

Aus dem Universitären Herzzentrum der Klinik für Kardiologie/Angiologie des
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. med. Th. Meinertz)

**Untersuchung der Wirkung von Amiodaron auf die elektrophysiologischen
Eigenschaften von Pulmonalvenen bei Patienten mit paroxysmale
Vorhofflimmern**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Helge Simon Servatius

aus

Hamburg

Hamburg, 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter:

Verzeichnis der verwendeten Abkürzung

ACT	activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit)
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (Studie)
AHA	American Heart Association
AP1	atriales Potential 1
AP2	atriales Potential 2
AV	atrioventrikular
BCL	basic cycle length (Basis-Zyklus-Länge)
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
CS	Koronarvenensinus
CTAF	Canadian Trial of Atrial Fibrillation (Studie)
DEA	N-Desethylamiodaron
EKG	Elektrokardiogramm
ERP	effective refractory period (effektive Refraktärperiode)
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii/et aliae (und andere)
HPCL	high performance liquid chromatography
HRA	Hohes rechtes Atrium
HWZ	Halbwertszeit
Hz	Hertz (s^{-1})
INR	international normalized ratio
IRAAF	Intraoperative Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation

LA	linkes Atrium
LAA	left atrial appendage (linkes Vorhofohr)
LIPV	linke inferiore Pulmonalvene
LSPV	linke superiore Pulmonalvene
LV	linker Ventrikel
MAZE	Labyrinth (engl.)
Mapdis	distaler Mappingkatheter
Mapprox	proximaler Mappingkatheter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min.	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
OP1	ostiales Potential 1
OP2	ostiales Potential 2
PIAF	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (Studie)
PV	Pulmonalvene
PVP	Pulmonalvenenpotential
PVP1	Pulmonalvenenpotential 1
PVP2	Pulmonalvenenpotential 2

RA	rechtes Atrium
RACE	Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (Studie)
RIPV	rechte inferiore Pulmonalvene
RSPV	rechte superiore Pulmonalvene
S1	Stimulus 1
S2	Stimulus 2 (Extrastimulus)
sek	Sekunde
TEE	transösophageale Echokardiographie
UV	Ultraviolett
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Verzeichnis der verwendeten Abbildungen

- Abbildung 1: Fokale Triggerung im 12-Kanal EKG
- Abbildung 2: Verteilung der Trigger von intermittierendem Vorhofflimmern
- Abbildung 3: Fokale Aktivität in der Pulmonalvene
- Abbildung 4: Block der Pulmonalvene während Ablation
- Abbildung 5: Angiographie der Pulmonalvenen
- Abbildung 6: Katheteranordnung bei programmierter Stimulation in der Pulmonalvene
- Abbildung 7a: Programmierter Stimulation in der Pulmonalvene
- Abbildung 7b: Programmierter Stimulation in der Pulmonalvene
- Abbildung 7c: Programmierter Stimulation in der Pulmonalvene
- Abbildung 8: Darstellung der Stimuli und der Potentiale, S1 = Stimulus bei BCL, S2 = Extrastimulus
- Abbildung 9: Farfieldpotentiale
- Abbildung 10: Darstellung der Stimulation bei ERP
- Abbildung 11: Darstellung der Stimulation bei Erreichen der ERP nur der Pulmonalvene oder nur des Vorhofes
- Abbildung 12: Vergleich der ERP der PV, des LA und des RA mit und ohne Amiodaron
- Abbildung 13: Vergleich der ERP der einzelnen PV, des LA und des RA mit und ohne Amiodaron
- Abbildung 14a: Änderung der Aktivierungssequenz bei dekrementaler PV-Stimulation

- Abbildung 14b: Änderung der Aktivierungssequenz bei dekrementaler PV-Stimulation
- Abbildung 15: Auftreten von VHF pro Stimulationsort im Vergleich ohne antiarrhythmische Therapie vs. Amiodaronmedikation
- Abbildung 16: Stimulationsprotokoll LIPV

Verzeichnis der verwendeten Tabellen

- Tabelle 1: Tabelle 1: klinische Charakteristika der untersuchten Patientengruppen
- Tabelle 2: Vergleich der ERP der PV und der ERP der Vorhöfe ohne Amiodaron
- Tabelle 3: Vergleich der ERP der PV und der ERP der Vorhöfe mit Amiodaron
- Tabelle 4: Vergleich der maximal dekrementalen Leitung pro Stimulationsort Gruppe 1 vs. Gruppe2
- Tabelle 5: Auftreten von VHF pro Stimulationsort im Vergleich ohne antiarrhythmische Therapie vs. Amiodaronmedikation

Inhaltsverzeichnis	
Verzeichnis der verwendeten Abkürzung	I
Verzeichnis der verwendeten Abbildungen	I
Verzeichnis der verwendeten Tabellen	II
Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1 <i>Einteilung, Ätiologie und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns</i>	6
1.2 <i>Therapie des Vorhofflimmerns</i>	8
1.2.1 <i>Medikamentöse Therapie</i>	8
1.2.2 <i>„Palliative“ Therapie</i>	10
1.2.2.1 <i>AV-Knotenablation und Schrittmacherimplantation</i>	10
1.2.3 <i>Kurative Therapieansätze</i>	11
1.2.3.1 <i>Lineare Läsionen</i>	11
1.2.3.2 <i>Das katheterinterventionelle Verfahren der Pulmonalvenenisolation</i>	13
1.3 <i>Die Elektrophysiologie der Pulmonalvenen</i>	15
1.4 <i>Ziel der Arbeit</i>	16
2. Material und Methoden	18
2.1 <i>Patientenauswahl und Einschlusskriterien der Studie</i>	18
2.2 <i>Elektrophysiologische Untersuchung</i>	20
2.2.1 <i>Voraussetzungen</i>	20
2.2.1.1 <i>Transösophageale Echokardiographie</i>	20
2.2.1.2 <i>Antikoagulation</i>	20
2.2.1.3 <i>Ausschlusskriterien</i>	21
2.2.2 <i>Platzierung der Katheter</i>	21
2.2.3 <i>Programmierte Stimulation</i>	24
2.2.4 <i>Analyse der Lokalelektrogramme</i>	27
2.2.4.1 <i>Effektive Refraktärzeit</i>	30
2.2.4.2 <i>Blockierungen der pulmonalvenös-atrialen Leitung</i>	32
2.2.4.3 <i>Erfassung der Leitungszeiten</i>	34
2.2.4.4 <i>Elektrophysiologische Phänomene der Pulmonalvenen</i>	35
2.2.5 <i>Dokumentation von Vorhofflimmern und Vorhofflattern</i>	35
2.2.6 <i>Amiodaron</i>	36
2.2.7 <i>Statistische Datenanalyse</i>	36

3	Ergebnisse	37
3.1	<i>Effektive Refraktärperiode</i>	37
3.1.1	Effektive Refraktärperiode der Pulmonalvenen und Vorhöfe	37
3.1.2	Vergleich der effektiven Refraktärperioden	38
3.2	<i>Pulmonalvenös-atriale Leitungseigenschaften</i>	40
3.3	<i>Pulmonalvenenaktivierung und Pulmonalvenenleitungseigenschaften</i>	41
3.4	<i>Auftreten und Induktion von Vorhofflimmern und Vorhofflattern</i>	43
4	Diskussion	45
4.1	<i>Bedeutung der elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen</i>	45
4.2	<i>Entwicklung der Pulmonalvenen</i>	47
4.3	<i>Morphologische und elektrophysiologische Eigenschaften der Pulmonalvenen</i>	48
4.4	<i>Einordnung der eigenen Ergebnisse</i>	51
4.4.1	Elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen	51
4.4.2	Elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen unter Amiodaron	51
4.4.3	Pulmonalvenöse-atriale Leitungseigenschaften und Arrhythmie-induktion	53
4.4.4	Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern	55
4.5	<i>Zusammenfassung der Diskussion</i>	59
4.6	<i>Limitationen der Studie</i>	60
5.	Zusammenfassung	61
5.1	<i>Publikationen der Studie</i>	63
6	Anlagen	64
6.1	<i>Stimulationsprotokoll</i>	64
7	Literaturverzeichnis	65
8	Danksagung	81
9	Lebenslauf	82
10	Erklärung	84

1. Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz des Vorhofflimmern steigt mit dem Lebensalter und erreicht in der Bevölkerungsgruppe der über Achtzigjährigen bis zu 9 % [46]. Somit stellt diese Arrhythmie ein bedeutsames klinisches als auch gesundheitsökonomisches Problem dar [19, 71].

Vorhofflimmern gilt als eine primär benigne Arrhythmie, deren klinische Bedeutung hauptsächlich der deutlichen Reduktion der Lebensqualität zugeschrieben wird [74]. Allerdings geht das Vorhofflimmern sekundär mit einem erhöhtem Risiko für thrombembolische Komplikationen [9, 16, 26, 67] und Zunahme einer bestehenden Herzinsuffizienz einher [70]. Kannel et al. zeigen mit den Daten der Framingham-Studie, dass in Verbindung mit chronischem Vorhofflimmern die Mortalität um das Doppelte erhöht ist [46].

Aus den genannten Gründen haben sich für diese Herzrhythmusstörung mehrere Therapieoptionen etabliert. Generell kann hierbei in einen konservativen, nichtinvasiven Ansatz und einen invasiven, operativen oder katheterinterventionellen Ansatz unterschieden werden.

Die pharmakologische Therapie verfolgt entweder das Ziel einer Frequenz- oder einer Rhythmuskontrolle. Einen kurativen Ansatz bietet die medikamentöse Therapie nicht, sie stellt lediglich eine symptomatische Therapie dar [76, 85].

Im Jahre 1998 entdeckte die Arbeitsgruppe um Haissaguerre [32], dass das Vorhofflimmern durch fokale Entladungen, die meist aus den Pulmonalvenen stammen, getriggert wird. Diese bahnbrechende Erkenntnis ermöglichte es erstmals,

über das Verständnis der pathophysiologischen Rolle der Pulmonalvenen eine potentiell kurative Therapie zu entwickeln: die Pulmonalvenenisolation.

Das Verfahren der Pulmonalvenenisolation zur Elimination der Triggermechanismen von Vorhofflimmern ist inzwischen zu einem Standardverfahren in spezialisierten Zentren geworden. Dennoch sind die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen nur unzureichend charakterisiert.

1.1 Einteilung, Ätiologie und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Nach der Episodendauer wird das Vorhofflimmern klinisch in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern eingeteilt [26, 27].

Paroxysmale Vorhofflimmerepisoden dauern meist weniger als 24 Stunden an, persistieren längstens sieben Tage und sind durch eine spontane Terminierung charakterisiert. Vorhofflimmerepisoden mit einer Persistenz über sieben Tage werden als persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet. Ist das Vorhofflimmern nicht mehr medikamentös oder elektrisch zu kardiovertieren handelt es sich um permanentes Vorhofflimmern [26]. Das permanente Vorhofflimmern ist vor allem dadurch gekennzeichnet, dass es in einem hohen Maße zu einem elektrischen und strukturellem Remodelling der Vorhöfe kommt. Diese Veränderungen wiederum begünstigen die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns selbst, wodurch ein *circulus vitiosus* entsteht, der zu dem Paradigma führte: „*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“ [47, 80].

Nur bei einem untergeordneten Teil der Patienten lassen sich transiente, extrakardiale Ursachen als Kausalität des Vorhofflimmern eruieren und entsprechend kurativ behandeln, wie z.B. bei Hyperthyreose [24, 84] und Alkoholintoxikationen [22].

Häufig ist das Vorhofflimmern mit einer kardialen Grundkrankheit assoziiert, wie z.B. einem arteriellen Hypertonus, einer koronaren Herzkrankheit oder einem Mitralklappenvitium [5, 25, 48]. Bei 31% der Patienten sind jedoch keine Grundkrankheiten nachweisbar, es besteht idiopathisches Vorhofflimmern [46]. Mit steigendem Alter verringert sich dieses Kollektiv. Patienten mit einer struktureller Herzkrankheit und Vorhofflimmern sind nur begrenzt medikamentös therapierbar, da für viele Antiarrhythmika eine Kontraindikation besteht.

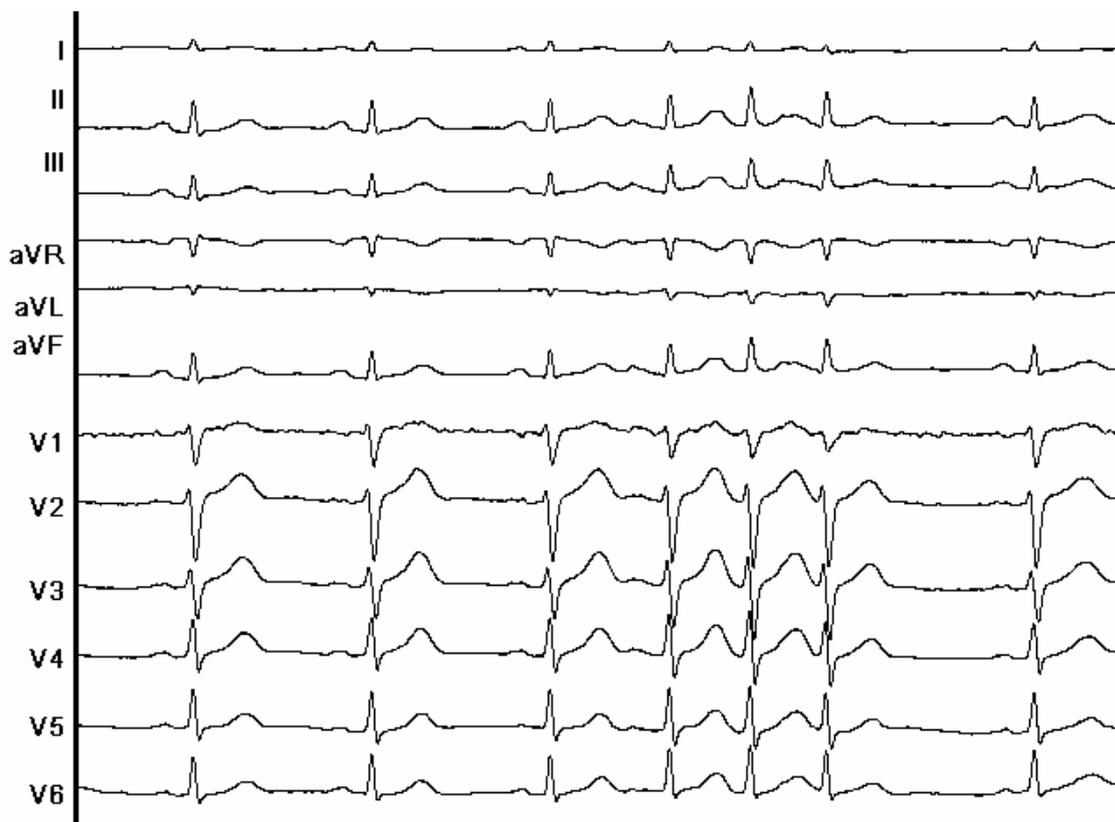


Abbildung 1: Fokale Triggerung im 12-Kanal EKG (25 mm/ sek).

Pathophysiologisch ist für die Induktion des Vorhofflimmerns eine frühzeitige Erregung des Vorhofmyokards durch initiiierende Trigger-Extrasystolen notwendig, während Teile des Myokards noch refraktär sind (Abbildung 1). Diese Triggerung wird unter anderem begünstigt durch: parasympathische Aktivität, Bradykardie [58], Vorhoftachykardien und Dehnung des Vorhofs [50, 54, 65, 66].

Die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns hat bei Patienten mit paroxysmalem und solchen mit persistierendem/ -permanentem Vorhofflimmern häufig unterschiedliche Ursachen. Während bei paroxysmalem Vorhofflimmern die Arrhythmie durch die Pulmonalvene selbst perpetuiert werden kann (permanente fokale Entladung, Mikro-Reentry in der Pulmonalvene bzw. am Übergang zwischen Pulmonalvene und linkem Vorhof [4, 42, 45, 73]), sind bei persistierendem / -permanentem Vorhofflimmern [27] meistens extrapulmonalvenöse Prozesse für die Aufrechterhaltung verantwortlich, wie z.B. Mikro-Reentry oder fokale Aktivität [28, 34].

1.2 Therapie des Vorhofflimmerns

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns kann nach den aktuellen Leitlinien der AHA und ESC zwei unterschiedliche Ansätze haben: zum einem den Erhalt des Sinusrhythmus durch eine antiarrhythmische Rezidivprophylaxe oder die Frequenzkontrolle bei weiterhin bestehendem Vorhofflimmern durch eine negativ dromotrope Therapie [26].

Die Rhythmuskontrolle hat das Ziel der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus. Nach den aktuellen Leitlinien eignen sich bei herzgesunden Patienten Antiarrhythmika der Klasse I (nach Vaughan-Williams), wie Flecainid oder Propafenon. Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder einer strukturellen Grundkrankheit sollten mit Amiodaron oder Sotalol behandelt werden. Beide Medikamente gehören zu den Klasse-III-Antiarrhythmika [52, 69].

Bei Patienten, die sich dauerhaft im VHF befinden oder aus anderen Gründen nicht rhythmuskontrolliert werden können, ist die Frequenzkontrolle ein geeignetes Therapieziel. Hierzu sind negativ dromotrop wirkende Medikamente wie Glykoside, Beta-Blocker (Klasse II) oder Kalziumantagonisten (Klasse IV), welche auf den L-Typ Ca-Kanal wirken, geeignet [26].

Als potentestes Medikament in der Therapie von Vorhofflimmern hat sich das Amiodaron herausgestellt. Die CTAF-Studie zeigte eine Überlegenheit des Amiodarons gegenüber Antiarrhythmika der Klasse I und III, Propafenon und Sotalol [63].

In den bisherigen Studien konnte sich keine Therapiestrategie als grundsätzlich überlegen zeigen. Hohnloser et al. zeigten mit der PIAF-Studie [39], dass sich die Symptome weder durch die Rhythmus-, noch die Frequenzkontrolle signifikant unterschiedlich verbessern ließen. Angedeutet zeigte sich lediglich eine bessere Belastbarkeit durch die Rhythmuskontrolle, während die Frequenzkontrolle eine geringere Hospitalisationsrate zeigte. Die AFFIRM-Studie [85] zeigte zunächst, dass die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle nicht überlegen war. Ähnliche Ergebnisse lieferte die RACE-Studie [76]. Subanalysen der AFFIRM-Studie ergaben jedoch eine bessere Belastbarkeit der rhythmuskontrollierten Patienten [14]. Eine

weitere posthoc Analyse der AFFIRM-Studie zeigte die tendenzielle Überlegenheit der Rhythmuskontrolle [17]. Die Erhaltung des Sinusrhythmus mit den bisher vorhandenen therapeutischen Optionen ist nicht ausreichend sicher und effektiv möglich gewesen, so dass eine signifikante Verbesserung in der AFFIRM-Studie nicht erreicht wurde.

Unabhängig von der Therapieentscheidung für oder gegen das Belassen von Vorhofflimmern ist bei den meisten Patienten eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und einem INR von 2-3 notwendig. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, die unabhängig das Risiko für thrombembolische Komplikationen steigern, wie z.B. arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Alter (> 75 Jahre) und Diabetes mellitus müssen daher bei einer Entscheidung zur Antikoagulation unbedingt berücksichtigt werden. Lediglich bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern und maximal einem weiteren Risikofaktoren für ein thrombembolisches Geschehen liegt ein niedriges Risiko vor, so dass hier eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 81 bis 325 mg/ Tag ausreichend ist [26, 75].

1.2.2 „Palliative“ Therapie

1.2.2.1 AV-Knotenablation und Schrittmacherimplantation

Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und medikamentös nicht kontrollierbaren Kammerfrequenzen blieb als letzte ultimative Behandlungsmöglichkeit die AV-Knotenablation mit konsekutiver Implantation eines Herzschrittmachers. Hierdurch werden die Leitungseigenschaften des AV-Knotens irreversibel zerstört mit der Folge eines kompletten AV-Block. Die

Schrittmacherimplantation führt zur einer Rhythmisierung der Kammerfrequenz und somit zur Linderung der tachykarden oder arrhythmischen Beschwerdesymptomatik [8]. Da das Vorhofflimmern auf atrialer Ebene fortbesteht, muss die orale Antikoagulation in der Regel fortgesetzt werden.

1.2.3 Kurative Therapieansätze

1.2.3.1 Lineare Läsionen

Grundlage für die Idee einer kurativen Therapie des Vorhofflimmerns stellten die Arbeiten von Moe et al. dar [55, 56]. Moe schuf die Hypothese, dass es sich beim Vorhofflimmern um multiple Erregungsfronten („multiple wavelets“) in den Vorhöfen handelt. Bestärkt wurde diese Theorie durch eine tierexperimentelle Arbeit von Alessie et al. [1]. Die Arbeitsgruppe konnte die „multiple wavelet hypothesis“ bestätigen und stieß so, gemeinsam mit Moe, die Entwicklung invasiver Behandlungsmöglichkeiten an.

Cox et al. entwickelten das Prinzip der MAZE-Operation [18]. In dieser offenen Herzoperation erfolgt die Anlage multipler, atrialer Inzisionen, die das Aufrechterhalten von kreisenden Erregungen im rechten und linken Vorhof verhindern sollte. Die Therapie hatte zum Teil hohe Erfolgsraten, jedoch nicht selten mit der Folge der Induktion anderer Rhythmusstörungen, wie z.B. Sinusknotenfunktionsstörungen. Aus diesem Grund kam es zu der Entwicklung der effektiveren MAZE-Operationen II und III. Diese Methode konnte sich aber trotz der Effektivität, aufgrund ihrer hohen Invasivität und langen Operationsdauer unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, nicht als primäre Therapie des Vorhofflimmerns durchsetzen.

Nachfolgend wurden weitere operative Prozeduren entwickelt. Sie stellten im Wesentlichen eine Modifikation der MAZE-Prozedur dar. Da sie mit einem hohen perioperativen Risiko einhergingen, konnte ihr Einsatz nur bei sehr strenger Indikationsstellung oder im Zuge anderer Herzoperationen erfolgen.

1999 wurde erstmals eine neue intraoperative Ablationsstrategie vorgestellt, das IRAAF-Therapiekonzept (Intraoperative Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation) [36]. Kottkamp et. al. fokussierten sich dabei nur auf den linken Vorhof. Die Linienführung verband dabei den posterioren Mitralklappenannulus über das linksinferiore Pulmonalvenenostium und entgegen dem Uhrzeigersinn die weiteren Ostien bis zum rechtsinferiore Pulmonalvenenostium. Nach Auftreten schwerer Komplikationen, wie Ösophagusperforationen, wurde dieses Verfahren modifiziert und bleibt, für den primären Einsatz, als Reservetherapie speziellen Indikationen vorbehalten [20, 36].

Um die Komplikationen einer operativen Vorhofflimmerablation zu umgehen, wurden gleichzeitig verschiedene kathetergestützte Verfahren entwickelt, welche eine ähnliche Linienführung aufwiesen wie die oben genannte Operationen. Aber auch diese Verfahren stellten keine Erfolg versprechenden Alternativen dar. In der Praxis waren sie zu kompliziert durchführbar, langwierig und mit z.T. schwerwiegenden Komplikationen behaftet [21, 31, 44].

1.2.3.2 Das katheterinterventionelle Verfahren der Pulmonalvenenisolation

Bisher gab es nur kurative Therapieansätze, welche eine Modifikation des Substrats des Vorhofflimmerns als primäres Therapieziel vorsahen. Die auslösende Mechanismen des Vorhofflimmerns, nämlich supraventrikuläre Extrasystolen, und deren Ursprung und Bedeutung für die Initiierung des Vorhofflimmerns, waren bislang selten Gegenstand von Untersuchungen zur Therapie des Vorhofflimmerns. Erst 1998 konnte während einer Vorhofflimmerablation mit linearen Läsionen der häufigste Auslöser für das idiopathische Vorhofflimmern entdeckt werden.

Haïssaguerre und Mitarbeiter [32] zeigten in einer Studie, dass 94% der Extrasystolen, die das Vorhofflimmern auslösten, aus den Pulmonalvenen stammten (Abbildung 2 und Abbildung 3). Dieser Entdeckung folgten die ersten fokalen Katheterablationen der Trigger innerhalb der Pulmonalvenen. Problematisch war das Auffinden der ektopen Trigger, war man doch auf deren Aktivität beim Mapping angewiesen [10, 32, 41]. Ein weiterer limitierender Faktor dieser Methode war die nicht in geringem Prozentsatz auftretende Komplikation der Pulmonalvenenstenose (5%) [64]. Beide Probleme konnten aber mit der Weiterentwicklung der Ablationsstrategie weitestgehend gelöst werden: statt einer Ablation der einzelnen Trigger in den Venen wurde dazu übergegangen, eine zirkumferentielle, ostiale Isolation der Pulmonalvenen anzustreben [29, 30, 60]. Endpunkt der Prozedur war die komplette Elimination der Pulmonalvenenpotentiale.

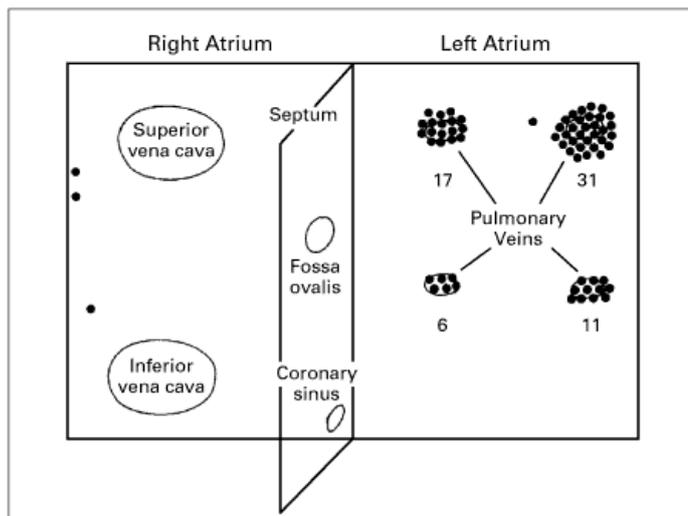


Abbildung 2: Verteilung der Trigger von intermittierendem Vorhofflimmern (Haissaguerre et al. [32]).

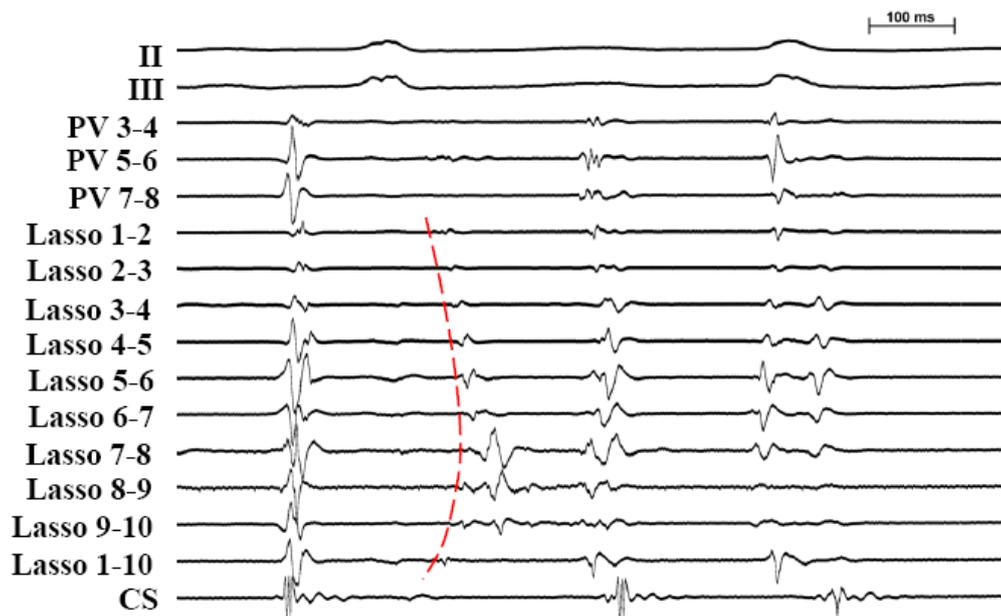


Abbildung 3: Fokale Aktivität in der Pulmonalvene, Darstellung der Pulmonalvenenpotentiale und der atrialen Potentiale bei Sinusrhythmus und während fokaler Aktivität.



Abbildung 4: Block der Pulmonalvene während Ablation (A = atriales Farfield, P = Pulmonalvenenpotential, V = ventrikuläres Farfield).

1.3 Die Elektrophysiologie der Pulmonalvenen

Die Pulmonalvenenisolation ist heute ein Standardtherapieverfahren bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit einer Erfolgsrate von bis zu 85 % [30, 35, 57, 59]. Bei Patienten mit persistierendem und permanentem Vorhofflimmern sind die Ergebnisse der alleinigen Pulmonalvenenisolation deutlich schlechter und liegen bei ca. 20 % [33, 43, 81]. Trotz der beschriebenen pathophysiologischen Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern und der gut untersuchten Effektivität des Amiodarons, existieren bisher wenige Daten über die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen und den diesbezüglichen Auswirkungen von Amiodaron.

Erste Hinweise auf die Unterschiedlichkeit der elektrophysiologischen Leitungseigenschaften der Pulmonalvenen ergaben Untersuchungen von Jais et al. [42] und Chen et al. [10]

Weitere Arbeiten bestätigten die besonderen Eigenschaften des Pulmonalvenenmyokards. Ostial und in den Pulmonalvenen zeigten sich Herzmuskelfasern mit unterschiedlichen morphologischen Ausprägungen [37], besonderen elektrophysiologischen Eigenschaften, wie ektope Aktivität und hohe Entladungsfrequenzen [11, 12, 13, 86]. Weitere Quellen belegen eine spezifische Ionenkanalausstattung [12] der in den Pulmonalvenen gefundenen Schrittmacherzellen und Blom et al. berichtet über die atypische embryonale Herkunft des Pulmonalvenenmyokards [6].

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Untersuchung war die Charakterisierung der elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen, sowie die Bestimmung des Einflusses von Amiodaron auf diese Eigenschaften. Im Vordergrund der Untersuchung standen folgende Fragen:

- Haben die Pulmonalvenen spezifische elektrophysiologische Eigenschaften? Gibt es Charakteristika, die für ein besonderes arrhythmogenes Substrat sprechen, wie dekrementale Leitungseigenschaften, Jump-Phänomene oder fokale Aktivität, welche für die Perpetuierung von Vorhofflimmern von Bedeutung sein könnten?

- Welchen Einfluss hat Amiodaron auf die Pulmonalvenenelektrophysiologie?
Reagiert das Myokard der Pulmonalvenen elektrophysiologisch anders auf die Wirkung des Amiodarons?

Die Charakterisierung der Elektrophysiologie der Pulmonalvenen ist essentiell für das Verständnis des paroxysmalen Vorhofflimmerns. Eventuell kann das Aufzeigen der Wirkung des Amiodarons auf die Elektrophysiologie der Pulmonalvenen das pathophysiologische Verständnis der Arrhythmogenität der Pulmonalvenen erhöhen und helfen, die klinischen Effekte bzw. die Ineffektivität einer Amiodarontherapie zu erklären.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien der Studie

In die Studie eingeschlossen wurden 55 Patienten mit therapierefraktärem paroxysmalem Vorhofflimmern, bei denen im Rahmen einer interventionellen Therapie des Vorhofflimmerns im Sinne einer Pulmonalvenenisolation eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt wurde. Diese Patienten wurden gemäß einer antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron in zwei Gruppen unterteilt (Tabelle 1). Die Antiarrhythmika der Patientengruppe 1 wurden mindestens fünf Halbwertszeiten (HWZ) vor der elektrophysiologischen Untersuchung abgesetzt (n = 29; 12 Frauen, Alter 60 ± 8 Jahre). Patienten der Gruppe 2 (n = 26; 5 Frauen, Alter 62 ± 8 Jahre) hatten eine Langzeittherapie mit Amiodaron. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen diese Patienten einen therapeutischen Amiodaron- und Desethylamiodaron- (DEA) Plasmaspiegel auf (Amiodaron: $0,94 \pm 0,38$ µg/ml; DEA $0,91 \pm 0,37$ µg/ml). Die Indikation zur interventionellen Therapie wurde über folgende Parameter gestellt:

- Dokumentation von paroxysmalen Vorhofflimmern im 12-Kanal- oder Langzeit-EKG.
- Medikamentöse Therapierefraktärität. Alle Patienten haben vor der Pulmonalvenenisolation mindestens zwei verschiedene Antiarrhythmika erhalten und unter dieser Therapie weitere Rezidive des paroxysmalen Vorhofflimmerns gezeigt.

- Symptomatisches Vorhofflimmern: Patienten, die für eine interventionelle Vorhofflimmertherapie evaluiert wurden, beklagten Palpitationen, Herzrasen, Schweißausbrüche, Schwindel und ein Leistungsdefizit.

Die Patienten wurden vor der Pulmonalvenenisolation über den Verlauf und die Risiken der Prozedur aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung.

Charakteristika	Gruppe 1 (ohne antiarrhythmische Therapie)	Gruppe 2 (Amiodaron)	P- Wert
Patienten (n)	29	26	ns
Alter (Jahre)	60 ± 8	62 ± 8	ns
Weiblich [n (%)]	12 (41)	5 (19)	ns
Strukturelle Herzerkrankung [n (%)]	5 (17)	4 (15)	ns
Ejektionsfraktion (%)	53 ± 4	51 ± 6	ns
LA-Diameter (mm)	40 ± 5	43 ± 6	ns
LV-Diameter (mm)	50 ± 4	53 ± 5	ns
VHF-Dauer (Monate)	120 ± 38	96 ± 78	ns
Bisherige Antiarrhythmika (n)	3,6 ± 1,3	3,4 ± 1,4	ns

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der untersuchten Patientengruppen (ns = nicht signifikant ($P > 0,05$)).

2.2 Elektrophysiologische Untersuchung

2.2.1 Voraussetzungen

2.2.1.1 Transösophageale Echokardiographie

Vor der elektrophysiologischen Untersuchung wurde bei jedem Patienten eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt um intrakardiale Thromben auszuschließen und die Anatomie des linken Vorhofes und der Pulmonalvenen darzustellen.

Durch das TEE wurden die Flussgeschwindigkeiten in den Pulmonalvenen bestimmt. So konnten präexistente Pulmonalvenenstenosen dokumentiert bzw. ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden anatomische Besonderheiten festgehalten, wie gemeinsame Mündungsstien der Pulmonalvenen, Größenvariationen oder das Fehlen einer Vene sowie das Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale. Weiterhin wurden die Diameter der Vorhöfe vermessen.

2.2.1.2 Antikoagulation

Fünf Tage vor der elektrophysiologischen Untersuchung wurde die orale Antikoagulation abgesetzt, so dass zum Zeitpunkt der Intervention eine INR (international normalized ratio) $< 2,0$ bestand. Überlappend erfolgte eine gewichtsadaptiert dosierte Therapie mit niedermolekularem Heparin.

Intraprozedural erfolgte eine Antikoagulation mit Heparin (Liquemin[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wylen) in einer Ziel ACT (activated clotting time) von 250-300 Sekunden.

2.2.1.3 Ausschlusskriterien

Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte, wenn die medikamentöse antiarrhythmische Behandlung nicht unterbrochen wurde (Gruppe 1), persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern bestand, eine intraprozedurale, pharmakologische Kardioversion mittels intravenöser Gabe von Klasse-I-Antiarrhythmika erfolgen musste oder die Untersuchung vor Ermittlung aller relevanten Parameter abgebrochen werden musste.

2.2.2 Platzierung der Katheter

Für Stimulation und anschließende Isolation der Pulmonalvenen wurden vier venöse Schleusen benötigt. Drei Katheter wurden über die Femoralvenen in das Herz geführt, ein Katheter über die Vena subclavia sinistra.

Nach dem Desinfizieren und Betäuben der Hautareale über den Punktionsstellen wurden mittels Seldinger-Technik die venösen Schleusen in die Gefäße eingebracht.

Über die Schleuse in der Vena subclavia wurde ein zehnpoliger Katheter (Supra CS, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, USA) in den Koronarvenensinus (CS) eingeführt. Ein vierpoliger Stimulations-Katheter (Viking, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) wurde nach Anlage einer kurzen Schleuse (Maximum, Durchmesser 8F, Fa. St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) über die rechte Vena femoralis in das hohe rechte Atrium (HRA) platziert. Die beiden weiteren Schleusen (SR0™, 8 French Durchmesser, Daig Corp., Minnetonka, MN, USA.) wurden in die rechte Vena femoralis eingebracht. Die transeptale Punktion erfolgte unter Röntgenkontrolle und bei schwierigen anatomischen Bedingungen, wie z.B. bei einer Hyperplasie des Vorhofseptums, unter TEE-Kontrolle. Nach erfolgreicher Punktion

und Platzierung der langen Schleusen im linken Vorhof wurden die Pulmonalveneneinmündungen durch 10 bis 15 ml Kontrastmittel (Imeron 300, Iomeprol, Altana Pharma, Konstanz) mittels Handinjektion dargestellt.

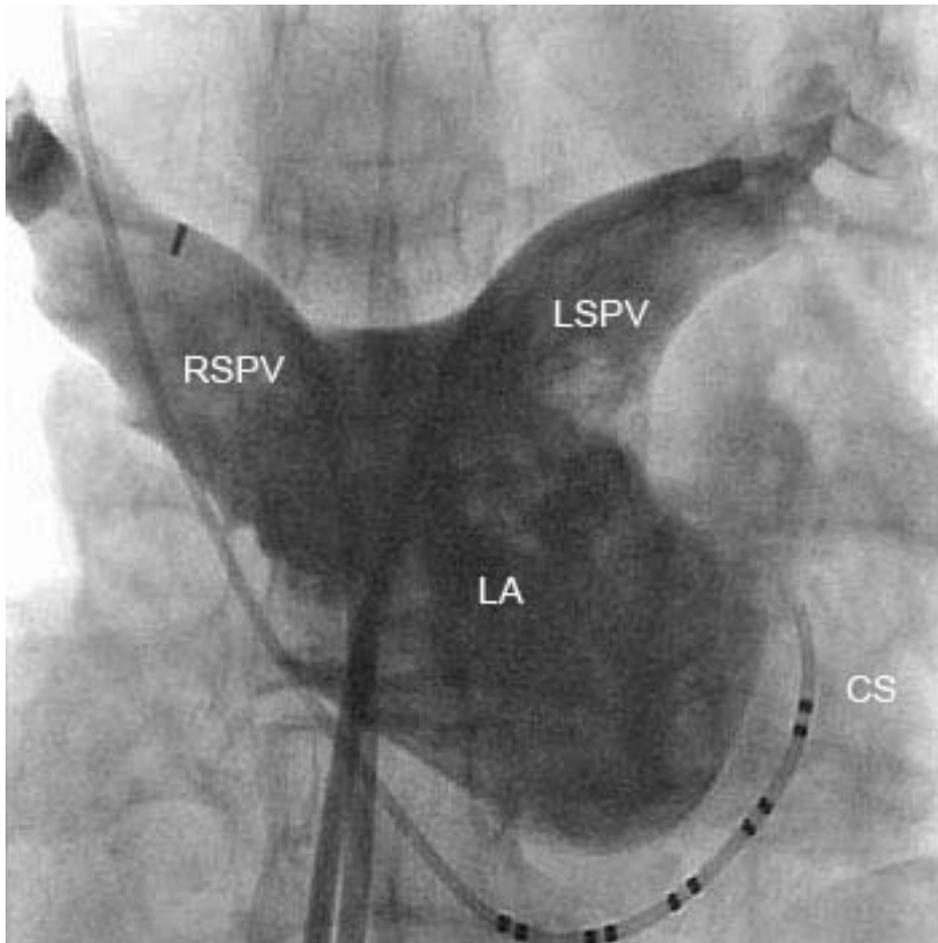


Abbildung 5: Angiographie der Pulmonalvenen über zwei lange Schleusen. Simultane Darstellung der oberen Pulmonalvenen (LSPV = linke obere Pulmonalvene, RSPV = rechte obere Pulmonalvene, LA = linkes Atrium, CS = Koronarvenensinus-Katheter).

Abschließend wurde ein 10-poliger zirkumferentieller Mappingkatheter (Lasso™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, USA) und ein 4-mm irrigated-tip Katheter (Celsius ThermoCool™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) in der

Pulmonalvene platziert. Dabei wurde auf eine möglichst ostiale Lage des Lasso-Katheters und eine distal in der Vene gelegene Lage des Stimulationskatheters geachtet (Abbildung 6).

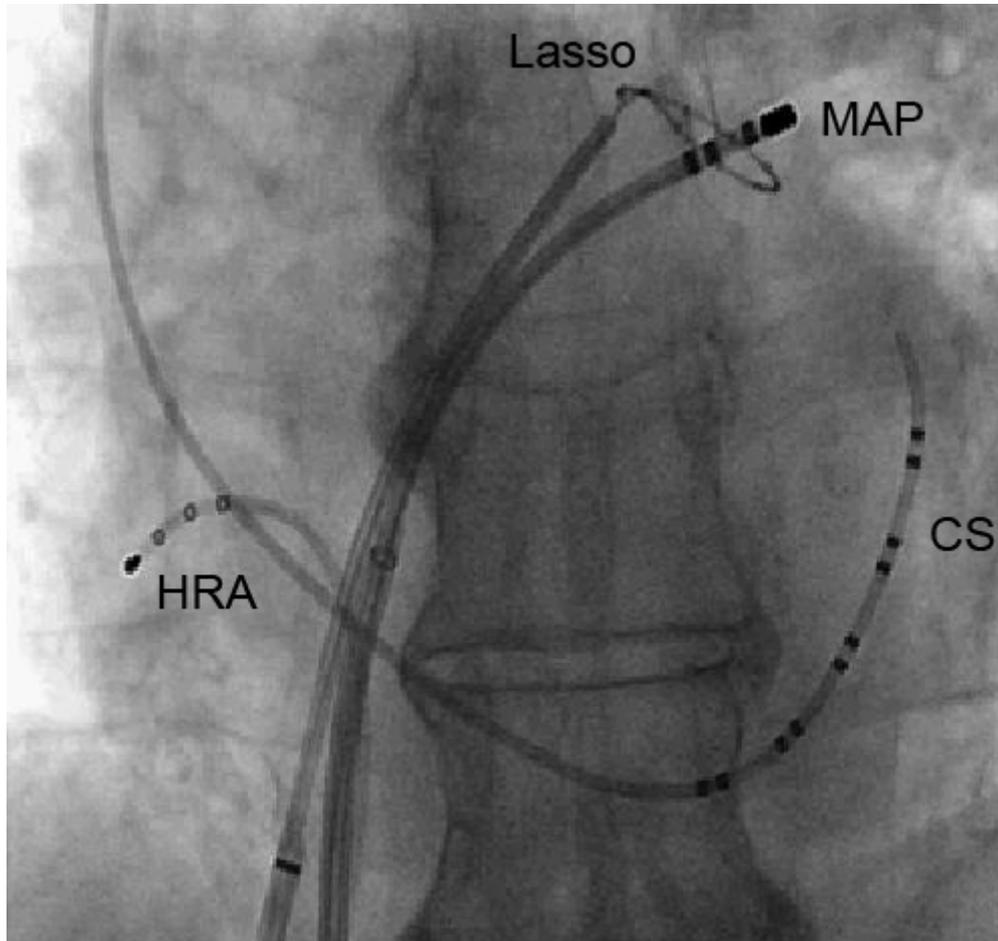


Abbildung 6: Katheteranordnung bei programmierter Stimulation in der linken oberen Pulmonalvene (LSPV) mit Stimulationskatheter (MAP) distal in der Pulmonalvene, Lasso-Katheter (Lasso) proximal davon, Koronarvenensinuskatheter (CS) und ein Katheter im hohen rechten Atrium (HRA).

2.2.3 Programmierete Stimulation

Ziel war es, die elektrophysiologischen Eigenschaften der einzelnen Pulmonalvenen zu erfassen. Zu diesem Zweck wurden die Leitungseigenschaften von der Pulmonalvene in den Vorhof, sowie vom Vorhof in die Vene bestimmt. Die programmierte Stimulation (UHS-20 Stimulator, Fa. Biotronik, Berlin) erfolgte nach einem festgelegten Protokoll. Für jede Pulmonalvene wurde das Protokoll wie nachstehend beschrieben durchgeführt.

Nach Bestimmung der Reizschwelle (Volt) erfolgte die Stimulation mit der doppelten Reizschwelle und einer Impulslänge von 0,9 bis 2,5 ms.

Für die linke obere Pulmonalvene und die linke untere Pulmonalvene erfolgte die Messung und Stimulation wechselnd zwischen dem Stimulationsort in der Vene und dem Katheter im Coronarvenensinus. Im Gegensatz dazu wurden bei der Stimulation der rechten oberen Pulmonalvene die Leitungseigenschaften im rechten Atrium abgeleitet. Durch die anatomische Nähe zur rechten oberen Pulmonalvene, konnte hier mit dem HRA-Katheter eine bessere Stimulation und Zuordnung der Lokalelektrogramme erreicht werden, als durch den entfernter gelegenen CS-Katheter. Aufgrund der aus anatomischen Gründen schwer erreichbaren rechten unteren Pulmonalvene über den transeptalen Zugang wurde diese Vene von den Untersuchungen ausgeschlossen.

Zusätzlich zur Stimulation vom CS in die linken Pulmonalvenen wurde bei einigen Patienten zur Verifikation der Leitungseigenschaften des LA eine Stimulation im linken Vorhofohr (LAA) durchgeführt.

Es wurden die LA bzw. RA-PV-Leitung, sowie die PV-LA bzw. RA-Leitung ermittelt. Die Stimulation wurde mit den Basis-Zyklus-Längen (BCL) 510 ms und

440 ms durchgeführt. Jede Basis-Zyklus-Länge bestand aus sieben Stimuli (S1). An jede Basisstimulation wurde ein Extra-Stimulus (S2), beginnend mit 400 ms, angekoppelt. Es folgte eine dekrementale Stimulation, in dem bei jedem Zyklus der Extra-Stimulus um 10 ms kürzer angekoppelt wurde (Abbildung 7a und 7b).

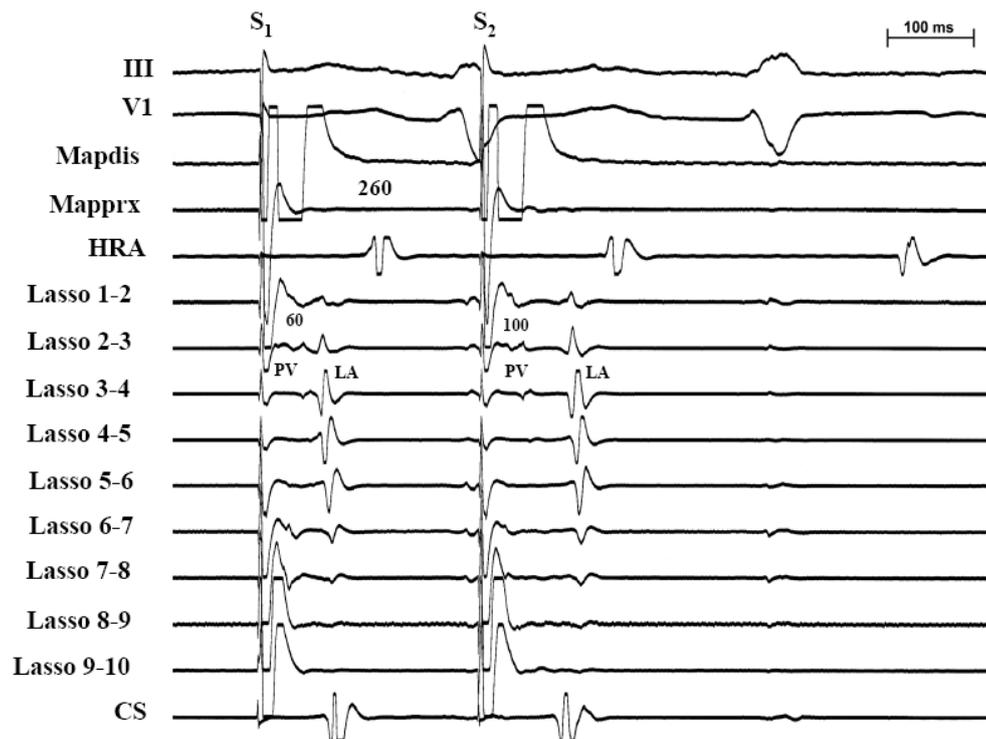


Abbildung 7a: Programmierte Stimulation in der Pulmonalvene (S1 510 ms, S2 260 ms) mit dekrementaler PV-LA Leitung.

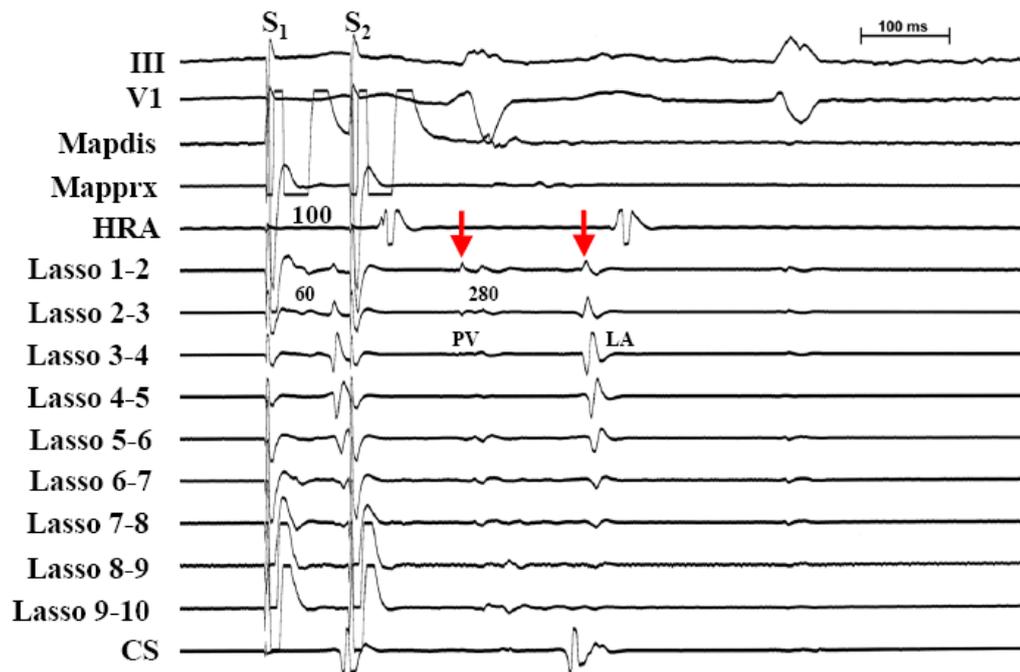


Abbildung 7b: Programmierte Stimulation in der Pulmonalvene (S₁ 510 ms, S₂ 100 ms) mit deutlicher Verzögerung (S₂ zu LA) bei dekrementaler PV-LA Leitung.

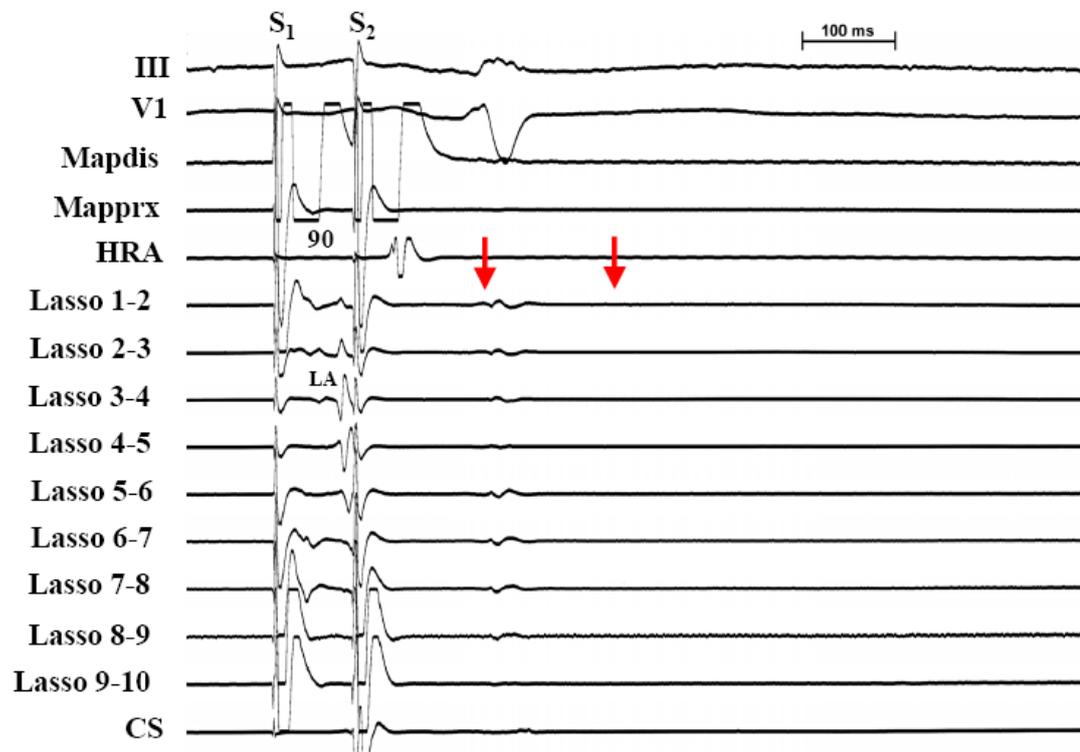


Abbildung 7c: Programmierte Stimulation in der Pulmonalvene (S₁ 510 ms, S₂ 90 ms) mit Erreichen der ERP der Pulmonalvene mit fehlender PV-LA Leitung (Pfeile).

Die Stimulation wurde bis mindestens drei Zykluslängen nach Erreichen der effektiven Refraktärzeit (ERP) fortgesetzt. Zur Validierung der erhobenen Daten musste die bestimmte effektive Refraktärperiode durch erneute Stimulation bestätigt werden.

Wurde bei der Stimulation Vorhofflimmern induziert, musste nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus eine inkrementale Stimulation erfolgen. Der Extra-Stimulus wurde in diesem Fall mit einer Verzögerung von 70 ms angekoppelt. In den nachfolgenden Zyklen wurde S2 immer 10 ms später angefügt, bis die effektive Refraktärperiode erreicht wurde (Abbildung 7c). Auch in diesem Fall musste die effektive Refraktärperiode erneut bestätigt werden.

2.2.4 Analyse der Lokalelektrogramme

Die Auswertung der programmierten Stimulation erfolgte an einem elektrophysiologischen Messplatz (EPLab Recording System, Quinton Electrophysiology, Seattle, WA, USA). Die intra- und extrakardialen Elektrokardiogramme wurden nach Filterung zwischen 30 und 400 Hz dargestellt.

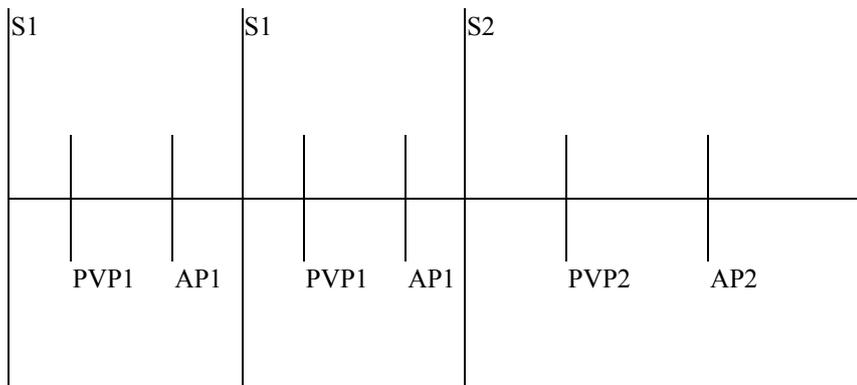
Die entsprechenden Zeiten wurden mit der Caliper-Funktion ermittelt. Hierfür wurden folgende Ableitungen benötigt: Die extrakardialen EKG-Ableitungen II, aVF und V_1 , sowie die intrakardialen Ableitungen des Lasso-, CS-, HRA- und des Mapping-Katheter.

Die gemessenen Lokalelektrogramme wurden folgendermaßen definiert. Bei der Stimulation in der Pulmonalvene wurde mittels des Lasso-Katheters unmittelbar nach dem Stimulationsartefakts des Mapping-Katheters (S1) ein Pulmonalvenenpotential (PVP1) registriert, welches definitionsgemäß kürzer als 50 ms sein musste und

dessen Amplitude mindestens 0,05 mV betrug. Dieses Lokalelektrogramm wies, bei dem dekremental angekoppelten Extrastimulus (S2) eine leichte Verzögerung auf (PVP2). Der lokalen Pulmonalvenenaktivität folgte ein im Lasso-Katheter registriertes atriales Lokalelektrogramm (AP1), die Vorhoferregung. Auch die Vorhoferregung zeigte bei dem Extrastimulus eine Verzögerung, welche mit der Leitungszeit in der Pulmonalvene zu erklären ist, um als atriales Lokalelektrogramm (AP2) zu gelten (Abbildung 8a).

Bei der Stimulation in den Vorhöfen konnte eine umgekehrte Reihenfolge der registrierten Lokalelektrogramme beobachtet werden. Gemeinsam mit der Stimulation im CS/HRA (S1, S2) wurden die Vorhöfe erregt, was wiederum durch das Oberflächen-EKG belegt wurde. Es folgte die Erregung des Myokards um das Ostium der Pulmonalvene (OP1/OP2). Die anschließende Leitung der Erregung in die Pulmonalvene fand ihr Korrelat in dem oben definierten Pulmonalvenenpotentialen (PVP1, PVP2). Die Ostium- und Pulmonalvenenpotentiale wurden jeweils durch den Lasso-Katheter registriert (Abbildung 8b).

a) *Stimulation in der Pulmonalvene.*



b) *Stimulation im Vorhof (CS/HRA).*

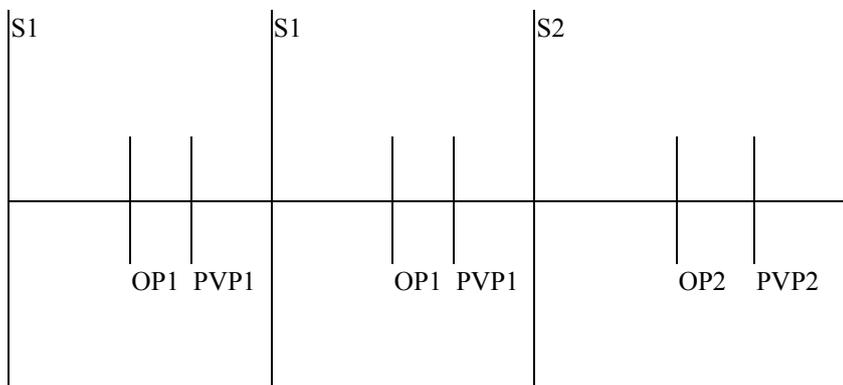


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Stimulation und der Lokalelektrogramme bei Ableitung über einen Lasso-Katheter, S1= Stimulus bei BCL, S2= Extrastimulus PVP1= Pulmonalvenenpotential bei BCL- Stimulation in der Pulmonalvene, AP1= atriales Potential bei BCL-Stimulation in der Pulmonalvene, PVP2= Pulmonalvenenpotential beim Extrastimulus in der Pulmonalvene, AP2= atriales Potential beim Extrastimulus in der Pulmonalvene OP1= ostiales Potential bei BCL-Stimulation im CS/HRA, PVP1= Pulmonalvenenpotential bei BCL-Stimulation im CS/HRA, OP2= ostiales Potential beim Extrastimulus im CS/HRA, PVP2= Pulmonalvenenpotential beim Extrastimulus im CS/HRA.

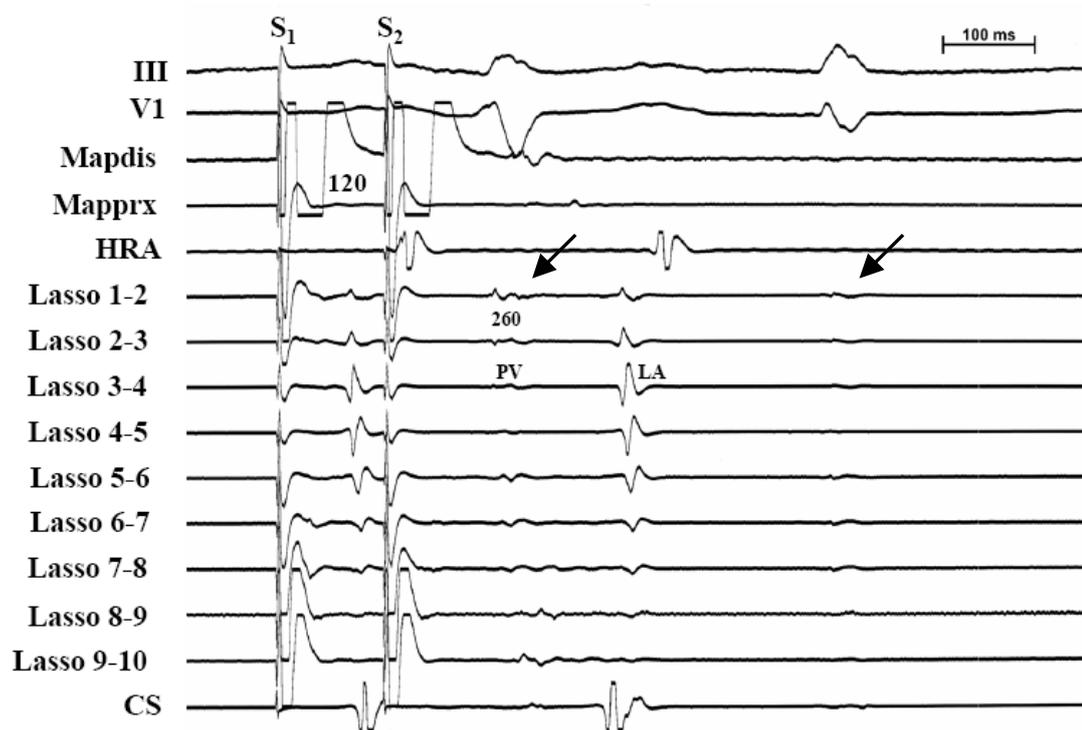


Abbildung 9: Während programmierter Stimulation in der Pulmonalvene (S1 510 ms, S2 120 ms) mit dekrementaler PV-LA Leitung, mit Pfeilen sind ventrikuläre Farfieldpotentiale erkennbar (Pfeile).

Die Stimulation wurde auf die folgenden elektrophysiologische Eigenschaften hin untersucht.

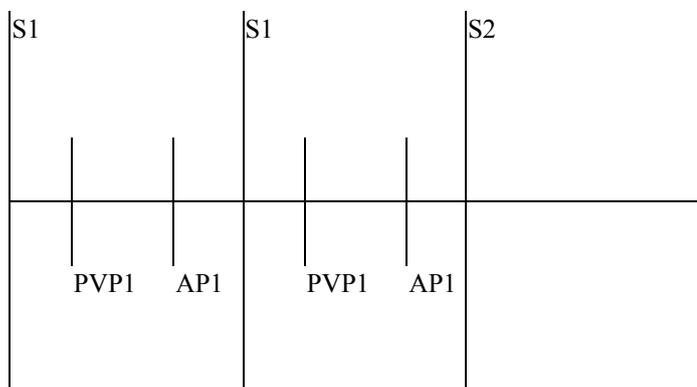
2.2.4.1 Effektive Refraktärzeit

Die effektive Refraktärperiode wurde als das Kopplungsintervall definiert, bei dem S2 keine lokale Depolarisation in den Vorhöfen oder in den Pulmonalvenen mehr auslösen konnte. Bei der Basisstimulation in der Pulmonalvene war demnach das Stimulationsartefakt im Mapping-Katheter (S1), sowie das PVP1 und das AP1 im Lasso-Katheter sichtbar. Nach S2 dagegen fehlten die PVP2 und AP2 (Abbildung 10).

Die nächste registrierte Erregung musste dann ein Farfieldpotential des Ventrikels oder ein Pulmonalvenenpotential sein, welches von einer Sinuserregung des Vorhofes hervorgerufen wurde (Abbildung 9). Beide Lokalelektrogramme konnten aber durch die Korrelation mit dem Oberflächen-EKG zugeordnet werden.

Die gleichen Kriterien wurden bei der Stimulation im CS und HRA gefordert. Stets mussten die Stimulationsartefakte der entsprechenden Katheter vorhanden sein, ebenso wie die OP1 und PVP1 bei Basis-Zyklus-Länge. Bei einem Kopplungsintervall des S2, das der ERP entspricht, mussten die Lokalelektrogramme OP2 und PVP2 entfallen. Die nächste elektrische Aktivität des Myokards war dann wieder eine physiologische Vorhof- oder Ventrikel-erregung mit ihren Lokalelektrogrammen.

a) Stimulation in der Pulmonalvene bei ERP.



b) Stimulation im Vorhof (CS/HRA) bei ERP.

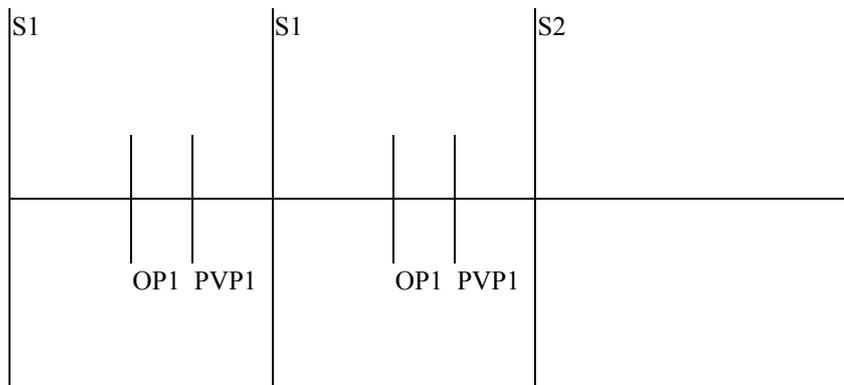


Abbildung 10: Darstellung der Stimulation bei ERP.

2.2.4.2 Blockierungen der pulmonalvenös-atrialen Leitung

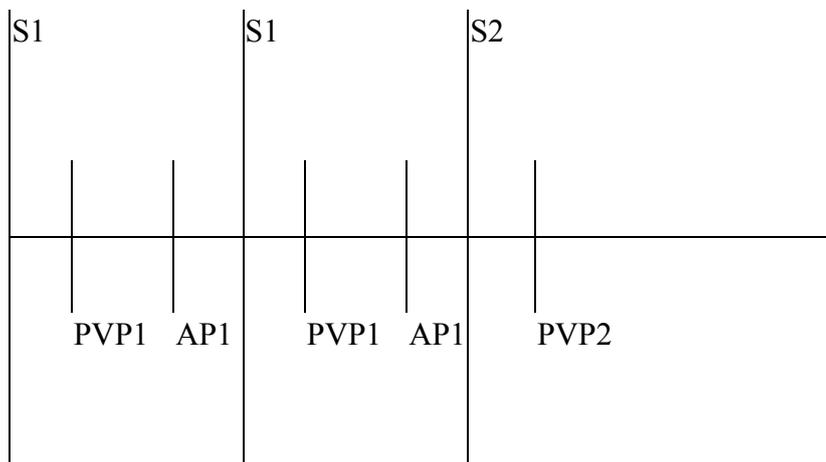
Das Myokard der Pulmonalvenen und der Vorhöfe kann hier als elektrophysiologisch unterschiedliche Areale des Herzens aufgefasst werden. Wenn diese Kompartimente unterschiedliche effektive Refraktärperioden aufwiesen, und zwar in der Weise, dass die Refraktärzeit des stimulierten Myokards niedriger war, als die des folgenden Areals, kam es zu den zwei möglichen Blockvarianten, dem pulmonalvenös-atrialen Block und dem atrio-pulmonalvenösen Block.

Der pulmonalvenös-atriale Block wurde dadurch charakterisiert, dass vor Erreichen der effektiven Refraktärperiode der Pulmonalvene der Vorhof refraktär war. Das Stimulationsergebnis stellte sich dann folgendermaßen dar: S2 konnte lediglich eine lokale Depolarisation der Pulmonalvene verursachen (PVP2), das AP2 dagegen fehlte (Abbildung 11a).

Dementsprechend kam es beim atrio-pulmonalvenösen Block zu einem entgegengesetztem Bild. S2 kann den Vorhof erregen, die ostialen Lokalelektrogramme (OP2)

im Lasso-Katheter zeigten dies an, die Leitung in die Pulmonalvene aber war geblockt. Es fehlt das Potential PVP2 (Abbildung 11b).

a) *Stimulation in der Pulmonalvene bei PV-LA Block.*



b) *Stimulation im Vorhof bei LA-PV Block.*

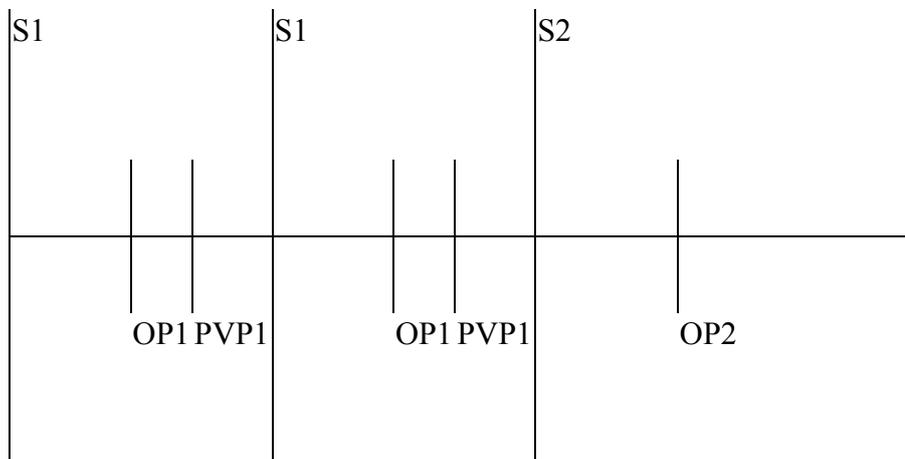


Abbildung 11: Darstellung der Stimulation bei Erreichen der ERP nur der Pulmonalvene oder nur des Vorhofes.

2.2.4.3 Erfassung der Leitungszeiten

Um die Erfassung der elektrophysiologischen Leitungseigenschaften der Pulmonalvenen zu ermöglichen, wurden bei allen Pulmonalvenen die Leitungszeiten der Stimuli von jeweils einem Kompartiment in das andere gemessen.

An jedem Stimulationsort wurden einmal bei jeder Basis-Zyklus-Länge das Intervall S1 bis AP1 bei der Stimulation in der Vene, sowie das Intervall S1 bis PVP1 bei der Stimulation im CS/HRA ermittelt (S1- PV bzw. CS/HRA Basis). Ergänzend wurde das Intervall S2 bis AP2/PVP2 eine Zykluslänge vor Erreichen der effektiven Refraktärperiode gemessen (S2-PV-ERP bzw. S2-CS/HRA-ERP). Diese Leitungszeit entsprach der größten möglichen Verzögerung der Leitung von einem in das angrenzende Kompartiment. In einem weiteren Schritt wurde die Differenz (Dekrement-Differenz) zwischen der Leitungszeit bei Basis-Zyklus-Länge und 10 ms vor Erreichen der effektiven Refraktärperiode errechnet ((S2-PV bzw. CS/HRA)-(S1-PV bzw. CS/HRA-ERP)).

Dieser Schritt war nötig um Differenzen aufgrund unterschiedlicher Stimulationsorte zwischen den einzelnen Pulmonalvenen und Patienten herauszufiltern. Es ist verständlich, dass eine distale Stimulation in einer Pulmonalvene eine längere Leitungszeit vom Stimulus in das angrenzende myokardiale Areal bedingt als eine proximale Stimulation in der Pulmonalvene. Wird nun aber die zuvor beschriebene Subtraktion durchgeführt, kann alleinig die maximale Dekrementzunahme beurteilt werden. Die benötigte Zeit der elektrische Erregung vom Stimulus in der Vene in den Vorhof, bzw. vom Vorhof in die Pulmonalvene wird so rechnerisch eliminiert und es kann alleinig das Dekrement betrachtet werden.

2.2.4.4 Elektrophysiologische Phänomene der Pulmonalvenen

Erregungsleitungssprünge (Jumps) wurden definiert als sprunghafte Veränderungen der Leitungszeit von einem Leitungssubstrat in das angrenzende Leitungssubstrat.

Bei dekrementaler Stimulation konnte häufig von einem Stimulationszyklus zum folgenden eine Verlängerung der Leitungszeit von S2 zu AP2/PVP2 beobachtet werden. Ein Unterschied von ≥ 15 ms des Zeitintervalls, welches zum Erregen des nächsten Kompartimentes benötigt wurde, wurde als sprunghafte Zunahme festgelegt.

Als weitere elektrophysiologische Besonderheit zeigte sich das Auftreten von Gap-Phänomenen. Die elektrische Lücke (Gap) der Refraktärzeit wurde definiert als das Phänomen, wenn vor Erreichen der effektiven Refraktärperiode bei der Stimulation in der Pulmonalvene auf S2 kein AP2 oder kein PVP2 und AP2 folgte. Für die CS/HRA-Stimulation galt das gleiche, hier folgte auf S2 kein PVP2 oder kein OP2 und PVP2.

Um sicher zu stellen, dass diese Beobachtung nicht auf einen Verlust des Captures beruhte, wurde gefordert, dass in den nachfolgenden Stimulationszyklen wieder ein regelrechter Zyklus mit Potentialen nach S2 registrierbar war. Außerdem musste gewährleistet sein, dass alle Stimuli der Basis-Zyklus-Länge eine lokale Depolarisation mit den entsprechenden Potentialen hervorriefen (Capture).

2.2.5 Dokumentation von Vorhofflimmern und Vorhofflattern

Die Induktion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern bei programmierter Stimulation wurde mit dem Stimulationsort und dem entsprechendem Stimulationsmodus (bei S1 oder bei S2) dokumentiert. Eine über 3 Minuten

andauernde Episode wurde als „anhaltend“ gewertet und durch Kardioversion oder im Falle des Vorhofflatterns mit Burststimulation terminiert.

2.2.6 Amiodaron

Die Bestimmung des Amiodaronspiegels erfolgte zeitnah zur Studienteilnahme. Dies bedeutete, im Zeitraum von zwei Wochen vor oder nach der Pulmonalvenenisolation wurden die Plasmaspiegel von Amiodaron und seines aktiven Metaboliten N-Desethylamiodaron (DEA) erfasst. Alle Patienten der Amiodarongruppe standen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer Langzeittherapie mit Amiodaron. Die Bestimmung der Plasmaspiegel erfolgte jeweils mittels der „high performance liquid chromatography“ (HPCL) mit UV-Detektion.

2.2.7 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS[®] für Windows (Version 13, Fa. SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Alle Messwerte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung wiedergegeben. Der Vergleich der Eigenschaften der beiden Gruppen erfolgte über den Wilcoxon-Vorzeichenrangtest. Die einzelnen Parameter wurden über den gepaarten Students t-Test verglichen. Das Signifikanzniveau aller statistischen Tests wurde auf $\alpha = 5\%$ ($P < 0,05$) festgelegt. Für die grafische Darstellung der Ergebnisse wurde die Graphiksoftware Sigmaplot[®] (Sigmaplot[®] Vers. 10, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

Mit der programmierten Stimulation wurden 132 Pulmonalvenen charakterisiert. In jeder der untersuchten Venen konnte mindestens an einer Stelle eine Stimulation mit einem ausreichenden Capture erfolgen.

In Gruppe 1 (ohne antiarrhythmische Therapie) wurden insgesamt 71 Venen und in Gruppe 2 (mit Amiodaron) 61 Venen erfolgreich stimuliert.

3.1 Effektive Refraktärperiode

3.1.1 Effektive Refraktärperiode der Pulmonalvenen und Vorhöfe

Der Vergleich der effektiven Refraktärperiode der Pulmonalvenen mit dem linken und rechten Vorhof, zeigte in Gruppe 1 (ohne Amiodaron) signifikant niedrigere Werte für die Pulmonalvenen (174 ± 62 ms) als für den linken (254 ± 30 ms; $P = 0,0001$) und rechten Vorhof (221 ± 29 ms; $P = 0,0003$).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Gruppe 2 (mit Amiodaron). Die effektive Refraktärperiode der Pulmonalvenen betrug 210 ± 58 ms. Im Gegensatz hierzu lag die effektive Refraktärperiode des linken Vorhofs bei 259 ± 35 ms ($P = 0,0001$) und die des rechten Vorhofs bei 246 ± 37 ms ($P = 0,0255$).

Die detaillierte Betrachtung der effektiven Refraktärperioden der einzelnen Pulmonalvenen im Vergleich mit den beiden Vorhöfen ergab stets einen gleichgerichteten Gradienten der Refraktärzeiten mit den niedrigsten Refraktärperioden in den Pulmonalvenen und den signifikant höheren Werten im linken Vorhof. In beiden Gruppen waren die Refraktärperioden der Pulmonalvenen signifikant niedriger als in den Vorhöfen. Lediglich der Vergleich der rechten oberen

Pulmonalvene mit dem rechten Vorhof ergab dabei ein nicht signifikantes Ergebnis in beiden Gruppen (Tabelle 2 und 3).

Gruppe 1 (ohne antiarrhythmische Therapie)					
ERP	PV (ms)	LA (ms)	P-Wert	RA	P-Wert
LSPV	170 ± 49	254 ± 29	0,0001	221 ± 29	0,0001
LIPV	165 ± 58	254 ± 29	0,0002	221 ± 29	0,0001
RSPV	196 ± 56	254 ± 29	0,0003	221 ± 29	0,17

Tabelle 2: Vergleich der ERP der PV und der ERP der Vorhöfe ohne Amiodaron.

Gruppe 2 (mit Amiodaron)					
ERP	PV (ms)	LA (ms)	P-Wert	RA	P-Wert
LSPV	215 ± 48	259 ± 35	0,001	246 ± 37	0,036
LIPV	181 ± 59	259 ± 35	0,0012	246 ± 37	0,0016
RSPV	228 ± 43	259 ± 35	0,03	246 ± 37	0,49

Tabelle 3: Vergleich der ERP der PV und der ERP der Vorhöfe mit Amiodaron.

3.1.2 Vergleich der effektiven Refraktärperioden

Sowohl Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 zeigten sich signifikant kürzere Refraktärzeiten in den Pulmonalvenen als in den Vorhöfen. Der Vergleich dieser Refraktärzeiten zwischen den beiden Gruppen an den unterschiedlichen Stimulationsorten zeigte sich nicht einheitlich.

Signifikant niedriger waren die effektiven Refraktärperioden aller Pulmonalvenen der Gruppe 1 gegenüber denen der Gruppe 2 (174 ± 62 ms vs. 210 ± 58 ms; $P =$

0,0001). Im Gegensatz zum linken Atrium galt das auch für die effektive Refraktärperiode des rechten Vorhof (221 ± 29 ms vs. 246 ± 37 ms; $P = 0,038$).

Die effektive Refraktärperiode des linken Vorhof wurde durch die Amiodaronmedikation nicht signifikant beeinflusst (254 ± 30 ms vs. 259 ± 35 ms; $P = 0,80$) (Abbildung 12).

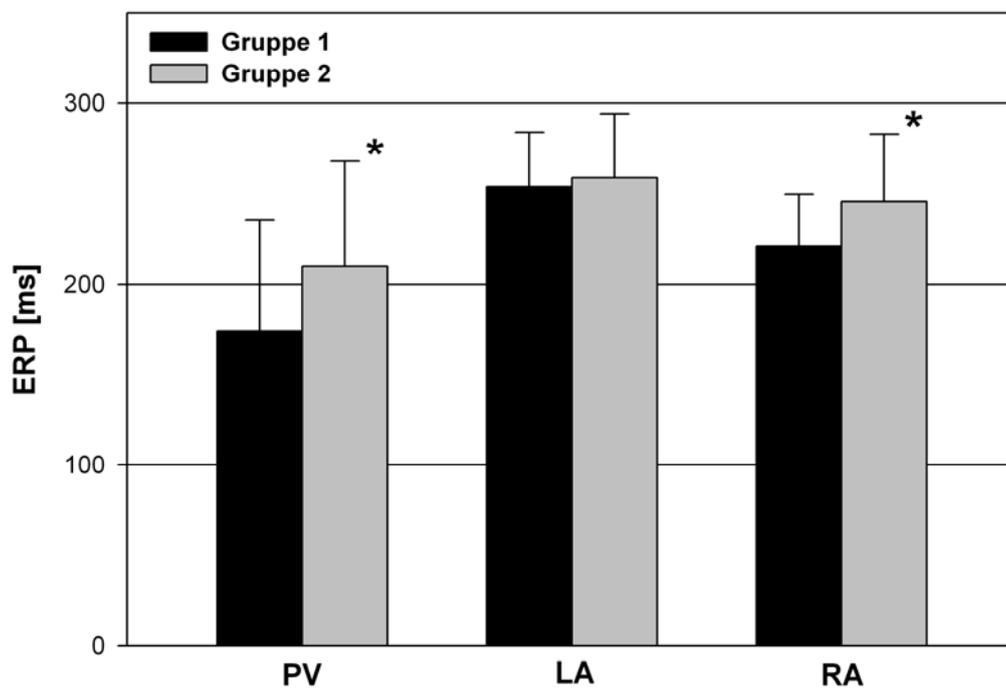


Abbildung 12: Vergleich der ERP der PV, des LA und des RA mit und ohne Amiodaron (* $P < 0,05$).

Die Untersuchung der Zunahme der effektiven Refraktärperiode der einzelnen Pulmonalvenen im Vergleich ohne und mit Amiodaron zeigte, dass sich die effektive Refraktärperiode der linken oberen Pulmonalvene unter Amiodarontherapie signifikant erhöhte (170 ± 49 ms vs. 215 ± 48 ms; $P = 0,0009$). Die Verlängerung der effektiven Refraktärperiode unter Amiodaron konnte in gleicher Weise auch für die

rechte obere Pulmonalvene (196 ± 56 ms vs. 228 ± 43 ms; $P = 0,05$) nachgewiesen werden.

Im Unterschied dazu zeigte die effektive Refraktärperiode der linken unteren Pulmonalvene keine signifikante Zunahme der effektiven Refraktärperiode unter Amiodaron (165 ± 58 ms vs. 181 ± 59 ms; $P = 0,14$) (Abbildung 13).

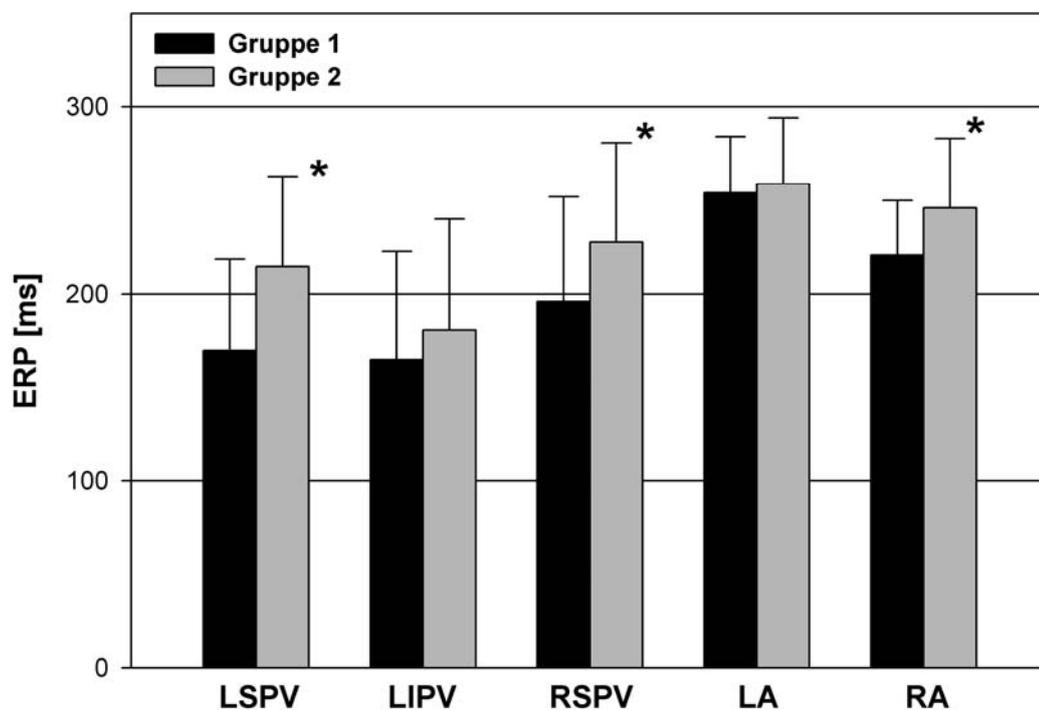


Abbildung 13: Vergleich der ERP der einzelnen PVs, des LA und des RA mit und ohne Amiodaron (* $P < 0,05$).

3.2 Pulmonalvenös-atriale Leitungseigenschaften

Alle untersuchten Pulmonalvenen wiesen dekrementale Leitungseigenschaften auf. Jeweils eine Zykluslänge vor Erreichen der effektiven Refraktärperiode konnte an jedem Stimulationsort die maximale Leitungsverzögerung gemessen werden, welche

aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und 2 zeigte (Tabelle 4).

Maximale dekrementale Leitung (ms)			
Ort der Stimulation	Gruppe 1	Gruppe 2	P-Wert
LSPV	116 ± 51	113 ± 40	0,96
LIPV	115 ± 39	121 ± 45	0,91
RSPV	102 ± 40	107 ± 50	0,51
LA	60 ± 35	64 ± 26	0,6
RA	105 ± 29	92 ± 28	0,24

Tabelle 4: Vergleich der maximal dekrementalen Leitung pro Stimulationsort Gruppe 1 vs. Gruppe 2.

3.3 Pulmonalvenenaktivierung und Pulmonalvenenleitungseigenschaften

Die individuelle elektrische Aktivierung der Pulmonalvenen wurde indirekt über die EKG-Aufzeichnung des Lasso-Katheters visualisiert. Sowohl bei Stimulation im Vorhof als auch bei Stimulation in der Vene, mit Verkürzen des S2 und unabhängig von der Amiodaronmedikation, zeigten sich veränderte pulmonalvenöse Aktivierungssequenzen (Gruppe 1: 78%; Gruppe 2: 83%; P = ns) (Abbildung 14a und 14b).

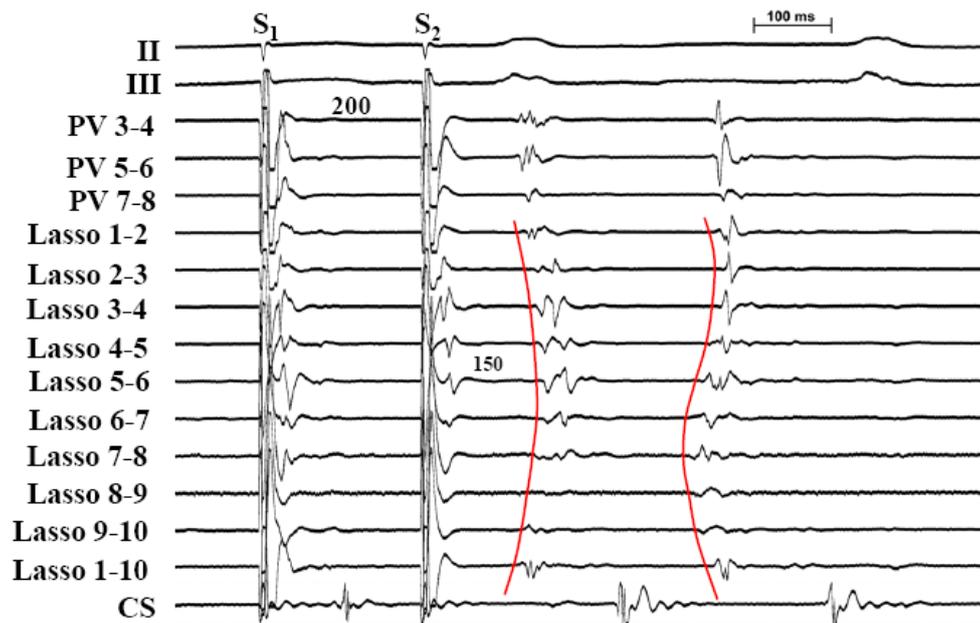


Abbildung 14a: Änderung der Aktivierungssequenz bei dekrementaler PV-Stimulation, Aktivierungssequenz bei S₂ 200 ms mit ektopter Aktivität der Pulmonalvene.

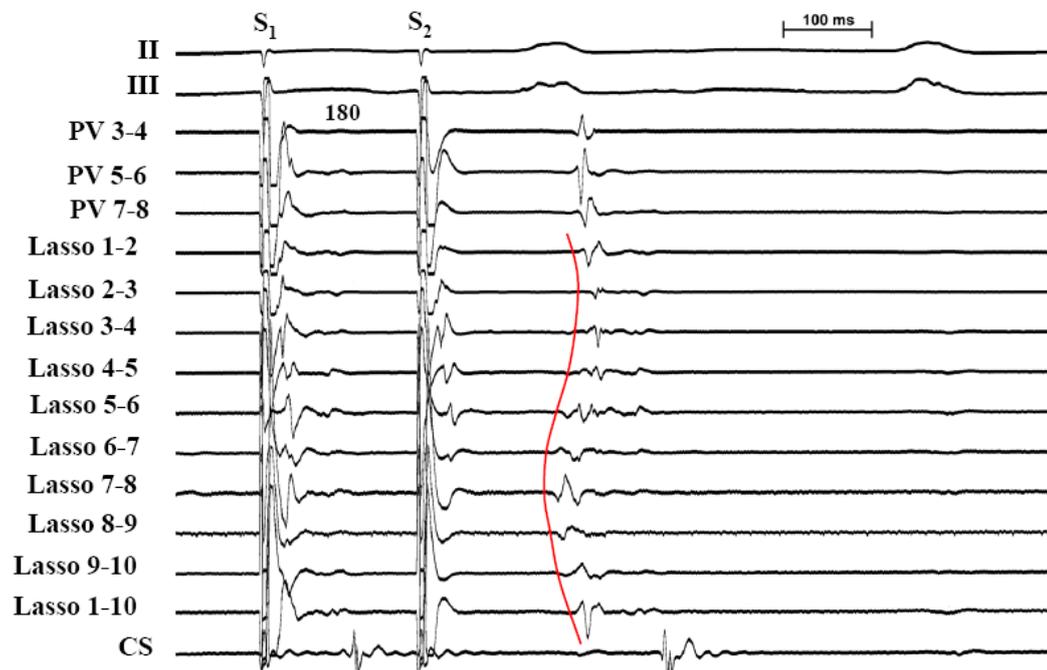


Abbildung 14b: Änderung der Aktivierungssequenz bei dekrementaler PV-Stimulation, Aktivierungssequenz bei S₂ 180 ms.

Ebenso unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit fielen Gap und Jump-Phänomene auf.

In Gruppe 2 waren mehr Gap-Phänomene nachweisbar, so dass ein Trend unter Amiodaron sichtbar wurde, welcher aber keine Signifikanz erreichte (Gruppe 1: 17%; Gruppe 2: 23%; $P = ns$).

Gleiches gilt für die Jump-Phänomene, auch sie traten etwas häufiger in der Gruppe 2 auf, aber ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde (Gruppe 1: 14%; Gruppe 2: 17%; $P = ns$).

3.4 Auftreten und Induktion von Vorhofflimmern und Vorhofflattern

Die Induktion von anhaltendem Vorhofflimmern (> 3 min.) ist in beiden untersuchten Gruppen beobachtet worden. Allgemein ist ein Gradient zu einer geringeren Arrhythmieinduktion in der Amiodarongruppe aufgefallen. Signifikant geringer war die Vorhofflimmerinduktion für die Stimulation in der linken unteren Pulmonalvene, der rechten oberen Pulmonalvene und dem rechten Vorhof. Die Vorhofflimmerinzidenz bei linksatrialer Stimulation und Stimulation der linken oberen Pulmonalvene veränderte sich durch Amiodaron nicht signifikant, bestätigte aber den erwähnten Trend zu einer geringeren Arrhythmieinduktion unter Amiodaron (Abbildung 15 und Tabelle 5).

Vorhofflattern konnte nur durch Stimulation im HRA ausgelöst werden. Auch hier zeigte sich wieder eine signifikante Reduktion durch Gabe von Amiodaron (Gruppe 1: $n = 18$ (33%); Gruppe 2: $n = 11$ (9%); $P = 0,025$).

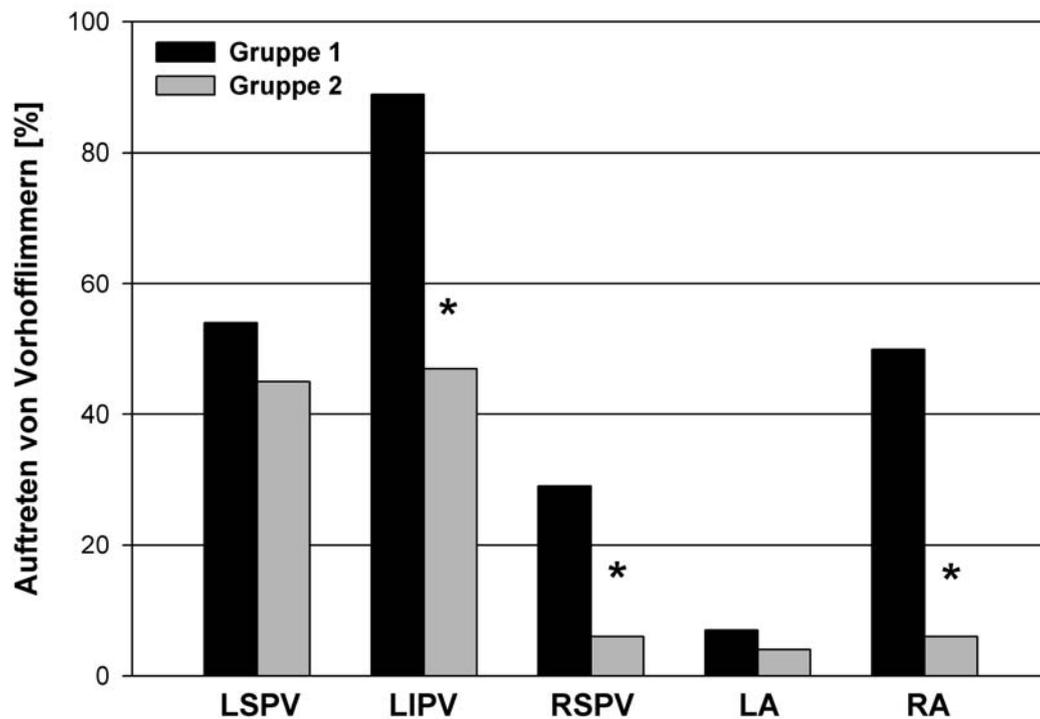


Abbildung 15: Auftreten von Vorhofflimmern pro Stimulationsort im Vergleich ohne antiarrhythmische Therapie vs. Amiodaronmedikation (* $P < 0,05$).

Induktion von VHF durch programmierte Stimulation			
Stimulationsort	Gruppe 1	Gruppe 2	P-Wert
LSPV [n (%)]	13 (54)	10 (45)	0,083
LIPV [n (%)]	16 (89)	8 (47)	0,005
RSPV [n (%)]	6 (29)	1 (6)	0,025
LA [n (%)]	2 (9)	1 (4)	0,32
RA [n (%)]	9 (50)	1 (6)	0,0047

Tabelle 5: Auftreten von Vorhofflimmern pro Stimulationsort im Vergleich ohne antiarrhythmische Therapie vs. Amiodaronmedikation.

4 Diskussion

4.1 Bedeutung der elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen

Die Entdeckung, dass die Initiierung des paroxysmalen Vorhofflimmerns [32] überwiegend aus den Pulmonalvenen erfolgt, hat das pathophysiologische Verständnis und die Therapie revolutioniert [69].

Die medikamentöse und konservativ, interventionelle Therapie, wie die AV-Knotenablation mit konsekutiver Schrittmacherimplantation, sind durch interventionelle kurative Therapiemaßnahmen des Vorhofflimmerns ergänzt worden. Insbesondere für das paroxysmale Vorhofflimmern ist die katheterinterventionelle Pulmonalvenenisolation ein effektives Verfahren bei Versagen der medikamentösen Therapie [26, 38].

Mit der Verbreitung dieser Erkenntnis wurden die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen Gegenstand elektrophysiologischer Untersuchungen, um ein grundlegendes Verständnis über die Initiierung und Aufrechterhaltung des paroxysmalen Vorhofflimmerns zu erhalten.

Ergänzend ermöglicht das Verstehen der Pathophysiologie der Vorhofflimmerinduktion die begrenzte Effektivität der konservativen Therapiemaßnahmen (Antiarrhythmika, präventive Schrittmacherstimulation) neu zu beleuchten.

Bisher ist weitestgehend unklar, warum keine der bisherigen konservativen Therapien eine Möglichkeit geboten hat, das Vorhofflimmern suffizient zu behandeln. Die klassische antiarrhythmische rhythmuskontrollierende Therapie konnte in keiner der durchgeführten Untersuchungen (AFFIRM [14, 17, 85], RACE

[76], PIAF [39]) eine deutliche Überlegenheit zur Frequenzkontrolle zeigen und schaffte es auch nicht in überzeugender Weise effektiv den Sinusrhythmus zu stabilisieren. Auch die einzelnen Studien zur rhythmusstabilisierenden Wirkung der Antiarrhythmika konnten einzeln oder im Vergleich nicht überzeugen und zeigten selten eine dauerhafte gute Rhythmuskontrolle (CTAF [63], PAFAC [23], Connolly et al. [15], Safe-T [68], Anderson et al. [2]).

Der Auslöser für die Vorhofflimmerrezidive wurde in den Studien nicht untersucht. Die untersuchten Endpunkte der Studien waren Vorhofflimmerrezidive und Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente. So kann keine Aussage über die pathophysiologischen Ursachen der Vorhofflimmerrezidive getätigt werden.

Spekulativ kann aber von einer unzureichenden antiarrhythmischen Wirkung der untersuchten Medikamente auf das Myokard der Vorhöfe und Pulmonalvenen ausgegangen werden. Es blieb bis heute unklar wie sich das Myokard der, für die Vorhofflimmerinduktion, wichtigen Pulmonalvenen unter der gebräuchlichen antiarrhythmischen Therapie elektrophysiologisch verändert. Möglicherweise sind die besonderen elektrophysiologischen Eigenschaften [42] auch unter der antiarrhythmischen Therapie für die Vorhofflimmerinduktion verantwortlich.

Eine vergleichbare Problematik liegt bei der präventiven, atrialen Schrittmacherstimulation vor. Hierbei wird versucht, durch bestimmte Stimulationsalgorithmen Vorhofflimmern zu supprimieren [53]. Trotz der im Einzelfall nachgewiesenen Effektivität dieser Methode kommt es häufig zu Vorhofflimmerrezidiven, so dass diese Therapie nicht als primärer Ansatz eingesetzt wird [26, 40].

4.2 Entwicklung der Pulmonalvenen

Das Wissen über die Entstehung von Vorhofflimmern unter dem maßgeblichen Einfluss der Pulmonalvenen legte die Vermutung nahe, dass sich Vorhof- und Pulmonalvenenmyokard unterscheiden. Eine Erklärung für die Differenzen der elektrophysiologischen Myokardeigenschaften ist die im Vergleich zum Vorhof unterschiedliche entwicklungsgeschichtliche Ausbildung der großen thorakalen Venen. In der Embryogenese entwickeln sich die Vorhöfe aus dem muskulären Anteil des primitiven Herzschauches. Im Unterschied hierzu ist die initiale Anlage der Pulmonalvenen im Bereich des embryonalen Sinus venosus zu finden [7]. Eine primitive gemeinsame Pulmonalvene wird aus den dorsalen mesenchymalen Zellen gebildet, welche spezifisch für die Entwicklung des venösen Systems sind [77]. Es bildet sich zunächst die gemeinsame Pulmonalvene, diese entwickelt sich in der weiteren Entwicklung des Embryo in die meist vier Pulmonalvenen mit der abschließenden Insertion im posterioren linken Vorhof. Bereits 1999 konnte Blom et al. [6] nachweisen, dass das HNK-1 Antigen als embryonaler Marker des kardialen Reizleitungssystems, temporär um die embryonalen Pulmonalvenenostien exprimiert wurde. Somit konnte durch diese immunhistochemische Untersuchung [6] und den folgenden Veröffentlichungen zur embryologischen Entwicklung der Vorhöfe und Pulmonalvenen [7, 77] eine divergierende embryonale Herkunft des pulmonalvenösen und des atrialen Myokards belegen. Die unterschiedliche entwicklungsgeschichtliche Herkunft der verschiedenen Myokardareale ließ vermuten, dass auch die elektrophysiologischen Eigenschaften divergierend sein müssten. Diese Vermutung konnte erst 2002 durch klinische Untersuchungen von Jais et al. bestätigt werden [42].

4.3 Morphologische und elektrophysiologische Eigenschaften der Pulmonalvenen

Zipes et al. zeigten bereits 1972, dass sich die elektrophysiologischen myokardialen Eigenschaften der herznahen Venen von denen des atrialen Myokards im Tiermodell unterscheiden [86]. In einer weiteren Untersuchung an einem Herz-Lungen Modell von Hunden konnte 1981 nachgewiesen werden, dass ektope Aktivität und kürzere Refraktärzeiten vor allem in den distalen Anteilen des Pulmonalvenenmyokards zu finden waren [13]. Cheung et al. konnten des weiteren belegen, dass es eine Verbindung zwischen dem Pulmonalvenen- und Vorhofmyokard gibt [13].

Chen et al. hat erste detailliertere Informationen über die Elektrophysiologie der humanen Pulmonalvenen erhoben und die Refraktärzeiten der Muskelbündel der Pulmonalvenen untersucht [10]. Er belegte die tierexperimentell bewiesenen [13] kürzeren Refraktärzeiten der distalen gegenüber den proximalen Pulmonalvenen. Eine signifikante Divergenz zu den atrialen Refraktärzeiten konnte aber nicht beschrieben werden. Konträr hierzu sind die Ergebnisse von Pappone et al. [61] und Sueda et al. [72]. Beide detektierten im Rahmen der von ihnen untersuchten Ansätze zur interventionellen Vorhofflimmertherapie hochfrequente Vorhofflimmerzykluslängen. Diese Arbeiten widerlegten nicht die Untersuchungen von Chen et al. [10], deuteten aber auf deutlich niedrigere Refraktärzeiten im Bereich der Pulmonalveneneinmündungen hin.

Dies konnte durch Jais et al. bestätigt werden [42]. Er untersuchte die elektrophysiologischen Eigenschaften von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und verglich diese mit einer Kontrollgruppe von Patienten ohne Vorhofflimmern. Die pulmonalvenösen Refraktärzeiten waren signifikant niedriger

als die atrialen Refraktärzeiten. Die kurzen Refraktärzeiten stützten somit die Beobachtungen von Pappone et al. [61] und Sueda et al. [72]. Der Unterschied der festgestellten Refraktärzeiten in der Arbeit von Jais et al. [42] zu denen von Chen et al. [10] konnte nicht abschließend geklärt werden. Vermutet wurde ein Unterschied in der Studienpopulation und im Stimulationsprotokoll.

Für das Verständnis der Initiierung von Vorhofflimmern ist es wichtig, dass nicht nur fokale, pulmonalvenöse Aktivität [32] in Verbindung niedrigen Refraktärperioden der Pulmonalvenen ein Auslöser sein kann, sondern dass auch Pulmonalvenentachykardien auf der Basis eines Reentrymechanismus als Arrhythmieinitiator verantwortlich sein kann [73].

Hocini et al. [37] untersuchte an Hundepräparaten den Verlauf der myokardialen Fasern in der Pulmonalvene. Diese zeigten in charakteristischer Weise im ostialen Bereich der Pulmonalvenen abrupte Richtungsänderungen, welche bei der elektrophysiologischen Untersuchung eine deutliche Leitungsverzögerung bei programmierter- und Burststimulation hervorriefen. Vergleichbare Ergebnisse lieferte Arora et al. 2003 [4]. Experimentelle elektrophysiologischen Untersuchungen an Hundeherzen konnten nachweisen, dass sowohl fokale- als auch reentry Mechanismen für Pulmonalvenentachykardien verantwortlich sein können. Ergänzend, und die genannten Ergebnisse stützend, untersuchten Chen et al. [11, 12] ebenfalls die arrhythmische Aktivität an Hundeherzen. Eine kreisende Erregung in der Pulmonalvene war hier am ehesten für eine hochfrequente irreguläre Tachykardie verantwortlich.

Aus den zitierten Arbeiten geht hervor, dass spezifische elektrophysiologische Eigenschaften der Pulmonalvenen vorhanden sind und über ektope Aktivität oder eine Tachykardie aus der Pulmonalvene Vorhofflimmern induziert werden kann.

Es blieb weitestgehend unklar, wie die übliche konservative medikamentöse Therapie der Klasse 1C und 3 Antiarrhythmika nach Vaughn Williams [26, 69] sich auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen auswirkte. Kumagai et al. untersuchten die Wirkung des Natriumkanalblockers Pilsicainid auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen [49] und konnten eine ubiquitäre Zunahme der untersuchten Refraktärzeiten zeigen. Die Wirkung anderer Antiarrhythmika auf die elektrophysiologischen Eigenschaften wurden von Chen et al. untersucht. Die Arbeitsgruppe um Chen et al. veröffentlichte 1999 eine Arbeit über die Effekte von Propanolol, Verapamil und Procainamid auf die elektrophysiologischen Pulmonalveneneigenschaften [10]. Diese Medikamente konnten alle signifikant die ektope Aktivität der Pulmonalvenen senken, aber nicht vollkommen unterbinden.

Der Effekt des Amiodarons ist bisher noch nicht eingehend untersucht worden. Die elektrophysiologische Wirkung des Amiodaron auf die Eigenschaften der Pulmonalvenen konnten erst mit dieser Arbeit beschrieben werden.

Wellens et al. zeigten 1972, dass paroxysmales Vorhofflimmern unter Amiodarontherapie deutlich seltener auftrat [79]. Diese Effekte korrelierten mit deutlich gestiegenen Refraktärzeiten des rechten Vorhofes. Eine Aussage über die Wirkung auf die Pulmonalvenen enthielt seine aber Arbeit nicht.

4.4 Einordnung der eigenen Ergebnisse

4.4.1 Elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen

In der vorliegenden Arbeit konnten die Ergebnisse von Jais et al. [42], mit Ausnahme einer niedrigeren Refraktärzeit der linken unteren Pulmonalvene in der Kontrollgruppe, bestätigt werden. Auch in der von uns untersuchten Kontrollgruppe zeigte sich der nicht signifikante Unterschied in den Refraktärzeiten des rechten Vorhofes und der rechten oberen Pulmonalvene. Dieses Ergebnis änderte sich auch nicht in der Amiodarongruppe. Dieser Parameter ist in der Arbeit von Jais et al. [42] nicht untersucht worden, so dass eine vergleichende Bewertung nicht stattfinden kann.

4.4.2 Elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen unter Amiodaron

Die zuvor zitierten Arbeiten von Jais et al. [42] und Chen et al. [10] haben als erstes die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen beschrieben und damit die wissenschaftliche Grundlage dieser Arbeit gebildet. Die Ergebnisse ließen sich in unser Arbeit reproduzieren und weiter vervollständigen. Insbesondere konnte die Wirkung des Antiarrhythmikums Amiodaron gezeigt werden. Die Wirkung der oralen Amiodarontherapie auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen war bisher nicht näher betrachtet worden.

Unter Amiodaron zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Zunahme der effektiven Refraktärperioden aller Pulmonalvenen und des rechten Atriums.

Wurde das Kollektiv der Pulmonalvenen aber einzeln betrachtet, zeigte sich, dass die linke untere Pulmonalvene keine signifikante Änderung ihrer effektiven Refraktärperiode unter Amiodaron aufwies. Dieses galt in gleicher Weise für den linken Vorhof. Auch dieser zeigte, im Gegensatz zum rechten Atrium, keinen deutlichen Anstieg seiner Refraktärzeiten.

Das arrhythmogene Potential, aufgrund von nicht angehobenen Refraktärzeiten des linken Atriums und der linken unteren Pulmonalvene unter Amiodaron könnte eine Erklärung für das häufige medikamentöse Therapieversagen des Amiodarons bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern liefern [17].

Die von uns beobachteten heterogenen Veränderungen der Refraktärzeiten unter Amiodaron könnten eine Erklärung für das häufige Therapieversagen der Amiodarontherapie sein. Gleichzeitig kann in der Erhöhung der Refraktärperioden auch die Erklärung für eine Reduktion der Vorhofflimmerphasen gesehen werden. Es ist vorstellbar, dass heterogene Refraktärperioden der myokardialen Areale die Weiterleitung ektopter Impulse aus den Pulmonalvenen erschweren können und die erhöhten Refraktärzeiten die Leitung schneller repetitiver Entladungen aus der Pulmonalvene teilweise verhindern.

In der Kontrollgruppe war die effektive Refraktärperiode für den rechten Vorhof signifikant kürzer als für den linken Vorhof. Dieser Effekt konnte unter Amiodarontherapie nicht mehr nachgewiesen werden. Dies ist ein neuer Aspekt, der bisher nicht belegt wurde. Bekannt war, dass die orale oder intravenöse Gabe von Amiodaron die Refraktärzeit verschiedener Teile des Reizleitungssystems des Herzen oder akzessorischer Leitungsbahnen unterschiedlich beeinflussen konnte [79].

4.4.3 Pulmonalvenös-atriale Leitungseigenschaften und Arrhythmieinduktion

Für die Initiierung von Vorhofflimmern scheinen neben der fokalen Aktivität der Pulmonalvenen auch die elektrophysiologischen Leitungseigenschaften der Pulmonalvenen verantwortlich zu sein. Die unterschiedlichen Leitungseigenschaften der Pulmonalvenen begünstigten sowohl unter Amiodaron als auch ohne Amiodaron das Auftreten von Vorhofflimmern.

Die in der Embryonalzeit angelegten Myokardzellen der Pulmonalvenen zeigen häufig eine Schrittmacherfunktion [6]. Die fokalen Entladungen aus diesen spezifischen Myokardzellen konnten repetitiv mit einer hohen Frequenz oder aber auch singulär auftreten [78, 83]. Weitere Arbeiten belegen die hohe Arrhythmogenität [12] der Venen und zeigten eine pulmonalvenöse fokale Aktivität als die mögliche Ursache der Initiierung des Vorhofflimmerns [10, 11, 13, 78, 83].

Die fokale Aktivität konnte aber nur erfolgreich eine atriale Tachykardie induzieren, wenn geeignete Muskelbündel mit entsprechenden Leitungseigenschaften vorhanden waren. Hierzu zählten nicht nur kurze Refraktärzeiten der pulmonalvenösen Muskelbündel um hohe Frequenzen leiten zu können, sondern auch dekrementale Leitungseigenschaften, wie sie durch Jais et al. beschrieben worden sind [42] und in dieser Arbeit bestätigt werden konnten.

Dies bedeutete, dass ähnliche Phänomene wie bei einem dualen AV-Knoten beobachtet werden konnten [51]. Gap- und Jump-Phänomene belegen, dass es unterschiedliche Leitungswege von der distalen Pulmonalvene bis in den ostialen Mündungsbereich gibt. Visualisiert werden konnte dies durch Änderungen der Aktivierungssequenz im Lasso-Katheter. Diese Beobachtungen zeigten sich

unabhängig von der Amiodaronmedikation, jeweils aber mit einer zunehmenden Tendenz zu der Gruppe mit Amiodaroneinnahme.

Mittels der programmierten Stimulation wurde auch in der vorliegenden Untersuchung Vorhofflimmern induziert. Dies war eine bereits von Jais et al. [42] beschriebene Tatsache, welche hier bestätigt werden konnte.

In der Amiodarongruppe lies sich in einem geringeren Umfang Vorhofflimmern induzieren. Bei Betrachtung der Induzierbarkeit der Rhythmusstörung in den einzelnen Venen zeigten sich signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Insbesondere in der linken unteren Pulmonalvene, der rechten oberen Pulmonalvene und dem rechten Vorhof war die Arrhythmie weniger häufig induzierbar, während der linke Vorhof und die linke obere Pulmonalvene nur einen Trend zu einer geringeren Induzierbarkeit zeigten.

Die heterogenen Veränderungen der Pulmonalvenenelektrophysiologie verdeutlichen, dass eine reine Erhöhung der Refraktärzeiten nicht sicher vor dem Auftreten von Vorhofflimmern unter Amiodaron durch ektope Aktivität schützt.

Bei der gesonderten Betrachtung der linken unteren Pulmonalvene zeigte sich, dass trotz der niedrigsten Refraktärzeiten der Vene in beiden Gruppen, mit der nicht signifikant veränderten Refraktärzeit, die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern deutlich abgenommen hat.

Eine mögliche Ursache könnte in der großen Differenz der effektiven Refraktärperiode der beiden myokardialen Areale, linke untere Pulmonalvenen und dem linken Vorhof, liegen. Das heißt, dass die ektope elektrische Erregung aus der linken unteren Pulmonalvene häufig nicht das linksatriale Myokard depolarisieren konnte. Während programmierter Stimulation in den Venen mit kurz angekoppelten

Extrastimuli oder bei Pulmonalvenentachykardien (ektopye Aktivität oder Reentry der Pulmonalvene) zeigten sich charakteristischerweise niedrigere Refraktärzeiten als im linken Atrium. Unter diesen Bedingungen konnte es vorkommen, dass die elektrische Erregung im Ostiumbereich blockiert wurde oder mit einer deutlichen Verzögerung auf den Vorhof geleitet wurde, so dass es nicht zu einer Induktion einer atrialen Arrhythmie kam. Für den ersten genannten Punkt müsste ein PV-LA Leitungsblock gezeigt werden können. Dies war, im Gegensatz zu der Arbeit von Jais et. al. [42], nicht nachweisbar. Der Grund hierfür ist möglicherweise in der Art der Stimulation zu suchen. Während Jais sehr weit distal mit der doppelten Reizschwelle und einer Impulsbreite von zwei Millisekunden stimuliert hat, wurde in der vorliegenden Arbeit mit einem möglichst kurzen Stimulus, mit der doppelten Reizschwelle und proximal in der jeweiligen Vene stimuliert.

Neben der Betrachtung der Induktion von Vorhofflimmern konnte die Induktion von Vorhofflattern nur bei Stimulation im rechten Vorhof gesehen werden. Dieser Parameter nahm unter Amiodaron deutlich ab, insbesondere konnte sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Amiodarongruppe bei linksatrialer Stimulation kein Vorhofflattern induziert werden.

4.4.4 Bedeutung der Pulmonalvenen für das Vorhofflimmern

Vorherige klinische Untersuchungen [42], die vorliegende Arbeit und die bereits zuvor zitierten anatomischen Studien [4, 11, 12, 37] zeigen deutlich, dass die elektrophysiologischen und anatomischen Eigenschaften der Pulmonalvenen von dem atrialen Myokard divergieren.

Hochfrequente repetitive fokale Entladungen, einzelne Extrasystolen aus ektopen Foci in den Pulmonalvenen, kurze Refraktärzeiten und verzögerte elektrische Leitung der Pulmonalvenen können die Grundlage für eine Pulmonalvenentachykardie sein und somit als Auslöser für Vorhofflimmern agieren.

Es ist gut vorstellbar, dass sowohl eine hochfrequente ektopische Aktivität einen Reentry induzieren, eine Pulmonalvenentachykardie anstoßen oder auch über eine rasche repetitive Entladung, zu Vorhofflimmern führen kann. Unterstützend wirkte bei diesen möglichen Tachykardieformen der komplexe, muskuläre Übergang von der Pulmonalvene in den linken Vorhof.

Die elektrophysiologischen und anatomischen Besonderheiten der Pulmonalvenen stellen sich somit als sehr komplex dar und lassen keine klare Antwort über einen Induktionsmechanismus des Vorhofflimmerns zu. Gleichzeitig ist die Erkenntnis gewachsen, dass zwei Initiierungsmechanismen des Vorhofflimmerns aus den Pulmonalvenen im Vordergrund stehen. Die Induktion durch einen ektopen Fokus, welcher durch einzelne oder repetitive Entladungen zu Vorhofflimmern führt, das Vorliegen eines Reentrymechanismus in den Pulmonalvenen oder die Kombination aus beiden Initiierungsmustern.

Die fokale Genese wird in der Literatur favorisiert und ist häufig beschrieben worden [3, 10, 12, 32, 78, 82, 83]. Diese meist sehr hochfrequente Pulmonalvenenaktivität der myokardialen Leitungswege in den Pulmonalvenen ermöglichen die Vorhofflimmerinduktion.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass das pulmonalvenöse Myokard zwar einheitlich mit einem Anstieg der Refraktärperioden auf das Klasse III Antiarrhythmikum Amiodaron reagiert, der Anstieg der Refraktärzeiten in den

Pulmonalvenen aber uneinheitlich ist. Die heterogene Veränderung der Refraktärperioden zwischen den myokardialen Arealen stellt demnach kein Schutz vor einer Arrhythmieinduktion dar wie es von Wellens et al. [79] angenommen wurde, sondern kann selbst als arrhythmogenes Substrat dienen. Dies unterstreicht zum einen die Besonderheit des Myokards und erklärt andererseits die unzureichende Suppression von Vorhofflimmern unter Amiodaron.

Das Verständnis der Vorhofflimmerinduktion aus dem Pulmonalvenen wird erschwert durch den komplexen Verlauf ostialen Muskulatur der Pulmonalvenen [4, 11, 12, 37]. Die ektop generierten Impulse aus den Pulmonalvenen erreichen nicht auf linearem Wege den Vorhof, sondern folgen den gewundene Verläufen des Myokards und dessen abrupten Richtungsänderungen ihrer Faserausrichtung. Bei wechselnden Leitungswegen kommt es so zu unterschiedlich langen Leitungszeiten. Ein Fokus in der Pulmonalvene mit einer regelmäßigen repetitiven Entladung kann durch die Nutzung verschiedener Leitungswege in den Vorhof eine unregelmäßige Depolarisation des Vorhofes über die Pulmonalvene bewirken. Diese irreguläre Aktivität der Pulmonalvene hat ein hohes arrhythmisches Potential welches nicht alleine auf der fokalen Aktivität beruht, sondern auch durch die myokardialen Leitungsstrukturen bewirkt wird.

Möglicherweise können durch den sehr komplexen Verlauf der Muskelfasern die besonderen elektrophysiologischen Eigenschaften wie Gap- und Jumpphänome erklärt werden. Ähnlich wie im AV-Knoten [51] könnten diese Phänome Ausdruck verschiedener pulmonalvenöser-atrialer Leitungswege sein. Die ebenfalls dem AV-Knoten ähnliche dekrementale Leitung könnte darüber hinaus den Unterschied der

verschiedenen Refraktärperioden von Vorhof und Pulmonalvene kompensieren und einen entscheidenden Beitrag für die Arrhythmogenität der Pulmonalvenen leisten.

Nicht nur die dekrementale Leitung ließ ein Vergleich mit dem arrhythmogenen Potenzial eines dualen AV-Knoten zu [62]. Auch das Auftreten von Reentry Mechanismen legte den Vergleich nahe.

Takahashi et al. [73] zeigte 2003 bei Patienten nach Pulmonalvenenisolation die Möglichkeit mit einer programmierten Stimulation Pulmonalvenentachykardien zu induzieren. In einer kleinen Subgruppe konnten während der Tachykardie elektrophysiologische Eigenschaften nachgewiesen werden welche mit einer Reentrytachykardie in korrelieren und somit einen Pulmonalvenenreentrytachykardie wahrscheinlich machen. Auch hier konnten kurze effektive Refraktärzeiten und dekrementale Leitung in den Pulmonalvenen nachgewiesen werden. Arora et al. [4] und Po et al. [62] konnten an Hundeherzen eine Reentrytachykardie in einer Pulmonalvene etablieren und nachweisen. Diese wenigen Beschreibungen, welche zum Teil aus Hundemodellen stammten, lassen vermuten, dass es sich um seltenere Pulmonalvenentachykardien handelt. Dennoch erscheinen sie aufgrund der pulmonalvenösen Leitungseigenschaften möglich zu sein und sollten in der Evaluation, der dem Vorhofflimmern zugrundeliegenden Mechanismen, in betracht gezogen werden.

Zusammenfassend kann von einer fokalen Genese des Vorhofflimmerns ausgegangen werden. Dies wird durch die Arbeit von Arentz et al. [3] bestätigt. Arentz konnte 2007 durch hochauflösendes Mapping der Pulmonalvenen in der Initiierungsphase von Vorhofflimmern ausschließlich fokale Aktivität zeigen und insbesondere keinen Hinweise auf kreisende Erregung erbringen.

4.5 Zusammenfassung der Diskussion

Die erhobenen Daten geben einen detaillierten Einblick in die Elektrophysiologie der Pulmonalvenen und ermöglichten die initiale Fragestellung zu beantworten:

Es gibt spezifische elektrophysiologische Eigenschaften der Pulmonalvenen. Bereits Jais et al. [42] konnte sehr niedrige Refraktärzeiten dokumentieren, welche bestätigt wurden. Auch dekrementale Leitungseigenschaften mit mehreren Leitungswegen in den Pulmonalvenen konnten gezeigt werden. Diese Arbeit bestätigte damit die vorhandenen Arbeiten über die elektrophysiologischen Leitungseigenschaften der Pulmonalvenen und konnte dazu beitragen, das vorhandene anatomische Substrat elektrophysiologisch weiter zu charakterisieren. Dies galt insbesondere für die Wirkung des Amiodarons auf die elektrophysiologischen Eigenschaften. Hier konnte die Basis für weitere und vergleichende Untersuchungen geschaffen werden. Diese Arbeit zeigt, dass das Antiarrhythmikum Amiodaron einen sehr heterogenen Effekt auf die Pulmonalvenen ausübt. Weiterhin wurde, dass spezielle heterogene elektrophysiologische Eigenschaften der Pulmonalvene für Vorhofflimmerrezidive unter Amiodaron verantwortlich sein können. Hervorzuheben ist die geringe Anhebung der Refraktärzeit der linken unteren Pulmonalvene und somit deren möglichen Einfluss für die Vorhofflimmerinduktion unter Amiodaron. Eine ebenso interessante, wie, wahrscheinlich, für die Vorhofflimmerinduktion wichtige Tatsache ist die trotz Amiodaroneinnahme unverändert gute Induzierbarkeit von Vorhofflimmern mit der programmierten Stimulation in der linken oberen Pulmonalvene und dem linken Vorhof.

4.6 Limitationen der Studie

Eine Limitation könnte die nicht uneingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien gewesen sein. Insbesondere Unterschiede in der Art der Stimulation können sich auf die erhobenen Ergebnisse ausgewirkt haben. So konnte in der Kontrollgruppe ein divergierendes Ergebnis der effektiven Refraktärperiode der linken unteren Pulmonalvene zu der Arbeit von Jais et al. [42] erhoben werden. Auch sahen wir nicht die von Jais et al. [42] gezeigten pulmonalvenös-atrialen Leitungsblockierungen. Diese Unterschiede sind am ehesten auf die unterschiedliche Art der Stimulation zurückzuführen. Ähnlich hatte auch bereits Jais diskutiert, der nicht die erwarteten Refraktärzeiten aus der Studie von Chen et al. [10], ebenso wie wir, bestätigen konnte. Der Stimulationsort und der Charakter des Stimulationsimpulses scheinen sich auf die erhobenen Daten auszuwirken.

Ergänzend muss als Limitation beachtet werden, dass aufgrund der schweren Erreichbarkeit der rechten unteren Pulmonalvene diese von der Stimulation ausgeschlossen wurde.

5. Zusammenfassung

Die Studie untersucht die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern und deren Beeinflussung durch Amiodaron.

Die Pulmonalvenen sind die herausragenden Orte für das Auftreten von fokalen Triggermechanismen für die Initiierung von Vorhofflimmern. Diese Tatsache ist allgemein bekannt. Weniger gut charakterisiert sind die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen. Der Einfluss von Amiodaron ist bisher noch gar nicht untersucht worden.

In dieser Studie wurden 55 Patienten mit symptomatischem und therapierefraktärem paroxysmalen Vorhofflimmern eingeschlossen. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 (n = 29) war zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne antiarrhythmische Therapie, Gruppe 2 (n = 26) erhielt eine Amiodarondauertherapie im steady state zum Zeitpunkt der Untersuchung. In beiden Gruppen wurde eine programmierte Stimulation in beiden Vorhöfen und den Pulmonalvenen mit Ausnahme der rechten unteren Pulmonalvene durchgeführt.

In Gruppe 1 war die effektive Refraktärperiode der Pulmonalvenen (174 ± 62 ms) signifikant kürzer als die effektive Refraktärperiode des rechten und linken Vorhofes (RA: 221 ± 29 ms, $P = 0,0001$; LA: 254 ± 30 ms, $P = 0,0001$). Gleiches konnte für die Gruppe 2 gezeigt werden (PV: 210 ± 58 ms; RA: 246 ± 37 ms, $P = 0,026$; LA: 259 ± 35 ms, $P = 0,0001$). Auch die effektive Refraktärperiode der Pulmonalvenen war ohne Amiodaron signifikant kürzer als mit Amiodaron (Gruppe 1: 174 ± 64 ms; Gruppe 2: 210 ± 58 ms, $P = 0,0001$). Bei der differenzierten Betrachtung zeigte sich, dass unter Amiodaron die effektive Refraktärperiode der linken oberen- und rechten

oberen Pulmonalvene, sowie die Refraktärperiode des rechten Atriums signifikant höher war als ohne Amiodaron. Dies war bei der linken unteren Pulmonalvene und dem linken Vorhof nicht der Fall.

Während der programmierten Stimulation zeigte sich in beiden Gruppen, dass die Pulmonalvenen dekrementale Leitungseigenschaften aufwiesen. Es gab aber keine signifikanten Unterschiede. Weitere Besonderheiten bei der Stimulation waren das Auftreten von AV-Knoten ähnlichen Jumps- und Gapphänomenen. Diese konnten in beiden Gruppen registriert werden mit einer zunehmenden aber nicht signifikanten Tendenz zu der Amiodarongruppe.

Die Induktion von Vorhofflimmern und Vorhofflattern war eine weitere Beobachtung der Stimulation mit einem signifikant geringeren Auftreten unter Amiodaron.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten besondere elektrophysiologische Eigenschaften der Pulmonalvenen. Diese konnten durch Amiodaron noch weiter hervorgehoben werden. Die uneinheitlichen Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen unter Amiodaron tragen möglicherweise dazu bei, dass es bei manchen Patienten nicht zu einer ausreichenden Suppression der Arrhythmogenität mit dem Fortbestehen von intermittierendem Vorhofflimmern kommt.

5.1 Publikationen der Studie

Rostock T, **Servatius H**, Risius T, Ventura R, Weiss C, Meinertz T, Willems S (2005) Impact of amiodarone on electrophysiologic properties of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 16: 39-44

Willems S, Rostock T, Weiss C, **Servatius H**, Risius T, Ventura M, Meinertz T (2003) Elektrophysiologische Charakteristika arrhythmogener Pulmonalvenen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Z Kardiol; 92 (Suppl 1):254 (Abs.)

Rostock T, Willems S, **Servatius H**, Weiss C, Risius T, Ventura R, Meinertz T. Electrophysiological Characteristics of Pulmonary Veins in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. 8th International Workshop on Cardiac Arrhythmias, Venice, October 2003 (Abs.)

Rostock T, **Servatius H**, Risius T, Weiss C, Ventura R, Lutomsy B, Willems S. Beeinflusst/ modifiziert Amiodaron die elektrophysiologischen Eigenschaften der Pulmonalvenen und des Vorhofmyokards bei Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern? Z Kardiol 94: Suppl 1 (2005) (Abs.)

6 Anlagen

6.1 Stimulationsprotokoll

LOPV

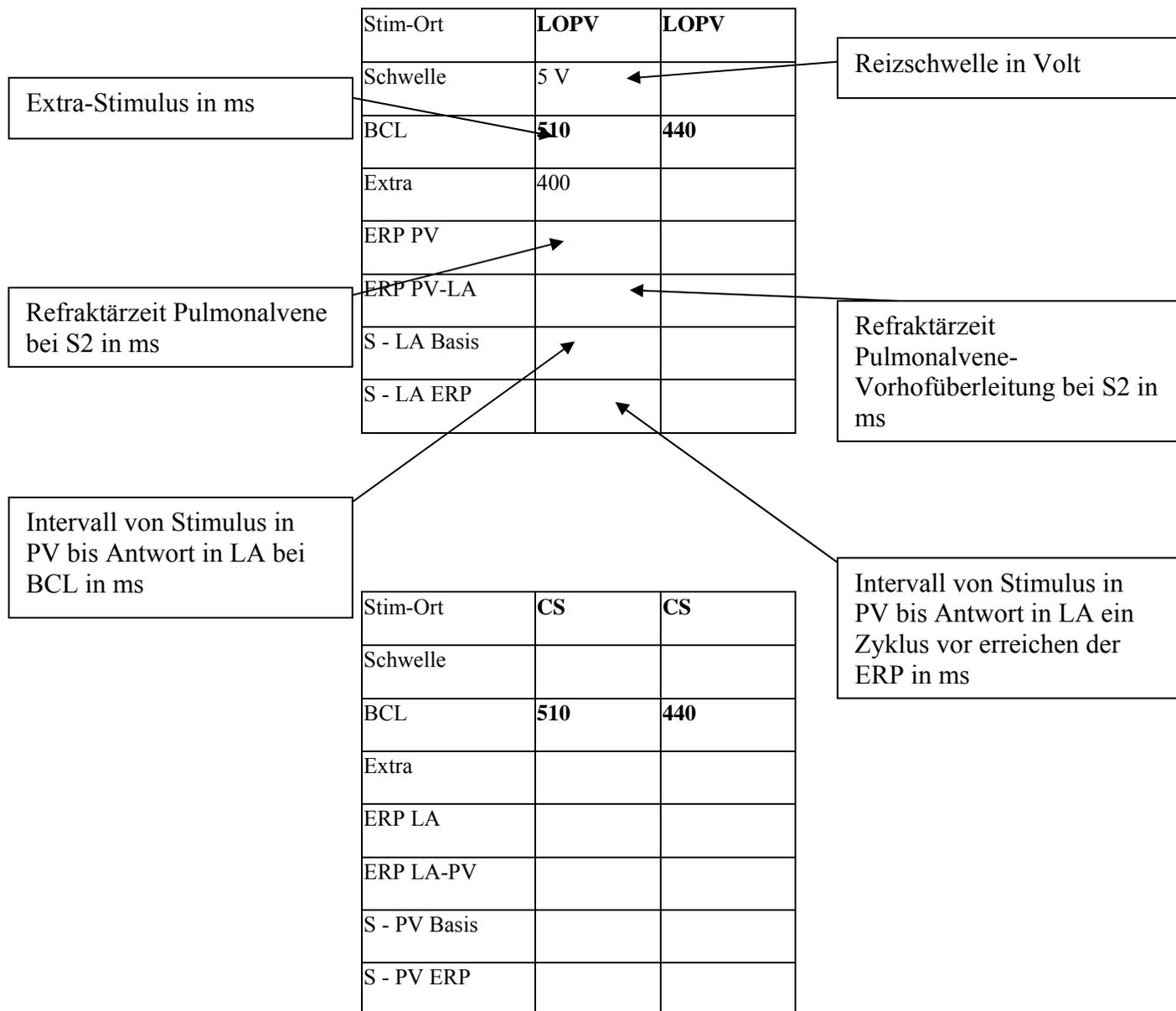


Abbildung 16: Stimulationsprotokoll, am Beispiel der LSPV.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ (1977) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 41: 9-18
- [2] Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL (1989) Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 80: 1557-1570
- [3] Arentz T, Haegeli L, Sanders P, Weber R, Neumann FJ, Kalusche D, Haissaguerre M (2007) High-density mapping of spontaneous pulmonary vein activity initiating atrial fibrillation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 31-38
- [4] Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE (2003) Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 107: 1816-1821

-
- [5] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271: 840-844
- [6] Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Poelmann RE, Mentink MM, Ottenkamp J (1999) Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation* 99: 800-806
- [7] Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, Jongeneel TH, DeRuiter MC, Poelmann RE, Ottenkamp J (2001) Normal development of the pulmonary veins in human embryos and formulation of a morphogenetic concept for sinus venosus defects. *Am J Cardiol* 87: 305-309
- [8] Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G (1998) Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 98: 953-960
- [9] Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR (1990) Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 65: 1112-1116

-
- [10] Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS (1999) Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100: 1879-1886
- [11] Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Lin CI (2000) Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 48: 265-273
- [12] Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chang MS, Lin CI (2002) Electrophysiology of single cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins: implication in initiation of focal atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 97: 26-34
- [13] Cheung DW (1981) Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol* 314: 445-456
- [14] Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, Kim SG, Martin LW, Rosenberg Y, Wyse DG (2005) Functional status in rate-versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *J Am Coll Cardiol* 46: 1891-1899

-
- [15] Connolly SJ, Hoffert DL (1989) Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 63: 817-819
- [16] Corbalan R, Arriagada D, Braun S, Tapia J, Huete I, Kramer A, Chavez A (1992) Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 124: 149-153
- [17] Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG (2004) Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 109: 1509-1513
- [18] Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 569-583
- [19] Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL, Luck JC, Naccarelli GV (1999) Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol* 83: 788-90, A10
- [20] Doll N, Borger MA, Fabricius A, Stephan S, Gummert J, Mohr FW, Hauss J, Kottkamp H, Hindricks G (2003) Esophageal perforation during left atrial

- radiofrequency ablation: Is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 836-842
- [21] Ernst S, Schluter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH (1999) Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 100: 2085-2092
- [22] Ettinger PO, Wu CF, De La CC, Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ (1978) Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 95: 555-562
- [23] Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G (2004) Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25: 1385-1394
- [24] Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L (2004) Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 164: 1675-1678
- [25] Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 74: 236-241

- [26] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 27: 1979-2030
- [27] Gallagher MM, Camm AJ (1997) Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 20: 1603-1605
- [28] Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P (2005) Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 1138-1147
- [29] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A, Garrigue S, Hocini M, Peng JT, Clementy J (2000) Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 2-10
- [30] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J (2000) Electrophysiological end

point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101: 1409-1417

- [31] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le MP, Roudaut R, Clementy J (1996) Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7: 1132-1144
- [32] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-666
- [33] Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavee C, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Garrigue S, Clementy J, Jais P (2004) Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 109: 3007-3013
- [34] Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P (2005) Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 1125-1137

- [35] Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J (2000) Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 102: 2463-2465
- [36] Hindricks G, Mohr FW, Autschbach R, Kottkamp H (1999) Antiarrhythmic surgery for treatment of atrial fibrillation--new concepts. *Thorac Cardiovasc Surg* 47 Suppl 3: 365-369
- [37] Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM (2002) Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 105: 2442-2448
- [38] Hocini M, Sanders P, Jais P, Hsu LF, Takahashi Y, Rotter M, Clementy J, Haissaguerre M (2004) Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1467-1471
- [39] Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356: 1789-1794
- [40] Inoue N, Ishikawa T, Sumita S, Kobayashi T, Matsushita K, Matsumoto K, Taima M, Shimura M, Uchino K, Kimura K, Umemura S (2006) Suppression of atrial fibrillation by atrial pacing. *Circ J* 70: 1398-1401

- [41] Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95: 572-576
- [42] Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le MP, Clementy J, Haissaguerre M (2002) Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 106: 2479-2485
- [43] Jais P, Hocini M, Sanders P, Hsu LF, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Clementy J, Haissaguerre M (2006) Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility. *Heart Rhythm* 3: 140-145
- [44] Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Garrigue S, Barold SS, Le MP, Clementy J (1999) Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 84: 139R-146R
- [45] Jalife J (2003) Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 776-780
- [46] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 306: 1018-1022

- [47] Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA (1994) High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 89: 1665-1680
- [48] Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE (1995) The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 98: 476-484
- [49] Kumagai K, Tojo H, Noguchi H, Yasuda T, Ogawa M, Nakashima H, Zhang B, Saku K (2004) Effects of the Na⁺ channel blocker pilsicainide on the electrophysiologic properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1396-1401
- [50] Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA (2003) Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 107: 3176-3183
- [51] Lockwood D, Otomo K, Wang Z, Forresti S, Nakagawa H, Beckmann K, Scherlag BJ, Patterson E, Lazzara R, Jackman WM (2004) Electrophysiologic Characteristics of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia: Implications for the Reentrant Circuits. In: Zipes DP, Jalife J (Hrsg.) *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. W B Saunders Company, 537-557

-
- [52] Meinertz T (2002) [Atrial fibrillation: a domain of pharmacotherapy?]. *Internist (Berl)* 43: 1604-1614
- [53] Mitchell AR, Sulke N (2004) How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace* 6: 351-362
- [54] Mizobuchi M, Enjoji Y, Shibata K, Funatsu A, Yokouchi I, Kambayashi D, Kobayashi T, Nakamura S (2006) Focal ablation for atrial fibrillation originating from the inferior vena cava and the posterior left atrium. *J Interv Card Electrophysiol* 16: 131-134
- [55] Moe GK (1962) On the multiple wavelets hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn* 140: 183-188
- [56] Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov J (1964) A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 67: 200-220
- [57] Natale A, Pisano E, Shewchik J, Bash D, Fanelli R, Potenza D, Santarelli P, Schweikert R, White R, Saliba W, Kanagaratnam L, Tchou P, Lesh M (2000) First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation* 102: 1879-1882
- [58] Olshansky B (2005) Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 48: 57-78

- [59] Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F (2002) Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 105: 1077-1081
- [60] Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di GC, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O (2001) Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 104: 2539-2544
- [61] Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S (2000) Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 102: 2619-2628
- [62] Po SS, Li Y, Tang D, Liu H, Geng N, Jackman WM, Scherlag B, Lazzara R, Patterson E (2005) Rapid and stable re-entry within the pulmonary vein as a mechanism initiating paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 45: 1871-1877
- [63] Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B (2000) Amiodarone to

- prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 342: 913-920
- [64] Saad EB, Marrouche NF, Saad CP, Ha E, Bash D, White RD, Rhodes J, Prieto L, Martin DO, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A (2003) Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome. *Ann Intern Med* 138: 634-638
- [65] Schoonderwoerd BA, Van G, I, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Crijns HJ (2005) Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 48: 153-168
- [66] Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M (2003) Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 26: 1631-1635
- [67] Shimomura K, Ohe T, Uehara S, Matsuhisa M, Kamakura S, Sato I (1989) Significance of atrial fibrillation as a precursor of embolism. *Am J Cardiol* 63: 1405-1407
- [68] Singh SN, Singh BN, Reda DJ, Fye CL, Ezekowitz MD, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Antman EM, Falk RH, Lopez B, Tang XC (2003) Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (Sotalol-Amiodarone Fibrillation Efficacy Trial [Safe-T]). *Am J Cardiol* 92: 468-472

-
- [69] Steven D, Lutomsky B, Rostock T, Willems S (2006) [Modern pharmacotherapy of supraventricular and ventricular cardiac arrhythmia. An update for conventional therapy]. *Internist (Berl)* 47: 1013-20, 1022
- [70] Stevenson WG, Tedrow U (2007) Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Heart Rhythm* 4: S28-S30
- [71] Stewart S (2004) Epidemiology and economic impact of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Nurs* 19: 94-102
- [72] Sueda T, Nagata H, Orihashi K, Morita S, Okada K, Sueshiro M, Hirai S, Matsuura Y (1997) Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann Thorac Surg* 63: 1070-1075
- [73] Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Kobayashi K, Fujiwara H, Hiraoka M (2003) Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 927-932
- [74] Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY (2006) Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 119: 448-19
- [75] van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B (2002) Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 288: 2441-2448

-
- [76] Van G, I, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1834-1840
- [77] Webb S, Kanani M, Anderson RH, Richardson MK, Brown NA (2001) Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium. *Cardiol Young* 11: 632-642
- [78] Weerasooriya R, Jais P, Scavee C, Macle L, Shah DC, Arentz T, Salerno JA, Raybaud F, Choi KJ, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M (2003) Dissociated pulmonary vein arrhythmia: incidence and characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 1173-1179
- [79] Wellens HJ, Brugada P, Abdollah H, Dassen WR (1984) A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient. *Circulation* 69: 120-124
- [80] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92: 1954-1968
- [81] Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, Risius T, Lutomsy B, Meinertz T (2006) Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients

with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J* 27: 2871-2878

[82] Willems S, Rostock T (2007) A basket full of mechanistic insights into pulmonary vein arrhythmogenicity: reentry, focal activity, or fibrillatory conduction? *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 39-40

[83] Willems S, Weiss C, Risius T, Rostock T, Hoffmann M, Ventura R, Meinertz T (2003) Dissociated activity and pulmonary vein fibrillation following functional disconnection: impact for the arrhythmogenesis of focal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 26: 1363-1370

[84] Woeber KA (1992) Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 327: 94-98

[85] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1825-1833

[86] Zipes DP, Knope RF (1972) Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 29: 372-376

8 Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Direktor der Klinik für Kardiologie/Angiologie am Universitärem Herzzentrum Hamburg GmbH, dass ich an seiner Klinik diese wissenschaftliche Arbeit durchführen durfte.

Bei Prof. Dr. med. Stephan Willems möchte ich mich für das Überlassen des Themas und die immerwährende Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Thomas Rostock. Er hat mich von der Einarbeitung bis zur Fertigstellung der Arbeit in vorbildlicher Weise begleitet und ist in der wissenschaftlichen, aber auch in der alltäglichen Arbeit ein Vorbild geworden. Prof. Dr. med. Stephan Willems und Dr. med. Thomas Rostock haben durch ihre geduldige und immer wieder intensive Weitergabe von elektrophysiologischen Wissen das Erstellen der Untersuchung und meine Einarbeitung in die Elektrophysiologie möglich gemacht.

Danken möchte ich weiter Dr. med. Dipl.-Ing. Boris Lutomsky, mit dessen Hilfe die Gestaltung der vorliegenden Arbeit erst möglich wurde.

Ich danke meiner Familie und insbesondere meiner Frau Stephanie Servatius für die geduldige und nie endende Unterstützung beim Verfassen dieser Promotionsarbeit.

Zuletzt gilt mein Dank allen im elektrophysiologischen Labor tätigen Schwestern, MTA's und Ärzten ohne die eine Durchführung der Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

9 Lebenslauf

Name Helge Simon Servatius
Geburtsdatum 12.10.1977 in Hamburg
Familienstand verheiratet mit Stephanie Servatius

Schulbildung

1984 – 1986 Grundschule Brockdorfstrasse, Hamburg-
Rahlstedt
1986 – 1997 Rudolf-Steiner-Schule Hamburg-Wandsbek
1995 Sedbergh School, England
1997 Abitur
1997 – 1998 Zivildienst:
Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift
(Hamburg) als Pflegekraft

Studium

1998 – 2005 Studium der Humanmedizin an der Universität
Hamburg
2000 Physikum
2002 1. Staatsexamen
2004 2. Staatsexamen
Juni 2005 3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

Seit August 2005

Assistenzarzt am Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf, Universitäres
Herzzentrum GmbH, Klinik für
Kardiologie/Angiologie, Direktor: Prof. Dr.
med. Th. Meinertz

10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 28. Oktober 2007