

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR  
THERAPIE UND PATHOGENESE VON VENTRIKULÄREN  
HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Parwis Fotuhi  
geboren am 18.12.1965 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Eingereicht am: 29.10.2002

Datum der Habilitation: 10.7.2003

Gutachter: 1. Prof. Dr. Trappe  
2. Prof. Dr. Klein

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2. Therapie</b>	<b>6</b>
2.1. Alt E, Fotuhi P, Callihan R, Rollins D, Mestre E, Combs M, Smith W, Ideker R. Improved defibrillation threshold with a new epicardial carbon electrode compared to a standard epicardial titanium patch. <i>Circulation</i> 1995;91:445-450	7
2.2. Alt E, Fotuhi P, Callihan R, Mestre E, Smith W, Ideker R. Endocardial carbon-braid electrodes: A new concept for lower defibrillation thresholds. <i>Circulation</i> 1995;92:1627-1633	8
2.3. Fotuhi P, Ideker R, Callihan R, Idriss S, Walker R, Alt E. Influence of epicardial patches on the defibrillation threshold using nonthoracotomy lead configurations. <i>Circulation</i> 1995;92:3082-3088	9
2.4. Fotuhi P, KenKnight B, Melnick S, Smith W, Baumann G, Ideker R. Effect of a passive endocardial electrode on the 50% effective dose for successful defibrillation of a nonthoracotomy lead system. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 1997;29:825-830	10
2.5. Fotuhi P, Epstein A, Ideker R. Energy levels for defibrillation: What is of real clinical importance? <i>Am J Cardiol.</i> 1999;83(Suppl 5B):24D-33D	11
<b>3. Pathogenese</b>	<b>12</b>
3.1. Fotuhi P, Zhou X, Knisley S, Ideker R. Effects of monophasic and biphasic defibrillation shocks on dispersion of ventricular depolarization and repolarization, in Franz M (ed.): <i>Monophasic Action Potentials: Bridging Cell and Bedside.</i> Futura Inc, NY 2000. p. 781-803	16
3.2. Chattipakorn N, Fotuhi P, Sreenan K, White B, Ideker R. Pacing after shocks stronger than the upper limit of vulnerability: impact on fibrillation induction. <i>Circulation</i> 2000;101:1337-1343	17
3.3. Chattipakorn N, Fotuhi P, Zheng X, Ideker R. Left ventricular apex ablation decreases the upper limit of vulnerability. <i>Circulation</i> 2000;101:2458-2460	18
3.4. Chattipakorn N, Fotuhi P, Ideker R. Prediction of defibrillation outcome by epicardial activation patterns following shocks near the defibrillation threshold. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2000;11:1014-1021	19
3.5. Chattipakorn N, Fotuhi P, Ideker R. Pacing following shocks stronger than the defibrillation threshold: Impact on defibrillation outcome. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2000;11:1022-1028	20
3.6. Chattipakorn N, Fotuhi P, Chattipakorn SC, Ideker RE. Three-dimensional mapping of earliest activation after near-threshold ventricular defibrillation shocks. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2003;14:65-9	21
3.7. Fotuhi P, Chattipakorn N, Rollins D, Sims A, Bicknell J, Killingsworth C, Walcott G, Smith W, Ideker R. Effect of altering the left ventricular pressure on epicardial activation time in dogs with and without pacing-induced heart failure. <i>J Intervent Cardiac Electrophys.</i> 2000;4:561-568	22
3.8. Fotuhi P, Hill M, Rakow N, Hilpisch K, Taepke R, Grangaard R, Mulligan L, Chattipakorn N, Feeney D, Baumann G. Initial experience with an animal model of ischemic heart failure. eingereicht	23

<b>4. Diskussion</b>	<b>24</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>28</b>
<b>Literatur</b>	<b>29</b>
<b>Danksagung</b>	<b>33</b>
<b>Erklärung</b>	<b>34</b>

## 1. Einleitung

Der Plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern und verantwortlich für jeden fünften Todesfall [1-3]. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass tachykarde Herzrhythmusstörungen - ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern - als primäre Ursache auftreten [4,5]. Häufig liegt eine akute Ischämie und/oder eine strukturelle Myokardschädigung vor, wie z.B. eine Myokardnarbe nach Herzinfarkt.

Kammerflimmern wird als „chaotische, zufällige, asynchrone elektrische Aktivität der Herzkammern aufgrund sich wiederholender kreisender Erregung (reentry) und/oder schneller fokaler Entladung“ beschrieben. Die einzige Therapie des Kammerflimmerns ist die elektrische Defibrillation [6,7]. Neben der externen transthorakalen Defibrillation [8,9] eröffnete die Entwicklung automatischer implantierbarer Kardioverter/Defibrillatoren (ICD) [10] neue Möglichkeiten in der Therapie von Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien.

Insbesondere nach den ersten Effektivitäts-Studien [11-14] nahm die Anzahl der Patienten mit einem ICD deutlich zu und belief sich 1999 auf rund 70000 Patienten weltweit [15]. Mittlerweile ist der implantierbare Defibrillator eine etablierte Behandlungsform maligner Tachykardien, wobei neuere Untersuchungen zeigen, dass durch die prophylaktische Implantation eines Defibrillators die Sterblichkeit durch den Plötzlichen Herztod gesenkt werden kann [16].

Trotz des breiten klinischen Einsatzes externer und implantierbarer Defibrillatoren bestehen unbeantwortete Fragen hinsichtlich der elektrophysiologischen Vorgänge während der kardialen Defibrillation, des Substrates und der Triggermechanismen, die dem Entstehen und Aufrechterhalten von Kammerflimmern zugrunde liegen. In experimentellen und klinischen Arbeiten wurde gezeigt, dass Kammerflimmern entsteht bzw. induziert werden kann durch: 1) Wechselstrom, 2) ischämiebedingten unidirektionalen Block, 3) niedrig-energetische Energiestimuli in der vulnerablen Phase des Herzzyklus, 4) während der Reperfusionphase nach kardialer Ischämie und 5) durch Defibrillationsschocks mit sehr hoher Energie.

Elektrophysiologische Untersuchungen haben nachgewiesen, dass die Vorgänge – nach Induktion von Kammerflimmern – unabhängig von der Induktionsart sehr ähnlich sind. Aufgrund der bisherigen Arbeiten wird angenommen, dass Kammerflimmern aus multiplen, ungeordneten Aktivierungsfronten besteht, die ihre Richtung ständig ändern [17]. Wenige Daten liegen allerdings zum Entstehen und zur Frühphase des Kammerflimmerns vor. In diesen Arbeiten wird davon ausgegangen, dass nur wenige Erregungsfronten existieren und die Anzahl dieser Fronten mit der Dauer des Kammerflimmerns zunimmt [18].

Die grundlegenden Mechanismen der Induktion und Defibrillation von Kammerflimmern sind Gegenstand intensiver Forschung. Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Pathogenese und Therapie von Herzrhythmusstörungen. In der Habilitationsschrift werden 11 Tierversuchsreihen und 2 Übersichtsarbeiten diskutiert. Ausgehend von den tierexperimentellen Arbeiten zur Therapie erfolgte die wissenschaftliche Ausrichtung auf die Pathogenese des Kammerflimmerns. Die Habilitationsschrift spiegelt diese Entwicklung wider.

## 2. Therapie

Die folgenden Arbeiten beschäftigen sich mit der Senkung der Defibrillationsschwelle von Kammerflimmern.

### *Ventrikuläre Defibrillation*

In den ersten zwei tierexperimentellen Serien (*Veröffentlichung 2.1. und 2.2.*) wurden neuartige Elektrodenmaterialien zur Senkung der Defibrillationsschwelle eingesetzt. Das Konzept bei der Entwicklung und Erprobung dieser Kohlefaserelektroden war, dass die deutlich grössere Oberfläche (Mikroporen) der Kohlefaserelektroden zu einem größeren Potentialgradienten und damit zu niedrigeren Defibrillationsschwellen führten. Im Tierversuch zeigten die in Zusammenarbeit mit der Fachhochschule München, Bereich Elektrotechnik entwickelten Elektroden eine signifikant niedrigere Defibrillationsschwelle. Die Ursache dieser deutlichen Reduktion war allerdings nicht nur die grössere Oberfläche, sondern auch eine geringere Störung des elektrischen Feldes durch die nicht-metallischen Kohlefasern.

Neben diesen Versuchsreihen hinsichtlich neuartiger Elektrodenmaterialien wurde der Einfluss passiver endokardialer und epikardialer Elektroden auf die Defibrillationsschwelle untersucht (*Veröffentlichung 2.3. und 2.4.*). Diese Versuchsreihen basierten auf klinischen Fragestellungen und es konnte gezeigt werden, dass passive metallische epikardiale Elektroden die Defibrillationsschwelle durch eine Art „Kurzschluss“ (current shunt, Störung des elektrischen Feldes) deutlich erhöhen können, wohingegen passive endokardiale Elektroden kaum Einfluss auf das elektrische Feld und damit die Defibrillationsschwelle haben.

In einer Übersichtsarbeit (*Veröffentlichung 2.5.*) wurden die Grundlagen und die klinische Relevanz des Potentialgradienten und der Defibrillationsschwelle diskutiert. Zur erfolgreichen Defibrillation der Ventrikel muss eine ausreichende Energiemenge pro Zeiteinheit appliziert werden, um einen genügend großen Potentialgradienten zu erreichen [19,20]. Diese direkte Messung des Potentialgradienten ist am Patienten aber nicht möglich. In der klinischen Routine wird deshalb die minimale Energie, die benötigt wird, um das Herz zu defibrillieren, in Joule bestimmt (Defibrillationsschwelle) [21].

- 2.1. *Alt E, Fotuhi P, Callihan R, Rollins D, Mestre E, Combs M, Smith W, Ideker R. Improved defibrillation threshold with a new epicardial carbon electrode compared to a standard epicardial titanium patch. Circulation 1995;91:445-450*

In dieser Tierversuchsserie wurde untersucht, ob durch neuartige epikardiale Defibrillationselektroden aus geflochtenen Kohlefasern die Defibrillationsschwelle gesenkt werden kann. Bei 8 Hunden wurde mittels standardisiertem Defibrillationsprotokoll die Defibrillationsschwelle der epikardialen Kohlefaserelektrode mit der Defibrillationsschwelle einer handelsüblichen epikardialen Flächenelektrode verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Defibrillationsschwelle der geflochtenen Kohlefaserelektrode signifikant niedriger war verglichen mit der handelsüblichen Defibrillationselektrode. Ursache ist wahrscheinlich nicht nur die größere Oberfläche und die geringere Impedanz, sondern evtl. auch eine geringere Störung des elektrischen Feldes durch die nicht-metallischen Elektroden.

2.2 *Alt E, Fotuhi P, Callihan R, Mestre E, Smith W, Ideker R. Endocardial carbon-braid electrodes: A new concept for lower defibrillation thresholds. Circulation 1995;92:1627-1633*

Vor dem gleichen Hintergrund wie die vorherige Arbeit wurde auch eine endokardiale Kohlefaserelektrode entwickelt und mit zwei handelsüblichen Defibrillationselektroden verglichen. Auch in dieser Versuchsreihe mit 8 Hunden konnte mittels standardisiertem Defibrillationsprotokoll gezeigt werden, dass die endokardiale Kohlefaserelektrode signifikant niedrigere Defibrillationsschwellen hat, verglichen mit den zwei handelsüblichen endokardialen Defibrillationselektroden.



- 2.3. *Fotuhi P, Ideker R, Callihan R, Idriss S, Walker R, Alt E. Influence of epicardial patches on the defibrillation threshold using nonthoracotomy lead configurations. Circulation 1995;92:3082-3088*

Die ersten implantierbaren Defibrillatoren hatten epikardiale Flächenelektroden, die mittels Thorakotomie direkt auf das Epikard genäht wurden. Ende der 80er Jahre wurden vermehrt endokardiale Elektroden zur Defibrillation eingesetzt. In den folgenden Jahren wurden mehr und mehr Patienten von einem epikardialen auf ein endokardiales System „umgerüstet“, wobei die epikardialen Elektroden belassen wurden. Aufgrund der klinischen Erfahrung stellte sich die Frage, ob und wie stark die Defibrillationsschwelle eines endokardialen Defibrillationssystems durch die passiven epikardialen Flächenelektroden beeinflusst wird. In einer Tierversuchsreihe mit 6 Hunden zeigte sich, dass die passiven epikardialen Elektroden zu einer signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung der Defibrillationsschwelle endokardialer Systeme führen können. Mögliche Ursache für diese Erhöhung der Defibrillationsschwelle kann die Störung des elektrischen Feldes und des Feldgradienten durch die epikardialen Elektroden sein.

- 2.4. *Fotuhi P, KenKnight B, Melnick S, Smith W, Baumann G, Ideker R. Effect of a passive endocardial electrode on the 50% effective dose for successful defibrillation of a nonthoracotomy lead system. J Am Coll Cardiol. 1997;29:825-830*

In der vorangegangenen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es durch passive epikardiale Elektroden zum erheblichen Anstieg der Defibrillationsschwelle kommen kann. Daran schloss sich die klinische Frage an, ob es auch durch passive endokardiale Elektroden zur Änderung der Defibrillationsschwelle kommt. Diese klinisch relevante Frage wurde an 6 Hunden untersucht.

Im Gegensatz zu passiven epikardialen Elektroden beeinflussen passive endokardiale Elektroden die Defibrillationsschwelle endokardialer Defibrillationssysteme nicht. Klinisch wichtig bei der Implantation einer endokardialen Defibrillationselektrode ist, dass die zu implantierende elektrisch-aktive und die vorbestehende elektrisch-passive endokardiale Elektrode nicht miteinander in Kontakt kommen.

2.5 Fotuhi P, Epstein A, Ideker R. Energy levels for defibrillation: What is of real clinical importance? *Am J Cardiol.* 1999;83(Suppl 5B):24D-33D

Diese Übersichtsarbeit ist der Abschluss der Untersuchungen zur Defibrillationsschwelle. Sie fasst die Theorien zur Defibrillation sowie die Bedeutung der „Defibrillationsschwelle“ und des Potentialgradienten unter klinischen Gesichtspunkten zusammen. Weiterhin werden in dieser Übersichtsarbeit epikardiale Mappinguntersuchungen zur Entstehung von Herzrhythmusstörungen diskutiert.

Der Buchbeitrag (*Veröffentlichung 3.1.*) und diese Übersichtsarbeit sind die Grundlage für die Untersuchungen zur Pathogenese von Herzrhythmusstörungen und verbinden die dargestellten Arbeiten zur Therapie mit denen zur Pathogenese.

### 3. Pathogenese

Die Entwicklung neuer Elektroden, Elektrodenkonfigurationen und Schockformen zur verbesserten Defibrillation setzt ein weitergehendes Verständnis der Vorgänge bei der Entstehung und Defibrillation von Kammerflimmern voraus. Der Einsatz optischer und elektrischer Mappingsysteme, Mikroelektroden und mathematischer Modelle ermöglicht die Erforschung der zugrunde liegenden Pathomechanismen. In sieben tierexperimentellen Arbeiten wurden die Pathomechanismen der Defibrillation und Entstehung von Herzrhythmusstörungen untersucht. Hierzu wurden verschiedene Mappingtechniken eingesetzt.

#### *Elektrisches Mapping*

Das in der Arbeitsgruppe von Prof Ideker, (Birmingham, Alabama) entwickelte Mappingsystem erlaubt die Registrierung von 528 bioelektrischen Signalen mit einer Frequenz von 2000 Hz pro Kanal [22-24]. Es stehen mehrere Mappingelektroden zur Verfügung.

#### - Epikardiale Sockelektrode (Abb. 1 und 2)

Die epikardiale Sockelektrode besteht aus 528 Einzelelektroden, die in elastisches Nylon eingebettet sind. Der Vorteil dieser Sockelektrode liegt darin, dass das gesamte Epikardium gleichzeitig erfasst werden kann. Dies erlaubt Aussagen über die epikardiale Lokalisation (early site) von ventrikulären Extrasystolen und Tachykardien. Das Auflösungsvermögen der epikardialen Sockelektrode beträgt 4-6 mm je nach Sockgröße. Der Nachteil ist, dass nur das Epikardium erfasst werden kann und keine Aussage über die endokardiale bzw. transmyokardiale Lokalisation von Rhythmusstörungen möglich ist.

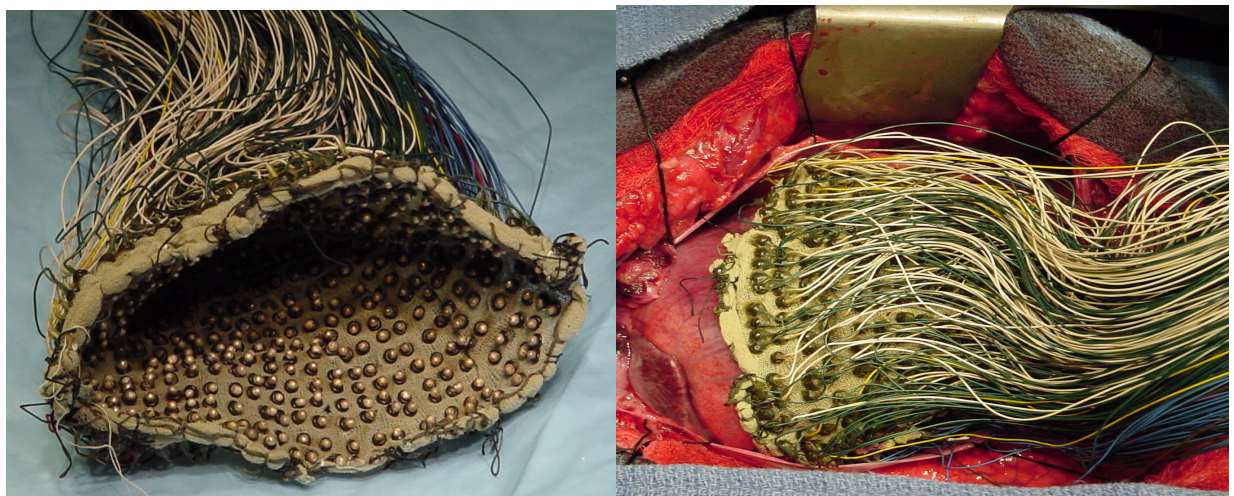


Abb. 1: Im linken Bild ist die epikardiale Sockelektrode mit den Einzelelektroden sichtbar. Im rechten Bild ist die Sockelektrode in situ dargestellt.

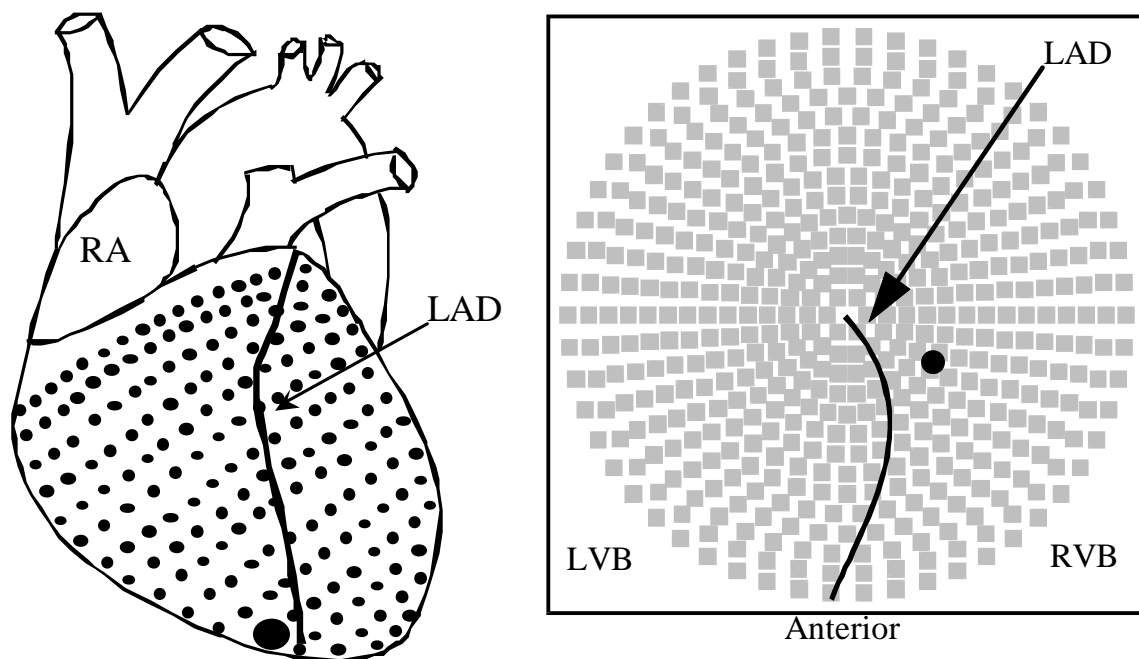


Abb. 2: Die linke Schemazeichnung stellt die Lokalisation der Sockelelektrode in Relation zu einzelnen kardialen Strukturen dar (RA = rechter Vorhof, LAD = left anterior descending). In beiden Schemazeichnungen markiert der schwarze Kreis (●) die Spitze des rechtsventrikulären endokardialen Stimulationskatheters.

Die rechte Schemazeichnung ist die sogenannte „Polar“-Ansicht. Die rechtsventrikuläre Basis (RVB), die linksventrikuläre Basis (LVB) und die LAD sind beschriftet. Die zur Auswertung notwendige Geometriedatei bedingt eine Spiegelung der rechts- und linksventrikulären Basis verglichen mit der linken Schemazeichnung. Die „Polar“-Ansicht wird zur Darstellung der epikardialen Aktivität verwendet.

- Transmyokardiale Nadelelektrode (Plunge needle, Abb. 3 und 4)

Nadelelektroden bestehen aus 3-6 Einzelelektroden, verteilt über die Nadellänge. Es stehen verschiedene Nadellängen für den rechten Ventrikel, den linken Ventrikel und das Septum zur Verfügung. Der Vorteil ist, dass diese Nadelelektroden eine transmyokardiale Erfassung der elektrischen Potentiale erlauben. Der Nachteil ist die invasive Platzierung mit lokalem Trauma (lokale Ischämie, Blutung) und die mögliche Störung des elektrischen Feldes.

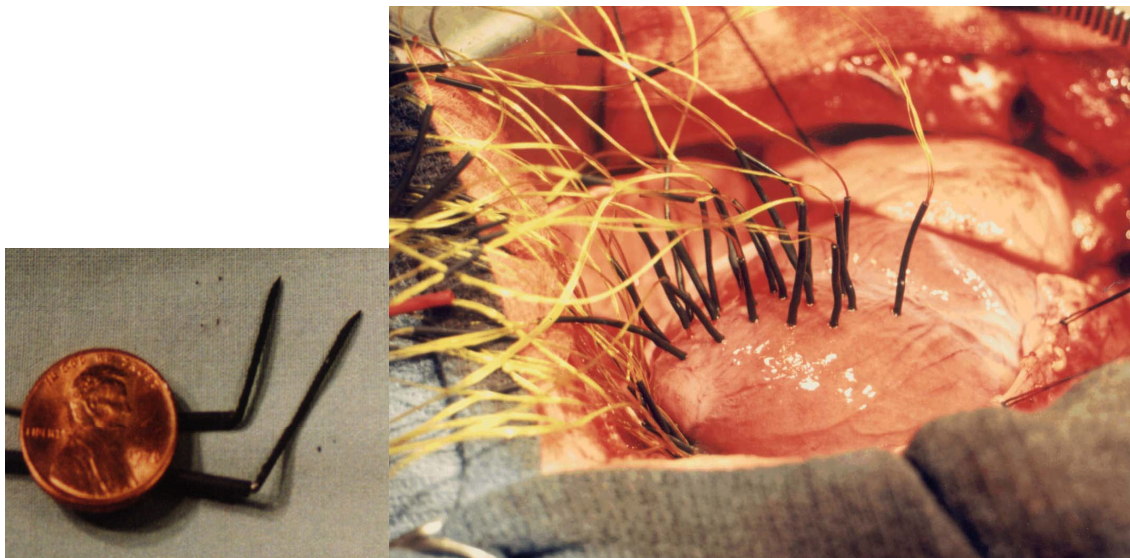


Abb. 3: Transmyokardiale Nadelelektroden im Größenvergleich. Linkes Bild: Nadelelektroden, die Einzelelektroden sind nicht sichtbar. Rechtes Bild: Die transmyokardialen Elektroden in situ.

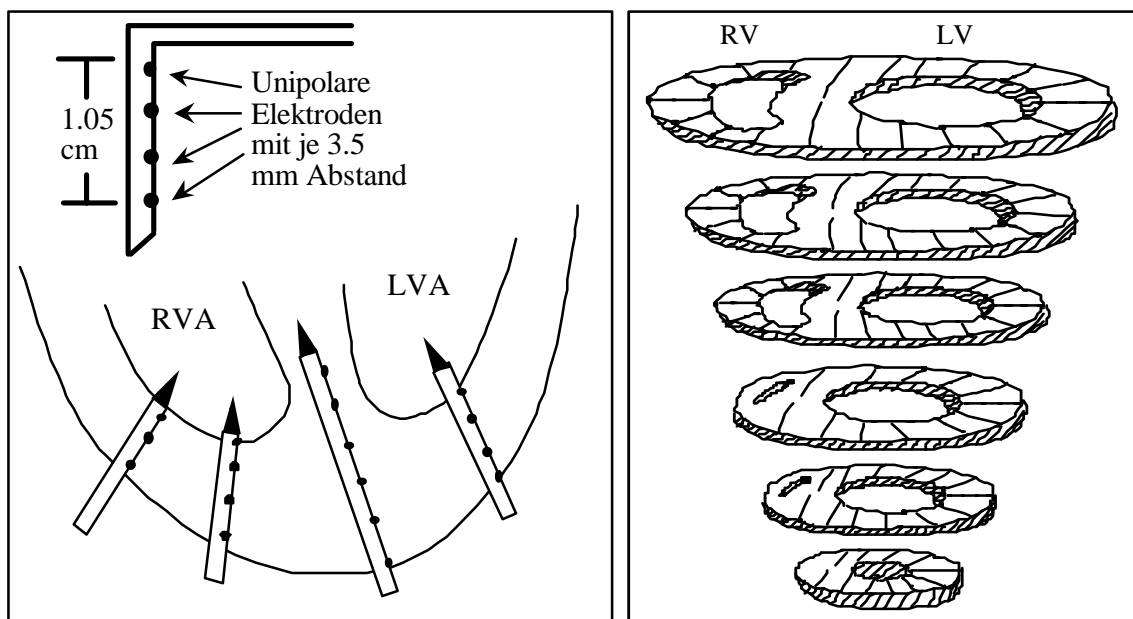


Abb. 4: Das linke Schema zeigt den Aufbau und die Positionierung der Nadelelektroden (RVA = rechtsventrikulärer Apex, LVA = linksventrikulärer Apex). Die rechte Zeichnung zeigt die Nadelelektroden (schwarze Striche, die in das Myokard ragen) in „Explosions“-Ansicht (RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel).

### *Experimentelle Untersuchungen*

Im Rahmen der Vorbereitung der tierexperimentellen Arbeiten wurde ein Buchbeitrag zur Pathophysiologie der Dispersion der Refraktärzeit bei mono- und biphasischen Schockformen verfasst. In diesem Buchbeitrag wird auf die verschiedenen Modelle der Defibrillation und auf das Entstehen von Kammerflimmern eingegangen.

Die folgenden sieben tierexperimentellen Arbeiten wurden in enger Zusammenarbeit mit Dr. Chattipakorn durchgeführt und beschäftigen sich mit dem Entstehen und der Defibrillation von Kammerflimmern. Die experimentellen Daten zeigen, dass Kammerflimmern fokal und initial geordnet entsteht (*Veröffentlichung* 3.2.-3.6.). In diesem Tiermodell breitet sich Kammerflimmern von einem Fokus ausgehend in einer geordneten Welle aus. Diese Ordnung zerfällt nach 500-1000 ms und es entstehen multiple Foci und Wellenfronten. Im Gegensatz zu einer Kammertachykardie liegt initial kein Reentry vor.

In den tierexperimentellen Studien gibt es weiterhin Anhalte, dass sich das initiale Entstehen durch Modifikation im Endomyokard (Purkinje-System) des linken Ventrikels beeinflussen lässt. Diese Ergebnisse werden unter Punkt 4 der Habilitationsschrift weitergehend diskutiert. Einschränkend ist bei diesen Arbeiten, dass sie in einer akuten Messsituation und am herzgesunden Tier durchgeführt wurden. Unklar ist, wieweit sich diese Daten auf Herzen mit einer strukturellen Myokardschädigung übertragen lassen.

In einer weiteren Arbeit wurde deshalb die epikardiale Aktivierung bei Tieren mit einer chronischen nicht-ischämischen (dilatativen) Kardiomyopathie untersucht (*Veröffentlichung* 3.7.). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die chronische Herzinsuffizienz mit erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischen Druck die epikardiale Aktivierungszeit verlängert, aber ein akuter Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (z.B. ausgelöst durch eine Extrasystole) die epikardiale Aktivierungszeit verkürzt. Diese Kombination kann die Heterogenität der Aktivierung vergrößern und damit ein Substrat für einen Reentry bilden.

Parallel zu diesen Untersuchungen erfolgte die Entwicklung eines Tiermodells mit ischämischer Kardiomyopathie und einem erhöhten Risiko für den Plötzlichen Herztod (*Veröffentlichung* 3.8.). Angestrebt ist das chronische Mapping von spontan-auftretenden malignen Herzrhythmusstörungen.

- 3.1. Fotuhi P, Zhou X, Knisley S, Ideker R. *Effects of monophasic and biphasic defibrillation shocks on dispersion of ventricular depolarization and repolarization*, in Franz M (ed.): *Monophasic Action Potentials: Bridging Cell and Bedside*. Futura Inc, NY 2000. p. 781-803

Dieser Buchbeitrag beschäftigt sich mit den Effekten elektrischer Stimulation und Defibrillation auf das Aktionspotential und die Refraktärperiode.

Durch einen Defibrillationsschock kann es zur Verlängerung der Refraktärzeit der Myokardzelle kommen. Diese Verlängerung der Refraktärzeit jeder einzelnen Myokardzelle ist abhängig von der Schockform (mono- oder biphasisch), dem Repolarisations-/Depolarisationszeitpunkt (d.h. wann der Schock die Zelle erregt) und von der Schockstärke. Die Schockfelddichte ist am größten direkt an der Schockelektrode und fällt mit zunehmendem Abstand zur Schockelektrode hin ab. Aus diesem Abfall der Schockfelddichte ergibt sich der Potentialgradient. So kann z.B. ein Defibrillationsschock das Aktionspotential einer Zelle in einem Myokardbereich mit hoher Schockfelddichte deutlich verlängern. Hingegen kann derselbe Schock das Aktionspotential einer anderen Zelle in einem Myokardbereich mit niedriger Schockfelddichte unverändert lassen. Durch die unterschiedliche Beeinflussung des Aktionspotentials in den verschiedenen Myokardarealen kann die Dispersion der Refraktärität im Myokard zunehmen. Auch kann es durch die defibrillationsschockbedingte Verlängerung der Refraktärität zu einem temporären elektrischen unidirektionalen Block im Myokard kommen. Die Zunahme der Dispersion der Refraktärität und das Auftreten eines unidirektionalen Blockes können zum Entstehen eines „Kritischen Punktes“ führen (siehe auch Kapitel 4, „Diskussion“), wodurch es wiederum zum Entstehen von Herzrhythmusstörungen kommen kann.



3.2. *Chattipakorn N, Fotuhi P, Sreenan K, White B, Ideker R. Pacing after shocks stronger than the upper limit of vulnerability: impact on fibrillation induction. Circulation 2000;101:1337-1343*

Die 5 nachfolgenden tierexperimentellen Arbeiten basieren auf den in dem vorangegangenen Buchbeitrag beschriebenen Konzeptes des „Kritischen Punktes“ als Entstehungsmechanismus von Herzrhythmusstörungen.

Ein Schockimpuls, abgegeben während der vulnerablen Phase der T-Welle, kann Kammerflimmern auslösen. Überschreitet der Schockimpuls allerdings eine bestimmte Stärke, dann löst der Schock kein Kammerflimmern mehr aus (obere Grenze der Vulnerabilität = upper limit of vulnerability = ULV). Diese ULV-Schocks sind ein Modell zur Untersuchung des Entstehens von Kammerflimmern.

Bei 6 Schweinen wurde mittels „Sock“-Elektrode das epikardiale Aktivierungsmuster nach ULV-Schocks untersucht. Im ersten Versuchsschritt wurde versucht durch ULV-Schocks Kammerflimmern auszulösen, was nicht gelang. Im zweiten Schritt wurde versucht bei diesen Tieren mittels programmierter ventrikulärer Stimulation (drei Extrastimuli analog einer klinischen elektrophysiologischen Untersuchung) Kammerflimmern zu induzieren. Auch dies gelang bei den herzgesunden Tieren nicht. Im dritten Schritt erfolgte die Kombination von ULV-Schock mit anschließender programmierter Stimulation. Durch diese Kombination, Schock und post-Schock-Stimulation mit drei Extrastimuli, konnte Kammerflimmern induziert werden.

Erklärungsmechanismus ist, dass durch den ULV-Schock ein temporäres Substrat für z.B. einen unidirektionalen Block entsteht und dann durch die programmierte Stimulation auf dem Boden eines solchen Substrates ein „Kritischer Punkt“ als Ursache der Rhythmusstörungen auftritt.

Das epikardiale Aktivierungsmuster der Initiierung von Kammerflimmern zeigte zwei verschiedene Typen der Aktivierung 1) fokal (74%) und 2) Reentry (26%). Der Ursprung der epikardialen Aktivierung lag in diesem Tiermodell im Bereich der Spitze des linken Ventrikels.

3.3. *Chattipakorn N, Fotuhi P, Zheng X, Ideker R. Left ventricular apex ablation decreases the upper limit of vulnerability. Circulation 2000;101:2458-2460*

In der vorangegangenen Studie konnte gezeigt werden, dass bei ULV-Schocks der Fokus für das Entstehen von Kammerflimmern im Bereich des linken Apex liegt. In dieser Arbeit an 5 Schweinen wurde untersucht, ob sich das Entstehen von Kammerflimmern durch Modifikation dieses linksventrikulären Apexbereiches beeinflussen lässt.

In diesem Tiermodell konnte durch Radiofrequenzablation das linksventrikuläre Endokard verändert und dadurch die Induzierbarkeit von Kammerflimmern signifikant gesenkt werden. Diese Untersuchung ist ein weiterer Hinweis, dass die elektrische Aktivierung im Bereich des linksventrikulären Apex eine wichtige Rolle beim Entstehen von Kammerflimmern spielt.

3.4. *Chattipakorn N, Fotuhi P, Ideker R. Prediction of defibrillation outcome by epicardial activation patterns following shocks near the defibrillation threshold. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000;11:1014-1021*

Die beiden vorangegangenen Arbeiten untersuchten den Entstehungsmechanismus von Kammerflimmern nach ULV-Schocks. Ein weiterer tierexperimenteller Ansatz zur Untersuchung von Kammerflimmern sind Defibrillationsschocks. Die Defibrillation von Kammerflimmern ist probabilistisch, d.h. Schocks mit niedriger Energie haben eine geringere Wahrscheinlichkeit Kammerflimmern zu terminieren als Schocks mit höherer Energie. Die Energie, die benötigt wird, um immer sicher Kammerflimmern zu terminieren, wird als Defibrillationsschwelle oder ED 100% bezeichnet. Die Energiemenge, die ausreicht um in 50% der Versuche Kammerflimmern zu terminieren, wird als ED 50% bezeichnet.

In 5 Schweinen wurde Kammerflimmern induziert und nach 10 Sekunden ein Schock mit einer Defibrillationsenergie von ED 50% abgegeben. Dies wurde je Tier 10 mal wiederholt. Von den insgesamt 50 Defibrillationsversuchen waren 25 erfolgreich und 25 nicht erfolgreich. Bei allen Defibrillationsversuchen wurde die epikardiale Aktivierung mittel „Sock“-Elektrode gemappt. Es wurde untersucht, ob nach einem erfolglosen ED 50% Defibrillationsschock Kammerflimmern anhält oder erneut re-initiiert wird (Hypothese des „Kritischen Punktes“, siehe Diskussion). Weiterhin wurde untersucht, ob es in der epikardialen Aktivierung Hinweise zur Vorhersage der Erfolgswahrscheinlichkeit eines ED 50% Schocks gibt.

Die Daten zeigten, dass – zumindest soweit bei epikardialem Mapping erfassbar – Kammerflimmern nach ED 50% Schocks immer terminiert, aber in 50% der Fälle im linksventrikulären Apexbereich neu-initiiert wird. Durch die Bestimmung der Zykluslänge der ersten drei epikardialen Aktivierungen und die Bildung eines Quotienten (Overlapp-Index) war es möglich, den Erfolg oder Misserfolg eines Defibrillationsschocks vorherzusagen. Hier zeigte sich, dass mindestens 3 Zyklen notwendig sind, um Kammerflimmern neu zu initiieren.

- 3.5. *Chattipakorn N, Fotuhi P, Ideker R. Pacing following shocks stronger than the defibrillation threshold: Impact on defibrillation outcome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000;11:1022-1028*

In den bisherigen tierexperimentellen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Kammerflimmern durch ULV-Schocks und anschließender programmierter Stimulation mit 3 Extrastimuli induziert werden kann. Weiterhin wurde gezeigt, dass 3 Extraschläge notwendig sind, um nach einem ED 50% Schock Kammerflimmern neu zu initiieren. Die folgende Tierversuchsreihe baut auf diesen vorangegangenen Untersuchungen auf.

Erneut wurden an 5 Schweinen je 10 Defibrillationsschocks gegeben. Diesmal wurden ED 100% Schocks appliziert, d.h. jeder Schock terminierte sicher Kammerflimmern. Analog zu den Untersuchungen mit ULV-Schocks erfolgte auch in dieser Versuchsreihe eine programmierte Stimulation direkt nach dem Defibrillationsschock.

In dieser Untersuchung konnte, nachdem der Defibrillationsschock Kammerflimmern terminiert hatte, durch programmierte Stimulation post-Defibrillationsschock Kammerflimmern erneut initiiert werden. Wie in den bisherigen Versuchen waren 3 Extraschläge/-stimuli notwendig, um Kammerflimmern zu induzieren.

In diesem Modell zum Entstehen von Kammerflimmern konnten ebenfalls zwei Arten der epikardialen Aktivierung unterschieden werden: 1) fokal (88%) und 2) Reentry (12%). Die Initiierung der epikardialen Aktivierung lag auch in diesem Modell im Bereich der Spitze des linken Ventrikels.

- 3.6. *Chattipakorn N, Fotuhi P, Chattipakorn SC, Ideker RE. Three-dimensional mapping of earliest activation after near-threshold ventricular defibrillation shocks. J Cardiovasc. 2003;14:65-9*

Mittels „Sock“-Elektrode kann nur die epikardiale Aktivierung erfasst werden (siehe auch Seite 12). Unklar ist, ob die epikardial erfasste fokale Aktivierung wirklich fokal ist, oder ob es sich hier nur um einen „Austrittspunkt“ (exit-point) eines endokardialen und mid-myokardialen Reentry handelt.

An 6 Schweinen wurde erstmals mittels nicht-metallischer transmyokardialer Nadelelektroden untersucht, ob Kammerflimmern fokal entsteht oder ob es sich bei der vermeintlichen fokalen Entstehung nur um einen, durch die epikardiale Mappingtechnik bedingten Messfehler handelt.

In dieser Untersuchung wurden erneut ED 50% Defibrillationsschocks nach 10 Sekunden Kammerflimmern abgegeben. Dieses Modell wurde gewählt, um die spontane post-Schock-Aktivierung zu erfassen. Hier zeigte sich, dass das Kammerflimmern durch die Defibrillationsschocks immer terminiert, aber in 50% der Fälle im linksventrikulären Apexbereich neu-initiiert wurde. Durch die 3-D Mappingtechnik konnte erstmal gezeigt werden, dass die erste Aktivierung fokal im Bereich des linksventrikulären Apex entsteht. Der Hauptfokus lag im epikardialen Apexbereich ( $76\pm 17\%$ ), in  $16\pm 12\%$  lag der Fokus mid-myokardial und in  $8\pm 6\%$  endokardial.

Diese 3-D Mappinguntersuchung bestätigt die in den epikardialen Mappingversuchen erhobenen Daten.

- 3.7. *Fotuhi P, Chattipakorn N, Rollins D, Sims A, Bicknell J, Killingsworth C, Walcott G, Smith W, Ideker R. Effect of altering the left ventricular pressure on epicardial activation time in dogs with and without pacing-induced heart failure. J Intervent Cardiac Electrophys. 2000;4:561-568*

Problematisch bei diesen Untersuchungen ist, dass sie am herzgesunden Tier in einer akuten Messsituation durchgeführt wurden. Unklar ist, wieweit sich diese Daten auf Herzen mit einer strukturellen Myokardschädigung wie z.B. bei Kardiomyopathie übertragen lassen.

In einer folgenden Arbeit wurde deshalb die epikardiale Aktivierung bei Tieren mit einer chronischen nicht-ischämischen (dilatativen) Kardiomyopathie untersucht. Die Untersuchung erfolgte an 6 Hunden, da Schweine aufgrund der deutlich höheren Sterblichkeit für ein solches chronisches Tiermodell nicht geeignet sind.

Durch schnelle ventrikuläre Stimulation wurde bei den Tieren eine Herzinsuffizienz induziert. Drei der sechs Hunde überlebten die Induktionsperiode nicht. Bei den verbleibenden Tieren konnte gezeigt werden, dass die chronische Herzinsuffizienz mit erhöhtem linksventrikulären enddiastolischen Druck die epikardiale Aktivierungszeit verlängert, aber ein akuter Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (z.B. ausgelöst durch eine Extrasystole) die epikardiale Aktivierungszeit verkürzt. Diese Kombination kann die Heterogenität der Aktivierung vergrößern und damit ein Substrat für einen Reentry bilden.

3.8. *Fotuhi P, Hill M, Rakow N, Hilpisch K, Taepke R, Grangaard R, Mulligan L, Chattipakorn N, Feeney D, Baumann G. Initial experience with an animal model of ischemic heart failure. eingereicht*

In den bisherigen Untersuchungen wurde Kammerflimmern durch ULV-Schocks oder Defibrillationsschocks induziert. Hierbei handelt es sich um etablierte Modelle zur Entstehung von Kammerflimmern. Zum Verständnis der Pathomechanismen ist allerdings ein Modell mit spontanem Kammerflimmern vorteilhafter. Vor diesem Hintergrund entwickelten wir ein Tiermodell mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einem erhöhten Risiko für den Plötzlichen Herztod.

Alle 6 Hunde überlebten den Vorderwandinfarkt und die schnelle ventrikuläre Stimulation zur Induktion der Herzinsuffizienz. In dem Nachbeobachtungszeitraum verstarben 2 der 6 Hunde am Plötzlichen Herztod mit dokumentiertem Kammerflimmern. Die verbleibenden vier Tiere zeigten eine stabile Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurfleistung unter 30%.

In einem solchen Tiermodell könnten neue Herzinsuffizienztherapieformen vor deren klinischer Prüfung evaluiert und spontan auftretendes Kammerflimmern mittels eines chronischen Mappingsystems untersucht werden.

## 4. Diskussion

Verschiedene Hypothesen wurden entwickelt, um die Mechanismen der kardialen Defibrillation sowie die Pathogenese des Entstehens und Aufrechterhaltung von Kammerflimmern zu erklären.

### *„Total extinction Mechanism“-Hypothese*

Wiggers et al beschrieb im Jahr 1940 die „Total extinction Mechanism“-Hypothese [6]. Diese Hypothese beschreibt, dass Kammerflimmern multiple, wechselnde Aktivierungsfronten aufweist, die alle durch einen elektrischen Defibrillationsschock schlagartig beendet werden müssen. Nur, wenn jede dieser Flimmerwellen „ausgelöscht“ wird, kann ein normaler Rhythmus erneut beginnen. Diese Hypothese wurde durch die Arbeit von Chen et al. widerlegt [25]. Die tierexperimentelle Mappingarbeit zeigte, dass ein Defibrillationsschock Kammerflimmern auch dann erfolgreich beenden kann, wenn ein oder zwei Postschockaktivierungen zwischen dem Schock und dem Einsetzen des normalen Rhythmus auftreten (Typ B-Defibrillation).

### *„Critical Mass Mechanism“ Hypothese*

In den Jahren 1974/75 postulierten Mower und Zipes die „Critical Mass Mechanism“-Hypothese [7,26]. Sie besagt, dass die Aktivierungsfronten in einer bestimmten kritischen Masse des Ventrikelmyokards angehalten werden müssen. Dadurch wird das Aufrechterhalten oder Neuentstehen von Kammerflimmern unmöglich gemacht und es kommt zum „Aussterben“ dieser Aktivierungsfronten. Zhou et al. konnten zeigen, dass ca. 10% des Ventrikelmyokards ausreichen, um Kammerflimmern aufrechtzuerhalten, d.h. in mindestens 90% des Ventrikelmyokards müssen die Aktivierungsfronten durch den Schock beendet werden, bevor ein normaler Rhythmus einsetzen kann [27].

### *„Refractory Period Extension Mechanism“ Hypothese*

Die „Refractory Period Extension Mechanism“ Hypothese basiert darauf, dass ein erfolgreicher Defibrillationsschock die Dauer des Aktionspotentials und damit die Refraktärperiode verlängert, ohne dabei ein neues Aktionspotential auszulösen [28-31]. Hierzu muss der Defibrillationsschock einen minimalen lokalen Potential-Gradienten von ca. 6 V/cm im Ventrikelmyokard erzeugen [32]. Durch die dadurch entstehende Verlängerung der Refraktärperiode werden neue Aktionspotentiale verhindert und es können keine neuen Aktivierungsfronten entstehen.



Weiterhin wird in der „Refractory Period Extension Mechanism“- Hypothese davon ausgegangen, dass die Verlängerung der Refraktärperiode grösser ist für weniger erholte Zellen und die Dispersion der Refraktärität in der kritischen Masse des Ventrikelmyokards durch den Schock verringert wird.

#### *„Upper Limit of Vulnerability Mechanism“ Hypothese*

Auch die „Upper Limit of Vulnerability Mechanism“ Hypothese beschreibt einen minimalen lokalen Potential-Gradienten von ca. 6 V/cm zur Terminierung von Kammerflimmern [25]. Bei dieser Hypothese stoppt ein Defibrillationsschock die Aktivierungsfronten, indem er das Myokard vor diesen Aktivierungsfronten direkt erregt oder die Refraktärperiode verlängert.

Im Unterschied zur „Upper Limit of Vulnerability Mechanism“ Hypothese geht die „Refractory Period Extension Mechanism“ Hypothese davon aus, dass das Kammerflimmern nach einem nicht erfolgreichen Schock ein Fortsetzen des Kammerflimmerns vor dem Schock darstellt. Die „Upper Limit of Vulnerability Mechanism“ Hypothese hingegen besagt, dass nach einem erfolglosen Defibrillationsschock Kammerflimmern neu initiiert wird. Es wird postuliert, dass der erfolglose Defibrillationsschock zwar alle Aktivierungsfronten stoppt, aber im Bereich des Ventrikelmyokards – an dem ein kritischer Potential-Gradient und ein kritischer Refraktäritätsgrad zusammentreffen - Kammerflimmern neu auftritt. Dieser Bereich wird als „Kritischer Punkt“ (critical point) bezeichnet. Die „Upper Limit of Vulnerability Mechanism“ Hypothese und der „Kritischer Punkt“ werden auch als ein Erklärungsmodell für das spontane Auftreten von Kammerflimmern herangezogen.

#### *Experimentelle und klinische Untersuchungen*

Mit den initial zur Verfügung stehenden Mappingsystemen konnten nur epikardiale Aktivierungsänderungen erfasst werden (Sockelektrode, Mappingstempel, optisches Mapping) oder es kam zur Störung der Erregungsausbreitung durch die metallischen transmyokardialen Meßelektroden [33]. Eine Aussage zur endokardialen und transmyokardialen Aktivierung war somit nicht möglich. In einer weiteren Versuchsreihe wurden dann erstmalig neuartige Meßelektroden aus Kunststoff eingesetzt. Durch die Kunststoffelektroden wird das elektrische Feld und die Erregungsausbreitung weniger beeinflusst. Darüber hinaus sind diese Elektroden deutlich dünner und damit weniger traumatisch als die bisherigen metallischen Elektroden. Durch diese Technik konnte die kardiale Aktivierung erstmalig in einem räumlichen, 3-

dimensionalen Zusammenhang untersucht werden, ohne dass es durch die Messelektroden zu einer relevanten Störung des elektrischen Feldes kam.

Diese Daten zeigen, dass

- 1) nach einem Defibrillationsschock, der alle Flimmerwellen terminiert hat, neuartig Kammerflimmern auftreten kann,
- 2) dieses Kammerflimmern initial fokal und geordnet auftritt,
- 3) Kammerflimmern im Unterschied zur Kammertachykardie initial kein Reentry zugrunde liegt.

Diese Habilitationsarbeit stützt die Hypothese der „Upper Limit of Vulnerability Mechanism“ und des „Kritischen Punktes“ als Entstehungsort für Kammerflimmern. Unklar ist bisher noch, welche Triggermechanismen zu dem Neuauftreten von Kammerflimmern führen.

Parallel zu diesen Mappingversuchen wurde in einer tierexperimentellen Arbeit untersucht, ob durch die Modifikation des Endokards die Induzierbarkeit von Herzrhythmusstörungen vermindert werden kann. Hintergrund ist, dass das spezielle Reizleitungssystem als wichtiger subendokardialer Entstehungsort für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen angesehen wird [34-40]. Das periphere Reizleitungssystem und das Myokardium sind durch sog. Purkinje-ventricular junctions (PVJs) verbunden. Durch die relativ langen Aktionspotentiale der Purkinje-Zellen kann es dazu kommen, dass eine subendokardiale Extrasystole (Aktivierungsfront) einerseits an einer Purkinje-ventricular junction geblockt wird, andererseits aber retrograd (myokardial zu Purkinje) über eine andere Purkinje-ventricular junction überleitet. Dieser Mechanismus kann somit zum subendokardialen Reentry führen [41,42]. In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch Radiofrequenzablation die Induzierbarkeit von Herzrhythmusstörungen signifikant reduziert wird. Ob dies durch Modifikation des Purkinjesystems oder des „kritischen Punktes“ im Bereich des linksventrikulären Apex erfolgt, konnte in dieser Arbeit nicht untersucht werden.

Sowohl die eigenen klinischen Arbeiten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Kuck (Hamburg) als auch Untersuchungen von Haissaguerre et al. stützen die im Tiermodell gewonnenen Ergebnisse [43,44]. Auch diese Daten weisen auf eine ursächliche Beteiligung des Purkinje-Systems bei dem Entstehen von Herzrhythmusstörungen hin.

### *Ausblick*

Die dargestellten Ergebnisse tragen zum Verständnis der Pathomechanismen des Entstehens von Kammerflimmern und der kardialen Defibrillation bei. In weiteren Arbeiten soll untersucht werden: 1) was die Neuentstehung von Kammerflimmern nach einem Defibrillationsschock triggert, 2) wie Kammerflimmern bei Vorliegen von strukturellen Myokardschäden entsteht, 3) welche Beteiligung das Purkinje-System beim Entstehen von Herzrhythmusstörungen hat und 4) welche therapeutischen Möglichkeiten sich daraus ergeben.

## **5. Zusammenfassung**

Der Plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in Europa, in den USA sogar die häufigste Ursache aller natürlichen Todesfälle. Ziel der experimentellen und klinischen Forschung ist das Erkennen und Verhindern (“Prediction and Prevention”) der malignen Herzrhythmusstörungen.

Die vorliegende Habilitationsarbeit beschäftigt sich mit der Pathogenese von Herzrhythmusstörungen und den Pathomechanismen der kardialen Defibrillation. Insgesamt wurden 11 Tierversuchsreihen und 2 Übersichtsarbeiten zusammengefasst.

Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit bilden die experimentellen Untersuchungen hinsichtlich der Mechanismen von Herzrhythmusstörungen. Durch die Entwicklung neuartiger Mappingsysteme konnte erstmalig gezeigt werden, dass im Tiermodell Kammerflimmern initial fokal und geordnet entsteht. Weiterhin konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass die Induzierbarkeit von Kammerflimmern durch Radiofrequenzablation reduziert werden kann.

Die bisherigen Untersuchungen und Daten erweitern unser Wissen zur kardialen Defibrillation und zum Entstehen von malignen Herzrhythmusstörungen, stellen aber nur einen Baustein im Gesamtverständnis des Plötzlichen Herztodes dar. Weitere begonnene oder geplante Projekte beschäftigen sich mit Herzrhythmusstörungen bei Vorliegen einer Kardiomyopathie und akuter Ischämie, sowohl im Tiermodell als auch beim Patienten. Neuartige Mappingtechnologien und Tiermodelle können helfen, die Mechanismen zu verstehen, die Therapie von Herzrhythmusstörungen zu verbessern und Therapieverfahren weiterzuentwickeln.

## Literatur

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Kimura S and Castellanos A. Sudden cardiac death: Future approaches based on identification and control of transient risk factors. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1992;3:626-640
2. Zipes DP and Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-2351
3. Zheng Z, Croft J, Giles W, Mensah G. Sudden Cardiac Death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2000;104:2158-2163
4. Panadis IP, Morganroth J. Initiating events of sudden cardiac death. *Cardiovasc Clin* 1985;15:81-92
5. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-482
6. Wiggers CJ. The physiologic basis for cardiac resuscitation from ventricular fibrillation: Method for serial defibrillation. *Am Heart J* 1940;20:413-422
7. Zipes DP. Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation* 1975;51:III120-130
8. Beck P, Pritchard W, Veil H. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *AMA* 1947;135:985-986
9. Zoll P; Linenthal A; Gibson W. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med* 1956;254:727-732
10. Mirowski M; Reid PR; Mower MM; Watkins L; Gott VL; Schauble JF; Langer A, Heilmann MS; Kolenik SA; Fischell RE; Weisfeldt ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322-324
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940
12. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583
13. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302

14. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754
15. Josephson ME, Callans DJ, Buxton AE. The role of the implantable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 2000;133:901-910
16. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346:877-83
17. Blanchard SM, Johnson EE, Ideker RI. Myocardial activation at the onset and during ventricular fibrillation. In: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin Jn (Hrsg) Sudden cardiac death. Prevalence, mechanisms and approaches to diagnosis and treatment. Williams & Wilkins, Malvern, PA 1994;128-143
18. Ideker RE, Klein GJ, Harrison L, Smith WM, Kasell J, Reimer KA, Wallace AG, Gallagher JJ. The transition to ventricular fibrillation induced by reperfusion. *Circulation* 1981;63:1371-1379
19. Ideker RE, Chen P-S, Zhou X-H. Basic mechanisms of defibrillation. *J Electrocardiol* 1991;23:36-38
20. Wharton JM, Wolf PD, Smith WM, Chen P-S, Frazier DW, Yabe S, Danieleley N, Ideker RE. Cardiac potential and potential gradient fields generated by single, combined, and sequential shocks during ventricular defibrillation. *Circulation* 1992;85:1510-1523
21. Davy JM, Fain ES, Dorian P, Winkle RA. The relationship between successful defibrillation and delivered energy in open-chest dogs: reappraisal of the "defibrillation threshold" concept. *Am Heart J* 1987;113:77-84
22. Worley SJ, Smith WM, Ideker RE. Construction of a multipolar electrode system referenced and anchored to the endocardium for the study of arrhythmias. *Am J Physiol* 1986;250:H530-H536
23. Worley SJ, Ideker RE, Mastrotatoro J, et al. A new sock electrode for recording epicardial activation from the human heart: One size fits all. *Pacing and Clin Electrophys* 1987;10:21-31
24. Ideker RE, Smith WM, Wolf PD, Danieleley ND, Bartram FR. Simultaneous multichannel cardiac mapping systems. *Pacing and Clin Electrophys* 1987;10:281-292
25. Chen PS, Shibata N, Dixon EG, Wolf PD, Danieleley ND, Sweeney MB, Smith WM, Ideker RE. Activation during ventricular defibrillation in open-chest dogs. Evidence of complete cessation and regeneration of ventricular fibrillation after unsuccessful shocks. *J Clin Invest.* 1986;77:810-23

26. Mower MM, Mirowski M, Spear JF Moore EN. Patterns of ventricular activity during catheter defibrillation. *Circulation* 1974;49:858-861
27. Zhou X, Daubert JP, Wolf PD, Smith WM, Ideker RE. Epicardial mapping of ventricular defibrillation with monophasic and biphasic shocks in dogs. *Circ Res* 1993;72:145-160
28. Witkowski FX, Penkoske PA, Plonsey R. Mechanism of cardiac defibrillation in open-chest with unipolar DC-coupled simultaneous activation and shock potential recordings. *Circulation* 1990;82:244-260
29. Sweeney RJ, Gill RM, Steinberg MI, Reid PR. Ventricular refractory period extension caused by defibrillation shocks. *Circulation* 1990;82:965-972
30. Swartz JF, Jones JL, Jones RE, Fletcher R. Conditioning prepulse of biphasic defibrillator waveforms enhances refractoriness to fibrillation wavefronts. *Circ Res.* 1991;68:438-49
31. Dillon SM. Optical recordings in the rabbit heart show that defibrillation strength shocks prolong the duration of depolarization and the refractory period. *Circ Res* 1991;69:842-856
32. Wharton JM, Richard VJ, Murry CE, Dixon EG, Reimer KA, Meador J, Smith WM, Ideker RE. Electrophysiological effects of monophasic and biphasic stimuli in normal and infarcted dogs. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990;13:1158-72
33. Fotuhi P. Abschlußbericht DFG-Projekt Fo 280/1-1. DFG 2000
34. Gilmour RF, Moïse S. Triggered activity as a mechanism for inherited ventricular arrhythmias in German Shepherd dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1526-1533
35. El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res.* 1996;79:474-92
36. Janse MJ, van Capelle FJL, Morsink H, Kléber AG, Wilms-Schopman F, Cardinal R, d'Alnoncourt CN and Durrer D. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts: Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ. Res.* 1980;47:151-165
37. Pogwizd SM. Focal mechanisms underlying ventricular tachycardia during prolonged ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:1441-1458
38. Arnar DO, Bullinga JR and Martins JB. Role of the Purkinje system in spontaneous ventricular tachycardia during acute ischemia in a canine model. *Circulation* 1997;96:2421-2429
39. Friedman PL, Stewart JR and Wit AL. Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ Res* 1973;33:612-626

40. Pogwizd SM, Hoyt RH, Saffitz JE, Corr PB, Cox JL and Cain ME. Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart. *Circulation* 1992;86:1872-1887
41. Gilmour RF, Watanabe M. Dynamics of circus movement re-entry across canine Purkinje fibre-muscle junctions. *J Physiol* 1994;476:473-485
42. Berenfeld O, Jalife J. Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles. *Circ Res* 1998;82:1063-1077
43. Ouyang F, Cappato R, Ernst S, Goya M, Volkmer M, Hebe J, Antz M, Vogtmann T, Schaumann A, Fotuhi P, Hoffmann-Riem M, Kuck KH. Electroanatomic substrate of idiopathic left ventricular tachycardia: Unidirectional block and macroreentry within the Purkinje network. *Circulation* 2002;105:462-469
44. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Kadish A, Griffith M, Gaita F, Yamane T, Garrigue S, Hocini M, Clementy J. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet* 2002;359: 677-678



## **Danksagung**

All denen, die mir bei der Durchführung der Forschungsvorhaben geholfen haben, möchte ich danken.

Herrn Professor Dr. Alt und seinen Mitarbeitern danke ich für die Unterstützung und Kooperation bei den Arbeiten zur Erkennung und Therapie von Herzrhythmusstörungen. Durch die frühzeitige Förderung und die Unterstützung fand ich Begeisterung für die wissenschaftliche Arbeit. Auch initiierte Herr Professor Dr. Alt die Zusammenarbeit mit Professor Dr. Ideker.

Die grundlegenden Tierversuche wurden im Labor von Professor Dr. Raymond Ideker durchgeführt. Hier gilt mein Dank Professor Ideker, Kate Sreenan, Jeannette Bichnell, Dennis Rollins, Dr. Fast und den Mitarbeitern des Cardiac Rhythm Management Labs für ihre Freundschaft und Geduld sowie für Rat und Tat bei den Projekten und Leben in Alabama.

Für die exzellente Zusammenarbeit und die langjährige Freundschaft danke ich Herrn Dr. Nipon Chattipakorn, seiner Frau Dr. Siriporn Chattipakorn und Kenneth Chattipakorn.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, deren großzügige Unterstützung diese wissenschaftliche Kooperation ermöglicht.

Herrn Combs, Herrn Bennett und Herrn Hill danke ich für die langjährige Kooperation. Erst durch die kontinuierliche Zusammenarbeit mit der Industrie war die Realisierung zahlreicher Konzepte möglich.

Herrn Professor Dr. Stangl und Herrn PD Dr. Theres danke ich für ihre langjährige, konstruktive Begleitung und Förderung meines wissenschaftlichen und klinischen Werdeganges. Meine herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Baumann für seine Anregungen, Anleitungen und Unterstützung, die eine fundierte klinische Ausbildung und eine erfolgreiche wissenschaftliche Tätigkeit ermöglichte. Des weiteren danke ich Ihm für seine langjährige Förderung und wohlwollende Kritik bei der Durchführung meiner wissenschaftlichen Untersuchungen und Publikationen.

Mein besonderer Dank gilt nicht zuletzt meinen lieben Eltern. Sie sind mir eine stetige Hilfe und Unterstützung.

## **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

Datum

Unterschrift