

Matthias Müller
Dr. med.

Arrhythmievermittelte Refraktärzeitverkürzung: Ein potentieller Mechanismus der Selbststabilisierung von Kammerflimmern in nach LANGENDORFF perfundierten Kaninchenherzen

Geboren am 07.03.1974 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 18.05.1993 in Bruchsal
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis WS 2000/01
Physikum am 10.09.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Pforzheim
Staatsexamen am 07.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Schöls

Bei der Prävention des „plötzlichen Herztods“ durch ventrikuläre Tachyarrhythmien, einer der Haupttodesursachen in der westlichen Welt, kann derzeit nur der prophylaktische Einsatz implantierbarer Kardioverter – Defibrillatoren (ICDs) als effektiver Therapieansatz gewertet werden. Die ICD – Therapie ist jedoch zu kostspielig, als dass eine Anwendung über die Hochrisikogruppen hinaus volkswirtschaftlich vertretbar wäre. Eine Entwicklung alternativer Therapiekonzepte ist daher unverzichtbar.

1995 wurde von WIJFFELS und Mitarbeitern eine progrediente Refraktärzeitverkürzung im Rahmen der Chronifizierung von Vorhofflimmern beobachtet. Die Autoren postulierten, dass die Refraktärzeitverkürzung unter Vorhofflimmern über eine Abnahme der Wellenlänge zu einer Selbststabilisierung der Arrhythmie führen könnte. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte an einem geeigneten Modell untersucht werden, ob es auch unter Kammerflimmern zu einer Refraktärzeitverkürzung kommt, die zur Aufrechterhaltung der Tachyarrhythmie beitragen und einen neuartigen Ansatzpunkt für eine medikamentöse Prävention zum Tode führender tachykarder Rhythmusstörungen bieten könnte.

Um arrhythmievermittelte Refraktärzeitveränderungen unter Kammerflimmern möglichst unbeeinflusst von vegetativem Nervensystem, Hormonsystem und Ischämie beurteilen zu können, wurde ein LANGENDORFF – Kaninchenmodell entwickelt. Refraktärzeitveränderungen wurden über Veränderungen der Dauer monophasischer Aktionspotentiale ($MAPD_{90}$) und der effektiven Refraktärperiode (ERP) nach 90 s anhaltendem Kammerflimmern quantifiziert. Refraktärzeitveränderungen während Kammerflimmern wurden mittels Nadelelektroden über Veränderungen der lokalen Zykluslänge (RR – Intervalle) erfasst.

In zweiteiligen Experimenten wurden zunächst die Auswirkungen von Defibrillation und 90 s anhaltendem Kammerflimmern auf die Refraktärzeitparameter voneinander abgegrenzt. Zur Klärung des Pathomechanismus und der arrhythmiestabilisierenden Bedeutung der Refraktärzeitveränderungen wurden dann die Effekte dreier Antiarrhythmika auf die Refraktärzeit bzw. die Induzierbarkeit anhaltenden Kammerflimmerns untersucht.

Nach Terminierung von 90 s anhaltendem Kammerflimmern fand sich im Gegensatz zu Messungen nach alleiniger Defibrillation eine signifikante Verkürzung von ERP und $MAPD_{90}$. Die arrhythmievermittelte Refraktärzeitverkürzung bildete sich exponentiell innerhalb von 2-5 Minuten mit anfangs hoher, im Zeitverlauf abnehmender Geschwindigkeit

zurück. Wiederholte Episoden anhaltenden Kammerflimmerns führten zu einer Zunahme von Ausmaß und Dauer der Refraktärzeitverkürzung. Die progrediente Refraktärzeitverkürzung unter Kammerflimmern und die protrahierte Restitution der Refraktärzeit nach Wiederherstellung einer normofrequenten Stimulation kann als Effekt der **Frequenzadaptation** der Refraktärzeit gedeutet werden. Für hochfrequente atriale Stimulation (GOETTE et al, 1996), Vorhofflimmern (DAOUD et al, 1996, YU et al, 1998; WIJFFELS et al, 1995) und für Frequenzänderungen bei Kammerstimulation (LEERSEN et al, 1994) wurde ein ähnliches Anpassungsverhalten der Refraktärzeit beschrieben. Aber auch die geänderte Aktivierungs**sequenz** unter Kammerflimmern kann zu Änderungen der Repolarisation der Kardiomyozyten führen, die man als „kardiales Gedächtnis“ („cardiac memory“, ROSENBAUM et al, 1982) bezeichnet. Repolarisationsveränderungen, elektrokardiographisch fassbar als T – Wellen – Veränderungen, zum Beispiel bei intermittierendem Linksschenkelblock, intermittierender Kammerstimulation und Präexzitation, zeigen ebenfalls eine zeitverzögerte Rückbildung und eine Verstärkung („Akkumulation“) bei wiederholten und anhaltenden Änderungen des Erregungsausbreitungsmusters (ROSEN, 2000).

Eine Vorbehandlung mit dem Ca^{2+} - Antagonisten L – (-) – Verapamil ($4,3 \times 10^{-8}$ mol/l) oder dem Blocker des ATP – sensitiven K^{+} - Kanals HMR 1883 (3×10^{-6} mol/l) konnte die Dauer und das Ausmaß der postfibrillatorischen Refraktärzeitverkürzung verhindern, unter Perfusion mit Lidocain ($1,5 \times 10^{-5}$ mol/l) fanden sich dagegen keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Refraktärzeit zu den Kontrollmessungen.

Die Auslösung anhaltenden Kammerflimmerns war unter Vorbehandlung mit HMR 1883 erschwert. Für Verapamil ergab sich aufgrund der zu geringen Zahl an Experimenten keine Signifikanz, unter Lidocain hingegen war die Induktion von Kammertachyarrhythmien tendenziell eher erleichtert. Die Assoziation einer verminderten Refraktärzeitverkürzung und einer erschwerten Induktion von Kammerflimmern unter HMR 1883 könnte auf eine bedeutende Rolle der Refraktärzeitverkürzung für die Aufrechterhaltung von Kammerflimmern im LANGENDORFF– Kaninchenherzen hindeuten.

Die Verminderung der postfibrillatorischen Refraktärzeitverkürzung unter L – (-) – Verapamil und HMR 1883 lässt einen gesteigerten Ca^{2+} - Einstrom über den L – Typ – Ca^{2+} - Kanal und einen erhöhten K^{+} - Ionen – Ausstrom über den ATP – sensitiven K^{+} - Kanal als Mechanismen der Refraktärzeitverkürzung vermuten. Aber auch ein gesteigerter K^{+} - Ionen – Ausstrom über verschiedene andere K^{+} - Ionen – Kanäle, der durch L – (-) – Verapamil antagonisiert wird, könnte zur Refraktärzeitverkürzung durch Kammerflimmern beitragen. Die fehlende Wirksamkeit von Lidocain deutet auf eine untergeordnete Rolle von Na^{+} - Strömen für die arrhythmievermittelten Refraktärzeitveränderungen hin.

Weitere eingehende Untersuchungen mit spezifischeren Methoden zu den genannten und anderen potentiell beteiligten Ionenströmen (i_{to} , i_{Ks} , i_{Kr}) sind erforderlich. In vivo – Studien müssen sich anschließen, um die Bedeutung der arrhythmievermittelten Einflüsse im Verhältnis zu den Auswirkungen von Ischämie, autonomem Nervensystem und Hormonsystem auf die Refraktärzeit beurteilen zu können. Sollte sich die arrhythmievermittelte Refraktärzeitverkürzung dann als relevant für die Aufrechterhaltung von Kammertachyarrhythmien erweisen, wäre ein vielversprechender Ansatzpunkt zur medikamentösen Prävention des „plötzlichen Herztods“ gefunden.