

Mechanismen der spontanen Morphologieveränderung von anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Hundinfarktmodell

Kurztitel: Ursachenuntersuchung bei Veränderungen der QRS – Morphologie mit
Ähnlichkeiten zu Torsade-de-Pointes bei anhaltender ventrikulärer Tachykardie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus – Liebig – Universität, Gießen

vorgelegt von Rainer M. Voß
aus Lippstadt
Gießen, im Dezember 2006

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I
Abteilung Kardiologie
Leiter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. B. Waldecker

Gutachter: PD. Dr. T. Dill

Tag der Disputation: 05.07.2007

Folgende Teile der Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

Publikation:

Schmitt, H. , Cabo, C., Costeas, C., Coromilas, J., Wit, A.L.:

Mechanisms for spontaneous changes in QRS morphology sometimes resembling torsade de pointes during reentrant ventricular tachycardia in a canine infarct model.

Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2001, 6: 686-94

1. EINLEITUNG, THEORETISCHE EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	6
1.1 EINLEITUNG	6
1.2 DEFINITION UND VORAUSSETZUNGEN FÜR REENTRY.....	7
1.3 REENTRY ALS ARRHYTHMIEMECHANISMUS VENTRIKULÄRER TACHYKARDIEN BEIM MENSCHEN NACH MYOKARDINFARKT.....	11
1.4 REENTRY ALS URSACHE FÜR VENTRIKULÄRE TACHYKARDIEN IM HUNDEINFARKTMODELL	12
1.5 TORSADÉ-DE-POINTS MORPHOLOGIE	19
1.6 PROBLEMSTELLUNG	21
2. MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 VERSUCHSAUFBAU UND VERSUCHSABLAUF	22
2.2 DATENAUSWAHL.....	27
2.3 DATENANALYSE.....	28
2.4 DATENAUSDRUCK UND DATENVERGLEICH	33
3. ERGEBNISSE	34
3.1 ÜBERSICHT ÜBER DIE DURCHGEFÜHRTEN EXPERIMENTE UND MERKMALE DER VENTRIKULÄREN TACHYKARDIE	34
3.2 VERBESSERUNG DER WEITERLEITUNG FÜHRT ZUR VERÄNDERUNG DES AUSTRITTS-PUNKTES („EXIT POINT“)	38
3.3 VERLANGSAMUNG DER WEITERLEITUNG FÜHRT ZUR ÄNDERUNG DER AUSTRITTSSTRECKE.....	47
4. DISKUSSION.....	49
4.1 DISKUSSION DER METHODEN	49
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	51
4.3 SCHLUSSFOLGERUNG	53
5. ZUSAMMENFASSUNG	55
6. ABSTRACT.....	57
7. ABBILDUNGSVZEICHNIS	58
8. VERZEICHNIS ÜBER ABKÜRZUNGEN UND ENGLISCHE FACHTERMINI	61
8.1 VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	61
8.2 VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ENGLISCHEN FACHTERMINI.....	61
9. LITERATURVERZEIHNIS	63

1. Einleitung, theoretische Einführung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Klinisch treten ventrikuläre Tachykardien beim Menschen am häufigsten nach durchgemachten Myokardinfarkten auf. Das Studium der elektrophysiologischen Vorgänge, die zu ventrikulären Tachykardien führen, ist beim Menschen im Detail zur Zeit nicht möglich. Deshalb wurden Tiermodelle entwickelt, deren strukturelle und funktionelle Eigenschaften das Auslösen ventrikulärer Tachykardien ermöglicht, die denen des Menschen vergleichbar sind. In vielen Modellen wird durch Unterbinden einer Koronararterie ein Myokardinfarkt herbeigeführt. Nach Ligatur des Ramus interventricularis anterior kann beim Hund ein Myokardinfarkt verursacht werden. In der Postinfarktphase treten in diesem Modell in etwa der Hälfte der Fälle ventrikuläre Arrhythmien spontan auf oder sind elektrisch induzierbar (24, 30, 35, 47, 57, 75, 105, 112). Das Infarktmodell beim Hund kann deshalb benutzt werden, um Mechanismen von ventrikulären Tachykardien, deren Auslösung, Termination und Änderungen der elektrokardiographisch dargestellten Morphologie zu untersuchen.

Im Hundefarktmodell entsteht nach permanenter Okklusion des Ramus interventricularis anterior durch eine Ligatur ein transmuraler Myokardinfarkt. Im Bereich des Epikards überleben wenige Zellschichten, die den Infarkt überlagern (24, 43). In diesem Bereich, der epikardialen Grenzzone, konnte Reentry als Mechanismus für ventrikuläre Tachykardien nachgewiesen werden (24, 30, 35, 47, 57, 75, 105, 112). Die Darstellung der Reentry-Kreise ist durch simultane Registrierung der elektrischen Aktivität in der epikardialen Grenzzone mit vielen Elektroden möglich („Mapping“). Durch diese Methode können Aktivationskarten („Maps“), die den räumlichen und zeitlichen Erregungsablauf zeigten, erstellt werden.

Für die Entstehung eines Reentry-Mechanismus sind eine Region von unidirektionalem Block und eine langsame Erregungsausbreitung zwei unabdingbare Voraussetzungen (39, 105, 112). Eine langsame Leitungsgeschwindigkeit könnte in diesem Modell durch eine Schädigung der Myozyten mit resultierender Reduktion des Ruhemembranpotentials und der maximalen Depolarisationsgeschwindigkeit verursacht sein (57). Untersucht man die Myozyten in der epikardialen Grenzzone, wo sich eine kreisende Erregung manifestiert, so

besitzen diese aber normale oder fast normale elektrophysiologische Eigenschaften (14, 43). Die langsame Erregungsausbreitung, die eine Voraussetzung für Reentry ist, wird in der epikardialen Grenzzone durch die Anordnung der Myozyten, in Bündeln parallel zueinander, bewirkt (24). Diese Anordnung ist anisotrop und ist charakterisiert durch eine schnelle Leitungsgeschwindigkeit entlang der Längsachse und eine langsame Leitungsgeschwindigkeit entlang der Querachse der Myozyten (99, 100, 103). Dillon zeigte die Bedeutung der langsamen, transversalen Erregungsausbreitung für die Entstehung von Reentry in der epikardialen Grenzzone und nannte diese Form von Erregungskreisen anisotropes Reentry (24).

Ventrikuläre Tachykardien, die auf anisotropen Reentry-Kreisen beruhen, zeigen Veränderungen in der Morphologie des QRS-Komplexes, die sich entweder allmählich entwickeln oder abrupt vorkommen (9, 65). Diese Morphologieveränderungen im Oberflächenelektrokardiogramm ähneln der Morphologie von Torsade-de-Pointes - Tachykardien.

Theoretisch gibt es mehrere mögliche Mechanismen, die Veränderungen des QRS-Komplexes ausmachen können: entweder (1.) eine Änderungen der Austrittsstrecke der Erregung aus dem Reentry-Kreis zu den restlichen Ventrikelanteilen oder (2.) eine Neulokalisation des Reentry Kreises in eine andere Region der Ventrikel. Hinweise, daß beide Mechanismen wirksam sein können finden sich in einigen klinischen Studien (9, 65, 70). Ob stationäre Reentry-Kreise Morphologieänderungen bewirken können, die denen von Torsade-de-Pointes Tachykardien ähnlich sind, ist unklar.

1.2 Definition und Voraussetzungen für Reentry

1.2.1 Schematische Modellvorstellung für Reentry

Die regelhafte Impulsausbreitung im gesunden, menschlichen Myokard nach spontaner Depolarisation im Sinusknoten verläuft über das Vorhofmyokard, den AV-Knoten, das His'sche Bündel, die Tawara - Schenkel und die beiden Ventrikel. Sind die Ventrikel vollständig erregt, trifft die Impulswelle am Ende der Erregungsausbreitung auf refraktäres Gewebe, so dass ihre Weiterleitung dadurch unmöglich wird. Zu diesem Zeitpunkt liegt kein leitendes Herzmuskelgewebe im Bereich der Ventrikel vor, das noch aktiviert werden könnte.

Diese Form der normalerweise ablaufenden Erregungsausbreitung ist in Abb.1, Teil A dargestellt.

Die Abbildung zeigt im Schema ein zusammenhängendes Myokardsynzytium, bestehend aus den Teilen „a“, „b1“, „b2“ und „c“. Der Beginn der Erregungsausbreitung ist durch einen Stern markiert. Die Erregungswelle beginnt bei „a“ und breitet sich gleichzeitig über „b1“ und „b2“ in Richtung „c“ aus. In der Mitte von „c“ treffen die Erregungswellen, die über „b1“ und „b2“ geleitet wurden, aufeinander und können sich nicht weiter fortsetzen, da alles umgebende Gewebe absolut refraktär ist.

Trifft die Impulswelle am Ende der Erregungsausbreitung auf wiedererregbares Gewebe und aktiviert dieses erneut, kann Reentry auftreten. Die Impulswelle tritt dann in eine Kreisbahn ein und kann eine kreisende Erregung (Reentry) auslösen. Dieser Erregungsablauf ist schematisch in Abb.1, Teil B dargestellt. Auch hier ist der Beginn der Erregungsausbreitung mit einem Stern markiert. Die Erregungswelle breitet sich wiederum über „a“ nach „b1“ und „c“ aus. Die antegrade Leitung in Abschnitt „b2“ ist aber in der grau dargestellten Region blockiert. Es liegt ein unidirektionaler Block vor. Eine Weiterleitung nach „b2“ ist nur über „c“ möglich. In der grau dargestellten Region angekommen, erfolgt jetzt eine langsame, durch die Wellenform symbolisierte, retrograde Leitung innerhalb der grau dargestellten Region in „b2“. Es kommt zu einer retrograden Leitung über die Region des unidirektionalen Blocks. Anschließend können „b1“ und „a“ erneut aktiviert werden. Durch die Wiederholung des eben geschilderten Erregungsablaufs kommt es zur Manifestation einer kreisenden Erregung (Reentry), die Ursache verschiedener Arrhythmien.

Abbildung 1:

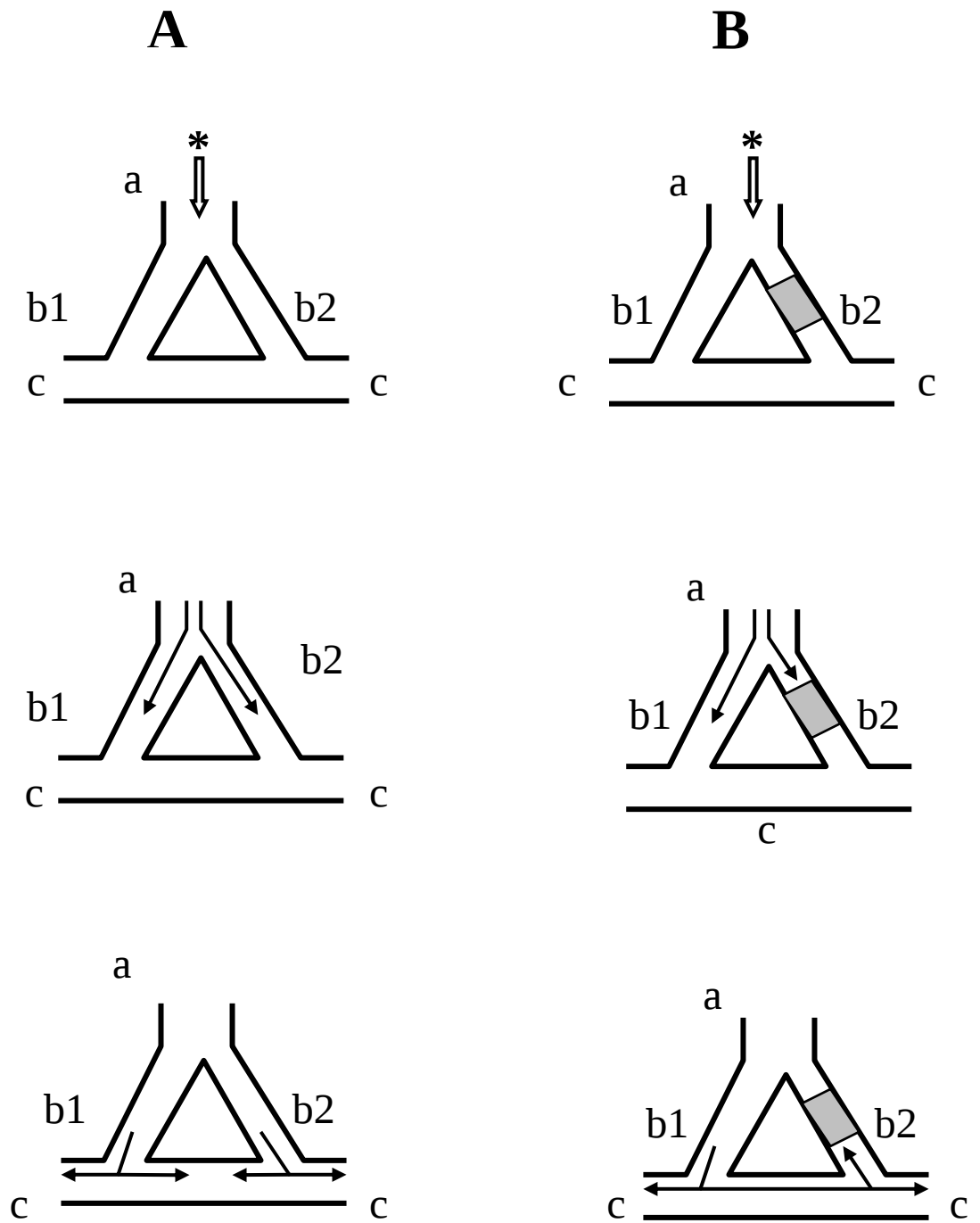
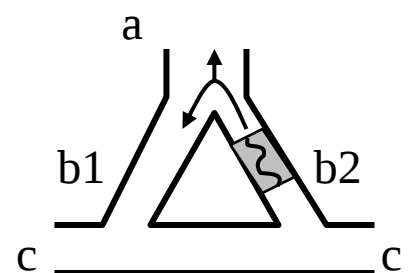


Abbildung 1:

(A) normaler Erregungsablauf im Myokard;

(B) Reentry. Die Pfeile zeigen die Ausbreitungsrichtung an.

Grau markiert ist die Region des unidirektionalen Blocks.



1.2.2 Die Kriterien nach Mines

Am Anfang des 20. Jahrhunderts formulierte Mines bereits die Kriterien, welche er 1914 publizierte (78), die als Voraussetzungen für Reentry bis heute ihre Gültigkeit besitzen. Mines präparierte Schildkrötenherzen in der Weise, dass ein geschlossener Ring, bestehend aus Vorhof- und Ventrikelmyokard, entstand. Durch elektrische Stimulation an einer beliebigen Stelle dieses Präparats konnte Mines eine in einer Richtung kreisende Muskelkontraktionswelle beobachten. Mines machte damals eine zweite wichtige Beobachtung: Eine erneute Stimulation, die phasenversetzt zur Muskelkontraktion erfolgte, konnte die Kontraktionswelle terminieren. Dabei war unerheblich, an welcher Lokalisation (Vorhof oder Ventrikel) die erneute Stimulation erfolgte. Aus seinen Beobachtungen schloss Mines, dass die Ursache der Muskelkontraktionen des Präparats eine kreisende Erregungswelle ist. Er nahm an, dass ein einzelner Stimulus nicht in der Lage sei einen automatisch entladenden Fokus zu unterdrücken. Im Gegensatz dazu wäre aber eine kreisende Erregungswelle durch Erzeugung einer refraktären Wegstrecke terminierbar. Er erkannte aus seinen Versuchen die zwei wesentlichen Grundbedingungen, die für die Manifestation von Reentry notwendig sind und formulierte Kriterien, die Reentry als Mechanismus für Arrhythmien wahrscheinlich machen. Diese Kriterien umfassen (39, 106, 113):

- 1) den Nachweis einer Region unidirektionalen Blocks im Herzmuskelgewebe
- 2) den Nachweis einer kreisenden Erregungswelle, die an einem Punkt startet, eine bestimmte Wegstrecke zurücklegt und wieder an ihren Ursprung zurückkehrt, um dann die Wegstrecke erneut zu durchlaufen. Dabei ist eine ausreichend langsame Weiterleitung der Erregungswelle erforderlich, um am Ende der Kreisbahn wieder auf erregbares Gewebe zu treffen.

Zum sicheren Ausschluss anderer möglicher Arrhythmie-mechanismen fordert Mines die Erfüllung eines weiteren Kriteriums. Er erkannte, dass Reentry an die Vollständigkeit der Kreisbahn gebunden ist. So forderte er als drittes Kriterium, dass

- 3) nach Durchtrennung der Kreisbahn die Arrhythmie schlagartig sistiert.

1.3 Reentry als Arrhythmiemechanismus ventrikulärer Tachykardien beim Menschen nach Myokardinfarkt

Die kreisende Erregung gilt heute als der wichtigste Arrhythmiemechanismus für klinisch relevante Tachykardien (116). Es gilt als sicher, daß ventrikuläre Tachykardien beim Menschen im chronischen Infarktstadium durch Reentry verursacht sind. Mit konventionellen Mappingmethoden können zwar während einer elektrophysiologischen Untersuchung keine kompletten Reentrykreise bei Patienten nach Myokardinfarkt dargestellt werden, es existieren aber viele indirekte Hinweise, die für Reentry typisch sind und andere Arrhythmiemechanismen weniger wahrscheinlich machen.

Die programmierte Induktion von ventrikulären Tachykardien ist durch vorzeitig einfallende, elektrische Stimuli mit einem entsprechend kurzen Kopplungsintervall möglich. Dabei zeigt sich eine umgekehrte Proportionalität zwischen der Zeitspanne, die bis zum ersten Tachykardieschlag vergeht und der Dauer des Kopplungsintervalls. Das bedeutet, je frühzeitiger ein Extrastimulus einfällt und eine Tachykardie auslöst, desto länger wird das Zeitintervall bis zum ersten Tachykardieschlag (27). Brugada untersuchte hierzu 120 Patienten mit anhaltenden, ventrikulären Tachykardien und chronischen Myokardinfarkt. Er konnte das oben beschriebene Phänomen bei allen 120 Patienten beobachten und bewertete Reentry als verantwortlichen Mechanismus (8).

Reentry ist somit der Mechanismus für ventrikuläre Tachykardien beim Menschen im chronischen Infarktstadium. Im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung ist mit konventionellen Mappingmethoden zur Zeit nur eine eingeschränkte, häufig inkomplette Reentrykreisauzeichnung möglich. Mittels neuerer Techniken wie dem „non-contact mapping“ ist es möglich, durch Einbringen eines Katheters von 3360 Punkten simultan die elektrische Aktivität zu registrieren. Damit können dann komplette Reentry-Kreise, wie Schmitt et al. auf Vorhofebene zeigten (96) oder große Teile von Reentry-Kreisen, wie die Arbeitsgruppen um Schilling und Peters mehrfach dargestellt haben (86, 93, 94) nachgewiesen werden. In diesen Studien konnte durch Ablation an kritischen Stellen des Reentry-Kreises, zum Beispiel dem Bereich des Isthmus bei Vorhofflattern oder dem „slow pathway“ bei ventrikulärer Tachykardie die Arrhythmie beendet und damit das wichtigste Kriterium von Mines erfüllt werden.

Da in einer elektrophysiologischen Untersuchung bei Patienten nicht immer sicher die Darstellung eines kompletten Reentrykreises und auch nicht die Intaktheit der kreisenden

Erregung bei Patienten nach Myokardinfarkt gelingt, wurden zu experimentellen Zwecken Tiermodelle entwickelt, deren strukturelle und funktionelle Eigenschaften ventrikuläre Tachykardien ermöglichen sollten, die denen des Menschen vergleichbar sind. Das Hundefarktmodell, das auch dieser Arbeit zugrunde liegt, wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

1.4 Reentry als Ursache für ventrikuläre Tachykardien im Hundefarktmodell

1.4.1 Infarkt Anatomie

Die permanente Okklusion des Ramus interventricularis anterior, aus der A. coronaria sinistra entspringend (103), nach Abgang des ersten Septalastes erzeugt einen unterschiedlich großen, meist transmuralen Anteroseptalinfarkt, entsprechend der Abbildung von Kollateralgefäßen, die bei Mischlingshunden sehr unterschiedlich sein kann (57). Eine variable Anzahl von wenigen überlebenden epikardialen Zellschichten im Bereich über der Infarktregion konnte in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen werden (24, 57, 75). Die Anzahl der überlebenden Zellschichten ist am Rande des Infarktes am größten und nimmt in Richtung zum Zentrum hin ab. Es ist möglich, dass Teile des Epikards in den Infarkt einbezogen werden und so Infarktinseln epikardial zu finden sind. Histologische Studien zeigten, dass die überlebenden, epikardialen Myokardzellen parallel zueinander und mit ihrer Längsachse orthogonal zum Ramus interventricularis anterior angeordnet sind (24, 57, 103). Diese überlebenden, epikardialen Zellschichten in ihrer typischen Anordnung und mit den daraus resultierenden Leitungseigenschaften bilden das Substrat für die Entstehung von Reentry. Diese Region wurde als „epikardiale Grenzzone“ bezeichnet und wird im folgenden als Ausdruck weiter verwendet.

Mikroskopische Untersuchungen der überlebenden, epikardialen Zellen zeigen bis auf einen Nachweis von Lipidtröpfchen keine weiteren histologischen Veränderungen (103).

1.4.2 Elektrophysiologische Eigenschaften der epikardialen Grenzzone

In den Untersuchungen der Arbeitsgruppen von Wit (57, 103) zu transmembranös gemessenen Potentialen von einzelnen Zellen der epikardialen Grenzzone fand sich eine Reduktion des maximalen diastolischen Potentials auf Werte zwischen -65 und -75 mV, sowie eine Reduktion der Amplitude des Aktionspotentials. Die Untersuchungen wurden drei

bis fünf Tage nach der Ligatur des Ramus interventricularis anterior in vitro durchgeführt. Eine deutliche Reduktion des Ruhemembranpotentials auf Werte positiver als -70mV fand sich nur in etwas 15% der untersuchten Zellen.

Andere Arbeitsgruppen haben die Leitungsgeschwindigkeit in der epikardialen Grenzzone in vivo bestimmt. Cardinal (14) fand keinen signifikanten Unterschied der Leitungsgeschwindigkeit vor und nach Okklusion des Ramus interventricularis anterior, weder bei longitudinaler, noch bei transversaler Erregungsausbreitung bezüglich der Faserlängsachse. Dillon (24) stellte in seinen Untersuchungen eine normale Leitungsgeschwindigkeit bei Erregungsausbreitung parallel zur Faserlängsachse der Myozyten fest. Es zeigten sich in dieser Untersuchung aber kleine Areale mit verzögerter Leitung und Blockierungen. Aufgrund dieser Ergebnisse muss angenommen werden, dass der größte Teil der Muskelfasern im Bereich der epikardialen Grenzzone normale Leitungseigenschaften besitzt.

1.4.3 Anisotrope Leitungseigenschaften der epikardialen Grenzzone

1.4.3.1 Definition von anisotropen Leitungseigenschaften

Die Anordnung der Herzmuskelfasern in parallel zueinander verlaufenden Muskelbündeln hat Auswirkungen auf das Leitungsverhalten. Die Leitungsgeschwindigkeit in einem solchen Gewebe ist parallel zur Faserlängsachse deutlich schneller als orthogonal dazu. Diese richtungsabhängige, unterschiedlich schnelle Leitungsgeschwindigkeit ist durch die nicht homogene Widerstandsverteilung zwischen den Zellen bedingt. Die Erregungswelle muss bei orthogonaler Ausbreitung einen höheren Widerstand überwinden als bei Ausbreitung parallel zur Faserlängsachse (100, 101). Bei der elektrischen Stimulation eines so aufgebauten, anisotropen Myokardgewebes beobachtet man deshalb eine ellipsenförmige Impulsausbreitung, wie in Abb. 2 verdeutlicht ist. Die parallel zueinander angeordneten Muskelfasern sind umrahmt dargestellt. Ein elektrischer Impuls wird an Punkt P abgegeben und von diesem Punkt aus weitergeleitet. Die schwarzen, durchgezogenen Linien stellen Isochrone dar, welche die räumliche Erregungsausbreitung zum gleichen Zeitpunkt anzeigen. Deutlich zu erkennen ist die schnelle, longitudinale und die langsame, transversale Erregungsausbreitung.

Der Herzmuskel ist aus in den einzelnen Lagen parallel zueinander verlaufenden Muskelfaserbündeln aufgebaut. So findet man im Bereich der epikardialen Grenzzone parallel zueinander angeordnete Muskelfasern, die orthogonal zur LAD verlaufen (24, 103).

Abbildung 2:

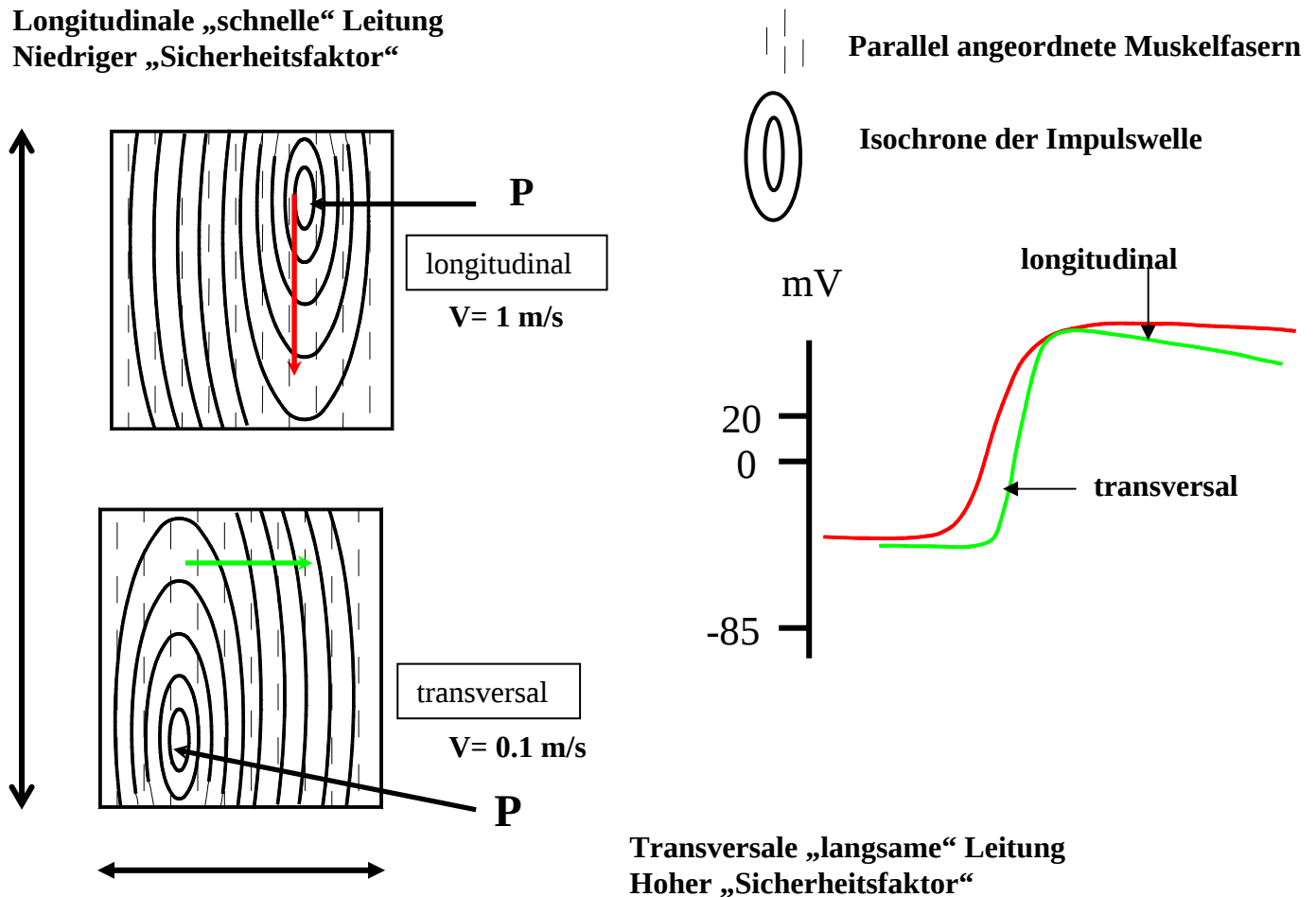


Abbildung 2:

Modifizierte Darstellung nach Spach und Schmitt. Erregungsausbreitung in anisotropem Gewebe. „P“ zeigt einen elektrischen Impuls an, „V“ die Leitungsgeschwindigkeit. Rechts sind die Aktionspotentiale bei unterschiedlicher Ausbreitungsrichtung dargestellt (longitudinal = rot; transversal = grün), sowie die Symbole für die parallel angeordneten Muskelfasern und Impulswellenisochrone.

Spach (99, 100, 101) hat die Auswirkungen dieser Zellanordnung auf die Erregungsausbreitung sowohl im Ventrikel-, als auch im Vorhofmyokard näher untersucht. Er fand neben den von der Ausbreitungsrichtung abhängigen Leitungsgeschwindigkeiten auch unterschiedliche „Sicherheitsfaktoren“ bei Erregungsausbreitung in verschiedene Richtungen. Ein „Sicherheitsfaktor“ ist definiert als das Verhältnis der maximalen Strommenge, die eine

Zelle bereitstellen kann, zu der Strommenge, die zur Depolarisation notwendig ist. Ein Sicherheitsfaktor größer als eins bedeutet deshalb, dass ein Impuls weitergeleitet werden kann. Spach beobachtete einen niedrigeren Sicherheitsfaktor bei longitudinaler Erregungsausbreitung als bei transversaler, bei größerer Leitungsgeschwindigkeit in longitudinaler Richtung. Die Beziehung zwischen Leitungsgeschwindigkeit in Sicherheitsfaktor sind in Abb. 2 dargestellt. Im rechten Teil der Abbildung findet sich die Darstellung eines intrazellulär abgeleiteten Aktionspotentials. Man erkennt hier den Einfluß der Erregungsausbreitungsrichtung. Bei transversaler Leitung findet sich eine höhere Depolarisationsgeschwindigkeit als bei longitudinaler.

Aufgrund der von der Ausbreitungsrichtung abgängigen unterschiedlichen Sicherheitsfaktoren besteht die Möglichkeit, dass eine Erregungswelle bei Leitung in longitudinaler Richtung blockiert wird, während eine langsame Weiterleitung transversal aufgrund des höheren Sicherheitsfaktors noch möglich ist. Dieses Leitungsverhalten ermöglicht Reentry. Spach konnte in seiner Versuchsanordnung durch einen vorzeitig einfallenden elektrischen Stimulus Reentry demonstrieren, allerdings ohne den genauen Reentry Kreis darzustellen (100). Der Stimulus blockierte bei Leitung in longitudinaler Richtung, konnte aber transversal weitergeleitet werden. Nach Ablauf einer Zeitspanne, die den Zellen proximal der Blockierung die Repolarisation ermöglichte, wurde die Region der Blockierung retrograd aktiviert. Spach konnte mit diesem Experiment nachweisen, dass Reentry alleine durch die anatomische Anordnung der Myozyten in parallel zueinander verlaufenden Muskelbündeln und die dadurch bedingten Leitungseigenschaften möglich ist.

1.4.3.2 Anisotropes Reentry in der epikardialen Grenzzone

Wenige Zellschichten im Bereich des Epikards über dem Infarkt können überleben. Die Zellen sind parallel zueinander angeordnet und verlaufen mit ihrer Längsachse orthogonal zum Ramus interventricularis anterior. Durch die Ausbildung eines transmuralen Infarkts ist eine Aktivierung der epikardialen Grenzzone aus Richtung des Endokards nicht möglich. Die epikardiale Grenzzone bildet so eine annähernd zweidimensionale Struktur, die anisotrope Leitungseigenschaften zeigt wie sei im letzten Abschnitt beschreiben wurden (24).

Dillon (24) konnte zeigen, dass anisotrope Leitungseigenschaften für die Entstehung von Reentry in der epikardialen Grenzzone verantwortlich sind. In seinen Studien beobachtete er,

dass ein vorzeitig einfallender Impuls in der epikardialen Grenzzone bei Leitung in longitudinaler Richtung blockiert wird, aber transversal weitergeleitet werden kann, wie es vorher von Spach (99, 100, 101) für anisotropes Gewebe beschrieben wurde. Die transversale Weiterleitung erfolgt langsam. Diese langsame, transversale Leitung gibt dem Gewebe proximal der Blockierung genügend Zeit, um wieder aktiviert werden zu können. Der überwiegende Teil der Myozyten der epikardialen Grenzzone zeigt, wie vorher beschrieben, normale elektrophysiologische Eigenschaften. Dillon kommt zu dem Schluss, dass anisotrope Leitungseigenschaften für die Entstehung von Reentry verantwortlich sind und nannte diese Form der kreisenden Erregung „anisotropes Reentry“.

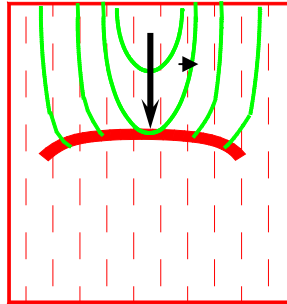
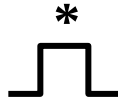
Anisotropes Reentry in der epikardialen Grenzzone ist schematisch in Abb. 3 dargestellt. Die parallel zueinander angeordneten Längsstriche geben die Anordnung der Myozyten in der epikardialen Grenzzone wieder; die dünnen grünen Linien stellen Isochrone dar. Leitungsblockierungen sind durch dicke rote Linien markiert.

In Teil A erkennt man einen vorzeitig einfallenden Stimulus, markiert durch einen Stern. Die Erregungswelle breitet sich schnell parallel zur Faserlänge (langer Pfeil) und langsam transversal (kurzer Pfeil) dazu aus. Im Bereich der dicken roten Linie wird die Erregungswelle bei Leitung in longitudinaler Richtung blockiert. Teil B zeigt, dass eine Weiterleitung transversal möglich ist. Die Isochrone stellen Regionen langsamer transversaler Leitung dar. Erkennbar ist, dass die Erregungswelle um die Region der Blockierung in Teil A herumgeleitet wird. Teil C zeigt die Erregungsausbreitung über die Region der in Teil A vorhandenen Blockierung. Es folgt eine retrograde Aktivierung der Region des unidirektionalen Blocks. Teil D zeigt einen vollständigen anisotropen Reentry-Kreis in einer typischen „figure-of-eight“-Konfiguration (75). Dargestellt sind zwei, in entgegengesetzter Richtung verlaufende Erregungskreise, die um Regionen „funktioneller“ Blockierungen angeordnet sind. Diese Blocklinien sind in Richtung der Faserlängsachse (rot) angeordnet und nur während der Tachykardie vorhanden.

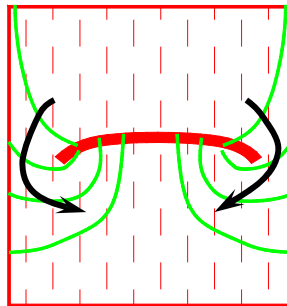
Bei zentraler Stimulation der epikardialen Grenzzone oder während Sinusrhythmus sind sie nicht nachweisbar. Im Gegensatz zu anatomisch bedingten Blockierungen stellen sie Regionen langsamer, transversaler Leitung dar. (24).

Abbildung 3; A-D:

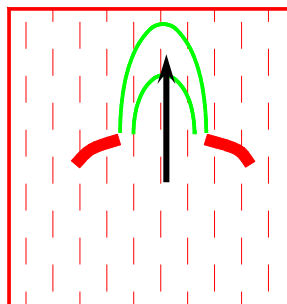
A



B



C



D

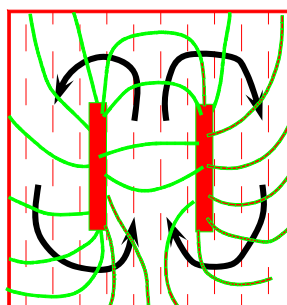


Abbildung 3; A-D:
Anisotropes Reentry in
der epikardialen
Grenzzone. Der Stern
markiert den vorzeitig
einfallenden Impuls, die
Pfeile zeigen die
Erregungsausbreitungs-
richtung an.
Blockierungen sind durch
dicke rote Linien
gekennzeichnet.

1.5 Torsade-de-Pointes Morphologie

Das paroxysmale Kammerflattern vom Spitzenumkehrtyp, die Torsade-de-Pointes Tachykardie ist eine selbstlimitierende Tachykardie mit ihrem Ursprung in der Kammer. Im Oberflächenelektrokardiogramm ist sie gekennzeichnet durch ständig wechselnde QRS-Vektoren, in der Ausprägung der Achse und der Amplitude, bei QT-Verlängerung und bei einer Frequenz von 180-280 Schlägen pro Minute. Eine solche Morphologie im EKG ist typisch für die Klassifizierung von ventrikulären Torsade-de-Pointes - Tachykardien.

Abbildung 4:

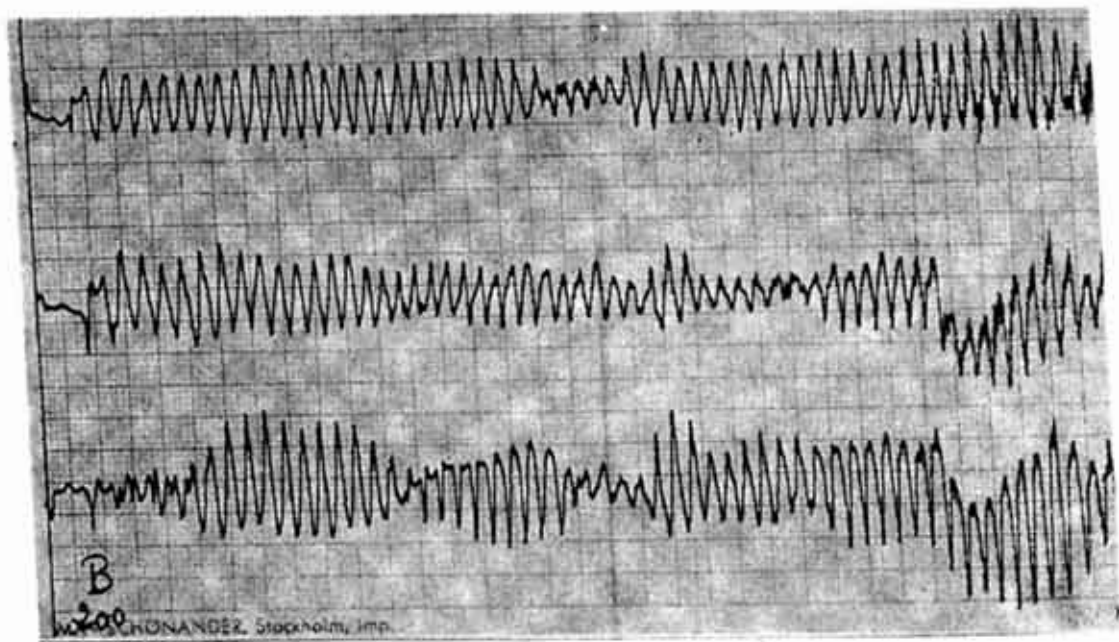


Abbildung 4:

**Torsade-de-Pointes – Morphologie im Oberflächenelektrokardiogramm,
Dessertenne 1966: „La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables“**

Erstmals beschrieb Dessertenne 1966 (23) die Rhythmusstörung bei einer 80jährigen Patientin als ventrikuläre Tachykardie mit zwei variablen, gegenüberliegenden Spitzen. Die im Oberflächenelektrokardiogramm von ihm beschriebene charakteristische Morphologie im Sinne einer Spitzenumkehrtachykardie erhielt von ihm die Bezeichnung Torsade-de-Pointes.

Der pathophysiologische Mechanismus liegt begründet in der Verlängerung der QT - Zeit und das Auftreten von frühen Nachpotentialen, welche die Reizschwelle erreichen und so ein spontanes Aktionspotential auslösen können.

Häufig beginnt die Torsade-de-Pointes - Tachykardie in Verbindung mit einem der bereits erwähnten Faktoren nach einer längeren Pause als „long-short-cycle-sequence“. Ausgelöst durch frühe Nachdepolarisationen entstehen kreisende Erregungen, die als Entstehungsmechanismus der Tachykardien gelten. Im Regelfall terminiert die Tachykardie spontan, nur gelegentlich persistiert eine ventrikuläre Tachykardie, welche im EKG die typische Spitzenumkehrmorphologie aufweist.

Begünstigt wird das Auftreten von Torsade-de-Pointes - Tachykardien durch Elektrolytveränderungen, wie Hypokaliämie und Hypomagnesinämie in Kombination mit einer Verlangsamung der Herzfrequenz. Anitarrhythmika der Klasse III, z.B. Sotalol und in selteneren Fällen auch Amiodaron führen zu einer Verlängerung der QT - Zeit und stellen somit ätiologische Faktoren der Torsade-de-Pointes - Tachykardie dar.

Weitere Pharmaka, die ebenfalls im Nebenwirkungsspektrum eine QT - Zeitverlängerung hervorrufen, so dass Torsaden auftreten können sind tri- und tetrazyklische Antidepressiva, sowie Makrolidantibiotika, aber auch Antihistaminika (Terfenadin, Astemizole), ebenso Halofantrin (Antimalariapräparat) und Sumatriptan (Antimigränepharmakon).

Ebenso gilt als weiterer prädispositionierender Faktor eine genetisch-bedingte Ionenkanalerkrankung, das kongenitale „long QT-Syndrom“. Die autosomal-dominant vererbte Form des kongenitalen „long QT-Syndroms“, die mit einer Häufigkeit von etwa 1:7000 auftritt, wird nach den Erstbeschreibern als Romano-Ward Syndrom, die seltenere autosomal-rezessive Variante als Jervell-und-Lange-Nielsen Syndrom bezeichnet. Bei ca. 20-30% der Betroffenen kommt es zu Synkopen. Typisches Manifestationsalter ist die späte Kindheit bzw. frühe Adoleszenz. Bei symptomatischen Patienten findet sich ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Weitere kardiale Funktionsstörungen wie die myokardiale Ischämie, der Myokardinfarkt, die Myokarditis und die atrioventrikuläre Blockierung (AV-Block) begünstigen ebenfalls das Auftreten von Torsaden. Auch gelten endokrinologische Störungen wie Hypothyreose, Hyperparathyroidismus und das Phäochromozytom, intracranielle Schäden im Sinne einer subarachnoidalen Blutung, eines thalamischen Hämatoms, einer Enzephalitis und eines

Schädelhirntraumas, als auch Eßstörungen, wie Anorexia nervosa als Ursachen einer Risikobegünstigung.

1.6 Problemstellung

Studien am Hundefarktmodell haben gezeigt, daß schon kleine Veränderungen der Erregungsausbreitung innerhalb der epikardialen Grenzzone, die sich nicht im Oberflächen-EKG manifestieren, zur spontanen Termination von ventrikulären Tachykardien führen können (33, 36, 98).

In diesem Modell und auch klinisch bei Patienten mit ventrikulärer Tachykardien im chronischen Infarktstadium werden spontane Veränderungen der Morphologie im Oberflächen-EKG beobachtet, die bisweilen das Bild einer Torsade-de-Pointes Morphologie imitieren. Die Mechanismen hierfür sind unklar.

In der vorliegenden Studie wurden plötzlich eintretende Veränderungen in der Morphologie des QRS-Komplexes während anhaltender ventrikulärer Tachykardie, die entweder allmählich oder abrupt auftraten untersucht. Sie sind Grundlage von polymorphen Tachykardien. Langsam sich entwickelnde Morphologieänderungen zeigten im EKG Ähnlichkeiten mit Torsade-de-Pointes Tachykardien.

Ziel der Untersuchung war es, die Mechanismen, die zu diesen Morphologieänderungen führen am Hundeherzmodell zu bestimmen, bei detaillierter Analyse der Reentry-Kreise, die der Tachykardie zu Grunde liegen. Besondere Betrachtung fanden hierbei:

- 1) die Austrittsstrecken des elektrischen Impulses („exit points“) in der kreisenden Erregung
und
- 2) die Verlagerungen der Reentry-Kreise.

Ferner wurden weitere Detailmechanismen wie

- 3) die Beschleunigungen und Verlangsamungen der Geschwindigkeit der Erregungsweiterleitung in den verschiedenen Abschnitten des Reentry-Kreises sowie
- 4) die Längenvariationen der funktionellen Blocklinien

untersucht, um Erklärungen für die Veränderungen der QRS-Morphologie im Oberflächenelektrokardiogramm während anhaltender Tachykardie zu finden.

2. Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten erfolgt die Beschreibung des Versuchsaufbaus, der Datenauswahl und der Datenanalyse.

Der Versuchsaufbau zur Rohdatengewinnung befindet sich im Pharmakologischen Institut der Columbia-Universität in New York City, U.S.A.. Die Versuche erfolgten unter der verantwortlichen Leitung von Prof. Andrew L. Wit (Ph. D.), Department of Pharmacology, Columbia University, New York City.

An der Durchführung der Experimente waren zum einen der Betreuer der Studie, Dr. med. H. Schmitt, zum Zeitpunkt der Durchführung der Experimente und weiteren Auswertung der Daten beschäftigt als Arzt der Abteilung Innere Medizin - Kardiologie/Angiologie der Medizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen, zum anderen der Autor der vorliegenden Arbeit beteiligt.

Die Auswahl der Experimente erfolgte in New York City durch Dr. H. Schmitt und den Autor.

Die Datenauswertung wurde am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Abteilung Innere Medizin - Kardiologie/Angiologie der Medizinischen Klinik (Leiter Prof. Dr. med. H. Tillmanns) durchgeführt.

2.1 Versuchsaufbau und Versuchsablauf

2.1.1 Der Myokardinfarkt im Hundeherzmodell

Die für die Beobachtungen erzeugten Myokardinfarkte wurden an Herzen von erwachsenen, 30 bis 40 kg schweren Mischlingshunden anfertigt, an denen unter Narkose eine ursprungsnahe zweizeitige Ligatur des Ramus interventricularis anterior nach Abgabe des ersten Septalastes durchgeführt wurde (19, 24, 51).

Die Operation fand unter sterilen Bedingungen statt, als Narkotikum wurde das Barbiturat Phentobarbital Sodium (20 bis 30 mg/kg) verwandt. Nach der Operation wurden die Tiere zur Nachsorge in die Tierpflege gebracht.

Vier Tage später erfolgte eine zweite Narkose, um die elektrophysiologische Untersuchung durchzuführen. Der narkotisierte Hund wurde während der Untersuchung beatmet, der Blutdruck wurde während des gesamten Vorgangs über eine Kanüle in der linken Femoralarterie überwacht und bei mittleren Blutdruckwerten >50 mmHg konstant gehalten und zusammen mit den EKG-Ableitungen II und III auf einem Oszillographen der Marke Electronics for Medicine DR12 angezeigt. Zur Verabreichung von Flüssigkeiten lag ein weiterer Zugang in der linken Femoralvene.

Der Brustkorb wurde durch eine mediane Sternotomie eröffnet, das Herz dargestellt und so präpariert, daß die vordere Seite der linken Herzkammer erreichbar war. Auf das dort befindliche, makroskopisch sichtbare Infarktgewebe wurde ein Elektroden-Set, eingebettet in eine dünne, flexible Polymerschicht, gelegt. Der geöffnete Thorax war zur Vermeidung von Wärme- und Flüssigkeitsverlusten mit einer Plastikfolie abgedeckt. Die epikardiale Temperatur wurde mit Hilfe einer Sonde der Firma Yellow Springs Instruments 409A kontinuierlich registriert und durch eine Wärmelampe in einem Bereich zwischen 37 und 38° C konstant gehalten.

Die Verwendung und die Pflege des Tieres entsprechen den Richtlinien der American Physiological Society und der Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC).

2.1.2 Elektrophysiologische Untersuchung

2.1.2.1 Elektrodenanordnung und Instrumentarium

In den Experimenten wurde eine 9 x 13 cm große, flexible Polymerschicht verwendet, in welche 312 bipolare Elektroden eingelassen waren. Eine graphische Darstellung der Elektrodenanordnung findet sich in Abbildung 5.

Dieses Elektroden-Set bedeckte, angrenzend an den Ramus interventricularis anterior, die Vorderseite der linken Herzkammer einschließlich des Infarktgewebes und war durch eine umlaufende Naht am Gewebe fixiert.

Abbildung 5; A-B:

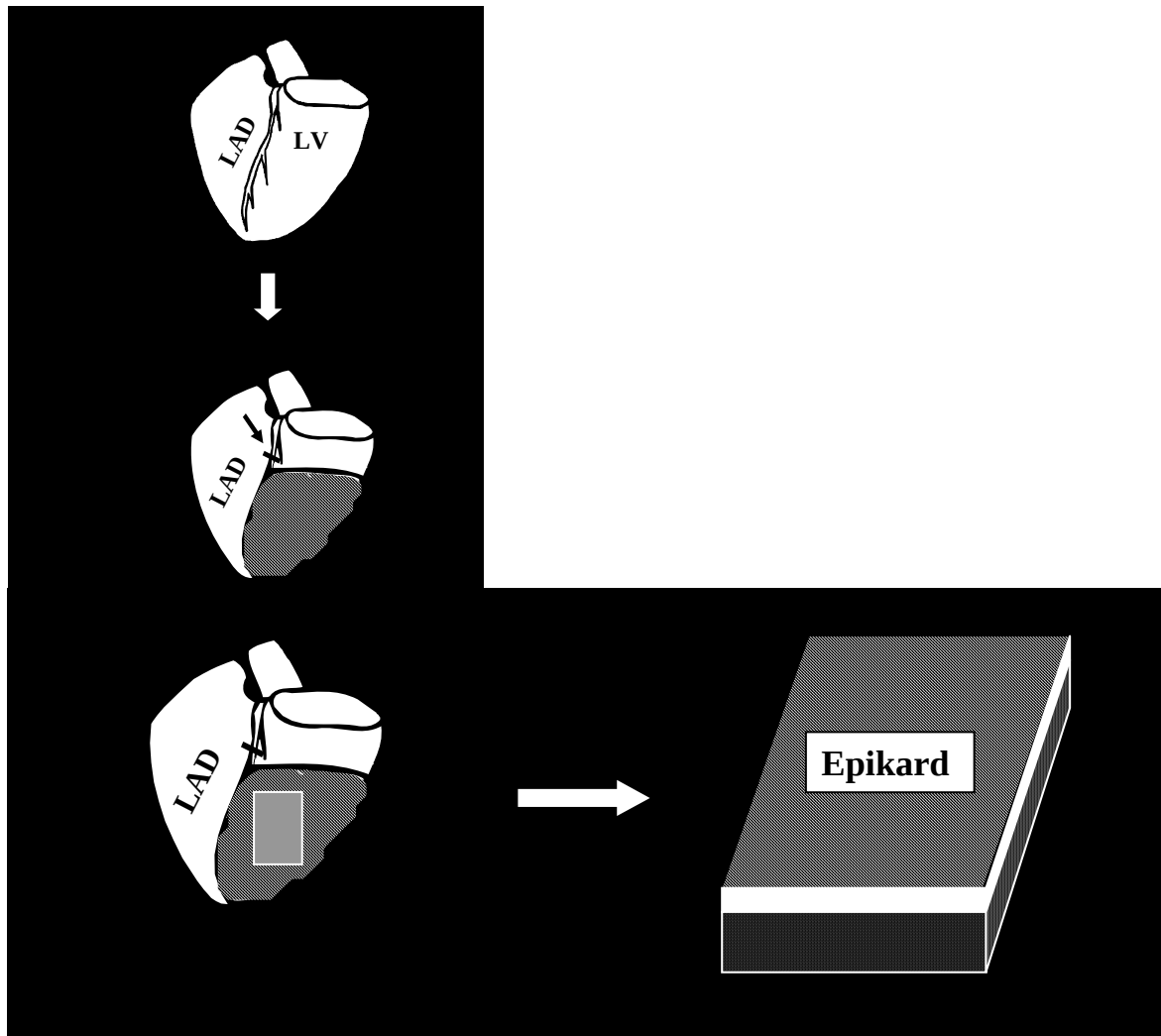


Abbildung 5; A:

Anatomische Skizze des Herzen mit dem Ramus interventricularis anterior (LAD) und der Ligatur (Pfeil) distal des ersten Septalastes. Das Infarktareal (schraffierte Fläche) liegt im linken Ventrikel (LV).

Vergrößerte Darstellung der epikardialen Grenzzone im Bereich des Infarktes.

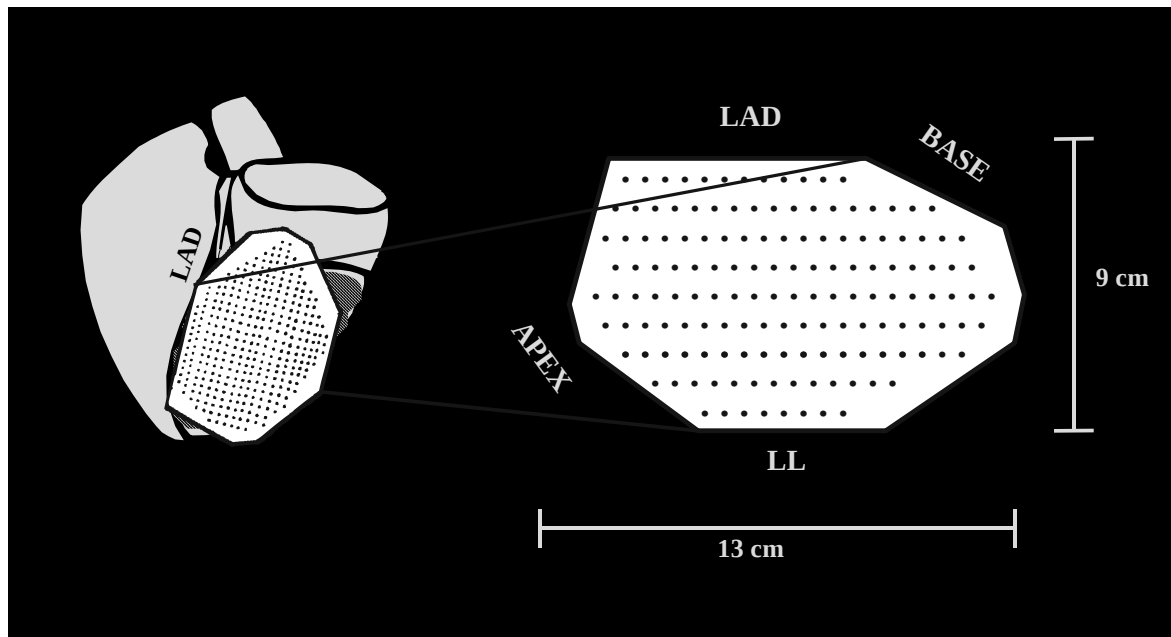


Abbildung 5; B:

Elektrodenanordnung auf dem Epikard des Herzmuskels. Begrenzungen des Elektroden-Sets sind der ligierte Ramus interventricularis anterior (LAD), die Herzbasis (BASE), die Herzspitze (APEX) und der laterale Rand des linken Ventrikels (LL).

Die einzelnen Elektrodenbipole bestanden aus zwei Silberscheiben von jeweils 1 mm Durchmesser, die in einem Abstand von 3,2 mm angeordnet waren.

Der Abstand zwischen den Elektroden (gemessen vom Mittelpunkt der einzelnen Elektrode) in horizontaler Richtung betrug 4,8 mm und in vertikaler Richtung 6,4 mm.

Zwei EKG-Ableitungen, der arterielle Blutdruck und ein ausgewähltes EKG aus dem aufgetragenen Elektroden-Set wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Die Ventrikel wurden durch bipolare Elektroden, die sich auf dem rechten Ventrikel in der Nähe der LAD befanden, aber ausserhalb der Infarktzone (nicht infarziertes Gewebe) lagen oder durch Elektroden in der Elektrodenanordnung, die sich auf dem linken Ventrikel befanden, stimuliert.

Zur Induktion der ventrikulären Tachykardien wurde ein programmiertes Stimulationsprotokoll verwendet, in welchem während der Grundstimulation mit Zykluslängen von 250-350 ms vorzeitige Einzel- oder Doppelimpulse einfielen. Sowohl die

Impulse der Grundstimulation als auch der vorzeitigen Impulse hatten eine Impulsbreite von 2 ms und eine Impulsstärke der zwei- bis achtfachen diastolischen Schwelle.

Stimulationselektroden, bestehend aus jeweils vier bipolaren Elektroden wurden folgendermassen verteilt:

Eine Reihe wurde an der basalen Seite entlang des inneren Elektrodenquadrats, eine Reihe an der lateralen Grenze und eine Reihe separat im Bereich des Epikards des rechten Ventrikels an der Grenze zum Ramus interventricularis anterior platziert. Eine weitere Gruppe von bipolaren Elektroden wurde in das Zentrum der Elektrodenanordnung platziert, um auch vom Zentrum aus stimulieren zu können.

Abbildung 6 zeigt die Elektrodenanordnung zur Registrierung der Erregungsausbreitung und die jeweils eingekreisten Stimulationselektroden.

Abbildung 6:

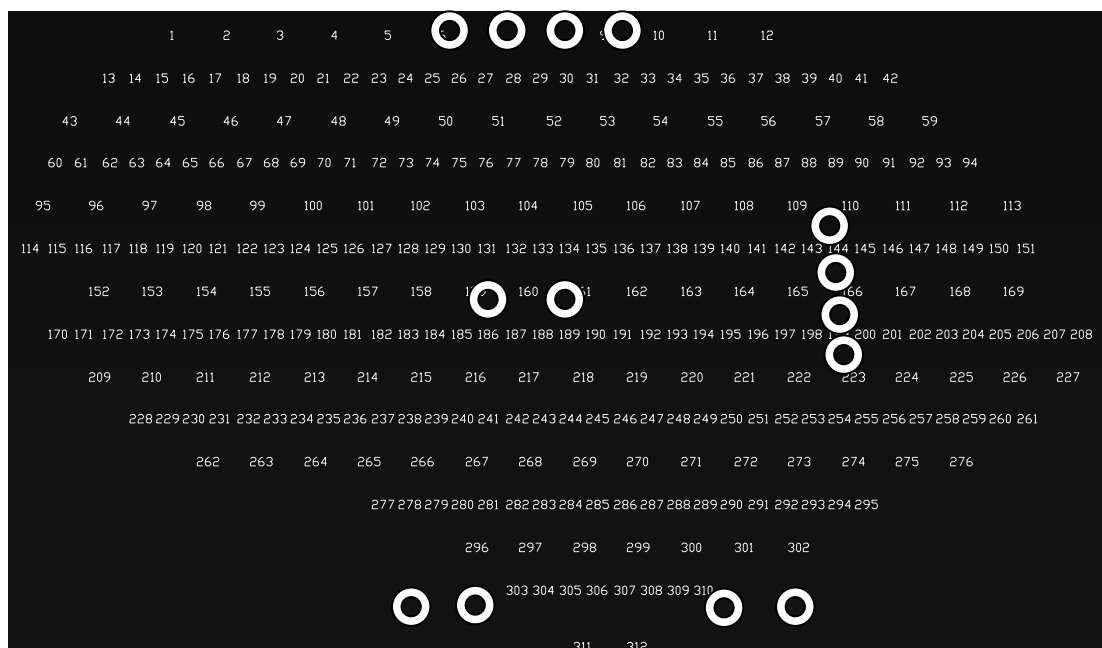


Abbildung 6:

Elektrodenanordnung zur Registrierung der epikardialen Erregungsausbreitung. Die Lokalisation der einzelnen Elektroden ergibt sich aus der Numerierung. Die Stimulationselektroden sind kreisförmig eingezeichnet.

2.1.3 Versuchsablauf

Zu Anfang eines jeden Experimentes erfolgte eine Datenaufzeichnung der Erregungsausbreitung während Sinusrhythmus. Die Ventrikel wurden dann während Sinusrhythmus über die zentralen Stimulationselektroden regelmäßig stimuliert. Dies diente zum einen zur Bestimmung der Längsachse der Myozyten, zum anderen zur Analyse der Leitungseigenschaften der epikardialen Grenzzone. Die Stimulation erfolgte mit einem Zyklusintervall im Bereich von 350-250 ms. Dabei wurde das längste mögliche Zyklusintervall, das in der Lage war, den gesamten Ventrikel zu aktivieren ausgewählt, sowie das kürzest mögliche Zyklusintervall, im Bereich von 200-150 ms, welches den Zykluslängen der Tachykardien entsprach.

Ventrikuläre Tachykardien wurden durch ein standardisiertes, programmiertes Stimulationsprotokoll induziert, wie es auch bei klinischen, elektrophysiologischen Untersuchungen zur Induktion von ventrikulären Tachykardien verwendet wird (41, 47). Dabei wurden einzelne oder doppelte, vorzeitig einfallende Stimuli verwendet. Die Stimulation erfolgte aus verschiedenen Richtungen, entsprechend der vorher beschriebenen Anordnung der Stimulationselektroden (von basal, lateral oder aus Richtung des Ramus interventricularis anterior). Die Daten während Induktion und Tachykardie wurden, wie schon weiter oben beschrieben, auf Band aufgezeichnet.

2.2 Datenauswahl

In die Untersuchung wurden die Experimente mit andauernden ventrikulären Tachykardien, mit Kammerflimmern und welche ohne oder mit geringgradigen Arrhythmien eingeschlossen. Bevor die Daten in Gießen analysiert werden konnten, erfolgte eine Datenkopie der Experimente vom Magnetband. Von jedem Experiment existieren ein Untersuchungsprotokoll sowie bis zu drei Magnetbänder, auf denen die Daten in der zuvor beschriebenen Weise abgespeichert wurden. Anhand des Untersuchungsprotokolls konnten die Experimente mit andauernden ventrikulären Tachykardieepisoden, Kammerflimmern oder ohne Arrhythmien identifiziert werden. Zunächst wurde das Magnetband an die entsprechende Position gespult und das Oberflächen-EKG der Tachykardieepisode auf dem EKG-Schreiber ausgedruckt.

Zeigte dieses EKG eine ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern, wurde diese Phase zur Analyse ausgewählt.

Von diesen Experimenten wurden die Datenaufzeichnungen während Sinusrhythmus, Stimulation der epikardialen Grenzzone und ventrikulärer Tachykardie mit einhergehenden Veränderungen der Morphologie im Oberflächenelektrokardiogramm vom Magnetband auf die Festplatte des angeschlossenen Rechners kopiert. Für jedes Experiment entstanden so mindestens drei Datenfiles, bei abrupt auftretenden oder sich allmählich entwickelnden Änderungen der Morphologie entstanden entsprechend eine geringere oder eine um vielfach größere Anzahl. Die Datenfiles wurden anschliessend von der Festplatte auf Diskette kopiert. Bei sehr großen Datenfiles wurden die Daten zuvor komprimiert.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Verwendete Software

Um die ausgewählten Rohdaten analysieren zu können, wurden zwei speziell für die Datenauswertung in den U.S.A. entwickelte Programme verwendet. Diese Programme dienten zum einen der Markierung der einzelnen Elektrokardiogramme der bipolaren Elektroden („analy“), zum anderen zur Darstellung und Bearbeitung der epikardialen Erregungsausbreitung am Bildschirm („contour“). Die genaue Arbeitsweise ist weiter unten im Text beschrieben. Die Programme wurden auf einem PC (Intel Pentium I Prozessor) in der Abteilung für Innere Medizin – Kardiologie /Angiologie der Medizinischen Klinik, Klinikum der Universität Gießen installiert und vor der eigentlichen Datenanalyse getestet. Nach diesem Probelauf erfolgte die Auswertung der Daten. Diese wurden von der Diskette auf die Festplatte des Rechners kopiert und, falls notwendig, dekomprimiert.

2.3.2 Bestimmung der Aktivationszeiten für die einzelnen bipolaren Elektroden

Mit Hilfe des Programmes „analy“ erfolgte die Darstellung der einzelnen EKG-Ableitungen für alle bipolaren Elektroden am Bildschirm. Ein Referenzzeitpunkt „0“ wurde manuell festgelegt. Entsprechend dem Referenzzeitpunkt bestimmte das Programm automatisch die Aktivationszeiten der einzelnen Elektroden durch Analyse der Elektrodenelektrokardiogramme. Als Standardkriterium für die Markierung der

Elektrokardiogramme galt entweder die höchste Amplitude des Ausschlags oder das maximale Gefälle bzw. die maximale Steigung der EKG-Ableitung. Eine eindeutige Ableitung war nicht in allen Fällen möglich. Es zeigten sich in einzelnen Ableitungen lang anhaltende, polyphasische Potentiale mit mehreren Deflektionen, die durch langsame, transversale Leitung im Myokard entstehen (43, 99). In diesen Fällen wurde die größte Deflektion als Aktivationszeit gewählt. Die so bestimmten Aktivationszeiten waren die Voraussetzung zur Konstruktion der epikardialen Aktivationskarten für das Programm „contour“. Alle EKG-Ableitungen wurden anschließend erneut manuell untersucht, um Fehlmarkierungen des Computerprogramms zu korrigieren.

Ein Beispiel für sechs markierte EKG-Ableitungen findet sich in Abbildung 7. Die in Klammern unter den EKG-Ableitungen angegebene Zahl zeigt die Elektrodennummer. Die Referenzmarkierung befindet sich am Anfang des Elektrokardiogrammes von Elektrode 1 und ist durch einen Stern markiert. Der Zeitpunkt, der für die Aktivierung der Elektrode angenommen wurde, ist durch einen senkrechten Strich mit Angabe der entsprechenden Aktivationszeit in Millisekunden (ms) angezeigt. Die in Klammern zwischen zwei EKG-Deflektionen befindliche Ziffer entspricht dem Zyklusintervall in Millisekunden zwischen zwei Aktivationen.

Abbildung 7:

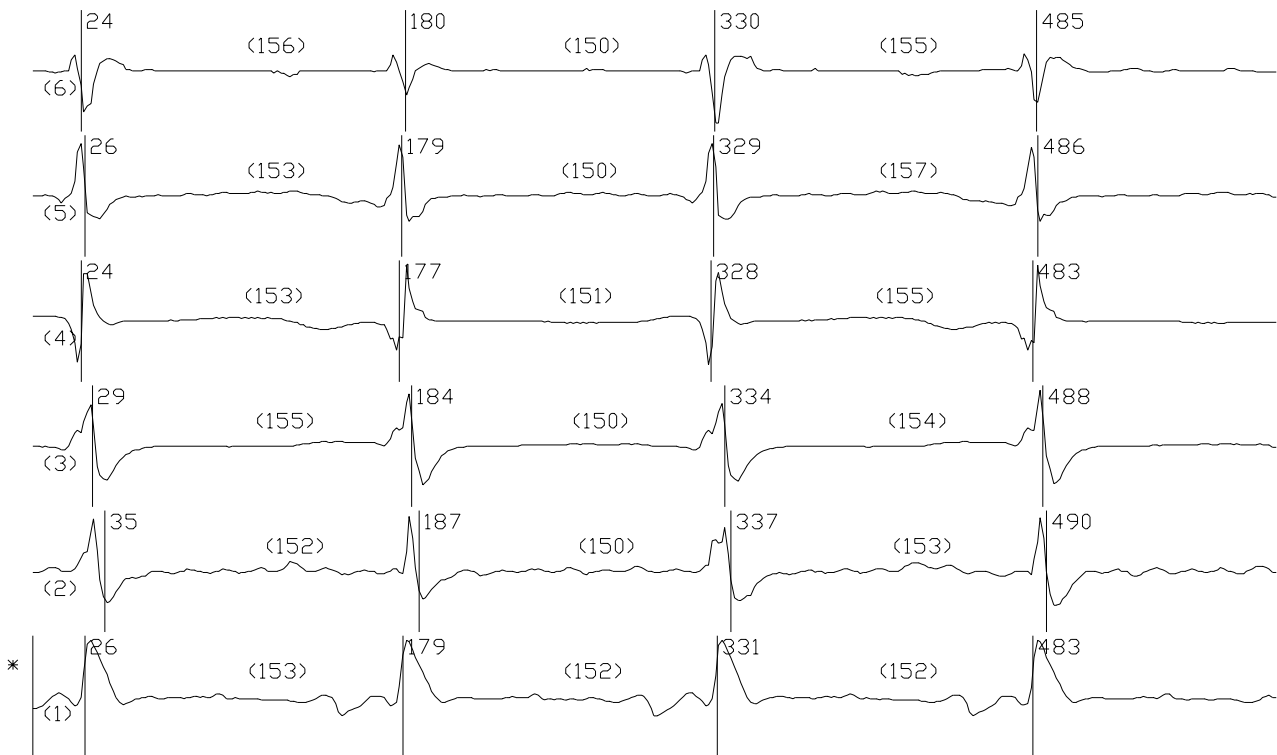


Abbildung 7:

EKG-Ableitungen der Elektroden 1-6. Die Elektrodennummer ist am Anfang der einzelnen Elektrokardiogramme in Klammern angegeben. Die Aktivationszeiten sind durch senkrechte Linien markiert.

2.3.3 Konstruktion der epikardialen Aktivationskarten („Maps“)

Die Aktivationszeiten der Elektroden wurden durch das Programm „contour“ an den entsprechenden Elektrodenlokalisationen innerhalb eines frei wählbaren Zeitfensters am Bildschirm dargestellt. Das Zeitfenster wurde entsprechend der Zykluslänge der Tachykardie so eingestellt, daß jede Elektrode darin nur einmal aktiviert wurde. Die Aktivationszeiten berechneten sich relativ zum Beginn des Zeitfensters. Die räumliche und zeitliche Ausbreitung der elektrischen Erregungswelle über das Epikard konnte so am Bildschirm für jeden einzelnen Tachykardiezyklus dargestellt werden.

Die Aktivationszeiten der einzelnen Elektroden wurden dann auf ihre Richtigkeit hin überprüft und entsprechend korrigiert. Dafür konnten im Programm „contour“ einzelne Aktivationszeiten angewählt und für die entsprechende Elektrode das EKG am Bildschirm

dargestellt werden. Die Korrektur erfolgte durch die Verschiebung der Markierungsmarke im EKG. Die so erhaltene, neue Aktivationszeit wurde dann am Bildschirm dargestellt und als epikardialen Aktivationskarte ausgedruckt.

Für die gezeigten Aktivationskarten gelten folgende Vereinbarungen:

Der obere Rand der Aktivationskarte ist mit „LAD“ gekennzeichnet. LAD steht für Ramus interventricularis anterior und gibt die Lokalisation der Aktivationskarte bezüglich dieses Gefäßes an. Entsprechend sind die übrigen Lokalisationsbezeichnungen zu verstehen: Der untere Rand der Aktivationskarte weist nach lateral (LATERAL), rechts befindet sich die Herzbasis (BASE) und links die Herzspitze (APEX). Die Aktivationszeiten der einzelnen Elektroden sind durch die kleinen Zahlen gekennzeichnet. Sie markieren den Zeitpunkt, an dem die Erregungswelle die entsprechende Elektrode erreicht. Die Aktivationszeiten sind relativ zum Beginn des entsprechenden Zeitfensters zu sehen. Zur Verbesserung der Übersicht wird alle 10 ms eine Isochrone eingezeichnet (schwarze, dünne Linie) und mit der entsprechenden Zeitangabe versehen; die Pfeile geben die Richtung der Erregungsausbreitung an. Die dicken, schwarz eingezeichneten Linien markieren Blockierungen bzw. Regionen von langsamer Erregungsleitung. Die Zeitfenster werden so gelegt, daß die Erregungswelle bis zu ihrem Ursprung zurückgelangt, um einen kompletten Reentry-Kreis zu erhalten. Durch Schraffur werden Regionen markiert, in denen keine Aktivierung innerhalb des Zeitfensters stattfindet, die Erregungswelle also nicht weitergeleitet wird.

Die Begriffe longitudinale und transversale Leitung sind bezüglich der Faserlängsachse der Myozyten in der epikardialen Grenzzone zu verstehen. Aufgrund der zentralen Stimulation der epikardialen Grenzzone, die in jedem Experiment durchgeführt wurde, kann man diese Faserrichtung bestimmen. Sie befindet sich in Richtung der schnellsten Erregungsausbreitung.

Ein Beispiel für eine solche Aktivationskarte zeigt Abbildung 8. Dargestellt ist die Aktivierung der epikardialen Grenzzone während einer ventrikulären Tachykardie mit einer Zykluslänge von 270 ms. Das Oberflächen-EKG ist nicht abgebildet. Das Zeitfenster wurde entsprechend der Zykluslänge der ventrikulären Tachykardie mit einer Zykluslänge der ventrikulären Tachykardie gewählt. Die Umlaufzeit der Erregungsfront beträgt 270 ms. Zu erkennen sind zwei Blocklinien bzw. Regionen langsamer Erregungsleitung (dicke Linien). Beide Blocklinien sind im wesentlichen parallel zu der Achse LAD/LATERAL ausgerichtet. Die früheste Aktivierung ist im Bereich der 10-ms-Isochrone zu erkennen. Von dort aus breitet

sich die Erregungsfront in Richtung der Herzbasis (BASE) aus. Gleichzeitig spaltet sich die Erregungswelle in zwei einzelne Erregungskreise auf, die in entgegengesetzter Richtung um die beiden Blocklinien herumleiten (90-230-ms-Isochrone). Der linke Erregungskreis aktiviert den apikalen Rand der epikardialen Grenzzone, der rechte Erregungskreis den lateralen und basalen Rand. Nach ca. 230 ms erreichen die beiden Erregungsfronten so auf zwei verschiedenen Wegen den apikalen Rand der epikardialen Grenzzone. Dort vereinigen sich die beiden einzelnen Erregungsfronten (220-240-ms-Isochrone) und leiten in die gemeinsame, zentrale Wegstrecke (240-60-ms-Isochrone). Die zentrale Wegstrecke wird von den zuvor beschriebenen Blocklinien begrenzt.

Abbildung 8:

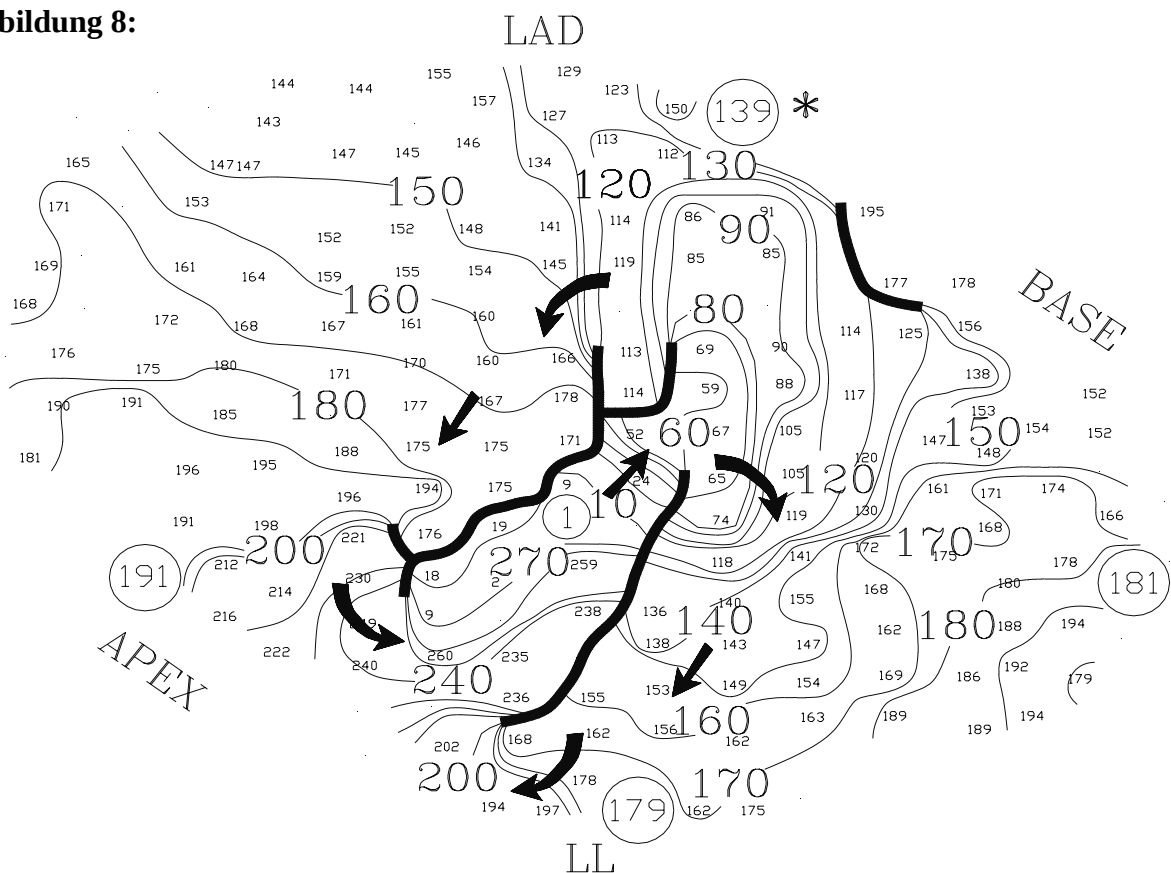


Abbildung 8:

„Mapping“ der epikardialen Grenzzone. Die kleinen Zahlen geben die Aktivationszeiten der Elektroden an der entsprechenden Position an. Die dünnen schwarzen Linien sind Isochrone mit der entsprechenden Zeitmarkierung durch große Ziffern. Blockierungen sind durch dicke, schwarze Linien markiert. Die Darstellung der Erregungsausbreitung erfolgt durch schwarze Pfeile.

2.4 Datenausdruck und Datenvergleich

Nach Auswertung der Daten und Konstruktion der epikardialen Aktivationskarten („Maps“) wurden die Daten durch das Graphikprogramm „AutoCAD 97“ der Firma Autodesk Inc. weiterverarbeitet. Mit Hilfe dieses Programmes konnten die Aktivationskarten editiert und gedruckt werden.

Von jedem Experiment lag am Ende der Bearbeitung eine epikardiale Aktivationskarte während Sinusrhythmus, Stimulation der epikardialen Grenzzone und ventrikulärer Tachykardie mit einhergehenden Veränderungen der Morphologie im Oberflächenelektrokardiogramm vor. Die Aktivationskarten der sich im Oberflächenelektrokardiogramm darstellenden Veränderungen in der Morphologie geben Auskunft über Veränderungen der kreisenden Erregung und ihren Austrittsstrecken, über Beschleunigungen oder Verlangsamungen in der Erregungsweiterleitung, über Verlängerung oder Verkürzung der funktionellen Blocklinien, ferner liefern sie Informationen über die Möglichkeit der verdeckten Weiterleitung der Erregungswelle und komplette Verlagerungen des Reentry – Kreises zu neuen Lokalisationen. Für die Untersuchungen verwendeten wir nur die Aktivationskarten, bei denen komplette epikardiale Reentry–Kreise gemappt werden konnten.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht über die durchgeführten Experimente und Merkmale der ventrikulären Tachykardie

1) Retrospektiv wurden insgesamt 240 Experimente auf spontane Morphologieänderungen in anhaltenden ventrikulären Tachykardien untersucht.

Dabei fanden sich zwanzig Experimente die spontane Morphologieveränderungen im Oberflächenelektrokardiogram aufwiesen. Von diesen 20 Datensätzen erstellten wir detaillierte epikardiale Aktivationskarten während der Phase der ventrikulärer Tachykardie, die mit QRS-Morphologieveränderungen einhergingen. In den 20 Experimenten fanden sich 10 Episoden mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie bei acht Hundefarkten, die eine spontane Änderung in der QRS - Morphologie aufwiesen und bei denen im epikardialen Mapping ein Reentry-Kreis komplett dargestellt wurde.

In 7 Episoden verlagerten sich die Austrittspunkte abrupt innerhalb von 1-4 Zyklen. Eine allmähliche Veränderung der Austrittspunkte lag in 3 Episoden vor, bei der die Veränderung nach 14-22 Zyklen eintrat.

Die Dauer der ventrikulären Tachykardien lag zwischen 5 und 274 Sekunden. Die Zykluslängen lagen zwischen 140 bis 320 Millisekunden.

Von 20 ventrikulären Tachykardien wurden 13 durch Überstimulation terminiert, 5 endeten spontan und 2 Tachykardien konnten nicht bis zum Ende aufgezeichnet werden.

Tabelle 1 zeigt eine detaillierte Übersicht der Experimente mit den einzelnen Episoden der anhaltenden Tachykardien.

Tabelle 1:

1	2	3	4	5	6	7
Nr.	DI	ventrikuläre Tachykardie	Zyklus (ms) vor / nach	Dauer (s) vor / nach	Terminierung	Typ
1	4	TORSADE_T	140/140	15/36	OD	Torsade
2	71	TOR 2	200/200	44/16	GAPS	Torsade
3	125	VT2SPCH	275/248	147/65	SPT	Abrupt
4	186	VT14	200/216	13/33	OD	Abrupt
5	189	VT8SPCH	212/172	5/43	OD	Torsade
6	194	VT11SPCH	312/316	7/42	SPT	Abrupt
7	201	VT5	192/276	17/13	SPT	Abrupt
8	201	VT7	188/284	39/31	OD	Abrupt
9	203	VT7_TOR	185/185	75/274	SPT	Torsade
10	203	VT9	150/188	423/6	OD	Abrupt
11	203	VT7SPCH	174/198	133/72	OD	Abrupt
12	203	VT7SPCH2	176/192	112/65	OD	Abrupt
13	206	VT10	320/320	7/7 NSVT	SPT	Abrupt
14	210	VT4	184/184	33/6	OD	Abrupt
15	213	VT4SPCH	160/160	6/48	GAPS	Torsade
16	215	VT7SPCH	208/216	12/78	OD	Abrupt
17	215	VT22SPCH	225/210	30/52	OD	Abrupt
18	215	VT11SPCH	205/215	16/55	OD	Abrupt
19	229	VT4	260/284	16/42	OD	Abrupt
20	232	VTSPCH	180/180	10/46	OD	Abrupt

Tabelle 1: Übersicht der Experimente mit den Episoden ventrikulärer Tachykardien

Die ausgewählten Experimente mit anhaltender ventrikulärer Tachykardien sind in Spalte 1 von 1 bis 20 durchnummeriert (Nr.). In Spalte 2 sind die Originalzahlen des Hundeherzinfarktexperimentes (DI = dog infarct) wiedergegeben. Spalte 3 zeigt die ventrikulären Episoden eingeteilt anhand der Oberflächen-EKGs in VT oder TORSADE. Spalte 4 gibt die Zykluslänge in Millisekunden (ms) an. Spalte 5 listet die

Dauer der anhaltenden ventrikulären Tachykardie in Sekunden (s) auf. Die Terminierung in Spalte 6 gibt Auskunft über das Ende der Episode einer ventrikulären Tachykardie, entweder spontan (SPT = spontaneous) oder durch Überstimulation (OD = overdrive). In einem Fall konnte die Aufzeichnung aufgrund eines technischen Defekts nicht bis zum Ende der Tachykardie durchgeführt werden und in einem anderen Fall blieb die Aufzeichnung lückenhaft (GAPS).

Die Spalte 7 der Tabelle unterteilt die Episoden nach anschliessender Auswertung der Experimente und nach Untersuchung der Oberflächen-EKGs zusammenfassend in abrupte Morphologieveränderungen oder in allmählich auftretende Morphologieveränderungen mit Ähnlichkeiten zu denen von Torsade-de-Pointes - Morphologien.

2) In den 20 Experimenten fanden sich 10 Episoden mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie bei acht Hundeeinfarkten die eine spontane Änderung in der QRS - Morphologie aufwiesen und bei denen im epikardialen Mapping ein Reentry - Kreis komplett gemappt werden konnte. Hier konnten wir die Mechanismen für die Veränderung der QRS-Morphologie bestimmen.

In 7 Episoden verlagerten sich die Austrittspunkte abrupt innerhalb von 1 bis 4 Zyklen, was zu abrupten Veränderungen in der QRS - Morphologie (Abbildung 9; A, B) führte.

In 3 Episoden veränderte sich die Austrittsstrecke nach und nach über 14 bis 22 Zyklen, was zu einer allmählichen Veränderung der QRS – Morphologie, mit Ähnlichkeiten zur Morphologie von Torsade-de-Pointes führte (Abbildung 9; C, D).

In allen 10 Episoden der Tachykardie hat sich die Lokalisation des Reentry - Kreises nicht verschoben; die Veränderungen der QRS - Morphologie ist der Verlagerung der Austrittsstrecke des Reentry - Kreises zu den Ventrikeln hin zuzuschreiben.

Die Veränderungen in der Austrittsstrecke resultierten von Abänderungen in den funktionalen Blocklinien, die für anisotropes Reentry im Hundemodell charakteristisch sind (24); Verkürzungen der Blocklinien waren verbunden mit einer Verbesserung der Weiterleitung der kreisenden Erregung (7 Episoden der Tachykardien) oder Verlängerungen der Blocklinien gingen einher mit einer Weiterleitungsverzögerung (3 Episoden der Tachykardien). Eine Verlagerung des Reentry - Kreises in Verbindung mit einer Veränderung der QRS - Morphologie wurde nicht beobachtet.

In den vorliegenden Daten aus den durchgeführten Versuchen fanden sich fünf Experimente, bei denen die QRS – Morphologie während der Tachykardie eine Ähnlichkeit mit der einer Torsade-de-Pointes – Morphologie aufwies. Ausgewählt wurden aus diesen Episoden, bei denen detailliert ein vollständiger Reentry-Kreis anhand von epikardialen Aktivationskarten dargestellt werden konnte drei Datensätze mit Torsade-de-Pointes Charakteristika in der Morphologie.

Abbildung 9; A - D:

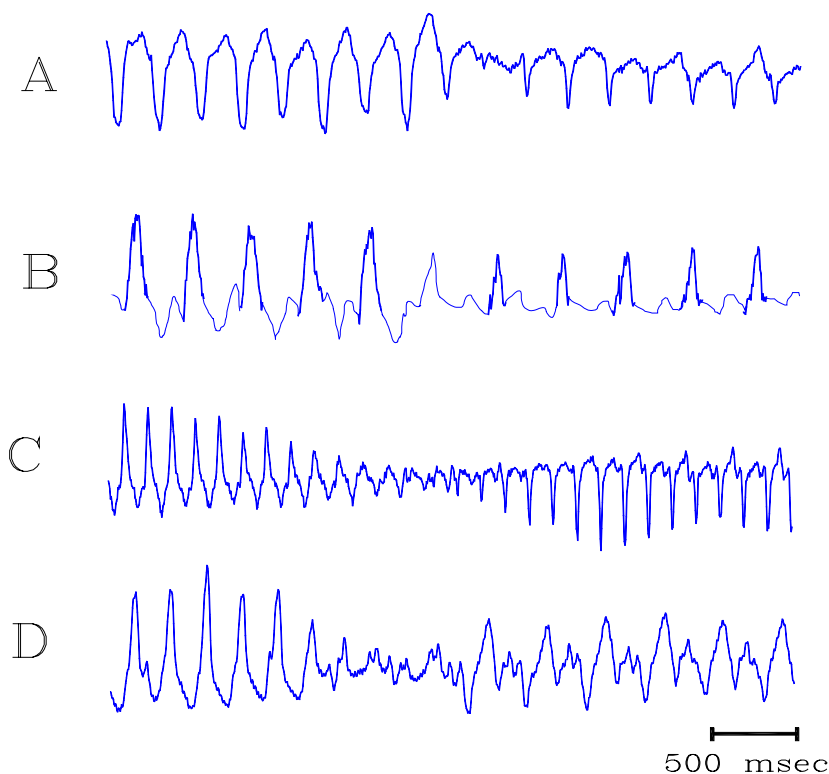


Abbildung 9; A-D:

Oberflächenelektrokardiogramme der Ableitung II, aus vier verschiedenen Episoden anhaltender ventrikulärer Tachykardien. Alle vier EKGs zeigen Veränderungen in der QRS – Morphologie, die sich entweder abrupt (A und B), oder nur allmählich (C und D) entwickeln.

3.2 Verbesserung der Weiterleitung führt zur Veränderung des Austrittspunktes („exit point“)

Das EKG einer Tachykardie, in welchem die Verbesserung der Weiterleitung der kreisenden Erregung in einer abrupten Abänderung des Austrittspunktes und in Veränderungen der QRS - Morphologie resultiert wird in Abbildung 9; A gezeigt. Die Aktivierungskarte der epikardialen Grenzzone während der Tachykardie, vor Veränderungen der QRS - Morphologie wird in Abbildung 10; A gezeigt. Es zeigt ein „figure-of-eight“ Reentry – Muster (31), mit kreisenden Erregungswellen (schwarze Pfeile), die um die zwei funktionellen Blocklinien rotieren (dicke blaue Linien, die nicht im Sinusrhythmus vorhanden sind).

Abbildung 10; A-D:

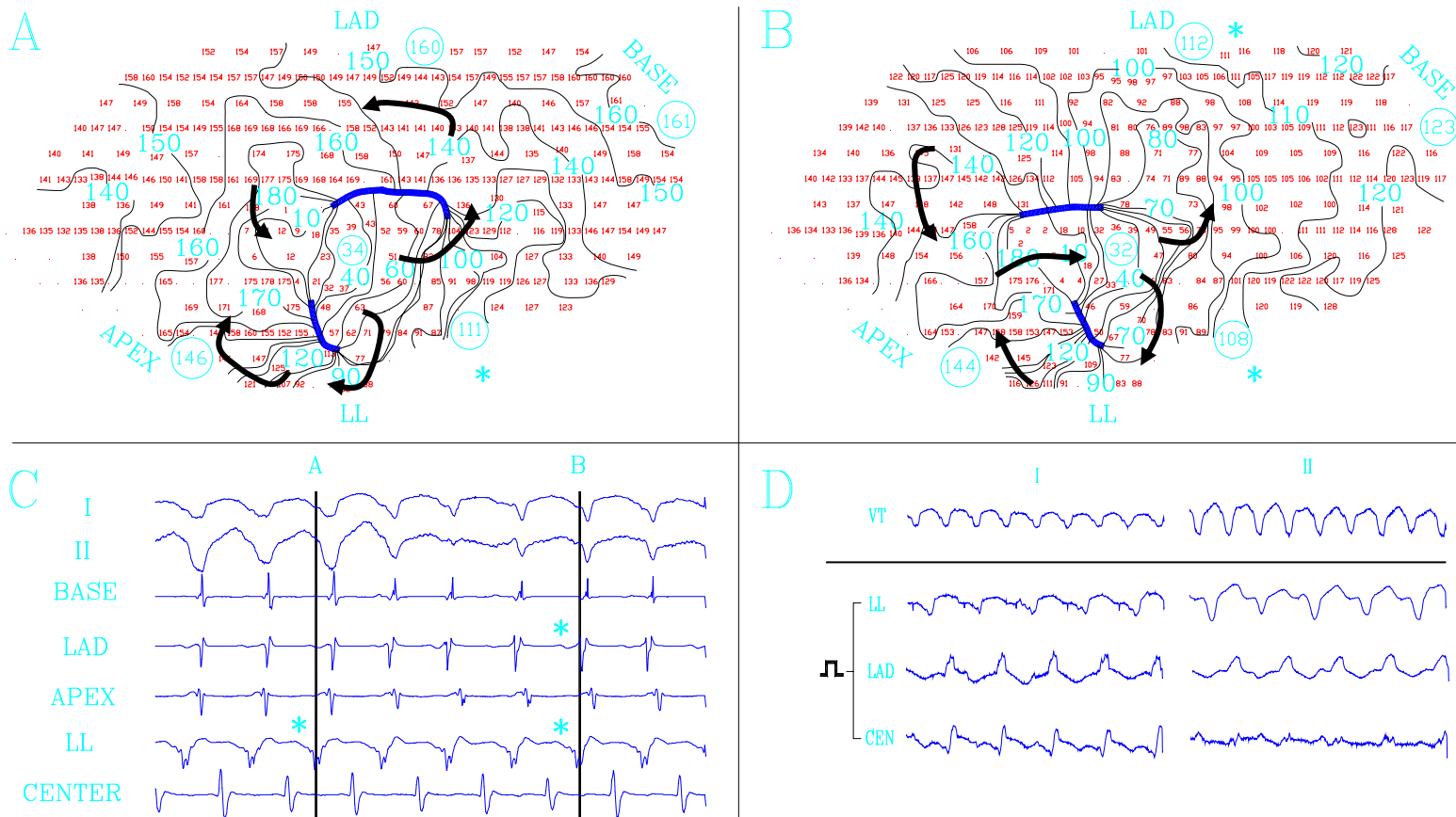


Abbildung 10; A-D:

Aktivierungskarten von vor (A) und nach (B) abrupt vorkommenden Veränderungen in der QRS – Morphologie in Tachykardien, die in Abbildung 9; A als

Oberflächenelektrokardiogramm dargestellt wurde.

Die Aktivationszeiten sind an der jeweiligen Elektrode angegeben (kleine rote Zahlen) und graphisch, entsprechend der Anordnung der bipolaren Elektroden auf dem Elektroden – Set dargestellt, welches im anterolateralen Abschnitts des linken Ventrikels im Bereich der epikardialen Grenzzone befestigt ist.

Als Grenzzonen liegen somit an den Rändern des Elektroden – Sets oben der Bereich des Ramus interventricularis anterior der linken Herzkranzarterie (LAD, „left anterior descending coronary artery“), unten der laterale Anteil des linken Ventrikels (LL), links die Herzspitze (APEX) und rechts die Herzbasis (BASE). Im 10 ms - Intervall werden Regionen gleichen Erregungszeitpunktes miteinander verbunden. Die Isochrone wird als dünne schwarze Linien eingezeichnet und mit der entsprechenden Zeit markiert (große hellblaue Zahlen).

Die schwarzen Pfeile geben die Richtung der Erregungsausbreitung an. Aufzeichnungen einzelner, eingekreister Elektroden werden in Tafel C mit dem EKG dargestellt. Sternmarkierungen geben den vermuteten Austrittspunkt der Erregungswelle an. Tafel D zeigt die Ableitungen I und II des EKGs während der Tachykardie, und während Stimulation von den verschiedenen Rändern des Elektroden – Sets.

Ausgewählte Elektroden in der Mitte und entlang der Grenze des Elektroden - Sets sind eingekreist, die epikardialen EKGs dieser Elektroden werden zusammen mit den Aktivierungszeiten der „Map“ in Abbildung 10; C gezeigt. Sie sind mit den EKGs der Ableitungen I und II (die oberen beiden Aufzeichnungen in Abbildung 10; C) aufeinander abgestimmt. Das EKG der seitlichen Begrenzung (LL) wird kurz vor dem Beginn des QRS aktiviert (vertikale Linie A) und nach unseren Kriterien zufolge (siehe Methoden) ist es somit die zu erwartende Austrittsstrecke (Sternmarkierung). Alle anderen Stellen an den Rändern und in der Mitte des Elektroden - Sets und der Grenzzone werden nach dem Beginn des QRS-Komplexes aktiviert.

Abbildung 10; B zeigt das Aktivierungsmuster, welches mit einer Veränderung in der QRS-Morphologie einhergeht. Die Lokalisation des Reentry-Kreises bleibt unverändert, aber zu beobachten ist eine Verkürzung der oberen Blocklinie (Verbesserung der Weiterleitung). Die

repräsentative Elektrode in der Mitte (eingekreist) wird zur gleichen Zeit aktiviert wie in der kreisenden Erregung, gezeigt in Abbildung 10; A (jetzt 32 ms, zuvor 34 ms) aber der LAD - Rand wird beträchtlich früher aktiviert (112 ms verglichen mit 160 ms), ungefähr zur gleichen Zeit wie auch der laterale Rand (aktiviert bei 108 ms). Die frühere Aktivierung des LAD - Randes wird durch die schnellere Aktivierung in dieser Richtung verursacht, und zwar durch eine Verkürzung der Blocklinie. Beide, der LAD Rand und der laterale Rand werden jeweils kurz vor Beginn des QRS - Komplexes aktiviert (Abbildung 10; C, vertikale Linie B) während die Mitte und die übrigen Ränder nach dem Beginn des QRS - Komplexes aktiviert werden. Da die Erregungswelle die epikardiale Grenzzone am LAD - Rand und den lateralen Rand fast gleichzeitig verlässt, hat der Reentry - Kreis in diesem Beispiel zwei Austrittspunkte, die zu Veränderungen der QRS - Morphologie führen.

Um die angenommene Austrittsstrecke vor dem Eintreten von Veränderungen der QRS - Morphologie zu verifizieren, wurde an verschiedenen Stellen stimuliert und auch in der Mitte des Elektroden - Sets (wie auch geschehen in anderen Experimenten) (Abbildung 10; D). Die QRS - Morphologie während der Stimulierung vom lateralen Rand ist sehr ähnlich der QRS - Morphologie während einer ventrikulären Tachykardie noch vor Verlagerung der Austrittsstrecke. Es erfolgte keine simultane Stimulation von LAD und LL.

Eine mehr allmähliche Veränderung in der Aktivierung und der QRS - Morphologie, welche nach 22 Zyklen stattfand und sich in der Morphologie einer Torsade-de-Pointes - Tachykardie ähnelt, wurde in der Tachykardie, welche in den Abbildungen 9; C und 11 dargestellt wird, gefunden.

Abbildung 11; A-C:

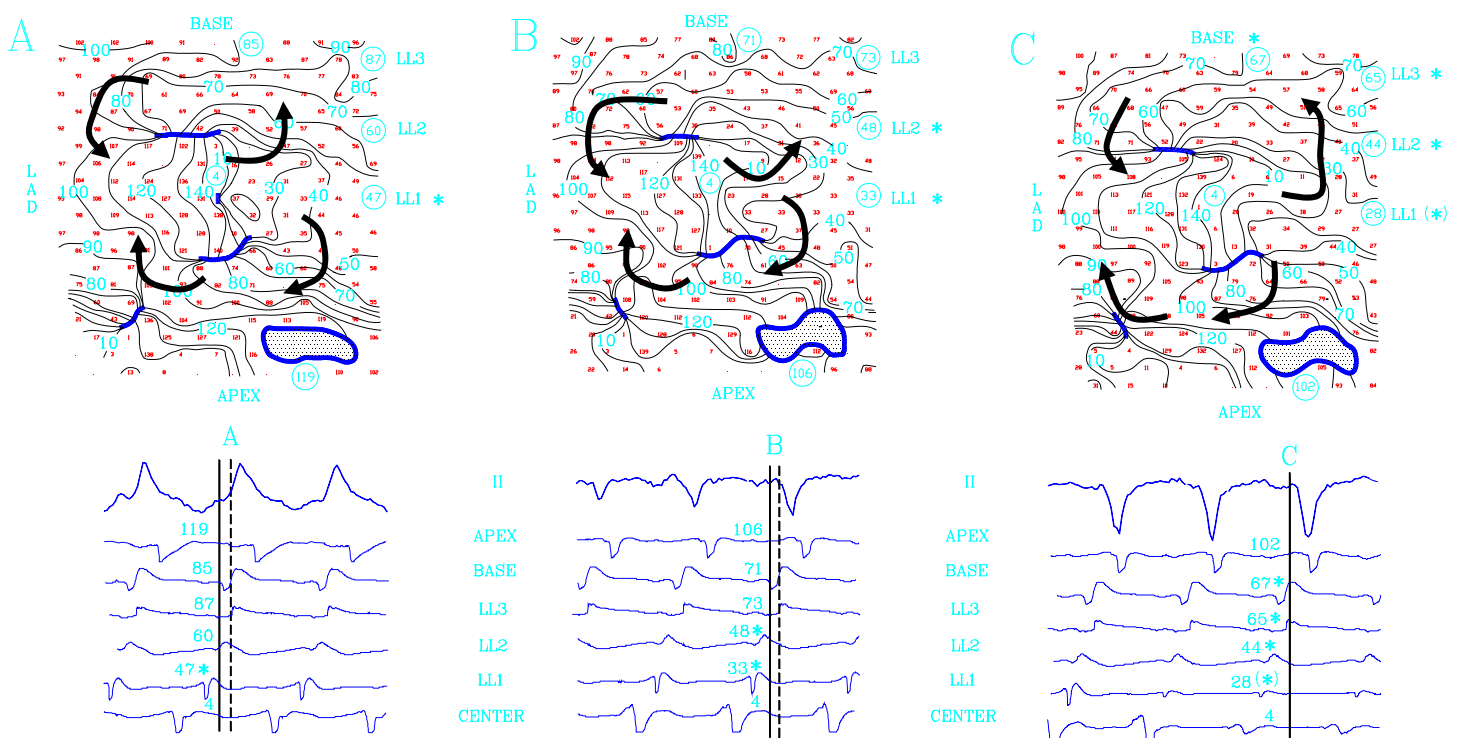


Abbildung 11; A-C:

Aktivierungskarten vor (A), während (B) und nach (C) allmählichen QRS – Morphologie - Veränderungen. Das Format der Aktivierungskarten entspricht dem der Abbildung 10. Unter den Aktivierungskarten finden sich Elektrokardiogramme, die denen der eingekreisten Elektroden des Elektroden – Sets entsprechen.

Abbildung 11; A zeigt die Aktivierungskarte vor der Veränderung des QRS - Komplexes. Es zeigt sich eine „figure-of-eight“ (31) kreisende Erregung (schwarze Pfeile) um zwei funktionale Blocklinien (dicke blaue Linien, die nicht während Sinusrhythmus vorhanden sind). Der Reentry - Kreis ist vollständig nach 140 ms, entsprechend der Zykluslänge der Tachykardie. Ausgewählte Stellen in der Mitte, sowie an den Rändern des Elektroden - Sets zeigen das epikardiale EKG, welches unter der Aktivierungskarte jeweils dargestellt wird. Die vertikale durchgezogene Linie markiert den Beginn des QRS - Komplexes, die gestrichelte Linie zeigt die Aktivierung des unteren Anteils des Elektroden - Sets. Die Elektrode LL1 am lateralen Rand wird kurz vor Beginn des QRS - Komplexes aktiviert (47 ms in der Aktivierungskarte) und ist daher die designierte Austrittsstrecke (markiert durch einen Stern). Alle anderen Stellen inklusive der unteren Begrenzung des Elektroden - Sets werden nach dem Beginn des QRS - Komplexes aktiviert (Abbildung 11; A).

Abbildung 11; B zeigt die Aktivierungskarte eines Zyklus während der anfänglichen Veränderung der QRS - Morphologie. Der Reentry - Kreis ist im wesentlichen unverändert. Auffällig ist die obere funktionale Blocklinie, die ein wenig kürzer ist im Vergleich zu der im Reentry - Kreis in Abbildung 11; A. Dieses Bild zeigt sich aufgrund einer beschleunigten Aktivierung in Richtung der lateralen und unteren Begrenzung. Diese Ränder des Elektroden - Sets und die epikardiale Grenzzone werden frühzeitiger aktiviert. Die beschleunigte Aktivierung in Richtung der lateralen und unteren Begrenzung in der Elektrodenanordnung resultiert darin, dass LL1 und LL2 vor dem Beginn des QRS aktiviert werden (durchgezogene Linie, B). Daher scheint sich die Austrittsstrecke zu verändern und zu verbreitern; (man beachte, dass die untere Begrenzung nach wie vor nach dem Beginn des QRS - Komplexes aktiviert wird (unterbrochene Linie B)). Der Reentry - Kreis in Abbildung 11; C bleibt im wesentlichen unverändert, obwohl der QRS - Komplex sich total verändert hat. Die Aktivierungszeiten in Richtung der unteren und lateralen Begrenzung ausgehend von der Mitte des Kreises haben sich noch weiter reduziert. Der Orientierung des epikardial abgeleiteten Elektrogramms am Oberflächen - EKG zeigt, dass LL1, LL2, LL3 und die

Elektrode an der unteren Begrenzung jetzt alle vor Beginn des QRS - Komplexes aktiviert werden (Abbildung 11; C, vertikale Linie C). Daher können alle Stellen als Austrittsstrecke in Erwägung gezogen werden, welche jetzt breiter ist als zu Beginn der Tachykardie.

Um die Interpretation von Abbildung 11 zu bestätigen, dass nämlich eine allmähliche Verlagerung der Austrittsstrecke in der Nähe der epikardialen Grenzzone zu einer allmählichen Veränderung der QRS - Morphologie führen kann, müsste elektrische Stimulation von angrenzenden Stellen entlang der Ränder der epikardialen Grenzzone ähnliche, allmählich eintretende Veränderungen der QRS - Morphologie zeigen.

Wir testeten diese Hypothese bei zwei zusätzlichen infarzierten Hundeherzen.

Ventrikuläre Stimulation wurde durch Elektroden vorgenommen, die durch Kreise auf dem Abbild des Elektroden - Sets, in der linken oberen Ecke in Abbildung 12 gekennzeichnet sind. Die EKG Aufzeichnungen (Lead II) während Stimulation (Zykluslänge 280 ms) an den markierten Elektroden werden unterhalb und rechts der Elektrodenanordnung aufgezeigt. Das EKG wurde während der Stimulation von Elektrode 41 über die markierten Elektroden bis hin zur Elektrode 13 in Sequenzen registriert und zeigte eine allmähliche Änderung von einer prädominanten R - Zacke zu einer prädominanten S - Zacke, ähnlich wie beim spontanen Wechsel in Abbildung 11. Identische Ergebnisse traten in anderen Experimenten auf.

Abbildung 12:

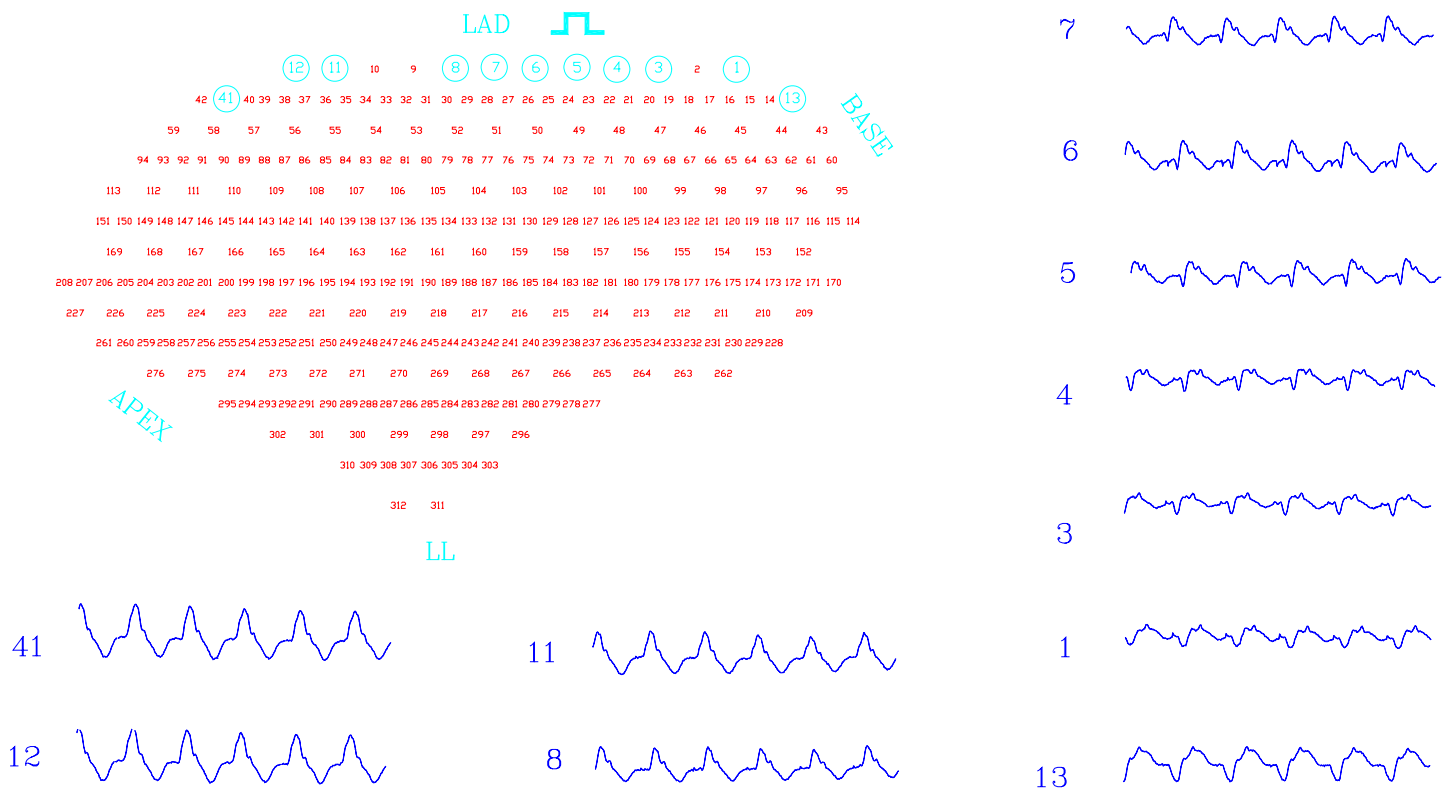


Abbildung 12:

Links oben findet sich eine graphische Darstellung des Elektroden – Sets, in dem die Elektroden in ihrer Anordnung durchnummeriert sind. Die eingekreisten Elektroden sind die Punkte, von denen aus der Ventrikel mit einer Zykluslänge von 280 ms stimuliert wird. Unterhalb und rechts der Darstellung des Elektroden – Sets sind die EKGs der Ableitung II der eingekreisten Elektroden während Stimulation von links nach rechts dargestellt.

Eine andere Tachykardie in welcher eine allmähliche Veränderung in der Austrittsstrecke vorkam, welche schließlich zu einer allmählichen Veränderung des QRS - Komplexes führte und Ähnlichkeiten mit einer Torsade-de-Pointes – Morphologie in Ableitung II (Abbildung 9; D) aufwies, wird in den Abbildungen 13 und 14 gezeigt.

Abbildung 13; A-D:

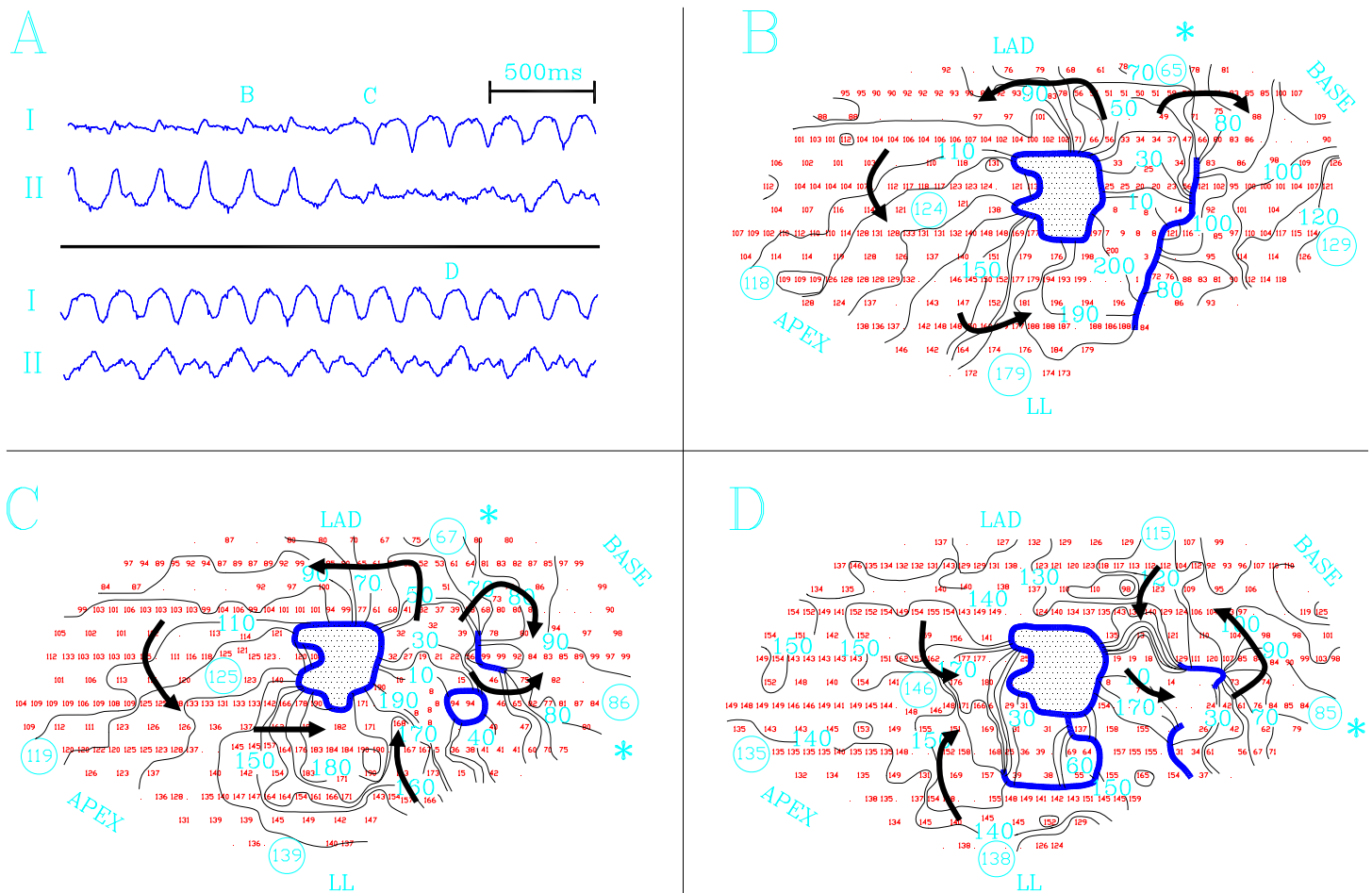


Abbildung 13:

Aktivierungskarten vor (B), während (C) und nach (D) allmählichen Veränderungen der Morphologie im EKG, wie das Oberflächenelektrokardiogramm der Ableitung I und II in Tafel A der Abbildung zeigt werden dargestellt.

In dieser Episode der Tachykardie kam eine deutlicher gekennzeichnete Veränderung des Reentry - Kreises vor, als es in Abbildung 11 dargestellt wurde. Die Aktivierungskarten („Maps“) mit den Kennzeichnungen B, C und D entsprechen den Zyklen, die mit B, C und D im EKG in Abbildung 13; A markiert sind. Die Aktivierungskarte in Abbildung 13; B zeigt einen einzelnen Reentry - Kreis vor der Veränderung des QRS - Komplexes, mit einer Aktivierung in Richtung gegen den Uhrzeigersinn (schwarze Pfeile) um eine nicht erregte Region, in welcher der Infarkt ganz durch das Herzmuskelgewebe bis zur epikardialen Oberfläche gekommen ist, und somit keine überlebenden Zellen in der epikardialen

Grenzzone mehr vorhanden sind (gepunktetes Areal, zentral) (200 ms Zykluslänge). Die Erregungsaktivierung bewegt sich um die funktionalen Blocklinien im Uhrzeigersinn, wobei die rechts verlaufende kreisende Erregung keinen vollständigen Reentry - Kreis durchläuft, da diese Erregungswelle mit einer anderen kollidiert, welche von der LL Begrenzung kommt. Die Elektrode am LAD - Rand (umkreiste 65) wird kurz vor Beginn des QRS - Komplexes aktiviert (Abbildung 14, linke Tafel) und ist daher die vorbestimmte Austrittsstrecke (markiert durch einen Stern). Die anderen Begrenzungen werden nach Beginn des QRS- Komplexes aktiviert (Abbildung 14, linke Tafel).

Abbildung 14:

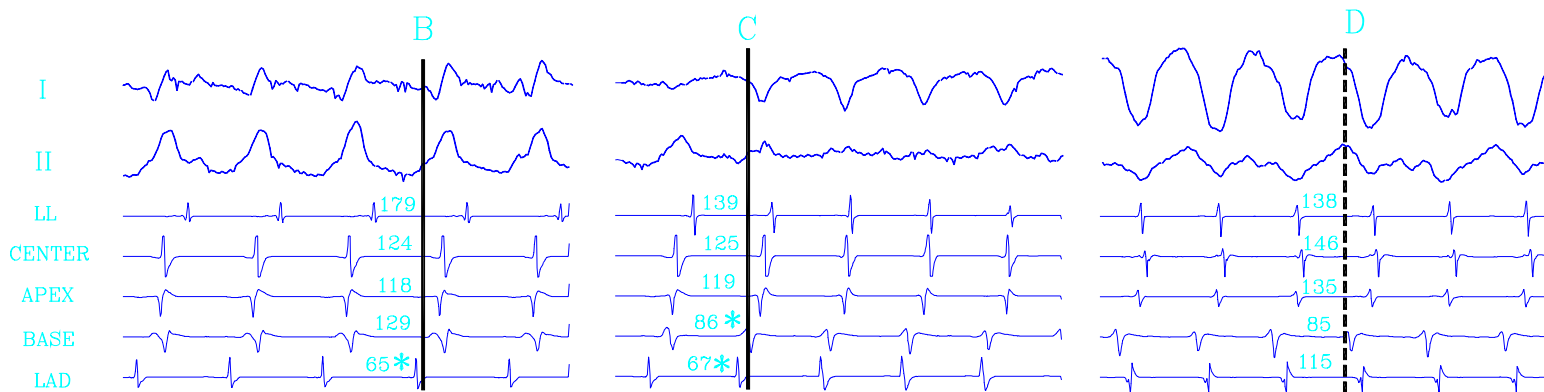


Abbildung 14:

EKG - Aufzeichnungen der eingekreisten Elektroden aus Abbildung 13, zusammen mit den Ableitungen I und II des Oberflächen-EKG. Die Zahlen oberhalb jeder Elektrodenspur stehen für die Aktivationszeiten der jeweiligen Elektroden, entsprechend der Aktivierungskarte von Abbildung 13.

In Abbildung 13; C ist das Aktivierungsmuster im Reentry - Kreis, der um eine elektrisch unerregte (stille) Region verläuft während der anfänglichen Veränderung des QRS - Komplexes im wesentlichen unverändert. Jedoch verschwindet hier nun ein großes Segment der unteren Linie des funktionellen Blocks, was in einer früheren Aktivierung der untere Begrenzung der epikardialen Grenzzone resultiert (nach 86 ms, Tafel C, verglichen mit 129

ms in Tafel B). Die Aktivierungszeit an dem LAD - Rand ist im wesentlichen unverändert (65 ms verglichen mit 67 ms). Hier werden jetzt beide, sowohl der LAD und der untere Rand kurz vor Beginn des QRS - Komplexes aktiviert (Abbildung 14, mittlere Tafel) und es zeigt sich entweder eine breitere oder eine zweite Austrittsstrecke. Die Aktivierungskarte in Abbildung 13, Tafel D wurde nachdem die Veränderungen der QRS - Morphologie komplett abgelaufen waren erstellt. Der Reentry - Kreis hat sich verlagert. Aktiviert wird nun um die Überreste der rechten funktionalen Blocklinie in Richtung gegen den Uhrzeigersinn (Pfeile). Ein Teil des ursprünglichen Reentry - Kreises wird nach wie vor verwandt.

3.3 Verlangsamung der Weiterleitung führt zur Änderung der Austrittsstrecke

Eine Veränderung der Austrittsstrecke und eine damit verbundene Änderung der QRS - Morphologie wurde durch eine Ausweitung der funktionalen Blocklinie verursacht, verbunden mit einer Verlangsamung der Weiterleitung in Teilen des Reentry - Kreises in 3 Tachykardien. Abbildung 15 zeigt Aktivierungskarten von einer der Tachykardien (EKG in Abbildung 9; B).

Die Aktivierungskarte vor der Änderung der QRS - Morphologie in Abbildung 15; A zeigt zwei horizontale, funktionale Blocklinien, um welche jeweils die aktivierende Erregungswelle herumläuft. Der Reentry - Kreis ist vollständig nach 250 ms durchlaufen, welches der Zykluslänge der Tachykardie entspricht. Ausgesuchte epikardiale Elektrogramme an den Rändern des Elektroden -Sets und in der Mitte sind eingekreist. Die Aufnahmen dieser Elektroden werden in Abbildung 15; C zusammen mit dem EKG gezeigt.

Das Elektrogramm an der LAD - Begrenzung wird kurz vor dem Beginn des QRS - Komplexes aktiviert (markiert durch die vertikale Linie A) und ist daher die vorgesehene Austrittsstrecke. (man beachte, dass die Elektrode an der LAD/APEX - Begrenzung erst nach dem Beginn des QRS aktiviert wird). Die Phase der Aktivierung nach Änderung des QRS - Komplexes wird in Abbildung 15; B gezeigt.

Die funktionale Blocklinie in der Nähe der LAD - Begrenzung ist verlängert worden. Die Veränderung verzögert die Ankunft der kreisenden Erregungswelle, die sich um das linke Ende der oberen Blocklinie in der Nähe der LAD - Begrenzung dreht (148 ms verglichen mit 117 ms vor der Veränderung). Der LAD - Rand wird jetzt fast gleichzeitig mit der LAD/APEX - Begrenzung aktiviert (Abbildung 15; C, Sternmarkierung). Daher hat die Reentry - Kreis Erregungswelle zwei Austrittspunkte, eine an der LAD, und eine weitere an der LAD/APEX - Begrenzung (gekennzeichnet durch einen weiteren Stern).

Abbildung 15; A-C:

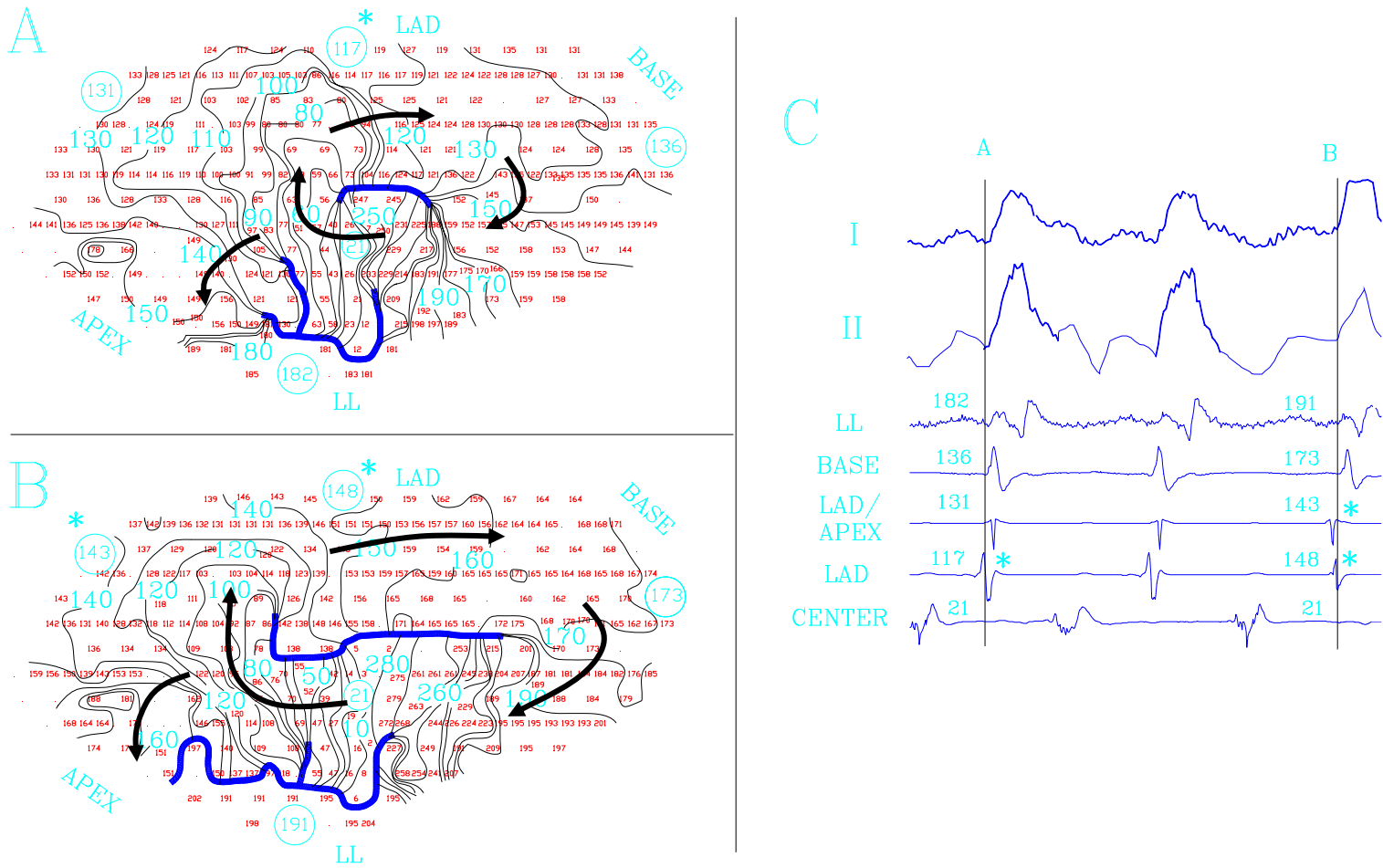


Abbildung 15; A-C:

Aktivierungskarten vor (A) und nach (B) abrupten Veränderungen in der QRS – Morphologie. Tafel C zeigt EKG Aufzeichnungen der eingekreisten Elektroden auf den Aktivierungskarten zusammen mit den Ableitungen I und II des Oberflächenelektrokardiogramms.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Das Hundeinfarktmodell

Zur Erforschung der elektrophysiologischen Mechanismen ventrikulärer Tachykardien wird häufig das Hundeinfarktmodell verwendet (57). Durch permanente Okklusion des Ramus interventricularis anterior des Hundeherzens nach dem Abgang des ersten Septalastes, wird ein Anteroseptalinfarkt variabler Ausdehnung erzeugt.

Epikardial überleben weniger als 100 Zellschichten das Infarktereignis; sie bilden die epikardiale Grenzzone, welche eine fast zweidimensionale Struktur besitzt, da eine Aktivierung von unten durch die Infarktnekrose verhindert wird. Die epikardiale Grenzzone im Hundeinfarktmodell ist wegen ihrer Lokalisation gut zugänglich und eignet sich so für hochauflösende Mapping-Untersuchungen durch Platzierung epikardialer Elektroden.

Zusätzlich findet man im Hundeinfarktmodell relativ große räumliche Verhältnisse vor. In der Postinfarktphase treten in diesem Modell in etwa der Hälfte der Fälle ventrikuläre Arrhythmien spontan auf oder sind elektrisch induzierbar (24, 30, 35, 47, 57, 75, 105, 112). Das Infarktmodell beim Hund eignet sich deshalb, um die Mechanismen von ventrikulären Tachykardien, deren Auslösung und Veränderungen zu studieren.

Die epikardialen Grenzzone im Hundeinfarktmodell kann das Substrat für epikardiale Erregungskreise und somit für Reentry-Tachykardien bilden. Die Arbeitsgruppe von El-Sherif (30) konnte 1981 erstmals mit einer begrenzten Anzahl von epikardialen Elektroden Erregungskreise in der epikardialen Grenzzone nachweisen. Dies wurde zu einem späteren Zeitpunkt durch andere Untersuchungsgruppen bestätigt. (24, 35, 44, 75, 112).

Es existieren Hinweise, dass zumindest einige Infarkte beim Menschen eine ähnliche Anatomie und elektrophysiologische Eigenschaften wie das Hundeinfarktmodell besitzen (73).

4.1.2 Das Mappingsystem

Die Bedeutung der epikardialen Grenzzone als Ausgangspunkt von ventrikulären Tachykardien im chronischen Hundefarktmodell wurde von El-Sherif 1977 vermutet (32). Er und im folgenden verschiedene andere Untersucher verwendeten eine "Composite Elektrode", um kontinuierliche elektrische Aktivität über der Infarktregion zu registrieren (34, 44, 92). Es wurde postuliert, dass diese kontinuierliche elektrische Aktivität, die das Intervall zwischen zwei hintereinander folgenden Tachykardiezyklen überbrückt, durch Reentry-Kreise im Bereich des Epikards verursacht sei. Wit konnte aber aufzeigen, dass kontinuierliche elektrische Aktivität auch durch langsame, epikardiale Erregungsausbreitung bedingt sein kann (112). Legt man die Kriterien von Mines (78) zugrunde, müßte zum Nachweis von Reentry als Mechanismus von ventrikulären Tachykardien neben einem unidirektionalen Block auch der Reentry-Kreis dargestellt werden. Beides ist durch eine "Composite-Elektrode" nicht möglich so dass diese Methode heute nicht mehr verwendet wird.

Die Arbeitsgruppe von Wit (112) entwickelte 1982 ein hochauflösendes, auch dieser Studie zugrunde liegendes Mappingsystem mit 192 simultan registrierenden, bipolaren Elektrodenpaaren. Durch die hohe räumliche Auflösung ist es möglich, Reentry-Kreise im Bereich des Epikards genau zu analysieren. Durch die simultane Registrierung ist die Analyse der Reentry-Kreise von Zyklus zu Zyklus möglich. Dadurch können die Initiierung, Veränderungen des Erregungsablaufs und die Termination von Reentry-Kreisen studiert werden. Mittels dieser Technik war es möglich, Reentry in der epikardialen Grenzzone als Ursache ventrikulärer Tachykardien nachzuweisen (21, 27, 32, 43, 72, 102).

Neuere Methoden wie z.B. das „non contact mapping“ wurden durch Peters, Schilling und andere Arbeitsgruppen in Studien in den neunziger Jahren verwendet (86, 93, 94). Hier konnten durch das Einbringen eines Katheters mit einem „non-contact multielectrode array (MEA)“ von 3360 Punkten simultan die elektrische Aktivität registriert und ebenfalls hohe Auflösungen erzielt werden. Die Aktivierungen konnten als räumliche Aktivationskarten dargestellt werden und somit war es möglich, komplette Reentry-Kreise zu analysieren (99, 100). Durch Identifikation und Ablation von kritischen Stellen des Reentry-Kreises, zum Beispiel dem Bereich des Isthmus bei Vorhofflattern oder dem „slow pathway“ bei ventrikulärer Tachykardie konnten in diesen Studien Arrhythmien beendet werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Anhaltende ventrikuläre Tachykardien können durch programmierte Stimulation am Hundeherzinfarktmodell in der subakuten Phase induziert werden (24, 32, 112). Diese Tachykardien haben elektrokardiographische Ähnlichkeiten zu den Tachykardien, die bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkt vorkommen (54, 58, 65). Die Bedeutung dieses Tiermodells liegt darin, dass vollständige Reentry - Kreise sehr detailliert in der epikardialen Grenzzone „gemappt“ werden können. Die Methode führte zu zahlreichen neuen Erkenntnissen über ventrikuläre Tachykardien wie auch dem Mechanismus der Initiierung durch programmierte Stimulierung (13), dem Mechanismus für „entrainment“ (105), dem Mechanismus für „resetting“, sowie der Termination durch Stimulierung (84).

In dieser Studie benutzten wir detailliertes „mapping“, um den Mechanismus zu bestimmen, der QRS – Morphologieänderungen hervorruft, wie in einigen Tachykardien der Untersuchung beobachtet werden konnte und welche in klinischen Tachykardien beschrieben worden sind (65, 70).

Den Veränderungen der QRS - Morphologie während einer ventrikulären Tachykardie können mehrere Mechanismen zugrunde liegen: (1.) der Reentry - Kreis verlagert sich möglicherweise an eine andere Stelle der Ventrikel während der Tachykardie und verursacht so eine Veränderung des Aktivierungsmusters, (2.) es treten Veränderungen in der Austrittsstrecke („Exit Point“) des kreisenden Impulses eines stationären Reentry - Kreises auf und verändern das Muster der ventrikulären Aktivierung und der QRS – Morphologie, oder: (3.) die beiden zuvor genannten Mechanismen treten gleichzeitig auf.

In der Serie der Tachykardien, die wir untersuchten, wurde überwiegend der zweite Mechanismus beobachtet. Es kam hierbei abrupt, aber auch allmählich über eine gewisse Zyklusanzahl zu Veränderungen der Austrittsstrecke. Bei sich allmählich verändernder Austrittsstrecke zeigte das EKG Ähnlichkeiten mit Torsade-de-Pointes (33, 61, 95).

Die elektrophysiologischen Eigenschaften der epikardialen Grenzzone werden in der Mikroanatomie durch einen Myokardinfarkt im Hundherzinfarktmodell beeinflusst. Eine ventrikuläre Tachykardie wird durch anisotrope kreisende Erregung um funktionale Blocklinien verursacht (24, 112). Die funktionalen Reentry - Kreise sind in der dünnsten Schicht von überlebenden Myokardzellen lokalisiert, welche die entsprechenden anisotropen Weiterleitungseigenschaften aufweist (10, 24). Die Blocklinien bilden sich in den Gegenden zwischen mit Myokard mit normaler gap-junctions - Verteilung und einer Region mit

ungeordneter Verteilung der gap-junctions (86). Daher beruhen Tachykardien, die mehrere Male im gleichen Herzen induziert wurden für gewöhnlich auf Reentry - Kreisen in der selben Region der Grenzzone, egal ob die QRS - Morphologie durchgängig dieselbe ist oder für die jeweilige Tachykardie variiert (19). Nur selten wurden völlig andere Regionen gefunden, die Reentry - Kreise unterhielten, und einmal eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie in einem einzigen Herzen in diesem experimentellen Modell verursachte (19, 105). Detaillierte anatomische Studien haben auch gezeigt, dass die Grenzzone für gewöhnlich mit dem Rest der Ventrikel einzig an den Rändern verbunden ist, da hier nekrotisches Myokard überdeckt wird (24, 47, 75, 112). Diese Anatomie bestimmt die Aktivierung der Ventrikel durch den Reentry-Kreis: die Erregungswelle kann die epikardiale Grenzzone nur über deren Ränder verlassen, da das tiefer gelegene Myokard in der Regel nekrotisch ist. Wir haben den Einfluß der Anatomie durch Verbreiterung der Impulse ausgehend von der Grenzzone sowie durch Stimulierung von verschiedenen Stellen in der Grenzzone verifiziert und beobachteten, dass der Beginn des QRS – Komplexes nur vorkommt, wenn die stimulierte Erregungswelle die Ränder nichtinfarzierten Ventrikelgewebes erreicht (19, 25). Zudem konnte die QRS - Morphologie der Tachykardie reproduziert werden durch Stimulierung von den Grenzzenenrändern, welche kurz vor Beginn des QRS während der Tachykardie aktiviert werden (Abbildung 10) (19, 25). Den Veränderungen in der QRS-Morphologie ging ein verändertes Leitungsverhalten innerhalb der epikardialen Grenzzone voraus, was zu einer Verlagerung des Austrittspunktes führte. Dieses impliziert die Fusion der Erregungswellen, die verschiedene Regionen des Reentry - Kreises verlassen und die QRS - Morphologie bestimmen. Eine Verkürzung in der QRS - Dauer kommt dann vor, wenn dieses beobachtet wurde. Somit konnte unsere Interpretation bestätigt werden.

In nahezu allen mit Ausnahme von einem Experiment (siehe Abbildung 13) blieb der Reentry - Kreis an der gleichen Stelle während der QRS - Morphologieveränderungen, und sowohl Größe und Form des Kreises blieben unverändert. Geringe Modifizierungen an den funktionalen Blocklinien kamen vor, welche die kreisende Erregungswelle im Erreichen der Ränder der Grenzzone und somit den Übertritt auf den Ventrikel beeinflusste. Beides, die Verlangsamung der Weiterleitung (Abbildung15) und auch die Beschleunigung (Abbildung 12) sind verbunden mit Veränderungen der funktionalen Blocklinien. Solche Änderungen sind üblich im diesem Hundeinfarktmodell, aber für gewöhnlich verändern sie nicht den QRS – Komplex, weil die Austrittsstrecke in der Regel nicht davon betroffen wird (95, 96). Sie sind oftmals verbunden mit einer allmählichen Verlängerung des Tachykardiezyklus die über

einen Zeitraum von hundert Zyklen auftritt (15). Die Mechanismen für diese Veränderungen sind unbekannt und wahrscheinlich abhängig von den Mechanismen des funktionalen Blocks. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden Gray et al. Nichtanhaltende, strudelförmige kreisende Erregung in normalen Kaninchenventrikeln, die für QRS - Veränderungen verantwortlich sind, während der Tachykardie, eingeschlossen Tachykardien die Ähnlichkeiten mit Torsade-de-Pointes zeigten (48). Veränderte Lokalisationen der Reentry - Kreise wurden ebenfalls in Verbindung gebracht mit Torsade-de-Pointes - ähnlichen EKGs in anderen experimentellen Modellen (4, 33). Die Lokalisation der Reentry - Kreise wurde nicht durch ein besonderes anatomisches Substrat bestimmt, im Gegensatz zu dem Hundeminfarktmodell. Spontane Änderungen in der QRS -Morphologie (65) oder Änderungen induziert durch „overdrive pacing“ können während Episoden der ventrikulären Tachykardie vorkommen (59). Die Identifizierung der Mechanismen für diese Veränderungen ist wichtig, wenn man die Durchführbarkeit der Ablation als Therapie betrachtet, da die Ablation von Tachykardien mit multiplen Morphologien schwieriger sein dürfte, da eine größere Zahl von Reentry - Kreisen zu lokalisieren wäre.

Klinische Aktivierungskartenstudien haben unterschiedliche QRS - Morphologien gezeigt im Zusammenhang mit Reentry - Kreisen, die sowohl in der gleichen Region gelegen waren (77) und aber auch in weit auseinander liegenden Regionen anzutreffen gewesen sind (110). Diese beiden Manifestationsformen könnten durch die komplexere Anatomie des klinischen Herzinfarktes zu erklären sein, bei dem Reentry - Kreise sowohl funktional oder anatomisch sein können und auch eine komplexe intramurale Wegstrecke aus überlebenden Myokard vorhanden ist (20, 26, 27, 87). In der epikardialen Grenzzone besitzen nur bestimmte Regionen die elektrophysiologischen Eigenschaften für die Etablierung von Reentry-Kreisen. Mehrere Austrittspunkte dieser kreisenden Erregungen würden einhergehen mit veränderten QRS - Morphologien. In diesem Fall können Tachykardien mit multiplen Morphologien mit der Ablation von nur einem Reentry-Kreis erfolgreich abladiert werden.

4.3 Schlussfolgerung

In dieser Studie haben wir die Mechanismen untersucht, die zu Veränderungen der QRS - Komplex - Morphologie während anhaltender Tachykardien führen. Verursacht durch Reentry - Kreis - Erregungen haben die Tachykardien im Hundeherzmodell in der subakuten Infarktphase ähnlichen Eigenschaften mit den Eigenschaften beim Myokardinfarkt des Menschen (24, 30, 112).

Schon geringgradige Veränderungen in der Weiterleitung der Erregung im Reentry-Kreis können die Morphologie des QRS-Komplexes verändern.

Veränderungen in dem Austrittspunkt („Exit Point“) des kreisenden Impulses bei einem stabilen, stationären Reentry – Kreis bewirken ein verändertes Muster der ventrikulären Aktivierung und der QRS – Morphologie.

Änderungen der funktionellen Blockierungslinien zeigten in den Aktivierungskarten („maps“) bei Verbreiterung der Blockierungslinien eine Verlangsamung der elektrischen Impulswelle.

Bei Abwandlung der Blockierung im Sinne einer Verkürzung der Blockierungslinien kam es zur Beschleunigung der Erregungsausbreitung.

In der Serie der Tachykardien, die wir untersuchten, konnten die genannten Mechanismen beobachtet werden. Es kam hierbei abrupt, aber auch allmählich über eine gewisse Zyklusanzahl sich entwickelnd zu Veränderungen der Austrittsstrecke. Wenn letztgenanntes eintrat, nämlich eine sich nach mehreren Zyklen nach und nach verändernde Austrittsstrecke zeigte das EKG Ähnlichkeiten mit Torsade-de-Pointes (33, 64, 95, 96).

5. Zusammenfassung

In vielen klinischen Fallberichten und Studien wurden plötzlich eintretende Veränderungen in der Morphologie des QRS – Komplexes während anhaltender ventrikulärer Tachykardie, die entweder allmählich oder abrupt vorkommen, beschrieben.

Mit dieser Studie am Hundeherzmodell versuchten wir die Mechanismen, die zur Morphologieänderung führen zu bestimmen.

Wir zeichneten kreisende Erregungen („reentry“) anhand von Aktivierungskarten („maps“) in der epikardialen Grenzzone in der subakuten Herzinfarktphase während anhaltender ventrikulärer Tachykardie auf, nachdem 4 Tage zuvor der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (LAD) ligiert worden war. Die ventrikulären Tachykardien zeigten veränderte QRS – Komplex – Morphologien, die sich entweder abrupt oder allmählich entwickelten. Die eher nach und nach entstehenden Veränderungen zeigten Ähnlichkeiten mit Torsade- de-Pointes - Tachykardien.

Mit den Aktivierungskarten zeigten wir, dass ein Mechanismus vornehmlich für die QRS – Morphologieveränderungen verantwortlich war, nämlich die Verlagerung der Austrittspunktes des elektrischen Impulses im Reentry-Kreis, durch den die Ventrikel aktiviert wurden. Solche Verlagerungen resultierten aufgrund geringer Veränderungen im Sinne von Beschleunigungen oder Verlangsamungen der Erregungsleitungsgeschwindigkeit („conduction velocity“) in den verschiedenen Abschnitten des Reentry – Kreises, und so die Länge der funktionellen Blocklinien variierte.

Eine Neulokalisation des Reentry – Kreises in eine völlig andere Region des Infarktareals war – bis auf einen Fall - nicht als Grund für Veränderungen der QRS – Morphologie in unseren Experimenten anzusehen.

Zusammenfassend scheinen schon geringe Veränderungen in der Erregungsweiterleitung im Reentry - Kreis die QRS - Komplex – Morphologie zu verändern. Verlagerungen des Austrittspunktes des elektrischen Impulses bei stabilen Reentry – Kreisen können im EKG Veränderungen hervorrufen, die einer Torsade-de-Pointes – Tachykardie ähneln.

Das Wissen um die Mechanismen für die Veränderungen der QRS – Morphologie im Oberflächenelektrokardiogramm ist insofern von Bedeutung, da die Ablation eine wesentliche Therapieoption darstellt. Die Polymorphie der EKG Veränderungen spricht dabei für die Polytopie der kreisenden Erregung, so dass die Ablation von Tachykardien mit multiplen

Morphologien dürfte schwieriger sein, da eine größere Zahl von Reentry - Kreisen zu lokalisieren und jeweils zu abladien wäre.

Es konnte gezeigt werden, dass mehrere unterschiedliche Austrittsstellen einer kreisenden Erregungen einhergehen mit jeweils veränderten QRS - Morphologien. In einem solchen Fall könnten Tachykardien mit multiplen Morphologien erfolgreich beseitigt werden, in dem man einen einzigen Reentry - Kreis abladierte.

Weitere Studien werden zeigen müssen, ob die dargestellten Ergebnisse im klinischen Alltag von Nutzen sein könnten.

6. Abstract

QRS morphology underlies spontaneous changes during sustained reentrant ventricular tachycardia. The changes occur gradually or abruptly and have been described in clinical cases, causing the tachycardia to be polymorphic.

The study purpose was to determine the mechanism for such changes in a canine infarct model.

Reentrant circuits were mapped in the epicardial border zone during sustained ventricular tachycardia in the canine heart, four days after left anterior descending coronary occlusion. Tachycardias either showed an abrupt change in QRS morphology or a gradual change that took up to 25 cycles. When later occurred, the ECG resembled torsade des pointes. Maps showed that the predominant mechanism for the change in the QRS was a shift in the exit route by which the impulse left the reentrant circuit to activate the ventricles. Such shifts resulted from small changes in conduction velocity in the segments of the circuit, either speeding or slowing, which modified the length of the functional lines of block. A relocation of the circuit to an entirely different region was not a cause of the change in QRS in these experiments.

Therefore subtle changes in conduction in reentrant circuits can alter the QRS morphology. Changes in the exit route from a stable reentrant circuit can cause the ECG characteristics to resemble torsade des pointes.

7. Abbildungsvzeichnis

Abbildung 1: (A) normaler Erregungsablauf im Myokard; (B) Reentry. Die Pfeile zeigen die Ausbreitungsrichtung an. Grau ist die Region des unidirektionalen Blocks markiert.

Abbildung 2: Modifizierte Darstellung nach Spach und Schmitt. Erregungsausbreitung in anisotropem Gewebe. „P“ zeigt einen elektrischen Impuls an, „V“ die Leitungsgeschwindigkeit. Rechts sind die Aktionspotentiale bei unterschiedlicher Ausbreitungsrichtung dargestellt (longitudinal = rot; transversal = grün), sowie die Symbole für die parallel angeordneten Muskelfasern und Impulswellenisochrone.

Abbildung 3; A-D: Anisotropes Reentry in der epikardialen Grenzzone. Der Stern markiert den vorzeitig einfallenden Impuls, die Pfeile zeigen die Erregungsausbreitungsrichtung an. Blockierungen sind durch dicke Linien gekennzeichnet.

Abbildung 4: Torsade-de-Pointes – Morphologie im Oberflächenelektrokardiogramm, Dessertenne 1966: „La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables“

Abbildung 5; A-B: 5; A: Anatomische Skizze des Herzens mit dem Ramus interventricularis anterior (LAD) und der Ligatur (Pfeil) distal des ersten Septalastes. Das Infarktareal (schraffierte Fläche) liegt im linken Ventrikel (LV).

Vergrößerte Darstellung der epikardialen Grenzzone im Bereich des Infarktes.

5; B: Elektrodenanordnung auf dem Epikard des Herzmuskels. (Begrenzungen des Elektroden-Sets sind der ligierte Ramus interventricularis anterior (LAD), die Herzbasis (BASE), die Herzspitze (APEX) und der laterale Rand des linken Ventrikels (LL).

Abbildung 6: Elektrodenanordnung zur Registrierung der epikardialen Erregungsausbreitung. Die Lokalisation der einzelnen Elektroden ergibt sich aus der Numerierung. Die Stimulationselektroden sind kreisförmig eingezeichnet.

Abbildung 7: EKG-Ableitungen der Elektroden 1-6. Die Elektrodennummer ist am Anfang der einzelnen Elektrokardiogramme in Klammern angegeben. Die Aktivationszeiten sind durch senkrechte Linien markiert.

Abbildung 8: „Mapping“ der epikardialen Grenzzone. Die kleinen Zahlen geben die Aktivationszeiten der Elektroden an der entsprechenden Position an. Die dünnen schwarzen Linien sind Isochrone mit der entsprechenden Zeitmarkierung durch große Ziffern. Blockierungen sind durch dickem, schwarze Linien markiert. Die Darstellung der Erregungsausbreitung erfolgt durch schwarze Pfeile.

Abbildung 9; A-D: Oberflächenelektrokardiogramm (EKG's) der Ableitung II, aus vier verschiedenen Episoden anhaltender ventrikulärer Tachykardien. Alle vier EKG's zeigen Veränderungen in der QRS – Morphologie, die sich entweder abrupt (A und B), oder nur allmählich (C und D) entwickeln.

Abbildung 10; A-D: Aktivierungskarten vor (A) und nach (B) abrupt vorkommenden Veränderungen in der QRS – Morphologie in Tachykardien, welche in Abbildung 9; A als Oberflächenelektrokardiogramm dargestellt wurde.

Die Aktivationszeiten sind an der jeweiligen Elektrode angegeben (kleine Zahlen) und graphisch, entsprechend der Anordnung der bipolaren Elektroden auf dem Elektroden – Set dargestellt, welches im anterolateralen Abschnitts des linken Ventrikels im Bereich der epikardialen Grenzzone befestigt ist.

Als Grenzzonen liegen somit an den Rändern des Elektroden – Sets oben der Bereich des Ramus interventricularis anterior der linken Herzkranzarterie (LAD, „left anterior descending coronary artery“), unten der laterale Anteil des linken Ventrikels (LL), links die Herzspitze (APEX) und rechts die Herzbasis (BASE). Im 10 msec. Intervall werden Regionen gleichen Erregungszeitpunktes miteinander verbunden. Diese Isochrone werden als dünne schwarze Linien eingezeichnet und mit der entsprechenden Zeit markiert (große hellblaue Zahlen). Die schwarzen Pfeile geben die Richtung der Erregungsausbreitung an. Aufzeichnungen einzelner, eingekreister Elektroden werden in Tafel C mit dem EKG dargestellt. Sternmarkierungen geben die vermutete Austrittsstrecke der Erregungswelle an. Die Längsachse der Muskelfasern ist durch einen Doppelpfeil in der linken unteren Ecke in Tafel A dargestellt. Tafel D zeigt die Ableitungen I und II des EKG's während der Tachykardie, und während Stimulation von den verschiedenen Rändern des Elektroden – Sets.

Abbildung 11; A-C: Aktivierungskarten vor (A), während (B) und nach (C) allmählichen QRS – Morphologie Veränderungen. Das Format der Aktivierungskarten entspricht dem der

Abbildung 10. Unter den Aktivierungskarten finden sich Elektrokardiogramme, die denen der eingekreisten Elektroden des Elektroden – Sets entsprechen.

Abbildung 12: Links oben findet sich eine graphische Darstellung des Elektroden – Sets, in dem die Elektroden in ihrer Anordnung durchnummeriert sind. Die eingekreisten Elektroden sind Punkte von denen aus der Ventrikel mit einer Zykluslänge von 280 ms stimuliert wird. Unterhalb und rechts der Darstellung des Elektroden – Sets sind die EKG`s der Ableitung II der eingekreisten Elektroden während Stimulation von links nach rechts dargestellt.

Abbildung 13; A-D: Aktivierungskarten vor (B), während (C) und nach (D) allmählichen Veränderungen im EKG, wie das Oberflächenelektrokardiogramm der Ableitung I und II in Tafel A der Abbildung zeigt dargestellt.

Abbildung 14: EKG Aufzeichnungen der eingekreisten Elektroden aus Abbildung 13, zusammen mit den Ableitungen I und II des Oberflächenelektrokardiogramms. Die Zahlen oberhalb jeder Elektrodenspur stehen für die Aktivationszeiten der jeweiligen Elektroden, entsprechend der Aktivierungskarte von Abbildung13.

Abbildung 15; A-C: Aktivierungskarten vor (A) und nach (B) abrupten Veränderungen in der QRS – Morphologie. Tafel C zeigt EKG Aufzeichnungen der eingekreisten Elektroden auf den Aktivierungskarten zusammen mit den Ableitungen I und II des Oberflächenelektrokardiogramms.

8. Verzeichnis über Abkürzungen und englische Fachtermini

8.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

EKG	- Elektrokardiogramm
LAD	- „left coronary descending artery“; die linke vordere absteigende Arterie
LL	- „lateral left ventricle“; laterale Seite des linken Ventrikels
s	- Sekunde
ms	- Millisekunde
NSVT	- „non sustained ventricular tachycardia“; nicht anhaltende VT
VT	- „ventricular tachycardia“; ventrikuläre Tachykardie

8.2 Verzeichnis der verwendeten englischen Fachtermini

dog infarct	- Hundeherzinfarkt
entrainment	- Kopplung
exit point	- Austrittsstelle, Austrittspunkt, Austrittsstrecke
figure – of – eight pattern	- Muster der Zahl acht (8), Doppelkreisconfiguration
gap – junctions	- Tunnelproteine, Nexus
gaps	- Lücken
long short cycle sequence	- Reihenfolge einer Zyklussequenz: langer, kurzer Zyklus
long QT syndrome	- Syndrom der verlängerten QT-Zeit
map	- Aktivationskarte zur Darstellung der elektrischen Erregung
overdrive	- Überstimulation
resetting	- Wiederherstellen des vorherigen Rhythmus
slow pathway	- Wegstrecke der langsamen Erregungsweiterleitung
spontaneous	- spontan
sustained vt	- anhaltende ventrikuläre Tachykardie
reentry	- kreisende Erregung; Wiedereintritt einer Erregungswelle in ein bereits zuvor erregtes Gewebe, welches nun aufgrund langsamer Erregungsleitung erneut erregbar ist

9. Literaturverzeichnis

- 1) **Allessie, M. A.**, Bonke, F. I. M., Schopman, F. J.: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circulation Research* 1977; 41: 9-18.
- 2) **Allessie, M. A.**, Bonke, F. I. M., Kirchhof, C. J. H. J.: 5.2 Atrial reentry. In: *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc. 1990; S. 555-571.
- 3) **Allessie, M. A.**, Schalij, M. J., Huybers, M. S. P., Boersma, L. V. A.: Ventricular anisotropy causes an exitable gap in reentry without an anatomic obstacle. *Circulation* 1988; 78: II-612 (abstract).
- 4) **Antzelevitch, C.** et al: Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the Long-QT Syndrome: effects of β -adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de points. *Circulation* 1998; 98: 2314-2322.
- 5) **Berger, M. D.**, Waxman, H. L., Buxton, A. E., Marchlinski, F., Josephson, M. E.: Spontaneous compared with induced onset of sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1988; 78: 885-892.
- 6) **Brugada, J.**, Boersma, L., Kirchhof, C. J. H., Heynen, V. V. Th., Allessie, M. A.: Reentrant excitation around a fixed obstacle in uniform anisotropic ventricular myocardium. *Circulation* 1991; 84: 1296-1306.
- 7) **Brugada, P.**, Wellens, H. J. J.: Programmed electrical stimulation of the human heart. General principles. In: *Tachycardias, Mechanisms, Diagnosis, Treatment*. Edited by M. E. Josephson, H. J. J. Wellens. Philadelphia, Lea and Febiger, 1984; S. 61-90.
- 8) **Brugada, P.**, Wellens, H. J. J.: The role of triggered activity in clinical ventricular arrhythmias. *Pace* 1984; 7: 260-271.

- 9) **Buxton, A. E.**, Josephson, M.E., Marchlinski, F. E., Miller, J. M.: Polymorphic ventricular tachycardia induced by programmed stimulation: Response to procainamide. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 21: 90-98.
- 10) **Cabo, C.**, Deruyter, B., Coromilas, J., Wit, A. L.: Mechanisms for absence of inverse relationship between coupling intervals of premature impulses initiating reentrant ventricular tachycardia and intervals between premature and first tachycardia impulses. *Circulation* 1997; 96: 3136-3147.
- 11) **Cabo, C.**, Pertsov, A. M., Baxter, W. T., Davidenko, J. M., Gray, R. A., Jalife, J.: Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circulation Research* 1994; 75: 1014-1028.
- 12) **Caceres, J.**, Jazayeri, M., McKinnie, J. et al.: Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989; 79: 256-270.
- 13) **Cardinal, R.**, Savard, P., Carson, D. L., Perry, J. B., Page, P.: Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation* 1984; 70: 136-148.
- 14) **Cardinal, R.**, Vermeulen, M., Shenasa, M., Roberge, F., Page, P., Helie, F., Savard, P.: Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77: 1162-1176.
- 15) **Ciaccio, E. J.**: Dynamical relationship of cycle length to reentrant circuit geometry and to the slow conduction zone during ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 1017-1027.
- 16) **Ciaccio, E. J.**, Scheinman, M. M., Fridman, V., Schmitt, H., Coromilas, J., Wit, A. L.: Dynamic changes in electrogram morphology at functional lines of block in reentrant circuits during ventricular tachycardia in the infarcted canine heart: a new method to localize reentrant circuits from electrogram features using adaptive template matching. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999; 10: 194-213.
- 17) **Cohen, C. J.**, Fozzard, H. A., Sheu, S. S.: Increase in intracellular sodium ion activity during stimulation in mammalian cardiac muscle. *Circulation Research* 1982; 50: 651-662.

- 18) **Coromilas, J.**, Saltman, A. E., Waldecker, D., Dillon, S. M., Wit, A. L.:
Electrophysiological effects of Flecanide on anisotropic conduction and reentry in infarcted canine hearts. *Circulation* 1995; 91: 2245-2263.
- 19) **Costeas, C.**, Peters, N. S., Waldecker, B., Ciaccio, E. J. , Wit, A. L., Coromilas, J.:
Mechanisms causing sustained ventricular tachycardia with multiple QRS morphologies: results of mapping studies in the infarcted canine heart. *Circulation* 1997; 96: 3721-3731.
- 20) **de Bakker, J. M.**, van Capelle, F. J., Janse, M. J., Wilde, A. A., Coronel, R., Becker, A. E., van Hemel, N. M., Hauer, R. N.: Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988; 77: 589-606.
- 21) **de Bakker, J. M. T.**, van Capeile, F. J. L., Janse, M. J., Tasseron, S., Vermeulen, J.T., de Jonge, N., Lahpor, J. R.: Slow conduction in the infarcted human heart. „Zigzag" course of activation. *Circulation* 1993; 88: 915-926.
- 22) **Denniss, A. R.**, Richards, D. A., Cody, D. V., Russell, P. A., Young, A. A., Cooper, M. J., Ross, D. L., Uther, J. B.: Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; Vol. 74, No. 4: 731-745.
- 23) **Dessertenne, F.**: La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Archives des maladies du coeur et vaisseaux* 1966; 59: 263.
- 24) **Dillon, S. M.**, Allessie, M. A., Ursell, P. C., Wit, A. L.: Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circulation Research* 1988; 63: 182-206.
- 25) **Dillon, S. M.**, Coromilas, J., Waldecker, B., Wit, A. L.: Effects of overdrive stimulation on functional reentrant circuits causing ventricular tachycardia in the canine heart: mechanisms for resumption or alteration of tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1993; 4: 393-411.
- 26) **Downar, E.**, Kimber, S., Harris, L., Mickleborough, L., Sevaptisidis, E., Masse, S., Chen, T. C., Genga, A.: Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human

- heart. II. Evidence for multiuse reentry in a functional sheet of surviving myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 20: 869-878.
- 27) **Downar, E.**, Saito, J., Doig, J. C., Chen, T. C. Sevapsidis, E., Masse, S., Kimber, S., Mickleborough, L., Harris, L.: Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human ventricle. III. Evidence of multiuse reentry with spontaneous and induced block in portions of reentrant path complex. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 25: 1591-1600.
- 28) **Duerrer, D.**, Schoo, L., Schuilenburg, R. M., Wellens, H. J.: The role of premature beats in the initiation and termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1967; 36: 644-662.
- 29) **Duff, H. J.**, Mitcheil, L. B., Gillis, A. M., Sheldon, R. S., Chudleigh, L., Cassidy, P., Chiamvimonvat, N., Wyse, D. G.: Electrocardiographic correlates of spontaneous termination of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 1054-1062.
- 30) **El-Sherif, N.**, Smith, R. A., Evans, K.: Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circulation Research* 1981; 49: 255-265.
- 31) **El-Sherif, N.**: The figure 8 model of reentrant excitation in the canine postinfarction heart, in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York, Grune & Stratton, 1985: S. 363-378.
- 32) **El-Sherif, N.**, Hope, R. R., Scherlag, B. J., Lazzara, R.: Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 2. Patterns of initiation and termination of re-entry. *Circulation* 1977; 55: 702-719.
- 33) **El-Sherif, N.**, Chinushi, M., Caref, E. B., Restivo, M.: Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis of ventricular tridimensional activation patterns. *Circulation* 1997; 96: 4392-4399.
- 34) **El-Sherif, N.**, Scherlag, B. J., Lazzara, R., Hope, R. R.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 1. Conduction characteristics in the infarction zone. *Circulation* 1977; 55: 686-702.

- 35) **El-Sherif, N.**, Mehra, R., Gough, W. B., Zeiler, R H.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Interruption of reentrant circuits by cryothermal techniques. *Circulation* 1983; 68: 644-656.
- 36) **El-Sherif, N.**, Yin, H., Caref, E. B., Restivo, M.: Electrophysiological Mechanisms of spontaneous termination of sustained monomorphic reentrant ventricular tachycardia in the canine postinfarction heart. *Circulation* 1996; 93: 1567-1578.
- 37) **El-Sherif, N.**: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 6. Effect of the autonomic system. *Circulation* 1978; 58: 103-110.
- 38) **Fenoglio, J. J.**, Pham, T. D., Harken, A. H., Horowitz, L. N., Josephson, M. E., Wit, A.L.: Recurrent sustained ventricular tachycardia and ultrastructure of subendocardial regions in which tachycardia originates. *Circulation* 1983; 68: 518-533.
- 39) **Frame, L. H.**, Bernstein, R. C.: 5.7 Reentry in clinical arrhythmias. In: *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc., S. 645-670, 1990.
- 40) **Gallagher, J. J.**, Gilbert, M., Stevenson, R. H., Sealy, W. C., Kasell, J., Wallace, A. G.: Wolff-Parkinson-White-Syndrom the problem, evaluation and surgical correction. *Circulation* 1975; 51: 767-785.
- 41) **Garan, H.**, Fallon, J. T., Rosenthal, S., Ruskin, J. N.: Endocardial, intramural, and epicardial activation patterns during sustained monomorphic ventricular tachycardia in late canine myocardial infarction. *Circulation Research* 1987; 60: 876-896.
- 42) **Garan, H.**, Ruskin, J. N.: Localized reentry. Mechanism of induced sustained ventricular tachycardia in canine model of recent myocardial infarction. *The American Society for Clinical Investigation* 1984; 74: 377-392.
- 43) **Gardner, P. I.**, Ursell, P. C., Fenoglio, J. J., Wit, A. L.: Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985; 72: 596-611.

- 44) **Gessman, L. J.**, Agarwal, J. B., Endo, T., Helfant, R. H.: Localization and mechanisms of ventricular tachycardia by ice mapping 1 week after the onset of myocardial infarction in dogs. *Circulation* 1983; 68: 657-666.
- 45) **Goldstein, S.**, Landis, J. R., Leighton, R., Ritter, G., Vasu, C. M., Lantis, A., Serokman, R.: Characteristics of the resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. *Circulation* 1981; 64: 977-984.
- 46) **Gorgeis, A. P. M.**, Vos, M. A., Smeets, J. E. R. M., Kriek, E., Brugada, P., Wellens, H. J. J.: 3.7 Delayed afterdepolarizations and atrial and ventricular arrhythmias. In: *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc., 1990: S.341-353.
- 47) **Gough, W. B.**, Mehra, R., Restivo, M., Zeiler, R. H., El-Sherif, N.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. 13. Correlation of activation and refractory maps. *Circulation .Research* 1985; 57: 432-442.
- 48) **Gray, R. A.**, Jalife, J., Panfilov, A., Baxter, W. T., Cabo, C., Davidenko, J. M., Pertsov, A. M.: Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* 1995; 91: 2454-2469.
- 49) **Hanich, R. F.**, de Langen, C. D. J., Kadish, A. H., Michelson, E. L., Levine, J. H., Spear, J. F., Moore, E. N.: Inducible sustained ventricular tachycardia 4 years after experimental canine myocardial infarction: Electrophysiologic and anatomic comparisons with early healed infarcts. *Circulation* 1988; 77: 445-456.
- 50) **Hariman, R. J.**: 3.5 Delayed afterdepolarization - induced triggered activity as a mechanism of ventricular arrhythmia in vivo. In: *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc., 1990: S.323-331.
- 51) **Harris, A. S.**: Delayed development of ventricular ectopic rhythm following experimental coronary occlusion. *Circulation* 1950 Vol.1: 1318-1328.
- 52) **Harris, L. E.**, Downar, L., Mickleborough, L., Parson, I.: Activation sequence in human ventricular tachycardia. *Circulation* 1985; 72: III-467 (abstract).

- 53) **Hoffman, B. F.**, Rosen, M. R.: Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circulation Research* 1981; 49: 1-15.
- 54) **Horowitz, L. N.**, Josephson, M. E., Harken, A. H.: Epicardial and endocardial activation during sustained ventricular tachycardia in man. *Circulation* 1980; 61: 1227-1238.
- 55) **Horowitz, L. N.**, Harken, A. H., Kastor, J. A., Josephson, M. E.: Ventricular resection guided by epicardial and endocardial mapping for treatment of recurrent ventricular tachycardia. *The New England Journal of Medicine* 1980; 302: 589-593.
- 56) **Janse, M. J.**: Chapter 79: Reentrant Arrhythmias. In: *The heart and cardiovascular System*, second Edition, edited by H.A. Fozzard et al., Paven Press, Ltd. New York, 1992; S.2055-2094.
- 57) **Janse, M. J.**, Wit, A. L.: Physiological reviews. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *The American Physiological Society* 1989; 69: 1049-1169.
- 58) **Josephson, M. E.**, Marchlinski, F. E., Cassidy, D. M., Vassallo, J. A., Almendral, J. M., Grogan, W.: Sustained ventricular tachycardia in coronary artery disease - Evidence for reentrant mechanism, in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1985; S.409.
- 59) **Josephson, M. E.**, Horowitz, L. N., Farshidi, A., Spielman, S. R., Michelson, E. L.: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 4. Pleomorphism. *Circulation* 1979; 59: 459-468
- 60) **Josephson, M. E.**, Horowitz, L. N., Farshidi, A., Kastor, J. A.: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms. *Circulation* 1978; 57: 431-440.
- 61) **Josephson, M. E.**, Horowitz, L. N., Farshidi, A., Kastor, J. A.: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 2. Endocardial mapping. *Circulation* 1978; 57: 440-447.
- 62) **Josephson, M. E.**, Marchlinski, F. E., Buxton, A. E., Waxinan, H. L., Doherty, J. U., Kienzle, M. G., Falcone, R.: Electrophysiologic basis for sustained ventricular tachycardia - role of reentry. In: *Tachycardias, Mechanisms, Diagnosis, Treatment*. Edited by M. E. Josephson, H. J. J. Wellens. Philadelphia, Lea and Febiger, 1984; S.305-323.

- 63) **Josephson, M. E.**, Wit, A. L.: Fractionated electrical activity and continuous electrical activity: Fact or artifact? *Circulation* 1984; 70: 529-532.
- 64) **Kadish, A. H.**, Morady, F.: Torsade de pointes, in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990; S.605.
- 65) **Kimber, S. K.**, Downar, E., Harris, L., Langer, G., Mickleborough, L. L., Masse, S., Sevaptisidis, E., Chen, T. C.: Mechanisms of spontaneous shift of surface electrocardiographic configuration during ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 20: 1397-1404.
- 66) **Kinoshita, S.**: Mechanisms of ventricular arrhythmias: A theoretical model derived from the concept of „electrotonic interaction" and „longitudinal dissociation". *The American Journal of Cardiology* 1983; 52: 1350-1354.
- 67) **Klein, G. J.**, Guiraudon, G. M., Sherma, A. D.: Demonstration of macroreentry and feasibility of operative therapy in the common type of atrial flutter. *American Journal of Cardiology* 1986; 57: 587-591.
- 68) **Koretsune, Y.**, Marban, E.: Cell calcium in the pathophysiology of ventricular fibrillation and in the pathogenesis of postarrhythmic contractile dysfunction. *Circulation* 1989; 80: 369-379.
- 69) **Kramer, J. B.**, Saffitz, J. E., Witkowski, F. X., Corr, P. B.: Intramural reentry as a mechanism of ventricular tachycardia during evolving canine myocardial infarction. *Circulation Research* 1985; 56: 736-754.
- 70) **Kuck, K. H.**, Schuster, M., Kunze, K. P., Geiger, M.: Pleomorphic ventricular tachycardia: demonstration of conduction reversal within the reentry circuit. *Pacing & Clinical Electrophysiology*. 1989; 12: 1055-1064.
- 71) **Leaon, L. J.**, Roberge, F. A.: Directional characteristics of action potential propagation in cardiac muscle. A model study. *Circulation Research* 1991; 69: 378-395.
- 72) **Licata, A.**, Aggarwal, R., Robinson, R. B., Boyden, P. A.: Frequency dependent effects on Ca transients and cell shortening in myocytes that survive in the infarcted heart. *Cardiovascular Research* 1997; 33: 341-350.

- 73) **Littmann, L.**, Svenson, R. H., Gallagher, J. J., Selle, J. G., Zimmern, S. H., Fedor, J. M. Colavita, P. G.: Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observation derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment and epicardial laser photoablation. *Circulation* 1991; 83: 1577-1591.
- 74) **Lown, B.**: Sudden cardiac death - 1978. *Circulation* 1979; 60: 1593-1599.
- 75) **Mehra, R.**, Zeiler, R. H., Gough, W. B., El-Sherif, N.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 9. Electrophysiologic-anatomic correlation of reentrant circuits. *Circulation* 1983; 67: 11-24.
- 76) **Michelson, E. L.**, Spears, J. F., Moore, E. N.: Initiation of sustained ventricular tachyarrhythmias in a canine model of chronic myocardial infarction: Importance of the site of stimulation. *Circulation* 1981; 63: 776-784.
- 77) **Miller, J. M.**, Kienzle, M. G., Harken, A. H., Josephson, M. E.: Morphologically distinct sustained ventricular tachycardias in coronary artery disease: significance and surgical results. *Journal of the American College for Cardiology* 1984; 4: 1073-1079.
- 78) **Mines, G. R.**: On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillations. *Trans R Soc Can IV*. 1914; 43-52
- 79) **Moe, G. K.**, Mendez, C., Han, J.: Aberrant AV Impuls propagation in the dog heart: A study of functional bundle branch block. *Circulation Research* 1965; 16: 261-286.
- 80) **Murdock, D. K.**, Loeb, J. M., Euler, D. E., Randal, W. C.: Electrophysiology of coronary reperfusion arrhythmias. *Circulation* 1980; 61: 75-182.
- 81) **Nikotic, G.**, Bishop, R. L., Singh, J. B.: Sudden death recorded during holter monitoring. *Circulation* 1982; 66: 218-225.
- 82) **Okumura, K.**, Olshansky, B., Henthorn, R. W., Epstein, A. E., Plumb, V. J., Waldo, A. L.: Demonstration of the presence of slow conduction during sustained ventricular tachycardia in man: Use of transient entrainment of the tachycardia. *Circulation* 1987; 75: 369-378.

- 83) **Osaka, T.**, Kodama, I., Tsuboi, N., Toyama, J., Yamada, K.: Effects of activation sequence and anisotropic cellular geometry on the repolarization phase of action potential of dog ventricular muscles. *Circulation* 1987; 76: 226-236.
- 84) **Peters, N. S.**, Coromilas, J., Hanna, M. S., Josephson, M. E., Costeas, C., Wit, A. L.: Characteristics of the temporal and spatial excitable gap in anisotropic reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia. *Circulation Research* 1998; 82: 279-293.
- 85) **Peters, N. S.**, Coromilas, J., Severs, N. J., Wit, A.L.: Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 95: 988-996.
- 86) **Peters, N. S.**, Jackmann, W. M., Schilling R. J., Beatty, G., Davies, D. W.: Human left ventricular endocardial activation mapping using a novel noncontact catheter. *Circulation* 1997; 95: 1658-1660.
- 87) **Pogwizd, S. M.**, Hoyt, R. H., Saffitz, J. E., Corr, P. B., Cox, J. L., Cain, M. E.: Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart. *Circulation* 1992; 86: 1872-1887.
- 88) **Pogwizd, S. M.**, Corr, P. B.: Reentrant and nonreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: Results using three-dimensional mapping. *Circulation Research* 1987; 61: 352-371.
- 89) **Roberts, D. E.**, Hersh, L. T., Scher, A. M.: Influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog. *Circulation Research* 1979; 44: 701-712.
- 90) **Roelandt, J.**, Kiootwijk, P., Lubsen, J., Janse, M. J.: Sudden death during long term ambulatory monitoring. *European Heart Journal* 1984; 5: 7-20.
- 91) **Rosen, M. R.**: 3.1 The concept of afterdepolarizations. In: *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc., 1990; S. 267-271.

- 92) **Scherlag, B. J.**, Kabell, G., Brachmann, J., Harrison, L., Lazzara, R.: Mechanisms of spontaneous and induced ventricular arrhythmias in the 24- hour infarcted dog heart. *The American Journal of Cardiology* 1983; 51: 207-213.
- 93) **Schilling, R. J.**, Peters, N. J., Davies, D. W.: Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter: Comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. *Circulation* 1998; 98: 887-898.
- 94) **Schilling, R. J.**, Peters, N. J., Davies, D. W.: Feasibility of a noncontact catheter for endocardial mapping of human ventricular tachycardia. *Circulation* 1999; 99:2543-2552.
- 95) **Schmitt, H.**, Cabo, C., Blitzer, M., Costeas, C. A., Wit, A. L.: "Torsade de Pointes like" ECGs during reentrant sustained ventricular tachycardia in infarcted canine hearts: Mechanisms. *Pacing & Clinical Electrophysiology* 1997; 20: II-186(abstract).
- 96) **Schmitt, H.**, Cabo, C., Costeas, C. A., Coromilas, J., Wit, A. L.: Mechanisms for spontaneous changes in QRS morphology sometimes resembling torsades de pointes during reentrant ventricular tachycardia in a canine infarct model. *Journal of Electrophysiology* 2001; 6: 686-694.
- 97) **Schmitt, H.**, Weber, S., Schwab, J., Voß, R. M., Kneller, R., Tillmanns, H., Waldecker, B.: Diagnosis and ablation of focal right atrial tachycardia using a new high-resolution, non-contact mapping system. *The American Journal of Cardiology* 2001; 87: 1017-1021.
- 98) **Schmitt, H.**, Wit, A. L., Coromilas, J., Waldecker, B.: Mechanism of spontaneous termination of monomorphic sustained ventricular tachycardia: results of activation mapping of reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31: 460-472.
- 99) **Spach, M. S.**, Dolber, P. C.: Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circulation Research* 1986; 58: 356-371.
- 100) **Spach, M. S.**, Miller, W. T. 3rd, Geselowitz, D. B., Barr, R. C., Kootsey, J. M., Johnson, E. A.: The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle.

Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circulation Research* 1981; 48: 39-54.

- 101) **Spach, M. S.**, Kootsey, J. M.: The nature of electrical propagation in cardiac muscle. The American Physiological Society 1983; 244: 1:3-22.
- 102) **Tchou, P.**, Jazayeri, M., Denker, S. et al.: Transcatheter electrical ablation of the right bundle branch: A method of treating macro-reentrant ventricular tachycardia due to bundle branch reentry. *Circulation* 1988; 78: 246-257.
- 103) **Ursell, P. C.**, Gardner, P. I., Albala, A., Fenoglio, J.J., Wit, A. L.: Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circulation Research* 1985; 56: 436-451.
- 104) **Voß, R. M.** et al.: *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*. Kurzlehrbuch, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004, 1.Auflage; S.278-280.
- 105) **Waldecker, B.**, Coromilas, J., Saltman, A. E., Dillon, S. M., Wit, A. L.: Overdrive stimulation of functional reentrant circuits causing ventricular tachycardia in the infarcted canine heart. Resetting and entrainment. *Circulation* 1993; 87: 1286-1305.
- 106) **Waldo, A. L.**, Wit, A. L.: Mechanisms of cardiac arrhythmias. *The Lancet* 1993; 341: 5: 1189-1193.
- 107) **Waldo, A. L.**, Plumb, V. J., Arciniegas, J. G.: Transient entrainment and interruption of atrioventricular bypass pathways type of paroxysmal atrial tachycardia. A model for understanding and identifying reentrant arrhythmias. *Circulation* 1983; 67: 73-83.
- 108) **Waldo, A. L.**, Biblo, L. A., Carlson, M. D.: 5.6 Transient entrainment: Concepts and applications. In: *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc. 1990; S.623-643.
- 109) **Watson, R. M.**, Josephson, M. E.: Atrial Flutter. 1. Electrophysiologic substrates and modes of initiation and termination. *American Journal of Cardiology* 1980; 45: 732-741.
- 110) **Waspe, L. E.**, Brodman, R., Kim, S. G., Matos, J. A., Johnston, D. R., Scavin, G. M., Fisher, J. D.: Activation mapping in patients with coronary artery disease with multiple ventricular tachycardia configurations: occurrence and therapeutic

implications of widely separate apparent sites of origin. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 5: 1075-1086.

- 111) **Wellens H. J. J.**, Duren, D. R., Lie, K. I.: Observations on mechanisms of ventricular tachycardia in man. *Circulation* 1976; 54: 237-244.
- 112) **Wit, A. L.**, Allessie, M. A., Bonke, F. I., Lammers, W., Smeets, J., Fenoglio, J. J. J.: Electrophysiologic mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. Experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation. *American Journal of Cardiology* 1982; 49: 166-185.
- 113) **Wit, A. L.**, Cranefield, P. F.: Review: Cardiac electrophysiology. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. *The American Physiological Society* 1978; 235: H1-H17.
- 114) **Wit, A. L.**: Reentrant excitation in the ventricles. In: *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc. 1990; S. 603-621.
- 115) **Wit, A. L.**, Rosen, M. R.: Chapter 81: Afterdepolarizations and triggered activity: Distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In: *The heart and cardiovascular System*, second Edition, edited by H.A. Fozzard et al., Paven Press, Ltd. New York, 1992; S.2133-2163.
- 116) **Wit, A. L.**, Peters, N. J.: Review: Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. *Circulation* 1998; 97: 1746-1754.

Danksagung

Herrn **Prof. Dr. med. H. Tillmanns** danke ich für die Ermöglichung der Promotionsarbeit in der Medizinischen Klinik I, Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Herrn **Prof. Dr. med. B. Waldecker** danke ich für Bereitstellung des Themas und die Betreuung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Dr. med. H. Schmitt** für die hervorragende und engagierte Betreuung der Dissertation, die Ermöglichung des Aufenthaltes an der Columbia University in New York, die umsichtige und freundliche Hilfe bei der Analyse des Datenmaterials, bei der Erstellung der Zeichnungen und den vielen Anregungen bei den Ausführungen des Manuskripts.

Herrn **Prof. Dr. A.L. Wit** und seiner Arbeitsgruppe an der Columbia University in New York, USA danke ich ganz herzlich für die freundliche und gute Zusammenarbeit.

Herrn **Ralf Kneller** danke ich für die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung in der Arbeitsgruppe Dr. Schmitt, Kardiologie.

Bedanken möchte ich mich bei meiner Frau **Heike**, die mir mit Rat und Tat bei der Fertigstellung der vorliegenden Promotionsarbeit zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinen **Eltern** bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

Lebenslauf

Personenbezogene Daten

Name:	Voß
Vorname:	Rainer Maria
Geburtsdatum:	09.10.1975
Geburtsort:	Lippstadt
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	römisch-katholisch

Beruflicher Werdegang

07/1982-06/1986	Katholische Volksschule Steinhausen
07/1986-06/1992	Mauritius-Gymnasium Büren (Westf.)
08/1992-07/1993	Roy High School, Roy, Utah, USA
07/1993-06/1995	Mauritius-Gymnasium Büren (Westf.)
13/06/1995	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
10/1995	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
09/1997	Ärztliche Vorprüfung
09/1998	1. Staatsexamen
09/1999-10/1999	Forschungsaufenthalt an der Columbia-University, New York, USA
09/2001	2. Staatsexamen
09/2001-10/2002	Medizinisches-Praktisches Jahr (MPJ) an der Universitätsklinik in Gießen, University of Utah Hospital, Salt Lake City, Utah, USA Inselspital der Universität Bern, Schweiz
11/2002	3. Staatsexamen

01/2003-08/2003	Arzt im Praktikum (AiP) Universitätsklinikum Düsseldorf
10/2003-10/2004	Arzt im Praktikum (AiP) St. Josefs Krankenhaus Gießen
10/2004-07/2005	Assistenzarzt St. Josefs Krankenhaus Gießen, Unfallchirurgie
07/2005-10/2005	Assistenzarzt Marienhospital, Osnabrück, Visceralchirurgie
10/2005-	Assistenzarzt Christliches Klinikum, Melle, Innere Medizin

Osnabrück, im Dezember 2006

Rainer M. Voß
Parksstraße 27
49080 Osnabrück
Tel.0541/506 71 39
e-mail: Rainer.M.Voss@hotmail.com

Veröffentlichungen des Autors:

Deutscher Kardiologen Kongress in Mannheim, 1999

„Elektrophysiologische Effekte von Azimilide auf Reentry-Kreise als Ursache ventrikulärer Tachykardien im Hundefarktmodell.“

H. Schmitt, R. Kneller, R.M.Voß, C. Cabo u. A.L. Wit

Medizinische Klinik I, Justus-Liebig-Universität Gießen, Columbia University, New York, USA

The American Journal of Cardiology, Vol. 87, 2001

„Diagnosis and Ablation of Focal Right Atrial Tachycardia using a new high-resolution, non-contact mapping system.“

Schmitt, H., Weber, S., Schwab, J., Voß, R. M., Kneller, R., Tillmanns, H., Waldecker, B.

Medizinische Klinik I, Justus-Liebig-Universität Gießen

23. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (CAEK) in Wien, 2004

„Case report – minimally-invasive, video assisted operation of a giant parathyroid adenoma.“

J. Schabram, S. Bulling, R.Voß, G. Koch

Allgemein- und Visceralchirurgie, St. Josefs Krankenhaus, Gießen

Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2006

„Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie“, 2. Auflage

U. Bommas-Ebert, P. Teubner, R. Voß

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Osnabrück, im Dezember 2006