implantierten Neurostimulator verbunden. Ein zusätzlicher konventioneller Schrittmacher wurde zur Induktion von Vorhofflimmern durch hochfrequente atriale Stimulation (600/min.) und zur Aufzeichnung der ventrikulären Herzfrequenz implantiert. Der erste Versuchsabschnitt ($n = 5$) beinhaltete eine wöchentliche intermittierende Neurostimulation zur Untersuchung der Sondenstabilität. Im zweiten Versuchsabschnitt ($n = 4$) erfolgte eine kontinuierliche Neurostimulation über einen Zeitraum von 1 – 2 Jahren zur Senkung der ventrikulären Frequenz während Vorhofflimmern in einen Zielbereich zwischen 100 – 140/min.

Ergebnisse: Die Implantation der Neurostimulationssonde wurde innerhalb von 37 ± 12 min. erreicht. Die Neurostimulation bewirkte einen reversiblen negativ dromotropen Effekt. Die Latenz dieses Effektes nach An-/Ausschalten oder Modulation der Neurostimulation war < 1 Sekunde. Die wesentlichen

Determinanten für die Effektivität der Neurostimulation waren Stimulationsfrequenz, Spannung und Impulsdauer. Die erforderliche Spannung für eine Senkung der ventrikulären Frequenz bei Vorhofflimmern um 40 % lag bei weniger als 5 V mit einer Chronaxie-Zeit von $0,07 \pm 0,02$ ms für eine 50%-ige Reduktion der Kammerfrequenz.

In der ersten Versuchsgruppe (n = 5) war die wöchentliche intermittierende Neurostimulation effektiv und wurde während eines 6-monatigen Untersuchungszeitraumes gut toleriert. In der zweiten Versuchsgruppe (n = 4) war unter Anpassung der kontinuierlichen Neurostimulation eine effektive Senkung der durchschnittlichen ventrikulären Herzfrequenz während Vorhofflimmern um etwa 40% während eines 1 – 2 Jahre dauernden Untersuchungszeitraumes möglich.

Schlussfolgerung: Die chronische parasympathische Stimulation über einen kardialen Neurostimulator, der transvenös ohne Thorakotomie implantiert werden kann, ist machbar und ermöglicht eine effektive Senkung der ventrikulären Herzfrequenz im Langzeit-Versuch. Die AV-Knoten-Selektivität und die Möglichkeit der dynamischen Anpassung des negativ-dromotropen Effektes innerhalb von Sekunden könnten einen Vorteil gegenüber der pharmakologischen Frequenzkontrolle darstellen.

7. Literatur

1. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratus G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russel RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A. ACC/ AHA/ ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104 (17): 2118 – 2150
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285 (18): 2370 – 2375.
3. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 469 – 473.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS; Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119 – 25.
5. Kannel WB, Wolf P. Epidemiology of atrial fibrillation. In Falk RH, Podrid PJ, eds.: *Atrial fibrillation: Mechanism and management Chap. 5*, New York: Raven Press, Ltd., 1992

6. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54 (2): 230 -246
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28 (22): 2803 – 2817
8. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PN. Epidemiological features of atrial fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018 – 1022
9. Van Walraven C, Hart RG, Wells GA et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163 (8): 936 – 943
10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al ACC /AHA /ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8 (9): 651 – 745
11. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Kamp O et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: Results from the Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm* 2005; 2 (1): 19 – 24
12. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351 (23): 2373 – 2383
13. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149 (3): 489 -496

14. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G, for The Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385 – 1394
15. Patten M, Maas R, Bauer P, Lüderitz B, Sonntag F, Dluzniewski M, Hatala R, Opolski G, Müller HW, Meinertz T, for the SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias – results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1395 – 1404
16. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415 (6868), 219 – 226
17. Gardin JM, Singer DH. Atrial infarction. Importance, diagnosis and localisation. *Arch Intern Med* 1981; 141 (10): 1345 – 1348. Review.
18. Lazar EJ, Goldberger J, Peled H, Sherman M, Frishman WH. Atrial infarction: diganosis and management. *Am Heart J* 1988; 116 (4): 1058 -1063. Review.
19. Soderstrom N. Myocardial infarction and mural thrombosis in the atria of the heart. *Acta med Scan* 1948; suppl: 217.
20. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 (11): 840 – 844
21. Godtfredsen J. Atrial fibrillation: course and prognosis. A follow-up study of 1212 cases. In Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, eds. Atrial fibrillation. Mondal, Sweden: Lindgren ans Soner 1982: 134
22. Bentivoglio LG, Uricchio JF, Waldo A, Likoff W, Goldberg H. An electrocardiographic analysis of sixty-five cases of mitral regurgitation. *Circulation* 1958; 18: 572 – 579
23. Selzer A, Katayama F. Mitral regurgitation: clinical patterns, pathophysiology and natural history. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51 (5): 337 – 366
24. Wood P. Diseases of the heart and circulation. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1968, 625 – 680

25. Sherrid MW, Clarck AD, Cohn K. Echocardiographic analysis of left atrial size before and after operation in mitral disease. *Am J Cardiol* 1979; 43: 171 – 178
26. Ciaccheri M, Cecchi F, Arcangeli C, Dolara A, Zuppiroli A, Pieroni C. Occult thyrotoxicosis in patients with chronic and paroxysmal isolated atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1984; 7 (7): 413 – 416
27. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, Agmon J. Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Arch Intern Med* 1989; 149 (2): 457 – 459
28. Åberg H. Atrial fibrillation. A review of 463 cases from Philadelphia General Hospital from 1955 to 1965. *Acta Med Scan* 1968; 184: 425 – 431
29. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339 (10): 659 – 666
30. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation of pulmonary vein foci for atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47 (suppl.): 352 – 356
31. Robert V, Besse S, Sabri A, Silvestre JS, Assayag P, Nguyen VT, Swynghedauw B, Delcayre C. Differential regulation of matrix metalloproteinases associated with aging and hypertension in the rat heart. *Lab Invest.* 1997; 76 (5): 729 - 738.
32. Annoni G, Luvara G, Arosio B, Gagliano N, Fiordaliso F, Santambrogio D, Jeremic G, Mircoli L, Latini R, Vergani C, Masson S. Age-dependent expression of fibrosis-related genes and collagen deposition in the rat myocardium. *Mech Ageing Dev.* 1998; 101 (1-2): 57 - 72.
33. Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. *Mech Ageing Dev.* 2001; 122 (10):1049 - 1058.
34. Gramley F, Pezzella F, Lorenzen J, Knackstedt C, Saygili E, Rana OR, Frechen D, Koellensberger E, Mischke K, Stanzel S, Kelm M, Schauerte P. Age-related Atrial Fibrosis. In Press
35. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc.* 1981; 40 (7): 2037 - 2041.

36. Robinson TF, Cohen-Gould L, Factor SM. Skeletal framework of mammalian heart muscle. Arrangement of inter- and pericellular connective tissue structures. *Lab Invest.* 1983; 49 (4):482 - 498.
37. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100 (1): 87 – 95
38. Tae-Joon C, Ehrlich JR, Zhang L, Yan-Fen S, Tardif JC, Tack Ki L, Nattel S. Dissociation between Ionic Remodeling and Ability to Sustain Atrial Fibrillation During Recovery from Experimental Congestive Heart Failure. *Circulation* 2004; 109: 412 – 418
39. Knackstedt C, Gramley F, Schimpf T, Mischke K, Zarse M, Plisiene J, Schmid M, Lorenzen J, Frechen D, Neef P, Hanrath P, Kelm M, Schauerte P. Echocardiographic Atrial Size as Surrogate for Atrial Fibrosis in a Sequential Model of Congestive Heart Failure and Atrial Fibrillation. *In Press*
40. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96 (9): 3157 – 3163
41. Rocken C, Peters B, Juenemann G et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106 (16): 2091 – 2097
42. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27 (2): 136 – 149
43. Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res.* 2002; 54: 456 - 461.
44. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002; 105: 2672 - 8.
45. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92 (7): 1954 – 1968
46. Yue L, Feng J, Gaspo R Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81 (4): 512 – 525

-
47. Le Grand BL, Hatem S, Deroubaix E, Couetil JP, Coraboeuf E. Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovasc Res* 1994; 28 (4): 58 – 556
 48. Kirchhof P, Fetsch T, Hanrath P et al. Targeted pharmacological reversal of electrical remodeling after cardioversion – rationale and desing of the Flecainide Short-Long (Flec-SL) trial. *Am Heart J* 2005; 150 (5): 899
 49. Zarse M, Schauerte P, Mühlenbruch G, Waldmann M, Plisiene J, Schimpf T, Mischke K, Sinha AM, Knackstedt C, Schöndube FA, Hanrath P, Stellbrink C. Postfibrillatory enhancement of Left Atrial Contractility After Short Paroxysms of Atrial Fibrillation. *PACE* 2004; 27: 579 – 585
 50. Lee HC, Clusin WT. Cytosolic calcium staircase in cultured myocardial cells. *Circ Res* 1987; 61: 934 – 939
 51. Schouten VJA, Morad M. Regulation of Ca²⁺ current in frog ventricular myocytes by the holding potential, c-AMP and frequency. *Pflugers Arch* 1989; 415; 1 – 11
 52. Thandroyen FT, Morris AC, Hagler HK et al. Intracellular calcium transients and arrhythmia in isolated heart cells. *Circ Res* 1991; 69: 810 – 819
 53. Wier WG, Yue DT. Intra-cellular calcium transients underlying the short-term force-interval relationship in ferret ventricular myocardium. *J Physiol (Lond)* 1986; 376: 507 – 530
 54. Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34 (2): 413 – 417
 55. Ziegler PD, Koehler JL; Mehra R. Comparison of continuous versus intermittend monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3 (12): 1445 – 1452
 56. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118 (3): 321 -333
 57. Lip GY, Watson T. Stroke prevention in atrial fibrillation: antiplatelet therapy revisited. *Eur Heart J* 2007; 28 (8): 926 – 928

58. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY et al. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2007; 153 (6): 1006 – 1012
59. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarine in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115 (21): 2689 – 2696
60. Lutomski B, Willems S, Meinertz T. Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern – Antithrombotische Therapie. *Klinikerzt* 2008; 37 (2): 89 – 94
61. Dorian P, Paquette M, Newman D et al. Quality of life improves with treatment in the Candian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002 ; 143 (6): 984 – 990
62. Singh SH, Tang XC, Singh BN et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (4): 721 – 730
63. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149 (1): 112 – 120
64. Andrié RP, Goette A, Lewalter T. Verhinderung von Vorhofflimmern: Rhythmuskontrolle. *Klinikerzt* 2008; 37 (2): 73 – 79
65. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58: 496 - 498
66. Carr B, Hawley K, Channer KS. Cardioversion of atrial fibrillation of recent onset with flecainide. *Postgrade Med J* 1991; 67: 659 – 662
67. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation an flutter of recent onset. *Am J Cardiol* 1989; 64: 335 - 338
68. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1722 – 1727

-
69. Strasberg B, Arditti A, Sclarowsky S et al. Efficacy of intravenous amiodarone in the management of paroxysmal or new atrial fibrillation with fast ventricular response. *Int J Cardiol* 1985; 7: 47 – 55
 70. Murdock CJ, Davis MJE. A double blind, controlled study of sotalol compared to propranolol and placebo in the treatment of acute atrial fibrillation. *Aust NZ J Med* 1988; 18: 364. Abstract.
 71. Fenster PE, Comess KA, Marsh R et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983; 106: 501 – 504
 72. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ et al. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 50A – 55A
 73. Madrid AH, Moro C, Marin-Huerta E et al. Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993; 14: 1127 – 1131
 74. Kingma JH, Suttrop MJ. Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992; 70: 56A – 61A
 75. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1995; 129: 739 – 748
 76. Jung F, DiMarco JP. Treatment Strategies for Atrial Fibrillation. Review. *Am J Med* 1998; 104: 272 – 286
 77. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto G, Broffoni T, Ongari M, Trisolino G, Rubino I, Sanguinetti M, Branzi A, Magnani B. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 198; 21 (11 Pt 2): 2470 - 2474
 78. Kumar A. Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation and flutter in critically ill patients with severely depressed left ventricular function. *South Med J* 1996; 89 (8): 779 – 785
 79. Tielemann RG, Gosselink AT, Crijns HJ, van Gelder IC, van den Berg MP, de Kam PJ, van Gilst WH, Lie KI. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997; 79 (1): 53 – 57

-
80. Hohnloser SH, Kuck KH. Randomized trial of rhythm or rate control in atrial fibrillation: the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Trial (PIAF). *Eur Heart J* 2001; 22 (10): 801 – 802
 81. Hohnloser SH, Kuck KH. Atrial fibrillation – maintaining sinus rhythm versus ventricular rate control: the PIAF trial. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 (8 Suppl): S121 – S 126. Review.
 82. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M. Effects of Class III drugs on atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 (8 Suppl): S109 – 120. Review.
 83. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, Tarssanen L. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995; 76 (7): 495 – 498
 84. Galve E, Rius T, Ballester R et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079 – 1082
 85. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Comparative efficacy of intravenous ibutilide versus procainamide for enhancing termination of atrial flutter by atrial overdrive pacing. *Am J Cardiol* 1996; 77: 960 – 966
 86. Ellenbogen KA, Wood MA, Stambler BS et al. Conversion of atrial fibrillation and flutter by intravenous ibutilide: a multicenter dose response study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 (suppl A): 227 A. Abstract.
 87. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130 – 136
 88. Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1264 – 1271
 89. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988; 223 (1): 53 – 59
 90. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360 (9342): 1275 – 1279

91. Glover BM, Walsh SJ, Mc Cann CJ et al. Biphasic energy selection for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. The BEST AF Trial. *Heart* 2007; 25.
92. Juul-Moller S, Edvardson N, Rehnqvistahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintainance of sinus rhythm after directcurrent conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932 – 1939
93. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, Aliot E, Capucci A, Cosio F, Crijns H, Jordäns L, Hauer RN, Lombardi F, Lüderitz B. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19 (9): 1294 – 1320. Review.
94. Nattel S, Hadjis T, Talajic M. The treatment of atrial fibrillation. An evaluation of drug therapy, electrical modalities and therapeutic considerations. *Drugs* 1994; 48 (3): 345 – 371. Review.
95. Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913 – 920
96. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van den Berg MP, Haaksma J, Van der Woude HJ, Allessie MA. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (1): 167 – 173
97. Kühlkamp VA, Schirdewan A, Stangl K et al. Use of metoprolol cr/xl to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139 – 146
98. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC et al. Low-dose amiodarone for maintainance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267: 3289 – 3293
99. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintainance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47 – 50
100. Hohnloser SH, Ahrends W, Quart B. Torsade de pointes during sotalol therapy. *Eur Heart J* 1992; 13 (suppl): 305. Abstract.

101. Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management. *Am J Cardiol* 1997; 80:
102. Heilmann E, Bender F, Bachour G et al. Combined treatment of auricular fibrillation and other tachycardiac arrhythmias using quinidine and verapamil. *Med Welt* 1972; 23: 1792 – 1794
103. Donovan KD, Power BM, Hockings BEF et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 693 – 697
104. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ. et al. Dronedaronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987 – 999
105. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, for the Dronedaronone Study Group. Increased Mortality after Dronedaronone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358 (25): 2678 – 87
106. Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM et al. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the corridor operation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 564 – 570
107. Swartz JF, Pellersel G, Silvers J. et al. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90: 335
108. Natale A, Leonelli F, Beheiry S et al. Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 224 – 233
109. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1433 – 1436
110. Phillips E, Levine SA. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: a cause of reversible heart failure. *Am L Med* 1949; 7: 478 – 489
111. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570 – 1573

112. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563 – 570
113. Lemery R, Brugada P, Cheriex E, Wellens HJ. Reversibility of tachycardia- induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; 60 (16): 1406 - 1408
114. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1834 – 1840
115. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1825 – 1833
116. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690 – 1696
117. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126 (2): 476 – 486
118. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. Effects of sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation: a clinical, echocardiographic and hormonal study. *Int J Cardiol* 2004; 96: 171 - 176.
119. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Skolidis EI, Diakakis GF, Zacharis EA, Chlouverakis G, Karalis IK, Vardas PE. Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced exercise tolerance in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 118 (2): 206 – 214.
120. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, Chandler M. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up

- Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] study) *Am J Cardiol* 2004; 93: 1247 – 53
121. Schauerte P, Näbauer M, Steinbeck G. Einstellung der Kammerfrequenz bei persistierendem und permanentem Vorhofflimmern – Frequenzkontrolle. *Kliniker* 2008; 37 (2): 81 – 86
 122. Channer KS, James MA, MacConnell T, Reese JR. Beta-adrenoceptor blockers in atrial fibrillation: the importance of partial agonist activity. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 53 – 57
 123. James A, Channer KS, Papouchado M, Reese JR. Improved control of atrial fibrillation with combined pindolol and digoxin therapy. *Eur Heart J* 1989; 10: 83 – 90
 124. Matsuda M, Matsuda Y, Yamagishi T et al. Effects of digoxin, propranolol and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 453 – 457
 125. Kumagai K, Matsuo K, Ono M et al. Effects of intravenous verapamil on electrophysiological properties in paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1993; 16: 309 – 316
 126. Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1983; 106: 145 – 147
 127. Beasley R, Smith DA, McHaffie DJ. Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *BMJ* 1985; 290: 9 – 11
 128. Koh KK, Kwon KS, Park HB et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 88 – 90
 129. Shettigar UR, Toole JG, Appunni DO. Combined use of esmolol and digoxin in the acute treatment of atrial fibrillation or flutter. *Am Heart J* 1993; 126: 368 – 374
 130. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O et al. Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994; 90 (5): 2299 – 2307

-
131. Williamson BD, Man KC, Daoud E et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1994; 331 (14): 910 – 917
 132. Della Bella P, Carbucicchio C, Tondo C et al. Modulation of atrioventricular conduction by ablation of the „slow“ atrioventricular node pathway in patients with drug refractory atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 39 – 46
 133. Scheinman MM, Huang S. The NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 1998; 23: 1020 – 1028
 134. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2 (2): 121 – 135
 135. Little WC, Reeves RC, Arciniegas J et al. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation* 1982; 65: 1486 – 1491
 136. Heyndrickx GR, Vilaine JP, Knight DR et al. Effects of altered site of electrical activation on myocardial performance during inotropic stimulation. *Circulation* 1985; 71: 1010 – 1016
 137. Baller D, Wolpers HG, Zipfel J et al. Comparison of the effects of right atrial, right ventricular apex and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency: a laboratory investigation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 394 – 403
 138. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1372 – 1377
 139. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995; 130: 1045 – 1053
 140. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 225 – 232

141. Rosenqvist M, Bergfeldt L, Haga Y et al. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1279 – 1286
142. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 744 – 749
143. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2093 – 2100
144. Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (8 Pt 1): 1983 – 1988
145. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al. PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16 (11): 1160 – 1165
146. Klinke R, Silbernagl S (Hrsg.). Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003: 702 – 703
147. Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons. In: Armour JA, Ardell JL, Neurocardiology. Second edition. New York: Oxford University Press, 1994: 95 -114
148. James TN. Combinatorial roles of the human intertruncal plexus in mediating both afferent and efferent autonomic neural traffic and in producing a carcinogenic hypertensive chemoreflex. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 46: 539 – 572
149. Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, Armour JA. Porcine intrinsic cardiac ganglia. *Anat Rec* 2003; 271 A: 249 – 258
150. Quan KJ, Lee JH, Geha AH, Biblo LA, Van Hare GF, Mackall JA, Carlson MD. Characterization of sinoatrial parasympathetic innervation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1060 – 1065
151. Quan KJ, Lee JH, Van Hare GF, Biblo LA, Mackall JA, Carlson MD. Identification and characterisation of atrioventricular parasympathetic innervation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 735 – 739

-
152. Yuan BX, Ardell JL, Hopkins DA, Losier AM, Armour JA. Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1994; 239: 75 – 87
 153. Lazzara R, Scherlag BJ, Robinson MJ, Samet P. Selective in situ parasympathetic control of the canine sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circ Res* 1973; 32: 393 - 401
 154. Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sino-atrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol* 1986; 251: H764 – H773
 155. Schauerte P, Mischke K, Plisiene J, Waldmann M, Zarse M, Stellbrink C, Schimpf T, Knackstedt C, Sinha A, Hanrath P. Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans: a novel approach to the cardiac autonomic nervous system. *Circulation* 2001; 104: 2430 – 2435
 156. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, Jackman WM, Lazzara R. Transvenous parasympathetic nerve stimulation in the inferior vena cava and atrioventricular conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 64 – 69
 157. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Jing Z, Song J, Zhang Y, Patterson E, Lazzara R, Jackman WM, Po SS. Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart Rhythm* 2007; 4 (1): 56 – 63
 158. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N. Morphology of the intrinsic cardiac nervous system in the dog: a whole-mount study employing histochemical staining with acetylcholinesterase. *Cells Tissues Organs* 2002; 172: 297 – 320
 159. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, Goli S, Jackman WM, Lazzara R. Ventricular rate control during atrial fibrillation by cardiac parasympathetic nerve stimulation: a transvenous approach. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2043 – 2050
 160. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation* 1997; 95: 2573 – 2584

161. Furukawa Y, Wallick DW, Carlson MD, Martin PJ. Cardiac electrical responses to vagal stimulation of fibers to discrete cardiac regions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1990; 258: H 1112 - H1118
162. Gatti PJ, Johnson TA, Phan P, Jordan IK, Coleman W, Massari VJ. The physiological and anatomical demonstration of functionally selective parasympathetic ganglia located in discrete fat pads on the feline myocardium. *J Auton Nerv Syst* 1955; 51: 255 – 259
163. Randall WC, Ardell JL, Calderwood D, Milosavljevic M, Goyal SC. Parasympathetic ganglia innervating the canine atrioventricular nodal region. *J Auton Nerv Syst* 1986; 16: 311 – 323
164. Randall WC, Ardell JL, O'Toole MF, Wurster RD. Differential anatomical control of SAN and AVN regions of the canine heart: structure and function. *Prog Clin Biol Res* 1988; 275: 15 – 31
165. Randall WC, Milosavljevic M, Wurster RD, Geis GS, Ardell JL. Selective vagal innervation of the heart. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 198 – 208
166. Randall WC, Rinkema LE, Jones SB. Local epicardial chemical ablation of vagal input to sinoatrial and atrioventricular regions of the canine heart. *J Auton Nerv Syst* 1984; 11: 145 – 159
167. Wallick DW, Martin PJ. Seperate parasympathetic control of heart rate and atrioventricular conduction in dogs. *Am J Physiol* 1990; 259: H536 – H 542
168. Ali IM, Butler CK, Armour JA et al. Modification of supraventricular tachyarrhythmias by stimulating atrial neurons. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 251 – 256
169. Armour JA, Randall WC, Sinha S. Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus. *Am J Physiol* 1975; 228: 141 – 148
170. Chen SA, Chiang CE, Tai CT et al. Intracardiac stimulation of human parasympathetic nerve fibers induces negative dromotropic effects: implication with the lesions of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 245 – 252
171. Thompson GW, Levett JM, Miller SM et al. Bradycardia induced by intravascular versus direct stimulation of the vagus nerve. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 637 – 642

172. Wallick DW, Zhang Y, Tabata T et al. Selektive AV nodal vagal stimulation improves hemodynamics during acute atrial fibrillation in dogs. *Am J Physiol* 2001; H1490 – H1497
173. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, Goli S, Jackman WM, Lazzara R. Transvenous parasympathetic cardiac nerve stimulation: an approach for stable sinus rate control. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1517 – 1524
174. Scherlag MA, Scherlag BJ, Yamanashi W, Schauerte P, Goli S, Jackman WM, Reynolds D, Lazzara R. Endovascular neural stimulation via a novel basket electrode catheter: comparison of electrode configurations. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 219 – 224
175. Schauerte P, Scherlag BJ. Die Behandlung des tachykarden Vorhofflimmerns durch kathetergestützte elektrische Stimulation des kardialen parasympathischen Nervensystems. *Z Kardiol* 2000; 89: 766 – 773
176. Zhuang S, Zhang Y, Mowrey KA, Li J, Tabata T, Wallick DW, Popovic ZB, Grimm RA, Natale A, Mazgalev TN. Ventricular rate control by selective vagal stimulation is superior to rhythm regularisation by atrioventricular nodal ablation and pacing during atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 1853 – 1858
177. Quan KJ, van Hare GF, Biblo LA et al. Endocardial stimulation of efferent parasympathetic nerves to the atrioventricular node in humans: Optimal stimulation sites and the effects of digoxin. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5: 145 – 152
178. Soós P, Merkely B, Horvat PM, Zima E, Schauerte P. Determinants and effects of electrical stimulation of the inferior interatrial parasympathetic plexus during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1362 – 1367
179. Irnich W: The chronaxie time and its practical importance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1980; 3: 292 – 301
180. Zhang Y, Yamada H, Bibevski S, Zhuang S, Mowrey KA, Wallick DW, Oh S, Mazgalev TN. Chronic atrioventricular nodal vagal stimulation: First evidence for long-term ventricular rate control in canine atrial fibrillation model. *Circulation* 2005; 112: 2904 – 2911

-
181. Weiss G. Sur la possibilité de rendre comparables entre eux les appareils servant a l'excitation électrique. *Arch Ital Biol* 1901; 35: 413 - 446
 182. Lapique L. Considerations préalables sur la nature du phénomène par lequel l'électricité excite les nerfs. *J Physiol Path Gen* 1907; 9: 565 – 578
 183. Zhang Y, Mowrey KA, Zhuang S et al. Optimal ventricular rate slowing during atrial fibrillation by feedback AV nodal-selective vagal stimulation. *Am J Physiol* 2002; 282: H1102 – H1110
 184. Zhang Y, Mazgalev TN. Achieving regular slow rhythm during atrial fibrillation without atrioventricular nodal ablation: selective vagal stimulation plus ventricular pacing. *Heart Rhythm* 2004; 1 (4): 469 – 75
 185. Tabata T, Grimm RA, Asada J, Popovic ZB, Yamada H, Greenberg NL, Wallick DW, Zhang Y, Zhuang S, Mowrey KA, Thomas JD, Mazgalev TN. Determinants of LV diastolic function during atrial fibrillation: beat-to-beat analysis in acute dog experiments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286 (1): H145 – 152
 186. Sigg D, Hiniduma-Lokuge P, Coles JA, Falkner P, Rose R, Urban JF, Ujhelyi MR. Focal pharmacological modulation of atrioventricular nodal conduction via implantable catheter. A novel therapy to atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 113: 2383 – 2390

8. Anhang

Sonstiges

Ein Tier verstarb postoperativ an den Folgen eines Barbiturat-Überhangs.

Finanzielle Unterstützung

Die Arbeit wurde in Teilen unterstützt durch das Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) und durch die Biotronik GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland.

Bekanntgaben

Oliver Schweika, Gerd Stäger und Heinrich Reinke sind Angestellte der Biotronik GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland. Die finanzielle und technische Unterstützung erfolgte durch die Biotronik GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland. Prof. Dr. med. Patrick Schauerte ist Erfinder des Systems, aber nicht Patent-Eigentümer.

9. Publikationen

1. **Gemein C**, Schauerte P, Hatam N, Rana OR, Saygili E, Meyer C, Eickholt C, Schmid M, Knackstedt C, Zarse M, Mischke K. Targeting of cardiac autonomic plexus for modulation of intracardiac neural tone. *Europace*. 2009 Aug;11(8):1090-6
2. Mischke K, Zarse M, Schmid M, **Gemein C**, Hatam N, Spillner J, Dohmen G, Rana O, Saygili E, Knackstedt C, Weis J, Pauza D, Bianchi S, Schauerte P. Chronic Augmentation of the Parasympathetic Tone to the Atrioventricular Node: A Nonthoracotomy Neurostimulation Technique for Ventricular Rate Control During Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Oct 5.
3. Rana OR, Saygili E, Meyer C, **Gemein C**, Krüttgen A, Andrzejewski MG, Ludwig A, Schotten U, Schwinger RH, Weber C, Weis J, Mischke K, Rassaf T, Kelm M, Schauerte P. Regulation of nerve growth factor in the heart: the role of the calcineurin-NFAT pathway. *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Apr;46(4):568-78.
4. Saygili E, Rana OR, Meyer C, **Gemein C**, Andrzejewski MG, Ludwig A, Weber C, Schotten U, Krüttgen A, Weis J, Schwinger RH, Mischke K, Rassaf T, Kelm M, Schauerte P. The angiotensin-calcineurin-NFAT pathway mediates stretch-induced up-regulation of matrix metalloproteinases-2/-9 in atrial myocytes. *Basic Res Cardiol*. 2009 Jul;104(4):435-48.
5. Meyer C, Rana OR, Saygili E, **Gemein C**, Becker M, Nolte KW, Weis J, Schimpf T, Knackstedt C, Mischke K, Hoffmann R, Pauza D, Kelm M, Schauerte P. Augmentation of Left Ventricular Contractility by Cardiac Sympathetic Neural Stimulation. *Circulation*. 2009 In Press.

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. med. Patrick Schauerte für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete wissenschaftliche Anleitung sowie bei Herrn Privatdozent Dr. med. Karl Mischke für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Oliver Schweika für seine hervorragende Mitarbeit an allen Bereichen dieser Studie, insbesondere der Schrittmacher-Technik und der Programmierung.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Herrn Dr. med. Michael Schmid und Herrn Dr. med. Nima Hatam aus der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Aachen für die Unterstützung bei der Implantation der Schrittmachersysteme.

Des Weiteren möchte ich Herrn Gerd Stäger und Herrn Dr. rer. nat. Heinrich Reinke für die weitere technische, administrative und logistische Unterstützung danken.

Zu guter Letzt gilt mein Dank dem Personal des Instituts für Versuchstierkunde, RWTH Aachen, allen voran Frau Dr. med. vet. Kira Scherer, Frau Dr. med. vet. Sylvia Kinzel, Frau Nina Gronloh, Herrn Thaddäus Stopinski, Frau Anne Marie Barth und Herrn Hans Michael Kommans für die hervorragende veterinärmedizinische Betreuung und Pflege der Tiere und die Unterstützung bei der Durchführung der chronischen Versuche.

11. Erklärung zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten in der Medizinischen Klinik I – Kardiologie, Pneumologie, Angiologie – des Universitätsklinikums Aachen hinterlegt sind.

12. Lebenslauf

Name: Christopher Gemein
 Geburtsdatum: 22.02.1982
 Geburtsort: Moers
 Anschrift: Habsburgerallee 25, 52064 Aachen
 Familienstand: ledig

Schulausbildung:

1988 – 1992 Gemeinschaftsgrundschule Kempen - Tönisberg
 1992 – 2001 Gymnasium Thomaeum, Kempen
 Juni 2001 Allgemeine Hochschulreife

Wehrersatzdienst:

2001 – 2002 Zivildienst im Rettungsdienst und Krankentransport
 beim Malteser Hilfsdienst, Kempen
 November 2001 Abschlussprüfung zum Rettungssanitäter

Studium:

2002 - 2009 Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
 April 2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Mai 2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Famulaturen: September 2005: Klinik für Anästhesiologie,
 Universitätsklinikum Aachen
 September 2006: Klinik für Thorax-, Herz- und
 Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Aachen
 März 2007: Medizinische Klinik I – Kardiologische
 Intensivstation, Universitätsklinikum Aachen
 September 2007: Interdisziplinäre Notaufnahme und
 Chest-Pain – Unit, Universitätsklinikum Aachen
 Praktisches Jahr: Februar 2008 – Juni 2008: Wahltertial Anästhesie,
 Universitätsklinikum Aachen
 Juni 2008 – September 2008: Tertial Innere Medizin,
 Universitätsklinikum Aachen

September 2008 – Januar 2009: Tertiäre Chirurgie,
Universitätsklinikum Aachen

Weitere Tätigkeiten:

- | | |
|-------------|---|
| 2002 – 2009 | Ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter und als Ausbilder in der Breitenausbildung beim Malteser Hilfsdienst, Kempen |
| 2005 – 2007 | Referent für Finanzen der Fachschaft Medizin an der RWTH Aachen
Studentisches Mitglied der Haushaltskommission der Medizinischen Fakultät an der RWTH Aachen |
| 2007 – 2008 | Studentisches Mitglied im Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät an der RWTH Aachen |

Anstellung:

- | | |
|----------------|---|
| Seit Juli 2009 | Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik 1 – Kardiologie, Pulmologie, Angiologie
Wissenschaftlicher Mitarbeiter |
|----------------|---|