

Aus dem Bereich der klinischen Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische
Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm

**Atriale Elektrophysiologie und Serummarker
des Kollagenstoffwechsels bei Patienten
mit paroxysmalem Vorhofflimmern**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin*
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2013

vorgelegt von: Ines Babette Azone
geboren am: 06.09.1978 in Offenburg

Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antiarrhythmika
Abb.	Abbildung
ACT	activated clotting time
AERP	atriale effektive Refraktärperiode
AERP ₆₀₀	atriale effektive Refraktärperiode bei einer Zykluslänge von 600 ms
AERP ₄₀₀	atriale effektive Refraktärperiode bei einer Zykluslänge von 400 ms
Anisotropie ₆₀₀	Anisotropie bei Stimulation mit einer Zykluslänge von 600 ms
Anisotropie ₄₀₀	Anisotropie bei Stimulation mit einer Zykluslänge von 400 ms
CITP	carboxyterminales Telopeptid des Typ-I-Kollagens
CRP	C-reaktives Protein
CS	Sinus coronarius
CTRL	Kontrollkollektiv
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
F	French (1 French = 1/3 mm)
IEKG	intrakardiales Elektrokardiogramm
LA	linkes Atrium (linker Vorhof)
LA-Diameter	Durchmesser des linken Vorhofs
LZ	Leitungszeit
LZ ₆₀₀	Leitungszeit bei einer Zykluslänge von 600 ms
LZ ₄₀₀	Leitungszeit bei einer Zykluslänge von 400 ms
NITP	aminoternales Telopeptid des Typ-I-Kollagens
PAF	Patientenkollektiv
PICP	carboxyterminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens
PINP	aminoternales Propeptid des Typ-I-Prokollagens
PWD	P-Wellen-Dauer
RA	rechtes Atrium (rechter Vorhof)
r _s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
VHF	Vorhofflimmern

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen.

Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Homburg, 06.09.2013

Ines Babette Azone

Unterschrift der/des Promovierenden

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Zusammenfassung/Summary	1
2. Einleitung	4
2.1. Geschichte des Vorhofflimmerns (VHF)	4
2.2. Definition und Klassifikation	6
2.2.1 Definition	6
2.2.2 Klassifikation	6
2.3. Ätiologie	7
2.4. Epidemiologie	8
2.5. Pathophysiologie	9
2.5.1. Elektrophysiologische Mechanismen der Aufrechterhaltung von VHF	9
2.5.2. Substrat und Trigger	11
2.5.3. Formen des atrialen Remodeling	12
2.5.3.1. Elektrisches Remodeling	12
2.5.3.2. Kontraktiler Remodeling	13
2.5.3.3. Strukturelles Remodeling	14
2.6. Myokardialer Kollagenstoffwechsel und atriale Fibrose	15
2.6.1. Kollagen-Synthese	16
2.6.2. Stoffwechsel der Prokollagen-Propeptide	16
2.6.3. Kollagen-Abbau	17
2.6.4. Stoffwechsel des CITP	17
2.6.5. Entstehungsmechanismus der atrialen Fibrose	18
2.7. C-reaktives Protein und VHF	19
2.8. Grundprinzipien der elektrophysiologischen Messung	19
2.9. Eigene Fragestellung	20
3. Material und Methodik	21
3.1. Patientenkollektiv	21
3.1.1. Einschlußkriterien	21
3.1.2. Ausschlußkriterien	21
3.2. Kontrollkollektiv	22
3.3. Präinterventionelle Diagnostik	22
3.3.1. Anamnese	22
3.3.2. Echokardiographie	22

3.4. Elektrophysiologische Untersuchung	22
3.4.1. Vorbereitung	22
3.4.2. Meßsysteme, Materialien, Zugangswege und Katheterpositionierung	23
3.4.3. Elektrophysiologische Messungen	24
3.4.3.1. Oberflächen-EKG	24
3.4.3.2. Intra-atriale Leitungszeiten und Anisotropie	24
3.4.3.3. AERP und Frequenzadaptation der AERP	25
3.5. Laborparameter	25
3.5.1. Blutentnahme und Probenaufbereitung	25
3.5.2. Bestimmung des CRP	26
3.5.3. Bestimmung der Serummarker des Kollagenstoffwechsel	26
3.5.3.1. Bestimmung von PINP	26
3.5.3.2. Bestimmung von PICP	27
3.5.3.3. Bestimmung von CITP	27
3.6. Statistische Auswertung	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Demographische und klinische Parameter	29
4.1.1. Geschlecht und Alter	29
4.1.2. Kardiovaskuläre Grunderkrankungen	30
4.1.3. Antiarrhythmische Therapie	30
4.1.4. LA-Diameter	30
4.1.5. Linksventrikuläre systolische Verkürzungsfraction	30
4.2. Elektrophysiologische Messdaten	31
4.2.1. Atriale effektive Refraktärperiode (AERP)	31
4.2.2. Frequenzadaptation der AERP	32
4.2.3. P-Wellen-Dauer	33
4.2.4. Intra-atriale Leitungszeiten	34
4.2.5. Anisotropie	35
4.3. Laborparametrische Messdaten	36
4.3.1. CRP	36
4.3.2. PICP und PINP	36
4.3.3. CITP	37
4.4. Vergleich von laborparametrischen und elektrophysiologischen Messdaten im Gesamtkollektiv	38
4.4.1. P-Wellen-Dauer	38
4.4.2. Leitungszeiten	39

5. Diskussion	41
5.1. Schussfolgerungen	48
6. Literaturverzeichnis	49
7. Publikationen	60
8. Danksagung	61
9. Lebenslauf	62

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Im Rahmen der Entstehung und des Verlaufes von Vorhofflimmern (VHF) kommt es zu Veränderungen im Bereich der Vorhöfe, die als atriales Remodeling bezeichnet werden. Das elektrische Remodeling ist insbesondere durch eine Verkürzung von atrialen Refraktärzeiten (AERP) und deren verminderter Frequenzadaptation, das strukturelle Remodeling durch Erregungsleitungsstörungen und eine atriale Fibrose gekennzeichnet. Diese ist Folge der Akkumulation von Kollagenfibrillen im Extrazellulärraum. Im Rahmen der Kollagen-Synthese und -Degradation gelangen Kollagen-Propeptide und -Telo peptide in die Blutbahn. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob Patienten mit paroxysmalem VHF (PAF) im Vergleich zu einem Kontroll-Kollektiv ohne VHF (CTRL) atriale Erregungsleitungsstörungen aufweisen. Des Weiteren wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Serum-Markern des Kollagen-Stoffwechsels und atrialen Erregungsleitungsstörungen gibt.

Methoden

In die vorliegende, prospektiv durchgeführte Studie wurden insgesamt 25 Patienten eingeschlossen: 17 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem VHF (PAF) und 8 Kontroll-Patienten (CTRL) ohne Vorhoffarrhythmien. Es wurden echokardiographisch der Durchmesser des linken Vorhofs (LA-Diameter) und die linksventrikuläre Verkürzungsfraction bestimmt. Desweiteren wurden den Patienten Blutproben zur Messung der Serumkonzentrationen des aminoterminalen Propeptids des Typ-I-Prokollagens (PINP), carboxyterminalen Propeptids des Typ-I-Prokollagens (PICP), carboxyterminalen Telo peptids des Typ-I-Kollagens (CITP) und der Plasmakonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) entnommen. Während der elektrophysiologischen Untersuchung wurden für beide Vorhöfe die atriale effektive Refraktärperiode (AERP), die intra-atrialen Leitungszeiten und die Anisotropie ermittelt.

Ergebnisse

Es zeigten sich Störungen der atrialen Erregungsleitung, mit einer signifikanten Verlängerung der P-Wellen-Dauer ($p < 0,01$) und einer Zunahme der intra-atrialen Leitungszeiten, als Hinweis auf ein zugrundeliegendes strukturelles Remodeling beim Patientenkollektiv mit VHF. Dagegen fanden sich keine Hinweise auf ein anhaltendes elektrisches Remodeling, wie die Verkürzung der AERP oder eine Umkehr der Frequenzadaptation der AERP. Patienten mit VHF wiesen niedrigere PINP-Serumkonzentrationen auf ($27,9 \pm 2,4 \mu\text{g/l}$ vs. $38,1 \pm 3,9 \mu\text{g/l}$, $p < 0,01$). Dagegen waren die Serumkonzentrationen von PICP, CITP und CRP in beiden Gruppen gleich. Es ergab sich eine negative Korrelation der PINP-Serum-Konzentration mit der

P-Wellen-Dauer ($r_s = -0,43$, $p < 0,05$), der Leitungszeit im rechten Vorhof ($r_s = -0,62$, $p < 0,01$) und der Leitungszeit im linken Vorhof ($r_s = -0,65$, $p < 0,01$). Andere Parameter korrelierten nicht mit elektrophysiologischen Messwerten.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei Patienten mit paroxysmalem VHF zeigen sich elektrophysiologische Hinweise auf ein zugrundeliegendes strukturelles Remodeling, nicht jedoch auf ein anhaltendes elektrisches Remodeling. Die hier untersuchten Kollagen-Marker spiegeln nicht unmittelbar strukturelles atriales Remodeling wider.

Summary

Background

During the development and time course of atrial fibrillation (AF) changes in the atria occur, which are known as atrial remodeling. Electrical remodeling is characterized by a shortening of the atrial effective refractory period (AERP) and a reduced frequency adaptation of the AERP, whereas structural remodeling is characterized by conduction disturbances and atrial fibrosis. This is due to the accumulation of collagen fibrils in the extracellular space. During collagen synthesis and degradation collagen propeptides and telopeptides are released into the blood. The aim of the study was to investigate whether patients with paroxysmal AF (PAF), compared to a control group without AF (CTRL), have atrial conduction disturbances. Furthermore, it was investigated whether there is a correlation between serum markers of collagen metabolism and atrial conduction disturbances.

Methods

In this prospective study a total of 25 patients were included: 17 patients with symptomatic paroxysmal AF (PAF) and 8 control patients (CTRL) without an atrial arrhythmia. At the beginning the diameter of the left atrium (LA-diameter) and left ventricular shortening fraction was determined by echocardiography. Furthermore, blood samples were taken to measure the serum concentrations of the aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP), the carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP), the carboxyterminal telopeptide of type I collagens (CITP) and the plasma concentration of C - reactive protein (CRP). During the electrophysiological examination the atrial effective refractory period (AERP), the intra-atrial conduction times and the anisotropy were determined for both atria.

Results

Patients with AF showed atrial conduction disturbances with a significant extension of the P-wave duration ($p < 0.01$) and increased intra-atrial conduction times, as an indication of an

underlying structural remodeling. In contrast, there was no evidence of a sustained electrical remodeling in terms of shortening of the AERP or a reversal of the frequency adaptation of the AERP. Patients with AF had lower serum concentrations of PINP (27.9 ± 2.4 g / l vs. 38.1 ± 3.9 g / l, $p < .01$). In contrast, the serum concentrations of PICP, CITP and CRP were similar in both groups. The correlation of serum markers of collagen metabolism with the electrophysiological data showed a negative correlation of serum PINP concentration with the P-wave duration ($r_s = -0.43$, $p < 0.05$), the right atrial conduction time ($r_s = -0.62$, $p < 0.01$) and left atrial conduction time ($r_s = -0.65$, $p < .01$). Other parameters did not correlate with electrophysiological measurements.

Summary and Conclusions

In patients with paroxysmal AF there is an electrophysiological evidence of an underlying structural remodeling, but not a sustained electrical remodeling. The collagen markers studied do not simply reflect structural atrial remodeling.

2. Einleitung

2.1 Geschichte des Vorhofflimmerns

Die wahrscheinlich erste Beschreibung von Vorhofflimmern (VHF) stammt vom chinesischen Kaiser Huang Ti Nei Ching Su Wên (2697-2597 v.Chr.), der in seiner Niederschrift „The Yellow Emperor’s Classic of Internal Medicine“ folgendes beschrieb: „Wenn der Puls irregulär und bebend schlägt und die Schläge in Intervallen kommen, dann schwindet der Impuls des Lebens...“ [Veith, 1966]. William Harvey (1578-1657) stellte Jahrhunderte vor Entdeckung des Sinusknotens als erster fest, dass die Bewegungen des Herzens im Vorhof beginnen. Die Erkenntnisse seiner anatomischen Studien an verschiedenen Tiermodellen schrieb er seinem Buch „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“ nieder, wo es an einer Stelle heißt: „I ... have noticed, that after right auricle were ceased to beat and appeared on the point of death, an obscure movement, undulation/palpitation had clearly continued in the right auricular blood itself...“ [Harvey, 1976]. Im 18. Jahrhundert wurden Harveys Beobachtungen durch den französischen Arzt Jean Baptiste de Sénac (1693-1770) untermauert. Dieser gelangte zu dem Schluss, dass zwischen der Unregelmäßigkeit des Pulses, der Entstehung einer Herzinsuffizienz, der Mitralstenose und der Herzerweiterung eine kausale Relation besteht. De Sénac nannte die schnelle und unregelmäßige Herztätigkeit der Patienten mit Mitralvitium „palpatio rebellis“. Er benutzte als erster Chinin zur Terminierung dieser „rebellischen Palpation“ und kann somit als Begründer der antiarrhythmischen Medikation angesehen werden [McMicheal, 1982].

Dem schottischen Arzt Sir James Mackenzie (1853-1925) gelang mit der Konstruktion eines Polygraphen die gleichzeitige Darstellung von arteriellen und venösen Pulscurven bei Patienten mit „arrhythmia perpetua“. Er beobachtete, dass in den jugularen Phlebogrammen dieser Patienten die „a“-Welle fehlte und die Ursache ein Fehlen der Vorhofkontraktion sei [Silverman, 1994]. Willem Einthoven (1860-1927), dem niederländischen Physiologen und Nobelpreisträger von 1924, gelang mit der Erfindung des Saiten-Galvanometers die erste elektrokardiographische Ableitung von VHF. Die Empfindlichkeit des Gerätes ermöglichte eine detaillierte Ableitung der Aktionen von Vorhöfen und Kammern [Johansson, 2001].



Abbildung 1: erstmalig veröffentlichte elektrokardiographische Registrierung von Vorhofflimmern [Einthoven, 1906].

Der direkte Zusammenhang zwischen Arrhythmia absoluta und VHF wurde durch Rothberger und Winterberg hergestellt [Rothberger et al., 1909]. Sie lösten nach Thorakotomie mittels Pilocarpin, Physostigmin und Muscarin oder mit direkter

Vorhofstimulation beim Hund anhaltendes VHF aus und beobachteten die Funktion des Vorhofs während des VHF. Durch gleichzeitige Aufzeichnung eines EKGs konnten sie Flimmerwellen, das Verschwinden der physiologischen P-Welle und die unregelmäßigen R-R-Abstände während des VHF beobachten. Sir Thomas Lewis (1881-1945) leistete fundamentale Beiträge zur Entdeckung der elektrophysiologischen Mechanismen und der klinischen Charakteristik des VHF. Anhand von Studien an Pferden zeigte er die klinischen hämodynamischen und elektrokardiographischen Veränderungen während VHF auf. Desweiteren bewies er, dass die Stimulation des Nervus vagus zu einer Verkürzung der Refraktärperiode des Vorhofs führt und die Bereitschaft zum Flimmern erhöht, dass der AV-Knoten während VHF eine den Kammerrhythmus regulierende „Filterfunktion“ hat und postulierte, dass der elektrophysiologische Mechanismus des Fortbestands von VHF eine pathologische Kreiserregung („circus movement“) eines elektrischen Reizes im Vorhof sei [Lewis et al., 1921].

Danach ruhte die Erforschung des VHF weitgehend, bis der amerikanische Wissenschaftler Gordon Moe (1915-1989) nach dem Zweiten Weltkrieg die „circus movement“-Theorie von Lewis aufnahm und die sogenannte „multiple wavelet“-Theorie erarbeitete [Moe, 1962]. Der Grundpfeiler von Moes Theorie war, dass das VHF durch mehrere in den Vorhöfen gleichzeitig bestehende funktionelle Reentry-Kreise aufrechterhalten wird.

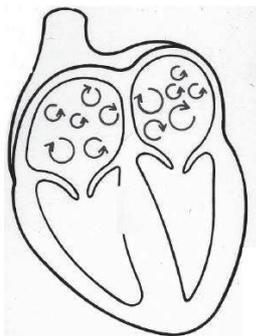


Abbildung 2: Moe's Theorie des Mikroreentry („multiple wavelets“) als Ursache von Vorhofflimmern [Fazekas et al., 2003].

Die Grundlagen der heutigen Vorstellungen über VHF wurden wesentlich durch die Arbeitsgruppe von Maurits Allesie gelegt. Wijffels et. al konnten zeigen, dass VHF einen Selbsterhaltungscharakter hat („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“): Die Refraktärzeit des Vorhofs wird durch VHF selbst verkürzt, wodurch die Rhythmusstörung stabilisiert wird [Wijffels et al., 1995]. Auch 100 Jahre nach Erstdokumentation des VHF durch Einthoven sind trotz intensiver experimenteller und klinischer Forschungsarbeiten die pathophysiologischen Mechanismen des VHF noch nicht vollständig verstanden. Es wird weiterer Forschung bedürfen, um neue, sichere und effektive Methoden der Therapie von VHF entwickeln zu können.

2.2 Definition und Klassifikation

2.2.1 Definition

VHF ist eine supraventrikuläre, meist tachykarde Herzrhythmusstörung mit einer schnellen und unkoordinierten Vorhofaktivierung. Im Oberflächen-EKG fehlen die P-Wellen. Stattdessen finden sich irreguläre Flimmerwellen mit einer Frequenz von 350-600 pro Minute und variabler Amplitude (F-Wellen). Die Überleitung der Vorhofimpulse auf die Kammern ist bei intaktem AV-Knoten unregelmäßig und schnell. Es resultiert eine absolute Arrhythmie (Tachyarrhythmia absoluta) mit irregulären R-R-Intervallen.

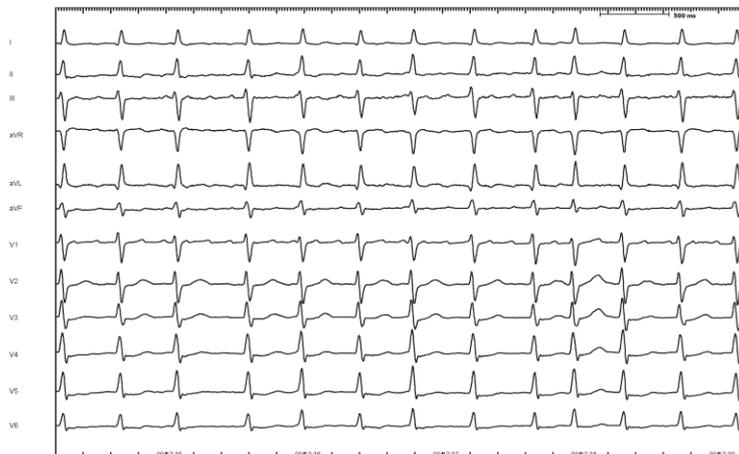


Abbildung 3: Oberflächen-EKG einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern: statt P-Wellen finden sich F-Wellen, die R-R-Intervalle sind unregelmäßig (Ableitungsgeschwindigkeit: 50 mm/s, Frequenz: 156 /min).

2.2.2 Klassifikation

Es gibt verschiedene Merkmale, die als Basis zur Klassifikation verwendet werden können: Ätiologie, Symptomatik, ventrikuläre Frequenz, Erscheinungsbild im Oberflächen-EKG, zeitliches Muster, Umstand des Auftretens oder elektrophysiologische Merkmale [Gallagher et al., 1998]. Die folgende klinische Klassifikation lehnt sich an die Empfehlungen der ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2006 und der ESC-Leitlinien 2010 an und wird auch zur Gliederung der Therapie-Optionen verwendet. Sie bezieht sich auf Episoden, die länger als 30 Sekunden anhalten und denen keine reversible Ursache zugrundeliegt [Fuster et al., 2006, Camm et al., 2010]:

1. erstmalig diagnostiziertes VHF („first detected“)
2. rezidivierendes VHF: nach 2 oder mehr Episoden („recurrent“)
3. paroxysmales VHF:
 - a) spontane Terminierung
 - b) Terminierung nach pharmakologischer oder elektrischer Kardioversion
 - c) Episodendauer < 7 Tage (in der Regel < 48 Stunden)

4. persistierendes VHF:
 - a) keine spontane Terminierung
 - b) Terminierung nach pharmakologischer oder elektrischer Kardioversion
 - c) Episodendauer > 7 Tage
5. permanentes VHF:
Kardioversion nicht erfolgreich, möglich oder sinnvoll: im Gegensatz zu persistierendem VHF haben sich Arzt und/oder Patient gegen (weitere) Kardioversionsversuche entschieden

2.3 Ätiologie

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über mögliche prädispositionierende Faktoren für VHF:

erhöhter Vorhofdruck, Vorhofdilatation	<ul style="list-style-type: none"> • Herzklappenvitien • systolische oder diastolische Dysfunktion: Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie • arterielle oder pulmonale Hypertonie • chronische Lungenerkrankungen • massive Lungenembolie • intrakardiale Thromben oder Tumoren • Adipositas
KHK	<ul style="list-style-type: none"> • akuter Myokardinfarkt
entzündliche oder infiltrative Erkrankungen der Vorhöfe	<ul style="list-style-type: none"> • Myokarditis, Perikarditis • Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose • altersbedingte Vorhoffibrose • Tumoren oder Metastasen
andere Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> • Sick-Sinus-Syndrom • Vorhofflattern • WPW-Syndrom • AV-Knoten-Reentrytachykardien
Medikamente/Genussmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Koffein • Nikotin • Thyroxin • Theophyllin • Katecholamine
endokrine Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyreose • Diabetes mellitus • Phäochromozytom
neurogene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnter ischämischer Insult • Subarachnoidalblutung
metabolische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrolytentgleisungen
autonome Einflüsse	<ul style="list-style-type: none"> • vermehrte parasymphatische Aktivität • vermehrte sympathische Aktivität
postoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • herzthoraxchirurgische Eingriffe
kongenitale Herzerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofseptumdefekt
epidemiologische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes Alter • männliches Geschlecht • familiäres VHF

Tabelle. 1: prädispositionierende Faktoren für Vorhofflimmern: modifiziert nach Gallagher [Gallagher et al., 1998], Allessie [Allessie et al., 2001] und Mewis [Mewis et al., 2006],

2.4 Epidemiologie

VHF stellt mit einer Prävalenz von 1,5-2% der erwachsenen Bevölkerung die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen dar und ist für etwa ein Drittel aller arrhythmiebedingten Krankenhausaufenthalte verantwortlich [Camm et al., 2012]. Es wird geschätzt, dass in der Bundesrepublik Deutschland über 1,7 Millionen Menschen betroffen sind [Wilke et al., 2012]. Die Häufigkeit der Arrhythmie nimmt in Abhängigkeit vom Alter ab dem 40. Lebensjahr um etwa 0,1-0,2% pro Jahr zu. Sie liegt bei der Bevölkerungsgruppe über 60 Jahren bei 2-4% und steigt auf bis zu 10% bei den über 80-jährigen an [Kannel et al., 1982, Furberg et al., 1994, Krahn et al., 1995, Tsang et al., 2005]. Zwei große Bevölkerungsstudien, die Framingham-Studie und die Rotterdam-Studie, haben gezeigt, dass die altersbezogene Prävalenz von VHF bei Männern etwa 1,5-fach höher ist als bei Frauen [Heeringa et al., 2006, Kannel et al., 2008]. Das Lebenszeitrisiko nach dem 55. Lebensjahr VHF zu entwickeln unterscheidet sich mit 23,8% bei Männern und 22,2% bei Frauen jedoch nicht wesentlich [Heeringa et al., 2006].

Neben dem Alter begünstigen insbesondere kardiale, aber auch extrakardiale Begleiterkrankungen das Auftreten von VHF. Das fast 40-jährige Follow-up der Framingham-Studie ermöglichte eine gründliche Analyse der Risikofaktoren für VHF. Das Risiko aufgrund einer manifesten Herzinsuffizienz VHF zu entwickeln war bei Männern 4,5-fach, bei Frauen 5,9-fach erhöht. Bei Vorliegen einer Herzklappenerkrankung war das Risiko bei Frauen etwa 3,4-fach erhöht, bei Männern jedoch nur 1,8-fach. Das Risiko des Auftretens von VHF nach einem Myokardinfarkt war bei Männern 1,4-fach und bei Frauen 1,2-fach höher als in der Normalbevölkerung. Bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie bestand ein etwa 1,5-fach erhöhtes Risiko, bei Patienten mit Diabetes mellitus ein etwa 1,4-fach erhöhtes Risiko VHF zu entwickeln [Benjamin et al., 1994]. Andere Risikofaktoren wie beispielsweise pulmonale Hypertonie, Hyperthyreose und koronare Herzerkrankung scheinen dabei eher eine untergeordnete Rolle zu spielen [Lokshyn et al., 2000, Jung et al., 2001]. Eine aktuelle Arbeit von Rosenberg und Kollegen zeigt, dass auch die Körpergröße Einfluss auf das Risiko VHF zu entwickeln hat [Rosenberg et al., 2012]. Bei etwa 3-11% der Patienten mit VHF besteht jedoch keine kardiale Grunderkrankung bzw. prädisponierende extrakardiale Begleiterkrankung, so dass von einem sogenannten „idiopathischen“ VHF auszugehen ist (Brand et al., 1985, Kopecky et al., 1987).

Es gibt auch echokardiographische Prädiktoren für VHF. Zu ihnen gehören die Vergrößerung des linken Vorhofs, das linksventrikuläre Fractional Shortening und die Dicke der Wand des linken Ventrikels. Diese Parameter liefern zusätzlich zu den klassischen klinischen Risikofaktoren prognostische Informationen [Vaziri et al., 1994].

Aufgrund seiner steigenden Prävalenz stellt VHF einen immensen Kostenfaktor dar. Allein die direkten Kosten für die Behandlung belaufen sich aktuell auf mehr als 3% der Ausgaben im Gesundheitswesen, die gesamten sozioökonomischen Kosten werden innerhalb der EU auf etwa 13,5 Milliarden Euro pro Jahr beziffert [Le Heuzey et al., 2004].

2.5 Pathophysiologie

Das charakteristische Merkmal von VHF ist die zunehmende Stabilisierung der Arrhythmie über die Zeit. Viele klinische und experimentelle Studien haben gezeigt, dass VHF selbst zu Veränderungen der Funktion und Struktur des Vorhofs führt. Dieses sogenannte „atriale Remodeling“ erklärt die progressive Natur von VHF [Allessie et al., 2002]. Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF benötigen sowohl ein zugrundeliegendes Substrat, als auch auslösende Trigger. Die verschiedenen Formen von atrialem Remodeling nehmen Einfluss auf diese Faktoren. Abbildung 4 illustriert die grundlegenden Mechanismen von VHF und die Rolle des atrialen Remodeling.

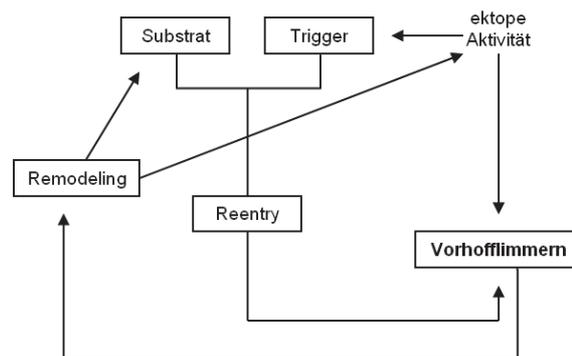


Abbildung 4: grundlegende Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern: modifiziert nach Nattel [Nattel et al., 2008],

2.5.1 Elektrophysiologische Mechanismen der Aufrechterhaltung von VHF

Es gibt zwei wesentliche Mechanismen, die zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beitragen können:

- gesteigerte Automtizität einer oder mehrerer Foci, die aufgrund ihrer hohen Frequenz nicht 1:1 auf alle Vorhofabschnitte weitergeleitet werden („fibrillatory conduction“)
- ein sich selbst perpetuierender Reentry-Mechanismus aus multiplen simultanen Kreis-erregungen („multiple wavelet reentry“)

Mehrere experimentelle Studien haben schon in den 50er Jahren fokale Aktivität als Ursache für VHF propagiert [Scherf et al., 1948, Scherf et al., 1953]. Die Arbeitsgruppe um Jaïs und Haïssaguerre identifizierte ektope Foci in den Pulmonalvenen als Quelle für VHF und konnte

zeigen, dass die Ablation der Foci VHF beenden kann [Jais et al., 1997, Haissaguerre et al., 1998].

Das Prinzip des „multiple wavelet reentry“ wurde schon in den 60er Jahren von Moe und Kollegen beschrieben [Moe et al., 1959, Moe, 1962, Moe et al., 1964] und zwanzig Jahre später durch die Arbeitsgruppe von Allesie anhand von Mapping-Untersuchungen am Tiermodell bestätigt [Allesie et al., 1985]. Beim Reentry-Modell führen kleine lokale Differenzen der Refraktärzeit oder der Leitungsgeschwindigkeit zu refraktären Myokardarealen, um die eine Erregungsfront kreisen kann. Mehrere, in der Anzahl ständig wechselnde Flimmerwellen erregen den Vorhof. Die einzelnen Erregungsfronten können dabei auseinanderbrechen, miteinander kollidieren oder fusionieren [Allesie et al., 1985]. Abbildung 5 illustriert die elektrophysiologischen Mechanismen eines Reentrykreises. Ein ektopter Schlag kann im Vorhof eine Kreiserregung auslösen, wenn er in einer Richtung auf refraktäres Gewebe trifft, während in der anderen Richtung das Gewebe schon wieder erregbar ist (unidirektionaler Leitungsblock, Abbildung 5A). Während der Impuls den Vorhof durchwandert hinterlässt er refraktäres Myokard hinter sich. Damit ein Reentrykreis fortbestehen kann, muss der Impuls den gesamten Kreis langsam genug durchwandern, damit er am Anfang wieder auf erregbares Gewebe trifft. Das bedeutet, die Leitungszeit muss größer sein als die längste Refraktärzeit im Reentrykreis. Die Leitungszeit wird zum einen durch die Länge der Kreisbahn und zum anderen durch die Leitungsgeschwindigkeit bestimmt:

$$\text{Leitungszeit} = \text{Bahnlänge} \times \text{Leitungsgeschwindigkeit}$$

Je größer die Bahnlänge und je geringer die Leitungsgeschwindigkeit, desto eher trifft der Impuls immer auf erregbares Gewebe und der Reentrykreis bleibt bestehen. Trifft der Impuls jedoch im Verlauf des Reentrykreises auf refraktäres Gewebe sistiert die Erregung (Abbildung 5).

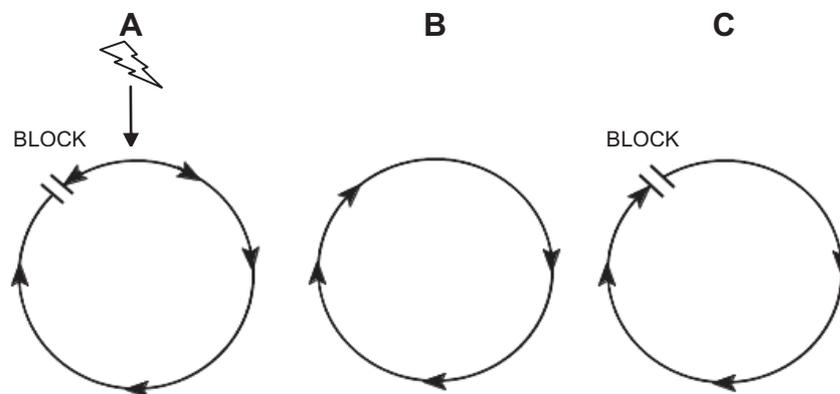


Abbildung 5: A: unidirektionaler Leitungsblock mit Erregungsausbreitung in eine Richtung: Beginn des Reentrykreises
 B: Aufrechterhaltung des Reentrykreises: Impuls trifft immer auf erregbares Myokard
 C: Sistieren des Reentrykreises: Impuls trifft im Verlauf auf refraktäres Myokard

Die Wellenlänge ist die Strecke, die ein Impuls während einer Refraktärperiode zurücklegt und berechnet sich wie folgt:

$$\text{Wellenlänge} = \text{Leitungsgeschwindigkeit} \times \text{Refraktärperiode}$$

Die Wellenlänge entspricht der kürzesten Bahnlänge, die zur Aufrechterhaltung des Reentrys notwendig ist und legt somit die minimale Größe eines funktionellen Reentrykreises fest. Faktoren, die die Wellenlänge verkürzen, verkleinern auch die minimale Größe des funktionellen Reentrykreises. Dies wiederum erhöht die potentielle Anzahl gleichzeitig nebeneinander existierender Erregungskreise und somit die Wahrscheinlichkeit der Aufrechterhaltung von VHF [Nattel et al., 2008].

Neben der Leitungsgeschwindigkeit und der Refraktärperiode ist auch die Größe des Vorhofs Determinante für die Anzahl der möglichen Reentrykreise, das bedeutet: in einem großen Vorhof können potentiell mehr Kreiserregungen koexistieren. Die Arbeitsgruppe von Allesie konnte zeigen, dass durchschnittlich sechs Reentrykreise (drei pro Atrium) für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern notwendig sind [Allesie et al., 1985]. Beide Mechanismen der Aufrechterhaltung von VHF (Foci und Reentry) werden durch klinische und experimentelle Daten gestützt und eine Kombination ist wahrscheinlich. Im Einzelfall wird allerdings der eine oder andere Mechanismus überwiegen [Mewis et al., 2006].

2.5.2 Substrat und Trigger

Wie schon zuvor erwähnt bedarf es sowohl eines zugrundeliegenden Substrats, als auch auslösender Trigger zur Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF. Pathologisch-anatomische Veränderungen des Vorhofmyokards wie Fibrose, akute Ischämie, inflammatorische Prozesse oder Vorhofdilatation, aber auch elektrophysiologische Veränderungen, stellen das Substrat dar, in dem sich Kreiserregungen bilden können [Falk, 1998]. Als potentielle Trigger zur Initiierung der Arrhythmie können folgende Faktoren fungieren [Allesie et al., 2001]:

- vegetative sympathische oder parasympathische Stimulation
- Bradykardie
- akzessorische atrioventrikuläre Bahnen
- akute Dehnung des Vorhofs
- atriale Tachykardien
- vorzeitige ektope Foci

Die von der Arbeitsgruppe von Jaïs und Haïssaguerre beschriebenen ektopen Foci haben somit zwei mögliche Funktionen. Zum einen initiieren sie VHF, zum anderen können sie auch seine Aufrechterhaltung bedingen.

2.5.3 Formen des atrialen Remodelings

VHF selbst führt zu Veränderungen am Vorhofmyokard, die zur Aufrechterhaltung der Arrhythmie beitragen können. Die verschiedenen Formen dieses atrialen Remodelings werden als elektrisches, kontraktiles und strukturelles Remodeling bezeichnet. Sie treten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf auf und stabilisieren die Arrhythmie. Dies führt dazu, dass VHF ab einer gewissen Dauer unabhängig von auslösenden Triggern fortbesteht [Allessie et al., 2001].

2.5.3.1 Elektrisches Remodeling

Studien am Tiermodell konnten zeigen, dass VHF selbst zu einer Veränderung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofmyokards führt. Wijffels et al. simulierten die elektrophysiologischen Veränderungen durch die hochfrequente atriale Erregung bei VHF am Ziegenmodell. Sie implantierten den Tieren epikardiale Elektroden auf beide Vorhöfe und induzierten über einen automatischen Schrittmacher artifizielles VHF. Der Schrittmacher registrierte eine spontane Konvertierung in den Sinusrhythmus und re-induzierte VHF selbstständig über Abgabe elektrischer Stimuli. Somit konnte VHF kontinuierlich über 24 Stunden pro Tag, 7 Tage pro Woche aufrechterhalten werden. Dies ermöglichte eine Ermittlung der Episoden-Dauer bis zur Reinduktion von VHF nach Spontankonversion. Es zeigte sich, dass die VHF-Dauer über die Zeit zunahm und die Arrhythmie nach etwa 2 Wochen anhaltend wurde („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“) [Wijffels et al., 1995].

Die artifizielle Aufrechterhaltung von VHF führte zu einer Zunahme der VHF-Frequenz (Abnahme der VHF-Zykluslänge), zur einer Verkürzung der atrialen Refraktärperiode und zur Umkehr der physiologischen Anpassung der Refraktärperiode an die Herzfrequenz (Frequenzadaptation der AERP). Die Frequenzadaptation der AERP beschreibt die physiologische Verkürzung der selben Refraktärperiode bei steigenden Herzfrequenzen [Cagin et al., 1976]. VHF führt dazu, dass die Verkürzung der atrialen Refraktärperiode bei hohen VHF-Frequenzen geringer ausfällt, als bei niedrigen VHF-Frequenzen, es also keine physiologische Anpassung der Refraktärperiode an die Herzfrequenz gibt [Wijffels et al., 1995]. Außerdem war bei hohen VHF-Frequenzen die Leitungsgeschwindigkeit im Vorhof geringer, als bei niedrigen VHF-Frequenzen. Die Verkürzung der AERP und

Aktionspotentialdauer ist durch Veränderungen auf Ebene von Ionenströmen bedingt. Dabei muss eine sofortige Veränderung im Bereich von Minuten und die Veränderung bei anhaltendem VHF im Bereich von Tagen bis Wochen unterschieden werden [Allessie et al., 2002]. Innerhalb von Minuten nach Beginn einer Vorhofflimmerepisode kommt es durch den abrupten Anstieg der Frequenz im Vorhof zu einer Calcium-Überladung der Zelle. Zum Schutz vor dem zytotoxischen Ca^{2+} werden die L-Typ Ca^{2+} -Kanäle inaktiviert und somit der Ca^{2+} -Einstrom reduziert. Dies führt zu einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer.

Hält eine Phase von VHF über Tage bis Wochen an, so kommt es zu Veränderungen auf Ebene der Gen- und Proteinexpression. Hierbei sind vor allem Calcium- und Kaliumströme betroffen [Yue et al., 1997, Dobrev et al., 2001, Dobrev et al., 2005]. Die durch elektrisches Remodeling ausgelösten Störungen des Calcium-Stoffwechsels haben auch Einfluss auf die Generierung ektopter Foci. Ca^{2+} -Überladung und eine gesteigerte Aktivität des Na^+ - Ca^{2+} -Austauschers können verspätete Nachdepolarisationen erzeugen. Erreichen diese Nachdepolarisationen, die im Anschluss an die Repolarisation auftreten das Schwellenpotential, können sie zur Entstehung hochfrequenter ektopter Foci führen [Nattel et al., 2008]. Elektrisches Remodeling ist nach ungefähr einer Woche abgeschlossen und ist auch nach sehr langem VHF (Monate bis Jahre) innerhalb weniger Tage nach Kardioversion komplett reversibel [Yu et al., 1999, Hobbs et al., 2000].

2.5.3.2 Kontraktiler Remodeling

Die Veränderungen des Calcium-Stoffwechsels durch elektrisches Remodeling haben auch Einfluss auf die kontraktilen Eigenschaften des Vorhofmyokards. Die Verminderung der systolischen zellulären Calcium-Aufnahme beeinträchtigt die kontraktile Funktion und es kommt zur mechanischen Lähmung des Vorhofs („atrial stunning“) [Sun et al., 1998]. Die Hypokontraktilität führt zu einer Vorhofdilatation [Shi et al., 2001]. Die Vorhofdilatation stabilisiert VHF, da in einem großen Vorhof potentiell mehr Reentrykreise koexistieren können [Neuberger et al., 2005]. Die mechanische Lähmung des Vorhofs durch kontraktiler Remodeling wird zudem als wichtiger Mechanismus für die Entstehung von Vorhoffthromben und daraus resultierenden Komplikationen angesehen [Black et al., 1994].

Nach einer kurzen Episode von VHF ist kontraktiler Remodeling, ebenso wie elektrisches Remodeling, innerhalb kurzer Zeit komplett reversibel. Die Prozesse gehen also „Hand in Hand“ [Schotten et al., 2011]. Nach längerem VHF dauert die komplette Wiederherstellung der atrialen Transportfunktion bis zu mehreren Monaten [Manning et al., 1994]. Es wird vermutet, dass ein Verlust von Sarkomeren durch Myolyse und die langsame Resynthese der Sarkomere dafür verantwortlich sind [Schotten et al., 2001].

2.5.3.3 Strukturelles Remodeling

Nach Wochen bis Monaten induziert VHF auch strukturelle Veränderungen des Vorhofmyokards. Die Veränderungen durch strukturelles Remodeling spielen sich zum einen auf Ebene der Kardiomyozyten, zum anderen auf Ebene der Extrazellulärmatrix ab. Die Veränderungen, die anhaltendes VHF auf zellulärer Ebene auslöst, scheinen ähnlich der Veränderungen, die ventrikuläre Myozyten bei chronischer Ischämie durchmachen. Zu ihnen gehören: Zunahme der Zellgröße, perinukleäre Akkumulation von Glykogen, zentraler Verlust von Sarkomeren durch Myolyse, Änderung der Mitochondrienform, Fragmentation des sarkoplasmatischen Retikulums, homogene Verteilung des nukleären Chromatins und Änderungen der Quantität und Lokalisation von Strukturproteinen [Morillo et al., 1995, Ausma et al., 1997, Rucker-Martin et al., 2002].

Die Extrazellulärmatrix besteht hauptsächlich aus Kollagen. Eine atriale Fibrose resultiert aus der Akkumulation fibrillärer Kollagenablagerungen. Durch die Fibrose kommt es zu Veränderungen von Aufbau und Funktion des Vorhofgewebes. Die Beschreibung der Mechanismen erfolgt im Kapitel 2.6.

Die Vorhofdilatation, bedingt durch kontraktiles Remodeling und die Veränderungen auf zellulärer und extrazellulärer Ebene, führt wiederum zu Leitungsverzögerungen und einer gesteigerten ungleichförmigen Anisotropie. Die Anisotropie beschreibt die Richtungsabhängigkeit der Leitung eines Impulses durch das Myokard. Dabei wird ein Impuls physiologischerweise in longitudinaler Richtung schneller fortgeleitet, als in transversaler Richtung. Die ungleichförmige Anisotropie ist ein physiologischer Prozess des Alterns und führt aufgrund veränderter Zell-Zell-Kontakte zu einer vermehrten Abnahme der transversalen Impulsfortleitung, während die longitudinale Impulsfortleitung schnell bleibt [Spach et al., 2004]. Somit ergeben sich Faktoren, die die Stabilisierung von VHF fördern. Die Größen- und Massenzunahme des Vorhofs bei Dilatation ermöglicht die Koexistenz einer größeren Anzahl von Reentrykreisen. Zudem treten lokale Leitungstörungen auf [Neuberger et al., 2005]. Eine vermehrte interstitielle Fibrose kann zu atrialen Leitungsverzögerungen mit vermehrter ungleichförmiger Anisotropie führen. Desweiteren können lokale Leitungsblockaden auftreten, die nur noch eine Zickzack-artige Impulsfortleitung zulassen. Leitungsverzögerungen und -blockaden machen die Existenz von immer mehr und kleineren Reentrykreisen möglich und stabilisieren somit die Arrhythmie [Schotten et al., 2003].

Abbildung 6 gibt einen Überblick darüber, wie elektrisches, kontraktiles und strukturelles Remodeling interagieren:

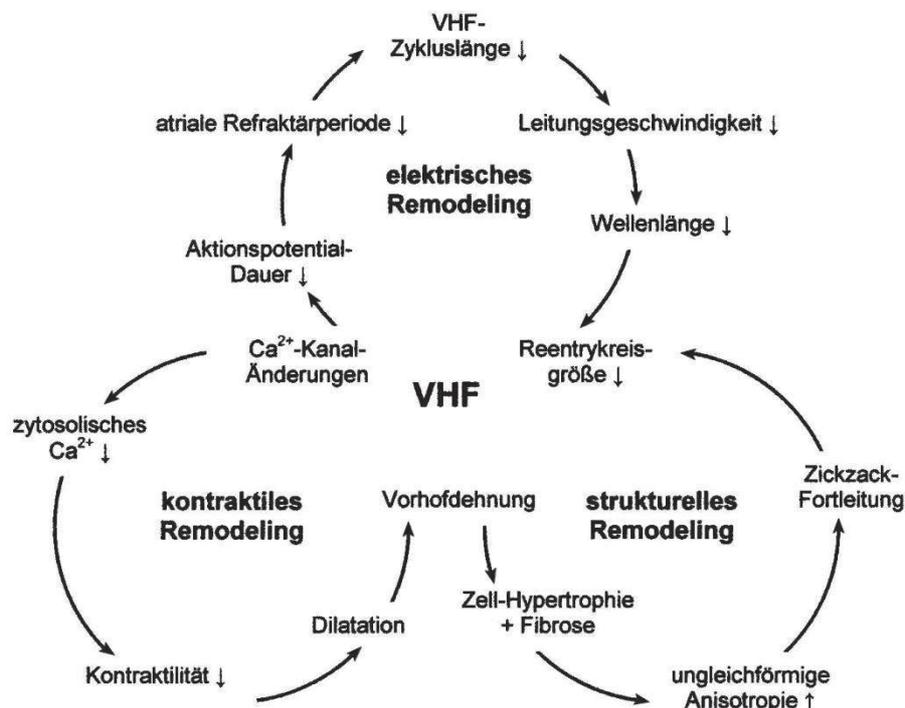


Abbildung 6: Interaktion der drei Formen des atrialen Remodeling: modifiziert nach Allesie [Allesie et al., 2002].

2.6 Myokardialer Kollagenstoffwechsel und atriale Fibrose

Die Extrazellulärmatrix des Herzens besteht hauptsächlich aus Kollagen. Hauptbestandteil ist das Typ-I-Kollagen, das einen Anteil von etwa 80% am Gesamtkollagengehalt des Myokards hat [Weber, 1989]. Typ-I-Kollagen ist ein fibrilläres Kollagen und wird im Herz hauptsächlich durch Myofibroblasten synthetisiert. Die Grundstruktur besteht, wie bei allen Kollagen-Typen, aus einer rechtsgängigen Tripelhelix, die aus jeweils drei linksgängigen Polypeptidketten entsteht. Über Vernetzung der Tripelhelices entstehen Kollagenfibrillen, die sich wiederum zu Bündel, den Kollagenfasern, zusammenlagern. Die fibrillären Kollagenfasern formieren ein Netzwerk um einzelne Myozyten, Kapillaren, Muskelfasern und Muskelfaserbündel. Sie dienen der Aufrechterhaltung der Geweearchitektur während des Herzzyklus und tragen durch ihre Zugfestigkeit zur passiven und aktiven Dehnbarkeit des Myokards bei. Eine atriale Fibrose ist die Folge der Imbalance von Kollagen-Synthese und -Abbau. Es kommt zu einer Anhäufung von Kollagen-Ablagerungen im Interstitium, die zu einer Verbreiterung des Interstitiums führen und die funktionellen Eigenschaften des Vorhofgewebes verändern.

2.6.1 Kollagen-Synthese

Die Kollagen-Synthese besteht aus einem intrazellulären und einem extrazellulären Prozess [Bishop et al., 1995]. Durch Translation der mRNA an den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums entstehen linksgängige Pro- α -Ketten (Präprokollagen), die in das Lumen des rauen endoplasmatischen Retikulums transportiert werden. Die Pro- α -Ketten sind mit C-terminalen und N-terminalen Propeptiden versehen, die für die Ausbildung der Tripelhelix entscheidend sind. In den Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums werden Prolin- und Lysin-Reste der Pro- α -Ketten hydroxyliert und ein Teil der Lysin-Reste glykosyliert. Durch Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen den C-terminalen Propeptiden wird die Tripelhelixbildung eingeleitet. Drei Pro- α -Ketten formieren dabei eine rechtsgängige Tripelhelix, das Prokollagen, das im Zentrum durch Wasserstoffbrückenbindung zusammengehalten wird. Über Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen den N-terminalen Propeptiden wird das Prokollagen weiter stabilisiert. Schließlich werden die Prokollagen-Moleküle in den Golgi-Apparat transportiert, wo sie in Vesikel verpackt werden und mittels Exozytose in den Extrazellulärraum gelangen. Im Extrazellulärraum werden die C-terminalen und N-terminalen Propeptide des Typ-I-Prokollagens (PICP und PINP) durch spezifische carboxy- und aminoterminalen Proteasen enzymatisch abgespalten und das fertige Kollagen-Molekül entsteht. Die Kollagen-Moleküle lagern sich parallel aneinander, wobei sie jeweils um etwa 1/4 ihrer Länge zum Nachbarmolekül verschoben liegen. Durch kovalente Quervernetzungen zwischen Lysin- und Hydroxylysin-Resten, unter Ausbildung Schiff'scher Basen, entstehen schließlich die fertigen Kollagenfibrillen. Die Anordnung der Kollagen-Moleküle erhöht die Stabilität der entstehenden Kollagenfibrillen gegen proteolytische Enzyme [Löffler, 1997]. In der Extrazellulärmatrix sind die Kollagenfibrillen meist zu größeren, kabelartigen Bündeln, den Kollagenfasern, zusammengefasst. Sie können einen Durchmesser von 50-150 nm erreichen und sind durch eine starke Zugfestigkeit gekennzeichnet.

2.6.2 Stoffwechsel der Prokollagen-Propeptide

Nach Abspaltung vom Prokollagen-Molekül gelangen PICP und PINP in den Blutkreislauf. Über das Blut gelangt PICP in die Leber, wird dort abgebaut und über die Galle ausgeschieden. PINP wird sowohl hepatisch, als auch renal eliminiert [Smedsrod et al., 1990, Nimni, 1993]. Somit können PICP und PINP bei intakter Leber- und Nierenfunktion als Serummarker der Typ-I-Kollagen-Synthese dienen [Lopez et al., 2001].

2.6.3 Kollagen-Abbau

Der Abbau von fibrillärem Kollagen erfolgt im Extrazellulärraum durch spezifische Kollagenasen, die sogenannten Matrix-Metalloproteinasen [Diez et al., 1997]. Die Matrix-Metalloproteinase-1 spaltet die einzelnen Typ-I-Kollagenmoleküle an einer spezifischen Stelle. Dabei werden alle drei Polypeptidketten der Tripelhelix gespalten und es entstehen zwei Bruchstücke, Telopeptide genannt. Das große N-terminale Telopeptid (NITP) hat eine Länge von 75%, das kleine C-terminale Telopeptid (CITP) hat eine Länge von 25% des Typ-I-Kollagenmoleküls. Das NITP denaturiert spontan und wird durch unspezifische Proteasen abgebaut. Das CITP bleibt nach der Abspaltung intakt.

2.6.4 Stoffwechsel des CITP

CITP gelangt nach der Abspaltung vom Kollagenmolekül in die Blutbahn. Die Elimination aus dem Organismus erfolgt mittels glomerulärer Filtration über die Nieren [Risteli et al., 1993]. Somit kann CITP bei intakter Nierenfunktion als Serummarker des Typ-I-Kollagen-Abbaus dienen [Lopez et al., 2001].

Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Prozesse des Typ-I-Kollagen-Stoffwechsels:

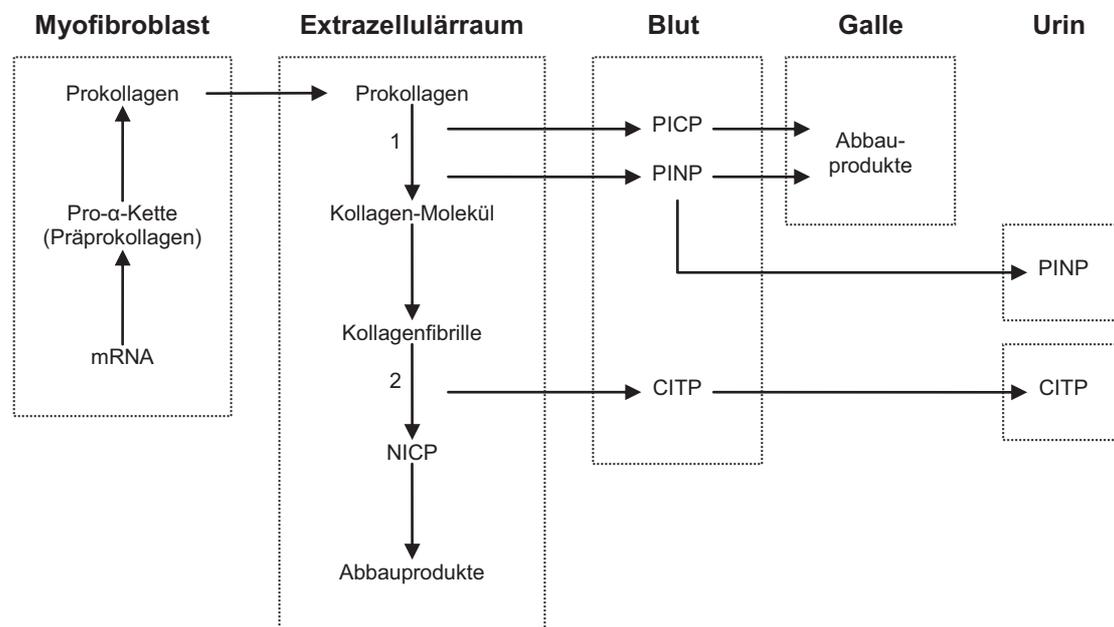


Abbildung 7: Überblick über die Prozesse des Typ-I-Kollagen-Stoffwechsels: 1= Typ-I-Prokollagen-spezifische carboxy- und aminotermine Proteasen, 2= Matrix-Metalloproteinase-1, PINP: N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens, PICP: C-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens, CITP: C-terminales Propeptid des Typ-I-Kollagens: modifiziert nach Diez [Diez et al., 1997].

2.6.5 Entstehungsmechanismus der atrialen Fibrose

Eine Fibrose ist Folge der Akkumulation von Kollagenfibrillen im Extrazellulärraum, aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen Kollagen-Synthese und -Abbau. Es gibt zwei Formen der Fibrose, die oft miteinander einhergehen: die reparative und die reaktive Fibrose. Bei der reparativen Fibrose wird degeneriertes Myokard durch Kollagen ersetzt. Die reaktive Fibrose ist Folge einer verstärkten Kollagenproduktion und führt zu einer Verbreiterung des Interstitiums zwischen den Kardiomyozyten [Silver et al., 1990]. Verschiedene Tiermodelle konnten zeigen, dass der Vorhof eher zu einem fibrotischen Umbau neigt, als der Ventrikel [Nattel et al., 2005]. Dieser Unterschied liegt wahrscheinlich daran, dass der Vorhof im Vergleich zum Ventrikel eine größere Menge an Extrazellulärmatrix besitzt und somit die Anzahl an Kollagen-produzierenden Myofibroblasten größer ist [Hanna et al., 2004].

Die atriale Fibrose ist der gemeinsame pathologische Endpunkt vieler kardiovaskulärer Erkrankungen, wie beispielsweise Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie und Mitralklappenerkrankungen. Verschiedene histologische Studien am Tier und Menschen konnten zeigen, dass eine chronische Volumen- oder Druckbelastung im Vorhof mit verstärkter atrialer Fibrose einhergeht [Boldt et al., 2004, Verheule et al., 2004, Xu et al., 2004, Lin et al., 2007]. Als grundlegender Mechanismus wird eine Induktion der Kollagen-Synthese durch die mechanische Dehnung der Myofibroblasten angesehen [Burstein et al., 2008]. Dabei scheint die Art und Stärke der Dehnung eine Rolle zu spielen [MacKenna et al., 2000]. Histologische Studien konnten zeigen, dass es zu keiner gleichförmigen Fibrosierung im Vorhof kommt, sondern ein heterogenes Verteilungsmuster vorliegt. Dabei scheinen manche Bereiche des Vorhofs eher zur Fibrosierung neigen als andere [Frustaci et al., 1997, Becker, 2004]. Die atriale Fibrose führt über die Verbreiterung des Interstitiums zu einer räumlichen Trennung von Myozyten und ganzen Muskelfasern. Dadurch kommt es zu einer elektrischen Dissoziation zwischen benachbarten Muskelfasern [Eckstein et al., 2008], was wiederum zu den zuvor beschriebenen Leitungsstörungen im Vorhofmyokard führt und die Aufrechterhaltung von VHF begünstigt.

2.7 C-reaktives Protein und VHF

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, das im Rahmen der unspezifischen Immunantwort auf entzündliche Prozesse, wie Infektionen, Traumata und Tumorerkrankungen, in der Leber gebildet wird. CRP bindet an Bakterien und Phospholipid-Bestandteile zerstörter körpereigener Zellen und fungiert über die Aktivierung des Komplement-Systems als Opsonin für phagozytierende Zellen [Löffler, 1997]. Der schnelle Anstieg 6-12 Stunden nach Beginn der Entzündungsreaktion und die kurze Plasma-Halbwertszeit von etwa 18 Stunden machen das CRP zu einem validen Serummarker der Entzündungsaktivität [Ansar et al., 2013]. Die Assoziation von entzündlichen Prozessen, wie Myokarditis, Myokardinfarkt oder postoperative Entzündungsreaktion mit dem Auftreten von VHF konnte in vielen Studien gezeigt werden. Frustraci und Kollegen untersuchten endomyokardiale Biopsien aus den Vorhöfen von Patienten mit idiopathischem VHF. Sie konnten zelluläre Veränderungen auf der Basis einer Myokarditis feststellen [Frustraci et al., 1997]. Andere Studien zeigten, dass erhöhte CRP-Werte im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe mit einem erhöhten Risiko von postoperativem VHF assoziiert sind [Lo et al., 2005, Ucar et al., 2007]. Zwei große Studien konnten zeigen, dass erhöhte CRP-Werte unabhängig mit dem Risiko der Entwicklung von VHF assoziiert sind [Chung et al., 2001, Aviles et al., 2003]. Man vermutet, dass ein Myozytenverlust durch Zelltod, aufgrund von Traumata, Myokardinfarkt, aber auch VHF selbst, zu einer interstitiellen Fibrose führt, die VHF auslöst und aufrechterhält [Aime-Sempe et al., 1999].

2.8 Grundprinzipien der elektrophysiologischen Messung

Das Prinzip jeder elektrophysiologischen Untersuchung besteht aus zwei grundlegenden Techniken: Signalaufnahme aus und Stimulation in lokalisierten Arealen des Herzens [Fogros, 1999]. Die Messkatheter sind mit Ringelektroden ausgestattet. Sie sind zur Signalaufzeichnung und Stimulation geeignet. Die Aufnahme des intrakardialen EKG erfolgt meist bipolar zwischen zwei Katheterelektroden und gibt die lokale elektrische Aktivität wider. Die bipolare Stimulation dient dazu, den Mechanismus einer Arrhythmie zu demaskieren bzw. diese auszulösen, da sie zumeist nicht permanent vorhanden ist. Über eine starrfrequente Stimulation können Aktivierungszeit-Differenzen ("Leitungszeiten") entlang des Messkatheters bei bestimmten Herzfrequenzen gemessen werden. Die programmierte Stimulation erfolgt mit einer starren Abfolge von 6-8 Basisstimuli (S1) einer zuvor festgelegten Zykluslänge, mit nachfolgender Ankopplung eines vorzeitigen Extrastimulus (S2). Sie dient der Messung von Refraktärzeiten. Dabei wird üblicherweise die Zykluslänge des Extrastimulus in kleinen Schritten so lange erhöht, bis der Extraschlag zu einer Reizantwort des Myokards führt. Da die Ableitung des intrakardialen EKG nur die lokale

elektrische Aktivität darstellt, zeigt sie nur einen schmalen hochfrequenten Spikekomplex. Daher erfolgt die Interpretation des intrakardialen EKG immer in Zusammenhang mit dem Oberflächen-EKG.

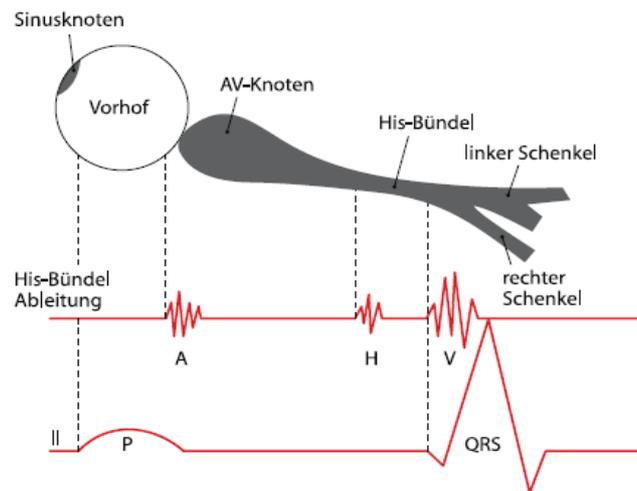


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Reizleitungssystems (oben) mit der Ableitung II des Oberflächen-EKG (unten) und den Ableitungen des intrakardialen EKG über einen Katheter am AV-Knoten (Mitte) [Schneider, 2005].

2.9 Eigene Fragestellung

Auch zum heutigen Zeitpunkt sind die pathophysiologischen Vorgänge, die zur Auslösung und Aufrechterhaltung von VHF führen, nicht zur Gänze verstanden. Strukturelles atriales Remodeling ist durch Fibrose und Erregungsleitungsstörungen, elektrisches atriales Remodeling durch eine verkürzte AERP und eine Verminderung oder Umkehr der Frequenzadaptation der AERP gekennzeichnet. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob

- 1) Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF) und erhaltener systolischer Pumpfunktion im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv ohne Vorhofflimmern (CTRL) einen Anhalt für elektrisches oder strukturelles atriales Remodeling aufweisen.
- 2) sich die Serumkonzentrationen von PINP, PICP und C1P als Marker des Kollagenstoffwechsels und die Plasmakonzentration von CRP als Marker für Entzündungsprozesse zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv unterscheiden.
- 3) es einen Zusammenhang zwischen Markern des Kollagen-Stoffwechsels und atrialen Erregungsleitungsstörungen gibt.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden konsekutive Patienten, bei denen eine Radiofrequenzablation zur Behandlung von VHF geplant war und auf die folgende Kriterien zutrafen:

- symptomatisches paroxysmales Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Arrhythmie-Symptome: deutliche Abnahme der Leistungsfähigkeit unter VHF, Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel, Übelkeit, Synkopen oder Thoraxschmerz
- unzureichende Rhythmuskontrolle unter Therapie mit mindestens einem der folgenden Antiarrhythmika:
 - Klasse-Ic-Antiarrhythmika: Flecainid, Propafenon
 - Klasse-III-Antiarrhythmika: Amiodaron, Sotaloloder Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen
- Alter > 18 Jahre
- aktuell > 24 Stunden im Sinusrhythmus

3.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- manifester Hyperthyreose
- pulmonaler Hypertonie
- eingeschränkter systolischer LV-Funktion (Fractional Shortening < 28%)
- Perikarditis / Myokarditis
- hypertropher Kardiomyopathie
- akutem Koronarsyndrom
- Sick-Sinus-Syndrom
- postoperativem Zustand nach herzthoraxchirurgischem Eingriff < 12 Monate
- relevantem Herzklappenvitium
- spezifischen Ursachen für einen gestörten Kollagen-Stoffwechsel:
 - metabolische oder maligne Knochenerkrankungen
 - kongenitale Störungen des Kollagenstoffwechsels, Kollagenosen und rheumatoide Erkrankungen
 - systemische Therapie mit Glucocorticoiden
- Niereninsuffizienz mit Serumkreatininkonzentrationen > 1,2 mg/dl
- Lebererkrankungen mit Erhöhung der Leberenzyme GOT/AST, GPT/ALT, γ -GT oder AP
- neoplastischen Erkrankungen
- Schwangerschaft

3.2 Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv bestand aus Patienten mit paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien, ohne wesentliche strukturelle Herzerkrankungen, mit der Indikation zur Radiofrequenzablation. Ausschlusskriterien in der Kontrollgruppe war eine Vorgeschichte von VHF. Ansonsten galten die Ein- und Ausschlusskriterien analog zum Patientenkollektiv.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität des Saarlandes (Kenn-Nr. 136/07) genehmigt. Die Patienten gaben alle ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde nach den ethischen Prinzipien der aktuell gültigen „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt.

3.3 Präinterventionelle Diagnostik

3.3.1 Anamnese

Die Anamnese bei Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich Vordiagnosen, Vorgeschichte und Symptomatik der Arrhythmie erfolgte im Rahmen der ambulanten und stationären Betreuung.

3.3.2 Echokardiographie

Im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik wurden bei der Patienten- und der Kontrollgruppe eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt und videodokumentiert (Vivid 5[®] Echocardiography System, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK). Es erfolgte im M-Mode die Erfassung des linksatrialen Durchmessers (in Millimetern) in der parasternalen Längsachse. Zur Beurteilung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion wurde die prozentuale systolische Verkürzungsfraktion in Prozent bestimmt.

3.4 Elektrophysiologische Untersuchung

3.4.1 Vorbereitung

Die Vorbereitung und Durchführung der elektrophysiologische Untersuchung (EPU) erfolgte bei der Patienten- und der Kontrollgruppe identisch. Die Patienten beider Gruppen befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 24 Stunden im Sinusrhythmus. Die antiarrhythmische Medikation wurde ≥ 5 Halbwertszeiten vor Intervention abgesetzt. Alle Patienten wurden mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff mittels eines standardisierten Aufklärungsbogens (PICS[™], proCompliance Verlag GmbH, Erlangen) über den Untersuchungshergang, die Radiofrequenzablation, mögliche Alternativen und Risiken des Eingriffs aufgeklärt. Alle Patienten hatten ihr Einverständnis schriftlich erklärt.

3.4.2 Meßsysteme, Materialien, Zugangswege und Katheterpositionierung

Als Basis des Katheterlabors diente der Kathetermessplatz Philips Integris[®] Biplane (Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg) mit biplanen Röntgenröhren zur simultanen Darstellung in zwei Ebenen. Die beiden Durchleuchtungsebenen wurden über zwei getrennte Bildschirme dargestellt, ein dritter diente zur Anzeige der Elektrokardiogramme. Die Ableitungen der extrakardialen und intrakardialen EKG-Signale wurden über einen Verstärker (Marquette[®] CLabII Plus64, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) zu einem elektrophysiologischen Aufnahmesystem (CardioLab[®] IT, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) weitergeleitet. Die Einheit ermöglichte die simultane Ableitung von 12 Oberflächen-EKG- und bis zu 128 intrakardialen EKG-Signalen, die direkte Signalverfolgung und Analyse der vorgenommenen Messungen. Als Stimulationsgerät fungierte der Universal Heart Stimulator[®] UHS 20 (Biotronik GmbH + Co.KG, Berlin) mit der Möglichkeit zur vorzeitigen, starrfrequenten und programmierten Stimulation (mit Ankopplung von mindestens 3 vorzeitigen Stimuli), sowie zur Überstimulation. Zur Ableitung der Signale aus dem linken Vorhof wurde ein 10-poliger steuerbarer Diagnostikkatheter (Bard Dynamik[®] Deca, Bard EP Division, Lowell, Massachusetts, USA), mit einem Interelektrodenabstand von 2-5-2 mm, über eine 7 French (F)-Schleuse (Therumo[®], Therumo Europe Interventional Systems, Leuven, BE) in der Vena femoralis sinistra in den Sinus coronarius (CS) eingebracht. Die Elektroden 9/10 lagen am Ostium des CS (siehe Abb. 10). Die Ableitung der Signale im rechten Vorhof erfolgte mit einem 20-poligen steuerbaren Diagnostikkatheter (Biotronik ViaCath[®], Biotronik GmbH + Co.KG, Berlin), mit einem Interelektrodenabstand von 2-8-2 mm, über eine 7F-Schleuse in der Vena femoralis sinistra. Der Katheter (TK) wurde so im rechten Vorhof platziert, dass die Elektroden 9/10 im oberen lateralen, die Elektroden 1/2 im unteren lateralen Vorhof lagen (siehe Abb. 9). Die Katheterpositionierung erfolgte unter röntgenologischer Kontrolle im rechts-anterior-obliquem und links-anterior-obliquem Strahlengang.

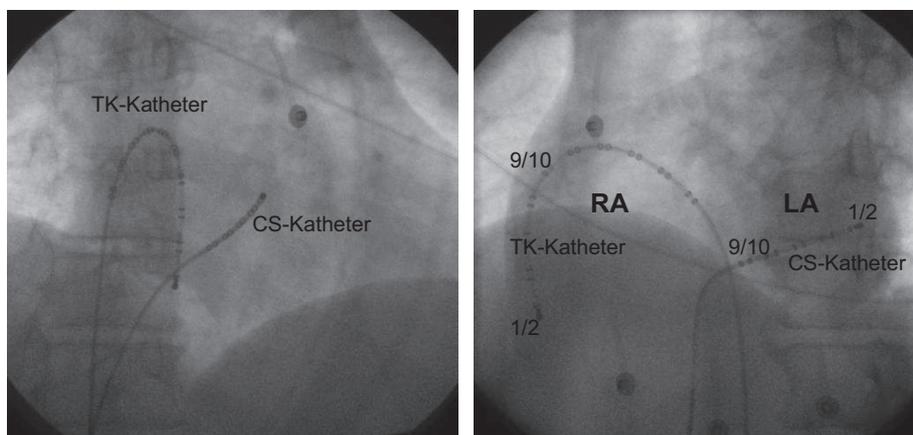


Abbildung 9: Darstellung der Katheterposition im Durchleuchtungsbild: 30° rechts-anterior-oblique (linkes Bild) und 60° links-anterior-oblique (rechtes Bild) Position: RA= rechter Vorhof, LA= linker Vorhof, CS-Katheter im Sinus coronarius, TK-Katheter im rechten Vorhof.

Eine Antikoagulation zur Thrombembolieprophylaxe erfolgte initial durch Gabe von 50 IE/kg Körpergewicht unfraktioniertem Heparin i.v.

3.4.3 Elektrophysiologische Messungen

3.4.3.1 Oberflächen-EKG

Aus Ableitung II der bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven erfolgte im Sinusrhythmus, ohne Stimulation, die Messung der P-Wellen-Dauer in Millisekunden. Dabei wurde bei zehn Herzschlägen gemessen und ein Mittelwert daraus gebildet.

3.4.3.2 Intra-atriale Leitungszeiten und Anisotropie

Die Messung der intra-atrialen Leitungszeiten (Aktivierungszeit-Differenzen) erfolgte im IEKG über die Ableitung entlang der Diagnostikkatheter TK und CS. Die Werte wurden jeweils unter starrfrequenter Stimulation bei Zykluslängen von 600 ms (langsame Stimulation) und 400 ms (schnelle Stimulation) ermittelt. Die Messung erfolgte im rechten (RA) und linken Vorhof (LA), mit Stimulation von Elektrode 1/2 (distaler Bipol) und Messung an Elektrode 9/10 (proximaler Bipol) und umgekehrt. Die jeweilige Leitungszeit in Millisekunden wurde bei zehn Herzschlägen gemessen und ein Mittelwert daraus errechnet.

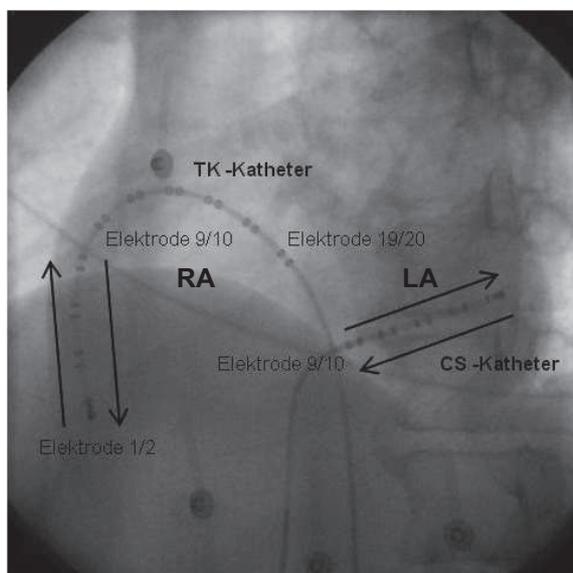


Abbildung 10: Messung der intra-atrialen Leitungszeiten: RA= rechter Vorhof, LA= linker Vorhof.

Die Anisotropie, das heißt die Richtungsabhängigkeit der Leitungszeit, wurde aus den intra-atrialen Leitungszeiten bei langsamer (Zykluslänge 600 ms) und schneller Stimulation (Zykluslänge 400 ms) ermittelt. Dazu wurde der Betrag der Differenz der jeweiligen

Leitungszeit von Elektrode 1/2 zu Elektrode 9/10 und der Leitungszeit von Elektrode 9/10 zu Elektrode 1/2 gebildet.

$$\text{Anisotropie} = | \text{Leitungszeit}_{1/2-9/10} - \text{Leitungszeit}_{9/10-1/2} |$$

3.4.3.3 AERP und Frequenzadaptation der AERP

Zur Bestimmung der Refraktärzeit wurde zunächst die Reizschwelle zur Auslösung einer fortgeleiteten Vorhoferregung bestimmt. Die Stimulation zur Bestimmung der AERP erfolgte dann mit der doppelten Stromstärke der Reizschwelle. Gemessen wurde bei einer Basisstimulation mit Zykluslängen von 600 ms (langsame Stimulation) und 400 ms (schnelle Stimulation). Nach einer Vorstimulation von zwei Minuten mit der jeweiligen Basiszykluslänge (S1) erfolgte, bei laufender Basistimulation, die Ankopplung eines Extrastimulus an jeden 8. Basisstimulus (interponierter Extrastimulus). Zur Ankopplung des Extrastimulus wählten wir eine Anfangs-Zykluslänge (S2) von 150 ms, welche dann schrittweise um 5 ms erhöht wurde. Die AERP wurde definiert als längstes Kopplungsintervall S2, das nicht zu einer Reizantwort des Myokards führt. Die Messung erfolgte im tiefen lateralen rechten Vorhof und über den distalen Sinus coronarius im tiefen lateralen linken Vorhof. Bei Auftreten von VHF mit einer Dauer > 5 Minuten wurden die Messungen beendet. Bei VHF mit einer Dauer < 5 Minuten wurden die Messungen der AERP nach einer Wartezeit von 10 Minuten fortgeführt.

Zur Bestimmung der Frequenzadaptation der AERP, also der physiologischen Anpassung der Refraktärperiode an die Herzfrequenz, wurde die Differenz zwischen der AERP bei Basisstimulation mit einer Zykluslänge von 600 ms (AERP_{600}) und der AERP bei Basisstimulation mit einer Zykluslänge von 400 ms (AERP_{400}) gebildet.

$$\text{Frequenzadaptation der AERP} = \text{AERP}_{600} - \text{AERP}_{400}$$

3.5 Laborparameter

3.5.1 Blutentnahme und Probenaufarbeitung

Die Blutentnahme erfolgte bei der Patienten- und der Kontrollgruppe nüchtern, über die in die Vena femoralis sinistra eingebrachten Schleusen. Für die Bestimmung der Konzentrationen von PINP, PICP und CITP wurden jeweils zwei Serum-Gel-S-Monovetten[®] (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht) à 4,7 ml Blut entnommen. Für die Bestimmung des CRP entnahmen wir eine Lithium-Heparin-S-Monovette[®] (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht) à 4,7 ml Blut. Das Blut für die Bestimmung der Serummarker des Kollagenstoffwechsels wurde nach der Entnahme bei 3000 Umdrehungen pro Minute, für 20 Minuten, bei 5°C, mit 3826 G (relative

Zentrifugalbeschleunigung) in der Heraeus Megafuge[®] (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde in Eppendorf-Gefäße zu je 1000µl aliquotiert und bis zur Bearbeitung bei -80°C eingefroren (Heraeus HERAFreeze[®] (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). Vor Analyse des jeweiligen Serummarkers wurden die Proben auf Raumtemperatur gebracht und die entsprechend des verwendeten Assays benötigten Serummengen entnommen. Das Blut zur Bestimmung des CRP wurde zur Analyse direkt in das Zentrallabor der Universitätsklinik des Saarlandes verschickt. Die Bestimmung von PINP, PICP und C1P als Marker des Kollagenstoffwechsels erforderte spezifische Assays und Geräte. Die Proben wurden anonymisiert an das Labor Limbach in Heidelberg verschickt, wo die Messungen durchgeführt wurden. Die Messergebnisse wurde postalisch an uns verschickt.

3.5.2 Bestimmung des CRP

Die Bestimmung der Plasmakonzentration des CRP erfolgte mittels immunologischer Turbidimetrie, bei der durch Zugabe von Antikörpern hochmolekulare Aggregate entstanden, welche photometrisch durch Anstieg der Extinktion quantifiziert werden konnten [Ritchie, 1978]. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,6 mg/l.

3.5.3 Bestimmung der Serummarker des Kollagenstoffwechsels

3.5.3.1 Bestimmung von PINP

Die Analyse der Serumkonzentration von PINP erfolgte nach der zweistufigen Sandwich-ECLIA-Methode. Als Test-Reagenz diente das P1NP Elecsys[®] Reagenz, die Durchführung erfolgte am Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys[®] 1010/2010 und am Modular Analytix E170[®] Modul (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Zuerst erfolgte die erste Inkubation der 20 µl-Probe mit einem biotinylierten monoklonalen PINP-spezifischen Antikörper. Danach erfolgte die zweite Inkubation mit Zugabe eines Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium (II)-Komplex-markierten monoklonalen PINP-spezifischen Antikörpers unter Ausbildung eines Sandwichkomplexes. Dieser bindet mit Hilfe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln über die Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festplatte. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch in eine Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch die magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert wurden. Danach erfolgte die Entfernung der ungebundenen Substanzen mit ProCell[®]-Systempuffer. Durch Anlegen einer Spannung wurde anschließend die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse wurden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt, die gerätespezifisch generiert wurde. Der Messbereich lag zwischen 5-1200 µg/l. Die Sensitivität (analytische Nachweisgrenze) betrug 5 µg/l.

3.5.3.2 Bestimmung von PICP

Die Analyse der Serumkonzentration von PICP erfolgte mit der zweistufigen Enzymimmunoassay-Sandwich-Methode [Hallbach, 2006], unter Verwendung eines monoklonalen Anti-PICP-Antikörpers und Anti-PICP-Antiserum. Die Analyse wurde mit dem Metra[®]CICP EIA-Kit (Quidel Corporation, San Diego, California, USA) durchgeführt. Es wurden jeweils 100 µl Serumprobe und Standardlösungen (nichtionisches Detergens mit Standardkonzentrationen à 0/1/2/5/20/80 µg/l an PICP) in Teströhrchen pipettiert. Diese wurden bei 18-25°C für 120 Minuten inkubiert. Danach erfolgte die Waschung mit Waschpuffer (Natriumazid). Es folgte die Zugabe von jeweils 100 µl polyklonalem Anti-PICP-Antikörper vom Kaninchen und eine weitere Inkubation für 45 Minuten. Nach weiterer Waschung mit Waschpuffer wurden jeweils 100 µl Enzymkonjugat (lyophilisierter IgG-Ziegenantikörper gegen Kaninchen) dazu pipettiert und wieder 45 Minuten inkubiert. Danach erfolgte eine weitere Waschung mit Waschpuffer und die Zugabe von jeweils 100 µl Substratlösung (Nitrophenylphosphat). Nach weiteren 30 Minuten Inkubation wurden jeweils 50 µl Stopplösung (NaOH) zugegeben und eine photometrisch Extinktionsmessung bei einer Wellenlänge von 405 nm durchgeführt. Die Berechnung der Konzentrationen der Serumproben erfolgte durch Interpolation aus der angefertigten Standardkurve. Die Sensitivität (analytische Nachweisgrenze) der Messung lag bei 0,2 µg/l.

3.5.3.3 Bestimmung von C1TP

Die Analyse der Serumkonzentrationen von C1TP erfolgte ebenfalls mit einem Enzymimmunoassay. Zur Messung wurde der C-terminal telopeptide of type I collagen Enzymeimmunoassay kit[®] (Orion Diagnostica, Espoo, FI) verwendet. Dazu wurden jeweils 50 µl Serumprobe, Kontrollprobe und Kalibratoren (mit Standardkonzentrationen à 0/1/2,5/5/10/25/ 50 µl an C1TP) in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gegeben. Dazu wurden jeweils 50 µl Enzymkonjugat (Peroxidase-markiertes C1TP) und 50 µl Antiserum (Kaninchen) pipettiert. Danach wurden die Proben auf dem Horizontalschüttler bei 600-1000 Umdrehungen pro Minute für 2 Stunden bei 18-25°C gemischt. Im Anschluss erfolgte eine viermalige Waschung mit Waschkonzentrat. Danach wurden 100 µl Stopplösung (3,3',5,5'-Tetramethyl-benzidin) in jede Vertiefung gegeben und 30 Sekunden gemischt. Danach erfolgte die photometrische Extinktionsmessung bei einer Wellenlänge von 450 nm. Die Berechnung der Konzentrationen der Serumproben erfolgte durch Interpolation aus der angefertigten Standardkurve. Der Messbereich lag bei 1-50 µg/l. Die Sensitivität (analytische Nachweisgrenze) bei der Messung lag bei 0,3 µg/l.

Die Intra- und Interassayvariabilität aller verwendeten Assays war jeweils < 10%.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der klinischen, elektrophysiologischen und laborparametrischen Daten erfolgte mit SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Kontinuierliche normalverteilte Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{x} \pm SD$) aufgeführt. Kontinuierliche nicht normalverteilte Daten wurden als Median, Minimum und Maximum angegeben. Kategoriale Parameter wurden als Anzahl und Prozentsatz dargestellt. Zum Vergleich von Patienten- und Kontrollkollektiv bezüglich kontinuierlicher Werte, wurde bei normalverteilten Variablen ein t-Test verwendet. Bei nicht normalverteilten Daten kam der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney zum Einsatz. Der Vergleich kategorialer Variablen erfolgte mit dem Fisher's-Exakt-Test. Die Korrelation zweier Faktoren wurde mit dem nicht-parametrischen Spearman's-Rho-Test berechnet und als Rangkorrelationskoeffizient r_s angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Parameter

In die vorliegende, prospektiv durchgeführte Studie wurden insgesamt 25 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $54,7 \pm 11,6$ Jahren (31-70 Jahre) eingeschlossen.

Das Patientenkollektiv (PAF) setzte sich aus 17 Patienten, davon 12 Männer (70,6%) und 5 Frauen (29,4%), mit der klinischen Diagnose eines symptomatischen paroxysmalen VHF, ohne wesentliche strukturelle Herzerkrankungen, zusammen. Das Durchschnittsalter im Patientenkollektiv betrug $56,7 \pm 9,9$ Jahre (35-70 Jahre).

Das Kontrollkollektiv (CTRL) bestand aus 8 Patienten, davon 4 Männer und 4 Frauen, mit der klinischen Diagnose einer regelmäßigen supraventrikulären Tachykardie, ohne wesentliche strukturelle Herzerkrankungen. Das Alter im Kontrollkollektiv lag im Durchschnitt bei $50,4 \pm 14,2$ Jahren (31-69 Jahre).

Einen Überblick gibt Tabelle 2:

Parameter	Gesamtkollektiv	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv	p-Wert
Anzahl	25	17	8	
Alter (Jahre)	$54,7 \pm 11,6$	$56,7 \pm 9,9$	$50,4 \pm 14,2$	0,21
Geschlecht: m / w	16 (64%) / 9 (36%)	12 (70,6%) / 5 (29,4%)	4 (50%) / 4 (50%)	0,39
arterielle Hypertonie	15 (60%)	23 (70,6%)	3 (37,5%)	0,19
erfolglose AAD vor EPU		1,2		
LA-Diameter (mm)	$41,8 \pm 3,5$	$42,7 \pm 3,8$	$40,1 \pm 1,6$	0,09
LV-Verkürzungsfraction (%)	$35,2 \pm 5,2$	$35,1 \pm 5,1$	$35,3 \pm 5,8$	0,96

Tabelle 2: Demographische und klinische Parameter: AAD = Antiarrhythmika, EPU = elektrophysiologische Untersuchung, LA-Diameter = Durchmesser linker Vorhof, LV = linksventrikulär; der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Vergleich von Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv.

Alle eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Untersuchung > 24 Stunden im Sinusrhythmus.

4.1.1 Geschlecht und Alter

Bezüglich des Durchschnittsalters und der Geschlechterverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv ($p = 0,21$ bzw. $p = 0,39$).

4.1.2 Kardiovaskuläre Grunderkrankungen

Bei 15 von 25 Patienten des Gesamtkollektivs (60%) lag eine arterielle Hypertonie als kardiovaskuläre Grunderkrankung vor. Im Patientenkollektiv waren es 23 Patienten (70,6%) und im Kontrollkollektiv 3 Patienten (37,5%), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p = 0,19$).

4.1.3 Antiarrhythmische Therapie

Im Patientenkollektiv wurde vor Entscheidung zur Radiofrequenzablation der Versuch der medikamentösen Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika der Klasse Ic und der Klasse III unternommen. Dabei wurden im Durchschnitt 1,2 Antiarrhythmika ohne dauerhaften Erfolg eingesetzt.

4.1.4 LA-Diameter

Der LA-Diameter lag im Patientenkollektiv im Durchschnitt leicht über der Normwertgrenze von 40 mm, jedoch war der Unterschied der Gruppen statistisch nicht signifikant ($p = 0,09$) oder relevant (Abbildung 11).

4.1.5 Linksventrikuläre systolische Verkürzungsfraction

Die linksventrikuläre systolische Verkürzungsfraction, als Marker zur Einschätzung der linksventrikulären Pumpfunktion, lag in beiden Gruppen im Normbereich von 28-42% und unterschied sich nicht signifikant zwischen Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv ($p = 0,96$, Abbildung 11).

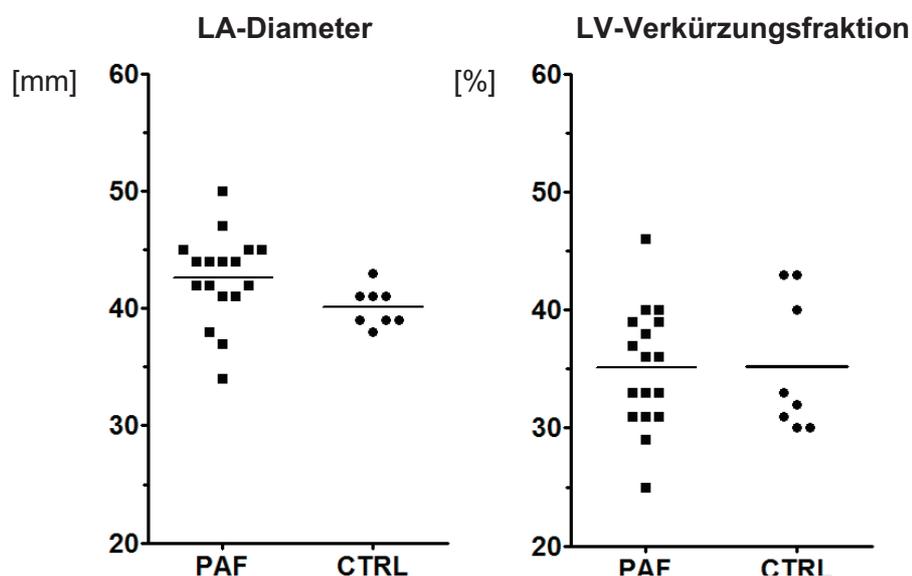


Abbildung 11: Vergleich des Durchmessers des linken Vorhofs (LA-Diameter, links) und der LV-Verkürzungsfraction (rechts). PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, LV = linksventrikulär.

4.2 Elektrophysiologische Messdaten

4.2.1 Atriale effektive Refraktärperiode (AERP)

Die Messungen ergaben, dass die AERP von Patienten- und Kontrollkollektiv im rechten Vorhof vergleichbar waren. Im linken Vorhof waren sie im Patientenkollektiv geringgradig länger, wobei dieser Unterschied statistisch signifikant war (siehe Tabelle 3 und Abbildung 12).

Gruppe	PAF	CTRL	p-Wert
AERP ₆₀₀ RA	241±7 ms	231±10 ms	0,41
AERP ₄₀₀ RA	227±6 ms	208±10 ms	0,09
AERP ₆₀₀ LA	288 ±9 ms	245±11 ms	< 0,01
AERP ₄₀₀ LA	241±6 ms	224±4 ms	< 0,05

Tabelle 3: Vergleich der atrialen effektiven Refraktärperiode zwischen Patienten- (PAF) und Kontrollkollektiv (CTRL). RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, AERP₆₀₀: AERP bei Zykluslänge 600 ms, AERP₄₀₀: AERP bei Zykluslänge 400 ms.

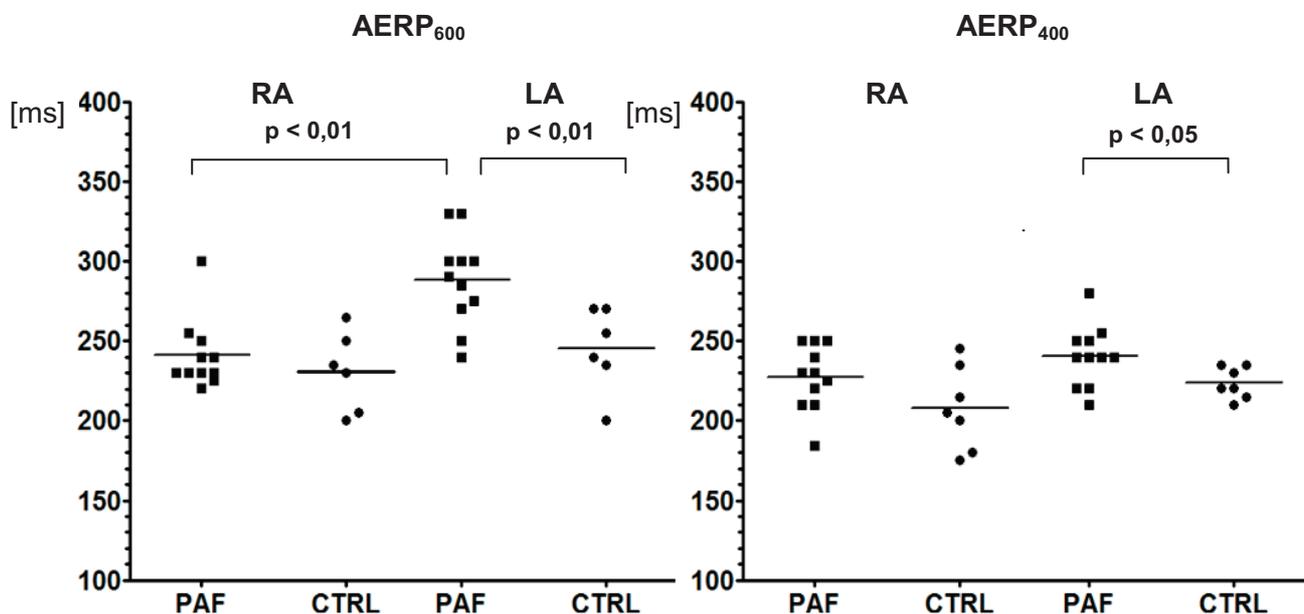


Abbildung 12: Atriale effektive Refraktärperiode des Patienten- (PAF) und Kontrollkollektivs (CTRL). RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, AERP₆₀₀: AERP bei Zykluslänge 600 ms, AERP₄₀₀: AERP bei Zykluslänge 400 ms.

Beim Vergleich der Unterschiede der AERP zwischen den beiden Vorhöfen, jeweils im gleichen Kollektiv und bei gleicher Stimulationsfrequenz, ergab sich, dass die Refraktärzeiten

bei schneller Stimulation in Patienten- und Kontrollgruppe im linken Vorhof tendenziell länger waren. Bei langsamer Stimulation waren sie in der Patientengruppe sogar signifikant länger (siehe Tabelle 4).

Gruppe	RA	LA	p-Wert
AERP ₆₀₀ PAF	241±7 ms	288 ±9 ms	< 0,01
AERP ₆₀₀ CTRL	231±10 ms	245±11 ms	0,36
AERP ₄₀₀ PAF	227±6 ms	241±6 ms	0,14
AERP ₄₀₀ CTRL	208±10 ms	224±4 ms	0,16

Tabelle 4: Vergleich der atrialen effektiven Refraktärperiode zwischen rechtem und linkem Vorhof. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, AERP₆₀₀: AERP bei Zykluslänge 600 ms, AERP₄₀₀: AERP bei Zykluslänge 400 ms.

4.2.2 Frequenzadaptation der AERP

Bei der Bestimmung der Frequenzadaptation der AERP zeigte sich, dass im rechten Vorhof die Werte bei Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv gleich waren (14±6 ms vs. 18±4 ms, $p = 0,59$), während im linken Vorhof beim Patientenkollektiv eine signifikant größere Frequenzadaptation der AERP festzustellen war (48±7 ms vs. 20±9 ms, $p < 0,05$, siehe Abbildung 13).

Frequenzadaptation der AERP

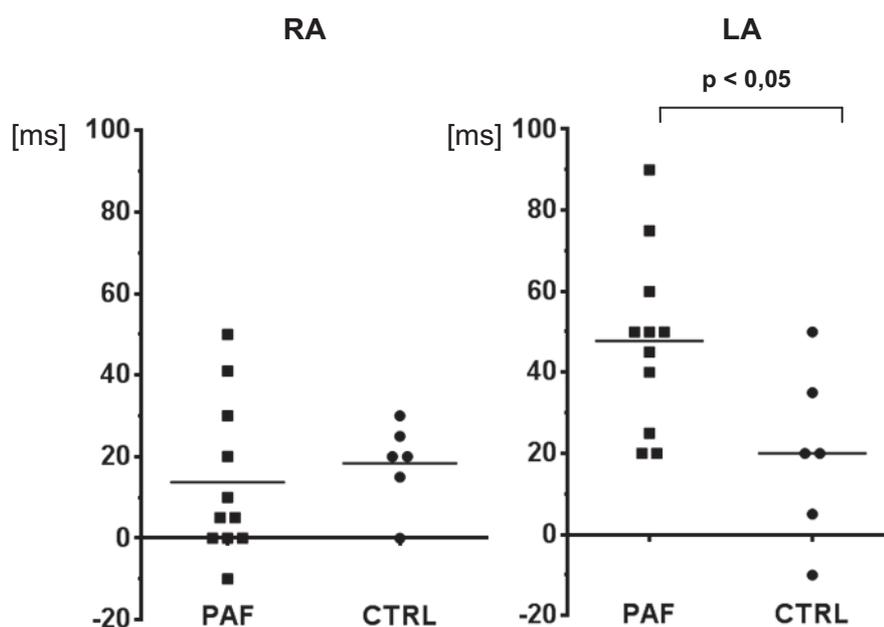


Abbildung 13: Vergleich der Frequenzadaptation der AERP zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof.

4.2.3 P-Wellen-Dauer

Beim Patientenkollektiv war die P-Wellen-Dauer mit $120,82 \pm 14,85$ ms im Vergleich zum Kontrollkollektiv mit $104,38 \pm 9,56$ ms signifikant länger ($p < 0,01$, siehe Abbildung 14).

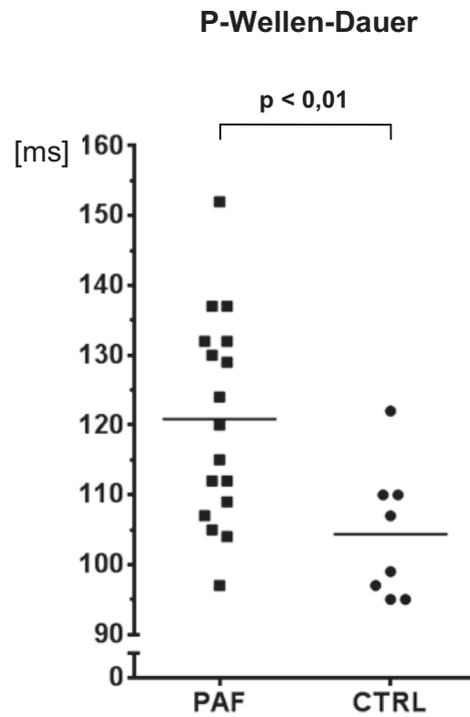


Abbildung 14: Vergleich der P-Wellen-Dauer zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof.

4.2.4 Intra-atriale Leitungszeiten

Die Messung der intra-atrialen Leitungszeiten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. Allerdings wurden tendenziell längere Leitungszeiten im Patientenkollektiv beobachtet, insbesondere im linken Vorhof bei schneller Stimulation (siehe Tabelle 5 und Abbildung 15).

Gruppe	PAF	CTRL	p-Wert
LZ ₆₀₀ RA	57±7 ms	47±1 ms	0,25
LZ ₆₀₀ LA	30±2 ms	26±1 ms	0,60
LZ ₄₀₀ RA	66±8 ms	50±2 ms	0,14
LZ ₄₀₀ LA	30±2 ms	26±1 ms	0,06

Tabelle 5: Vergleich der intra-atrialen Leitungszeiten zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, LZ₆₀₀: Leitungszeit bei Zykluslänge 600 ms, LZ₄₀₀: Leitungszeit bei Zykluslänge 400 ms.

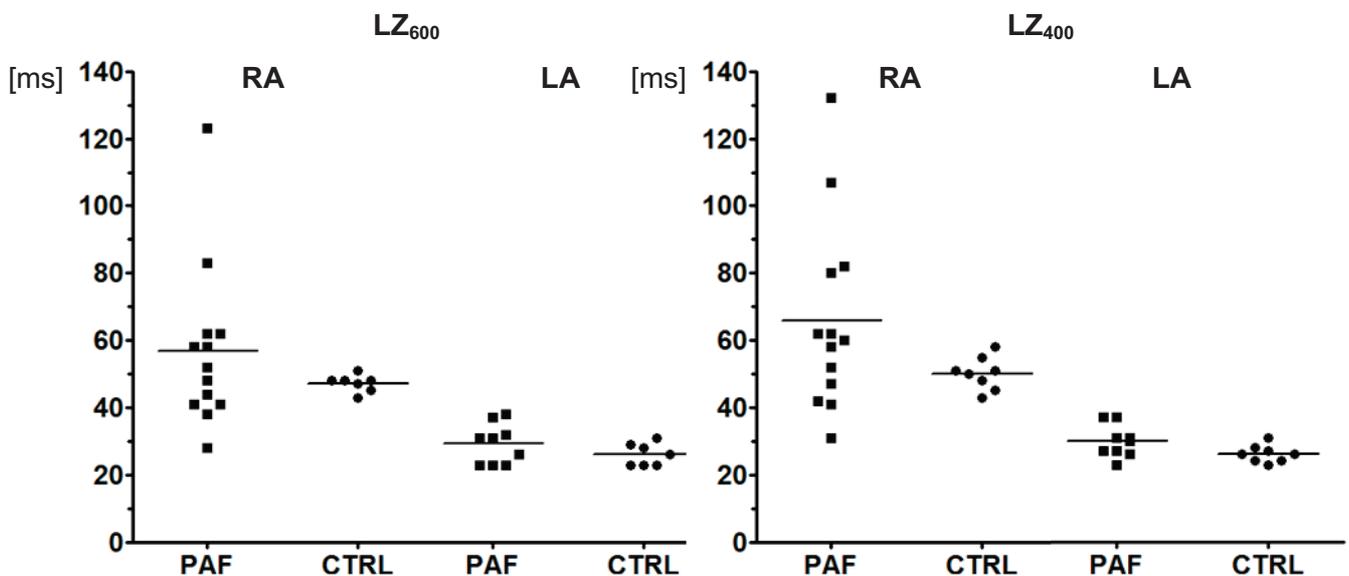


Abbildung 15: Vergleich der intra-atrialen Leitungszeiten zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, LZ₆₀₀: Leitungszeit bei Zykluslänge 600 ms, LZ₄₀₀: Leitungszeit bei Zykluslänge 400 ms.

4.2.5 Anisotropie

Bei der Anisotropie zeigte sich bei langsamer und schneller Stimulation sowohl im rechten Vorhof als auch im linken Vorhof kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv (siehe Tabelle 6 und Abbildung 16).

Gruppe	PAF	CTRL	p-Wert
Anisotropie ₆₀₀ RA	3±1 ms	6±2 ms	0,13
Anisotropie ₆₀₀ LA	4±1 ms	5±1 ms	0,63
Anisotropie ₄₀₀ RA	5±1 ms	5±2 ms	0,93
Anisotropie ₄₀₀ LA	4±2 ms	4±2 ms	1,00

Tabelle 6: Vergleich der Anisotropie zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, Anisotropie₆₀₀: Anisotropie bei Zykluslänge 600 ms, Anisotropie₄₀₀: Anisotropie bei Zykluslänge 400 ms.

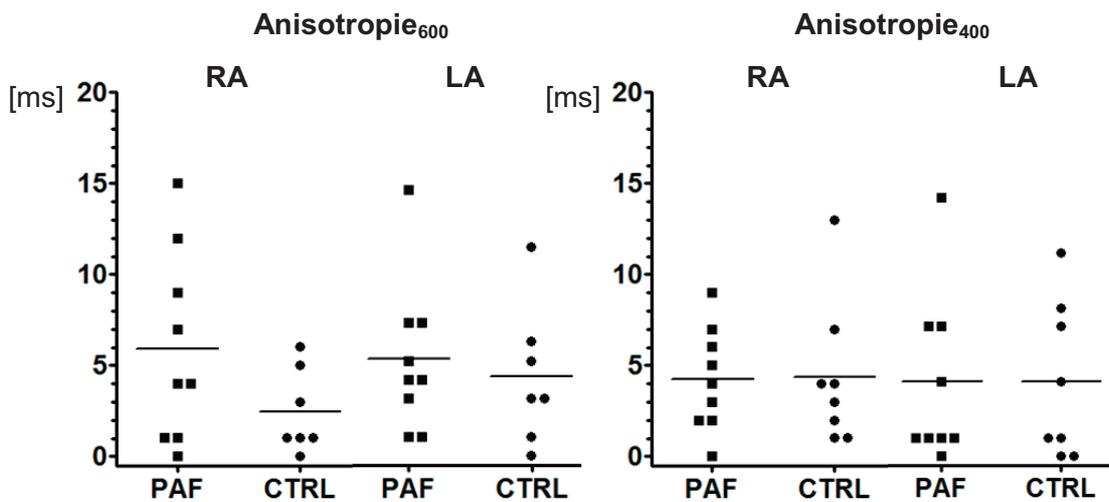


Abbildung 16: Vergleich der Anisotropie zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, Anisotropie₆₀₀: Anisotropie bei Zykluslänge 600 ms, Anisotropie₄₀₀: LZ bei Zykluslänge 400 ms.

4.3 Laborparametrische Messdaten

4.3.1 CRP

Es zeigte sich beim Vergleich der Plasmakonzentrationen des CRP kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv ($3,89 \pm 1,38$ mg/l vs. $5,49 \pm 3,92$ mg/l, $p = 0,63$).

4.3.2 PICP und PINP

Die Messung der Serumkonzentrationen von PICP ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv ($59,4 \pm 4,9$ μ g/l vs. $68,8 \pm 7,1$ μ g/l, $p = 0,28$). Interessanterweise zeigte sich jedoch im Patientenkollektiv eine signifikant niedrigere PINP-Serumkonzentration als im Kontrollkollektiv ($27,9 \pm 2,4$ μ g/l vs. $38,1 \pm 3,9$ μ g/l, $p < 0,01$, siehe Abbildung 17).

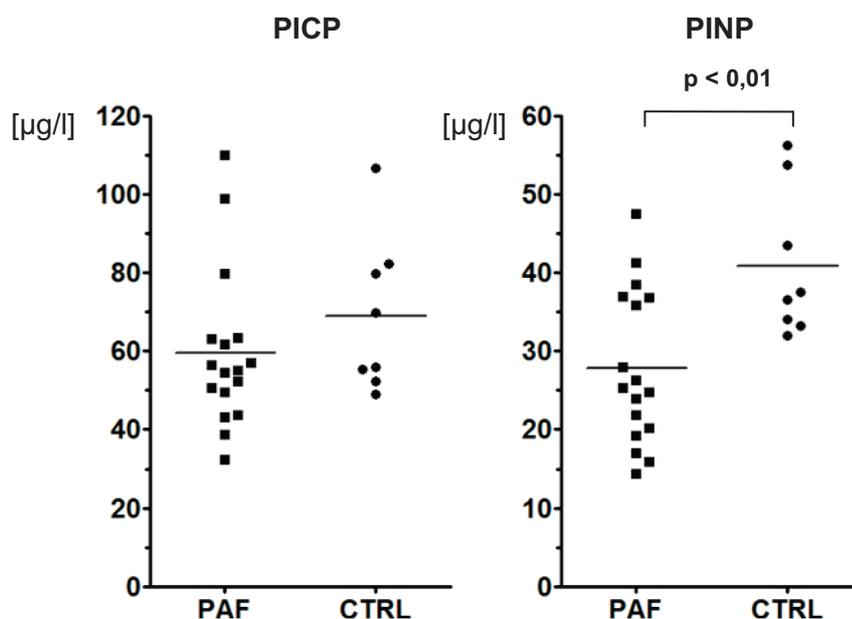


Abbildung 17: Messwerte des PICP und des PINP zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv.

PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, PICP: C-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen, PINP: N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen.

4.3.3 CITP

Die Serumkonzentration des CITP war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv ($3,6 \pm 0,3 \mu\text{g/l}$ vs. $4,4 \pm 0,7 \mu\text{g/l}$, $p = 0,21$, siehe Abbildung 18).

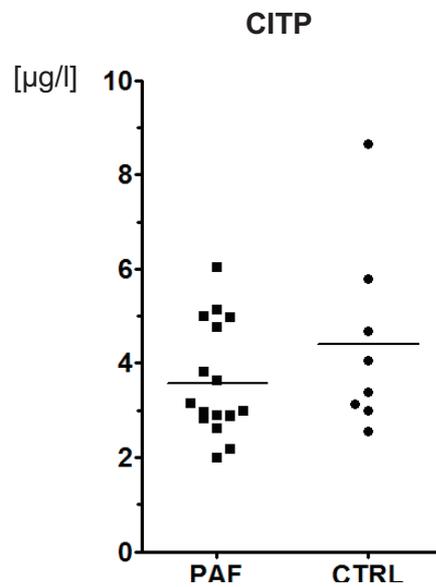


Abbildung 18: Vergleichs des CITP zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. PAF: Patientenkollektiv, CTRL: Kontrollkollektiv, CITP: C-terminales Telopeptid des Typ-I-Kollagen.

4.4 Vergleich von laborparametrischen und elektrophysiologischen Messdaten im Gesamtkollektiv

4.4.1 P-Wellen-Dauer

Überraschenderweise ergab sich im Gesamtkollektiv eine signifikante negative Korrelation der P-Wellen-Dauer (PWD) mit PINP ($r_s = -0,43$, $p < 0,05$). Die PWD, PICP, CITP und CRP korrelierten nicht ($r_s = -0,19$, $p = 0,34$, $r_s = -0,07$, $p = 0,75$ und $r_s = 0,14$, $p = 0,52$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 nochmals dargestellt.

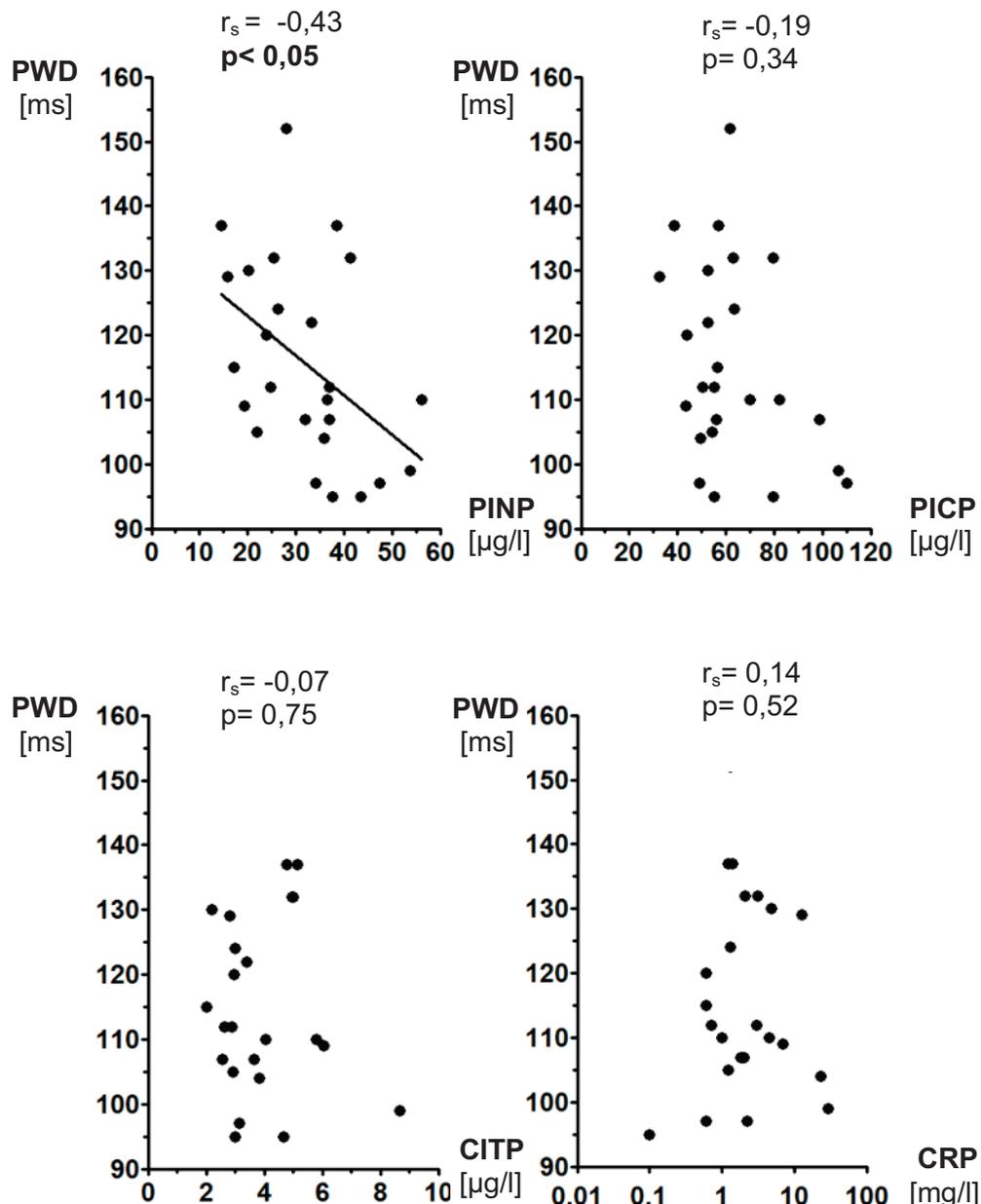


Abbildung 19: Aufgetragen sind PWD jeweils gegen PINP, PICP, CITP und CRP (Daten des Gesamtkollektivs). PWD: P-Wellen-Dauer, PICP: C-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen, PINP: N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen, CITP: C-terminales Telopeptid des Typ-I-Kollagen, CRP: C-reaktives Protein.

4.4.2 Leitungszeiten

Die Leitungszeit im rechten Vorhof (LZ₄₀₀RA) ergab mit PINP eine signifikante negative Korrelation ($r_s = -0,62$, $p < 0,01$). Auch bei PICP zeigte sich eine signifikante negative Korrelation ($r_s = -0,57$, $p < 0,01$). Bei CITP ergab sich eine nur tendenziell signifikante negative Korrelation ($r_s = -0,39$, $p = 0,08$). Die Leitungszeit im rechten Vorhof (LZ₄₀₀RA) und das CRP korrelierten nicht miteinander ($r_s = -0,23$, $p = 0,34$). Abbildung 20 veranschaulicht die Ergebnisse nochmals graphisch.

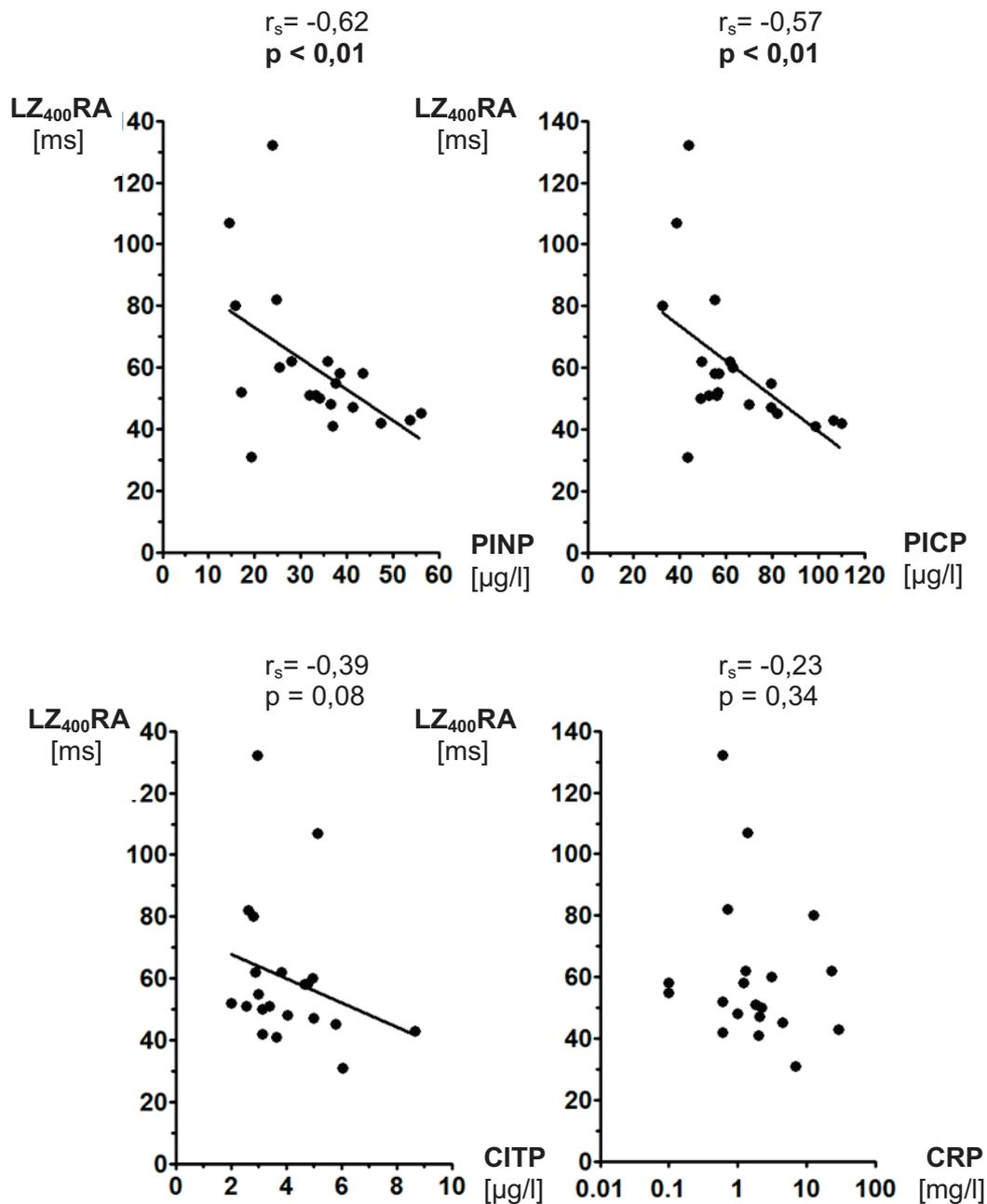


Abbildung 20: Korrelation von LZ₄₀₀RA mit jeweils PINP, PICP, CITP und CRP im Gesamtkollektiv. LZ₄₀₀RA: Leitungszeit rechter Vorhof bei schneller Stimulation, PICP: C-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen, PINP: N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen, CITP: C-terminales Telopeptid des Typ-I-Kollagen, CRP: C-reaktives Protein.

Die Leitungszeit im linken Vorhof (LZ₄₀₀LA) zeigte mit PINP eine signifikante negative Korrelation ($r_s = -0,65$, $p < 0,01$). Bei PICP und CITP ergaben sich jeweils negative, tendenziell signifikante Korrelationen ($r_s = -0,33$, $p = 0,19$ und $r_s = -0,42$, $p = 0,09$). LZ₄₀₀LA und CRP korrelierten nicht miteinander ($r_s = -0,22$, $p = 0,41$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 21 nochmals graphisch veranschaulicht.

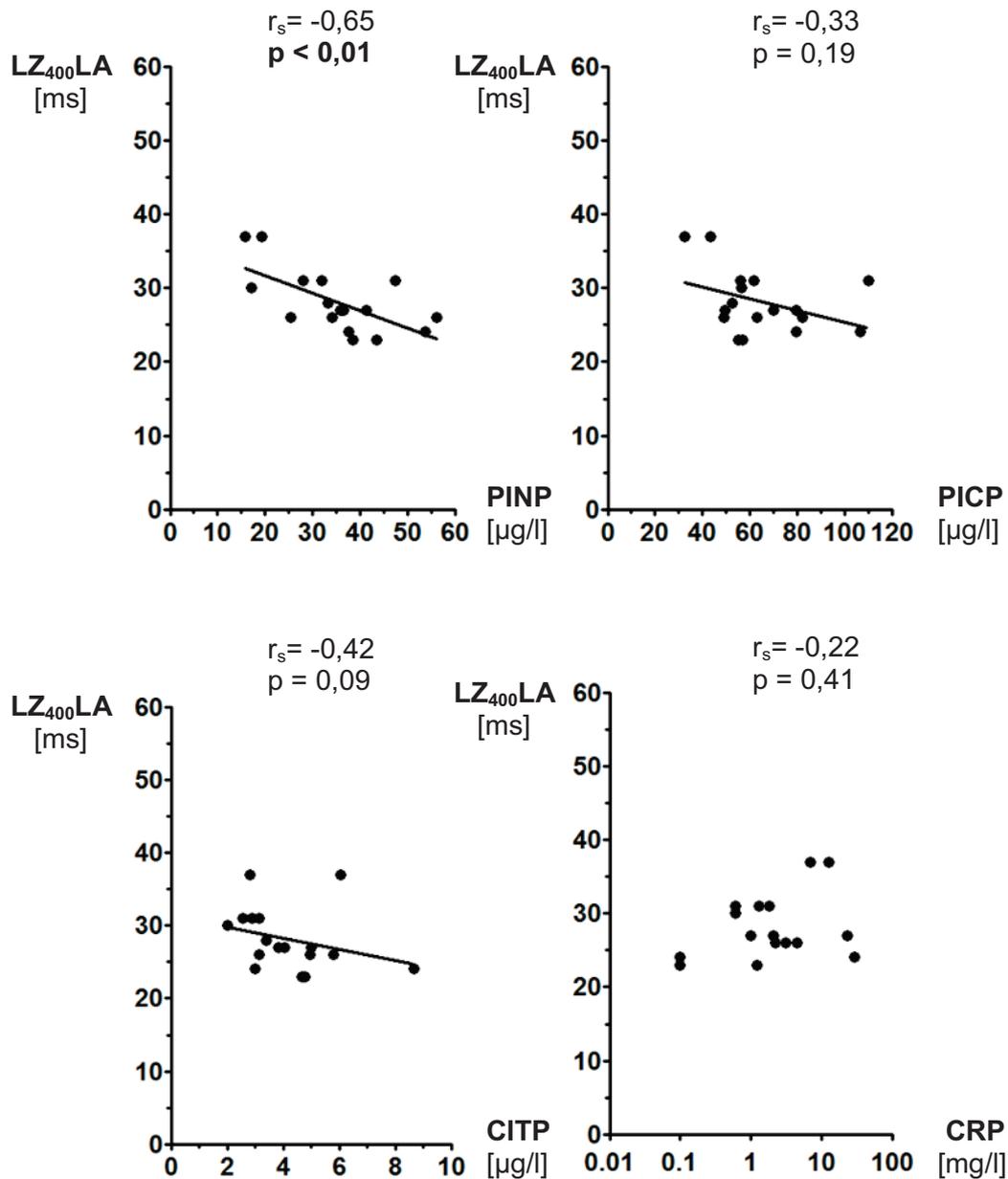


Abbildung 21: Korrelation von LZ₄₀₀LA mit jeweils PINP, PICP, CITP und CRP im Gesamtkollektiv LZ₄₀₀LA: Leitungszeit linker Vorhof bei schneller Stimulation, PICP: C-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen, PINP: N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen, CITP: C-terminales Telopeptid des Typ-I-Kollagen, CRP: C-reaktives Protein.

5. Diskussion

Die atriale Fibrose, als wichtiger Bestandteil des strukturellen Remodelings, ist mit lokalen atrialen Erregungsleitungsstörungen assoziiert und kann ein Substrat für atriale Arrhythmien darstellen. Die Möglichkeit der Prävention und Umkehr von strukturellen Umbauprozessen auf Vorhofebene, und somit die Primär- und Sekundärprävention von VHF, ist Gegenstand vieler Studien [Burstein et al., 2008, Schotten et al., 2011, Wakili et al., 2011]. Derzeit ist eine nicht-invasive Bestimmung des Grades der atrialen Fibrose nicht möglich. Biomarker der Vorhoffibrose könnten die Diagnostik und Therapiebeurteilung bei VHF vereinfachen.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die elektrophysiologischen und strukturellen Veränderungen der Vorhöfe bei Patienten mit paroxysmalem VHF zu charakterisieren. Zudem wurden Serum-Marker der Kollagen-Synthese und -Degradation bestimmt und untersucht, ob ein Zusammenhang mit den elektrophysiologischen Veränderungen im Bereich der Vorhöfe besteht. Als Vergleichskollektiv wurden Patienten herangezogen bei denen ebenfalls eine elektrophysiologische Untersuchung vorgenommen wurde, bei denen jedoch in der Vorgeschichte kein VHF vorlag.

Die demographischen und klinischen Parameter beider Gruppen waren vergleichbar. Es handelte sich bei beiden Gruppen um relativ junge Patienten mit einem Gesamtdurchschnittsalter von 54 Jahren. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von VHF ab dem 40. Lebensjahr um etwa 0,1-0,2% pro Lebensjahr zunimmt. Bei 60-jährigen liegt sie bei 2-4% und steigt auf bis zu 10% bei über 80-jährigen an [Kannel et al., 1982, Furberg et al., 1994, Krahn et al., 1995, Tsang et al., 2005].

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich zu etwa 70% aus Männern zusammen, während im Kontrollkollektiv die gleiche Anzahl männlicher und weiblicher Patienten vorlag. Dies spiegelt auch das Ergebnis zweier großer Bevölkerungsstudien, der Framingham-Studie und der Rotterdam-Studie, wider. Diese haben gezeigt, dass die altersbezogene Prävalenz von VHF bei Männern etwa 1,5-fach höher ist als bei Frauen [Heeringa et al., 2006, Kannel et al., 2008].

Das fast 40-jährige Follow-up der Framingham-Studie ermöglichte eine gründliche Analyse der Risikofaktoren für VHF. Hierbei wurde unter anderem die arterielle Hypertonie als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von VHF identifiziert. Die Erhebungen der Studie ergaben, dass Patienten mit arterieller Hypertonie ein 1,5-fach erhöhtes Risiko haben, VHF zu entwickeln [Benjamin et al., 1994]. Etwa 70% der Patienten in der vorliegenden Arbeit hatten einen arteriellen Hypertonus als prädisponierenden Faktor. Diese Zahl deckt sich auch

mit den Daten der AFNET-Studie, bei der 69% der Patienten mit VHF einen arteriellen Hypertonus als prädisponierende Grunderkrankung aufwiesen. Die arterielle Hypertonie ist nach heutiger Datenlage der häufigste Risikofaktor für VHF [Näbauer et al., 2009].

Der linke Vorhof war bei unseren PAF-Patienten tendenziell leichtgradig größer, als im Kontrollkollektiv. Die linksventrikuläre Verkürzungsfraction, als Maßzahl zur Einschätzung der linksventrikulären Pumpfunktion, lag in beiden Kollektiven im Durchschnitt im Normwertbereich. Diese Daten zeigen, dass es sich bei beiden Gruppen um relativ herzgesunde Patienten handelte. Zu den echokardiographische Prädiktoren für VHF gehören unter anderem die Vergrößerung des linken Vorhofs mit 39% Risikoerhöhung pro 5 mm Größenzunahme und die linksventrikuläre Verkürzungsfraction mit 34% Risikoerhöhung pro 5% Abnahme [Vaziri et al., 1994].

Die elektrophysiologischen Messungen dieser Studie hatten zum Ziel, mögliche Veränderungen im Bereich der Vorhöfe bei Patienten mit paroxysmalem VHF zu charakterisieren. Hierbei diente die Messung der atrialen effektiven Refraktärperiode (AERP) und der Frequenzadaptation der AERP dazu herauszufinden, ob im Patientenkollektiv Anhaltspunkte für das Vorliegen eines elektrischen Remodelings nachweisbar sind. Es zeigte sich, dass die AERP im rechten Vorhof vergleichbar mit der des Kontrollkollektivs war, während sie im linken Vorhof sogar geringgradig länger war. Bei der Frequenzadaptation der AERP ergab sich im Bereich des rechten Vorhofes kein Unterschied, im Bereich des linken Vorhofes war beim Patientenkollektiv sogar eine größere Differenz der AERP festzustellen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass es bei VHF zu elektrophysiologischen Veränderungen im Bereich der Vorhöfe kommt. Dieses elektrische Remodeling führt zu einer Verkürzung der AERP und zur Umkehr der Frequenzadaptation der AERP, also der physiologischen Verkürzung der Refraktärperiode bei höherer Herzfrequenz [Morillo et al., 1995, Wijffels et al., 1995]. Auch verschiedene klinische Studien zeigten ähnliche Ergebnisse [Cagin et al., 1976, Daoud et al., 1996]. Alle diese Studien hatten jedoch gemeinsam, dass VHF artifiziell ausgelöst und die Messung während bzw. kurz nach Terminierung des VHF durchgeführt wurden. Im Setting dieser Studie waren die Patienten jedoch zum Zeitpunkt der Messungen alle im Sinusrhythmus. In anderen Studien am Tiermodell und an Patienten konnte gezeigt werden, dass es sich bei elektrischem Remodeling um einen Prozess handelt, der auch nach sehr langem VHF (Monate bis Jahre) innerhalb kurzer Zeit nach Kardioversion komplett reversibel ist [Yu et al., 1999, Hobbs et al., 2000]. Die Studie von Garatt und Kollegen am Ziegen-Modell zeigte, dass das Konzept „atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ [Wijffels et al., 1995], welches besagt, dass VHF selbst seine Chronifizierung triggert, nur bei Patienten mit paroxysmalem VHF anwendbar ist, die nicht längere Zeit im

Sinusrhythmus sind. Während des Sinusrhythmus ist nämlich die vollständige Umkehrung des elektrischen Remodelings möglich [Garratt et al., 1999]. Die ASSERT-Studie der Arbeitsgruppe um Healey hatte das Ziel, die Relevanz von elektrischem Remodeling bei der Entstehung von VHF bei Schrittmacherpatienten mit arterieller Hypertonie, ohne Vorgeschichte von VHF, zu charakterisieren [Healey et al., 2012]. Sie konnten zeigen, dass die Patienten, die VHF entwickelten, keine Verkürzung der AERP oder Veränderung der Frequenzadaptation der AERP aufwiesen. Diese Daten decken sich mit den Messungen dieser Arbeit, was bedeutet, dass im vorliegenden Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der EPU kein anhaltendes elektrisches Remodeling nachgewiesen werden konnte. Die Ursache für die längeren AERP und die größere Differenz der AERP im linken Vorhof, die beim Patientenkollektiv in dieser Arbeit gemessen wurden, ist nicht ganz klar. Man könnte annehmen, dass der Grund in der linksatrialen Dilatation im Patientenkollektiv zu suchen ist. Einige klinische Studien zeigten bei Patienten mit biatrialer Dilatation verlängerte AERP [Chen et al., 1998, Sparks et al., 1999]. Diese Beobachtungen wurden auch in tierexperimentellen Studien gemacht, bei denen mittels schneller atrialer Stimulation eine Vorhofdilatation provoziert wurde [Power et al., 1998]. Andere tierexperimentelle Studien allerdings konnten diese Beobachtungen nicht reproduzieren. Sie zeigten unveränderte AERP und im Verlauf der induzierten atrialen Dilatation [Li et al., 1999, Neuberger et al., 2006].

Die Messung der P-Wellen-Dauer, der intra-atrialen Leitungszeiten und der Anisotropie hatte zum Ziel, Anhaltspunkte für das Vorliegen eines strukturellen Remodelings zu finden. Die P-Wellen-Dauer, als Maß für die Erregungsausbreitung im Vorhof bei Sinusrhythmus, war beim Patientenkollektiv dieser Arbeit signifikant länger, als beim Kontrollkollektiv. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit anderen Arbeiten. So zeigte die ASSERT-Studie, dass Patienten mit verlängerter P-Wellen-Dauer eine höhere Wahrscheinlichkeit aufwiesen während der elektrophysiologischen Messung Phasen von VHF zu zeigen [Healey et al., 2012]. In der Arbeit von Vassilikos und Kollegen wurden verschiedene Patientengruppen mit und ohne symptomatische Phasen von paroxysmalem VHF einer spezifischen P-Wellen-Analyse unterzogen. Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen wurden ausgeschlossen. Hierbei konnte eine Verlängerung der P-Wellen-Dauer in den Gruppen mit paroxysmalem VHF im Vergleich zum Kontrollkollektiv ohne paroxysmales VHF nachgewiesen werden [Vassilikos et al., 2011]. Es gibt einige Studien, die die P-Wellen-Dauer als nicht invasiven Marker für die Diagnostik und das Therapiemonitoring von VHF vorschlagen [Blanche et al., 2012, Dogan et al., 2012]. Bei der Messung der intra-atrialen Leitungszeiten zeigten sich in unserer Arbeit bei langsamer Stimulation keine Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv, während bei schneller Stimulation vor allem im linken Vorhof in der

Patientengruppe tendenziell längere Leitungszeiten beobachtet werden konnten. In einer Arbeit von Stiles und Kollegen wurde bei Patienten mit paroxysmalem VHF, in einem ähnlichen Studiendesign wie dem unseren, elektrophysiologische Messungen durchgeführt [Stiles et al., 2009]. Die Patientencharakteristika waren vergleichbar mit denen unseres Patientenkollektivs. Die Patienten wiesen ebenfalls verlängerte intra-atriale Leitungszeiten entlang der Messkatheter auf. Als Ursache für die beobachteten Veränderungen der Leitungseigenschaften (P-Wellen-Dauer, intra-atriale Leitungszeiten) werden strukturelle Veränderungen im Bereich der Vorhöfe angesehen. Studien am Tiermodell und an menschlichen Kardiomyozyten haben gezeigt, dass es im Verlauf von VHF zu strukturellen Veränderungen im Bereich der Vorhöfe kommt, wobei sich diese sowohl auf zellulärer, als auch auf Ebene der Extrazellulärmatrix abspielen [Morillo et al., 1995, Ausma et al., 1997, Rucker-Martin et al., 2002]. Im Bereich der Extrazellulärmatrix bedeutet das vor allem eine inhomogene atriale Fibrosierung [Frustaci et al., 1997, Becker, 2004]. Diese Veränderungen führen zu inhomogenen Leitungseigenschaften des Vorhofmyokards mit intra-atrialen Leitungsverzögerungen, lokalen Leitungsblockaden und vermehrter ungleichförmiger Anisotropie [Allessie et al., 2002, Schotten et al., 2003]. Die Kalkulation der Anisotropie, also der Richtungsabhängigkeit der Leitungszeit, wiederum ergab in unserer Arbeit keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Dies mag allerdings auch daran gelegen haben, dass wir aus ethischen Gründen kein High-Density Mapping beider Vorhöfe durchführen konnten, sondern uns auf Aktivierungszeitdifferenzen einzelner Katheterelektroden beschränken mussten. Somit könnten Bereiche mit vermehrt ungleichförmiger Anisotropie nicht erfasst worden sein. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass nicht nur VHF selbst zu strukturellen Veränderungen im Bereich der Vorhöfe führt und somit seine Chronifizierung triggert. Diverse Arbeiten haben gezeigt das andere Faktoren Einfluss auf die Struktur der Vorhöfe nehmen. So zeigten Kistler und Kollegen, dass das Alter per se zu strukturellem Remodeling der Vorhöfe führt. Sie zeigten bei ihrem Patientenkollektiv, dass es mit steigendem Alter zu einer Verlängerung der P-Wellen-Dauer und einer Zunahme der intra-atrialen Leitungszeiten kommt [Kistler et al., 2004]. Es handelt sich in unserem Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren zwar um ein relativ junges Kollektiv, jedoch machten Kistler und Kollegen schon im Subkollektiv von Patienten zwischen 31-59 Jahren diese Beobachtungen. Auch Studien am Hundemodell zeigten ähnliche Veränderungen der atrialen Leitungseigenschaften [Anyukhovskiy et al., 2002]. In welchem Maße die Veränderungen der Leitungseigenschaften im Vorhof als Anzeichen für ein zugrundeliegendes strukturelles Remodeling beim Patientenkollektiv dieser Arbeit, durch das VHF selbst oder durch andere Faktoren (arterielle Hypertonie oder Alterungsprozesse) bedingt ist, bleibt offen.

Die laborparametrischen Messungen dieser Arbeit dienten der Beantwortung der Frage, ob Marker des Kollagenstoffwechsels beim Menschen mit atrialen Erregungsleitungseigenschaften korrelieren. Hierbei wurde das Augenmerk auf Marker des Kollagenstoffwechsels gelegt, um indirekte Hinweise auf eine verstärkte atriale Fibrosierung zu finden. Die Erfassung des C-reaktiven Proteins (CRP) diente dazu, eventuell vorliegende Entzündungsprozesse zu demaskieren.

Die Plasmakonzentrationen des CRP waren in unserem Patienten- und Kontrollkollektiv insgesamt niedrig und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Arbeitsgruppe von Chung konnte zeigen, dass bei Patienten mit VHF erhöhte CRP-Werte nachgewiesen werden können. Dabei hatten die Patienten mit paroxysmalem VHF niedrigere Werte, als die Patienten mit persistierendem VHF. Es wird vermutet, dass inflammatorische Prozesse zu einer verstärkten interstitiellen Fibrosierung und somit wiederum zu veränderten Leitungseigenschaften des Vorhofmyokards führen [Chung et al., 2001]. Es bleibt auch hier unklar ob inflammatorische Prozesse VHF auslösen oder ein stabilisierender Faktor sind. Es gibt zwei mögliche Erklärungen warum in unserem Kollektiv keine erhöhten CRP-Werte nachgewiesen werden konnten. Zum einen könnten primär stattgehabte entzündliche Prozesse abgeklungen sein. Zum anderen könnten bei unserem Kollektiv mit paroxysmalem VHF eben noch keine entzündlichen Prozesse stattgefunden haben, die die Chronifizierung hin zu persistierendem VHF triggern.

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz oder metabolischen Osteopathien können das C-terminale Propeptid (PICP) und das N-terminale Propeptid (PINP) des Typ-I-Prokollagens, sowie das C-terminale Telopeptid des Typ-I-Kollagens (CITP) als Marker für den kardialen und vaskulären Kollagenstoffwechsel herangezogen werden. Inwieweit ein unmittelbarer Zusammenhang mit kardialer, insbesondere atrialer Fibrose besteht ist jedoch weniger klar. Der Vergleich der Messwerte von PICP und PINP erfolgte in unserer Arbeit zum Nachweis einer vermehrten Kollagen-Synthese im Patientenkollektiv. Hierbei konnte bei PICP kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv ermittelt werden. Interessanterweise zeigte sich jedoch im Patientenkollektiv ein signifikant kleineres PINP als im Kontrollkollektiv. Der Vergleich des CITP, als Marker der Kollagen-Degradation, ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei der Korrelation der Serummarker für den Kollagen-Aufbau (PINP und PICP) mit dem Marker für den Kollagen-Abbau (CITP) konnte ebenfalls kein statistischer Zusammenhang gefunden werden. Uusimaa et. al beschreiben in einer Arbeit, dass es während der ventrikulären Narbenbildung innerhalb von 10 Tagen nach einem Myokardinfarkt zu einem tendenziellen Abfall der Serumkonzentrationen von PINP kommt [Uusimaa et al., 1997]. Die Arbeitsgruppe von Timonen

konnte zeigen, dass bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie niedrigere PINP-Konzentrationen mit der Prävalenz von VHF im Zusammenhang standen [Timonen et al., 2008]. Allerdings handelt es sich in diesen Arbeiten um Patienten mit schwerwiegenden Veränderungen auf ventrikulärer Ebene, welche in unserer Arbeit als Ausschlusskriterium galten. Tziakas et al. untersuchten in ihrer Arbeit ebenfalls den Zusammenhang zwischen Kollagenmarkern und VHF. Sie verglichen dabei Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem VHF mit einer Kontrollgruppe. Sie konnten, im Gegensatz zu unseren Daten, keine Unterschiede der PINP-Werte zwischen Patienten- und Kontrollgruppe finden. Allerdings zeigten ihre Messungen höhere CITP-Serumkonzentrationen in der Gruppe mit VHF. Die CITP-Werte unterschieden sich auch signifikant zwischen den Subgruppen von VHF, wobei die Patienten mit paroxysmalem VHF die niedrigsten, die Patienten mit persistierendem VHF die höchsten Werte hatten. Kallegris und Kollegen verglichen PICP- und CITP-Serumkonzentrationen bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern mit einer Kontrollgruppe. Sie zeigten in ihrem Studienkollektiv erhöhte PICP- und CITP-Konzentrationen in der Patientengruppe mit VHF im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Der Vergleich der Subgruppen mit VHF ergab jedoch nur signifikant höhere PICP-Werte bei den Patienten mit persistierendem VHF, während sich die CITP-Werte hier nicht unterschieden [Kallegris et al., 2008]. Für die teilweisen Unterschiede zu unseren Befunden gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Es handelt sich in unserem Kollektiv um Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, also einer frühen Form der Arrhythmie. Die Arbeiten von Tziakas et al. und Kallegris et al. wiesen die größten Unterschiede jedoch bei den Patienten mit persistierendem bzw. permanentem VHF nach, also in einem späteren Stadium von VHF. Allerdings ist die Datenlage der beiden Studien auch nicht kongruent. Während sich bei Tziakas und Kollegen die CITP-Werte in den Subgruppen unterschieden, weshalb dieser Marker als potentieller diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Marker von den Autoren gesehen wurde, konnte die Arbeitsgruppe von Kallegris keine Unterschiede der CITP-Werte in den Subgruppen mit VHF feststellen. Andere Einflussfaktoren als VHF oder atriale Fibrose scheinen also eine Rolle zu spielen.

Die Korrelation der Marker des Kollagenstoffwechsels mit den elektrophysiologischen Messdaten im Gesamtkollektiv diente dazu herauszufinden, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen Serum-Markern des Kollagen-Metabolismus und funktionellen Markern für strukturelles Remodeling gibt. Hierbei zeigte sich eine negative Korrelation der Serumkonzentrationen von PINP, PICP und CITP mit der P-Wellen-Dauer und den Leitungszeiten im linken und rechten Vorhof. Der CRP-Wert zeigte keine Korrelation. Nach den vorliegenden Daten spiegelt eine niedrige PINP-Serumkonzentration also atriale

Leitungsstörungen als einen Marker für strukturelles Remodeling wider. Eine andere Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe untersuchte erstmals den Zusammenhang von Serum-Markern des Kollagenstoffwechsels mit dem histologischen Grad an interstitieller Fibrose im Bereich der Vorhöfe [Neuberger et al., 2012]. Sie zeigte bei Patienten ohne VHF, die sich einer Herzoperation unterzogen, dass eine niedrige Serumkonzentration von PINP mit einem erhöhten interstitiellen Kollagengehalt beider Vorhöfe assoziiert ist. Ein Zusammenhang zwischen PICP, C1P und interstitieller Fibrose konnte nicht gefunden werden. Diese Daten und die hier gezeigten Daten legen die Vermutung nahe, dass eine niedrige PINP-Serumkonzentration mit einem höheren Grad an atrialer Fibrosierung und konsekutiven atrialen Leitungsstörungen in Zusammenhang steht. Anders ausgedrückt scheint es keinen einfachen Zusammenhang zwischen Serum-Markern der Kollagen-Synthese und atrialen Leitungsstörungen bzw. atrialer Fibrose zu geben, wie intuitiv zu erwarten wäre. Die sogar negative Korrelation dieser Parameter mit PINP weist auf ein komplexes Geschehen auf Ebene der Kollagen-Synthese und -Degradation hin.

5.1 Schlussfolgerungen

Die Daten unserer Arbeit zeigen, dass es bei Patienten mit paroxysmalem VHF keine Hinweise auf ein anhaltendes elektrisches Remodeling, gekennzeichnet durch eine Verkürzung der AERP und die Umkehr der Frequenzadaptation der AERP, gibt. Vielmehr zeigen sich Störungen der atrialen Erregungsleitung, mit einer Verlängerung der P-Wellen-Dauer und einer Zunahme der intra-atrialen Leitungszeiten, als Hinweis auf ein zugrundeliegendes strukturelles Remodeling.

Beim Vergleich der Serum-Konzentrationen von PINP, PICP und C1P, als Marker des Kollagenstoffwechsels und CRP, als Marker für entzündliche Prozesse, zeigten sich nur für PINP signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne VHF: Patienten mit VHF weisen niedrige PINP-Serumkonzentrationen auf. Bei der Korrelation der Serum-Marker des Kollagenstoffwechsels mit den elektrophysiologischen Messdaten ergaben sich Hinweise, dass eine niedrige PINP-Serum-Konzentration einen Marker für strukturelles Remodeling darstellen könnte. Andere Parameter korrelierten nicht mit elektrophysiologischen Messwerten.

Die Daten unserer Arbeit wurden bei einem selektierten Patienten- und Kontrollkollektiv erhoben. Es handelte es sich um relativ junge Patienten mit paroxysmalem VHF, einer frühen Form der Arrhythmie. Zwar legen unsere Ergebnisse nahe, dass Serum-Marker des Kollagenumsatzes, insbesondere das PINP, im Zusammenhang mit strukturellem Remodeling stehen können, jedoch gibt es viele Faktoren, die Einfluss auf die Serum-Konzentrationen der Kollagenmarker nehmen können. So wird beispielsweise PINP nicht nur bei der Kollagen-Synthese, sondern auch bei der Kollagen-Degradation sezerniert, was die eindeutige Bewertung dieses Markers erschwert. Ein weiterer Faktor ist, dass nicht nur die Kollagenmenge, sondern die räumliche Verteilung der fibrosierten Areale im Vorhof, einen Einfluss auf die atrialen Leitungseigenschaften nimmt.

Bislang gibt es wenige Daten bezüglich der Korrelation von Markern des Kollagen-Stoffwechsels mit den pathophysiologischen Veränderungen bei VHF und diese sind teilweise widersprüchlich. Bei der Diagnostik und Therapie von VHF sind nichtinvasive Messwerte jedoch von potentiell großer Bedeutung. Die P-Wellen-Dauer könnte einen solchen nichtinvasiven Marker darstellen. Die hier untersuchten Kollagen-Marker repräsentieren zumindest nicht einfach den atrialen Kollagengehalt oder atriale Leitungsstörungen. Indirekt scheint jedoch insbesondere das N-terminale Propeptid des Typ-I-Prokollagen (PINP) Hinweise auf atriales Remodeling geben zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN (1999) Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 34:1577-86
2. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J (1985) Experimental evaluation of Moe's wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J. eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Grune & Stratton, Orlando
3. Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL (2001) Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 103:769-77
4. Allesie MA, Ausma J, Schotten U (2002) Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54:230-46
5. Ansar W, Ghosh S (2013) C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*
6. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Plotnikov A, Gainullin RZ, Jhang JS, Marboe CC, Rosen MR (2002) Cellular electrophysiologic properties of old canine atria provide a substrate for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 54:462-9
7. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allesie M, Borgers M (1997) Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 96:3157-63
8. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK (2003) Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 108:3006-10
9. Becker AE (2004) How structurally normal are human atria in patients with atrial fibrillation? *Heart Rhythm* 1:627-31
10. 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* 271:840-4
11. Bishop JE, Laurent GJ (1995) Collagen turnover and its regulation in the normal and hypertrophying heart. *Eur Heart J* 16 Suppl C:38-44
12. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khandheria BK, Leung DY, Galloway JM, Feneley MP, Walsh WF, Grimm RA, Stollberger C, et al. (1994) Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 89:2509-13
13. Blanche C, Tran N, Rigamonti F, Burri H, Zimmermann M (2012) Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace* 15(2):198-204

14. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S (2004) Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 90:400-5
15. Burstein B, Nattel S (2008) Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 51:802-9
16. Cagin NA, Kunststadt D, Levitt B (1976) The influence of cycle length on the effective and functional refractory period of the human AV node. *Angiology* 27:468-74
17. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31:2369-429
18. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Heldal M, Kristensen SD, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33:2719-47
19. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A (2005) Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111:1100-5
20. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS (1998) Electrophysiologic characteristics of a dilated atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol* 2:181-6
21. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR (2001) C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 104:2886-91
22. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN (1997) Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 30:1039-45
23. 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* 124:149-53

24. Cox JL, Jaquiss RD, Schuessler RB, Boineau JP (1995) Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:485-95
25. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F (1996) Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 94:1600-6
26. Diez J, Laviades C (1997) Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res* 35:202-5
27. Dobrev D, Graf E, Wettwer E, Himmel HM, Hala O, Doerfel C, Christ T, Schuler S, Ravens U (2001) Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K(+) current (I(K,ACh) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I(K,ACh) and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation* 104:2551-7
28. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U (2005) The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 112:3697-706
29. Dogan U, Dogan EA, Tekinalp M, Tokgoz OS, Aribas A, Akilli H, Ozdemir K, Gok H, Yuruten B (2012) P-wave dispersion for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Med Sci* 9:108-14
30. Drewitz I, Rostock T, Hoffmann B, Steven D, Servatius H, Meinertz T, Willems S (2008) [Current strategies in the treatment of atrial fibrillation]. *Med Klin (Munich)* 103:788-800
31. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. (1991) Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324:781-8
32. Eckstein J, Verheule S, de Groot NM, Allesie M, Schotten U (2008) Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Prog Biophys Mol Biol* 97:435-51
33. Einthoven W (1906) Le Télécardiogramme. *Arch Internat Physiol* 4:132-164
34. Falk RH (1998) Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 82:10N-17N
35. Fazekas T, Liskai G, Bielik H, Luderitz B (2003) [History of atrial fibrillation]. *Z Kardiol* 92:122-7
36. Fogoros RN (1999) *Electrophysiologic Testing*. 3rd ed. Blackwell Publishing, Malden Oxford London Edinburgh Carlton Tokyo Berlin
37. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A (1997) Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96:1180-4
38. 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* 74:236-41

39. 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, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114:e257-354
40. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285:2864-70
41. Gallagher MM, Camm J (1998) Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 82:18N-28N
42. Garratt CJ, Duytschaever M, Killian M, Dorland R, Mast F, Allesie MA (1999) Repetitive electrical remodeling by paroxysms of atrial fibrillation in the goat: no cumulative effect on inducibility or stability of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:1101-8
43. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339:659-66
44. Hallbach J (2006) *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg*. Thieme Stuttgart Berlin Düsseldorf Erlangen New York Delhi
45. Hanna N, Cardin S, Leung TK, Nattel S (2004) Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 63:236-44
46. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131:492-501
47. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DG, Talbert RL, Marler JR (2003) Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 138:831-8
48. Hart RG, Pearce LA (2009) Current status of stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 40:2607-10
49. Harvey W (1976) *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus (1628) - Translation and Introduction by Gweneth Whitteridge: An anatomical disputation concerning the movement of the heart and blood in living creatures*. Blackwell Publications Ltd. , Oxford

50. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ (2005) Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 45:1832-9
51. Healey JS, Israel CW, Connolly SJ, Hohnloser SH, Nair GM, Divakaramenon S, Capucci A, Van Gelder IC, Lau CP, Gold MR, Carlson M, Themeles E, Morillo CA (2012) Relevance of Electrical Remodeling in Human Atrial Fibrillation: Results of the ASSERT Mechanisms of Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1;5(4):626-31
52. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 27:949-53
53. Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ (2000) Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 101:1145-51
54. 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* 95:572-6
55. Johansson BW (2001) [A history of the electrocardiogram]. *Dan Medicinhist Arbog* 163-76
56. Jung J, Böhm M (2001) Vorhofflimmern-Diagnostik *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126:1469-1471
57. Jung J, Böhm M (2001) Vorhofflimmern-Therapie *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126:1472-1475
58. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Arfanakis DA, Maliaraki NE, Lathourakis CE, Chlouverakis GI, Vardas PE (2008) Extracellular matrix alterations in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: biochemical assessment of collagen type-I turnover. *J Am Coll Cardiol* 52:211-5
59. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 306:1018-22
60. Kannel WB, Benjamin EJ (2008) Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 92:17-40
61. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM (2004) Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 44:109-16
62. Kottkamp H, Hindricks G, Autschbach R, Krauss B, Strasser B, Schirdewahn P, Fabricius A, Schuler G, Mohr FW (2002) Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques. *J Am Coll Cardiol* 40:475-80
63. 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* 98:476-84

64. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA (2000) Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 36:139-46
65. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L (2004) Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 147:121-6
66. Lewis T, Drury AN, Iliescu CC (1921) A demonstration of circus movement in clinical fibrillation of the auricles. *Heart* 8:361-389
67. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S (1999) Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100:87-95
68. Lin CS, Lai LP, Lin JL, Sun YL, Hsu CW, Chen CL, Mao SJ, Huang SK (2007) Increased expression of extracellular matrix proteins in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 4:938-49
69. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ (2005) C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 79:1530-5
70. Löffler G (1997) *Biochemie und Pathobiochemie*. 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
71. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V (2000) Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 72:133-6
72. Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J (2001) Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 38:1222-6
73. MacKenna D, Summerour SR, Villarreal FJ (2000) Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis. *Cardiovasc Res* 46:257-63
74. Madrid AH, Peng J, Zamora J, Marin I, Bernal E, Escobar C, Munos-Tinoco C, Rebollo JM, Moro C (2004) The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 27:1405-10
75. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS (1994) Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 23:1535-40
76. Marcus FI (1990) The hazards of using type 1C antiarrhythmic drugs for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 66:366-7
77. McMicheal J (1982) History of atrial fibrillation 1628-1819. *Br Heart J* 48:193-197
78. Mewis C, Neuberger HR, Böhm M (2006) [Atrial fibrillation]. *Dtsch Med Wochenschr* 131:2843-54

79. Moe GK, Abildskov JA (1959) Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58:59-70
80. Moe GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Therap* 140:183-188
81. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA (1964) A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J* 67:200-20
82. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM (1995) Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 91:1588-95
83. Näbauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G (2009) The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11:423-34
84. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Rivard L (2005) Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 48:9-28
85. Nattel S, Burstein B, Dobrev D (2008) Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 1:62-73
86. Neuberger HR, Schotten U, Verheule S, Eijsbouts S, Blaauw Y, van Hunnik A, Allesie M (2005) Development of a substrate of atrial fibrillation during chronic atrioventricular block in the goat. *Circulation* 111:30-7
87. Neuberger HR, Schotten U, Blaauw Y, Vollmann D, Eijsbouts S, van Hunnik A, Allesie M (2006) Chronic atrial dilation, electrical remodeling, and atrial fibrillation in the goat. *J Am Coll Cardiol* 47:644-53
88. Neuberger HR, Cacciatore A, Reil JC, Graber S, Schafers HJ, Ukena C, Bohm M, Mewis C (2012) Procollagen propeptides: serum markers for atrial fibrosis? *Clin Res Cardiol*
89. Nimni ME (1993) Fibrillar collagens: their biosynthesis, molecular structure, and mode of assembly. In: Zern MA, Reid LM, eds. *Extracellular Matrix*. Marcel Dekker, New York
90. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Jr., Morady F (2003) Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 108:2355-60
91. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD (1986) Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 57:563-70
92. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, Pritchett EL (2003) Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 107:1141-5

93. Power JM, Beacom GA, Alferness CA, Raman J, Farish SJ, Tonkin AM (1998) Effects of left atrial dilatation on the endocardial atrial defibrillation threshold: a study in an ovine model of pacing induced dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 21:1595-600
94. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L (1993) Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 39:635-40
95. Ritchie R (1978) *Automated Immunoanalysis*. 2nd ed. Marcel Dekker Inc., New York Basel
96. Rosenberg MA, Patton KK, Sotoodehnia N, Karas MG, Kizer JR, Zimetbaum PJ, Chang JD, Siscovick D, Gottdiener JS, Kronmal RA, Heckbert SR, Mukamal KJ (2012) The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 33:2709-17
97. Rothberger CJ, Winterberg H (1909) Vorhofflimmern und arrhythmia perpetua. *Wiener Klinische Wochenschrift* 22: 839-844
98. 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* 342:913-20
99. Rucker-Martin C, Pecker F, Godreau D, Hatem SN (2002) Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation: role of fibroblast proliferation in vitro. *Cardiovasc Res* 55:38-52
100. Scherf D, Romano FJ, Terranova R (1948) Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J* 36:241-51
101. Scherf D, Schaffer AI, Blumenfeld S (1953) Mechanism of flutter and fibrillation. *AMA Arch Intern Med* 91:333-52
102. Schneider C (2005) *Das EPU-Labor: Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung*. Steinkopff Darmstadt
103. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA (2001) Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 103:691-8
104. Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA (2003) The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* 82:151-62
105. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A (2011) Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 91:265-325
106. Schwab JO, Luderitz B (2005) [Atrial fibrillation: rate or rhythm control--individual patient management]. *Z Kardiol* 94 Suppl 4:IV/49-52
107. Shi Y, Ducharme A, Li D, Gaspo R, Nattel S, Tardif JC (2001) Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 52:217-25

108. Silver MA, Pick R, Brilla CG, Jalil JE, Janicki JS, Weber KT (1990) Reactive and reparative fibrillar collagen remodelling in the hypertrophied rat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res* 24:741-7
109. Silverman ME (1994) From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillations: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* 73:384-389
110. Smedsrod B, Melkko J, Risteli L, Risteli J (1990) Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem J* 271:345-50
111. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC (2004) Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm* 1:500-15
112. Sparks PB, Mond HG, Vohra JK, Jayaprakash S, Kalman JM (1999) Electrical remodeling of the atria following loss of atrioventricular synchrony: a long-term study in humans. *Circulation* 100:1894-900
113. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, Dimitri H, Roberts-Thomson KC, Wilson L, De Sciscio P, Young GD, Sanders P (2009) Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol* 53:1182-91
114. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S (1998) Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 98:719-27
115. Timonen P, Magga J, Risteli J, Punnonen K, Vanninen E, Turpeinen A, Tuomainen P, Kuusisto J, Vuolteenaho O, Peuhkurinen K (2008) Cytokines, interstitial collagen and ventricular remodelling in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 124:293-300
116. Torres M, Rocha S, Marques J, Nabais S, Rebelo A, Pereira MA, Azevedo P, Correia A (2008) Impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 27:1407-18
117. Tsang TS, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ (2005) Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 48:1-8
118. Ucar HI, Tok M, Atalar E, Dogan OF, Oc M, Farsak B, Guvener M, Yilmaz M, Dogan R, Demircin M, Pasaoglu I (2007) Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 10:E131-5
119. Uusimaa P, Risteli J, Niemela M, Lumme J, Ikaheimo M, Jounela A, Peuhkurinen K (1997) Collagen scar formation after acute myocardial infarction: relationships to infarct size, left ventricular function, and coronary artery patency. *Circulation* 96:2565-72
120. Van Gelder IC, 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* 347:1834-40

121. Vassilikos V, Dakos G, Chatzizisis YS, Chouvarda I, Karvounis C, Maynard C, Maglaveras N, Paraskevaidis S, Stavropoulos G, Styliadis CI, Mochlas S, Styliadis I (2011) Novel non-invasive P wave analysis for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation recurrences in patients without structural heart disease: a prospective pilot study. *Int J Cardiol* 153:165-72
122. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1994) Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89:724-30
123. Veith I (1966) Huang Ti Nei Ching Su Wen-The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine. University of California Press, Berkeley Los Angeles
124. Verheule S, Sato T, Everett Tt, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE (2004) Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 94:1458-65
125. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S (2011) Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121:2955-68
126. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A (2005) Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 293:2634-40
127. Weber KT (1989) Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 13:1637-52
128. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92:1954-68
129. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G (2012) Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*
130. Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, Risius T, Lutomsky 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* 27:2871-8
131. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983-8
132. 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* 347:1825-33
133. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odum J, Laks H, Sen L (2004) Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 109:363-8

134. Yu WC, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Ding YA, Chang MS, Chen SA (1999) Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res* 42:470-6
135. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S (1997) Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81:512-25

7. Publikationen

1. Neuberger HR, Azone I, Münz B, Buob A, Böhm M, Mewis C. Markers of Structural Remodeling in Patients with paroxysmal Atrial Fibrillation. Heart Rhythm 2009 (PO05-18)
2. Neuberger HR, Azone I, Münz B, Buob A, Böhm M, Mewis C. Marker des strukturellen Remodeling bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. DGK, Frühjahrstagung 2009, Mannheim. Clin Res Cardiol 98, Suppl 1 (2009)
3. Neuberger HR, Azone I, Münz B, Reil JC, Buob A, Böhm M, Mewis C. Elektrophysiologisches Remodeling bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. DGK, Herbsttagung 2008, Hamburg.

8. Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei den Personen bedanken, die mir bei der Anfertigung meiner Dissertation zur Seite standen.

Vorweg gilt mein Dank Privatdozent Dr. Dr. med. Hans-Ruprecht Neuberger für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung und die vielen hilfreichen Anregungen und Vorschläge. Auch möchte ich mich bei Prof. Dr. med. M. Böhm dafür bedanken, dass ich für meine Arbeit die entsprechenden Einrichtungen der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes nutzen durfte. Außerdem möchte ich mich bei Frau Kiefer für Ihre Hilfe bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des kardiologischen Forschungslabors für die Unterstützung bei der Probengewinnung. Ebenso danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Herzkatheterlabors für ihre Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich immer geduldig in allen Dingen unterstützt, auch wenn der Weg mal steinig erscheint. Ohne Eure aufmunternden Worte, das offene Ohr zur rechten Zeit und einen kleinen Schubs ab und an wäre diese Arbeit wahrscheinlich nie zum Abschluss gekommen.

9. Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Ines Babette Azone
Anschrift: 35A Rue Jean Jaurès
F-57600 Forbach
Frankreich

Geburtsdatum und -ort: 06.09.1978 in Offenburg
Familienstand: ledig

SCHULAUSSBILDUNG

1989 – 1998 Schiller-Gymnasium Offenburg
Abschluss: allgemeine Hochschulreife, Note: 1,3

1995 – 1996 Auslandsjahr in den USA
Parish Hill High School, Chaplin, Connecticut

BERUFSAUSSBILDUNG

09/1999 – 08/2002 Ausbildung zur medizinisch-technischen Assistentin für Funktionsdiagnostik
Lehranstalten für medizinisch-technische Assistenten
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Abschluss: staatliche Prüfung, Note: sehr gut

STUDIUM

10/1998 – 03/1999 Studiengang Medien- und Informationswesen
Fachhochschule Offenburg

10/2003 – 06/2010 Studium der Humanmedizin
Universität des Saarlandes
Abschluss: Staatsexamen, Note: 1,5

BERUFSTÄTIGKEIT

09/2002 – 09/2003 Tätigkeit als MTA für Funktionsdiagnostik im Herzkatheterlabor
der Inneren Medizin III
Universitätsklinikum Heidelberg

07/2010 bis dato Assistenzärztin
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes

Forbach, den 06.09.2013
