

Aus dem Institut für Pathologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Roessner)

„Die interstitielle Fibrose und Amyloidose des Herzvorhofes -  
Identifizierung struktureller Risikofaktoren für Vorhofflimmern“

## **Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**Dr. med.**

**(doctor medicinae)**

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von      Gina Jünemann

aus                      Saalfeld/Saale

Magdeburg            2005

## **Dokumentationsblatt**

Bibliographische Beschreibung:

Jünemann, Gina:

Die interstitielle Fibrose und Amyloidose des Herzvorhofes - Identifizierung struktureller Risikofaktoren für Vorhofflimmern. – 2005. – 50 Seiten: 7 Abb., 5 Tab.

Das Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Erwachsenen. Mit dieser Herzrhythmusstörung sind eine erhöhte Morbidität und Mortalität verbunden. Verschiedene Faktoren sind mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert. Hierzu zählen das Alter des Patienten, die P-Wellendauer und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Bislang ist unklar, welche pathophysiologischen Mechanismen ab einem bestimmten Alter oder bei bestimmten kardialen Vorerkrankungen zum Vorhofflimmern führen. Es mehren sich die Hinweise, dass strukturelle Veränderungen wie zum Beispiel eine Fibrose oder Amyloidose die Prävalenz des Vorhofflimmerns beeinflussen können. Die vorliegende prospektive Arbeit will anhand histologischer Untersuchungen und umfangreicher klinischer Daten prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen im Herzvorhof (Fibrose und Amyloid) und dem Auftreten von Vorhofflimmern besteht. Dazu wurde von insgesamt 259 Patienten das rechte Herzohr untersucht, das bei einer offenen Herzoperation entnommen wurde. Bei jedem dieser Patienten erfolgte eine semiquantitative Einschätzung der Menge der Vorhoffibrose. Zusätzlich wurden die Proben auf das Vorliegen einer Amyloidose untersucht.

Es zeigte sich, dass altersabhängige strukturelle Veränderungen wie eine Fibrose oder Amyloidablagerungen eine mögliche Ursache für Reizleitungsstörungen sein können und so zum Auftreten von Vorhofflimmern führen. Medikamente, die eine Fibrose der Vorhöfe vermindern oder stoppen, könnten die Prävalenz von Vorhofflimmern senken. Zu dieser Hypothese sind bereits erste Studien mit ACE-Hemmern gelaufen, deren Ergebnisse diese Hypothese unterstützen. Die Gabe von ACE-Hemmern würde somit eine mögliche neue Therapie oder Prophylaxe des Vorhofflimmerns darstellen.

## **Schlüsselwörter**

Vorhofflimmern

Postoperatives Vorhofflimmern

Supraventrikuläre Arrhythmie

Strukturelle Veränderungen

Fibrose

Amyloid

Isolierte atriale Amyloidose

Atriales natriuretisches Peptid

Herzinsuffizienz

Risikofaktoren

## Abkürzungen

AANP-Amyloid	Amyloid, Vorläuferprotein Atriales natriuretisches Peptid
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AI	Amyloidindex
AL-Amyloid	Amyloid, Vorläuferprotein lambda- und kappa-leichte Kette
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ATI	Angiotensin I
ATTR-Amyloid	Amyloid, Vorläuferprotein Transthyretin
cGMP	Zylo-Guanosinmonophosphat
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation, operativ
V%	Volumenprozent
VHF	Vorhofflimmern

## Inhaltsverzeichnis

	Seite	
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Vorhofflimmern	1
1.2	Interstitielle Fibrose	4
1.3	Amyloidose	5
1.3.1	Definition der Amyloidose	5
1.3.2	Einteilung der Amyloidosen	7
1.3.3	Kardiale Amyloidosen	9
1.3.3.1	Die isolierte atriale Amyloidose	9
1.4	Fragestellung der Arbeit	10
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1	Auswahl und Zusammensetzung des Studienkollektivs	12
2.2	Studienprotokoll	12
2.2.1	Studienprotokoll Vorhoffibrose und postoperatives Vorhofflimmern	12
2.2.2	Studienprotokoll Vorhofamyloidose	13
2.3	Histochemie und Immunhistochemie	13
2.3.1	Histochemie	14
2.3.1.1	Histochemie Vorhoffibrose	14
2.3.1.1.1	Dreifachfärbung nach van Gieson	14
2.3.1.2	Histochemie Amyloid	14
2.3.1.2.1	Kongorot Färbung	14
2.3.2	Immunhistochemie bei Nachweis von Amyloid	15
2.3.2.1	Atriales natriuretisches Peptid, Amyloid P Komponente, Transthyretin und $\beta_2$ -Mikroglobulin	15
2.3.2.2	Serum Amyloid A, lambda- und kappa-leichte Kette	15
2.4	Quantifizierung der atrialen Fibrose	16
2.5	Quantifizierung der atrialen Amyloidose	16
2.6	Statistische Auswertung	16

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	18
3.1	Vorhoffibrose und postoperatives Vorhofflimmern	18
3.1.1	Vorhoffibrose	19
3.1.2	Postoperatives Vorhofflimmern	22
3.2	Amyloidose des rechten Vorhofes	25
3.2.1	Gepaarte Patientengruppen	29
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	32
4.1	Vorhoffibrose	32
4.1.1	Strukturelle Veränderungen und Vorhofflimmern	32
4.1.2	Klinische Auswirkungen	34
4.2	Isolierte atriale Amyloidose	35
4.2.1	Isolierte atriale Amyloidose und Vorhofflimmern	36
4.2.2	Folgen der Amyloidablagerungen	37
4.2.3	Klinische Auswirkungen	37
4.3	Grenzen dieser Studie	37
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	39
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	41
	<b>Danksagung</b>	50
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	51
	<b>Lebenslauf</b>	52
	<b>Wissenschaftliche Veröffentlichungen und zitierbare Vorträge</b>	54

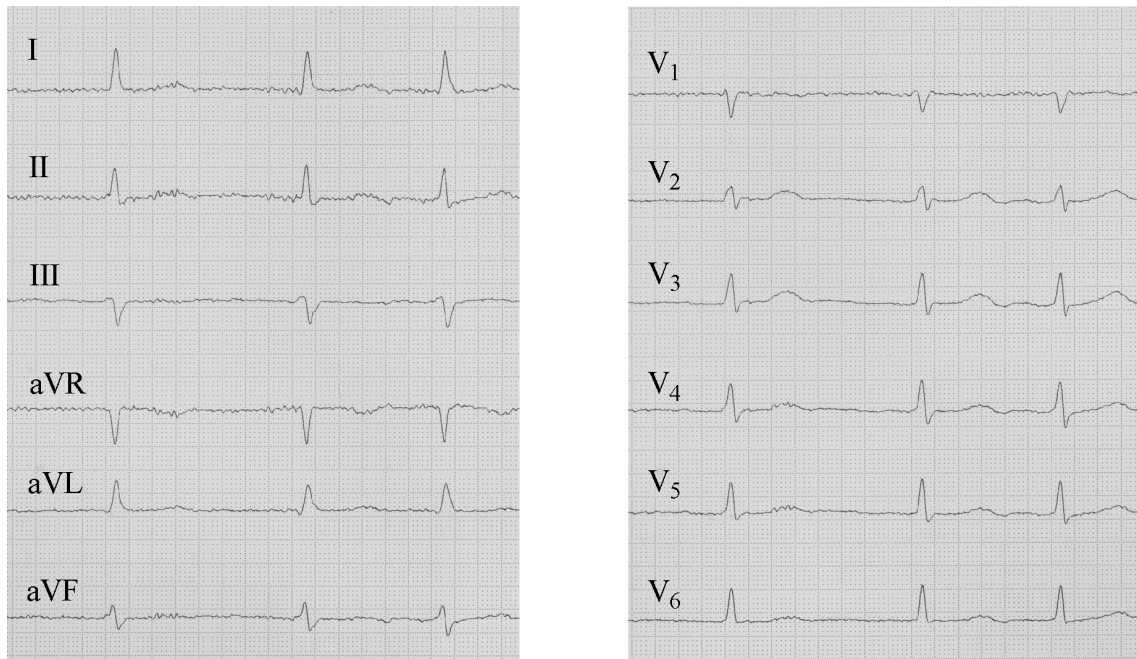
## 1 Einleitung

### 1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Im Durchschnitt liegt die Inzidenz bei 1%. Während zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr die Inzidenz bei 0,05% liegt, erhöht sich diese nach dem 69. Lebensjahr auf 5%. 70% aller Patienten mit Vorhofflimmern sind zwischen 65 und 85 Jahre alt [Brand et al. 1985; Feinberg et al. 1995; Kannel et al. 1982; Kopecky et al. 1987]. Überträgt man diese Zahlen auf Deutschland, so ist davon auszugehen, dass 650.000 Menschen an Vorhofflimmern erkrankt sind.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Risiko von Thromboembolien [Wolf et al. 1983; Wolf et al. 1991]. Das Mortalitätsrisiko ist um das Zweifache, das Morbiditätsrisiko um das Fünffache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [Alpert et al. 1988; Benjamin et al. 1994; Saxena et al. 2001]. Daraus resultieren häufigere und verlängerte Krankenhausaufenthalte, mehr intensivmedizinische Betreuung (z.B. nach aortokoronarem Venenbypass) und ein Mehrbedarf an Medikamenten [Aranki et al. 1996].

Vorhofflimmern ist eine Herzrhythmusstörung, bei der es zu unkoordinierten Kontraktionen der Vorhofmuskulatur kommt. Die Frequenz liegt zwischen 350 und 400 Schlägen pro Minute. In Abbildung 1 ist ein typisches Elektrokardiogramm dargestellt. Vorhofflimmern kann paroxysmal und chronisch auftreten. Das paroxysmale Vorhofflimmern limitiert sich definitionsgemäß innerhalb von 48 Stunden selbst. Chronisches Vorhofflimmern liegt vor, wenn die Rhythmusstörung länger als 48 Stunden andauert. Man unterscheidet persistierendes Vorhofflimmern, das sich medikamentös oder elektrisch in den Sinusrhythmus konvertieren lässt, von permanentem Vorhofflimmern, bei dem dies nicht möglich ist [Levy 1998].



**Abbildung 1** *Beispiel eines Elektrokardiogramms (EKG) bei Vorhofflimmern. Das EKG wurde mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s geschrieben. Typisch für Vorhofflimmern ist der unregelmäßige Rhythmus und das Fehlen einer P-Welle in allen Ableitungen. Flimmerwellen als Zeichen der unkoordinierten Erregungen des Vorhofes sind in diesem Fall am deutlichsten in Ableitung I zu sehen.*

Die Klinik des Vorhofflimmerns reicht von Herzrasen bis zu einer massiven Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Neben unspezifischen Symptomen wie Brustschmerzen im Sinne von pectanginösen Beschwerden, Luftnot und Schwindel, ist das typische Symptom der schnelle, unregelmäßige Herzschlag. Dieser wird von Patienten häufig als „Herzrasen“ oder „Poltern“ beschrieben. Vorhofflimmern ist der häufigste Grund für einen absolut arrhythmischen Puls.

Auch wenn eine Fülle klinischer, histologischer, biochemischer und immunologischer Untersuchungen vorliegt, sind die Ursachen des Vorhofflimmerns bis heute im Wesentlichen ungeklärt. Es gibt kardiale und nicht kardiale Grunderkrankungen und Risikofaktoren, die prädisponierend für das Auftreten von Vorhofflimmern sind. Zu den wichtigen nicht kardialen Risikofaktoren zählen Diabetes mellitus, Hyperthyreose und Alkoholabusus. Bei den kardialen Risikofaktoren stehen Langzeitschäden des



Herzmuskels durch einen arteriellen Hypertonus, eine ischämische Herzerkrankung, rheumatische Klappenfehler oder eine chronische Herzinsuffizienz im Vordergrund [Alpert et al. 1988; Benjamin et al. 1994; Kannel et al. 1982; Kopecky et al. 1987; Levy 1997].

Diese Risikofaktoren erhöhen auch das Risiko einer Erstmanifestation des Vorhofflimmerns im Rahmen einer offenen Herzoperation. Das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern wird bei 5 – 50% der operierten Patienten angegeben. Der postoperative Verlauf bei diesen Patienten ist aufgrund multipler Komplikationen, wie Herzinsuffizienz und Thromboembolien, deutlich schlechter als der vergleichbarer Patienten ohne Vorhofflimmern [Aranki et al. 1996; Hravnak et al. 2002; Kowey et al. 1992; Siebert et al. 2000; Zaman et al. 2000].

Faktoren wie P-Wellendauer, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Art der Operation scheinen ebenfalls in Zusammenhang mit postoperativem Vorhofflimmern zu stehen [Aranki et al. 1996; Bharucha und Kowey 2000; Creswell et al. 1993; Kowey et al. 1992; Steinberg et al. 1993; Zaman et al. 2000]. Eine besondere Rolle kommt dabei dem Patientenalter zu [Creswell et al. 1993]. Der pathophysiologische Mechanismus, mit welchem das Patientenalter oder vorbestehende Herzerkrankungen das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern beeinflussen, ist bisher nicht vollständig geklärt.

Man weiß, dass es im Rahmen einer chronischen Schädigung des Herzens zu strukturellen Veränderungen kommt, die möglicherweise in einem kausalpathogenetischen Zusammenhang zum Vorhofflimmern stehen [Beltrami et al. 1994; Francis 2001; Nattel 2002]. Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie oder Myokarditis werden verschiedene strukturelle Veränderungen im Bereich des Myokards gefunden. Dazu zählen eine Hypertrophie von Myofibrillen, fokale Nekrosen mit zum Teil lymphoplasmazellulären Zellen, Zeichen einer granulomatösen Myokarditis sowie interstitielle Amyloidablagerungen. Ein weiteres häufiges histopathologisches Substrat ist die interstitielle Fibrose. Bei restriktiven Kardiomyopathien stellen sich ähnliche Befunde dar [Talwar et al. 1994].

## 1.2 Interstitielle Fibrose

Die genannten Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern erhöhen auch das Risiko zur Ausbildung einer interstitiellen Fibrose der Vorhöfe [Burlew und Weber 2002; Frohlich 2001; Hennersdorf et al. 2000]. Die interstitielle Fibrose des Herzvorhofs ist charakterisiert durch eine Kumulation und ein strukturelles Remodeling der Kollagenfibrillen. Dabei bilden sich Kollagenfaserbündel mit eingelagerten Fibroblasten [Burlew und Weber 2002]. Als Ursachen werden oxidativer Stress, nicht enzymatische Glykosylierung und Änderungen der kardiovaskulären Genexpression diskutiert. Diese führen zu einer kardiovaskulären Alterung und können so eine Fibrose induzieren [Pugh und Wei 2001]. Im alternden Herz gehen pro Jahr 38 Millionen Zellen verloren. Es wird vermutet, dass diese durch Bindegewebe ersetzt werden [Anversa und Capasso 1991; Olivetti et al. 1991].

Für den linken Ventrikel wurde gezeigt, dass die Fibrose die Diastole in ihrer Funktion, einschließlich des Grades der Relaxation, der diastolischen Füllung und der passiven Steifheit beeinträchtigt. Daneben wird vermutet, dass altersabhängige degenerative Veränderungen der Vorhöfe eine potentielle Ursache für Überleitungsstörungen sind [Li et al. 1999; Michelucci et al. 1984; Nitta et al. 1999]. Die Fibrose stört die Zellkopplung. Daraus resultieren Inhomogenitäten der Erregungsleitung innerhalb der Vorhöfe und zwischen ihnen [Fan et al. 2000; Unverferth et al. 1984]. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass eine Vorhoffibrose ein strukturelles Substrat für Vorhofflimmern sein kann. In einer weiteren Untersuchung fand man Areale mit fibrotischem Gewebe, die an Makro re-entry Kreisläufe beteiligt waren [Li et al. 1999].

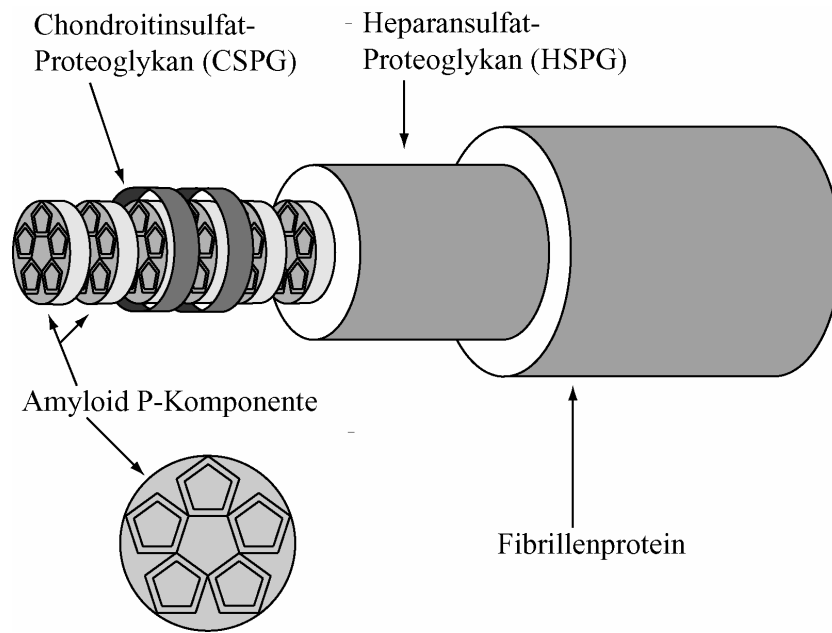
Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Vorhofflimmern signifikante Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften von Vorhofmyozyten induziert und Ursache struktureller Veränderungen im Vorhofgewebe ist [Ausma et al. 1997; Goette et al. 1996; Morillo et al. 1995; Wijffels et al. 1995]. Intrazellulär fallen der Verlust von Myofibrillen, die Akkumulation von dem sarkoplasmatischen Retikulum ähnlichem Material und die Präsenz von glykogenhaltiger Granula auf. Lichtmikroskopisch wurden Zeichen der myokardialen Hypertrophie, zum Teil mit fokalen Nekrosen und entzündlichen Reaktionen beschrieben [Frustaci et al. 1991; Frustaci et al. 1997].

Ungeklärt ist, ob Vorhofflimmern die genannten strukturellen Veränderungen verursacht oder deren Folge ist. In diesem Zusammenhang sind Ergebnisse einer Tierstudie von Li et al. [1999] von besonderer Bedeutung. Diese hat gezeigt, dass eine Fibrosierung der Vorhöfe bei insuffizienten Tierherzen ein Substrat für Vorhofflimmern darstellen kann. Die Vorhoffibrosierung war mit umschriebenen elektrophysiologischen Unregelmäßigkeiten verbunden, die Vorhofflimmern induzierten [Li et al. 1999]. Das Vorkommen einer atrialen Fibrose könnte so das gehäufte Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen erklären. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung lagen keine prospektiven Untersuchungen vor, die den Einfluss der Fibrose im Herzvorhof auf atriale Herzrhythmusstörung beim Menschen überprüft haben.

### **1.3 Amyloidose**

#### **1.3.1 Definition der Amyloidose**

Eine weitere strukturelle Veränderung des Herzens ist die Amyloidose. Amyloidosen repräsentieren eine Gruppe verschiedener Erkrankungen, die durch das Vorhandensein unphysiologischer Proteinablagerungen mit speziellen strukturellen und färberischen Eigenschaften charakterisiert sind. Diese Proteinablagerungen beinhalten obligate und nicht obligate Bestandteile. Obligate Bestandteile sind das Fibrillenprotein, die Amyloid P-Komponente, das Apolipoprotein E, Proteoglykane und Glykosaminoglykane [Gallo et al. 1994; Kisilevsky 1992; Prelli et al. 1991; Wisniewski et al. 1995]. In Abbildung 2 ist schematisch ein Modell einer Amyloidfibrille dargestellt.



**Abbildung 2** Schematisches Modell einer Amyloidfibrille. Dieses Modell beschreibt die Amyloidfibrille als mehrschichtige, kabelartige Struktur. Der Kabelkern wird von der Amyloid P-Komponente gebildet. Fünf Moleküle dieser Amyloid P-Komponente bilden ein Pentamer, das im Querschnitt zu sehen ist. Um diese Pentamere sind zwei Schichten Proteoglykane gewickelt. Dabei werden die innere Schicht von Chondroitinsulfat-Proteoglykan (CSPG) und die äußere Schicht von Heparansulfat-Proteoglykan (HSPG) gebildet. Die nach außen abschließende Kabelhülle besteht aus dem Fibrillenprotein [Inoue und Kisilevsky 1996].

Amyloid ist definiert durch charakteristische Infrarot- und Röntgenbeugungsspektren, spezifische lichtoptisch darstellbare färbere Eigenschaften und den elektronenmikroskopischen Nachweis starrer Fibrillen. Die Amyloidfibrillen hat einen Durchmesser von circa 10 nm und ist von variabler Länge. Die für Amyloid pathognomonische Bildung von Aggregaten aus in einer anti-parallelen  $\beta$ -Faltblattstruktur zueinander angeordneten Peptiden und Proteinen ist vermutlich für die färbere Eigenschaften des Amyloids verantwortlich [Glenner 1980].

Als Kongophilie bezeichnet man die für Amyloid charakteristische apfelgrüne Polarisationsfarbe nach Kongorotfärbung bei Betrachtung in polarisiertem Licht

zwischen gekreuzten Polaren (Abbildung 7B). Linke zeigte, dass die Betrachtung von Kongorot Färbungen im Fluoreszenzmikroskop die sensitivste Methode zum Nachweis von Amyloidablagerungen ist [Linke 2000]. Bisher ist kein serologischer oder klinischer Test zum Nachweis von Amyloid bekannt. Zur Diagnosestellung ist das Vorliegen von Gewebeproben notwendig. Die Diagnose kann an jedem amyloidhaltigen Gewebe gestellt werden [Röcken et al. 1996]. Im klinischen Alltag hat sich die von Holde Puchtler modifizierte alkalisch-alkoholische Kongorot Färbung mit Begutachtung der Schnitte in polarisiertem Licht zwischen gekreuzten Polaren durchgesetzt [Kyle und Bayrd 1975; Puchtler et al. 1985; Röcken und Sletten 2003]. Wird dieses Verfahren exakt angewendet, ist der histopathologische Nachweis der charakteristischen apfelgrünen Doppelbrechung spezifisch für Amyloid. Bisher wurde kein falsch-positiver Fall publiziert [Puchtler et al. 1985].

### 1.3.2 Einteilung der Amyloidosen

Amyloidosen werden nach dem zugrunde liegenden Fibrillenprotein klassifiziert. Einzelne Patienten können an verschiedenen Amyloidsyndromen leiden [Fernandez-Alonso et al. 1994; Storkel und Sturer 1989]. Momentan sind 26 verschiedene Fibrillenproteine bekannt (Tabelle 1) [Röcken und Sletten 2003].

<b>Fibrillenprotein</b>	<b>Vorläuferprotein</b>	<b>Systemisch oder lokal</b>	<b>Zugeordnetes Krankheitsbild</b>
AA	Serum Amyloid A	S	Reaktive Amyloidose Familiäres Mittelmeerfieber Muckle – Wells – Syndrom
AL	Lambda- und kappa-leichte Kette	S, L	Idiopathisch Myelom- oder Makroglobulinämie-assoziiert Familiäre Amyloidose
AH	IgG ( $\gamma$ 1)	S, L	
ATTR	Transthyretin	S	Familiäre Amyloidosen Senile kardiovaskuläre Amyloidose
AApo A-I	Apolipoprotein A-I	S L	Familiäre Amyloid – Polyneuropathie Arteriosklerose- assoziierte Amyloidose
AApo A-II	Apolipoprotein A-II	S	Senile Amyloidose der Maus
AGel	Gelsolin	S	Familiäre Amyloidosen
ACys	Cystatin	S	Hereditäre zerebrale Amyloidose (Island – Typ)

ALys	Lysozym	S	Hereditäre systemische Amyloidose
AFib	Fibrinogen	S	Hereditäre renale Amyloidose
Aβ	β - Vorläuferprotein	L	Alzheimer – Krankheit Trisomie 21 Hereditäre zerebrale Amyloidose (holländischer Typ)
Aβ2M	β <sub>2</sub> - Mikroglobulin	S	Hämodialyse- assoziiert
ACal	Calcitonin	L	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
AANP	Atriale natriuretisches Peptid	L	Lokales Vorhofamyloid
AIAPP	Inselamyloid Polypeptid	L	Lokale Inselamyloidose (unter anderem bei Diabetikern)
		L	Insulinom
AIns	Insulin	L	Lokale Inselamyloidose des Degu
		L	Subkutanes Amyloid bei insulinpflichtigen Diabetikern
ABri	ABriPP (oder Bri-I)	S	Familiäre Demenz (britischer Typ)
ADan	ADanPP (oder Bri-D)	L	Heredopathia ophthalmo-oto-encephalica (dänischer Typ)
APrP	Prion Protein	L	Spongiforme Enzephalopathie
AMed	Lactadherin	L	Amyloidablagerung in der Media der Aorta
AKer	Kerato-epithelin	L	Kornea
A(tbn)	tbn	L	Pinborg Tumoren
ATau	Tau Protein	L	Gehirn
ALac	Lactoferrin	L	Cornea (Trichiasis)
APro	Prolaktin	L	Hypophysenvorderlappen
		L	Prolaktinom
ASeg	Semenogelin I	L	Samenblase

**Tabelle 1** Zuordnung der Fibrillenproteine zu den unterschiedlichen Krankheitsbildern. Aufgelistet sind die 26 bekannten Fibrillenproteine und die damit verbundenen Krankheitsbilder [Röcken und Sletten 2003].

Amyloidablagerungen finden sich sowohl vaskulär, interstitiell als auch intrazellulär. Eine Amyloidose kann sich lokal (tumorartig), organlimitiert oder systemisch manifestieren. Die Ablagerungen können symptomlos sein oder zu klinisch auffälligen, unter Umständen lebens einschränkenden Funktionsbeeinträchtigungen eines befallenen Organs oder Gewebes führen. Das Spektrum der durch Amyloidablagerungen

verursachten klinischen Symptome ist vielfältig und unspezifisch [Kyle und Bayrd 1975; Kyle und Greipp 1983].

Jede Amyloidablagerung im Herz kann zu einer restriktiven Kardiomyopathie und so zu einer Einschränkung der Auswurfleistung führen. In diesem Zusammenhang sind das Auftreten von pectanginösen Beschwerden, Herzinsuffizienz und eine Digitalissensibilisierung bekannt. Es liegen Studienergebnisse vor, die auf eine Beteiligung von Amyloidablagerungen bei der Entstehung von Herzrhythmusstörungen, im Rahmen der senilen kardiovaskulären und der isolierten atrialen Amyloidose, hinweisen [Falk et al. 1984; Lie 1984; McCarthy und Kasper 1998].

### **1.3.3 Kardiale Amyloidosen**

Es sind verschiedene Formen von Amyloidablagerungen im Herzen bekannt. Es sind sowohl organlimitierte Formen als auch Ablagerungen im Rahmen einer systemischen Amyloidose möglich. 1876 wurde von Soyka das erste Mal eine altersabhängige Amyloidose des Herzens beschrieben: die senile kardiovaskuläre Amyloidose [Steiner 1984]. Die Ablagerungen finden sich im Interstitium und in Herzgefäßen [Pitkanen et al. 1984].

#### **1.3.3.1 Die isolierte atriale Amyloidose**

Die häufigste kardiale Manifestation ist die streng organlimitierte isolierte atriale Amyloidose. Das Fibrillenprotein ist das atriale natriuretische Peptid [Johansson und Westermark 1990; Kaye et al. 1986; Linke et al. 1988]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an und beträgt ab dem 90. Lebensjahr circa 90% [Cornwell et al. 1983; Steiner 1987; Westermark et al. 1979].

Beim atrialen natriuretischen Peptid handelt es sich um ein Hormon, das aus 151 Aminosäuren besteht. Es wird vor allem in den Myozyten des linken Vorhofes produziert und nach Vorhofdehnung in das zirkulierende Blut sezerniert. Es wirkt mit bei der Regulierung des Blutvolumens und des Salzhaushaltes durch Steigerung der Diurese und der Natriuresis, durch Gefäßdilatation und durch Senkung des arteriellen Blutdrucks und der Ejektionsfraktion. Eine vermehrte Synthese findet man zum Beispiel bei einer Herz- oder Niereninsuffizienz oder einer Leberzirrhose [Espiner 1994]. Der Plasma ANP Spiegel steigt bei der Herzinsuffizienz proportional mit der kardialen Dysfunktion,

unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz an. Es gibt eine positive Korrelation zwischen dem ANP Spiegel und dem enddiastolischen Druck [Nicholls 1994]. Der Serum ANP Spiegel steigt mit zunehmenden Alter signifikant an. Das ist am ehesten mit der Zunahme von kardialen Erkrankungen in Zusammenhang zu bringen [Wallen et al. 1993].

Histologisch zeigt sich bei der isolierten atrialen Amyloidose ein buntes Bild. In den Myozyten finden sich ein hypertrophiertes Sarkolemm, eine erhöhte Menge von Lipofuszingranula und eine Zunahme interzellulärer Verbindungen. Bei der isolierten atrialen Amyloidose läßt sich Amyloid sowohl intrazellulär, in Invaginationen des Sarkolemm, als auch extrazellulär nachweisen. Zudem sind Verbindungen zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Amyloid sowie Ablagerungen in den Disci intercalares zu sehen [Takahashi et al. 1998].

Trotzdem die isolierte atriale Amyloidose im Herzen wesentlich häufiger ist als eine AL Amyloidose oder eine senile kardiale Amyloidose weiß man bis jetzt sehr wenig über eine potentielle Rolle der isolierten atrialen Amyloidose bei dem Auftreten von kardialen Arrhythmien wie dem Vorhofflimmern [Hodkinson und Pomerance 1977].

#### **1.4 Fragestellung der Arbeit**

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung beim Erwachsenen. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist nur teilweise geklärt. Eine Reihe von Risikofaktoren sind bekannt. Unter anderem werden strukturelle Veränderungen der Vorhofmuskulatur für das Auftreten von Vorhofflimmern verantwortlich gemacht. Die vorliegende Arbeit will anhand histologischer Untersuchungen an einem großen Patientenkollektiv prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen im Herzvorhof und dem Auftreten von Vorhofflimmern besteht.

In einem ersten Schritt soll anhand einer semiquantitativen Untersuchung von histologischen Präparaten der Grad der Fibrose bewertet werden. Mit Hilfe dieser Daten wird untersucht, ob es eine Korrelation zwischen dem Grad der Vorhoffibrose und dem Auftreten von Vorhofflimmern gibt. Dabei kommt dem postoperativen Vorhofflimmern eine besondere Bedeutung zu, da es als mögliche Erstmanifestation von Vorhofflimmern anzusehen ist. Im Weiteren soll anhand der klinischen und histologischen Daten



überprüft werden, ob andere prädisponierende Faktoren nachzuweisen sind. Dabei sollen mit Hilfe multivariater Analysen mögliche Zusammenhänge aufgezeigt werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, das Auftreten einer Vorhofamyloidose in Zusammenhang mit Vorhofflimmern zu untersuchen. Dazu sollen Aussagen über die Häufigkeit und über die Ausprägung der Vorhofamyloidose gemacht werden. Anhand dieser Daten ist dann zu überprüfen, ob eine Korrelation zwischen der Vorhofamyloidose und dem Vorhofflimmern besteht. Auch hier ist mit Hilfe multivariater Analysen zu überprüfen, ob es weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern gibt.

Zusammenfassend soll anhand eines großen Patientenkollektivs und mit Hilfe umfangreicher Daten der Einfluss einer interstitiellen Fibrose des rechten Vorhofes und einer Vorhofamyloidose auf das Auftreten von Vorhofflimmern untersucht werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Auswahl und Zusammensetzung des Studienkollektivs**

In der vorliegenden Arbeit wurden qualitative und quantitative Veränderungen des rechten Herzvorhofes anhand histologischer Untersuchungen erfasst. Dazu wurde prospektiv vom 20.10.1999 bis zum 15.03.2000 von 259 Patienten, die in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg einer offenen Herzoperation unterzogen wurden, das rechte Herzohr asserviert (Tabelle 2). Das rechte Herzohr wird routinemäßig beim Anschluss der Herz-Kreislaufmaschine reseziert. Die Entnahme des rechten Herzohres stellt somit keinen zusätzlichen operativen Eingriff dar. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation das 18. Lebensjahr vollendet. Es galten folgende Ausschlusskriterien: die Einnahme von anderen antiarrhythmischen Medikamenten als Calcium-Kanal Blockern oder Beta-Blockern, die Teilnahme an anderen Studien, unbehandelte Nieren-, Leber- oder Herzerkrankungen. Alle Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie. Die Untersuchungen entsprachen den Prinzipien der Deklaration von Helsinki.

### **2.2 Studienprotokoll**

#### **2.2.1 Studienprotokoll Vorhoffibrose und postoperatives Vorhofflimmern**

Bei der stationären Aufnahme erfolgte eine körperliche Untersuchung. Von jedem Patienten lag ein 12 Kanal EKG (Papiervorschub 50 mm/sec) vor. Folgende klinische Daten gingen in das Studienprotokoll ein: Alter, Geschlecht, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus (insulinpflichtig ja/nein), arterieller Hypertonus, bekannter Zustand nach Myokardinfarkt, Funktionsstadium der Herzinsuffizienz, präoperatives Vorhofflimmern, Vormedikation (Digitoxin, Digoxin, ACE Hemmer, ATI/ATII Antagonist, Calcium-Kanal Blocker, Beta-Blocker), P-Wellendauer, Vitalkapazität, Sekundenkapazität, systolische Pumpfunktion, linksventrikulärer enddiastolischer Druck, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, linksatrialer Durchmesser, Mitralklappen- und Aortenklappenöffnungsfläche, maximaler Druckgradient über der Aortenklappe, Aortenabklemmzeit, OP-Dauer, Dauer der intensivmedizinischen Betreuung postoperativ, Zeitpunkt/ Dauer/ Behandlung von postoperativem

Vorhofflimmern, C-reaktives Protein prä- und postoperativ, Cholesterol und Creatinin im Serum.

Bei allen Operationen kam eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz. Während der Eingriffe wurde zur Kardioprotektion eine kardioplegische Lösung (4°C) nach Brettschneider verwendet. Postoperativ wurden die Patienten für mindestens 72 Stunden intensivmedizinisch überwacht. Postoperative Vorhofflimmerepisoden, die länger als fünf Minuten anhielten, galten als postoperatives Vorhofflimmern. Eine bereits präoperativ bestehende Medikation mit Beta-Blockern wurde postoperativ fortgesetzt. Die teilnehmenden Patienten erhielten postoperativ keine prophylaktische antiarrhythmische Medikation.

### **2.2.2 Studienprotokoll Vorhofamyloidose**

In dieses Patientenkollektiv wurden 245 Patienten eingeschlossen. Es galten die unter 2.2.1 angegeben Ausschlusskriterien. Zusätzliche Ausschlusskriterien für dieses Kollektiv waren paroxysmales Vorhofflimmern und der Nachweis einer anderen Amyloidose als der isolierten atrialen Amyloidose.

### **2.3 Histochemie und Immunhistochemie**

Alle Herzohren wurden in drei Dimensionen ausgemessen. Die durchschnittliche Größe betrug 2,0 x 1,0 x 0,5 cm. Die entnommenen Herzohren befanden sich für mindestens 12 Stunden in 10% gepufferter Formaldehydlösung. Anschließend wurde das Material in Paraffin eingebettet. Von jeder Probe wurden 10 Paraffinschnitte mit einer Dicke von 10 µm angefertigt (Rotationsmikrotom, Leica RM 2145, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland).

Von jeder Probe wurde eine Dreifachfärbung nach van Gieson (Abbildung 3) und eine Kongorot Färbung (Abbildung 7A) angefertigt. Der Nachweis von Amyloid erfolgte mit Hilfe einer Kongorot Färbung (Abbildung 7B). Bei Nachweis von Amyloid erfolgten zusätzlich immunhistochemische Färbungen zur Klassifikation der folgenden Amyloidosen: lokales Vorhofamyloid (AANP Amyloid; Abbildung 7C), senile kardiovaskuläre Amyloidose (ATTR Amyloid), reaktive Amyloidose bzw. familiäres Mittelmeerfieber (AA Amyloid), idiopathische bzw. Myelom- oder Makroglobulinämie-

assoziierte Amyloidose (AL Amyloid) und Hämodialyse-assoziierte Amyloidose (A $\beta$ 2M Amyloid).

### **2.3.1 Histochemie**

#### **2.3.1.1 Histochemie Vorhoffibrose**

##### **2.3.1.1.1 Dreifachfärbung nach van Gieson**

Zur Entparaffinierung wurden die Schnitte für 15 Minuten bei 65 °C in einen Brutschrank gestellt. Um verbliebene Paraffinreste zu entfernen, wurden die Schnitte zweimal für fünf Minuten in Xylol verbracht. Anschließend befand sich das Gewebe für jeweils eine Minute in 100% Alkohol und Äther-Alkohol (Diethyläther und 100% Alkohol im Verhältnis 1:1). Die Objektträger wurden dann für jeweils eine Minute in Celloidin (20 ml Celloidin in 1 l Ether-Alkohol) und 75% Alkohol gegeben. Die Entparaffinierung wurde mit einer Spülung unter Leitungswasser abgeschlossen.

Es folgten fünf Minuten in 75% Alkohol. Dann folgte der erste Schritt der Färbung in Resorzin–Fuchsinlösung für 45 Minuten. Die Schnitte wurden anschließend in destilliertem Wasser gespült und zur zweiten Färbung für 10 Minuten in Hämatoxylin gegeben. Es folgte eine erneute Spülung für 10 Minuten in Leitungswasser. Im letzten Färbeschritt befanden sich die Proben für 25 Minuten in einer Gieson-Lösung. Es schloss sich eine aufsteigende Alkoholreihe an (70%, 96%, 100% Ethanol, jeweils 1,5 Minuten). Die Schnitte wurden mit Neutralbalsam eingedeckt.

#### **2.3.1.2 Histochemie Amyloid**

##### **2.3.1.2.1 Kongorot Färbung**

Die Proben wurden wie unter 2.3.1.1.1 beschrieben, entparaffiniert und gewaschen. Es folgten zwei Minuten in Mayers Hämalaun und eine Spülung in Leitungswasser und destilliertem Wasser. Anschließend befanden sich die Schnitte für 10 Minuten in einer Lösung A (500ml 80% Ethanol, 15g NaCl) und weitere 10 Minuten in einer Lösung B (500ml 80% Ethanol, 15g Natriumchlorid, 2,5g Kongorot). Es folgte eine Spülung für 10 Sekunden in 80% Ethanol und zwei Mal in 100% Ethanol. Abschließend befanden sich

die Schnitte für zweimal eine Minute in Xylol. Die Schnitte wurden mit Neutralbalsam eingedeckt.

### **2.3.2 Immunhistochemie bei Nachweis von Amyloid**

Zur Klassifikation der Amyloidose wurden Primärantikörper gegen folgende Peptide und Proteine verwendet: atriales natriuretisches Peptid, Transthyretin, Serum Amyloid A, lambda- und kappa-leichte Kette,  $\beta_2$  – Mikroglobulin und Amyloid – P Komponente. Beim Primärantikörper gegen Serum Amyloid A handelte es sich um einen monoklonalen Antikörper. Die verbleibenden Primärantikörper waren polyklonal. Der Primärantikörper gegen atriales natriuretisches Peptid wurde von BioGenesis, Poole, England bezogen. Die übrigen Primärantikörper stammen von DAKO, Hamburg, Deutschland.

#### **2.3.2.1 Atriales natriuretisches Peptid, Amyloid P Komponente, Transthyretin und $\beta_2$ -Mikroglobulin**

Die Entparaffinierung erfolgte wie unter 2.3.1.1.1 beschrieben. Die Schnitte wurden 20 Minuten in Ethylendiamintetraacetat (EDTA; pH 8,0) in einer Mikrowelle bei 450 Watt gekocht. Die Proben kühlten 10 Minuten ab. Es folgte eine Spülung mit Leitungswasser und Tris-Puffer. Die Primärantikörper wurden in folgenden Verdünnungen aufgebracht: ANP 1:1000, Amyloid P Komponente 1:1600, Transthyretin 1:600,  $\beta_2$ -Mikroglobulin 1:2000. Die Objektträger verblieben für eine Stunde in einer feuchten Kammer bei 37 °C. Es folgten drei weitere Spülungen in Tris-Puffer. Nach Auftragen des Sekundärantikörpers (anti-Kaninchen) verblieben die Proben 30 Minuten in einer feuchten Kammer bei 37 °C. Nach erneuter Spülung in Tris-Puffer wurde der Tertiärantikörper (Vectastain ABC-Kit) aufgetragen. Die Schnitte verblieben für weitere 20 Minuten in einer feuchten Kammer bei 37 °C. Abschließend erfolgte eine Färbung mit Hämalaun. Die Proben wurden mit Glyceringelatine eingedeckt.

#### **2.3.2.2 Serum Amyloid A, lambda- und kappa-leichte Kette**

Die Entparaffinierung erfolgte wie unter 2.3.1.1.1 beschrieben. Eine Vorbehandlung der Schnitte mit EDTA, wie unter 2.3.2.1 beschrieben, wurde nicht durchgeführt. Die Primärantikörper wurden direkt in folgenden Verdünnungen aufgebracht: Serum Amyloid A 1:600, lambda-leichte Kette 1:10.000, kappa-leichte Kette 1:10.000. Der folgende Verlauf entspricht dem unter 2.3.2.1 angegebenen Protokoll.

## 2.4 Quantifizierung der atrialen Fibrose

Zur Quantifizierung der Fibrose wurde die Elastika van Gieson Färbung verwendet. Diese erlaubt die Unterscheidung von Elastin (schwarz gefärbt) und Kollagen (rot gefärbt) (siehe Abbildung 3). Die Quantifizierung erfolgte mit Hilfe des Punktzählverfahrens. Dafür wurde eine Folie mit einem Gitternetz mit 144 Punkten in ein 12,5 x Okular eingelegt. Die Schnitte wurden durch ein 16 x Objektiv betrachtet. Das Gitternetz projizierte sich so auf ein Gesichtsfeld von 0,289 mm<sup>2</sup>. Es wurden von jedem Schnitt 15 willkürlich ausgewählte Gesichtsfelder ausgewertet. Innerhalb der Gesichtsfelder wurden die Punkte des Gitternetzes gezählt, die auf ein rot gefärbtes, kollagenfaserreiches Areal fielen. Aus den 15 pro Schnitt erhaltenen Punktzahlen wurde die mittlere Anzahl gezählter Punkte pro Feld berechnet. Aus dieser Zahl errechneten sich die Volumenprozent (V%) von fibrotischem Gewebes, wobei 144 gezählte Punkte pro Feld 100% entsprechen.

## 2.5 Quantifizierung der atrialen Amyloidose

Zur Quantifizierung der Amyloidose wurde die Kongorot Färbung genutzt. Die Schnitte wurden mit einem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus AH-3), ausgestattet mit einer 100 W Hochdruck-Quecksilber-Lampe und einem Fluoreszein-Isothiocyanat-Filter betrachtet [Linke 2000]. Es wurde ein 40 x Objektiv genutzt. Das Amyloid stellte sich leuchtend orange dar. Es wurde der gesamte Schnitt mäanderförmig, möglichst ohne Überschneidung der aneinander liegenden Gesichtsfelder, durchgemustert. Der Amyloidindex (AI) errechnet sich aus dem Verhältnis der amyloidhaltigen Gesichtsfelder zur Gesamtzahl der gezählten Gesichtsfelder.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Institutes für Biometrie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. In den angegebenen Tabellen, Grafiken und im Text wurden bei den entsprechenden Werten der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Fortlaufende Variablen, wie das Alter, die P-Wellendauer oder die Volumenprozent der Vorhoffibrose wurden mit dem ungepaarten Student t-Test verglichen. Mit dem  $\chi^2$ -Test und der Multivarianzanalyse wurden Zusammenhänge zwischen postoperativem Vorhofflimmern, einer Amyloidose und den klinischen Daten der Patienten geprüft. Dabei wurden Scores gebildet, in welche Hauptkomponenten, wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht, die Vorhoffibrose in Volumenprozent, der

Amyloidindex und der Herzrhythmus eingingen [Laeuter 1996; Laeuter et al. 1996]. Das Verhältnis von metrischen Parametern wurde mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten untersucht. Ein p-Wert galt als statistisch signifikant, wenn er kleiner als 0,05 war.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vorhoffibrose und postoperatives Vorhofflimmern

Patientendaten	Gesamt n=259	Kein post OP VHF	Post OP VHF	p-Wert
Alter (Jahre)	63±10	62±11	66±7	0,011
Geschlecht (m/w)	192/67	152/55	40/12	0,724
Diabetes mellitus [n (%)]	86 (33)	65 (31)	21 (40)	0,453
Hyperlipoproteinämie [n (%)]	233 (90)	185 (89)	48 (92)	0,796
Hypertonie [n (%)]	218 (84)	172 (83)	46 (89)	0,402
3-Gefäß Koronarkrankheit [n (%)]	177 (68)	141 (68)	36 (69)	0,755
Myokardinfarkt [n (%)]	107 (41)	84 (41)	23 (44)	0,141
NYHA Klasse	2,1±1,1	2,1±1,1	2,2±1,1	0,875
Ejektionsfraktion	57,1±13,9	57,1±13,8	57,3±14,6	0,907
P-Wellendauer (ms)	91±17	81±12	102±16	0,010
Creatinin prä OP (µmol/l)	86±36,5	87±39,5	84±20,8	0,663
CRP prä OP (mg/l)	15,0±28,6	15,1±29,2	14,7±26,3	0,942
CRP post OP (mg/l)	65,3±47,1	64,0±44,0	69,9±57,5	0,424
Medikamente prä OP [n]:				
Beta-Blocker	112 (43)	91 (44)	21 (40)	0,754
Digitalis	34 (13)	24 (12)	10 (19)	0,168
Calcium-Kanal Blocker	26 (10)	16 (7)	10 (19)	0,020
Art der OP [n (%)]:				
ACVB	194 (74)	155 (74)	39 (75)	0,986
ACVB + Klappenersatz	30 (11)	23 (11)	7 (14)	0,636
Klappenersatz	29 (11)	24 (12)	5 (10)	0,686
Aortenklappenersatz	24 (9)	22 (11)	2 (4)	0,132
Mitralklappenersatz	3 (1)	0 (0)	3 (6)	n.s.
Aorten- und Mitralklappenersatz	2 (1)	2 (1)	0 (0)	n.s.
Andere	6 (2)	5 (2)	1 (2)	n.s.
Aortenverschlusszeit (min)	62±23	62±24	61±20	0,886
OP-Dauer (min)	198±47	198±48	201±44	0,600
Post OP Stimulation [n (%)]	92 (36)	72 (35)	20 (39)	0,630

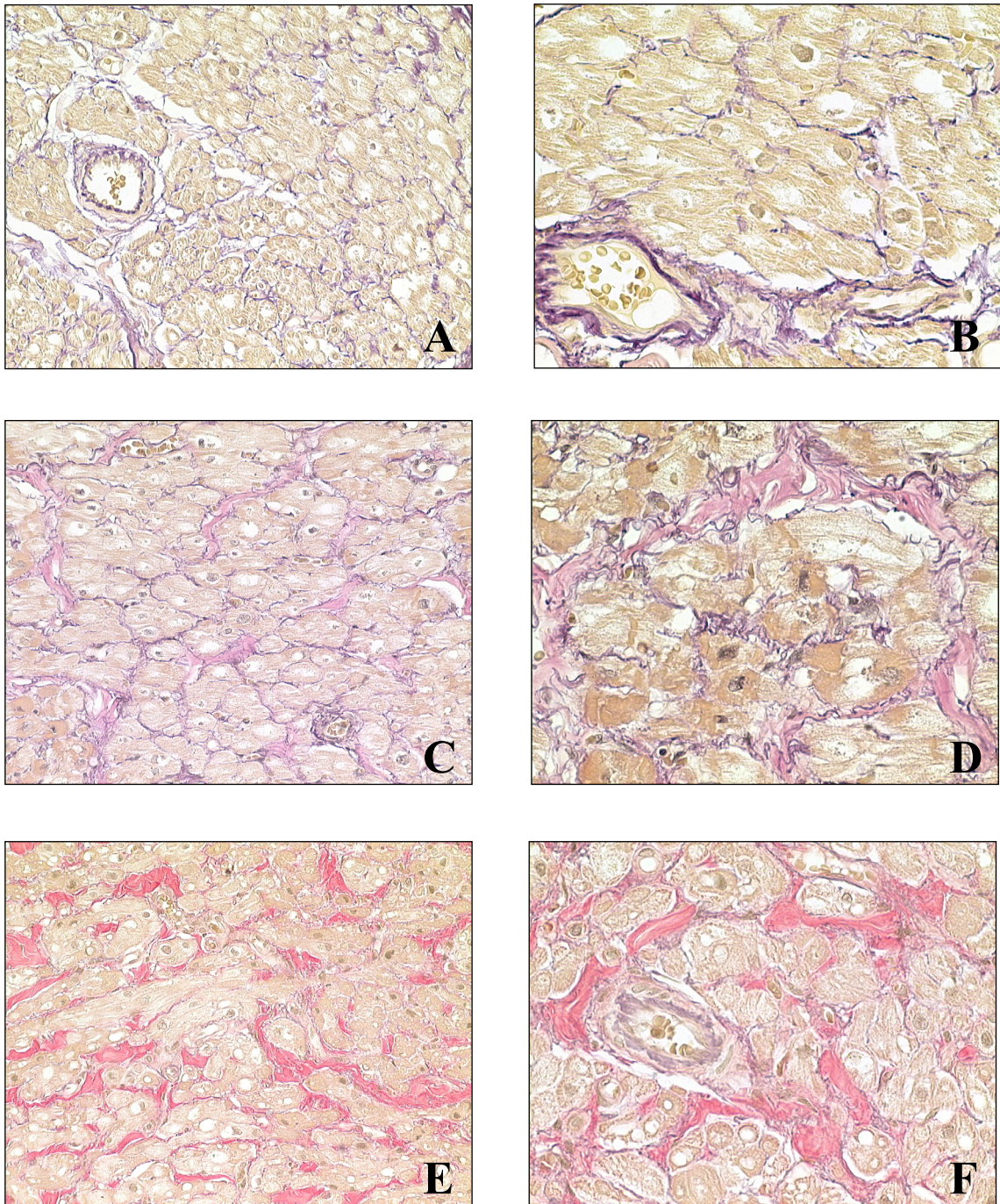
**Tabelle 2** *Aufgeführt sind die Daten der Patienten, bei denen der Zusammenhang einer Vorhoffibrose und das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern untersucht wurde. Post OP Stimulation = postoperative Stimulation des Herzens durch einen externen Schrittmacher.*



In Tabelle 2 sind die klinischen Charakteristika der Patientengruppe aufgeführt. Es waren insgesamt 259 Patienten in die Studie eingeschlossen, 192 Männer (74,1%) und 67 Frauen (25,9%). Das durchschnittliche Alter betrug  $63 \pm 10$  Jahre. Von den Frauen erkrankten 12 (17,9%), von den Männern 40 (20,8%) an postoperativem Vorhofflimmern. Gesondert betrachtet wurde der Zusammenhang zwischen einer unterschiedlich stark ausgeprägten Vorhoffibrose und dem Auftreten von Vorhofflimmern nach Operationen am offenen Herz.

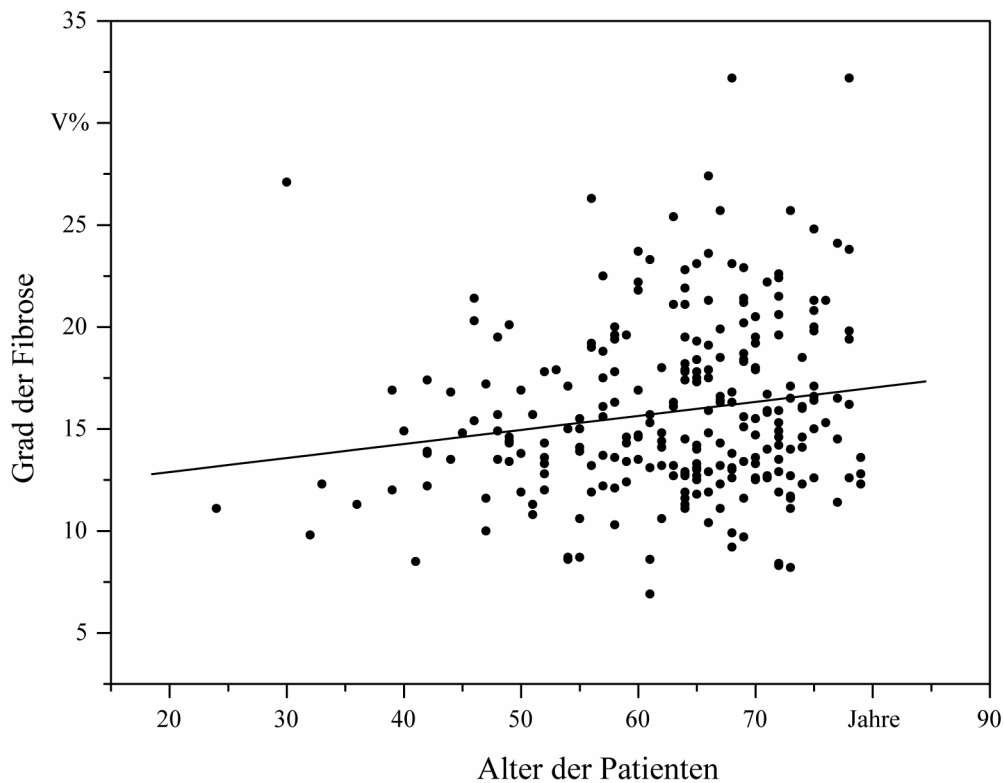
### **3.1.1 Vorhoffibrose**

Die interstitielle Fibrose des rechten Vorhofes stellte sich je nach Ausprägung histologisch sehr unterschiedlich dar. Wie in Abbildung 3A und 3B zu sehen ist, kam es bei einer gering ausgeprägten Vorhoffibrose nur zu einer kurzstreckigen Abtrennung von Gruppen von Myozyten. Mit steigender Fibrosierung wurden schon einzelne Myozyten durch das fibrotische Gewebe vom Zellverband getrennt (Abbildung 3C, 3D), und bei weiter zunehmender Fibrosierung fand man große Flächen konfluierender fibrotischer Areale (Abbildung 3E, 3F).



**Abbildung 3** *Elastika van Gieson Färbungen des rechten Herzohres. Zu sehen sind unterschiedliche Schweregrade der atrialen Fibrose (rot gefärbt), in 200x (A, C, E) und 400x (B, D, F) Originalvergrößerung. A, B - 11,9V%, Gruppen von Myozyten werden von fibrotischem Material umgeben; C, D - 17,6V%, einzelne Myozyten werden durch fibrotisches Gewebe vom Zellverband getrennt; E, F 24,1V%, große Flächen von konfluierenden fibrotischen Arealen.*

Die Quantifizierung der Vorhoffibrose nach dem Punkt – Zählverfahren ergab Werte zwischen 4,6 und 32,4 V%. Der Mittelwert betrug  $15,8 \pm 4,3$  V%. Zwischen den verschiedenen zu Grunde liegenden kardialen Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Mitral- bzw. Aortenklappenerkrankungen oder Vorhofseptumdefekt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der Vorhoffibrose. Es fand sich ebenfalls keine Korrelation zwischen der Menge der Fibrose und kardialen Parametern, wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder der Größe der Vorhöfe. Nachzuweisen war eine lineare und statistisch signifikante Beziehung ( $p < 0,01$ ) zwischen dem Patientenalter und der Fibrose im rechten Herzhohr (Abbildung 4).



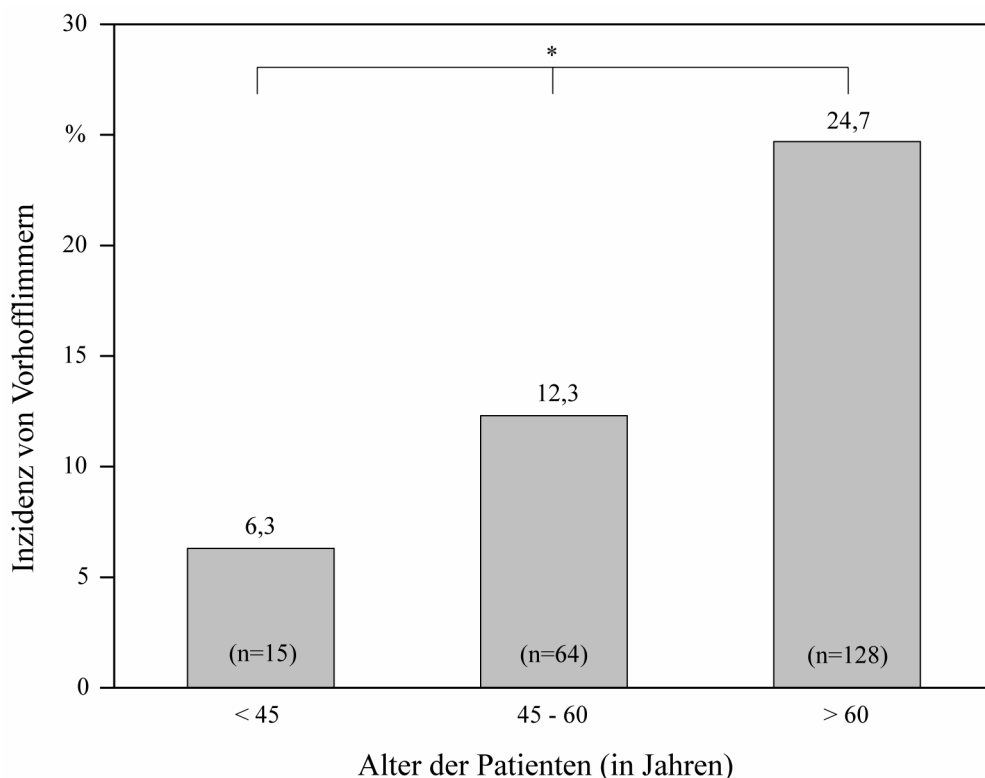
**Abbildung 4** *Assoziation zwischen Patientenalter und Menge der Vorhoffibrose. Auffällig ist eine signifikante lineare Beziehung zwischen dem Patientenalter und der Vorhoffibrose ( $n=259$ ;  $r=0,17$ ,  $p < 0,01$ ).*

### 3.1.2 Postoperatives Vorhofflimmern

Von den 259 Patienten entwickelten 52 (20,1%) innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Operation ein paroxysmales Vorhofflimmern. Zwischen den zwei betrachteten Gruppen von Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern und ohne postoperatives Vorhofflimmern ergaben sich in den klinischen Daten wie Geschlecht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Vorhofgröße, zugrunde liegende kardiale Erkrankung, perioperative Daten oder der Einnahme von Beta-Blockern keine Unterschiede. Eine Ausnahme war die Einnahme von Calcium-Kanal Blockern. Während 19% der Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern präoperativ Calcium-Kanal Blocker eingenommen hatten, lag diese Zahl bei Patienten ohne postoperatives Vorhofflimmern bei 7%. Das entspricht einem p-Wert von 0,020 (Tabelle 2). Allerdings ergab eine multivariate Analyse, dass die Einnahme von Calcium-Kanal Blockern kein unabhängiger Faktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern ist.

Zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern war ein signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2=6,908$ ;  $p<0,050$ ) nachzuweisen (Abbildung 5). Dabei war die Inzidenz für Vorhofflimmern in der jüngsten Altersgruppe bis zum 45. Lebensjahr (n=15) mit 6,3% am niedrigsten. In der Altersgruppe von 45-60 Jahren (n=64) betrug die Inzidenz schon 12,3% und war mit 24,7% in der Patientengruppe mit über 60 Jahren (n=128) am höchsten. Das relative Risiko, an postoperativem Vorhofflimmern zu erkranken, war bei Patienten über dem 60. Lebensjahr 2,20 mal höher als bei jüngeren Patienten (95% CI: 1,21-4,03).

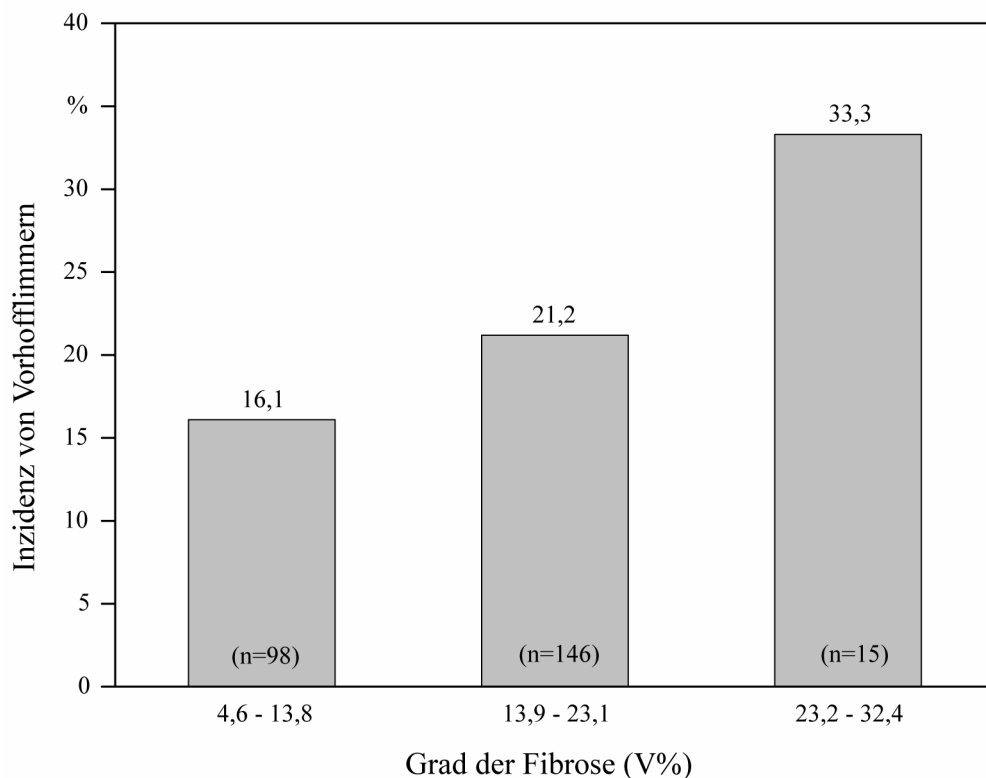
Des Weiteren war ein signifikanter Zusammenhang des Patientenalters zur präoperativen P-Wellendauer zu erkennen ( $r=0,249$ ;  $p<0,010$ ). Wobei mit zunehmender P-Wellendauer wiederum die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern signifikant zunahm ( $\chi^2=47,49$ ;  $p<0,050$ ). Anhand der vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass bei einer P-Wellendauer  $\geq 100$  ms das Risiko für postoperatives Vorhofflimmern 2,69 mal höher ist als bei Patienten mit einer P-Wellendauer kleiner als 100 ms (95% CI: 1,83-3,96). Ein Zusammenhang zwischen der P-Wellendauer und der Vorhofgröße konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,721$ ).



**Abbildung 5** *Assoziation zwischen Patientenalter und der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern. Zu sehen ist ein signifikanter Zusammenhang der beiden Variablen. Die Patienten wurden in drei Altersgruppen (< 45 Jahre, 45-60 Jahre > 60 Jahre) geteilt. Der so berechnete p-Wert (\*) beträgt 0,032.*

Um einen direkten Zusammenhang zwischen einer Vorhoffibrose und der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern zu untersuchen, wurde der Grad der Fibrosierung in drei Gruppen eingeteilt. Die erhobenen Volumenprozent Fibrose reichen von 4,6 – 32,4V%. Jede der Gruppen umfasste 9,2V%. Die Aufteilung der Gruppen gestaltet sich

folgendermaßen: 4,6 – 13,8V% (n=98), 13,9 – 23,1V% (n=146) und 23,2 – 32,4V% (n=15). Unter Berücksichtigung dieser Einteilung konnte kein signifikantes Ergebnis berechnet werden. Der p-Wert betrug 0,269. Allerdings lässt sich in Abbildung 6 eine lineare Beziehung zwischen den Fibrosegruppen und der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern erkennen:

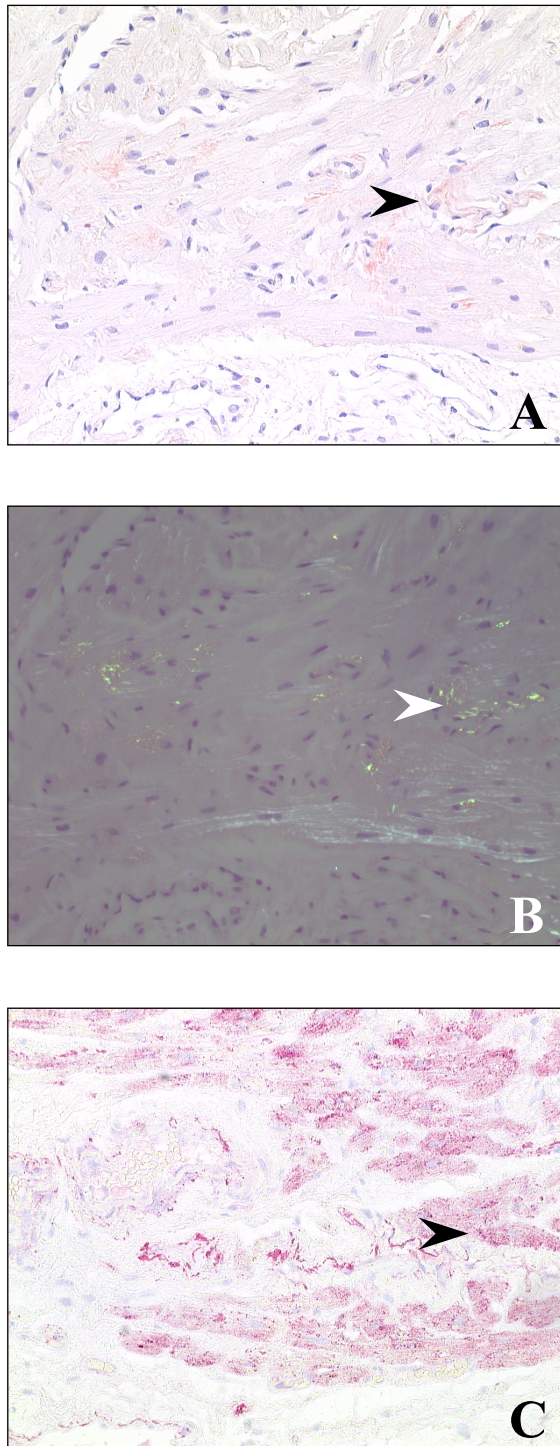


**Abbildung 6** *Assoziation zwischen Ausprägung der atrialen Fibrose (V%) und der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern. Es ist eine lineare Beziehung von postoperativem Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Grad der atrialen Fibrose zu erkennen. Diese Beziehung ist mit einem p-Wert von 0,269 nicht signifikant. Der Grad der Fibrose wurde gleichmäßig auf drei Gruppen verteilt (jede Gruppe umfasst 9,2V%): 4,6 – 13,8V%; 13,9 – 23,1V%; 23,2 – 32,4V%. Die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern sieht bei gleicher Reihenfolge wie folgt aus: 16% (n=98); 21,2% (n=146); 33,3% (n=15).*

Mit Hilfe multivariater Analysen konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter und höherem Grad der Vorhoffibrose das Risiko an postoperativem Vorhofflimmern zu erkranken, signifikant höher ist (AF:  $102 \pm 15$  versus  $95 \pm 15$ ;  $p < 0,010$ ). Bei Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern waren der Grad der Fibrosierung und die P-Wellendauer signifikant höher als bei Patienten ohne postoperatives Vorhofflimmern (AF:  $92 \pm 15$  versus  $72 \pm 10$ ;  $p < 0,010$ ). Eine fortgeschrittene Fibrose des rechten Vorhofes in Zusammenhang mit einem höheren Lebensalter oder einer verlängerten P-Wellendauer erhöhten das Risiko für postoperatives Vorhofflimmern signifikant. In den übrigen durchgeführten multivariaten Analysen fanden sich keine weiteren unabhängigen Faktoren für das Auftreten postoperativen Vorhofflimmerns.

### **3.2 Amyloidose des rechten Vorhofes**

Bei 40 (16%) von 245 Patienten fand sich interstitiell, perivaskulär, und/oder subendokardial Amyloid im rechten Herzohr (Abbildung 7). Das mittlere Alter der Patienten mit Amyloid betrug  $69,6 \pm 7,6$  Jahre (39-79 Jahre). Der Amyloidindex reichte von 0,06 bis 1,00. Der Mittelwert betrug  $0,35 \pm 0,26$ . Bei allen eingeschlossenen Patienten verhielten sich die Amyloidablagerungen immunreaktiv für das atriale natriuretische Peptid.



**Abbildung 7** *Abgebildet sind Amyloidablagerungen im rechten Herzohr. A - Kongorot Färbung im Durchlicht, leuchtend rote Amyloidablagerungen (➤); B - Kongorot Färbung, Darstellung von Amyloid in polarisiertem Licht zwischen gekreuzten Polaren, typische apfelgrüne Polarisationsfarbe von Amyloid (➤); C - Immunhistochemie zur Klassifikation von ANP - Amyloid (➤).*



Zur Auswertung der umfangreichen Daten wurden drei Gruppen gebildet. Wobei Gruppe 1 das gesamte betrachtete Patientenkollektiv mit den unter 2.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien enthielt. In Gruppe 2 wurden 80 Patienten mit und ohne Amyloid gematched nach Geschlecht und Alter miteinander verglichen. In Gruppe 3 wurde nach den gleichen Kriterien gematched. Verglichen wurden Patienten im Sinusrhythmus oder mit Vorhofflimmern.

In Tabelle 3 sind die Charakteristika der Patienten der Gruppe 1 mit und ohne Amyloid gegeneinander aufgeführt. Eingeschlossen waren 174 Männer und 71 Frauen. Bei 20 (13,0%) der 174 Männer konnte eine Amyloidose nachgewiesen werden. Bei den Frauen lag der Anteil mit 28,2% (20 Patienten) signifikant höher ( $p < 0,01$ ). Patienten mit einer Amyloidose ( $69,6 \pm 7,6$  Jahre) waren signifikant älter als Patienten ohne Amyloid ( $p < 0,01$ ,  $61,8 \pm 10,5$  Jahre). Bei Patienten mit Vorhofflimmern fand sich Amyloid signifikant häufiger als bei Patienten mit Sinusrhythmus ( $p < 0,01$ ). Das Auftreten von Vorhofflimmern und Amyloidablagerungen korreliert mit dem weiblichen Geschlecht ( $p < 0,01$ ), dem Alter ( $p < 0,01$ ), der P-Wellendauer ( $p < 0,01$ ) und einem Mitralklappenersatz ( $p < 0,01$ ). Interessanter weise verhielt sich die gefundene Menge an Amyloid umgekehrt proportional zu der gefundenen Menge an Vorhoffibrose ( $p < 0,01$ ;  $r = -0,55$ ). Die Volumenprozentage Fibrose lagen zwischen 5,0 und 23,5V% ( $13,5 \pm 3,6V\%$ ). Ein Zusammenhang zwischen dem Grad der interstitiellen Fibrose und dem Auftreten von Vorhofflimmern oder der Art der Operation konnte in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen werden. Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass das Alter, die P-Wellendauer und die Art der Herzoperation unabhängige Faktoren für das Auftreten von einer Amyloidose waren. Weitere unabhängige Faktoren waren das Patientenalter, eine koronare Herzkrankheit und die Art der Operation.

Patientendaten	Gesamt n=245	Kein Amyloid n=205	Amyloid n=40	p- Wert	SR n=207	VHF n=38	p- Wert
Alter (Jahre)	63,1±10,4	61,8±10,5	69,6±7,6	<0,01	62,9±10,7	68,4±7,2	<0,01
Geschlecht (m/w)	174/71	154/51	20/20	<0,01	152/55	22/16	0,05
Diabetes mellitus [n (%)]	82 (33)	67 (33)	15 (38)	n.s.	65 (31)	17 (44)	n.s.
Hyperlipoproteinämie [n (%)]	216 (88)	183 (89)	33 (83)	n.s.	185 (89)	31 (82)	n.s.
Hypertonie [n (%)]	203 (83)	167 (82)	36 (90)	n.s.	172 (83)	31 (82)	n.s.
KHK (mittlere Zahl der betroffenen Gefäße)	2,3±1,1	2,3±1,0	2,1±1,3	n.s.	2,4±1,0	1,7±1,2	<0,01
Myokardinfarkt [n (%)]	91 (37)	83 (40)	8 (20)	0,01	84 (40)	7 (18)	<0,01
NYHA Klasse	2,11±1,1	2,1±1,1	2,4±1,1	n.s.	2,1±1,1	2,3±1,0	n.s.
Ejektionsfraktion	56,7±14,1	57,1±14,0	54,6±14,5	n.s.	57,1±14,0	54,5±15,5	n.s.
P-Wellendauer (ms)	70±20	70±20	90±20	<0,01	70±20	-	n.s.
Vorhofflimmern [n (%)]	38 (16)	24 (12)	14 (35)	<0,01	-	38 (16)	-
Creatinin prä OP (µl)	86,9±38,4	85,8±37,3	93,1±44,1	n.s.	86,7±39,5	88,3±31,9	n.s.
CRP prä OP (µl)	14,4±27,5	14,2±27,2	15,8±29,7	n.s.	15,1±29,2	10,9±15,2	n.s.
CRP post OP (µl)	63,7±44,1	63,4±43,7	65,0±46,3	n.s.	64,0±44,0	61,8±44,8	n.s.
Medikamente prä OP [n (%)]:							
Beta-Blocker	103 (42)	88 (43)	15 (39)	n.s.	91 (44)	12 (32)	n.s.
Digitalis	47 (19)	36 (18)	11 (28)	n.s.	24 (12)	23 (62)	<0,01
Calcium-Kanal Blocker	24 (10)	23 (11)	1 (3)	n.s.	16 (8)	8 (22)	<0,01
ACE-Hemmer/ AT1-Antag.	149 (61)	126 (62)	23 (59)	n.s.	124 (60)	25 (68)	n.s.
Art der OP [n (%)]:				<0,01			<0,01
ACVB	169 (69)	148 (72)	21 (52)		155 (75)	14 (37)	
ACVB + Klappenersatz	33 (14)	27 (13)	6 (15)		23 (11)	10 (26)	
Aortenklappenersatz.	25 (10)	20 (10)	5 (13)		22 (11)	3 (8)	
Mitralklappenersatz	8 (3)	3 (2)	5 (13)		0 (0)	8 (21)	
Aorten- und Mitral- klappenersatz	3 (1)	2 (1)	1 (2)		2 (1)	1 (3)	
Andere	7 (3)	5 (3)	2 (5)		5 (2)	2 (5)	
Amyloid [n (%)]	40 (16)	-	-	-	26 (13)	14 (37)	<0,01
Amyloid (AI)	0,35±0,26	-	0,35±0,26	-	0,30±0,22	0,45±0,30	0,09
Fibrose (V%)	13,5±3,6	13,4±3,6	13,7±3,7	n.s.	13,5±3,5	12,9±4,6	n.s.

**Tabelle 3** *Klinische Daten der eingeschlossenen Patienten und Ergebnisse univariater Analysen; Gruppe 1.*

### 3.2.1 Gepaarte Patientengruppen

In Tabelle 4 und 5 sind die Ergebnisse der univariaten Analysen der Gruppen 2 und 3 zusammengefasst. Anhand der statistischen Auswertung der gepaarten Patientengruppen können folgende Aussagen getroffen werden:

Wie in Gruppe 1 leiden Patienten mit einer Amyloidose signifikant häufiger an chronischem Vorhofflimmern ( $p < 0,01$ ; Tabelle 4). Zusätzlich findet man bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern größere Mengen Amyloid als bei Patienten im Sinusrhythmus ( $p = 0,04$ ; Tabelle 5). Das Vorhandensein von Vorhofflimmern steht auch hier in Zusammenhang mit der Art der durchgeführten Operation und ist häufiger bei Patienten mit einem Mitralklappenersatz zu beobachten (Tabelle 4 und 5). Auch bei den gepaarten Gruppen findet sich ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang der Ausprägung der Vorhoffibrose und der Amyloidmenge ( $p = 0,001$ ;  $r = -0,55$ ). Eine Beziehung zwischen Vorhofflimmern und der Fibrosierung kann auch in den gepaarten Gruppen nicht dargestellt werden.

Multivariate Analysen ergaben, dass die präoperative Einnahme von Calcium-Kanal Blockern und die P-Wellendauer prädiktive Faktoren für eine Vorhofamyloidose in Gruppe 2 sind. In Gruppe 3 war allein die P-Wellendauer prädiktiv für eine Amyloidose. In Gruppe 2 waren das Vorhandensein von Amyloid und die Einnahme von Digitoxin, in Gruppe 3 nur die Amyloidose mit chronischem Vorhofflimmern assoziiert.

<b>Patientendaten</b>	<b>Gesamt n=80</b>	<b>Kein Amyloid n=40</b>	<b>Amyloid n=40</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	69,6±7,6	69,6±7,6	69,6±7,6	n.s.
Geschlecht (m/w)	20/20	20/20	20/20	n.s.
P-Wellendauer (ms)	80±30	60±30	90±20	<0,01
Vorhofflimmern [n (%)]	18 (23)	4 (10)	14 (35)	<0,01
Medikamente prä OP [n (%)]:				
Calcium-Kanal Blocker	11 (14)	10 (25)	1 (3)	<0,01
	<b>Gesamt n=80</b>	<b>SR n=63</b>	<b>VHF n=17</b>	<b>p-Wert</b>
Medikamente prä OP [n (%)]:				
Digitalis	20 (25)	10 (16)	10 (59)	<0,01
Art der OP [n (%)]:				0,02
ACVB	46 (58)	41 (66)	5 (28)	
ACVB + Klappenersatz	11 (14)	5 (8)	6 (32)	
Aortenklappenersatz	14 (18)	13 (21)	1 (6)	
Mitralklappenersatz	5 (5)	0	5 (28)	
Aorten- und Mitralklappenersatz	1 (1)	1 (2)	0	
Andere	3 (4)	2 (3)	1 (6)	

**Tabelle 4** *Gruppe 2: Patienten mit einer Amyloidose wurden in Alter und Geschlecht gepaart mit Patienten ohne Amyloid verglichen. Zu sehen sind die Ergebnisse der univariaten Analysen.*

<b>Patientendaten</b>	<b>Geasmt n=76</b>	<b>SR n=38</b>	<b>VHF n=38</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	68,4±7,2	68,4±7,3	68,4±7,2	n.s.
Geschlecht (m/w)	44/32	22/16	22/16	n.s.
KHK (mittlere Zahl der betroffenen Gefäße)	2,2±1,1	2,7±0,9	1,7±1,2	<0,01
Medikamente prä OP [n (%)]:				
Digitalis	29 (39)	6 (16)	23 (62)	<0,01
Art der OP [n. (%)]:				<0,01
ACVB	43 (57)	29 (76)	14 (37)	
ACVB + Klappenersatz	13 (17)	3 (8)	10 (26)	
Aortenklappenersatz	8 (10)	5 (13)	3 (8)	
Mitralklappenersatz	8 (10)	0 (0)	8 (21)	
Aorten- und Mitralklappenersatz	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
Andere	3 (4)	1 (3)	2 (5)	
Amyloid [n (%)]	26 (34)	12 (32)	14 (37)	n.s.
Amyloid (AI)	0,35±0,27	0,23±0,17	0,45±0,30	0,04
	<b>Total n=76</b>	<b>Kein Amyloid n=50</b>	<b>Amyloid n=26</b>	<b>p-Wert</b>
P-Wellendauer (ms)	80±30	60±20	90±20	<0.01
Medikamente prä OP [n (%)]:				
Calcium-Kanal Blocker	25 (33)	25 (66)	0 (0)	<0,01

**Tabelle 5**      *Gruppe 3: Patienten mit chronischem Vorhofflimmern wurden in Alter und Geschlecht gepaart mit Patienten im Sinusrhythmus verglichen. Zu sehen sind die Ergebnisse der univariaten Analysen.*

## **4 Diskussion**

### **4.1 Vorhoffibrose**

In dieser Arbeit wurde das erste Mal eine prospektive Studie mit einer großen Patientenpopulation durchgeführt, die einen Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen, wie der Vorhoffibrose, und dem Auftreten von Vorhofflimmern nach Operationen am offenen Herz untersuchte.

#### **4.1.1 Strukturelle Veränderungen und Vorhofflimmern**

Mögliche Ursachen für einen höheren Grad an Fibrosierung schließen Entzündungen im Herzmuskel, Ischämien, die Aktivierung des kardialen Angiotensin Systems und die Alterung ein. Die atriale Fibrose ist nicht nur ein Zeichen für einen krankhaften Prozess, sondern auch ein Risikofaktor für das Auftreten von kardialen Erkrankungen [Anversa et al. 1990; Campbell und Katwa 1997; Goette et al. 2000; Ohtani et al. 1995; Unverferth et al. 1984].

Die molekularen Mechanismen, die zu altersabhängigen Veränderungen der Vorhofmuskulatur führen, sind noch nicht endgültig geklärt. Das alternde Herz verliert circa 38 Millionen Herzmuskelzellen pro Jahr [Olivetti et al. 1991], welche durch fibrotisches Gewebe ersetzt werden [Anversa und Capasso 1991]. In diesem Zusammenhang scheint eine Veränderung des Wachstumsfaktors TGF-Beta(1) eine entscheidende Rolle zu spielen [Brooks und Conrad 2000; Klima et al. 1990]. Weitere profibrotische molekulare Mechanismen, wie Angiotensin II, Bradykinin, Endothelin I, die einen Einfluss auf die Vorhoffibrose haben, sind Gegenstand der laufenden Untersuchungen [Dai et al. 2004; Goette et al. 2000].

In den hier untersuchten Fällen fand sich eine direkte Korrelation zwischen der Fibrosemenge und dem Patientenalter. Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Fibrosemenge und möglichen anderen prädestinierenden Faktoren, wie koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, konnte nicht dargestellt werden. In diesem Punkt stimmen die Ergebnisse nicht mit der vorliegenden Literatur überein. Eine mögliche Ursache ist, dass bei den untersuchten Patienten eine weniger ausgeprägte Langzeitschädigung vorlag, als bei den in der Literatur aufgezeigten

Einzelfallbetrachtungen und Tiermodellen [Boldt et al. 2004; Nitta et al. 1999; Ohtani et al. 1995].

In dieser Untersuchung korrelierte das Patientenalter mit der P-Wellendauer. Eine verlängerte P-Wellendauer korrelierte sowohl mit einem erhöhten Auftreten von Vorhofflimmern als auch mit einer erhöhten Fibrosemenge [Daoud et al. 2000; Ohtani et al. 1995; Steinberg et al. 1993; Zaman et al. 2000]. Die vorgefundenen Fibroseareale isolierten Gruppen von Myozyten und einzelne Herzmuskelzellen (siehe Abbildung 3). Diese histologischen Veränderungen stören die Zell-zu-Zell Kopplung, das wiederum verursacht Inhomogenitäten in der inter- und intraatrialen Reizleitung [Fan et al. 2000; Unverferth et al. 1984]. Anfänglich können die Veränderungen der Reizleitung, die zu einer Verlängerung der P-Wellendauer führen, so fein sein, dass sie nur mit signalverstärkenden Techniken sichtbar gemacht werden können [Steinberg et al. 1993; Zaman et al. 2000]. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass eine Vorhoffibrose ein strukturelles Substrat für Vorhofflimmern sein kann: Fibrotische Areale waren an kreisenden Erregungen während Episoden von Vorhofflimmern beteiligt [Li et al. 1999]. Es wurde bereits gezeigt, dass sich erhöhte Mengen an fibrotischem Gewebe bei Patienten mit Vorhofflimmern finden [Goette et al. 2000; Nattel et al. 2005; Shirani und Alaeddini 2000; Unverferth et al. 1984] und dass die Menge an Fibrose mit dem Patientenalter und der Dauer des chronischem Vorhofflimmerns zunimmt [Davies und Pomerance 1972]. Diese Ergebnisse unterstützen die Meinung, dass altersassoziierte Veränderungen im Vorhof, wie die Kollagenakkumulation, eine mögliche Ursache für Erregungsleitungsstörungen und Vorhofflimmern sind [Li et al. 1999; Michelucci et al. 1984; Nitta et al. 1999]. Diese Studie ist die erste, die einen Zusammenhang zwischen altersabhängigen histologischen Veränderungen des Vorhofgewebes bei Patienten mit einem Sinusrhythmus, deren P-Wellendauer und der Inzidenz von Vorhofflimmern nach offenen Herzoperationen untersucht.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter, postoperativem Vorhofflimmern und der Vorhoffibrose nachgewiesen werden. Verschiedene Faktoren, wie elektrophysiologische Mechanismen, scheinen einen Einfluss auf die Manifestation von Vorhofflimmern im Alter zu haben. Michelucci et al. [Michelucci et al. 1984] betrachtete die altersmodifizierte Refraktärphase der Vorhofmyozyten. Er fand einen direkten Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der absoluten

Refraktärzeit im hohen rechten Vorhof. Dieser Zusammenhang wurde nur an dieser Stelle des rechten Vorhofes gefunden. Bei der Refraktärphase handelt es sich um die Zeit nach der Depolarisation. Diese Zeit wird in zwei Abschnitte geteilt: die absolute Refraktärphase, in der das Gewebe nicht erregbar ist und die relative Refraktärphase, in der das Gewebe schwer erregbar ist. Bekannt ist, dass mit zunehmender Refraktärphase das Risiko für Vorhofflimmern zunimmt [Fareh et al. 1998; Ramanna et al. 2001]. Es wurde verschiedentlich gezeigt, dass das Alter und die absolute Refraktärzeit in einem direkten Zusammenhang stehen [Tada et al. 2001]. Die altersabhängige Verlängerung der atrialen Refraktärzeit scheint mit einem veränderten Calcium- und Kaliumgehalt der atrialen Muskelzellen zusammenzuhängen [Klausner und Schwartz 1985]. Zusätzlich zu den Veränderungen der absoluten Refraktärzeit ändern sich auch die anisotropen Eigenschaften der zum Reizleitungssystem gehörenden atrialen Muskelfaserbündel, was das Auftreten von Vorhofflimmern bei älteren Patienten erhöht. Anisotropie bezeichnet die Eigenschaft, Reize in verschiedenen Richtungen und Geschwindigkeiten fortzuleiten. Supraventrikuläre Extrasystolen erzeugen in den so veränderten Muskelzellen entweder einen unidirektionalen Leitungsblock oder einen dissoziierten „zickzack“-Typ der Erregungsausbreitung, was kreisende Erregungen in sehr kleinen Arealen (1–2mm) erlaubt. Dieses Verhalten wurde in Muskelzellen von jüngeren Patienten nicht gefunden [Spach et al. 1988].

Altersabhängige Faktoren wie supraventrikuläre Extrasystolen, Katecholamine, Elektrolytveränderungen und entzündliche Reaktionen können ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Vorhofflimmern haben [Aranki et al. 1996; Blommaert et al. 2000; Buxton und Josephson 1981; Kowey et al. 1992]. Dies macht deutlich, dass es sich bei dieser Rhythmusstörung um ein multifaktorielles Geschehen handelt. In nachfolgenden Studien ist zu prüfen, ob altersabhängige oder -unabhängige Faktoren verstärkend auf die Entstehung von Vorhofflimmern wirken.

#### **4.1.2 Klinische Auswirkungen**

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien fällt bei dieser Studie auf, dass Patienten mit Vorhofflimmern signifikant häufiger Calcium-Kanal Blocker einnehmen als Patienten ohne diese Rhythmusstörung [Kowey et al. 1992; Van et al. 1999]. Dieses Ergebnis muss kritisch betrachtet werden. Die Zahl der betroffenen Patienten ist klein (n=26), und die Einnahme von Calcium-Kanal Blockern war kein unabhängiger Faktor für das Auftreten



von postoperativem Vorhofflimmern in multivariaten Analysen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit 330 eingeschlossenen Patienten hat gezeigt, dass Calcium-Kanal Blocker das Auftreten von postoperativen Vorhofflimmern nicht erhöhen [Amar et al. 2000]. Aus diesem Grund ist diesbezüglich von keinem signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie auszugehen.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die mögliche Rolle einer Vorhoffibrose als arrhythmogener Faktor bei der Entstehung von Vorhofflimmern [Goette et al. 2000; Pedersen et al. 1999]. An dieser Stelle kann eine neue therapeutische Strategie für Patienten mit Vorhofflimmern ansetzen [Shirani und Alaeddini 2000; Tada et al. 2001]. Die Schwere der Fibrose nimmt im Alter zu, genauso wie das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken. Ein Angiotensin converting enzyme (ACE) abhängiger Anstieg der Menge an extrazellulär signalregulierter Kinase ERK1/ERK2 in atrialen interstitiellen Zellen kann für das Auftreten einer Vorhoffibrose verantwortlich sein [Dai et al. 2004; Goette et al. 2000; Shirani und Alaeddini 2000]. Die Progression der Fibrose könnte durch den Einsatz von ACE-Hemmern verlangsamt oder gestoppt und damit die Inzidenz von Vorhofflimmern verringert werden. Das wird durch jüngste experimentelle und klinische Daten gestützt. Diese zeigen, dass eine prophylaktische ACE-Hemmer Therapie für Menschen und Tiere mit einer strukturellen Herzerkrankung die Inzidenz von Vorhofflimmern verringert [Klausner und Schwartz 1985; Sakabe et al. 2004; Tada et al. 2001]. Diese Studie kann wegweisend für ein neues Therapieregime mit „antifibrotischen Medikamenten“ zur Therapie und/oder Prophylaxe des Vorhofflimmerns sein.

#### **4.2 Isolierte atriale Amyloidose**

Die isolierte atriale Amyloidose gehört zu der Familie der senilen Amyloidosen. Wie in dieser Studie aufgeführt, steigt die Inzidenz mit dem Alter an [Cornwell et al. 1983; Kawamura et al. 1995; Steiner 1987; Westermark et al. 1979]. Die atrialen Amyloidablagerungen waren bei allen untersuchten Patienten immunreaktiv für das atriale natriuretische Peptid. Vier dieser Patienten waren zusätzlich immunreaktiv für Transthyretin. Das gemeinsame Auftreten dieser beiden Formen der Amyloidose wurde in der Vergangenheit beschrieben [Kawamura et al. 1995].

#### 4.2.1 Isolierte atriale Amyloidose und Vorhofflimmern

Die Pathogenese und klinische Bedeutung der isolierten atrialen Amyloidose ist unzureichend untersucht. Zur Bildung von Amyloidfibrillen ist das Vorhandensein eines charakterisierenden Fibrillenproteins notwendig [Maioli et al. 2000]. Es ist eine hohe lokale Konzentration des Vorläuferproteins notwendig [Westermarck und Westermarck 2000]. Kardiale und extrakardiale Stimuli, die zu einer erhöhten Produktion von atrialem natriuretischem Peptid führen, begünstigen eine Amyloidbildung [Tabata et al. 2000; Yoshihara et al. 2002].

In dieser Studie korreliert das Auftreten von Amyloid mit dem Alter, dem Geschlecht, der P-Wellendauer, chronischem Vorhofflimmern und der Art der Herzoperation. Amyloidablagerungen standen in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der NYHA Klassifikation oder der Ejektionsfraktion. Das zeigt, dass nicht alle kardialen Veränderungen, die zu einem Anstieg des Serum ANP Spiegels führen, auch zwangsläufig eine Amyloidbildung nach sich ziehen. Wie in anderen Studien trat Amyloid bei Frauen deutlich häufiger auf. Die Frauen mit Amyloidablagerungen waren signifikant älter als die entsprechenden Männer. Der Unterschied der Inzidenz von Vorhofamyloid war in vorangegangenen Studien in der Altersgruppe von 31 bis 50 Jahre besonders groß [Hodkinson und Pomerance 1977; Steiner 1987]. Diese Ergebnisse, insbesondere die geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden in nachfolgenden Studien bestätigt. Eine entscheidende Rolle scheint 17 $\beta$ -Estradiol zuzukommen. Es induziert die ANP Expression in kardialen Myozyten. Das wiederum führt zu einem intrazellulären cGMP (zyklo-Guanosinmonophosphat) Anstieg. Über Proteinkinasen werden anti-hypertrophe und anti-proliferative Prozesse getriggert. Fehlt ANP, kommt es zu einer Myokardhypertrophie und Fibrose. Eine chronische Stimulation durch Estradiol führt zu einem anhaltenden ANP Anstieg und so möglicherweise zu einem erhöhten Auftreten von isolierter atrialer Amyloidose. Die antifibrotische Wirkung von ANP könnte die in dieser Studie gefundenen umgekehrt proportionalen Mengen von Fibrose und Amyloid erklären. Diese Ergebnisse, insbesondere die geschlechtsspezifischen Unterschiede, wurden in nachfolgenden Studien bestätigt [Babiker et al. 2004; Jankowski et al. 2001; Leone et al. 2004].

Ein weiteres interessantes Ergebnis war das gehäufte Auftreten von Amyloidablagerungen bei Patienten mit einem Mitralklappenersatz. Unbehandelte

Klappenerkrankungen sind mit einer progredienten Vorhofdilatation verbunden. Dies gilt im Besonderen für Mitralklappenerkrankungen. Insbesondere Frauen mit langjährig bestehenden Mitralklappenerkrankungen haben einen erhöhten ANP Serum Spiegel, was die Häufung von Amyloidablagerungen bei Mitralklappenerkrankungen erklären könnte. Diese Annahme wird durch Studienergebnisse unterstützt, die eine höhere Inzidenz von Amyloid im linken als im rechten Vorhof, bei Mitral- bzw. Aortenklappenerkrankungen ergaben [Ausma et al. 1997; Goette und Röcken 2004; Leone et al. 2004; Looi 1993; Tabata et al. 2000; Tuinenburg et al. 1999; Willems et al. 2001; Yoshihara et al. 2002].

#### **4.2.2 Folgen der Amyloidablagerungen**

Amyloid führt zu einer dauerhaften strukturellen Veränderung [Schubert et al. 1995]. Durch Amyloidablagerungen kommt es zu einer Störung der Kontraktilität und der Reizleitung. Die P-Wellendauer war signifikant länger bei Patienten mit einer Amyloidose. Diese Studie unterstützt die Annahme, dass die Pathologie der isolierten atrialen Amyloidose mit dem Vorhofflimmern assoziiert ist und dass die isolierte atriale Amyloidose die atriale Reizleitung beeinflusst. Nach Anpassung des Alters und des Geschlechts war die Amyloidose der einzige Parameter, der in einer logistischen Regressionsanalyse mit dem Vorhofflimmern assoziiert war.

#### **4.2.3 Klinische Auswirkungen**

Zu diesem Zeitpunkt ist eine Therapie der isolierten atrialen Amyloidose nicht möglich. Trotz Therapie der Klappenerkrankung oder Herzrhythmusstörung verbleibt das Amyloid im Gewebe. Die Prävention eines chronisch erhöhten ANP Spiegels, zum Beispiel durch Vorhofflimmern, steht somit im Vordergrund.

#### **4.3 Grenzen dieser Studie**

Es gibt Faktoren, die die Aussagekraft der aufgeführten Ergebnisse einschränken. Alle Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen waren unterzogen sich einer Herzoperation, so dass keine Aussage über den Einfluss einer Fibrosierung oder Amyloidablagerung in anderen Populationen gemacht werden kann. Da das linke Herzohr nicht untersucht wurde, kann keine Aussage über interatrialen Unterschiede im Grad der Fibrosierung und der Amyloidablagerung gemacht werden. Weitere Einschränkungen der Aussagekraft bestehen auf Grund der geringen Fallzahl von Patienten mit Amyloidablagerungen. Die Häufigkeit der isolierten atrialen Amyloidose konnte aufgrund fehlender Studien in

Bezug auf das vorliegende Patientenkollektiv bei Studienbeginn nicht sicher abgeschätzt werden.

## 5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Es ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Mit dem Auftreten von Vorhofflimmern sind verschiedenen Faktoren assoziiert. Dazu zählen das Alter der Patienten, die P-Wellendauer und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Bislang ist unklar, welche pathophysiologischen Mechanismen, ab einem bestimmten Alter oder bei bestimmten kardialen Vorerkrankungen, zum Vorhofflimmern führen.

Es mehren sich die Hinweise, dass strukturelle Veränderungen, zum Beispiel eine Gefügedilatation, Fibrose oder Amyloidose, die Prävalenz von Vorhofflimmern beeinflussen könnten. Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von strukturellen Veränderungen wie Fibrose und Amyloidablagerungen auf das Auftreten von Vorhofflimmern zu untersuchen. Im Besonderen interessierte ein eventueller Zusammenhang von einer Vorhoffibrose und dem postoperativen Vorhofflimmern als mögliche Erstmanifestation von Vorhofflimmern sowie der Einfluss von Amyloidablagerungen.

Die Menge von fibrotischem Gewebe reichte von 4,6-32,4V%. Das Patientenalter korrelierte mit der Fibrosemenge und der P-Wellendauer. Der Grad der Fibrosierung, kombiniert mit der P-Wellendauer, war mit einer signifikant höheren Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern verbunden. Auch das Alter und die P-Wellendauer waren unabhängige Faktoren für postoperatives Vorhofflimmern. Abhängig vom Grad der Fibrosierung konnte eine lineare Beziehung zum Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern gezeigt werden.

Das Auftreten von Amyloid korrelierte ebenfalls mit dem Alter und der P-Wellendauer. Es konnte ein Zusammenhang zum Geschlecht, der Art der Klappenerkrankung und vor allem dem Auftreten von Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Nur Amyloid war ein alters- und geschlechtsunabhängiger Faktor für das Auftreten von Vorhofflimmern.

In der vorliegenden Untersuchung wurden erstmals bei einer großen Patientenpopulation strukturelle Veränderungen, wie eine Fibrose oder Amyloidablagerungen, auf einen Zusammenhang mit Vorhofflimmern untersucht. Es

zeigte sich, dass altersabhängige strukturelle Veränderungen wie eine Fibrose oder Amyloidablagerungen eine mögliche Ursache für Reizleitungsstörungen sein können und so zum Auftreten von Vorhofflimmern führen.

Medikamente, die eine Fibrose der Vorhöfe vermindern oder stoppen, könnten die Prävalenz von Vorhofflimmern senken. Zu dieser Hypothese sind bereits erste Studien mit ACE-Hemmern erfolgt, die diese Hypothese unterstützen. Die Gabe von ACE-Hemmern stellt somit eine mögliche neue Therapie oder Prophylaxe des Vorhofflimmerns dar.

## 6 Literaturverzeichnis

- Alpert, J.S., Petersen, P., Godtfredsen, J.:  
Atrial Fibrillation: Natural History, Complications, and Management. *Annu Rev Med* 39, 41-52 (1988)
- Amar, D., Roistacher, N., Rusch, V.W., Leung, D.H., Ginsburg, I., Zhang, H., Bains, M.S., Downey, R.J., Korst, R.J., Ginsberg, R.J.:  
Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120, 790-798 (2000)
- Anversa, P., Capasso, J.M.:  
Cellular basis of aging in the mammalian heart. *Scanning Microsc* 5, 1065-1073 (1991)
- Anversa, P., Palackal, T., Sonnenblick, E.H., Olivetti, G., Meggs, L.G., Capasso, J.M.:  
Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 67, 871-885 (1990)
- Aranki, S.F., Shaw, D.P., Adams, D.H., et al:  
Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 94, 390-397 (1996)
- Ausma, J., Wijffels, M., Thone, F., Wouters, L., Allessie, M., Borgers, M.:  
Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 96, 3157-3163 (1997)
- Babiker, F.A., De Windt, L.J., van Eickels, M., Thijssen, V., Bronsaer, R.J., Grohe, C., van Bilsen, M., Doevendans, P.A.:  
17beta-estradiol antagonizes cardiomyocyte hypertrophy by autocrine/paracrine stimulation of a guanylyl cyclase A receptor-cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase pathway. *Circulation* 109, 269-276 (2004)
- Beltrami, C.A., Finato, N., Rocco, M., Feruglio, G.A., Puricelli, C., Cigola, E., Quaini, F., Sonnenblick, E.H., Olivetti, G., Anversa, P.:  
Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 89, 151-163 (1994)
- Benjamin, E.J., Levy, D., Vaziri, S.M., et al:  
Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Study. *JAMA*, 840-844 (1994)
- Bharucha, D.B., Kowey, P.R.:  
Management and prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am J Cardiol* 85, 20-24 (2000)
- Blommaert, D., Gonzalez, M., Mucumbitsi, J., Gurne, O., Evrard, P., Buche, M., Louagie, Y., Eucher, P., Jamart, J., Installe, E., De, R.L.:  
Effective prevention of atrial fibrillation by continuous atrial overdrive pacing after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 35, 1411-1415 (2000)

Boldt, A., Wetzel, U., Lauschke, J., Weigl, J., Gummert, J., Hindricks, G., Kottkamp, H., Dhein, S.:

Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 90, 400-405 (2004)

Brand, F.N., Abbot, R.D., Kannel, W.B., Wolf, P.A.:

Characteristics and Prognosis of Lone Atrial Fibrillation. *JAMA* 254, 3449-3453 (1985)

Brooks, W.W., Conrad, C.H.:

Myocardial fibrosis in transforming growth factor beta(1)heterozygous mice. *J Mol Cell Cardiol* 32, 187-195 (2000)

Burlew, B.S., Weber, K.T.:

Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz* 27, 92-98 (2002)

Buxton, A.E., Josephson, M.E.:

The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias. *Chest* 80, 68-73 (1981)

Campbell, S.E., Katwa, L.C.:

Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 29, 1947-1958 (1997)

Cornwell, G.G., Murdoch, W.L., Kyle, R.A., Westermarck, P., Pitkanen, P.:

Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 75, 618-623 (1983)

Creswell, L.L., Schuessler, R.B., Rosenbloom, M., Cox, J.L.:

Hazard of post-operative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 56, 539-549 (1993)

Dai, Y., Wang, X., Cao, L., Yang, M., Wu, T.:

Expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 24, 32-36 (2004)

Daoud, E.G., Dabir, R., Archambeau, M., Morady, F., Strickberger, S.A.:

Randomized, double-blind trial of simultaneous right and left atrial epicardial pacing for prevention of post-open heart surgery atrial fibrillation. *Circulation* 102, 761-765 (2000)

Davies, M.J., Pomerance, A.:

Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 34, 520-525 (1972)

Espiner, E.A.:

Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 235, 527-541 (1994)

Falk, R.H., Lee, V.W., Rubinow, A., Skinner, M., Cohen, A.S.:

Cardiac technetium-99m pyrophosphate scintigraphy in familial amyloidosis. *Am J Cardiol* 54, 1150-1151 (1984)

Fan, K., Lee, K.L., Chiu, C.S., Lee, J.W., He, G.W., Cheung, D., Sun, M.P., Lau, C.P.:

Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 102, 755-760 (2000)



- Fareh, S., Villemaire, C., Nattel, S.:  
Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 98, 2202-2209 (1998)
- Feinberg, W.M., Blackshear, J.L., Laupacis, A., et al:  
Prevalence, age distribution, and gender of Patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 155, 469-473 (1995)
- Fernandez-Alonso, J., Rios-Camacho, C., Valenzuela-Castano, A., Hernanz-Mediano, W.:  
Mixed systemic amyloidosis in a patient receiving long term haemodialysis. *J Clin Pathol* 47, 560-561 (1994)
- Francis, G.S.:  
Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 110 Suppl 7A, 37S-46S (2001)
- Frohlich, E.D.:  
Fibrosis and ischemia: the real risks in hypertensive heart disease. *Am J Hypertens* 14, 194-199 (2001)
- Frustaci, A., Caldarulo, M., Buffon, A., Bellocchi, F., Fenici, R., Melina, D.:  
Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest* 100, 303-306 (1991)
- Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocchi, F., Morgante, E., Russo, M.A., Maseri, A.:  
Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96, 1180-1184 (1997)
- Gallo, G., Wisniewski, T., Choi-Miura, N.H., Ghiso, J., Frangione, B.:  
Potential role of apolipoprotein-E in fibrillogenesis. *Am J Pathol* 145, 526-530 (1994)
- Glenner, G.G.:  
Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med* 302, 1283-1292 (1980)
- Goette, A., Staack, T., Röcken, C.:  
Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 35, 1669-1677 (2000)
- Goette, A., Honeycutt, C., Langberg, J.J.:  
Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94, 2968-2974 (1996)
- Goette, A., Röcken, C.:  
Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent "arrhythmogenic substrate"? *Eur.Heart J* 25, 1185-1186 (2004)
- Hennersdorf, M.G., Kelm, M., Schannwell, C.M., Rosen, P., Strauer, B.E.:  
Cardiac complications in diabetes mellitus. *Med Klin* 95, 487-495 (2000)

- Hodkinson, H.M., Pomerance, A.:  
The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico-pathological study. *Q J Med* 46, 381-387 (1977)
- Hravnak, M., Hoffman, L.A., Saul, M.I., Zullo, T.G., Whitman, G.R., Griffith, B.P.:  
Predictors and impact of atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 30 (2), 330-337 (2002)
- Inoue, S., Kisilevsky, R.:  
A high resolution ultrastructural study of experimental murine AA amyloid. *Lab Invest* 74, 670-683 (1996)
- Jankowski, M., Rachelska, G., Donghao, W., McCann, S.M., Gutkowska, J.:  
Estrogen receptors activate atrial natriuretic peptide in the rat heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 11765-11770 (2001)
- Johansson, B., Westermark, P.:  
The relation of atrial natriuretic factor to isolated atrial amyloid. *Exp Mol Pathol* 52, 266-278 (1990)
- Kannel, W.B., Abbot, R.D., Savage, D.D., McNamara, P.M.:  
Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 306, 1018-1022 (1982)
- Kawamura, S., Takahashi, M., Ishihara, T., Uchino, F.:  
Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. *Pathol Int* 45, 335-342 (1995)
- Kaye, G.C., Butler, M.G., d'Ardenne, A.J., Edmondson, S.J., Camm, A.J., Slavin, G.:  
Isolated atrial amyloid contains atrial natriuretic peptide: a report of six cases. *Br Heart J* 56, 317-320 (1986)
- Kisilevsky, R.:  
Proteoglycans, glycosaminoglycans, amyloid-enhancing factor, and amyloid deposition. *J Intern Med* 232, 515-516 (1992)
- Klausner, S.C., Schwartz, A.B.:  
The aging heart. *Clin Geriatr Med* 1, 119-141 (1985)
- Klima, M., Burns, T.R., Chopra, A.:  
Myocardial fibrosis in the elderly. *Arch Pathol Lab Med* 114, 938-942 (1990)
- Kopecky, S.L., Gersh, B.J., McGoon, M.D., Whisnant, J.P., Holmes, D.R.J., Ilstrup, D.M., Frye, R.L.:  
The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 317, 669-674 (1987)
- Kowey, P.R., Taylor, J.E., Rials, S.J., et al:  
Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery by-pass grafting. *Am J Cardiol* 69, 963-965 (1992)

- Kyle, R.A., Bayrd, E.D.:  
Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore.)* 54, 271-299 (1975)
- Kyle, R.A., Greipp, P.R.:  
Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 58, 665-683 (1983)
- Laeuter, J.:  
Exact t and F Tests for Analyzing Studies with Multiple Endpoints. *Biometrics* 52, 964-970 (1996)
- Laeuter, J., Glimm, E., Kropf, S.:  
New Multivariate Tests for Data with an Inherent Structure. *Biometrical J* 38, 5-23 (1996)
- Leone, O., Boriani, G., Chiappini, B., Pacini, D., Cenacchi, G., Martin, S.S., Rapezzi, C., Bacchi Reggiani, M.L., Marinelli, G.:  
Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 25, 1237-1241 (2004)
- Levy, S.:  
Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 20, 2670-2674 (1997)
- Levy, S.:  
Epidemiologie and classification of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9, 78-82 (1998)
- Li, D., Fareh, S., Leung, T.K., Nattel, S.:  
Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Electrical remodeling of a different sort. *Circulation* 100, 87-95 (1999)
- Lie, J.T.:  
Pathology of amyloidosis and amyloid heart disease. *Appl Pathol* 2, 341-356 (1984)
- Linke, R.P.:  
Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch* 436, 439-448 (2000)
- Linke, R.P., Voigt, C., Storkel, F.S., Eulitz, M.:  
N-terminal amino acid sequence analysis indicates that isolated atrial amyloid is derived from atrial natriuretic peptide. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 55, 125-127 (1988)
- Looi, L.M.:  
Isolated atrial amyloidosis: a clinicopathologic study indicating increased prevalence in chronic heart disease. *Hum Pathol* 24, 602-607 (1993)
- Maioli, E., Torricelli, C., Santucci, A., Pacini, A.:  
Molecular assembly of endogenous and synthetic big atrial natriuretic peptide (ANP) and its amyloidogenic implications. *Biochim Biophys Acta.* 1500, 31-40 (2000)

- McCarthy, R.E., Kasper, E.K.:  
A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol* 21, 547-552 (1998)
- Michelucci, A., Padeletti, L., Fradella, G.A., Lova, R.M., Monizzi, D., Giomi, A., Fantini, F.:  
Aging and atrial electrophysiologic properties in man. *Int J Cardiol* 5, 75-81 (1984)
- Morillo, C.A., Klein, G.J., Jones, D.L., Guiraudon, C.M.:  
Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 91, 1588-1595 (1995)
- Nattel, S.:  
New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415, 219-226 (2002)
- Nattel, S., Shiroshita-Takeshita, A., Cardin, S., Pelletier, P.:  
Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 20, 21-25 (2005)
- Nicholls, M.G.:  
The natriuretic peptides in heart failure. *J Intern Med* 235, 515-526 (1994)
- Nitta, T., Imura, H., Bessho, R., Hosaka, H., Yamauchi, S., Tanaka, S.:  
Wavelength and conduction inhomogeneity in each atrium in patients with isolated mitral valve disease and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10, 521-528 (1999)
- Ohtani, K., Yutani, C., Nagata, S., Koretsune, Y., Hori, M., Kamada, T.:  
High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 25, 1162-1169 (1995)
- Olivetti, G., Melissari, M., Capasso, J.M., Anversa, P.:  
Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 68, 1560-1568 (1991)
- Pedersen, O.D., Bagger, H., Kober, L., Torp-Pedersen, C.:  
Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100, 376-380 (1999)
- Pitkanen, P., Westermark, P., Cornwell, G.G.:  
Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol* 117, 391-399 (1984)
- Prelli, F., Pras, M., Shtrasburg, S., Frangione, B.:  
Characterization of high molecular weight amyloid A proteins. *Scand J Immunol* 33, 783-786 (1991)
- Puchtler, H., Waldrop, F.S., Meloan, S.N.:  
A review of light, polarization and fluorescence microscopic methods for amyloid. *Appl Pathol* 3, 5-17 (1985)
- Pugh, K.G., Wei, J.Y.:  
Clinical implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs Aging* 18, 263-276 (2001)

- Ramanna, H., Elvan, A., Wittkamp, F.H., de, B.J., Hauer, R.N., Robles de Medina EO: Increased dispersion and shortened refractoriness caused by verapamil in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 37, 1403-1407 (2001)
- Röcken, C., Schwotzer, E.B., Linke, R.P., Saeger, W.: The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice. *Histopathology* 29, 325-335 (1996)
- Röcken, C., Sletten, K.: Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch* 443, 3-16 (2003)
- Sakabe, M., Fujiki, A., Nishida, K., Sugao, M., Nagasawa, H., Tsuneda, T., Mizumaki, K., Inoue, H.: Enalapril prevents perpetuation of atrial fibrillation by suppressing atrial fibrosis and over-expression of connexin43 in a canine model of atrial pacing-induced left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 43, 851-859 (2004)
- Saxena, R., Lewis, S., Berge, E., Sandercock, P.A., Koudstaal, P.J.: Risk of early Death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 32, 2333-2337 (2001)
- Schubert, D., Behl, C., Lesley, R., Brack, A., Dargusch, R., Sagara, Y., Kimura, H.: Amyloid peptides are toxic via a common oxidative mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 1989-1993 (1995)
- Shirani, J., Alaeddini, J.: Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transoesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol* 9, 95-101 (2000)
- Siebert, J., Rogowski, J., Jagielak, D., et al: Atrial fibrillation after coronary artery by-pass grafting without cardiopulmonary by-pass. *Eur J Cardiothorac Surg* 17, 520-523 (2000)
- Spach, M.S., Dolber, P.C., Heidlage, J.F.: Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 62, 811-832 (1988)
- Steinberg, J.S., Zelenkofske, S., Wong, S.C., et al: Value of the p-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 88, 2618-2622 (1993)
- Steiner, I.: The first report of "senile" amyloidosis of the heart--I. Soyka, 1876, Prague. *Cesk Patol* 20, 11-13 (1984)
- Steiner, I.: The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol* 153, 395-398 (1987)

- Storkel, S., Sturer, A.:  
Combined amyloidosis of the AA and AB type following chronic hemodialysis.  
*Pathologie* 10, 107-113 (1989)
- Tabata, T., Oki, T., Yamada, H., Abe, M., Onose, Y., Thomas, J.D.:  
Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide. *Eur J Echocardiogr* 1, 130-137 (2000)
- Tada, H., Sticherling, C., Chough, S.P., Baker, R.L., Wasmer, K., Daoud, E.G., Oral, H., Pelosi, F.J., Knight, B.P., Strickberger, S.A., Morady, F.:  
Gender and age differences in induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 88, 436-438 (2001)
- Takahashi, M., Hoshii, Y., Kawano, H., Gondo, T., Yokota, T., Okabayashi, H., Shimada, I., Ishihara, T.:  
Ultrastructural evidence for the formation of amyloid fibrils within cardiomyocytes in isolated atrial amyloid. *Amyloid* 5, 35-42 (1998)
- Talwar, K.K., Varma, S., Chopra, P., Wasir, H.S.:  
Endomyocardial biopsy--technical aspects experience and current status. An Indian perspective. *Int J Cardiol* 43, 327-334 (1994)
- Tuinenburg, A.E., Brundel, B.J., Van, G.I., Henning, R.H., Van Den Berg MP, Driessen, C., Grandjean, J.G., Van, G.W., Crijns, H.J.:  
Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10, 827-835 (1999)
- Unverferth, D.V., Fertel, R.H., et al:  
Atrial fibrillation in mitral stenosis: histologic, hemodynamic and metabolic factors. *Int J Cardiol* 5, 143-154 (1984)
- Van, W.D., Pond, A.L., Lamorgese, M., Rossie, S.S., McCarthy, P.M., Nerbonne, J.M.:  
Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 85, 428-436 (1999)
- Wallen, T., Landahl, S., Hedner, T., Hedner, J., Hall, C.:  
Atrial peptides, ANP(1-98) and ANP(99-126) in health and disease in an elderly population. *Eur Heart J* 14, 1508-1513 (1993)
- Westermarck, G.T., Westermarck, P.:  
Endocrine amyloid--a subject of increasing interest for the next century. *Amyloid* 7, 19-22 (2000)
- Westermarck, P., Johansson, B., Natvig, J.B.:  
Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. *Scand J Immunol* 10, 303-308 (1979)
- Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Allessie, M.A.:  
Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954-1968 (1995)

- Willems, R., Sipido, K.R., Holemans, P., Ector, H., Van, d.W., Heidbuchel, H.: Different patterns of angiotensin II and atrial natriuretic peptide secretion in a sheep model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12, 1387-1392 (2001)
- Wisniewski, T., Golabek, A.A., Kida, E., Wisniewski, K.E., Frangione, B.: Conformational mimicry in Alzheimer's disease. Role of apolipoproteins in amyloidogenesis. *Am J Pathol* 147, 238-244 (1995)
- Wolf, P.A., Abbot, R.D., Kannel, W.B.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. *Stroke* 22, 983-988 (1991)
- Wolf, P.A., Kannel, W.B., McGee, D.L., Meeks, S.L., Bhaucha, N.E., McNamara, P.M.: Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke. *Stroke* 14, 664-667 (1983)
- Yoshihara, F., Nishikimi, T., Sasako, Y., Hino, J., Kobayashi, J., Minatoya, K., Bando, K., Kosakai, Y., Horio, T., Suga, S., Kawano, Y., Matsuoka, H., Yutani, C., Matsuo, H., Kitamura, S., Ohe, T., Kangawa, K.: Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure. *J Am Coll Cardiol* 39, 288-294 (2002)
- Zaman, A.G., Archbold, R.A., Helft, G., et al: Atrial fibrillation after coronary artery by-pass surgery: a model for pre-operative risk stratification. *Circulation* 101, 1403-1408 (2000)

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Ch. Röcken, Institut für Pathologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, bin ich für die Themenstellung und im Besonderen für seine kontinuierliche, kritische Unterstützung und Motivation, zu größtem Dank verpflichtet. Nur so war mir eine dauerhafte Auseinandersetzung mit der vorliegenden Problematik möglich.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. A. Roessner, Direktor des Institutes für Pathologie, für die Möglichkeit, die Doktorarbeit an dem unter seiner Leitung stehenden Institut durchführen zu können.

Prof. Dr. med. Ch. Huth, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, danke ich für die freundliche und unkomplizierte Bereitstellung der Patientendaten und -proben danken.

Bei Herrn PD Dr. med. A. Götte möchte ich mich herzlich für die dauerhafte Hilfe bei der umfangreichen Planung, bei der klinischen Bearbeitung der gewonnenen Daten und deren Interpretation bedanken.

Frau Dipl.-Ök. B. Peters, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Nicht zuletzt, danke ich meiner Familie und im Besonderen meinem Freund, Wolfram Pethe, für die ununterbrochene liebevolle und kritische Begleitung.



### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Die interstitielle Fibrose und Amyloidose des Herzvorhofes -  
Identifizierung struktureller Risikofaktoren für Vorhofflimmern“

im Institut für Pathologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg

mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Chr. Röcken

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen  
als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung sind die Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation an keiner in- und ausländischen Hochschule zur Promotion  
eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner  
Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Halberstadt, den 31.05.2005

Gina Jünemann

**Lebenslauf**

28.07.1976	Geburt in Saalfeld/Saale Eltern: Wolfgang Jünemann (Dipl. Ing., Steuerberater) Monika Jünemann (Reiseverkehrskauffrau)
1982 - 1992	Besuch der Polytechnischen Oberschule „Karl Liebknecht“ Leinefelde
1992 - 1994	Besuch des Staatlichen Gymnasiums Leinefelde
1994	Abitur
1994 - 1995	Berufsausbildung zur Kinderkrankenschwester im Kreiskrankenhaus Mühlhausen (Thüringen), Abbruch der Lehre nach dem positiven Bescheid für einen Studienplatz der Medizin an der Georg-August-Universität in Göttingen durch die Zentralstelle zur Vergabe von Studienplätzen
1995 - 1997	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
September 1997	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
Oktober 1997	Wechsel des Studienortes nach Magdeburg
1997 - 2002	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
August 1998	Erster Teil der ärztlichen Prüfung
1998 - 2000	Arbeit am experimentellen Teil meiner Dissertation am Institut für Pathologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Thema: „Die Bedeutung struktureller Veränderungen des Herzvorhofes für die Pathogenese des Vorhofflimmerns“
März 2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Beginn des PJ
April bis August 2001	1. Terial PJ in der Herz- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Magdeburg
August bis November 2001	2. Terial PJ in der kardiologischen Abteilung der Hahnemann University, Phialdelphia, Pennsylvania, U.S.A.
November 2001 bis März 2002	3. Terial PJ in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des St. Salvator-Krankenhaus Halberstadt,
Juni 2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Zulassung zum AiP

Juli 2002 bis Dezember 2003    Arzt im Praktikum in der Klinik für Innere Medizin des  
Harz-Klinikum Wernigerode

Seit Januar 2004                 Assistentin in Weiterbildung zum Facharzt der Inneren  
Medizin am Harz-Klinikum Wernigerode Blankenburg

Sprachen:

1. Englisch (mehrere Aufenthalte in englischsprachigen Ländern von mehr als 60 Tagen)
2. Russisch (7 Jahre Schule)
3. Französisch (2 Jahre Schule)

Halberstadt, 31.05.2005

## Wissenschaftliche Veröffentlichungen und zitierbare Vorträge

### Originalarbeiten

1. Christoph Röcken, Brigitte Peters, Gina Jünemann, Wolfgang Saeger, Helmut U. Klein, Christof Huth, Albert Roessner, Andreas Götte: Atrial amyloidosis and persistent atrial fibrillation: an arrhythmogenic substrate in patients with valve diseases, *Circulation* 2002
2. Andreas Götte, Gina Jünemann, Brigitte Peters, Helmut U. Klein, Albert Roessner, Christoph Huth, Christoph Röcken: Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 2002

### Vorträge

1. Andreas Götte, Gina Jünemann, Brigitte Peters, Helmut U. Klein, Albert Roessner, Christoph Huth, Christoph Röcken: Atrial fibrosis – delineating a structural risk factor for atrial fibrillation after open-heart surgery, 50<sup>th</sup> Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 18.-21. März 2001 in Orlando; Florida, U.S.A.
2. Gina Jünemann, Andreas Götte, Christoph Huth, Albert Roessner, Christoph Röcken: Vorhoffibrose – Ein struktureller Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern nach offenen Herzoperationen, Vortrag zur 85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 6.-9. Juni 2001 in Münster

### Abstract

1. Gina Jünemann, Andreas Götte, Christoph Huth, Albert Roessner, Christoph Röcken: Atrial Fibrosis – a structural risk factor for atrial fibrillation after open heart surgery. *Path Res Pract* 2001; 197:(5) 328

Halberstadt, 31.05.2005