

**Elektrophysiologische Effekte von Azimilide auf Reentry-  
Kreise als Ursache ventrikulärer Tachykardien und  
Kammerflimmern im Hundefarktmodell**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von Ralf Kneller  
aus Herborn  
Gießen, Januar 2007**

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik I  
Abteilung Kardiologie

Leiter: Prof. Dr. med. Harald Tillmanns  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. B. Waldecker

Gutachter: PD. Dr. med. T. Dill

Tag der Disputation: 20.09.2007

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN.....	III
<b>1 EINLEITUNG, THEORETISCHE EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 EINLEITUNG.....	1
1.2 DEFINITIONEN UND VORAUSSETZUNGEN FÜR REENTRY.....	2
1.2.1 <i>Schematische Modellvorstellungen für Reentry</i> .....	2
1.2.2 <i>Die Kriterien von Mines</i> .....	3
1.2.3 <i>Das WPW-Syndrom als Ursache eines Reentry-Mechanismus beim Menschen</i> .....	4
1.3 REENTRY ALS ARRHYTHMIEMECHANISMUS VENTRIKULÄRER TACHYKARDIEN BEIM MENSCHEN NACH MYOKARDINFARKT.....	5
1.4 REENTRY ALS URSACHE FÜR VENTRIKULÄRE TACHYKARDIEN IM HUNDEINFARKTMODELL .....	6
1.4.1 <i>Infarkt-anatomie</i> .....	6
1.4.2 <i>Elektrophysiologische Eigenschaften der epikardialen Grenzzone</i> .....	7
1.4.3 <i>Anisotrope Leitungseigenschaften der epikardialen Grenzzone</i> .....	7
1.5 PROBLEMSTELLUNG.....	11
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>12</b>
2.1 VERSUCHSAUFBAU UND VERSUCHSABLAUF.....	12
2.1.1 <i>Der Myokardinfarkt im Hundeherzmodell</i> .....	12
2.1.2 <i>Elektrophysiologische Untersuchung</i> .....	13
2.2 VERSUCHSABLAUF .....	15
2.2.1 <i>Medikamentengabe</i> .....	16
2.3 DATENAUSWAHL .....	16
2.4 DATENANALYSE .....	17
2.4.1 <i>Verwendete Software</i> .....	17
2.4.2 <i>Bestimmung der Aktivationszeiten für die einzelnen bipolaren Elektroden</i> .....	17
2.4.3 <i>Konstruktion der epikardialen Aktivationskarten („Maps“)</i> .....	19
2.4.4 <i>Datenausdruck und Datenvergleich</i> .....	21
2.5 BESTIMMUNG DER LEITUNGSGESCHWINDIGKEIT UND DER EFFEKTIVEN REFRAKTÄRZEIT .....	22
2.6 STATISTISCHE ANALYSE.....	22
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>23</b>
3.1 AUSWIRKUNGEN VON AZIMILIDE AUF DAS ELEKTROKARDIOGRAMM.....	23
3.2 WIRKUNG VON AZIMILIDE AUF ANHALTENDE MONOMORPHE VENTRIKULÄRE TACHYKARDIEN.....	24
3.2.1 <i>Wirkung auf die Induktion anhaltender ventrikulärer Tachykardien</i> .....	24
3.2.2 <i>Mechanismen zur Verhinderung von Reentry</i> .....	26
3.3 WIRKUNG VON AZIMILIDE AUF DIE INDUKTION VON KAMMERFLIMMERN.....	35
3.3.1 <i>Wirkung auf die Induktion von Kammerflimmern</i> .....	35
3.3.2 <i>Wirkung auf Reentry-Kreise im Kammerflimmern</i> .....	35

3.4	WIRKUNG VON AZIMILIDE AUF LEITUNGSGESCHWINDIGKEIT UND EFFEKTIVE REFRAKTÄRZEIT .....	38
	<b>TRANSVERSAL CM/MS .....</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>41</b>
4.1	DISKUSSION DER METHODE.....	41
4.1.1	<i>Das Hundefarktmodell .....</i>	<i>41</i>
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	42
4.2.1	<i>Zelluläre Mechanismen von Klasse III Medikamenten.....</i>	<i>42</i>
4.2.2	<i>Effekte von Azimilide auf Reentry-Kreise .....</i>	<i>43</i>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>51</b>

# Verzeichnis der Abbildungen

		<b>Seite</b>
Abbildung 1	Normaler Erregungsablauf im Myokardgewebe und Darstellung von Reentry	3
Abbildung 2	Erregungsausbreitung in anisotropem Gewebe	8
Abbildung 3	Entstehung von anisotropem Reentry in der epikardialen Grenzzone	11
Abbildung 4	Elektrodenanordnung zur Registrierung der epikardialen Erregungsausbreitung	14
Abbildung 5	Positionierung des Elektrodennetzes auf dem Epikard des Herzmuskels	14
Abbildung 6	EKG-Ableitungen der Elektroden 1 – 6	18
Abbildung 7	Erregungsablauf in der epikardialen Grenzzone	21
Abbildung 8	Übersicht der Experimente	24
Abbildung 9	Aktivationskarten des Auslösens einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie und Kammerflimmern	26
Abbildung 10	Aktivationskarten des vorzeitig einfallenden Impulses bei einer Kontrolluntersuchung, des ersten eigenständigen Reentry-Impulses mit dazugehörigem Elektrokardiogramm	28
Abbildung 11	Aktivationskarten des Experimentes aus Zeichnung 10 nach der Gabe von 3mg/kg Azimilide mit dazugehörigem Elektrokardiogramm	29
Abbildung 12	Aktivationskarten einer Kontrolluntersuchung, des ersten eigenständigen Reentry-Impulses mit dazugehörigem Elektrokardiogramm	32
Abbildung 13	Wirkung von Azimilide auf die QRS Morphologie und Zykluslänge von Tachykardien	34
Abbildung 14	Aktivationskarten die das Auslösen von Kammerflimmern zeigen	37

Abbildung 15	Aktivationskarten von Experimenten die in Abbildung 9C, 9D und 14 gezeigt werden, nach der Gabe von 3mg/kg Azimilide, aufgezeichnet während der Stimulation	38
Abbildung 16	Wirkung von Azimilide auf die effektive Refraktärzeit in der epikardialen Grenzfläche	39
Tabelle 1	EKG Veränderungen unter Azimilide	23
Tabelle 2	Veränderung der Leitungsgeschwindigkeit unter Azimilide	40

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Fachtermini

<b>APEX:</b>	Herzspitze
<b>BASE:</b>	Herzbasis
<b>ERP:</b>	Effective refractory period, effektive Refraktärzeit. Die Zeitspanne, die das Myokardgewebe benötigt, um wiedererregbar zu werden.
<b>EKG:</b>	Elektrokardiogramm
<b>EBZ:</b>	Epicardial border zone, infarzierte epikardiale Grenzzone
<b>I<sub>Kr</sub>:</b>	Der schnelle Anteil des verzögerten Kaliumionenkanals
<b>I<sub>Ks</sub>:</b>	Der langsame Anteil des verzögerten Kaliumionenkanals.
<b>I<sub>CaL</sub>:</b>	Calciumionenkanal vom L-Typ
<b>I<sub>Na</sub>:</b>	Natriumionenkanal
<b>KG:</b>	Körpergewicht.
<b>LAD:</b>	left anterior descending coronary artery, entspricht dem Ramus interventricularis anterior, welcher die linke vordere absteigende Coronararterie bezeichnet.
<b>LL :</b>	lateral left ventricle, laterale Seite des linken Ventrikels.
<b>Overdrive pacing:</b>	höherfrequente Stimulation unter Verwendung von Impulsen die mit erhöhter Stromstärke abgegeben werden (z. B. 2-facher diastolischer Schwellenwert).
<b>Reentry:</b>	Wiedereintritt einer Erregungswelle in ein bereits von ihr erregtes Gewebe welches aufgrund langsamer Leitung der Erregung wiedererregbar geworden ist.
<b>Reversed-use-dependence:</b>	bezeichnet die Frequenzabhängigkeit eines Medikaments: bei hoher Frequenz hat das Medikament eine schlechtere, bei niedriger Frequenz eine bessere Wirkung.
<b>SVT</b>	Sustained ventricular tachycardia, anhaltende ventrikuläre Tachykardie (>30s).
<b>WPW-Syndrom:</b>	Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Präexcitationssyndrom.

# 1 Einleitung, theoretische Einführung und Problemstellung

## 1.1 Einleitung

In der Entwicklung von Medikamenten zur Therapie ventrikulärer Arrhythmien hat sich das Augenmerk von Medikamenten, die den schnellen Anstieg des Aktionspotentials verlangsamen (Klasse I der Vaughan Williams Klassifikation<sup>1</sup>), zu Medikamenten, welche die Aktionspotentialdauer verlängern (Klasse III), verlagert. Ausgelöst wurde dieser Wechsel durch die begrenzte Wirkung der Natriumkanalblocker in der Therapie der chronischen ventrikulären Arrhythmien und deren proarrhythmischen Effekte. Die CAST-Studie zeigte, dass die Unterdrückung ektopter Aktivität mit einer erhöhten Mortalität einherging<sup>2</sup>.

Sotalol, ein Klasse III Antiarrhythmikum mit betablockierender Eigenschaft, zeigt in der Therapie chronisch ventrikulärer Arrhythmien gute Wirkung<sup>3</sup>, obwohl dieses Medikament auch proarrhythmische Effekte hat<sup>4</sup>.

Bei den Versuchen "reine" Klasse III Antiarrhythmika zu entwickeln, die ausschließlich auf Kaliumkanäle wirken, wurde das D-Isomer von Sotalol untersucht. D-Sotalol zeigt seine Hauptwirkung auf die schnelle Komponente des Kaliumionenkanals ( $I_{Kr}$ )<sup>5</sup>. Obwohl es ventrikuläre Arrhythmien in einigen Fällen sehr gut verhinderte, wurde diesem Medikament in einer großen multizentrischen Studie ein Zusammenhang mit erhöhter Mortalität nachgewiesen<sup>6</sup>. Azimilide, ein neues Klasse III Medikament<sup>7</sup> hat ein anderes elektrophysiologisches Profil als D-Sotalol. Es blockiert sowohl den schnellen ( $I_{Kr}$ ) als auch den langsamen Anteil ( $I_{Ks}$ ) des Kaliumionenkanals<sup>8-10</sup>. Darüber hinaus blockiert Azimilide in höheren Dosierungen den Natriumkanal ( $I_{Na}$ ) und den Calciumkanal vom L-Typ ( $I_{CaL}$ )<sup>8,10</sup>. Azimilide verhindert ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern in Tiermodellen mit Ischämien und Infarkten<sup>11, 12</sup>. Die Fähigkeit von Azimilide die Sterblichkeitsrate von Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, zu senken, wird noch in klinischen Studien untersucht<sup>13</sup>.

Da die nach einem Infarkt auftretenden Arrhythmien häufig durch Reentry-Mechanismen in der infarzierten Grenzregion ausgelöst werden<sup>14</sup>, können Informationen über den Wirkmechanismus eines antiarrhythmischen Medikaments anhand seiner Wirkung auf Reentry-Mechanismen in Tiermodellen gewonnen werden. Das Ziel der Studie war, die Effekte von Azimilide auf durch Reentry-

Mechanismen ausgelöste ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern im Hundefarktmodell anhand eines subakuten Myokardinfarkts zu untersuchen.

## 1.2 Definitionen und Voraussetzungen für Reentry

### 1.2.1 Schematische Modellvorstellungen für Reentry

Die Erregungsausbreitung im gesunden menschlichen Myokard verläuft nach spontaner Depolarisation im Sinusknoten über das Vorhofmyokard, den AV-Knoten, das His-Bündel, die Tawara-Schenkel und endet in den Ventrikeln. Sind die Ventrikel vollständig erregt, trifft die Erregungswelle am Ende ihrer Ausbreitung auf refraktäres Gewebe. Eine Weiterleitung ist nicht mehr möglich. Zu diesem Zeitpunkt findet sich kein erregbares Herzmuskelgewebe im Bereich der Ventrikel. Dieser normale Erregungsablauf ist in Abbildung 1A dargestellt. Diese Abbildung zeigt schematisch ein Myokardgewebe, welches aus „a“, „b1“, „b2“ und „c“ besteht. Der Beginn der Erregungsausbreitung ist durch einen Stern markiert. Die Erregungswelle beginnt bei „a“ und breitet sich gleichmäßig über „b1“ und „b2“ in Richtung „c“ aus. In der Mitte von „c“ treffen die Erregungswellen, die über „b1“ und „b2“ geleitet haben, aufeinander und können sich nicht weiter fortpflanzen, da alles umgebende Gewebe absolut refraktär ist.

Wenn die Erregungswelle am Ende der Erregungsausbreitung auf wiedererregbares Gewebe trifft und dieses aktiviert, kann Reentry auftreten. Die Impulswelle stirbt also nicht ab, sondern tritt in eine Kreisbahn ein und kann Reentry als kreisende Erregung auslösen. Dieser Vorgang ist in Abbildung 1B gezeigt. Der Erregungsbeginn ist mit einem Stern markiert. Wie zuvor breitet sich ebenfalls die Erregungswelle von „a“ über „b1“ und „b2“ nach „c“ aus. Allerdings ist die anterograde Leitung in „b2“ blockiert (grau gekennzeichnet). Es handelt sich um einen unidirektionalen Block, so dass sich nach der Erregung des Abschnitts „c“ die Erregungswelle nach „b2“ weiter ausbreitet und dann die Blockregion langsam retrograd durchläuft (durch die Wellenlinie dargestellt). Schließlich erreicht sie die mittlerweile repolarisierten Regionen „b1“ und „a“ und erregt diese erneut. Durch die Wiederholung des geschilderten Erregungsablaufs kommt es zur Manifestation einer kreisenden Erregung, welche die Ursache verschiedener Arrhythmien sein kann.

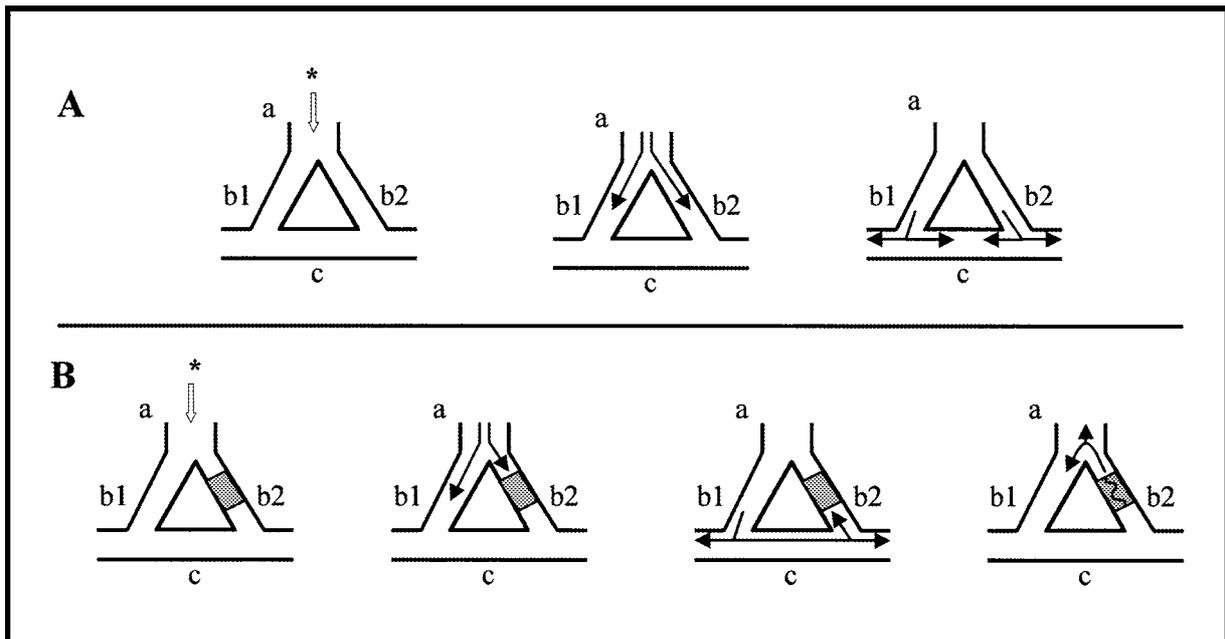


Abbildung 1:

- A) Normaler Erregungsablauf im Myokardgewebe.
- B) Reentry. Die Pfeile zeigen die Ausbreitungsrichtung des Erregungsablaufs an. Die Region unidirektionalen Blocks ist grau markiert.

Modifiziert nach Josephson <sup>21</sup>.

### 1.2.2 Die Kriterien von Mines

Schon 1913 führte Mines den Versuch durch, der die Gesetzmäßigkeiten des Reentry verdeutlichte. Er präparierte Schildkrötenherzen so dass aus Vorhof- und Ventrikelmyokard ein geschlossener Ring zustande kam. In diesem entstand durch Stimulation an beliebiger Stelle eine in einer Richtung kreisende Muskelkontraktionswelle. Mines machte folgende wichtige Beobachtungen an diesem Präparat: Eine erneute Stimulation, die phasenversetzt zur Muskelkontraktion erfolgte, konnte die Kontraktionswelle terminieren. Dabei war es unerheblich, an welcher Lokalisation (Vorhof oder Ventrikel) diese erneute Stimulation erfolgte. So folgerte Mines, dass die Ursache der kreisenden Muskelkontraktion eine kreisende Erregungswelle ist. Er nahm an, dass ein einzelner Stimulus nicht in der Lage sei, einen sich 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. Daraus formulierte er folgende Kriterien, die Reentry als Mechanismus für Arrhythmien wahrscheinlich machen <sup>15,16,17</sup>. Die Kriterien sind:

1) der Nachweis eines unidirektionalen Blocks

2) der 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 Arrhythmiemechanismen forderte Mines die Erfüllung eines weiteren Kriteriums. Er erkannte, dass Reentry an die Unversehrtheit der Kreisbahn gebunden ist. So forderte er als weiteres Kriterium, dass

3) nach Durchtrennung der Kreisbahn die Arrhythmie schlagartig sistiert.

### **1.2.3 Das WPW-Syndrom als Ursache eines Reentry-Mechanismus beim Menschen**

Eine klassische Vorbedingung für die Manifestation von Reentry beim Menschen stellt das Wolff-Parkinson-White-Syndrom dar. Es kommt bei Patienten mit WPW-Syndrom zu plötzlich auftretenden Tachykardien, deren Zykluslänge konstant bleibt. Im EKG findet sich eine kurze PQ-Zeit und eine Delta-Welle. Die Ursache dieser Tachykardien ist eine kreisende Erregungswelle auf einer anatomisch vorgegebenen Kreisbahn. Diese wird gebildet aus Vorhofmyokard, dem AV-Knoten, dem His'schen Bündel, einem der Tawara-Schenkel, dem Kammermyokard und einer akzessorischen Verbindung aus Herzmuskelgewebe zwischen Vorhof und Ventrikelmyokard, welches die Ventilebene überbrückt.

Untersuchungen an Patienten mit WPW-Syndrom konnten ein unterschiedliches Refraktärverhalten zwischen akzessorischem Bündel und AV-Knoten feststellen<sup>18, 19</sup>. Eine vorzeitig einfallende, supraventrikuläre Extrasystole blockiert, aufgrund der längeren anterograden Refraktärzeit, im akzessorischen Bündel (unidirektionaler Block), während eine Weiterleitung zur Kammer über den AV-Knoten möglich ist (alternative Wegstrecke). Die Erregungswelle kann retrograd über das akzessorische Bündel auf den Vorhof zurückgeleitet werden (retrograde Leitung über die Region

des unidirektionalen Blocks). Eine kreisende Erregung entsteht, wenn der Impuls erneut über den AV-Knoten auf das Kammermyokard übergeleitet wird, bei retrograder Leitung der Erregungswelle über das akzessorische Bündel während der Tachykardie ist im EKG keine Deltawelle vorhanden. Wird die akzessorische Leitungsbahn zwischen Kammer- und Vorhofmyokard durch chirurgische Intervention oder Katheterablation unterbrochen, so ist eine kreisende Erregung nicht mehr möglich. Die beschriebenen Tachykardien sind somit nicht mehr auslösbar, womit auch das dritte Kriterium von Mines erfüllt ist <sup>18</sup>.

### **1.3 Reentry als Arrhythmiemechanismus ventrikulärer Tachykardien beim Menschen nach Myokardinfarkt**

Wie oben beschrieben, ist beim WPW-Syndrom Reentry der verantwortliche Mechanismus für Reentry-Tachykardien. Lange war unklar, ob Reentry auch für ventrikuläre Tachykardien der verantwortliche Mechanismus sein könnte. Auffällig sind die Ähnlichkeiten zwischen supraventrikulären Tachykardien beim WPW-Syndrom und ventrikulären Tachykardien nach Myokardinfarkt, die man während elektrophysiologischen Untersuchungen beobachten kann. Beide Tachykardieformen sind durch eine programmierte Stimulation in einem Teil der Fälle induzierbar. Sie zeigen beide nach Induktion im Oberflächen-EKG eine konstante Zykluslänge und können durch eine entsprechende elektrische Stimulation beendet werden <sup>20</sup>.

Außerdem zeigen ventrikuläre Tachykardien nach Myokardinfarkt während elektrophysiologischen Untersuchungen Eigenschaften, die für Reentry typisch sind und andere Arrhythmiemechanismen weniger wahrscheinlich machen. Die Induktion von ventrikulären Tachykardien ist durch vorzeitig einfallende, elektrische Stimuli mit einem entsprechenden 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 sein <sup>21</sup>. Brugada untersuchte 120 Patienten mit anhaltenden, ventrikulären Tachykardien und chronischem Myokardinfarkt. Er konnte das oben beschriebene Phänomen bei allen 120 Patienten beobachten und wertete dies als wichtigen Hinweis für Reentry als verantwortlichen Mechanismus <sup>22</sup>.

Es existieren, wie oben erläutert, viele Hinweise, die Reentry als Mechanismus für ventrikuläre Tachykardien beim Menschen nach Myokardinfarkt wahrscheinlich machen. Das Studium der elektrophysiologischen Vorgänge, die zu diesen ventrikulären Tachykardien führen, ist beim Menschen nicht gefahrlos möglich. Deshalb wurden Tiermodelle entwickelt, deren strukturelle und funktionelle Eigenschaften dem Menschen vergleichbare ventrikuläre Tachykardien ermöglichen sollten. Das Hundefarktmodell, das auch dieser Studie zugrunde liegt, wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

Es gibt bereits Mappingstudien am menschlichen Herzen, die in einem Teil der Fälle Reentry als Mechanismus für ventrikuläre Tachykardien nach Myokardinfarkt nachweisen konnten<sup>23, 24</sup>.

## **1.4 Reentry als Ursache für ventrikuläre Tachykardien im Hundefarktmodell**

### **1.4.1 Infarktanatomie**

Die permanente Okklusion des Ramus interventricularis anterior nach Abgabe des ersten Septalastes erzeugt einen unterschiedlich großen, meist transmuralen Anteroseptalinfarkt, entsprechend der Ausbildung von Kollateralgefäßen, die bei Mischlingshunden sehr unterschiedlich sein kann<sup>25</sup>. Eine variable Anzahl von wenigen überlebenden, epikardialen Zellschichten im Bereich über der Infarktregion konnte in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen werden<sup>25, 26, 29</sup>. Die Anzahl der 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<sup>26, 27, 29</sup>. 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 dieser Zellen zeigen bis auf einen Nachweis von Lipidtröpfchen keine weiteren Veränderungen<sup>27</sup>.

### **1.4.2 Elektrophysiologische Eigenschaften der epikardialen Grenzzone**

Bei der Untersuchung von transmembranös gemessenen Potentialen einzelner Zellen der epikardialen Grenzzone fand man eine Reduktion des maximalen diastolischen Potentials auf Werte zwischen -65 und -75 mV, sowie eine Reduktion der Amplitude des Aktionspotentials<sup>25, 27</sup>. Die Untersuchungen wurden drei bis fünf Tage nach Ligatur des Ramus interventricularis anterior in vitro durchgeführt. Eine deutliche Reduktion des Ruhemembranpotentials auf Werte positiver als -70 mV fand sich nur in etwa 15 % der untersuchten Zellen.

Andere Arbeitsgruppen haben die Leitungsgeschwindigkeiten in der epikardialen Grenzzone in vivo bestimmt. Cardinal<sup>28</sup> 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<sup>29</sup> 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 geschlossen 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

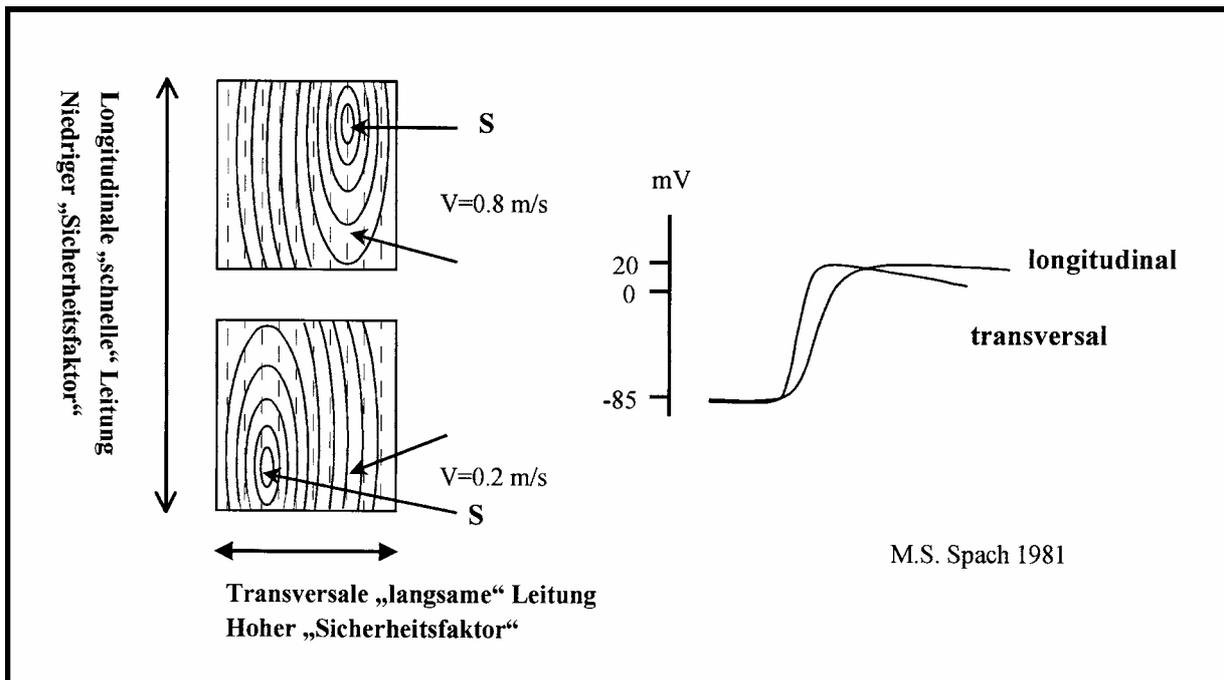
Die Anordnung der Herzmuskelfasern in parallel zueinander verlaufenden Muskelbündeln hat Auswirkungen auf das Leitungsverhalten. Die Leitungsgeschwindigkeit in einem solchen Gewebe ist parallel zur Faserlängsachse deutlich schneller als orthogonal dazu. Diese richtungsabhängige, unterschiedlich schnelle 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<sup>30, 31</sup>. Bei der elektrischen Stimulation eines so aufgebauten, anisotropen Myokardgewebes beobachtet man deshalb eine ellipsenförmige Impulsausbreitung, wie in Abbildung 2 verdeutlicht ist. Die parallel zueinander angeordneten Muskelfasern sind umrahmt dargestellt. Ein elektrischer Impuls wird an Punkt S 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<sup>27, 29</sup>.

Spach<sup>30,31,32</sup> 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.

„Sicherheitsfaktor“ ist definiert als das Verhältnis der maximalen Strommenge, die eine Zelle bereitstellen kann, zu der Strommenge, die zur Depolarisation notwendig ist.



**Abbildung 2:**

Erregungsausbreitung in anisotropem Gewebe. **S** zeigt einen elektrischen Impuls an, **v** die Leitungsgeschwindigkeiten. Rechts sind die elektrischen Aktionspotentiale bei longitudinaler und transversaler Ausbreitungsrichtung des Impulses dargestellt. Modifiziert nach Spach<sup>30</sup>.

Ein Sicherheitsfaktor größer als eins bedeutet, dass ein Impuls weitergeleitet werden kann. Spach beobachtete einen niedrigeren Sicherheitsfaktor bei longitudinaler als bei transversaler Erregungsausbreitung, bei größerer Leitungsgeschwindigkeit in longitudinaler Richtung. Die Beziehungen zwischen Leitungsgeschwindigkeit und Sicherheitsfaktor sind in Abbildung 2 dargestellt. Im rechten Teil der Abbildung findet sich die Darstellung eines intrazellulär abgeleiteten Aktionspotentials. Man erkennt auch hier den Einfluss der Erregungsausbreitungsrichtung. Bei transversaler Leitung findet sich eine höhere Depolarisationsgeschwindigkeit als bei longitudinaler.

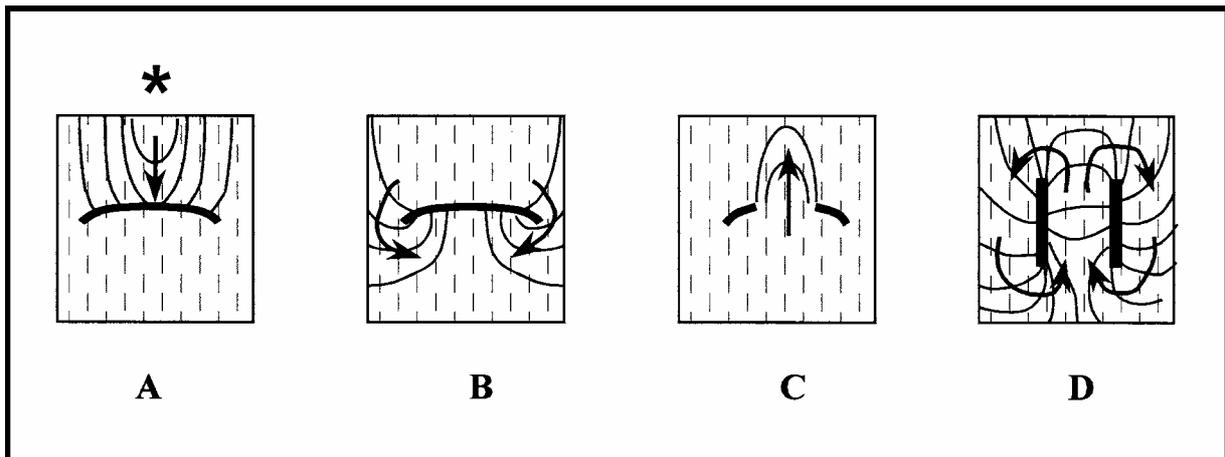
Aufgrund der von der Ausbreitungsrichtung abhängigen, unterschiedlichen Sicherheitsfaktoren besteht die Möglichkeit, dass eine Erregungswelle bei Leitung in longitudinaler Richtung blockiert wird. Eine langsame Weiterleitung transversal ist wegen des höheren Sicherheitsfaktors noch möglich. Dieses Leitungsverhalten ermöglicht Reentry. Spach konnte in seiner Versuchsanordnung durch einen vorzeitig einfallenden, elektrischen Stimulus Reentry demonstrieren, allerdings ohne den genauen Reentry-Kreis darzustellen<sup>30</sup>. 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 allein durch die anatomische Anordnung der Herzmuskelzellen 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, der durch die Ligatur des Ramus interventricularis anterior erzeugt wurde, 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 sie im letzten Abschnitt beschrieben wurden<sup>29</sup>.

Dillon <sup>29</sup> konnte zeigen, dass anisotrope Leitungseigenschaften für die Entstehung von Reentry in der epikardialen Grenzzone verantwortlich sein könnte. 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 <sup>30,31,32</sup> 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 diese anisotrope Leitungseigenschaften für die Entstehung von Reentry verantwortlich sind, und nannte diese Form des Reentry „anisotrop“.

Anisotropes Reentry in der epikardialen Grenzzone ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt. Die parallel zueinander angeordneten Längsstriche geben die Anordnung der Myozyten in der epikardialen Grenzzone wieder; die dünnen Linien stellen Isochrone dar. Leitungsblockierungen sind durch dicke Linien markiert. In Teil A erkennt man einen vorzeitig einfallenden Stimulus (S), markiert durch einen Stern. Die Erregungswelle breitet sich schnell parallel zur Faserlängsachse (langer Pfeil) und langsam transversal (kurzer Pfeil) aus. An der dicken Linie wird die Erregungswelle bei Leitung in longitudinaler Richtung blockiert. Teil B zeigt, dass eine Weiterleitung transversal möglich ist. Die nach unten dicken Linien stellen Regionen langsamer transversaler Leitung dar. Erkennbar ist, dass die Erregungswelle um die Region der Blockierung in Teil A herumleitet. Teil C zeigt die Erregungsausbreitung über die Region der in Teil A vorhandenen Blockierung. Es erfolgt eine retrograde Aktivierung der Region des unidirektionalen Blocks. Teil D zeigt einen vollständigen, anisotropen Reentry-Kreis in einer typischen „figure-of-eight“-Konfiguration <sup>26</sup>. Dargestellt sind zwei, in entgegengesetzter Richtung verlaufende Erregungskreise, die um Regionen „funktioneller“ Blockierungen angeordnet sind. Diese Blocklinien sind in Richtung der Faserlängsachse 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, wie Dillon zeigen konnte <sup>29</sup>.



**Abbildung 3:**

Entstehung von anisotropem Reentry in der epikardialen Grenzzone. Die Pfeile geben die Richtung der Erregungsausbreitung eines vorzeitig einfallenden Impuls an. Blockierungen sind durch dicke Linien gekennzeichnet.

## 1.5 Problemstellung

Die nach einem Myokardinfarkt in der subakuten Infarktphase häufig auftretenden chronische Arrhythmien sind vermutlich zu einem Großteil durch Reentry-Mechanismen bedingt, welche in der infarzierten Grenzregion des Myokards auftreten<sup>14</sup>.

Solche Reentry-Kreise können im Hundeherzmodell erzeugt und elektrophysiologisch untersucht werden, um elektrophysiologische Wirkmechanismen antiarrhythmischer Medikamente zu erhalten.

Das Ziel der Studie war, die bislang nicht im Detail untersuchten Effekte von Azimilide auf die durch Reentry-Mechanismen ausgelösten ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern im Hundefarktmodell bei einem subakuten Myokardinfarkt zu untersuchen.

*Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, folgende Fragen zu beantworten:*

- 1) Wie verändert Azimilide das Oberflächen-EKG?
- 2) Welche Auswirkungen hat Azimilide im normalen und infarzierten Myokardgewebe (Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit)?
- 3) Hat Azimilide Einflüsse auf die Induktion von ventrikulären Tachykardien (Reentry-Kreisen)?
- 4) Hat Azimilide Einflüsse auf die Induktion von Kammerflimmern?
- 5) Hat Azimilide proarrhythmische Effekte?

## **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, U.S.A.. Die Versuche erfolgten unter der verantwortlichen Leitung von Prof. Dr. med. Andrew L. Wit (Ph. D.), Department of Pharmacology, Columbia University, New York.

Neben dem Betreuer der Studie, Dr. med. H. Schmitt, zum damaligen Zeitpunkt Arzt der Abteilung Innere Medizin - Kardiologie/Angiologie der Medizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen war auch der Autor der vorliegenden Arbeit während eines mehrwöchigen Forschungsaufenthaltes an der Durchführung wesentlicher Experimente in New York beteiligt.

Aufgrund der vom Autor vor Ort durchgeführten Analysen konnten Daten vor allem zum Kammerflimmern gesammelt werden. Darüber hinaus arbeitete der Autor vor Ort am technischen Ausbau des Experiments und der Modifizierung des Elektrodensets mit.

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

Die Datenauswertung wurde durch den Autor sowohl im Department of Pharmacology, Columbia University, New York als auch 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 nötigen Myokardinfarkte wurden an Herzen von 14 erwachsenen, 30 bis 40 kg schweren Mischlingshunden erzeugt, an denen unter Narkose eine ursprungsnahe zweizeitige Ligatur des Ramus intraventricularis anterior nach Abgabe des ersten Septalastes durchgeführt wurde<sup>34</sup>.

Die Operation fand unter sterilen Bedingungen statt, als Narkotikum wurde Phenobarbital (20 bis 30 mg/kg) verwandt. Nach der Operation wurden die Tiere zur Nachsorge in die intensive 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 gemessen 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.

Zur Freilegung des Herzens wurde der Brustkorb durch eine mediane Sternotomie eröffnet und so präpariert, dass die linke vordere Herzkammerseite erreichbar war. Auf das dort befindliche Infarktgewebe wurde ein Elektrodenset, 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 (Yellow Springs Instruments 409A) kontinuierlich registriert und durch eine Wärmelampe in einem Bereich zwischen 37° und 38° C konstant gehalten.

Der Gebrauch und die Pflege des Tieres entsprachen den Richtlinien der American Physiological Society und der AAALAC.

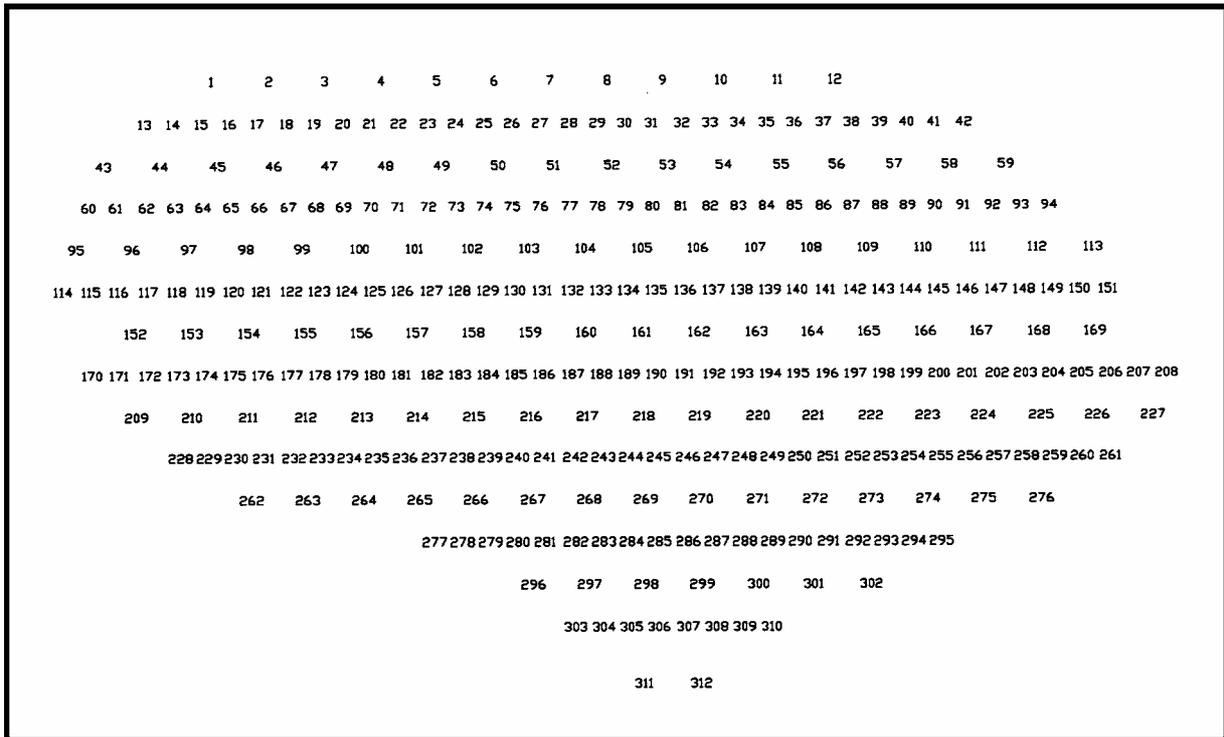
## **2.1.2 Elektrophysiologische Untersuchung**

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

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

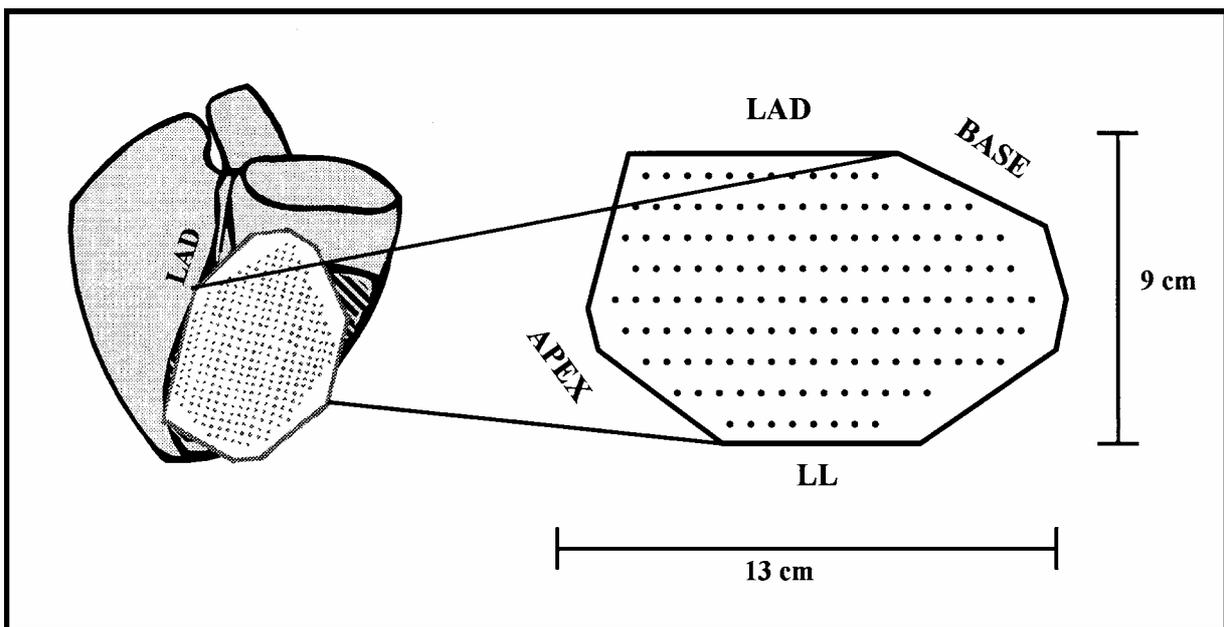
Der Abstand zwischen den Elektroden (gemessen vom Mittelpunkt der einzelnen Elektrode) in horizontaler Richtung betrug 4,8 mm und in vertikaler Richtung 6,4 mm.



**Abbildung 4:**

Elektrodenanordnung zur Registrierung der epikardialen Erregungsausbreitung. Die Lokalisation der einzelnen Elektroden ergibt sich aus der Nummerierung.

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



**Abbildung 5:**

Positionierung des Elektrodennetzes auf dem Epikard des Herzmuskels.

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

Das Stimulationsprotokoll wurde sowohl vor Medikamentengabe als auch nach jeder Dosiserhöhung des Medikamentes durchgeführt.

In vier zusätzlichen Experimenten konnten keine ventrikulären Tachykardien induziert werden. Dafür trat nach vorzeitig einfallendem Einzelimpuls wiederholt Kammerflimmern auf. In diesen Experimenten wurden die Effekte von Azimilide auf die Induktion von Kammerflimmern untersucht. In den 4 Experimenten, in denen lediglich nicht anhaltende Tachykardien oder gar keine Arrhythmien ausgelöst werden konnten, wurden die Auswirkungen von Azimilide sowohl auf die Leitungseigenschaften und die Refraktärzeit des infarzierten Myokards als auch auf einen proarrhythmischen Effekt bei programmierter Stimulation untersucht.

## 2.2 Versuchsablauf

Zu Anfang jedes Experiments erfolgte eine Aufzeichnung der Erregungsausbreitung während Sinusrhythmus. Die Ventrikel wurden während des 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 350-150 ms, jeweils einmal mit einem langen Zyklusintervall, das in der Lage war, den gesamten Ventrikel zu aktivieren und mit dem kürzesten Zyklusintervall im Bereich von 200-150 ms, was den Zykluslängen der Tachykardien entsprach.

Ventrikuläre Tachykardien wurden durch ein standardisiertes, programmiertes Stimulationsprotokoll ausgelöst, wie es auch bei klinischen, elektrophysiologischen Untersuchungen zur Induktion von ventrikulären Tachykardien verwendet wird<sup>22, 37</sup>. 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 auf Band aufgezeichnet.

### **2.2.1 Medikamentengabe**

Das Medikament Azimilide (Chargennummer 14467-007B-01G) lag in Pulverform vor und wurde vor jedem Experiment frisch in isotoner Kochsalzlösung gelöst. Zunächst wurde über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten eine Dosis von 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht infundiert. Die elektrophysiologische Untersuchung der Effekte dieser Dosis auf Leitungsgeschwindigkeit, effektive Refraktärzeit und Auslösbarkeit von Arrhythmien wurden dann wie zuvor beschrieben durchgeführt. Nachdem diese Daten aufgezeichnet waren, wurde ungefähr 45 Minuten nach der ersten Dosis eine zweite Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht infundiert, so dass jetzt eine Gesamtdosis von 10 mg/kg Körpergewicht vorlag. Die beschriebene Versuchsreihe wurde wieder durchgeführt und aufgezeichnet. In einigen Experimenten war es möglich, nach 45 bis 60 Minuten eine dritte Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht des Medikamentes zu verabreichen, so dass eine Gesamtdosis von 30 mg/kg Körpergewicht vorlag. Die Versuchsreihe wurde wiederum durchgeführt und aufgezeichnet.

### **2.3 Datenauswahl**

In die Untersuchung wurden die Experimente mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien, mit Kammerflimmern und welche ohne oder mit geringgradigen Arrhythmien eingeschlossen. Bevor die Daten in New York und Gießen analysiert werden konnten, erfolgte eine Datenkopie der Experimente auf einen digitalen Datenträger (optical disc). Von jedem Experiment existiert ein Untersuchungsprotokoll sowie ein digitaler Datenträger, auf denen die Daten in der zuvor beschriebenen Weise abgespeichert wurden. Anhand des Untersuchungsprotokolls konnten die Experimente mit anhaltenden ventrikulären Tachykardieepisodes, 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.

## 2.4 Datenanalyse

### 2.4.1 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 im Folgenden 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.

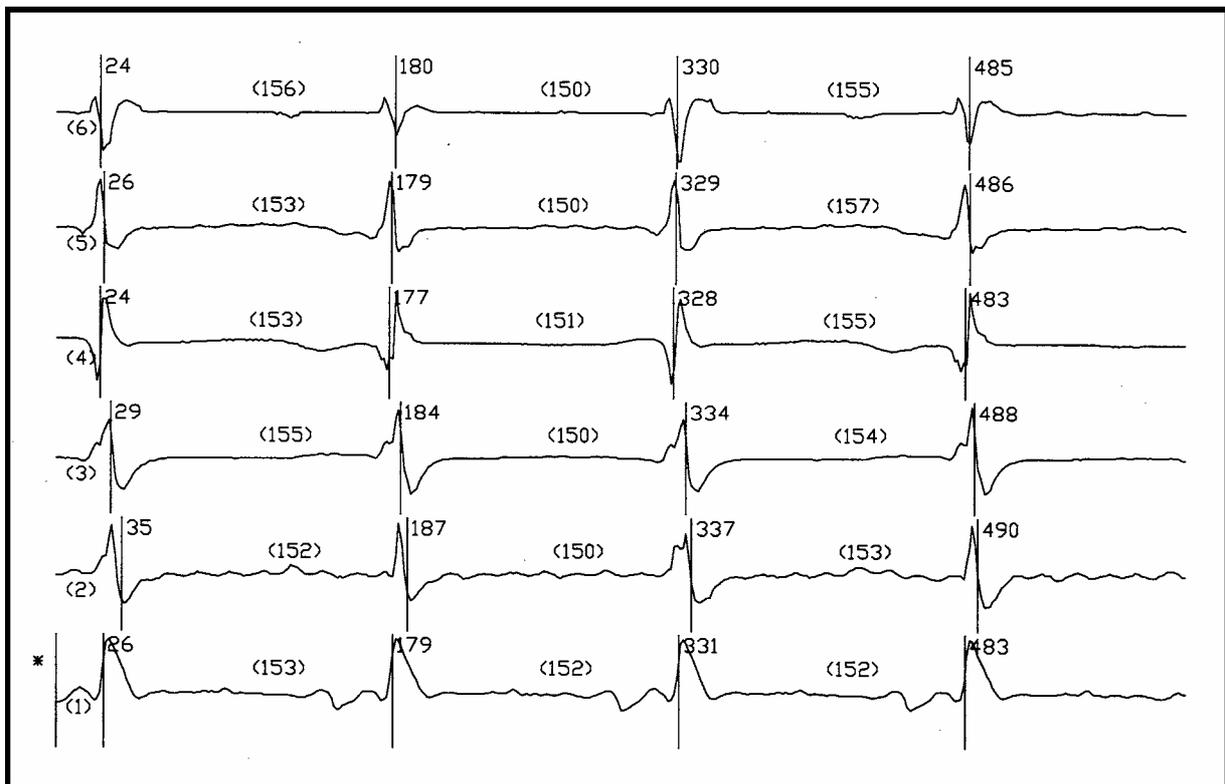
### 2.4.2 Bestimmung der Aktivationszeiten für die einzelnen bipolaren Elektroden

Mit Hilfe des Programms „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<sup>32, 36</sup>. 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 6. Die in Klammern unter den EKG-Ableitungen angegebene Zahl zeigt die Elektrodennummer. Die Referenzmarkierung befindet sich am Anfang des Elektrokardiogramms 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 angezeigt. Die in Klammern zwischen zwei EKG-Deflektionen befindliche Ziffer entspricht dem Zyklusintervall in Millisekunden zwischen zwei Aktivierungen.



**Abbildung 6:**

EKG-Ableitungen der Elektroden 1 – 6. Die in Klammern unter den EKG-Ableitungen angegebene Zahl zeigt die Elektrodennummer. Die Referenzmarkierung befindet sich am Anfang des Elektrokardiogramms 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 angezeigt. Die in Klammern zwischen zwei EKG-Deflektionen befindliche Ziffer entspricht dem Zyklusintervall in Millisekunden zwischen zwei Aktivierungen.

### 2.4.3 Konstruktion der epikardialen Aktivationskarten („Maps“)

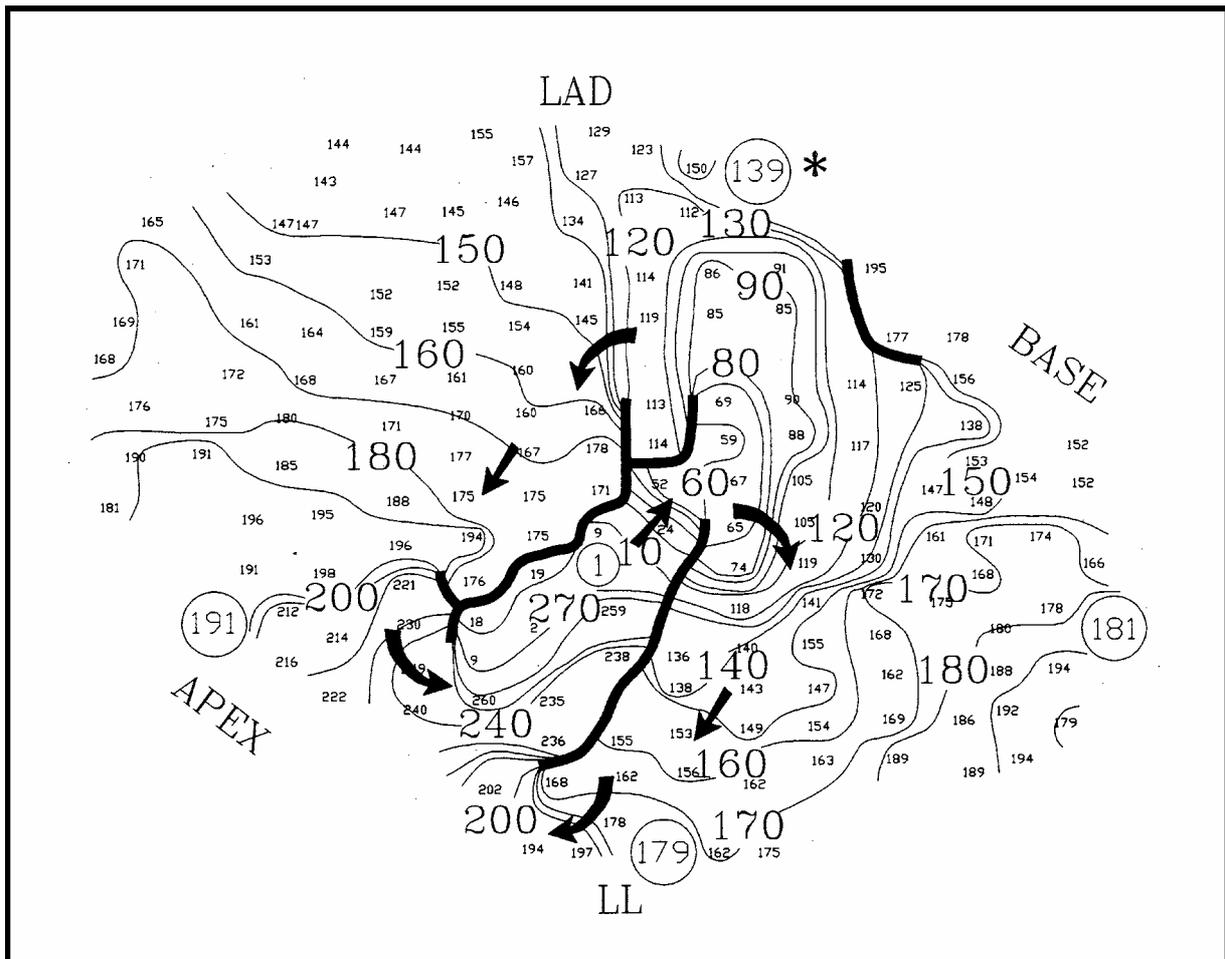
Die Aktivationszeiten der Elektroden wurden durch das Programm „Contour“ an den entsprechenden Elektrodenlokalisationen innerhalb eines frei wählbaren Zeitfensters am Bildschirm dargestellt. Das Zeitfenster wurde entsprechend der Zykluslänge der Tachykardie so eingestellt, dass jede Elektrode darin nur 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. Ein Ausdruck der epikardialen Aktivationskarten erfolgte über einen Laserdrucker.

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 Zeit markiert. 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 Herzmuskelzellen in der epikardialen Grenzzone zu verstehen. Durch zentrale Stimulation in der epikardialen Grenzzone, welche in jedem Experiment durchgeführt wurde, kann diese Faserrichtung bestimmt werden.

Ein Beispiel für eine solche Aktivationskarte zeigt Abbildung 7. 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 basalen und lateralen Rand. So erreichen die beiden Erregungsfronten nach ca. 230 ms 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 7:**

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 Pfeile zeigen die Ausbreitungsrichtung der Erregungswellen an.

#### 2.4.4 Datenausdruck und Datenvergleich

Nach Auswertung der Daten und Konstruktion der epikardialen Aktivationskarten („Maps“) wurden die Daten durch das Graphikprogramm Autocad® weiterverarbeitet. Mit Hilfe dieses Programms konnten die Aktivationskarten editiert und gedruckt werden.

## **2.5 Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit und der effektiven Refraktärzeit**

Die Leitungsgeschwindigkeiten der epikardialen Grenzzone wurden aus Aktivationskarten berechnet, die Erregungswellen von Impulsen darstellen, die von zentral im Elektrodenset liegender Elektroden erzeugt wurden.

Die durchschnittliche Leitungsgeschwindigkeit wurde über 16 gleichmäßig verteilte Messelektroden im Elektrodenset errechnet, nachdem 3 bis 5 aufeinander folgende Impulse während der Grundstimulation aufgenommen und gemittelt wurden.

Die effektive Refraktärzeit wurde an jedem Stimulationsort bestimmt, indem vorzeitige Einzelstimuli mit immer kürzerer Zykluslänge über die Stimulationselektrode auf das Myokard abgegeben wurden. Bestimmt wurde die Zykluslänge des ersten übertragenen vorzeitigen Impulses. Die effektive Refraktärzeit wurde mit Stimulusstärken des 2 bis 4 fachen diastolischen Schwellenwerts in einer Dauer von 2 ms abgegeben.

## **2.6 Statistische Analyse**

Um die Wirkung von Azimilide auf Leitungsgeschwindigkeit und effektive Refraktärzeit zu bestimmen, wurde ein statistischer Test für wiederholte Messungen benutzt. Man nahm eine Wertveränderung von  $p < 0,05$  als signifikant an. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der statistischen Analyse Software SigmaStat (Jandel Scientific Software) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Auswirkungen von Azimilide auf das Elektrokardiogramm

Im Sinusrhythmus verändert Azimilide dosisabhängig die Länge des Sinuszyklus. Sie verlängerte sich nach einer Dosis von 30 mg/kg von  $364 \pm 41$  auf  $496 \pm 105$  ms. Die korrigierte QT-Zeit (QTc) stieg ebenfalls dosisabhängig signifikant an, wogegen die PQ - und die QRS - Zeit unverändert blieb (Tabelle 1).

	Kontrolle	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	p
<b>Zykluslänge (ms)</b>	$364 \pm 40,7$	$388 \pm 57,6$	$411 \pm 61,4$	$469 \pm 104,6$	<0,001
<b>PQ Intervall (ms)</b>	$103 \pm 14,6$	$105 \pm 9,5$	$107 \pm 14,1$	$102 \pm 7,9$	nicht signifikant
<b>QRS Dauer (ms)</b>	$60 \pm 13,7$	$58 \pm 12,4$	$54 \pm 10,7$	$55 \pm 12,8$	nicht signifikant
<b>QTc Zeit (ms)</b>	$384 \pm 22,2$	$433 \pm 46,2$	$461 \pm 47,3$	$517 \pm 77,7$	<0,001

**Tabelle 1:** EKG Veränderungen unter Azimilide

## **3.2 Wirkung von Azimilide auf anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien**

### **3.2.1 Wirkung auf die Induktion anhaltender ventrikulärer Tachykardien**

In 6 Experimenten konnte in der Kontrolluntersuchung eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden. Azimilide verhinderte in 5 der 6 Fälle die Induktion von ventrikulären Tachykardien, wenn vor und nach Gabe des Medikaments das gleiche Stimulationsprotokoll angewandt wurde.

In einem der 5 Experimente konnte durch ein aggressiveres Stimulationsprotokoll (doppelte vorzeitige Stimuli anstatt eines einzigen), in einem zweiten durch den Wechsel des Stimulationsortes wieder eine ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden (in beiden Experimenten war jedoch die Morphologie des QRS Komplexes im Vergleich zur Kontrolle verändert). In den 3 übrigen Experimenten konnte nach Gabe von 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht (und auch nach höheren Dosen) sowohl durch das gleiche, wie auch durch ein aggressiveres Stimulationsprotokoll und Wechsel des Stimulationsortes keine anhaltende ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden (Abbildung 9 Tafel A und B).

In einem Experiment, in welchem auch nach Gabe der maximalen Dosis von 30 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht eine ventrikuläre Tachykardie durch das gleiche Stimulationsprotokoll wie in der Kontrolluntersuchung induziert werden konnte, war das Intervall, in welchem ein vorzeitiger Einzelimpuls eine Tachykardie am Stimulationsort nahe der LAD auslösen konnte, von 40 ms (Kopplungsintervalle von 130-170 ms; sechsmal war eine SVT Induktion möglich) auf 5 ms (Kopplungsintervall von 155-160 ms; zweimal war SVT Induktion möglich) reduziert. Die Zykluslänge der durch dieses Stimulationsprotokoll ausgelösten Tachykardien war von 160 +/- 9 ms auf 205 +/- 1 ms verlängert.

In 4 Experimenten konnte in den Kontrolluntersuchungen keine anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern durch vorzeitige Einzelimpulse ausgelöst werden. Auch nach der Gabe von Azimilide konnte keine anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern ausgelöst werden.

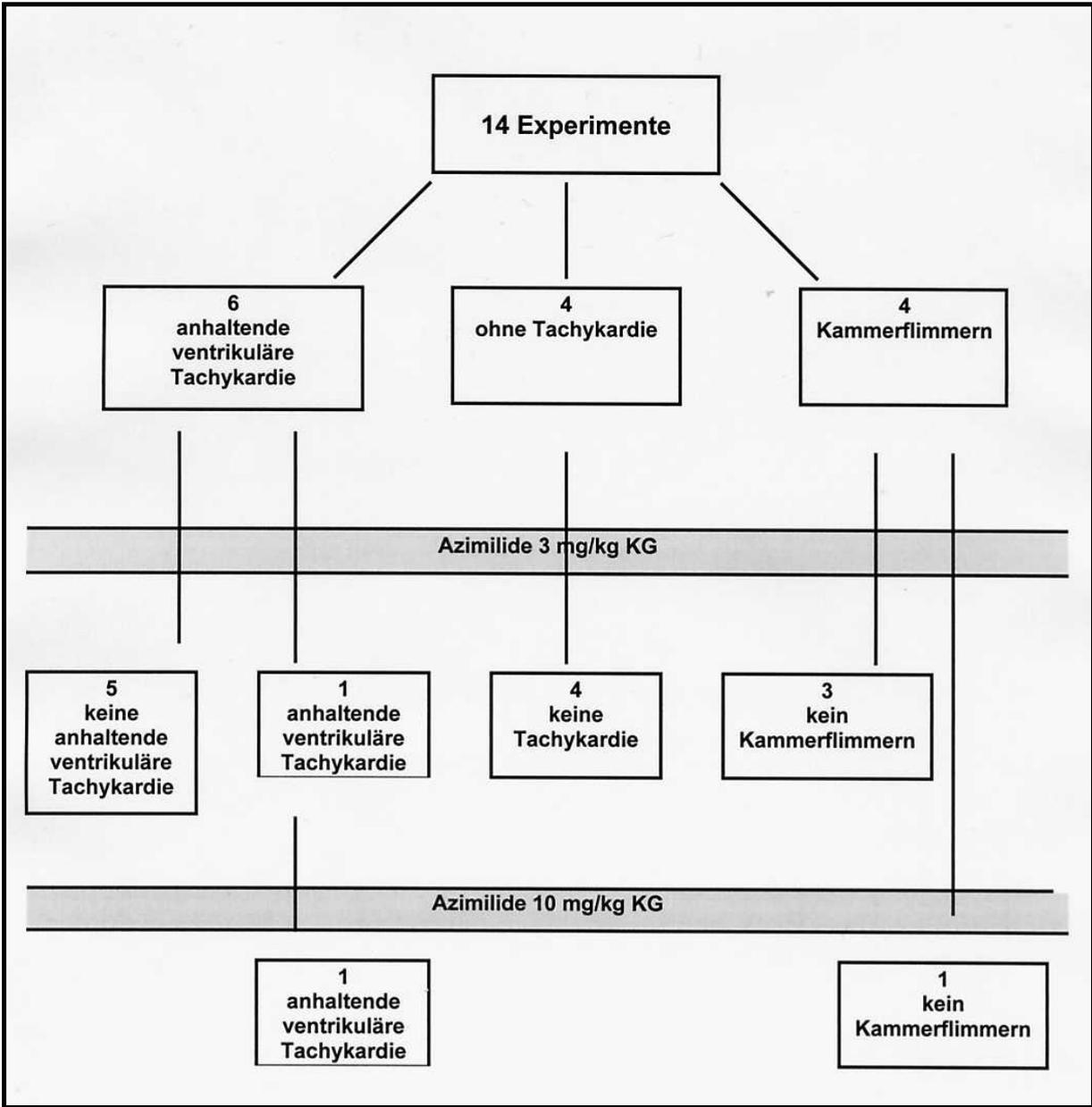
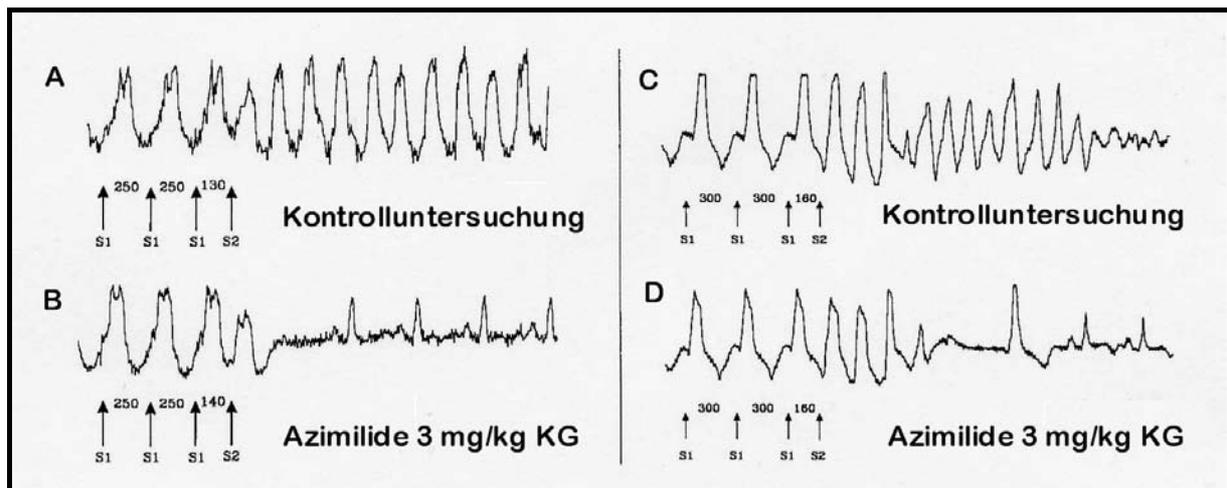


Abbildung 8:  
Übersicht der Experimente

### 3.2.2 Mechanismen zur Verhinderung von Reentry

In 5 Experimenten konnte nach der körperrgewichtsadaptierten Gabe von Azimilide durch das gleiche Stimulationsprotokoll wie in der Kontrolluntersuchung keine Tachykardie mehr ausgelöst werden. In diesen Experimenten verhinderte Azimilide durch einen Anstieg der effektiven Refraktärzeit am Stimulationsort die für das Auslösen der Tachykardie nötige vorzeitige Aktivierung (Abbildung 9 Tafel A und B).



**Abbildung 9:**

**A:** Das Auslösen einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie.

S1 bezeichnet den Impuls der Basisstimulation; S2 bezeichnet den vorzeitig einfallenden Impuls.

**B:** Die Wirkung von Azimilide in einer Dosierung von 3mg/kg. Auffallend ist, dass der frühstmögliche vorzeitige Impuls (S2) erst 140 ms nach dem Basisstimulationsimpuls(S1) übergeleitet werden konnte. In Tafel A war diese noch nach 130 ms möglich.

**C:** Das Auslösen von Kammerflimmern durch den vorzeitigen Impuls bei einem Kopplungsintervall von 160ms.

**D:** Nach Gabe von Azimilide in einer Dosierung von 3mg/kg ist das kleinste zu erreichende Kopplungsintervall 160 ms.

In drei dieser Experimente induzierten während der Kontrolluntersuchungen einzelne (ein Experiment) oder doppelte (zwei Experimente) vorzeitig einfallende Impulse, die in der Nähe der LAD (rechtsventrikuläre Seite der LAD) abgegeben wurden, eine ventrikuläre Tachykardie. Abbildung 10 zeigt die Aktivationskarte eines Experimentes, in dem ein einzelner vorzeitiger Impuls in der Kontrolluntersuchung eine ventrikuläre Tachykardie auslöst (die dazugehörigen EKG Ableitungen sind in Abbildung 9A und B dargestellt). Insgesamt fünfmal konnte durch einen vorzeitigen Einzelimpuls mit einem Kopplungsintervall von 120 bis 140 ms eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden. Der Erregungsablauf während der Grundstimulation (in Abbildung 10 nicht dargestellt, aber vergleichbar der in Abbildung 11A gezeigten Aktivierung) läuft linksventrikulär von der LAD zum linken lateralen Rand (LL), ohne zu blockieren (Abbildung 10 D, EKG S1). In Abbildung 10A blockiert der mit einem Kopplungsintervall von 150 ms ausgelöste vorzeitige Impuls (S2) in dieser Region, was durch die dicke schwarze Linie (Isochrone 100-110) dargestellt ist. Diese Blocklinie ist allerdings sehr kurz und die distale Seite wird nach 130-175 ms aktiviert, also mit einer Verzögerung von 30-65 ms. Eine antidrome Erregungsleitung oder Reentry treten nicht auf.

Abbildung 10 B zeigt das Einfallen eines vorzeitigen Impuls mit einem Kopplungsintervall von 130 ms (S2), der im Bereich der Isochronen 110-130 eine wesentlich längere Blocklinie ausbildet (dicke schwarze Linie). Die Wellenfronten der Erregung laufen jetzt um beide Enden der Blocklinie, und aktivieren die distale Seite nach 190-196 ms, also mit einer Verzögerung von ungefähr 80 ms. Jetzt kommt es zur antidromen Erregungsleitung, die funktionelle Blocklinie wird von distal durchbrochen (dargestellt durch die Isochronen 10 – 40 in Abbildung 10C). Dies stellt den ersten Reentry-Impuls der Tachykardie dar (Abbildung 10 D: T1).

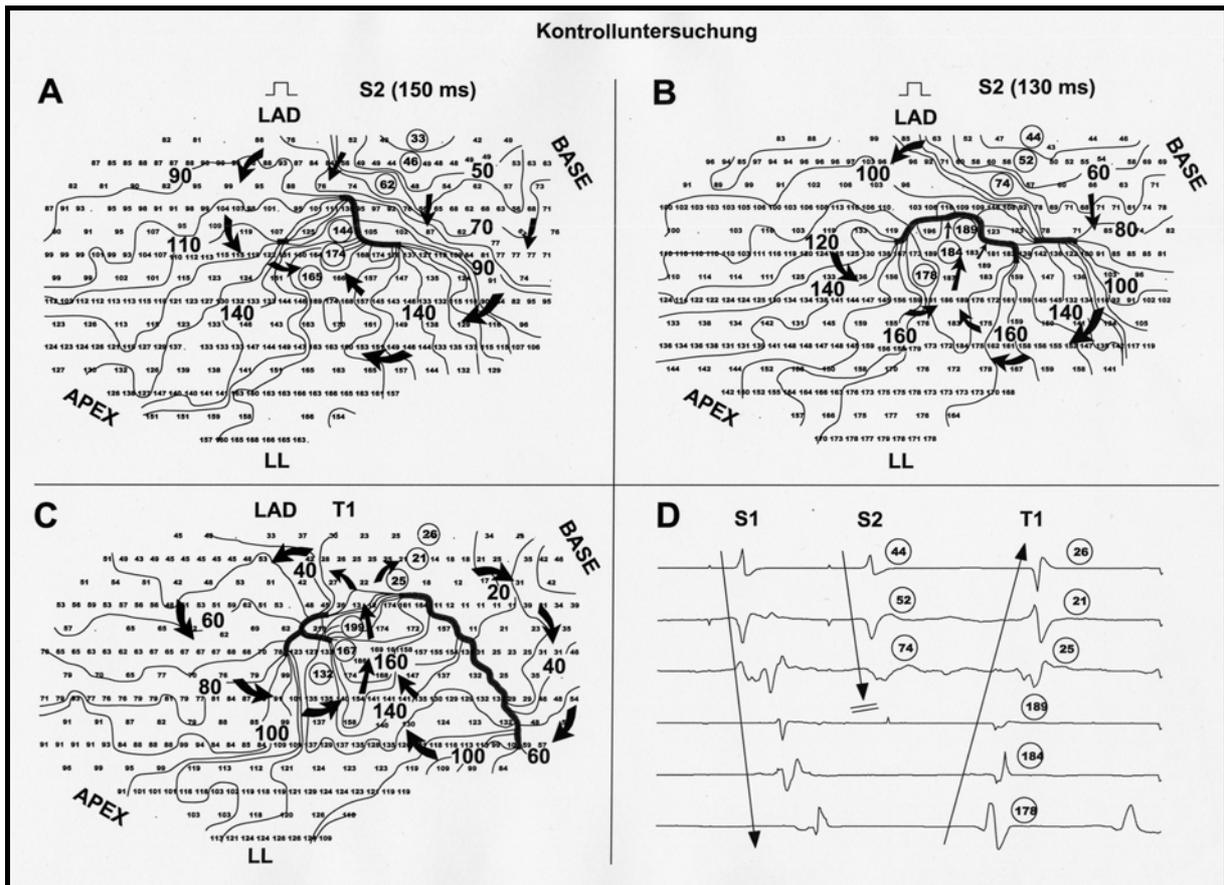


Abbildung 10:

**A und B:** Aktivationskarten von vorzeitig einfallenden Impulsen bei einer Kontrolluntersuchung, welche von Elektroden nahe der LAD abgegeben wurden. Das Kopplungsintervall beträgt in A 150, in B 130 Millisekunden.

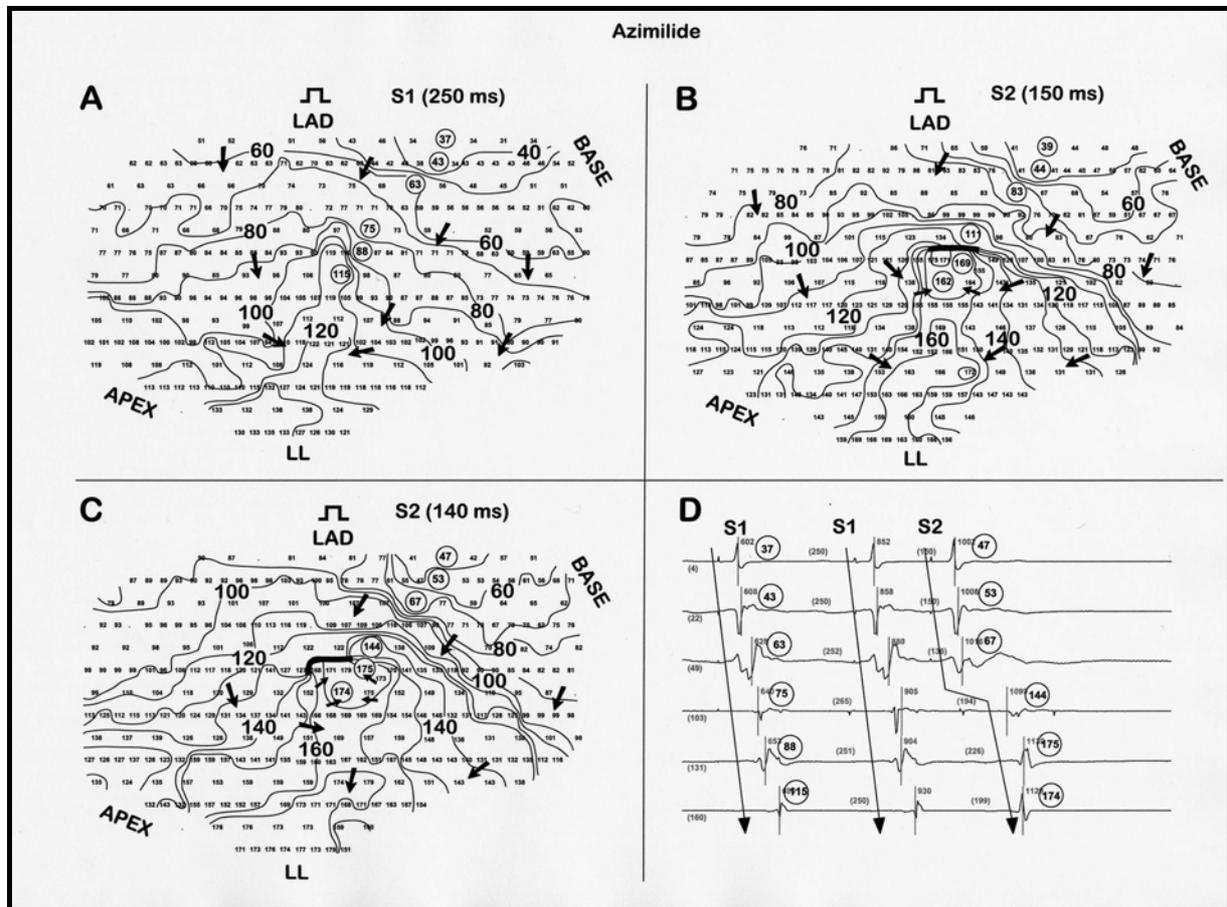
**C:** Aktivationskarte des ersten eigenständigen Reentry-Impulses nach dem vorzeitigen Stimulationsimpuls aus B. Die eingekreisten Elektroden auf den Aktivationskarten zeigen den Ableitungsort des Elektrokardiogramms (dargestellt in D).

**D:** Elektrokardiogramm des Stimulationsablaufs. Die Zahlen in den Kreisen geben die jeweilige Aktivationszeit der Elektrode an.

S1 bezeichnet den Impuls der Basisstimulation; S2 bezeichnet den vorzeitig einfallenden Impuls (hier mit einem Kopplungsintervall von 130 ms aus Abbildung 10B) und T1 bezeichnet den ersten eigenständigen Reentry-Impuls.

Nach der Gabe von Azimilide ist das kürzeste zu erreichende Kopplungsintervall, das übergeleitet wird 140 ms lang (Abbildung 9B). Der durch die Grundstimulation hergestellte Erregungsablauf (Abbildung 11A und S1 in 11D) ist unverändert. Der vorzeitige Impuls mit dem Kopplungsintervall von 150 ms (Abbildung 11B) blockiert nun in einer kleinen Region (dargestellt durch die dicke schwarze Linie bei den Isochronen 100-140).

Die distale Seite des Blocks wird ungefähr 35 ms nach der Aktivierung der proximalen Seite aktiviert, also zu schnell, um einen Reentry-Kreis entstehen zu lassen. Ähnliches tritt bei einem Kopplungsintervall von 140 ms (Abbildung 11C, und S2 in 11D) auf, die Blocklinie ist zu kurz und die Aktivierung der distalen Seite geschieht ebenfalls zu schnell, nämlich ca. 50 bis 55 ms nach der Aktivierung der proximalen Seite (Aktivierungszeit proximal des Blocks ist 122 ms, distal ca. 171 bis 179), um Reentry auftreten zu lassen. Abbildung 11D zeigt, dass die durch S2 ausgelöste Erregungswelle distal der kurzen Blocklinie weiterhin in orthograde Richtung verläuft, wohingegen sie bei der Ausbildung des Reentry-Kreises in Abbildung 10C in antidrome Richtung verläuft (im EKG S2 in Abbildung 10D).



**Abbildung 11:**

Aktivationskarten des Experimentes von Zeichnung 10 nach der Gabe von 3mg/kg Azimilide.

**A:** Basisstimulation.

**B:** Vorzeitiger Impuls mit einem Kopplungsintervall von 150 Millisekunden.

**C:** Vorzeitiger Impuls mit einem Kopplungsintervall von 140 Millisekunden. Die eingekreisten Elektroden zeigen die Position des in D gezeigten EKG an.

**D:** Elektrokardiogramm der letzten zwei Stimulationsimpulse (S1) und des vorzeitig einfallenden Impulses (S2)

Der frühestmögliche vorzeitige Einzelimpuls, der am Stimulationsort an der LAD übergeleitet werden kann, ist nicht in der Lage, eine ausreichend lange Blocklinie erzeugen, beziehungsweise die Erregung langsam genug um die Blocklinie herumzuführen, um einen Reentry-Kreis entstehen zu lassen.

In diesem Experiment konnte eine Tachykardie nur durch ein aggressiveres Stimulationsprotokoll (doppelte vorzeitige Stimuli) ausgelöst werden.

Diese, durch doppelte vorzeitige Stimulationsimpulse ausgelöste Tachykardien hatten im Vergleich zu den Kontrolluntersuchungen eine veränderte QRS Morphologie und Zykluslänge. Ein Reentry-Kreis konnte in der durch das Elektrodenset abgedeckten Region nicht aufgezeichnet werden.

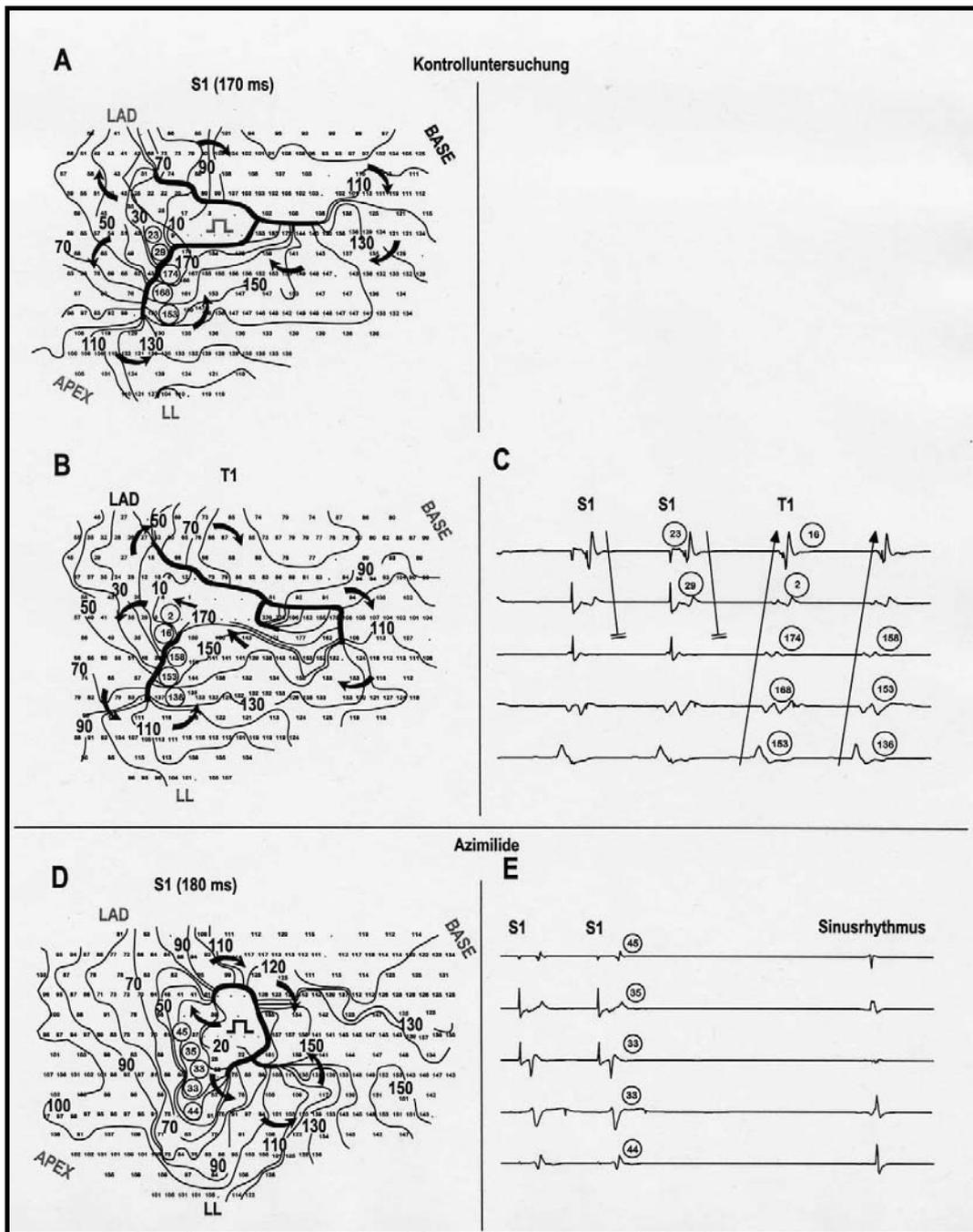
In zwei der fünf Experimenten in denen doppelte vorzeitige Stimuli am Stimulationsort in der Nähe der LAD eine ventrikuläre Tachykardie in der Kontrolle induzierten, verhinderte Azimilide in einer Dosierung von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht das Auslösen der ventrikulären Tachykardie durch Verlängerung der effektiven Refraktärzeit am Ort der Stimulation. Dies hinderte den zweiten vorzeitigen Impuls daran, eine ausreichend lange Blocklinie mit entsprechender Leitungsverzögerung auf der distalen Seite zu erzeugen, ein Vorgang, ähnlich dem in Abbildung 11 gezeigt.

In einem dieser Experimente konnte eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie dann von einem Stimulationsort nahe der Lateralen Seite (LL) ausgelöst werden. Dies war während der Kontrolluntersuchung nicht möglich. Ein Reentry-Kreis konnte in der durch das Elektrodenset abgedeckten Region nicht aufgezeichnet werden.

In zwei der fünf Experimente konnte eine Tachykardie durch Stimulation mit erhöhter Impulsstärke von Elektroden in der epikardialen Grenzzone während der Kontrolluntersuchung ausgelöst werden, nicht jedoch nach Gabe von mindestens 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht. Der Effekt von Azimilide, der Reentry in einem dieser Experimente verhinderte, ist in Abbildung 12 gezeigt.

Abbildung 12A zeigt den Aktivationsablauf während des letzten stimulierten Impulses mit einer Zykluslänge von 170 ms, Stimulationsort ist das Zentrum der epikardialen Grenzzone (markiert durch das Pulszeichen). Während der Stimulation bildet sich ein hufeisenförmiger Leitungsblock (dicke schwarze Linie, Elektrokardiogramme in Abbildung 12 C). Die Aktivationsfront des letzten Stimulationsimpulses schreitet bis zum Herzspitze (Apex) fort (Isochrone 10-70) und teilt sich dann in zwei Wellenfronten auf, wovon eine auf die LAD und dann in Richtung Basis (Isochrone 70-130) zuläuft. Die Andere bewegt sich in Richtung des lateralen Randes (LL) und dann wiederum aufwärts zur LAD (Isochrone 70-170). Die distale Seite der Blocklinie wird durch die Erregung nach 170 ms aktiviert. Diese Wellenfront betritt wiederum die Region, in der sie ausgelöst wurde (Abbildung 12 B, Isochrone 10 sowie T1 in 12C) und bildet somit den Reentry-Kreis, der die anhaltende ventrikuläre Tachykardie unterhält (durch Pfeile dargestellt).

Nach der Gabe von 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht, konnte eine Stimulation mit der Zykluslänge 180 ms, die kürzeste noch erreichbare Zykluslänge, die noch im Verhältnis 1:1 übergeleitet wurde, kein Reentry auslösen (Abbildung 12D). Die Blocklinie, die sich bildete (dicke schwarze Linie), war kürzer als in der Kontrolluntersuchung und die Aktivierung der distalen Seite erfolgte früher (165 ms in Abbildung 12D im Gegensatz zu 178 ms in Abbildung 12A), offensichtlich zu schnell um auf wiedererregbares Gewebe auf der proximalen Seite zu treffen und einen Reentry-Kreis auszubilden (Abbildung 12E).



**Abbildung 12**

A: Aktivationskarte einer Kontrolluntersuchung welche den letzten Impuls einer Reihe von Stimulationsimpulsen mit einem Kopplungsintervall von 170 Millisekunden zeigt.

B: Aktivationskarte des ersten eigenständigen Reentry-Impulses.

C: Elektrokardiogramm der letzten zwei Stimulationsimpulse (S1) und des ersten eigenständigen Reentry-Impulses (T1)

D: Aktivationskarte der zwei letzten Stimulationsimpulse (S1) mit Kopplungsintervall von 180 Millisekunden nach der Gabe von 3mg/kg Azimilide.

E: Die Elektrokardiogramme der eingekreisten Elektroden aus D. Die Aktivationszeiten wurden aus Gründen der klaren Darstellung weggelassen.

In dem Experiment, in welchem auch nach der Gabe von Azimilide mit dem gleichen Stimulationsprotokoll wie in der Kontrolle anhaltende ventrikuläre Tachykardien ausgelöst werden konnten, zeigt das Medikament dennoch einen Einfluss auf den Reentry-Kreis. Während der Kontrolluntersuchung wurden Tachykardien mit 2 verschiedenen QRS Morphologien (Abbildung 13A: Kreise und Vierecke symbolisieren die unterschiedliche Morphologie) ausgelöst. Nach der Gabe von 3 und 10 mg/kg Körpergewicht konnten Tachykardien mit gleicher (Kreise und Vierecke) und auch einer neuen QRS Morphologie (Dreieck) ausgelöst werden. Nach der Gabe von 30mg/kg Körpergewicht konnten Tachykardien mit einer bereits in der Kontrolle aufgetretenen Morphologie (Vierecke) und mit einer neuen Morphologie (Dreieck) ausgelöst werden beide jedoch mit längerer Zykluslänge.

Abbildung 13B zeigt, dass die Tachykardie der Kontrolluntersuchung durch zwei Reentry-Wellenfronten verursacht wurde, die mit einer Zykluslänge von 160 ms um zwei funktionelle Blocklinien (dicke schwarze Linien) rotieren. Der Übertrittspunkt der Erregungsfront zu den Ventrikeln befindet sich am apikalen Ende des Elektrodensets.

Nach der Gabe von 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht wurde eine Tachykardie mit anderer QRS Morphologie ausgelöst (Tafel 13C). Der Ort und die Ausrichtung der funktionellen Blocklinien haben sich geändert, und die beiden Reentry-Wellenfronten laufen in entgegengesetzter Richtung zu denen der Kontrolluntersuchung, die Zykluslänge ist jedoch annähernd gleich (156 ms). Der Austrittspunkt der Erregungswelle zu den Ventrikeln liegt jetzt an der LAD (durch die Sterne markiert), was die veränderte QRS Morphologie erklärt. Nach der Gabe von 30 mg pro Kilogramm Körpergewicht (Abbildung 13D) tritt noch mal eine andere QRS Morphologie auf; die Zykluslänge ist auf 216 ms verlängert. Die Lage der funktionellen Blocklinien ist ebenfalls verändert. Die Aktivierung des Myokards um diese Blocklinie benötigt 210 ms. Der Austrittspunkt der Erregungswelle zum Ventrikel an der LAD wechselt vom basalen zum apikalen Ende.

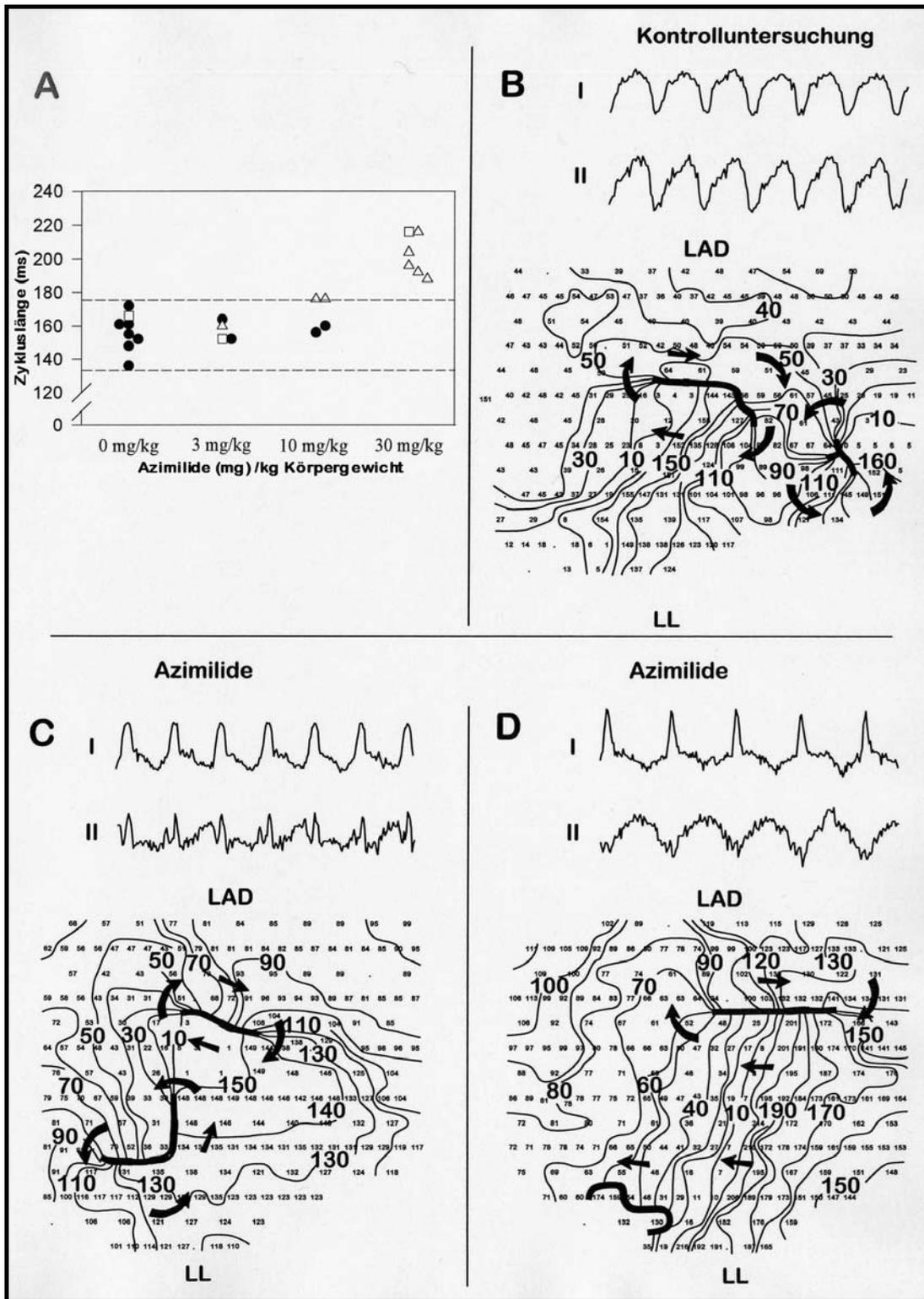


Abbildung 13

A: Wirkung von Azimilide auf die QRS Morphologie und Zykluslänge von Tachykardien, die trotz Medikamentengabe nicht verhindert werden konnten.

Jede QRS Morphologie ist durch ein anderes Symbol dargestellt. Die unterbrochenen Linien markieren Variationsbreite der Tachykardiezykluslängen in den Kontrolluntersuchungen.

B: Elektrokardiogramm und Aktivationskarte einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie in der Kontrolluntersuchung

C: Elektrokardiogramm und Aktivationskarte einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie nach der Gabe von 3mg/kg Azimilide.

D: Elektrokardiogramm und Aktivationskarte einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie nach der Gabe von 30mg/kg Azimilide.

### **3.3 Wirkung von Azimilide auf die Induktion von Kammerflimmern**

#### **3.3.1 Wirkung auf die Induktion von Kammerflimmern**

In 4 weiteren Experimenten, in denen keine anhaltende ventrikuläre Tachykardie ausgelöst werden konnten, kam es durch die nahe der LAD abgegebenen vorzeitigen Einzelimpulse zu kurzen Perioden von schnellen polymorphen ventrikuläre Tachykardien, die innerhalb von 3 Sekunden in Kammerflimmern übergingen (Abbildung 9C).

Durch die Gabe von 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht wurde in 3 von diesen 4 Experimenten das Auslösen von Kammerflimmern durch vorzeitige Einzelstimuli verhindert. Dabei konnte zum Teil unter Medikamentengabe das gleiche Kopplungsintervall, welches in der Kontrolluntersuchung Kammerflimmern auslöste, erreicht werden (Abbildung 9D).

Während der Kontrolluntersuchung konnte in diesen drei Experimenten durch vorzeitige Impulse mit einem Kopplungsintervall von 120 bis 170 ms 18 Episoden von Kammerflimmern induziert werden. Nach der Gabe von Azimilide konnten Kopplungsintervalle von 130 bis 300 ms in 20 Versuchen kein Kammerflimmern mehr auslösen.

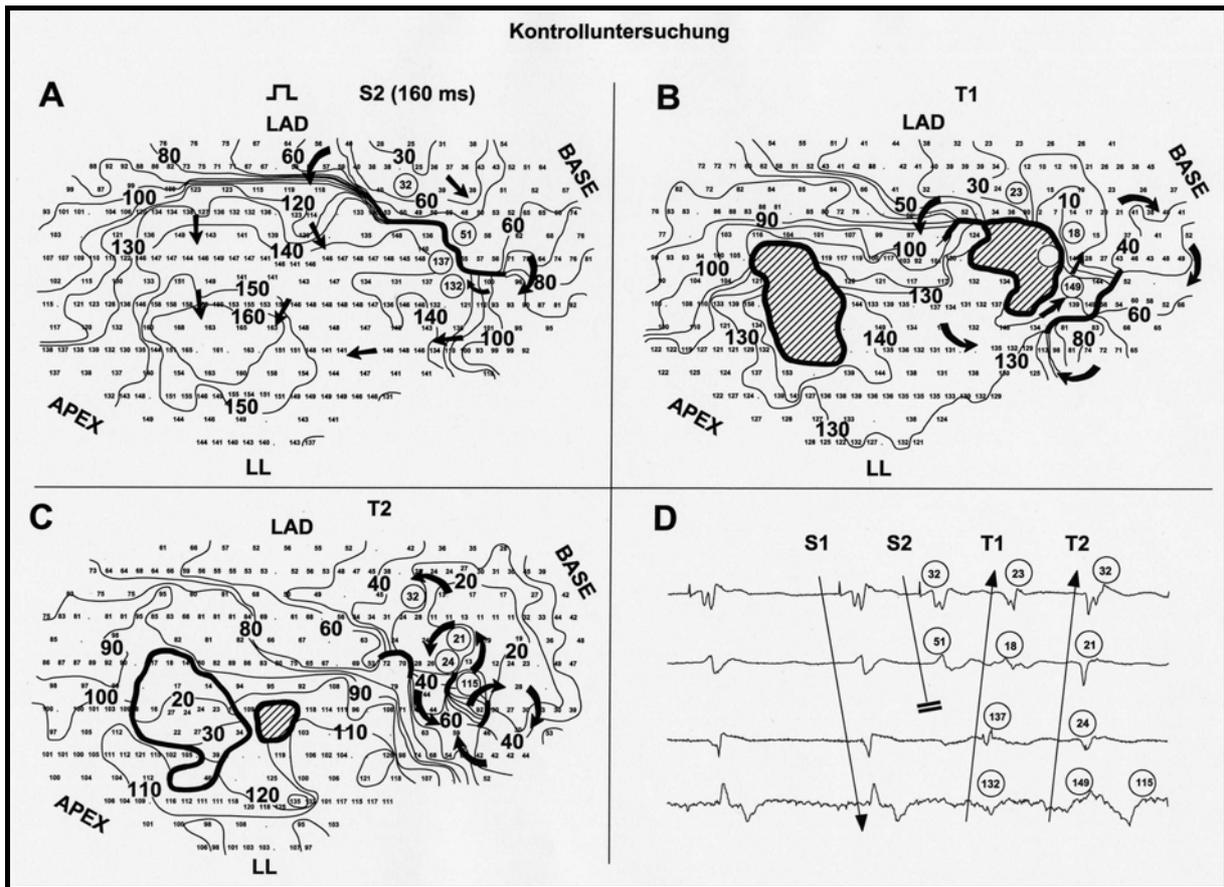
Im vierten Experiment konnte auch nach Gabe von 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht noch Kammerflimmern ausgelöst werden, nicht jedoch nach einer Dosis von 10 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht. Anders als in den drei vorher beschriebenen Experimenten verhinderte im Vierten ein Anstieg der effektiven Refraktärzeit am Stimulationsort, dass ein ähnliches Kopplungsintervall erreicht werden konnte, wie jenes, welches in der Kontrolluntersuchung das Kammerflimmern auslösen konnte (Kopplungsintervalle in der Kontrolluntersuchung: 135 bis 140 ms, nach der Gabe von Azimilide (10 mg/kg KG): 145 bis 300 ms, was nicht ausreichte, Kammerflimmern auszulösen).

#### **3.3.2 Wirkung auf Reentry-Kreise im Kammerflimmern**

In den 3 Experimenten, in denen auch nach der Gabe von Azimilide die gleichen Kopplungsintervalle der vorzeitigen Einzelimpulse wie in der Kontrolle erreicht werden konnten, wurde Kammerflimmern durch nach Gabe von Azimilide neu aufgetretenen Leitungsblockaden in den Reentry-Kreisen verhindert, welche in der Kontrolle die polymorphen Kammertachykardien auslösten .

Abbildung 14 und 15 verdeutlichen die Ergebnisse eines Experimentes, in welchem während der Kontrolluntersuchung durch vorzeitige Stimuli mit einem Kopplungsintervall von 160 ms (Abbildung 9C) und weniger Kammerflimmern ausgelöst werden konnte, nach der Gabe von 3mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht jedoch nicht mehr (Abbildung 9D). In der Kontrolluntersuchung aktivieren die Basisstimulationsimpulse die epikardiale Randzone, ohne zu blockieren (Abbildung 14 D, S1) (Aktivationskarte ist nicht gezeigt). Der vorzeitige Impuls (S2) blockiert dann in der durch die dicke schwarze Linie (Isochrone 60) dargestellten Region. (Abbildung 14A, und D, S2). Zwei Wellenfronten bewegen sich um die Enden der Blocklinien (Pfeile) und aktivieren die distale Seite nach 137 ms. (Die linke Seite der Blocklinie ist eine Region nahe beieinander liegenden Isochronen, die nicht als Block interpretiert werden können, da die Aktivierung in orthodromer Richtung abläuft.) Antidrome Erregungsleitung tritt in einem kleinen Areal am rechten Ende der Blocklinie auf (Tafel B, Isochrone 10-20), und verursacht den ersten Reentry-Impuls der Tachykardie (Zykluslänge 150 ms, T1 in 14 D). Das schraffierte Gebiete wurde in diesem Zyklus nicht aktiviert. Der zweite Reentry-Impuls (T2, C und D) braucht lediglich 120 ms für einen kompletten Reentry-Kreisdurchlauf. Die Erregungsfront wird dann einhergehend mit dem Beginn des Kammerflimmerns zunehmend desorganisiert (ohne Abbildung).

Nach der Gabe von 3 mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht blockiert ein vorzeitiger Impuls mit dem selben Kopplungsintervall von 160 ms (Abbildung 15A und S2 in D) in der gleichen Region wie in der Kontrolle (dicke schwarze Linie bei der Isochrone 80) und die distale Seite der Blocklinie wird nach 160 ms durch eine Wellenfront aktiviert, welche um die Enden der Blocklinie herumläuft. Diese Wellenfront wandert in entgegengesetzter Richtung auf die Blocklinie zu (Isochrone 20 in Tafel B) und verursacht den ersten Tachykardieschlag (T1 in Tafel D). Im Gegensatz zu der Kontrolluntersuchung blockiert die Leitung von T1 in der schraffierten Region (Isochrone 120-140) (Abbildung 15B und 15D) Der zweite Tachykardieschlag (T2 in der Abbildung 15C und 15D) wird durch eine Erregungswelle außerhalb der epikardialen Grenzzone verursacht, ebenso ein dritter Tachykardieschlag (ohne Abbildung) dem keine weitere Tachykardieschläge oder Kammerflimmern folgen.



**Abbildung 14:**

Aktivationskarten die das Auslösen von Kammerflimmern zeigen:

A: Aktivationskarte eines vorzeitigen Einzelimpulses mit einem Kopplungsintervall von 160 Millisekunden.

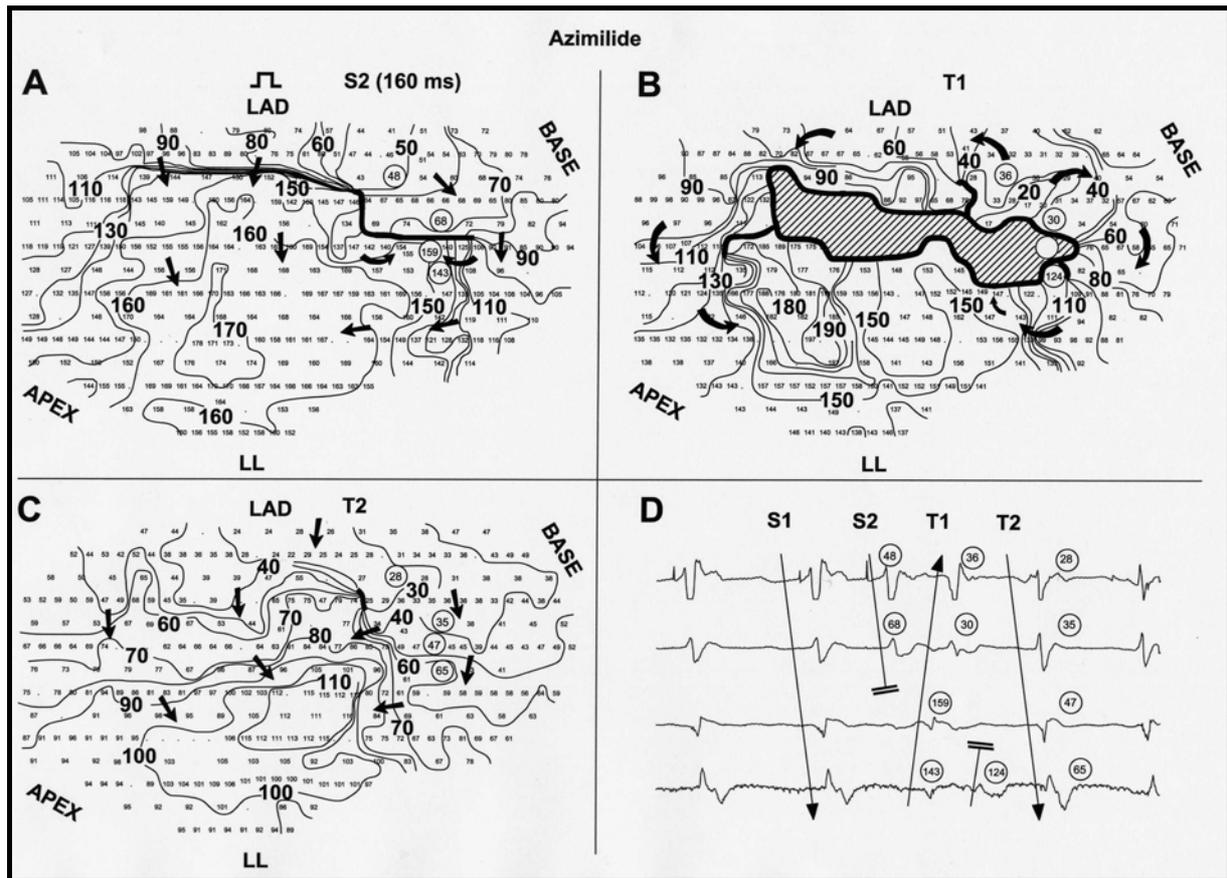
B: Aktivationskarte des ersten eigenständigen Reentry-Impulses.

C: Aktivationskarte des zweiten eigenständigen Reentry-Impulses.

D: Elektrokardiogramm der eingekreisten Elektroden aus A, B und C.

S1 bezeichnet den letzten Impuls der Basisstimulation; S2 bezeichnet den vorzeitig einfallenden Impuls, T1 und T2 bezeichnen die eigenständigen Reentry-Impulse bevor das Kammerflimmern beginnt.

Die eingekreisten Nummern über dem Elektrokardiogramm geben die Aktivationszeit der einzelnen Elektrode der entsprechenden Aktivationskarte wieder.



**Abbildung 15:**

Aktivationskarten von Experimenten die in Abbildung 9C, 9D und 14 gezeigt werden, nach der Gabe von 3mg/kg Azimilide, aufgezeichnet während der Stimulation.

A: Aktivationskarte vorzeitigen Einzelimpulses mit einem Kopplungsintervall von 160 Millisekunden.

B: Aktivationskarte des ersten eigenständigen Reentry-Impulses.

C: Aktivationskarte des zweiten Impulses der Tachykardie.

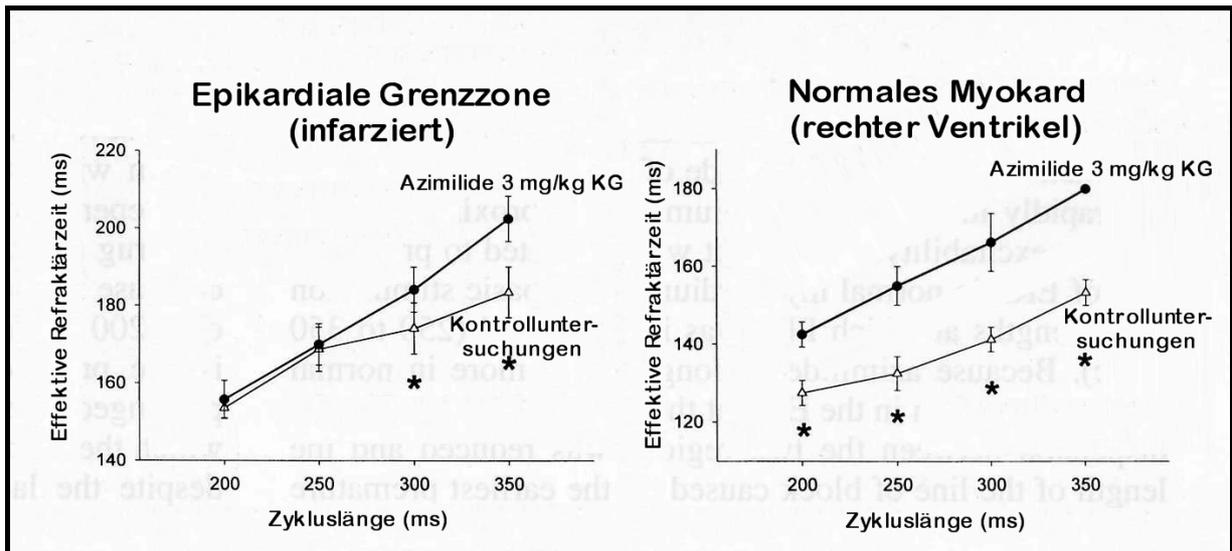
D: Elektrokardiogramme der eingekreisten Elektroden aus A, B und C.

S1 bezeichnet den letzten Impuls der Basisstimulation; S2 bezeichnet den vorzeitig einfallenden Impuls, T1 und T2 bezeichnen die ersten beiden Tachykardie-Impulse.

Die eingekreisten Nummern über dem Elektrokardiogramm geben die Aktivierungszeit der einzelnen Elektrode der entsprechenden Aktivationskarte wieder.

### 3.4 Wirkung von Azimilide auf Leitungsgeschwindigkeit und effektive Refraktärzeit

Die Wirkung von 3mg Azimilide pro Kilogramm Körpergewicht, (welche sowohl anhaltende ventrikuläre Tachykardien als auch Kammerflimmern verhinderte) auf die effektive Refraktärzeit wurde in der epikardialen Grenzzone des nicht infarzierten rechten Ventrikels mit Zykluslängen von 350 bis 200 ms untersucht, um eine mögliche reversed-use-Eigenschaft zu beurteilen (Abbildung 16).



**Abbildung 16:**

A: Wirkung von 3mg/kg Azimilide auf die effektive Refraktärzeit in der epikardialen Grenzfläche (Mittelwert +/- Standardabweichung von 12 Messpunkten in 4 Hunden) mit abnehmender Zykluslänge.

B: Wirkung von 3mg/kg Azimilide auf die effektive Refraktärzeit in gesundem Myokard

(Mittelwert +/- Standardabweichung von 12 Messpunkten in 4 Hunden) mit abnehmender Zykluslänge.

Die Werte sind +/- Standardabweichung aufgetragen. Die Sterne geben die statistisch signifikanten Veränderungen an.

Im nicht infarzierten Myokard verlängert Azimilide signifikant die effektive Refraktärzeit während jeder untersuchten Zykluslänge, wobei die prozentuale Verlängerung der Zykluslänge zwischen einem Maximum von 17% und einem Minimum von 12% variiert ( $p < 0,001$ ).

In der epikardialen Grenzzone (infarziertes Areal) verlängert Azimilide die effektive Refraktärzeit maximal (um 9%) bei einer Zykluslänge von 350 ms ( $P < 0,001$ ).

Diese Wirkung auf die effektive Refraktärzeit verminderte sich mit abnehmender Zykluslänge und verschwand bei Zykluslängen von 200-250 ms.

Eine höhere Dosis von Azimilide (10 mg pro Kilogramm Körpergewicht) verlängerte die effektive Refraktärzeit an beiden Orten (am nichtinfarzierten Epikard um zusätzliche 9% und in der epikardialen Grenzzone um 10%;  $P < 0,005$ ) reversed-use-Eigenschaften dieser Dosierung wurden nicht untersucht.

---

	<b>Kontrolle</b>	<b>3 mg/kg</b>	<b>10 mg/kg</b>	<b>30 mg/kg</b>
<b>Transversal cm/ms</b>	23,1 ± 4,5	24,0 ± 4,6	22,0 ± 4,6	21,0 ± 6,9
<b>Longitudinal cm/ms</b>	59,2 ± 13,5	57,5 ± 12,2	56,4 ± 13,6	54,0 ± 24,8

---

**Tabelle 2:** Veränderung der Leitungsgeschwindigkeit unter Azimilide (cm/ms)

Azimilide veränderte weder die Leitungsgeschwindigkeit in longitudinaler und transversaler Richtung noch das Anisotropieverhältnis in der epikardialen Grenzzone signifikant.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methode

#### 4.1.1 Das Hundefarktmodell

Zur Erforschung elektrophysiologischer Mechanismen ventrikulärer Tachykardien sowie die Auswirkung unterschiedlicher antiarrhythmischer Substanzen wird häufig das Hundefarktmodell verwendet<sup>25</sup>. Durch die zweizeitige 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. Diese besitzt eine fast zweidimensionale Struktur, da eine Aktivierung von unten durch die Infarktnekrose verhindert wird. Die epikardiale Grenzzone im Hundefarktmodell ist wegen ihrer Lokalisation gut zugänglich und eignet sich so für hochauflösende Mapping-Untersuchungen durch Aufbringen epikardialer Elektroden. Zusätzlich findet man im Hundefarktmodell relativ große räumliche Verhältnisse vor. In der Postinfarktphase treten in diesem Modell in etwa 50 % spontane oder elektrisch ventrikuläre Arrhythmien auf<sup>26, 29, 33, 35, 36, 38, 39</sup>. Das Infarktmodell beim Hund eignet sich daher, um die Mechanismen von ventrikulären Tachykardien und die Auswirkung antiarrhythmischer Medikamente zu untersuchen. Es gilt mittlerweile als gesichert, dass die epikardiale Grenzzone im Hundefarktmodell das Substrat für epikardiale Erregungskreise und somit für Reentry-Tachykardien bildet<sup>26, 29, 36, 37, 39</sup>.

Die hier auslösbaren ventrikulären Tachykardien haben ähnliche EKG Charakteristika wie klinische Arrhythmien<sup>14</sup>. Zudem erlauben die Aktivationskarten der Reentry-Kreise eine unmittelbare Bestimmung der Medikamentenwirkung auf den arrhythmogenen Mechanismus<sup>43</sup>.

#### 4.1.2. Das Mappingsystem

Die Bedeutung der epikardialen Grenzzone als Ursprungsort von ventrikulären Tachykardien im Hundefarktmodell wurde von El-Sherif 1977 mit einer „Composite-Elektrode“ untersucht<sup>40</sup>, um die kontinuierliche elektrische Aktivität über der Infarktregion aufzuzeichnen, welche entweder durch Reentry-Kreise im Bereich des Epikards oder durch eine langsame epikardiale Erregungsausbreitung ausgelöst wird

<sup>40,41,42</sup>

Der Nachweis von Reentry Kreisen konnte durch die Composite Elektrode nicht mehr geführt werden, so dass die Arbeitsgruppe um Wit<sup>39</sup> seit 1982 hochauflösende Mappingsysteme entwickelt. Der vorliegenden Untersuchung liegt ein Mappingsystem mit 312 bipolaren Elektrodenpaaren zugrunde. Durch die hohe räumliche Auflösung ist es möglich, den Erregungsablauf im Bereich des Epikards genau zu analysieren. Durch die simultane Registrierung ist die Analyse des Erregungsablaufs und seiner Veränderungen von Zyklus zu Zyklus möglich. Dadurch können die elektrophysiologischen Einflüsse von antiarrhythmischen Medikamenten auf den Erregungsablauf, bzw. auf Reentry-Kreise und damit auf anhaltende ventrikuläre Tachykardien untersucht werden<sup>26, 29, 33, 35, 36, 39</sup>.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Zelluläre Mechanismen von Klasse III Medikamenten

Die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit durch Medikamente welche ausschließlich die schnelle Komponente des verzögerten Kaliumionenkanals ( $I_{Kr}$ ) blockieren, verringert sich bei schneller Herzfrequenz zunehmend. Dies wird als reversed-use-Eigenschaft bezeichnet<sup>46,47,48</sup>. Sie wurde bislang als Folge der unveränderten Funktion der langsamen Komponente des Kaliumionenkanals ( $I_{Ks}$ ) gesehen<sup>49,50</sup>.

Azimilide blockiert beide Anteile dieses Ionenkanals ( $I_{Kr}$  und  $I_{Ks}$ )<sup>8-10,50</sup>. Jedoch blieb der experimentelle Nachweis, dass Azimilide keine reversed-use-Eigenschaft besitzt, ergebnislos<sup>9,49-51</sup>.

Während unserer Experimente fanden wir heraus, dass die Azimilide eine Verlängerung der effektiven Refraktärzeit im nichtinfarzierten Myokard erzeugt. Diese war während Zykluslängen zwischen 350 bis 200 ms stabil, verringerte sich bei kürzeren Zykluslängen jedoch zunehmend (Abbildung 16B).

Die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit in der epikardialen Grenzzone war bei Zykluslängen unter 250 ms nicht mehr nachweisbar (Abbildung 16A), was eine reversed-use-Eigenschaft darstellt.

Azimilide blockiert darüber hinaus auch den Calciumionenkanal vom L-Typ ( $I_{CaL}$ ) und den Natriumionenkanal ( $I_{Na}$ ), allerdings in deutlich höheren Dosierungen als für die Blockade des Kaliumionenkanals benötigt werden<sup>8,10</sup>. Ob diese zusätzlichen Effekte zu der Wirkung auf die Refraktärität beitragen, ist unbekannt.

#### 4.2.2 Effekte von Azimilide auf Reentry-Kreise

Untersuchungen von experimentell ausgelöstem Vorhofflattern und -flimmern zeigten, dass Klasse III Medikamente Blockierungen in Reentry-Kreisen verursachen<sup>52,53</sup> oder protektive laterale Grenzen auflösen können<sup>54</sup>. Zu ventrikulärem Reentry gab es jedoch bislang nur sehr wenige Untersuchungen. Azimilide zeigt einen eindeutigen Effekt, die Entstehung von Reentry-Kreisen, welche anhaltende ventrikuläre Tachykardien verursachen, zu verhindern.

Die frühen vorzeitigen Impulse, die in diesem Infarktmodell Reentry auslösen, blockieren in orthodromer Ausbreitungsrichtung. Der Mechanismus für diese Blockierung könnte die verlängerte effektive Refraktärzeit in der epikardialen Grenzzone im Vergleich zu normalem Myokard (unterschiedliche Veränderung der Refraktärität)<sup>55</sup>, die verzögerte Weiterleitung des vorzeitigen Impulses in der longitudinalen Richtung der anisotropen epikardialen Grenzzone oder eine Kombination der beiden Faktoren sein.

Die vorzeitige Wellenfront bewegt sich um die Enden der Blocklinie herum und aktiviert die distale Seite der Blocklinie in antidromer Richtung. Wenn die Erregung der distalen Seite ausreichend langsam erfolgt, so dass die proximale Seite des Myokards in dieser Zeit wieder erregbar wird, trifft die antidrome Erregungswelle auf wiedererregbares Gewebe und Reentry tritt auf<sup>44</sup>. Die Verzögerung ist abhängig von der Länge der Blocklinie und der Leitungsgeschwindigkeit (dem Ergebnis aus Wegstrecke und Geschwindigkeit) um die Enden der Blocklinie zur distalen Seite.

Azimilide verhindert im normalen Myokard durch einen Anstieg der effektiven Refraktärzeit das Überleiten des frühen vorzeitigen Impulses mit kurzer Zykluslänge. Es können so keine langen Blocklinien entstehen. Die distale Seite der Blocklinie wird zu schnell aktiviert und das Myokard der proximalen Seite der Blocklinie ist noch refraktär. Es entsteht kein Reentry.

Die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit wurde nachgewiesen während der Basisstimulation, in welche vorzeitige Einzelimpulse mit zunehmend kürzerer Zykluslänge (250 bis 300 ms) einfielen (Abbildung 16).

Da Azimilide bei diesen Zykluslängen die effektive Refraktärzeit im normalen Myokard mehr verlängerte als in der epikardialen Grenzzone, war der Unterschied zwischen den beiden Regionen reduziert, und der Leitungsblock, welcher durch den vorzeitig einfallenden Impuls ausgelöst wurde, verkürzt.

Kürzere Blocklinien allein würden allerdings Reentry nicht verhindern, wenn die Leitung um die Enden des Blocks ausreichend verzögert würde. Allerdings trat dies in den durchgeführten Experimenten nicht auf.

Azimilide verhindert das Auslösen von Tachykardien durch stimulierte Einzelimpulse in der epikardialen Grenzzone, indem es die Überleitung von frühen Einzelimpulsen mit kurzer Zykluslänge, die notwendig sind um lange Blocklinien zu generieren (Abbildung 12) verhindert. Die Messung der effektiven Refraktärzeit zeigte jedoch, dass bei kurzen Zykluslängen nur eine geringe oder keine Verlängerung der effektiven Refraktärzeit erfolgt.

Bei anderen Klasse III Medikamente wurde gezeigt, dass sie in etablierten Reentry-Kreisen Blockierungen auslösen <sup>56-61</sup>. Die Wirkung von Azimilide auf etablierte Reentry-Kreise, die anhaltende ventrikuläre Tachykardien verursachen, wird nur in einem Experiment deutlich. In diesem wurden die Arrhythmien durch Azimilide nicht verhindert (Abbildung 13). Die Veränderungen der funktionellen Blocklinien und Verlangsamungen der Erregungsleitung lassen auf eine Verlängerung der effektiven Refraktärzeit schließen, die nicht ausreicht, um den zirkulierenden Impuls zu unterbrechen. Vielleicht war aber auch in diesem Experiment die erregbare Lücke des Reentry- Kreises zu groß <sup>62</sup>.

Vorhergehende Untersuchungen von Medikamenten mit Klasse III Eigenschaften zeigten bereits, dass diese Wirkung gegen Kammerflimmern besitzen, der Mechanismus konnte bislang jedoch nicht gezeigt werden <sup>11,63</sup>.

Kammerflimmern, welches nach einzelnen vorzeitigen Impulsen auftritt wird in diesem Hundemodell oft ausgelöst durch schnelle, polymorphe, ventrikuläre Tachykardien, die in kleinen instabilen Reentry-Kreisen in der epikardialen Grenzzone entstehen und in einem Erregungschaos enden <sup>64</sup>.

Die durch den vorzeitigen Einzelimpuls entstehende Blocklinie ist bei den Experimenten, die in Kammerflimmern übergehen, kürzer als bei jenen, die in anhaltende ventrikuläre Tachykardien übergehen. Dies könnte die Entstehung der kleinen Reentry-Kreise erklären. Nicht alle Infarkt Herzen zeigen diese Reaktion: einige erfordern ein aggressiveres Stimulationsprotokoll.

Nach der Gabe von Azimilide verursachten frühe vorzeitige Impulse noch immer Blocklinien, um welche sich zu Beginn kleine Reentry-Kreise formten, die allerdings nur für wenige Erregungsumläufe stabil blieben, da die kreisende Erregungswelle in den kleinen Reentry-Kreisen blockiert.

Die Fähigkeit eines vorzeitigen Impulses immer noch Reentry zu initiieren, könnte anders als das Auslösen von anhaltenden Tachykardien darin begründet sein, dass für Kammerflimmern nur kleine Blocklinien notwendig sind. Die Wirkung von Azimilide diese kleine Reentry-Kreise mit sehr kurzen Zykluslängen zu blockieren, kann aufgrund der erhobenen Daten nicht vorhergesagt werden, da eine reversed-use-Eigenschaft in der epikardialen Grenzzone ohne signifikanten Anstieg der effektiven Refraktärzeit bei kurzen Zykluslängen vorliegt (Abbildung 16).

Die Daten zum reversed-use-Effekt wurden allerdings während der Basisstimulation erhoben indem bei jeweils reduzierter Zykluslänge in einem Zeitraum von mehreren Minuten wiederholt vorzeitige Stimuli mit abnehmenden Kopplungsintervallen abgegeben wurden. Dabei zeigte sich bei kurzen Zykluslängen kein signifikanter Unterschied der Refraktärzeit in Kontrolluntersuchung und der Untersuchung unter Azimilide. Um jedoch eine Aussage über die effektive Refraktärzeit in der blockierenden Region treffen zu können müsste diese während des Kammerflimmerns bestimmt werden, was nicht möglich war.

In unseren Kontrollexperimenten erfolgte der Übergang von der ventrikulären Tachykardie zum Kammerflimmern sehr schnell (weniger als 10 Schlägen der ventrikulären Tachykardie), und Azimilide zeigte seine Wirkung, die Leitung in den Reentry-Kreisen zu unterbrechen bereits in dieser Zeit.

Bei einem plötzlichen Anstieg der Herzfrequenz kann man nachweisen, dass die Veränderung der Repolarisation und der Refraktärzeit einen Zeitrahmen bis zu einigen Minuten benötigen um sich der kürzeren Zykluslänge anzupassen<sup>45,65,66</sup>.

Bei anderen Klasse III Medikamenten mit eindeutiger reversed-use-Eigenschaft konnte gezeigt werden, dass die durch ein Medikament bei normaler Zykluslänge verursachte Verlängerung der effektiven Refraktärzeit für mindestens 5 bis 10 Schlägen nach einer schnellen Abnahme der Zykluslänge nachweisbar bleiben und sich erst nach 200 und mehr Schlägen der aktuellen kurzen Zykluslänge angepasst haben und reduziert werden<sup>66,67</sup>. Wenn wir diesen Effekt bei Azimilide annehmen, wäre die effektive Refraktärzeit nach 10 Schlägen einer polymorphen ventrikulären Tachykardie noch immer verlängert und eine Erregungswelle würde blockieren bevor Kammerflimmern auftritt, obwohl das Medikament die effektive Refraktärzeit im stabilen Stadium des Kammerflimmerns nicht verlängert. Dies könnte ebenso die durch Azimilide bewirkte Verhinderung anhaltender ventrikulärer Tachykardien durch schnelle Stimulation (Abbildung 12) erklären.

In den durchgeführten Experimenten sahen wir keinen proarrhythmischen Effekt, obwohl beschrieben wurde, dass dieses Medikament Torsades de Pointes Tachykardien auslösen kann<sup>68</sup>. In den durchgeführten Experimenten war die Herzfrequenz jedoch zu hoch, um die Bildung von Torsades de Pointes Tachykardien, welche viel häufiger in Bradykardieepisoden entstehen, zuzulassen.

### **Limitierung**

Aus den genannten Daten kann keine Schlussfolgerungen der Wirkung von Azimilide auf klinische relevante ventrikuläre Arrhythmien gezogen werden. Das Substrat für ventrikuläre Tachykardien im Hundeherzmodell (eine anisotrope epikardiale Grenzzone) ist vielleicht nicht das gleiche, obwohl es indirekte Hinweise darauf gibt, dass Anisotropie für Tachykardien im menschlichen Myokard bedeutend ist<sup>69</sup>.

Vorzeitige Aktivierung ist nicht immer verbunden mit dem Auslösen ventrikulärer Arrhythmien, und die Wirkung von Azimilide auf andere Auslösemechanismen wurde nicht untersucht. Darüber hinaus hat die langfristige Gabe von Antiarrhythmika (wie z.B. in der ALIVE Studie<sup>13</sup>) wahrscheinlich andere elektrophysiologische Wirkungen als die einmalige Verabreichung.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Azimilide, einem neuen Klasse III Antiarrhythmikum, auf Reentry-Kreise, welche anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern im Hundefarktmodell hervorriefen, untersucht. Die Untersuchungen bezogen sich auf die EKG Veränderungen, den Einfluss auf die effektive Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeiten in normaler und infarzierter epikardialer Grenzzone vor und nach Gabe des Medikamentes.

Azimilide blockiert sowohl den schnellen ( $I_{Kr}$ ) als auch den langsamen Anteil ( $I_{Ks}$ ) des verzögerten Kaliumionenkanals. Darüber hinaus blockiert es auch den Calciumionenkanal ( $I_{CaL}$ ) vom L-Typ sowie den Natriumionenkanal ( $I_{Na}$ ), allerdings in deutlich höheren Dosen als für die Blockade des Kaliumionenkanals benötigt werden<sup>8, 10</sup>.

Die Auswirkungen dieser Kanalinteraktionen auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der Infarkttrandzone des Myokards (epikardiale Grenzzone) mit Reentry-Kreisen, welche ventrikuläre Tachyarrhythmien verursachen, waren bislang unbekannt.

Das Auslösen von Reentry-Kreisen durch vorzeitig einfallende Einzelimpulse, welche zu anhaltenden ventrikulären Tachykardien führen sowie das Auslösen von polymorphen Tachykardien, welche in Kammerflimmern übergingen, wurden in der epikardialen Grenzzone eines 4 Tage alten Hundeherzinfarktes aufgezeichnet.

Folgende Effekte wurden bei Anwendung des Medikaments beobachtet:

### 1) EKG Veränderungen:

Im Sinusrhythmus verändert Azimilide dosisabhängig die Länge des Sinuszyklus. Die korrigierte QT-Zeit (QTc) stieg ebenfalls dosisabhängig signifikant an, wogegen die PQ und die QRS Zeiten unverändert blieben.

### 2) Verlängerung der effektive Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit

Sowohl im nicht infarzierten Myokard als auch in der epikardialen Grenzzone verlängerte Azimilide signifikant effektive Refraktärzeit in Abhängigkeit von der Zykluslänge.

Azimilide veränderte weder die Leitungsgeschwindigkeit in longitudinaler und transversaler Richtung noch das Anisotropieverhältnis in der epikardialen Grenzzone signifikant<sup>29,43</sup>.

### **3) Verhinderung von anhaltenden ventrikulären Tachykardien in 5 von 6 Fälle**

Azimilide verlängerte die effektive Refraktärzeit sowohl in der gesunden als auch der infarzierten epikardialen Grenzzone und verhinderte so das Entstehen anhaltender ventrikulärer Tachykardien durch vorzeitige Einzelimpulse.

Am Stimulationsort konnten keine ausreichend frühen Einzelimpulse mehr abgegeben und weitergeleitet werden, so dass funktionelle Blocklinien ausreichender Länge bzw. eine ausreichende Leitungsverzögerung der Erregungswelle um die Blocklinie herum, welche für die Entstehung eines Reentry-Kreises notwendig sind, nicht entstehen konnten.

Dieser Effekte konnte in einigen Fällen durch eine aggressivere Stimulation überwunden werden. Wenn Tachykardien solchermaßen ausgelöst wurden, waren sowohl die funktionalen Blocklinien dieser Reentry-Kreise als auch die Größe des Reentry-Kreises deutlich verändert (ohne und mit Veränderung der Auslaufstrecke zu den Ventrikeln und Veränderung der EKG Morphologie).

### **4) Verhinderung von Kammerflimmern in 4 von 4 Fällen**

Azimilide verhinderte das Auslösen von Kammerflimmern durch vorzeitig einfallende Impulse, indem es trotz reversed-use-Eigenschaft in der epikardialen Grenzzone Leitungsblockierungen während der ersten schnellen Schläge einer polymorphen ventrikulären Tachykardie verursacht.

### **5) Kein Nachweis eines proarrhythmischen Effektes**

In den durchgeführten Experimenten konnte kein proarrhythmischer Effekt festgestellt werden, obwohl beschrieben wurde, dass dieses Medikament Torsade-des-Pointes Tachykardien auslösen kann<sup>41</sup>. In den durchgeführten Experimenten war die Herzfrequenz jedoch zu hoch, um die Bildung von Torsade-des-Pointes Tachykardien, welche viel häufiger in Bradykardieepisoden entstehen, zuzulassen.

Azimilide hat eindeutig antiarrhythmische Wirkung um anhaltende ventrikuläre Tachykardien (>30 s) und Kammerflimmern im Hundefarktmodell zu verhindern.

Die Wirkungen von Azimilide auf verschiedene Ionenkanäle ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{Na}$ ), welche die Repolarisation steuern, könnten es wirksamer antiarrhythmisch wirken lassen als andere, die nur auf die schnelle Komponente des verzögerten Kaliumionenkanales ( $I_{Kr}$ ) wirken.

## Summary

We investigated the effect of Azimilide, a new Class III drug on reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia (SVT) and ventricular fibrillation (VF) in a canine model of healing myocardial infarction.

The investigation focused on ECG changes, the effective refractory period (ERP) and conduction velocities in normal and infarcted epicardial border zone.

Azimilide blocks both the rapid and slow components ( $I_{Kr}$  and  $I_{Ks}$ ) of the delayed rectifier potassium channel, while also blocking L-type calcium current ( $I_{CaL}$ ) and sodium current ( $I_{Na}$ ) in higher concentration<sup>8,10</sup>.

The impact of these channel interactions on the electrophysiological properties of infarct border zone myocardium in reentrant circuits causing ventricular tachyarrhythmias is unknown.

Activation in reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia (SVT) and the initial polymorphic tachycardia that leads to ventricular fibrillation (VF) was mapped in the epicardial border zone (EBZ) of 4-day-old canine infarcts.

Following effects were recorded:

### 1) ECG changes:

During sinus rhythm, azimilide prolongation of the sinus cycle length was dose dependent. QTc also increased significantly at all doses. PQ and QRS durations were unaltered.

### 2) Prolongation of the effective refractory period and conduction velocities

In noninfarcted myocardium, azimilide prolonged the ERP significantly at all cycle lengths, in the EBZ, azimilide prolonged the ERP in dependence to the cycle length. Azimilide did not significantly change longitudinal or transverse conduction velocity or the anisotropic ratio in the EBZ<sup>29,43</sup>.

**3) Prevention of ventricular tachycardia (VT) in 5 of 6 cases**

Azimilide prolonged the effective refractory period (ERP) in both normal myocardium and epicardial border zone. Azimilide abolished sustained ventricular tachycardia initiation by programmed electrical stimulation by prolonging the effective refractory period at the site of stimulation, preventing the occurrence of early premature impulses and the formation of lines of block in the epicardial border zone necessary for formation of reentrant circuits.

**4) Prevention of ventricular fibrillation (VF) in 4 of 4 cases**

Azimilide prevented VF initiation by programmed electrical stimulation by causing conduction block of reentrant impulses in the epicardial border zone during the initial beats of rapid polymorphic ventricular tachycardia, despite the reversed use-dependent effects on effective refractory period..

**5) No proarrhythmic effect**

We did not see any proarrhythmic effects of azimilide in our experiments, although it has been reported that this drug can cause torsades de pointes.<sup>41</sup> In all likelihood, the heart rates at which our experiments were conducted were too rapid to allow the development of torsades de pointes, which is favored by bradycardia.

Azimilide has proved antiarrhythmic effects to prevent reentry causing sustained ventricular tachycardia and ventricular flutter in a canine infarct model. The impact of Azimilide on the different ionchannels ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{Na}$ ) related to the repolarisation may be a hint on better antiarrhythmic efficacy than substances with only a single ion channel impact.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 VAUGHAN-WILLIAMS EM. Classifying antiarrhythmic actions by facts or speculation. *J Clin Pharmacol* 1992;32:964-977.
- 2 HERRE JM, TITUS C, OEFF M, ET AL. Inefficacy and proarrhythmic effects of flecainide and encainide for sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Ann Intern Med* 1990;113:671-676.
- 3 REIFFEL JA, HAHN E, REITER MJ: Sotalol for ventricular tachyarrhythmias: beta blocking and class III contributions, and relative efficiency versus class 1 drugs after prior drug failure. ESVEM investigators. Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1997;79(8):1048-1053.
- 4 HOHNLOSER SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks and management. *Am J Cardiol* 1997;80:(Suppl 8A)82G-89G.
- 5 ADVANI SV, SINGH BN. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and antiarrhythmic properties of d-sotalol, the dextro-isomer of sotalol. *Drugs* 1995;49:664-679.
- 6 WALDO A, CAMM JA, DERUYTER H, ET AL. Effects of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7-12.
- 7 BROOKS RR, CARPENTER JF, MILLER KB, MAYNARD AB. Efficacy of the class III antiarrhythmic agent azimilide in rodent models of ventricular arrhythmia. *Proc Soc Bxp Biol Med* 1996;212:84-93.
- 8 YAO JA, TSENG GN. Azimilide (NE-10064) can prolong or shorten the action potential duration in canine ventricular myocytes: dependence on blockade of K, Ca, and Na channels. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8: 184-198.
- 9 GINTANT GA. Azimilide causes reverse rate-dependent block while reducing both components of delayed-rectifier current in canine ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;3 1:945-953.
- 10 FERMINI IE, JURKIEWICZ NK, JOW B, ET AL. Use-dependent effects of the class III antiarrhythmic agent NE-10064 (azimilide) on cardiac repolarization: block of delayed rectifier potassium and L-type calcium currents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:259-271.
- 11 BLACK SC, BUTTERFIELD JL, LUCCHESI BR: Protection against programmed electrical stimulation-induced ventricular tachycardia and sudden cardiac death by NE-10064 a class III antiarrhythmic drug. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:810-818.
- 12 DREXLER AP, MICKLAS JM, BROOKS RR: Suppression of inducible ventricular arrhythmias by intravenous azimilide in dogs with previous myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:848-855.
- 13 CAMM AJ, KARAM R, PRATT CM. The azimilide post-infarct survival evaluation (ALIVE) trial. *AmJ Cardiol* 1998;81:35D-39D.
- 14 JOSEPHSON ME, HOROWITZ LN, FARSHIDI A, SPEAR JF, KASTOR JA, MOORE EN. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 2. Endocardial mapping. *Circulation* 1978;57: 440-447
- 15 A. L. WALDO, A. L. WIT. MECHANISMS OF CARDIAC ARRHYTHMIAS. *The Lancet*, Vol. 341, 5. 1189-1193, 1993.

- 16 A. L. WIT, P. F. CRANFIELD. Review: Cardiac electrophysiology. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. The American Physiological Society, H1-H17, 1978.
- 17 L. H. FRAME, R. C. BERNSTEIN. Reentry in clinical arrhythmias. In: Cardiac Electrophysiology: A Textbook. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Company, Inc., S. 645-670, 1990.
- 18 J. J. GALLAGHER, M. GILBERT, R. H. STEVENSON, W. C. SEALY, J. KASELL, A. G. WALLACE. Wolff-Parkinson-White-Syndrom the problem, evaluation and surgical correction. Circulation, Vol. 51, S. 767-785, 1975.
- 19 D. DUERRER, L. SCHOO, R. M. SCHULLENBURG, H. J. WELLENS. The role of premature beats in the initiation and termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Circulation, Vol. 36, S. 644-662, 1967.
- 20 M. E. JOSEPHSON, L. N. HOROWITZ, A. FARSHIDI, J. A. KASTOR. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms. Circulation, Vol. 57, No. 3, S. 431-440, 1978.
- 21 M. E. JOSEPHSON, F. E. MARCHLINSKI, A. E. BUXTON, H. L. WAXINAN, J. U. DOHERTY, M. G. KIENZLE, R. FALCONE. 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, S.305-323, 1984.
- 22 P. BRUGADA, H. J. J. WELLENS. The role of triggered activity in clinical ventricular arrhythmias. Pace, Vol. 7, S.260-271, 1984.
- 23 L. LITTMANN, R. H. SVENSON, J. J. GALLAGHER, J. G. SEILE, S. H. ZIMMERN, J. M. FEDOR, P. G. COLAVITA. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia. Observation derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment and epicardial laser photoablation. Circulation, Vol. 83, S.1577-1591, 1991.
- 24 S. M. POGWIZD, R. H. HOYT, J. E. SAFFITZ, P. B. CORR, J. L. COX, M. E. CAIN. Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart. Circulation, Vol. 86, S.1872-1887, 1992.
- 25 M. J. JANSE, A. L. WIT. Physiological reviews. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. The American Physiological Society, Vol. 69, No. 4, S.1049-1169, 1989.
- 26 R. MEHRA, R. H. ZEILER, W. B. GOUGH, N. EL-SHERIF. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Elektrophysiologic-anatomic correlation of reentrant circuits. Circulation, Vol. 67, No. 1, S.11-24, 1983.
- 27 P. C. URSELL, P. I. GARDNER, A. ALBALA, J.J. FENOGLIO, A. L. WIT. Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. Circulation Research, Vol. 56, S. 436-451, 1985.
- 28 R. CARDINAL, M. VERMEULEN, M. SHENASA, F. ROBERGE, P. PAGE, F. HELIE, P. SAVARD. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue

- during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation*, Vol. 77, No.5, S. 1162-1176, 1988.
- 29 S. M. DILLON, M. A. ALLESSIE, P. C. URSELL, A. L. WIT. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circulation Research*, Vol. 63, 5. 182-206, 1988.
  - 30 M. S. SPACH, W. T. MILLER, D. B. GESELOWITZ, R. C. BARR, J. M. KOOTSEY, E. A. JOHNSON. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circulation Research*, Vol. 48, S.39-54, 1981.
  - 31 M. S. SPACH, J. M. KOOTSEY. The nature of electrical propagation in cardiac muscle. *The American Physiological Society*, H3-H22, 1983.
  - 32 M. S. SPACH, P. C. DOLBER. 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*, Vol. 58, 5. 356-371, 1986.
  - 33 W. B. GOUGH, R. MEHRA, M. RESTIVO, R. H. ZEILER, N. EL-SHERIF. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. 13. Correlation of activation and refractory maps. *Circulation Research*, Vol. 57, No. 3, 5. 432-442, 1985.
  - 34 A. S. HARRIS. Delayed development of ventricular ectopic rhythm following experimental coronary occlusion. *Circulation*, Vol.1, S. 1318-1328, 1950.
  - 35 N. EL-SHERIF, R. A. SMITH, K. EVANS. Canine reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circulation Research*, Vol. 49, No. 1, 5. 255-265, 1981.
  - 36 N. EL-SHERIF, R. MEHRA, W. B. GOUGH, R H. ZEILER. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Interruption of reentrant circuits by cryothermal techniques. *Circulation*, Vol. 68, No. 3, 5. 644-656, 1983.
  - 37 L. J. GESSMAN, J. B. AGARWAL, T. ENDO, R. H. HELFANT. Localization and mechanisms of ventricular tachycardia by ice mapping 1 week after the onset of myocardial infarction in dogs. *Circulation*, Vol. 68, No. 3, S.657-666, 1983
  - 38 WALDECKER B, COROMILAS J, SALTMAN AB DILLON SM, WIT AL. Overdrive stimulation of functional reentrant circuits causing ventricular tachycardia in the infarcted canine heart. Resetting and entrainment. *Circulation* 1993 ;87: 1286-1305.
  - 39 A. L. WIT, M. A ALLESSIE, F I. M. BONKE, W. LAMMERS, J. SMEETS, J. J. FENOGLIO. Electrophysiologic mapping of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. Experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation. *The American Journal of Cardiology*, Vol. 49, S. 166-185, 1982.
  - 40 N. EL-SHERIF, R. R. HOPE, B. J. SCHERLAG, R. LAZZARA. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 2. Patterns of initiation and termination of reentry. *Circulation*, Vol. 55, No. 5, 5. 702-719, 1977.
  - 41 N. EL-SHERIF, B. J. SCHERLAG, R. LAZZARA, R. R. HOPE. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 1. Conduction

- characteristics in the infarction zone. *Circulation*, Vol. 55, No. 5, 5. 686-702, 1977.
- 42 B. J. SCHERLAG, G. KABELL, J. BRACHMANN, L. HARRISON, R. LAZZARA. Mechanisms of spontaneous and induced ventricular arrhythmias in the 24-hour infarcted dog heart. *The American Journal of Cardiology*, Vol. 51, S. 207-213, 1983.
- 43 COROMILAS J, SALTMAN AE, WALDECKER B, DILLON SM, WIT AL: Electrophysiological effects of flecainide on anisotropic conduction and reentry in infarcted canine hearts. *Circulation* 1995;91:2245-2263.
- 44 CABO C, DERUYTER B, COROMILAS J, WIT AL: Mechanisms for absence of inverse relationship between coupling intervals of premature impulses initiating reentrant ventricular tachycardia and intervals between premature and first tachycardia impulse. *Circulation* 1997;96:3136-3147.
- 45 COSTEAS C, PETERS NS, WALDECKER B, CIACCIO EJ, WIT AL, 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.
- 46 NATTEL S: The molecular and ionic speci. city of antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:272-282.
- 47 JURKIEWICZ NK, SANGUINETTI MC: Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilid e class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K1 current by dofetilide. *Circ Res* 1993;72:75-83.
- 48 HONDEGHEM LM, SNYDERS DJ: Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: Reduced effectiveness and dangers of reversed use dependence . *Circulation* 1990;81:686-690.
- 49 GINTANT GA: Two component s of delayed recti. er current in canine atria and ventricle: Does IKs play a role in reverse rate dependence of class III agents? *Circ Res* 1996;78:26-37.
- 50 GROH WJ, GIBSON KJ, MAYLIE JG: Comparison of the rate dependent properties of the class III antiarrhythmic agent azimilide (NE-10064) and E-4031: Considerations on the mechanism of reverse rate-dependent action potential prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:529-536.
- 51 QI XQ, NEWMAN D, DORIAN P: The class III effect of azimilide is not associated with reverse use-dependenc e in open-chest dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;6:898-903.
- 52 BENARDEAU A, NATTEL S: Contrasting ef. cacy of dofetilide in differing experimental models of atrial . brillation. *Circulation* 2000;102:104 -112.
- 53 Restivo M, Hegazy M, Caref EB, Avitable MJ, Assadi MA, El-Hamami M, Yin H, Piracha M, Brooks RR, El-Sherif N: Effects of azimilide dihydrochloride on circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:612-624.
- 54 BOYDEN PA, GRAZIANO JN: Activation mapping of reentry around an anatomical barrier in the canine atrium: Observations during the actions of the class III agent d-sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:266-279.

- 55 GOUGH WB, MEHRA R, RESTIVO M, ZEILER RH, EL-SHERIF N: Reentrant ventricular arrhythmias in the late MI period in the dog. 13. Correlation of activation and refractory maps. [Circ Res 1985;57:432.](#)
- 56 SPACH MS, DOLBER PC, HEIDLAGE JF: Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. [Circ Res 1988;62:811-832.](#)
- 57 BRACHMANN J, SENGES J, LENGFELDER W, JAUERING R, RIZOS I, CZYGAN E, COBB S M, KUBLER W: Contribution of delayed ventricular depolarization to the antiarrhythmic efficacy of sotalol. [Eur Heart J 1985;6 \(Suppl D\):171-174.](#)
- 58 BOERSMA L, BRUGADA J, ABDOLLAH H, KIRCHHOF C, ALLESSIE M: Effects of heptanol, class IC and class III drugs on reentrant ventricular tachycardia. Importance of the excitable gap for the inducibility of doublewave reentry. [Circulation 1994;90:1012-1022.](#)
- 59 COBBE SM, HOFFMAN E, RITZENHOFF A, BRACHMANN J, KUBLER W, SENGES J: Action of sotalol on potential reentrant pathways and ventricular tachyarrhythmias in conscious dogs in the late postmyocardial infarction phase. [Circulation 1983;68:865-871.](#)
- 60 KATOH H, OGAWA S, FURUNO I, SATO Y, YOH S, SAEKI K, NAKAMURA Y: Electrophysiologic effects of E-4031, a class III antiarrhythmic agent on reentrant ventricular arrhythmias in a canine 7-day-old myocardial infarction model. [J Pharmacol Exp Ther 1990;253:1077-1082.](#)
- 61 ZUANETTI G, CORR PB: Antiarrhythmic efficacy of a new class III agent, UK-68,798 during chronic myocardial infarction: Evaluation using three-dimensional mapping. [J Pharmacol Exp Ther 1991;256:325-334.](#)
- 62 PETERS NS, COROMILAS J, HANNA MS, JOSEPHSON ME, COSTEAS C, WIT AL: Characteristics of the temporal and spatial excitable gap in anisotropic reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia. [Circ Res 1998;82:279-293](#)
- 63 LYNCH JJ, COSKEY LA, MONTGOMERY DG, LUCCHESI BR: Prevention of ventricular fibrillation by dextrorotary sotalol in a conscious canine model of sudden coronary death. [Am Heart J 1985;109:949-958](#)
- 64 WEISS JN, GAR. NKEL A, KARAGUEUZIAN HS, QU Z, CHEN P-S: Chaos and the transition to ventricular fibrillation. A new approach to antiarrhythmic drug evaluation. [Circulation 1999;99:2819-2826.](#)
- 65 JANSE MJ, VANDER STEEN ABM, VAN DAM RT: Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. [Circ Res 1969;24:251-262.](#)
- 66 LEERSSEN HM, VOS MA, DEN DULK K, VAN DER ZANDE J, MUIJTJENS AMM, BEGEMAN N MJ, WELLENS HJJ: Steady-state and dynamic behavior of ventricular repolarization and refractoriness in the dog: The effect of multiple cycle length changes and d-sotalol administration. [PACE 1998;21:1766-1777.](#)
- 67 MELICHERICIK J, BRACHMANN J, SCHOLS W, HILBEL T, BEYER T, KUBLER W: Rate and time dependent effects of d-sotalol on the monophasic action potential after sudden increase in the heart rate. [PACE 1999;22\(Pt1\):65-72.](#)

- 68 VAN OPSTAL JM, LEUNISSEN JDM, WELLENS HJJ, VOS MA: Azimilide and dofetilide produce similar electrophysiological and proarrhythmic effects in a canine model of torsade de pointes arrhythmias. [Eur J Pharmacol 2001;412:67-76](#) .
- 69 JOSEPHSON ME: CLINICAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY: Techniques and Interpretations. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.

## Danksagung

Herrn **Prof. Dr. med. H. Tillmanns** und Herrn **Prof. Dr. med. B. Waldecker** danke ich für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Promotionsarbeit in der Abteilung Innere Medizin / Kardiologie der Medizinischen Universitätsklinik Gießen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Dr. med. H. Schmitt** für die hervorragende Betreuung der Dissertation, die Ermöglichung des Aufenthaltes an der Columbia-Universität in New York, die freundliche Hilfe bei der Erstellung der Zeichnungen und der Beurteilung des Datenmaterials.

Bei Herrn **Prof. Dr. med. A.L. Wit** und seiner Arbeitsgruppe möchte ich mich sehr herzlich für die freundliche und gute Zusammenarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund und Kollegen Herrn **Rainer M. Voss** für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und Ermutigung im Verlauf der Laborarbeit, Datenanalyse und Erstellung des Manuskriptes.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Ehefrau **Nadja Kneller** für die geduldige Unterstützung, Korrekturen und Vorschläge bei der Erstellung des Manuskriptes bedanken.

Vielen Dank meinen Eltern **Inge und Adam Kneller** für Ihren Rat und Unterstützung während Ausbildung, Studium und dieser Arbeit.

Danke an meine Freunde **Hema Nadesan, Larena und Lars Immel, Monika und Manfred Krause, Regine und Jörg Rathmann**, die mir durch stetes Nachfragen und unerschütterlichen Glauben an die Fertigstellung dieses Werkes geholfen haben.

## Lebenslauf

Name: Ralf Kneller  
Geburtsdatum: 27. Juli 1970  
Geburtsort: Herborn  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

### Beruflicher Werdegang

Schulbildung/-abschluss: 1977 bis 1990, Allgemeine Hochschulreife  
Berufsausbildung: September 1990 - Juni 1992  
Ausbildung zum Industriekaufmann,  
Fa. Buderus Sell, Herborn  
Zivildienst: August 1992 - Oktober 1993  
als Rettungssanitäter, DRK Ostholstein.

### Studium

Humanmedizin an der **Justus-Liebig-Universität Gießen** Oktober 1995 – Mai 2002

Praktisches Jahr: **Innere Medizin:**  
April - Juli 2001 St. Vincenz KH Limburg  
PD Dr. Brodersen  
**Chirurgie:**  
Aug. – Dez 2001 Regionalspital Leuggern,  
Schweiz Dr. P.Böhnel  
**Hals-Nasen-Ohrenheilkunde:**  
Dez.– März 2002 Uniklinik Bonn, Prof. Dr. Herberhold

**Ärztliche Tätigkeit** **Orthopädie** St. Petrus Krankenhaus Bonn, Dr. L. Wolf  
August 2002 – Juli 2003  
**Muskuloskelettale Rehabilitation,**  
Reha Rheinfelden, Schweiz. Prof. Dr. Th. Ettl  
August 2003 – Mai 2004

**Neurologische Rehabilitation,**

Reha Rheinfelden, Schweiz. Prof. Dr. Th. Ettl

Juni 2004 – Mai 2005

**Innere Medizin,**

Krankenhaus Lindau/Bodensee, Dr. W. Berg

Juni 2005 – Juni 2007

**Allgemeinmedizin,**

Gemeinschaftspraxis Ailingen,

U. Metzinger und D. Bianchi, Friedrichshafen-Ailingen

seit Juli 2007

**Studienaufenthalt:**

September/Oktober 1999 Forschungsaufenthalt im  
Department of Pharmacology, College of Physicians &  
Surgeons of Columbia University New York City

**Veröffentlichungen :**

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

Medizinische Klinik I, Justus-Liebig-Universität Giessen, Giessen, Germany,

\*Columbia University, New York, USA

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

Zeitschrift für Kardiologie Bd 88 Supp. 1, 1999, S. 263.

Schmitt H, Weber S, Schwab JO, Voss RM, Kneller R,  
Tillmanns H, Waldecker B.

Med.Klinik I, Justus-Liebig University Giessen, Giessen, Germany.

**Diagnosis and ablation of focal right atrial  
tachycardia using a new high-resolution, non-  
contact mapping system.**

Am. Journal of Cardiology. 2001 Apr 15;87(8):1017-21.

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, 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.“

Gießen, Januar 2007