

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Einfluss von Dronedaron auf die koronare Mikrozirkulation des linken
Ventrikels unter hochfrequenter Vorhofstimulation
– In-vivo-Untersuchungen zu pleiotropen Effekten von Dronedaron –

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Antje Sixdorf

aus Magdeburg

Magdeburg, 2014

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Sixdorf, Antje:

Einfluss von Dronedaron auf die koronare Mikrozirkulation des linken Ventrikels unter hochfrequenter Vorhofstimulation. In-vivo-Untersuchungen zu pleiotropen Effekten von Dronedaron. - 2014. - 90 Bl.: - 20 Abb., 15 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat

Vorhofflimmern tritt in der Bevölkerung mit einer hohen Prävalenz auf und birgt die Gefahr schwerwiegender Komplikationen. Es verursacht oxidativen Stress und Mikrozirkulationsstörungen in den Ventrikeln. Amiodaron, als bisher wirksamstes Antiarrhythmikum, zeigt ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil. Dronedaron, welches im Vergleich zu Amiodaron eine veränderte chemische Struktur aufweist, konnte in der ATHENA-Studie die Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse sowie die Inzidenz eines akuten Koronarsyndroms verringern. Für diese Effekte fehlten bisher hinreichende Erklärungen. In der vorliegenden Arbeit wurde am In-vivo-Modell an insgesamt 25 Schweinen in vier Versuchsgruppen eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Hämodynamik, Elektrophysiologie, Koronare Flussreserve (CFR) und Fraktionierte Flussreserve (FFR) wurden an einer Kontrollgruppe im Sinusrhythmus, einer Gruppe mit Dronedaroninfusion im Sinusrhythmus, einer Gruppe mit schneller Vorhofstimulation und einer Gruppe mit schneller Vorhofstimulation und Dronedaroninfusion untersucht. Die schnelle Vorhofstimulation führte zu einer Verschlechterung der CFR bei unveränderter FFR. Dies spricht für eine Veränderung ausschließlich auf mikrozirkulatorischer Ebene. Dronedaron konnte die Verschlechterung der Koronaren Flussreserve unter hochfrequenter Vorhofstimulation verhindern. Dabei kann es sich um die Ursache für das geringere Auftreten eines akuten Koronarsyndroms in der ATHENA-Studie im Sinne einer kardioprotektiven Wirkung Dronedarons handeln.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINFÜHRUNG	4
1.1 VORHOFFLIMMERN	4
1.1.1 Epidemiologie, Klassifikation und Komplikationen	4
1.1.2 Pathophysiologie und atriales Remodeling	5
1.1.3 Einfluss von Vorhofflimmern auf die kardiale Durchblutung.....	6
1.1.4 Therapiestrategien zum Vorhofflimmern	8
1.2 DRONEDARON.....	9
1.2.1 Indikation, Struktur und Eigenschaften	9
1.2.2 Studien zu Dronedaron	11
1.2.3 Einfluss von Dronedaron auf die kardiale Durchblutung.....	16
1.3 FRAGESTELLUNG	17
2 MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 STUDIENDESIGN.....	18
2.2 VORBEREITUNG DER TIERE.....	18
2.3 HERSTELLUNG DER DRONEDARON- UND KONTROLLÖSUNG	19
2.4 DURCHFÜHRUNG DER EXPERIMENTE	20
2.4.1 Druckmessungen und Elektrophysiologische Untersuchungen	21
2.4.2 Koronare Flussreserve und Fraktionierte Flussreserve	21
2.4.3 Versuchsablauf	25
2.5 BESTIMMUNG DER RELATIVEN KORONAREN FLUSSRESERVE UND RELATIVEN FRAKTIONIERTEN FLUSSRESERVE	28
2.6 BESTIMMUNG DES FREQUENZKORRIGIERTEN QT _c -INTERVALLS	28
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	28
3 ERGEBNISSE.....	30
3.1 HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	30

3.1.1	Arterieller Blutdruck.....	30
3.1.2	Druck im rechten Vorhof und rechten Ventrikel.....	32
3.1.3	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck und Aortendruck	37
3.1.4	Herzfrequenz.....	41
3.2	ELEKTROPHYSIOLOGIE.....	43
3.2.1	Effektive Refraktärzeit.....	43
3.2.2	Induktion von Vorhofflimmern	46
3.3	PARAMETER DES KARDIALEN BLUTFLUSSES	47
3.3.1	Koronare Flussreserve und relative Koronare Flussreserve	47
3.3.2	Fraktionierte Flussreserve und relative Fraktionierte Flussreserve	49
3.4	QT _C -INTERVALL	52
4	DISKUSSION	55
4.1	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	55
4.2	ELEKTROPHYSIOLOGIE.....	56
4.3	KORONARE FLUSSRESERVE UND FRAKTIONIERTE FLUSSRESERVE.....	56
4.4	QT _C -INTERVALL	58
4.5	FAZIT	58
4.6	LIMITATIONEN	62
5	ZUSAMMENFASSUNG	64
	LITERATURVERZEICHNIS.....	66
	DANKSAGUNG.....	79
	EHRENERKLÄRUNG.....	80
	DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES	81
	ANLAGEN.....	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADONIS	American–Australian–African trial with DronedarONE In atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm
AF	Atrial fibrillation, Vorhofflimmern
AF-CHF	Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
ANDROMEDA	ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity Decrease
ANOVA	Analysis of variance
AO	Aorta
ATHENA	A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENTs with Atrial fibrillation/atrial flutter
bpm	Beats per minute
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CFR	Koronare Flussreserve
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled) - Vascular disease, Age 65–74, Sex category (female)
CHADS ₂	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabetes, Stroke (doubled)
DAFNE	Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electrical cardioversion
DIONYSOS	Randomized Double blind trial to evaluate efficacy and safety of dronedarone (400 mg b.i.d.) vs. amiodarone (600 mg q.d. for 28 days, then 200 mg q.d. thereafter) for at least 6 months for the maintenance of Sinus rhythm in patients with atrial fibrillation
EF	Ejektionsfraktion

EHRA	European Heart Rhythm Association
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ERATO	Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation
ERP	Effektive Refraktärperiode
ESC	European Society of Cardiology
EURIDIS	EUROpean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedarone for the maIntenance of Sinus rhythm
F	French
FFR	Fraktionierte Flussreserve
HARMONY	A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly
HCN-Kanal	Hyperpolarisations-aktivierter cyclisches Nukleotid gesteuerter Kanal
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
HRA	Hohes rechtes Atrium
I.E.	Internationale Einheiten
IMTM	Immune Technologies and Medicine
INR	International Normalized Ratio
I _f -Strom	Funny current, Schrittmacherstrom
ITN	Intubationsnarkose
LA	Linker Vorhof
LAA	Linkes Herzohr
LE	Leber
LV	Linker Ventrikel

LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Blutdruck
MW	Mittelwert
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NF- κ B	Nukleärer Faktor κ B
NI	Niere
NO	Stickstoffmonoxid
N ₂ O	Distickstoffmonoxid, Lachgas
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
ONOO-	Peroxynitrit
P _a	Aortaler Blutdruck
PALLAS	Permanent Atrial fibrillation outcome Study using dronedarone on top of standard therapy
P _d	Distaler Blutdruck der Koronararterie
PEG	Polyethylenglykol
PV	Pulmonalvene
PVDF	Polyvinylidenfluorid
RA	Rechter Vorhof
RAA	Rechtes Herzohr
RAP	Rapid Atrial Pacing, schnelle Vorhofstimulation
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RR	Blutdruck
RR-Abstand	Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
RV	Rechter Ventrikel
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SE	Septum
SR	Sinusrhythmus
VHF	Vorhofflimmern

1 EINFÜHRUNG

1.1 VORHOFFLIMMERN

1.1.1 Epidemiologie, Klassifikation und Komplikationen

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste klinisch relevante Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz liegt bei ca. 1 % in der Bevölkerung [1]. Die größte Risikopopulation stellen Männer zunehmenden Alters mit arterieller Hypertonie und kardialen Vorerkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Klappenvitien oder abgelaufenem Herzinfarkt, dar [1–5]. Mit 40 – 50 Jahren liegt die Prävalenz noch bei < 0,5 % und steigt stetig bis auf ca. 5 – 15 % bei über 80-Jährigen an [1, 5–7]. Das Lebenszeitrisko eines 40-jährigen Menschen, ein Vorhofflimmern zu entwickeln, liegt bei 25 % [8].

Nach den ESC-Leitlinien (European Society of Cardiology) für das Management von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2010 werden fünf Typen von Vorhofflimmern unterschieden, die meist im Laufe der Zeit ineinander übergehen [5]:

- neu diagnostiziertes Vorhofflimmern,
- paroxysmales Vorhofflimmern (meist innerhalb von 48 h selbstterminierend),
- persistierendes Vorhofflimmern (Vorhofflimmerepisoden länger als sieben Tage oder medikamentöse oder elektrische Kardioversion erforderlich),
- langandauernd persistierendes Vorhofflimmern (> 1 Jahr Vorhofflimmern bis Entscheidung zur Rhythmuskontrolle),
- permanentes Vorhofflimmern (akzeptiertes Vorhofflimmern ohne Interventionsversuche).

Desweiteren gibt es den EHRA-Score, mit dem die klinischen Symptome, vergleichbar mit der NYHA- oder CCS-Klassifikation, eingeordnet werden [5, 9]:

- EHRA I → Vorhofflimmern ohne klinische Symptome,
- EHRA II → geringe Symptome, Alltagstätigkeiten nicht eingeschränkt,
- EHRA III → schwerwiegende Symptome, Alltagstätigkeiten eingeschränkt,
- EHRA IV → schwerste Symptome, Alltagstätigkeiten nicht ausführbar.

Symptome sind Herzstolpern, Schwindel, Erschöpfung, Angstgefühl, Luftnot und Brustschmerz [9].

Vorhofflimmern geht einher mit einem annähernd verdoppelten Risiko, an einem kardialen Ereignis zu versterben [5, 10, 11]. Insbesondere steigt das Risiko eines ischämischen Ereignisses an den Koronararterien [12]. Durch Thrombenbildung im linken Vorhof erhöht Vorhofflimmern signifikant das Schlaganfallrisiko [13]. Vorhofflimmern ist ein Risikofaktor für die erhöhte Mortalität nach akutem Myokardinfarkt [14, 15] und tritt zum Teil neu im Anschluss an einen Infarkt auf. Dadurch wird die Prognose des Infarktes durch häufigeres Auftreten von Schlaganfällen und Todesereignissen verschlechtert [16]. Hämodynamisch entscheidend ist die Einschränkung der linksventrikulären Funktion durch die unregelmäßige Herzfrequenz. Vorhofflimmern kann bis zur akuten Tachykardiomyopathie mit Herzinsuffizienz führen [5]. Darüberhinaus ist die Lebensqualität von Patienten mit Vorhofflimmern durch die auftretenden Symptome deutlich vermindert [17].

1.1.2 Pathophysiologie und atriales Remodeling

Es existieren verschiedene Mechanismen, die zur Entstehung von Vorhofflimmern führen: fokale Ektopien, einzelne stabile Reentry-Kreise und multiple Reentry-Kreise [18]. Letztere galten lange Zeit als Hauptprinzip [18]. Bei dieser „Multiple-wavelets“-Theorie setzen sich einmal angestoßene unabhängige Erregungsfronten immer weiter fort [19, 20]. Es sind aber auch einzelne stabile Reentry-Kreise [21, 22] und ektopie Automatien [18] wesentlich an der Entstehung des Vorhofflimmerns beteiligt. Dabei kreisen im Vorhof so lange Aktionspotentiale, bis sie auf erregbares Myokardgewebe treffen. Die Zellen werden so noch vor dem Sinusknotenimpuls depolarisiert. Solche Entladungen können von einem ektopen Fokus ausgehen, der sich häufig am Mündungsbereich der Pulmonalvenen [23] oder am Übergangsbereich der Hohlvenen in den rechten Vorhof [24] befindet.

Vorhofflimmern führt zu elektrophysiologischen und strukturellen Umbauvorgängen am Vorhofgewebe, dem atrialen Remodeling [25]. Dadurch wird das Vorhofflimmern wiederum selbst aufrechterhalten, welches in der Literatur als „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ bezeichnet wird [26]. Die schnellen Vorhoffrequenzen führen zu einem erhöhten Kalziumeinstrom in die Vorhofmyokardzelle. Diesem Einstrom wird durch Abnahme von Kalziumkanälen entgegengewirkt [27]. Als Folge dessen verkürzen sich Aktionspotentiale und Refraktärzeiten und begünstigen eine schnellere Reaktivierung der Zelle, wodurch der Reentry-Mechanismus aufrechterhalten wird [28]. Bereits nach wenigen Stunden des Vorhofflimmerns beginnt das elektrische Remodeling [29], welches nach Erreichen des Sinusrhythmus jedoch innerhalb weniger Tage reversibel ist [30]. Für das elektrische

Remodeling spielt daher der Kalziumüberschuss eine wesentliche Rolle [29]. Die Veränderungen im Kalziumgleichgewicht begünstigen auch strukturelle Veränderungen im Vorhof. Diese werden als strukturelles Remodeling bezeichnet [31]. Es kommt zum Verlust der Sarkomere [32]. Dies führt durch Abnahme der Kontraktilität des Vorhofs zum kontraktilem Remodeling [28, 31, 33]. Weiterhin hypertrophieren die Kardiomyozyten und lagern Glykogen ein [32, 34]. Letztendlich fibrosiert [35, 36] und dilatiert das Atrium [32]. Nach einigen Tagen ist das elektrische Remodeling beendet und strukturelle Veränderungen sind noch gering [33]. Nach mehreren Monaten ist auch das strukturelle Remodeling des Vorhofs abgeschlossen [33, 37, 38].

1.1.3 Einfluss von Vorhofflimmern auf die kardiale Durchblutung

Um zu verstehen, welchen Einfluss Vorhofflimmern auf den kardialen Blutfluss ausübt, werden folgend die Begriffe Koronare Flussreserve (CFR) und Fraktionierte Flussreserve (FFR) erklärt.

Die CFR gibt die Steigerung des normalen Blutflusses gegenüber dem maximalen Blutfluss der Herzkranzgefäße an [39]. Dabei muss der Blutfluss des Herzens die Widerstände der epikardialen Gefäße, der kleinen Arterien und Arteriolen und die des intramyokardialen Kapillarsystems überwinden [40]. Veränderungen in jedem dieser Abschnitte können demzufolge zu einer Beeinträchtigung der CFR führen. Die CFR kann beim gesunden Menschen über das Dreifache des Basiswertes ansteigen [41]. Beeinflusst wird die CFR durch eine tachykarde Herzfrequenz, da sie den basalen Blutfluss erhöht und somit der hyperämische Blutfluss verringert wird. Folglich wird auch die CFR geringer ausfallen [42, 43]. Die CFR bezieht sich auf epikardiale und mikrozirkulatorische Abschnitte der Gefäße [40].

Die FFR misst den maximal erreichbaren Blutfluss bei Vorhandensein einer Koronararterienstenose im Verhältnis zum maximal erreichbaren Blutfluss einer normalen Koronararterie [44]. Die FFR wird berechnet aus dem Koronardruck distal der Stenose (P_d) in Relation zum Aortendruck (P_a) (Gleichung 1) [44].

$$FFR = \frac{P_d}{P_a} \quad (\text{Gl. 1})$$

Die Druckmessung wird unter maximaler Hyperämie durchgeführt [44], da in diesem Fall der mikrovaskuläre Widerstand am geringsten ist [40, 44]. Der Normwert beträgt 1,0 und hat

beim Menschen bis zu Werten von 0,8 keine Therapieindikation [40]. Die FFR macht demnach auch eine Aussage über die Relevanz einer koronaren Stenose [44]. Im Gegensatz zur CFR hat die FFR geringere Schwankungen, eine bessere Reproduzierbarkeit und ist weniger anfällig gegenüber hämodynamischen Veränderungen, wie Blutdruck und Herzfrequenz [44, 45]. Die FFR ist ausschließlich ein Marker für epikardiale Gefäße [40, 46].

Die gleichzeitige Messung der dimensionslosen Größen CFR und FFR erlaubt eine gute Abschätzung der mikrovaskulären Durchblutungssituation am Herzen [46].

Die schnelle und unregelmäßige Herzfrequenz des Vorhofflimmerns verringert den myokardialen Blutfluss [47]. Bereits 1978 konnte durch Saito et al. nachgewiesen werden, dass Vorhofflimmern die CFR negativ beeinflusst [48]. Der Verlust der synchronen Vorhofkontraktilität führt zu einer Minderung des Herzauswurfvolumens [47]. Es wird sogar vermutet, dass anhaltende Frequenzen von über 120 – 130 Schlägen pro Minute zur Entstehung von Tachykardiomyopathien führen [49]. Auch in vivo am Tiermodell konnte die CFR durch akute hochfrequente Vorhofstimulation reduziert werden, während die FFR unbeeinflusst blieb [50]. Goette et al. konnten zeigen, dass diese schnelle Vorhofstimulation einerseits zu Angiotensin-II-vermitteltem oxidativen Stress im linken Ventrikel führt, andererseits zu einer veränderten Mikrozirkulation und erhöhten Spiegeln von kardialem Troponin I, einem Marker für diskrete kardiale Ischämie [50].

Vorhofflimmern bzw. hochfrequente Vorhofstimulation erhöhen die Konzentration an systemischem Angiotensin II [50–52]. Dieses lässt, abhängig von der NADPH-Oxidase, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen, die wiederum mit NO reagieren und somit die Verfügbarkeit von NO herabsetzen und zu einer Endotheldysfunktion führen [53]. Die Erhöhung des kardialen Troponin I korreliert häufig mit einer Angina-pectoris-Symptomatik, obwohl angiographisch nichtstenotische Koronargefäße nachgewiesen werden konnten [47, 50]. Gerade für Patienten, die zusätzlich an der koronaren Herzkrankheit leiden, spielt die verringerte CFR bei Vorhofflimmern eine große Rolle, da kompensatorische Mechanismen zur Vasodilatation fehlen [47]. Die hohe Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern kann nicht allein für die Beschwerden verantwortlich sein, da viele Menschen keinerlei Symptome bei hohen Frequenzen aufweisen bzw. auch Symptome bei geringerer Kammerfrequenz auftreten [50, 54]. Oxidativer Stress und ein verminderter mikrovaskulärer Blutfluss spielen dabei eine Rolle [50].

Durch Vorhofflimmern werden vermehrt Katecholamine ausgeschüttet, die zu einer Vasokonstriktion der Koronararterien führen [55]. Arrhythmiebedingte Ischämien können so durch Reduzierung des koronaren Blutflusses entstehen [56–58]. Wiederum bilden Ischämien selbst die Grundlage zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern [59, 60].

1.1.4 Therapiestrategien zum Vorhofflimmern

In den ESC- Leitlinien von 2010 und dem Update von 2012 gibt es neue Empfehlungen zur Behandlung von Vorhofflimmern. Bei der Therapieentscheidung werden der EHRA-Score (vgl. Kapitel 1.1.1), das Schlaganfallrisiko, mögliche Komplikationen und prädisponierende Faktoren einbezogen [5]. Zur Vorbeugung von Komplikationen wird eine antithrombotische Therapie, Frequenzkontrolle und die Behandlung kardiovaskulärer Grunderkrankungen empfohlen [5, 61]. Falls mit dieser Strategie keine Symptomlinderung erreicht werden kann, wird eine zusätzliche Rhythmuskontrolle durch elektrische bzw. medikamentöse Kardioversion oder in einigen Fällen auch die Katheterablation empfohlen [5].

Eine wichtige Grundlage für die Reduzierung arrhythmiebedingter Komplikationen bildet die antithrombotische Therapie. Zur Beurteilung des Schlaganfall- und Thromboembolierisikos hat sich über Jahre der CHADS₂-Score etabliert, der die Komponenten Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter > 75 Jahre, Diabetes mellitus und Schlaganfallanamnese enthält [5]. Zur oralen Antikoagulation stehen Vitamin-K-Antagonisten mit Ziel-INR 2 – 3, direkte Thrombininhibitoren wie Dabigatran und orale Faktor-Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban und Apixaban zur Verfügung [5, 61]. Bei Patienten, die ein niedrigeres Schlaganfallrisiko haben, wird für eine optimale Therapie zusätzlich der CHA₂DS₂-VASc-Score angewendet. Damit soll erreicht werden, dass nahezu für jeden Patienten eine Empfehlung für oder gegen eine Antikoagulation existiert [62]. In den Leitlinien von 2012 wird ein besonderes Augenmerk auf diese Niedrig-Risiko-Gruppe gerichtet [61]. Mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score kann das Alter differenzierter betrachtet werden. Außerdem werden Gefäßerkrankungen und das Geschlecht einbezogen.

Thrombozytenaggregationshemmer zur Schlaganfallprävention sollten nur von Patienten eingenommen werden, die eine orale Antikoagulation ablehnen [61]. Zur Abschätzung des Blutungsrisikos der antithrombotischen Therapie wird der HAS-BLED-Score herangezogen [61]. Kann ein Patient keine dauerhafte orale Antikoagulation einnehmen, ist der interventionelle Verschluss des linken Herzohres eine Alternative zur Schlaganfallprävention

[61]. Neben der antithrombotischen Therapie und der Behandlung kardiovaskulärer Grunderkrankungen, „Upstream therapy“, wie Herzinsuffizienz oder koronarer Herzkrankheit, ist die Frequenzkontrolle ein weiteres wichtiges Konzept. Lediglich bei anhaltender Symptomatik kommt eine antiarrhythmische Therapie in Frage [5].

Antiarrhythmika werden entsprechend der Vaughan-Williams-Klassifikation in vier Klassen unterteilt [63]. Bei Vorliegen einer Tachyarrhythmia absoluta werden Calciumantagonisten, Klasse-IV-Antiarrhythmika, oder Betarezeptorenblocker, Klasse II-Antiarrhythmika, eingesetzt. Es kann auch ein Versuch mit Digitalis unternommen werden [5]. Bradyarrhythmien werden mit Atropin, Kardioversion oder Schrittmacherimplantation versorgt [5]. Für die Rhythmuskontrolle werden je nach vorliegender Herzerkrankung Natriumkanalblocker (z. B. Flecainid oder Propafenon), Klasse I-Antiarrhythmika, und Kaliumkanalblocker, Klasse III-Antiarrhythmika, (z. B. Amiodaron oder Dronedaron) eingesetzt [5]. Alternativen sind elektrische Kardioversion oder Katheterablation. Die Behandlung unterscheidet sich auch nach Akut- oder Langzeittherapie [5].

Hinsichtlich des Überlebensvorteils sind Rhythmus- und Frequenzkontrolle laut der AFFIRM-Studie als gleichwertige Therapien zu betrachten [54]. Anhand der ESC-Leitlinien von 2010 wird jedoch nur für Patienten, die unter Frequenzkontrolle noch symptomatisch sind (EHRA II-IV), eine Rhythmuskontrolle empfohlen [5]. Grundlage dafür bildet die AF-CHF-Studie, in der sich die Sterberate bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz unter Rhythmuskontrolle im Vergleich zur Frequenzkontrolle nicht signifikant unterscheidet [64]. Dabei muss das Nebenwirkungsprofil der Medikamente zur Rhythmuskontrolle, welche teilweise zu Proarrhythmien führen können, beachtet werden [65, 66].

1.2 DRONEDARON

1.2.1 Indikation, Struktur und Eigenschaften

Dronedaron (^{Pr}MULTAQ®) ist seit November 2009 in Deutschland zugelassen. Indiziert ist Dronedaron bei klinisch stabilen Erwachsenen mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern zum Erhalt des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion, um einem neuen Flimmern vorzubeugen [67, 68]. Der Beginn der Therapie ist ambulant möglich [68, 69]. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt zweimal 400 mg [70].

Entwickelt wurde Dronedaron mit der Intention, eine hohe Effektivität bei geringerem Nebenwirkungsprofil als andere Antiarrhythmika zu erreichen [71].

Dronedaron hat strukturell große Ähnlichkeit mit Amiodaron [72]. Neben dem Erhalt der Benzofuranstruktur zeichnet sich Dronedaron durch eine fehlende Iodsubstitution am Aromaten und der Addition einer Methansulfonylgruppe aus (siehe Abbildung 1) [73].

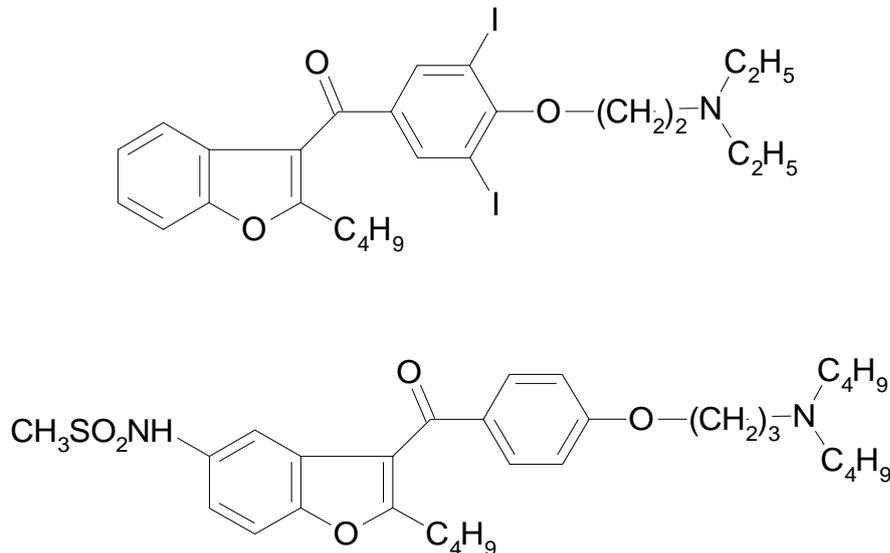


Abbildung 1: Strukturformeln von Amiodaron (obere Abbildung) und Dronedaron (untere Abbildung)

Durch diese Veränderungen sollen bestimmte Nebenwirkungen von Amiodaron verhindert werden. Einerseits betrifft das die durch Iod bedingten Organschäden an Schilddrüse, Leber, Lunge, Haut, Kornea und peripherem Nervensystem [74, 75]. Andererseits sollen durch die Methansulfonylgruppe die Lipidlöslichkeit, die Halbwertszeit und somit die Gewebeakkumulation reduziert werden [71, 73, 76]. Amiodaron weist eine Halbwertszeit von mehreren Wochen auf [77], die Eliminationshalbwertszeit von Dronedaron liegt hingegen zwischen 25 – 30 Stunden [70, 78]. Die elektrophysiologischen Eigenschaften beider Substanzen sind sehr ähnlich [79]. Beide verlängern das Aktionspotential und die effektiven Refraktärzeiten [80]. Elektrophysiologisch weist Dronedaron Eigenschaften eines „multichannel blockers“ auf. Es blockiert sowohl Kalium- und Natriumkanäle als auch L-Typ-Kalziumkanäle bzw. wirkt als Kalziumantagonist, da es freies intrazelluläres Kalzium verringert [81]. Neben der Eigenschaft eines Klasse III-Antiarrhythmikums zeigen Dronedaron und Amiodaron demzufolge auch Eigenschaften eines Klasse IV-

Antiarrhythmikums [63, 81, 82] und blockieren Natriumkanäle, vergleichbar mit Klasse I-Antiarrhythmika [81, 83]. Amiodaron und auch Dronedaron weisen antiadrenerge Effekte bei Hunden auf [84]. Dies beinhaltet eine nichtkompetitive Hemmung der β -adrenergen Aktivität und Downregulation des β_1 -Rezeptors [85]. Ähnliche Effekte beinhalten Klasse II-Antiarrhythmika [73]. Außerdem blockieren beide Substanzen den α -Adrenozeptor und schwächen somit die Wirkung von Katecholaminen ab [84]. Dronedaron besitzt vasodilatierende Eigenschaften [70].

Andere Bezeichnungen für Dronedaron sind N-{2-butyl-3-[4-(3-dibutylaminopropoxy)-benzoyl]benzofuran-5-yl}methanesulfonamide; $C_{31}H_{44}N_2O_5 S$ [70] bzw. SR 33589 [86].

1.2.2 Studien zu Dronedaron

Durch die DAFNE-Studie aus dem Jahr 2003 konnte belegt werden, dass Dronedaron, verglichen mit einem Placebo, den Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern nach Kardioversion signifikant verlängert [87].

In den zwei multizentrischen Studien EURIDIS und ADONIS von 2007 konnte außerdem durch die Einnahme von Dronedaron der Sinusrhythmus nach paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zum Placebo länger erhalten werden [88]. Desweiteren wurde eine Verringerung der Herzfrequenz nach Wiederauftreten der Arrhythmie beobachtet [88].

Als Ergänzung dazu konnten 2008 mit der ERATO-Studie Daten für permanentes Vorhofflimmern erhoben werden. Die ventrikuläre Frequenz konnte durch Dronedaron in Kombination mit der Standardtherapie gemindert werden [89]. Die Ergebnisse der DAFNE-, EURIDIS-, ADONIS- und ERATO-Studien belegen, dass Dronedaron Eigenschaften der Rhythmus- und Frequenzkontrolle aufweist [89].

Die ANDROMEDA-Studie von 2008 schloss Patienten ein, die aufgrund neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion hospitalisiert wurden. Vorhofflimmern lag nur bei einem Teil der Patienten vor. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden. Der Grund dafür war die durch Dronedaron erhöhte Mortalität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III – IV) und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion [90]. Demnach handelt es sich um eine Kontraindikation für Dronedaron.

Dronedaron darf nicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, dekompensierter Herzinsuffizienz in den letzten vier Wochen oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ angewendet werden [69, 90]. Dies ist für die Indikationsstellung nicht zu vernachlässigen, da mit der Schwere der Herzinsuffizienz auch die Inzidenz des Vorhofflimmerns steigt. In NYHA Klasse III liegt die Prävalenz bei 30 % und in NYHA Klasse IV bis 50 % [47].

Ein Jahr nach der ANDROMEDA-Studie wurden 2009 die Ergebnisse der ATHENA-Studie veröffentlicht. Erstmals konnte gezeigt werden, dass Dronedaron bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren, wie z. B. arterieller Hypertonie, die Todesereignisse und die Hospitalisierungsinzidenz aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse signifikant gegenüber einem Placebo senkt [91]. Dronedaron wurde zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht, welche aus Frequenzkontrolle und Antikoagulation bestand [91]. Signifikante Ergebnisse waren in dieser Studie die Abnahme von Vorhofflimmerepisoden, sowie das geringere Auftreten eines akuten Koronarsyndroms unter Dronedaron [91]. In einer Post-hoc-Analyse wurde außerdem eine Abnahme der Schlaganfallrate bei Patienten beobachtet [92]. Als Nebenwirkungen traten in der ATHENA-Studie Bradykardien und QT-Zeit-Verlängerungen auf [91]. Im Gegensatz dazu konnte 2001 durch Varró et al. nach vierwöchiger Gabe von Dronedaron keine signifikante QT_c-Zeit-Verlängerung festgestellt werden, wohl aber bei Amiodaron [86].

Die Endpunktstudie PALLAS aus dem Jahr 2011 wurde durchgeführt, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der ATHENA-Studie auf Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zu überprüfen. Untersucht wurden zusätzliche Effekte von Dronedaron, die unabhängig von den frequenzsenkenden und antiarrhythmischen Effekten auftreten. Patienten mit permanentem Vorhofflimmern sind besonders gefährdet, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von Schlaganfällen, Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Todesfällen musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Daher ist Dronedaron nicht bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, wie z. B. koronarer Herzkrankheit oder vorangegangenen Schlaganfall, zu empfehlen [93]. Die Ursache für die Todesfälle waren meist Arrhythmien [93]. Auch dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu früheren Studien, in denen für Dronedaron keine proarrhythmogene Wirkung nachgewiesen werden konnte [87–89, 94]. In einer Untersuchung aus dem Jahr 1995 wurden nach Induzierung einer kardialen Ischämie im Tiermodell signifikant weniger Ereignisse von Kammerflimmern und

ventrikulären Tachykardien unter Dronedaron als in der Kontrollgruppe festgestellt. Amiodaron reduzierte signifikant nur ventrikuläre Tachykardien [94].

Da bisher wenige Vergleichsdaten für die Wirksamkeit Dronedarons gegenüber Amiodaron vorlagen, wurde die DIONYSOS-Studie von 2010 durchgeführt. Darin wurden Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in Bezug auf das Wiederauftreten des Vorhofflimmerns nach mindestens sechsmonatiger Gabe von Dronedaron bzw. Amiodaron untersucht. Das Ergebnis dieser Studie belegte eine bessere Effektivität für Amiodaron. Hingegen gab es weniger Studienabbrecher in der Dronedaron-Gruppe. Im Vergleich zu Amiodaron wurden geringere schilddrüsenpezifische und neurologische Beschwerden festgestellt und kaum Interaktionen mit oralen Antikoagulantien. Es kam zwar in beiden Gruppen zu QT_c-Zeit Verlängerungen, jedoch weniger bei Dronedaron [95]. In der Produktinformation zum Medikament Multaq® wird auf eine moderate QT_c-Zeit-Verlängerung von ca.10 ms hingewiesen. Lediglich eine QT_c-Zeit von über 500 ms gilt als Kontraindikation für die Medikamentengabe [68, 70].

Die häufigsten bisher beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö [89, 91].

Nach der Markteinführung von Dronedaron wurden einige Fälle mit neu aufgetretener Leberschädigung bekannt. Daher wird zu Beginn der Therapie eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte empfohlen [96].

Die Studien über Dronedaron sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Studien zu Dronedaron

Studie	Jahr	Autor	Ergebnis
DAFNE [87] Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion	2003	Touboul et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Dronedaron vs. Placebo • Persistierendes VHF • Nach elektrischer Kardioversion erhält Dronedaron länger den SR als Placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Zeit bis zum Wiederauftreten von VHF, Placebo 5,3 d vs. Dronedaron 60 d (p=0,001)
EURIDIS/ADONIS [88] EUROpean trial In atrial fibrillation patients receiving Dronedarone for the maIntenance of Sinus rhythm / American-Australian-African trial with DronedarONE In atrial fibrillation patients for the maintenance of Sinus rhythm	2007	Singh et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Dronedaron vs. Placebo • Paroxysmales/Persistierendes VHF (SR vor Randomisierung) • Dronedaron erhält länger den SR als Placebo <ul style="list-style-type: none"> ○ EURIDIS: arrhythmiefreie Zeit Placebo 41 d vs. Dronedaron 96 d (p=0,01) ○ ADONIS: arrhythmiefreie Zeit Placebo 59 d vs. Dronedaron 158 d (p=0,002) • Dronedaron reduziert HF nach Wiederauftreten von VHF <ul style="list-style-type: none"> ○ EURIDIS: mittlere HF nach Wiederauftreten von VHF, Placebo 117.5±29.1 bpm vs. Dronedaron 102.3±24.7 bpm (p<0,001) ○ ADONIS: mittlere HF nach Wiederauftreten von VHF, Placebo 116.6±31.9 bpm vs. Dronedaron 104.6±27.1 bpm (p<0,001)
ANDROMEDA [90] ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity Decrease	2008	Køber et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Dronedaron vs. Placebo • Effekt von Dronedaron bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV und EF ≤ 35 % • Vorzeitiger Abbruch der Studie aufgrund erhöhter Mortalität in Dronedaron-gruppe, v. a. wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalität Placebo 12 Patienten vs. Dronedaron 25 Patienten (p=0,03) • Schwere Herzinsuffizienz = Kontraindikation für Dronedaron
ERATO [89] The Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation	2008	Davy et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Dronedaron vs. Placebo • Permanentes VHF • Dronedaron reduziert HF bei permanentem VHF <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduzierung der HF nach 14 d um 11,7 bpm (p<0,001)

<p>ATHENA [91]</p> <p>A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter</p>	2009	Hohnloser et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Dronedaron vs. Placebo • Paroxysmales/Persistierendes VHF • Dronedaron reduziert Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bzw. Todesfälle <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiovaskuläre Hospitalisierung/ Tod Placebo 39,4 % vs. Dronedaron 31,9 % (p<0,001) • Post-hoc-Analyse: Dronedaron in Kombination mit antithrombotischer Therapie und Herzfrequenzkontrolle reduziert Schlaganfälle <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfälle Placebo 1,8 % pro Jahr vs. Dronedaron 1,2 % pro Jahr (p=0,027)
<p>DIONYSOS [95]</p> <p>Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of DrOnedaron [400 mg bid] Versus Amiodarone [600 mg qd for 28 days, then 200 mg qd thereafter] for at Least 6 months for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with AF</p>	2010	Le Heuzey et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Dronedaron vs. Amiodaron • Persistierendes VHF • Nach elektrischer Kardioversion oder spontaner Konversion ist Amiodaron effektiver als Dronedaron im Erhalt des SR <ul style="list-style-type: none"> ○ Wiederauftreten von VHF nach Konversion Amiodaron 24,3 % vs. Dronedaron 36,5 % • Unter Dronedarontherapie wurde die Therapie seltener abgebrochen <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruch der Medikamenteneinnahme Amiodaron 13,3 % vs. Dronedaron 10,4 %
<p>PALLAS [93]</p> <p>Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy</p>	2011	Connolly et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Dronedaron vs. Placebo • Permanentes VHF • Vorzeitiger Abbruch der Studie aufgrund Zunahme von HI, Schlaganfällen und kardiovaskulärer Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ Hospitalisierung aufgrund HI Placebo 24 Patienten vs. Dronedaron 43 Patienten (p=0,02) ○ Schlaganfälle Placebo 10 Patienten vs. Dronedaron 23 Patienten (p=0,02) ○ Kardiovaskuläre Todesfälle Placebo 10 Patienten vs. Dronedaron 21 Patienten (p=0,046) • Dronedaron sollte nicht bei Patienten mit permanentem VHF und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt werden
<p>VHF=Vorhofflimmern, SR=Sinus Rhythmus, d=Tage, HF=Herzfrequenz, bpm=Beats per minute, NYHA= New York Heart Association, EF=Ejektionsfraktion, HI=Herzinsuffizienz</p>			

1.2.3 Einfluss von Dronedaron auf die kardiale Durchblutung

Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der myokardiale Blutfluss verringert und der Koronargefäßwiderstand erhöht [47, 97]. In der vorliegenden Arbeit wird besonders auf die Parameter CFR und FFR als Marker für den kardialen Blutfluss eingegangen, v. a. im Hinblick auf die Wirkung von Dronedaron. Die CFR wird beeinflusst durch Flussveränderungen in epikardialen Arterien und Mikrozirkulationsstörungen. Die FFR beschreibt ausschließlich epikardiale Veränderungen. Daraus folgt, dass eine verschlechterte CFR bei normaler FFR ein Hinweis auf eine Mikrozirkulationsstörung ist [40]. Das gesunde linksatriale Endokard ist in der Lage, eine große Menge NO zu produzieren [98]. Vorhofflimmern verringert die Expression der endokardialen NO-Synthase und die Bioverfügbarkeit von antithrombotisch wirkendem NO im linken Vorhof [98].

Vorhofflimmern verursacht atrialen oxidativen Stress [99]. Die dabei entstehenden Superoxide reagieren mit NO zu Peroxynitrit (ONOO-) [100, 101]. Dadurch ist die Verfügbarkeit von NO vermindert, so dass sich der Gefäßwiderstand erhöht [101–103]. Minamino et al. beschreiben eine geminderte systemische Plasma-NO-Konzentration bei Patienten mit Vorhofflimmern [104].

2004 konnten Guiraudou et al. zeigen, dass Amiodaron und Dronedaron den koronaren Perfusionsdruck mindern [105]. Der Mechanismus, der den koronaren Fluss verbessert, hängt von NO ab. Dies zeigte sich dadurch, dass der konzentrationsabhängige Effekt der beiden Benzofuranderivate durch Hemmung der NO-Synthase aufgehoben werden konnte. Im Gegensatz zu Amiodaron ($c = 0,01 - 10 \mu\text{M}$) konnte jedoch unter hohen Dronedaronkonzentrationen ($c = 0,01 - 1 \mu\text{M}$) die Verringerung des Perfusionsdruckes nicht vollständig durch NO-Synthase-Inhibitoren antagonisiert werden. Diese bleibende relaxierende Wirkung kann deshalb nicht ausschließlich NO-bedingt sein [105]. Eine inhibitorische Wirkung auf Kalziumkanäle wird als Ursache diskutiert [81, 105], ist aber noch nicht abschließend geklärt. Wie beschrieben, induziert eine schnelle Vorhofstimulation oxidativen Stress [50]. Dieser oxidative Stress kann durch tachykardiebedingte intrazelluläre Kalzium- und Natriumüberladung entstehen [29, 106]. Die bereits erwähnten inhibitorischen Effekte auf L-Typ-Kalziumkanäle sind möglicherweise die Ursache für die Wirkung von Dronedaron [81].

1.3 FRAGESTELLUNG

Es konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern zu koronar-ischämischen Ereignissen führen kann [12]. Diesen Ischämien scheinen ventrikuläre mikrozirkulatorische Veränderungen zu Grunde zu liegen, die durch oxidativen Stress bedingt sind [50, 107]. Funktionell äußert sich dies durch die Beeinträchtigung der Koronaren Flussreserve [48]. Ausgangspunkt für die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit sind unter anderem die Ergebnisse der ATHENA-Studie, in der die Wirkung von Dronedaron bei Patienten mit paroxysmale und persistierendem Vorhofflimmern untersucht wurde [91]. Wichtige Ergebnisse sind vor allem die gesenkte Arrhythmie-mortalität und die verringerte Hospitalisierungsrate durch ein akutes Koronarsyndrom. Sowohl die Prävention des Vorhofflimmerns als auch die Frequenzminderung bei wiederkehrender Arrhythmie können dazu beitragen [91]. Zufriedenstellende Erklärungen liegen jedoch noch nicht vor.

Daher wird die Hypothese aufgestellt, dass Dronedaron zusätzliche Effekte auf das Gefäßsystem ausübt. Diese Effekte, die unabhängig von der antiarrhythmischen Wirkung auftreten, sind z. B. für die reduzierte Inzidenz eines akuten Koronarsyndroms verantwortlich [91].

In der vorliegenden Arbeit wird diskutiert, ob Dronedaron das Potential hat, die Mikrozirkulation der Ventrikel unter hochfrequenter Vorhofstimulation zu beeinflussen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

Die Studie wurde als präklinische Studie am In-vivo-Schweinemodell unter hochfrequenter Vorhofstimulation durchgeführt. Es wurde geprüft, ob Dronedaron einen positiven Effekt bei Tieren mit induziertem Vorhofflimmern im Vergleich zu Tieren ohne Dronedarongabe aufweist. Die Genehmigung zur Durchführung von Tierversuchen nach § 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes wurde von dem Landesverwaltungsamt, Referat Veterinärangelegenheiten in Halle, erteilt (Genehmigungsnummer G105/2009).

Insgesamt wurden 25 Schweine mit einem Körpergewicht von 30 ± 2 kg untersucht. Die Tiere befanden sich seit ca. 14 Tagen im Versuchslabor, um an die neue Umgebung zu adaptieren. So wurden gleiche Ausgangsbedingungen für alle Tiere geschaffen.

Die Untersuchungen wurden im IMTM (Institute of Medical Technology Magdeburg GmbH) in Rottmersleben zwischen dem 17. August 2009 und 30. Oktober 2009 durchgeführt. Die Tiere wurden auf vier Gruppen verteilt:

- Kontrollgruppe im Sinusrhythmus (abgekürzt: Kontrolle, n = 6)
- Gruppe mit schneller Vorhofstimulation (abgekürzt: RAP, n = 6)
- Gruppe mit Dronedaroninfusion im Sinusrhythmus (Dosis: 10 mg/kg) (abgekürzt: Dronedaron, n = 7)
- Gruppe mit Dronedaroninfusion und schneller Vorhofstimulation (Dosis: 10 mg/kg) (abgekürzt: RAP+Dronedaron, n = 6).

Der Zeitaufwand pro Tier lag bei ca. acht Stunden. Alle Tiere waren männlich. Der Versuchsbogen, der für die Datenerhebung genutzt wurde, ist in Anlage A 2 einzusehen.

2.2 VORBEREITUNG DER TIERE

Die Prämedikation der Tiere erfolgte bereits im Stall, um ein einfaches Verladen in den Operationsbereich zu ermöglichen. Das Sedativum wurde intramuskulär in den Nacken injiziert. Zu diesem Zweck wurde eine Kombination aus Ketaminhydrochlorid (Ursotamin®, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) und Xylazin als α_2 -Adrenozeptor-Agonist (Xylazin 2 % Bernburg, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) verwendet.

Im Operationssaal wurde das sedierte Versuchstier in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert. Unmittelbar darauf wurde eine Venenverweilkanüle in eine Ohrvene gelegt, worüber dann die Narkoseeinleitung mit Propofol (Propofol 1 % (10 mg/1mL) MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Deutschland) erfolgte.

Für die Intubation wurde ein 6,5er Tubus benutzt. Die Narkose wurde über 1,5 Volumen% Isofluran (Isofluran DeltaSelect, Nicholas Piramal (I) Limited, London, UK) aufrechterhalten. Isofluran senkt den myokardialen Sauerstoffverbrauch und kann über periphere Vasodilatation zum Blutdruckabfall und kompensatorischer Tachykardie führen. Dem Atemgas wurden noch Sauerstoff und Lachgas (Distickstoffmonoxid, N₂O) zugefügt. Die Atemfrequenz unter Beatmung lag bei 12/min. Pancuronium (Pancuronium DeltaSelect, DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland) wurde als nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans eingesetzt.

Zum nichtinvasiven Monitoring gehörten sechs EKG-Ableitungen (I, II, III, aVR, aVL, aVF) mit Herzfrequenz, eine rektale Temperatursonde und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung. Die Sauerstoffsättigung sollte während der Messungen immer über 95 % betragen.

Anschließend wurden die für die Untersuchung benötigten Zugänge nach der Seldinger-Technik gelegt. Zunächst wurde das Gefäß mit einer Hohlnadel punktiert. Durch diese wurde ein flexibler Draht als Führungsschiene eingebracht. Nach Entfernen der Hohlnadel konnte die Schleuse über den Draht in das Gefäß platziert werden. Die Schleuse ermöglicht ein einfaches Einführen und Wechseln des Katheters. Es wurde eine 7-French-Schleuse in die Vena femoralis, eine 6-French-Schleuse in die Vena jugularis und eine 6-French-Schleuse in die Arteria carotis gebracht. Ein French entspricht 1/3 mm.

Nach der vollständigen Instrumentierung wurden initial 5000 I.E. Heparin (Heparin-Rotexmedica, Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk, Trittau, Deutschland) zur Gerinnungshemmung intravenös gegeben und dann jede Stunde mit 2000 I.E. wiederholt.

2.3 HERSTELLUNG DER DRONEDARON- UND KONTROLLÖSUNG

In dieser Versuchsreihe wurde Dronedaron intravenös verabreicht. Die Firma Sanofi-Aventis stellte die Reinsubstanz in Form eines Pulvers zur Verfügung. Zur Herstellung der Stammlösung (15 mg/mL) wurde zunächst das Lösungsmittel vorbereitet. Dazu wurden 75 % Polyethylenglycol 400 (PEG 400) sowie 25 % Wasser vermischt. Unter Erwärmung

des Lösungsmittels wurde das Dronedaron-Pulver hinzugefügt, um die Konzentration der Stammlösung von 15 mg/mL zu erhalten. Die Arbeitslösung wurde stets bei 37 °C frisch hergestellt und vor der Infusion mittels PVDF-Spritzenfilter (0,45 µm) filtriert. Zur Verdünnung der Stammlösung wurde eine 25-%ige wässrige PEG/NaCl-Lösung hergestellt. Da die Endkonzentration des Lösungsmittels der Arbeitslösung 50 % PEG 400 betragen sollte, wurde die Stammlösung zu gleichen Teilen mit der 25-%igen wässrigen PEG/NaCl-Lösung verdünnt. Der pH-Wert der Arbeitslösung war innerhalb des physiologischen Bereiches eingestellt. Die Applikationsdosis (c_{Dosis}) der Arbeitslösung betrug 10 mg/kg KG. Die Berechnung der Applikationsmenge (V) erfolgte anhand der Gleichung 2. Der Verdünnungsfaktor F ergab sich aus der Verdünnung der Stammlösung (m = Masse des Tieres).

$$V_{Arbeitslösung} [mL] = \frac{c_{Dosis} \cdot m_{Tier} \cdot F}{c_{Stammlösung}} = \frac{10 \text{ mg/kg} \cdot m_{Tier} [kgKG] \cdot 2}{15 \text{ mg/mL}} \quad (\text{Gl. 2})$$

Zum Vergleich wurde eine wässrige 50-%ige PEG/NaCl-Lösung hergestellt, deren pH-Wert ebenfalls innerhalb des physiologischen Bereiches lag.

Die fertige Arbeits- bzw. Kontrolllösung wurde anschließend in eine geeignete Spritze gefüllt, welche an eine Heidelberger Verlängerung angeschlossen war. Diese wurde luftleer befüllt, sodass die Lösung als Infusion zur Verfügung stand.

2.4 DURCHFÜHRUNG DER EXPERIMENTE

Zunächst wurde ein 6-French-Führungskatheter in die arterielle Schleuse (Launcher JL 3, 5, Medtronic, Inc., Minneapolis, USA) mit innenliegendem 5-French-Pigtail-Katheter (Cordis, Haan, Deutschland) eingebracht und bis zur Aortenwurzel geführt. Dann wurde der Pigtail-Katheter zurückgezogen bei gleichzeitigem Vorschieben des Führungskatheters bis kurz vor das Koronarostium. So konnte der Aortendruck gemessen werden. Nach Rückführung des Katheters bis in die Arteria carotis war eine kontinuierliche invasive arterielle Blutdruckmessung gegeben.

Anschließend wurden die Ausgangsmessungen bei jeder Versuchsgruppe identisch durchgeführt. Zunächst wurden die relevanten Vitalparameter Herzfrequenz, Temperatur, Sauerstoffsättigung und arterieller Blutdruck dokumentiert, sowie ein EKG geschrieben.

Desweiteren wurden Blutproben für Serum-, Plasma- und Zitratröhrchen für eine Folgestudie entnommen.

2.4.1 Druckmessungen und Elektrophysiologische Untersuchungen

Unter stabilen Vitalparametern wurde ein 7-French-Swan-Ganz-Katheter über die Schleuse der Vena femoralis eingebracht und dadurch der Druck im rechten Vorhof und in der rechten Herzkammer gemessen.

Mit dem Pigtail-Diagnostikkatheter wurde über die arterielle Schleuse der Arteria carotis der linksventrikuläre enddiastolische Druck gemessen (LVEDP), indem der Katheter über die Aortenklappe in den linken Ventrikel geschoben wurde.

Der Elektrodenkatheter (ResponseTM Electrophysiology Catheter, St.Jude Medical, Inc., Saint Paul, USA) wurde über die Vena femoralis ins hohe rechte Atrium geführt. Dort wurde zunächst die Flimmerschwelle, d.h. die Stromstärke, die zu Vorhofflimmern führt, mit einem externen programmierbaren Stimulator (Biotronik, Berlin, Deutschland) bestimmt. Danach wurden acht Einzelstimuli (S1) à 0,5 ms Impulsbreite mit einer Zykluslänge von 400 ms bei doppeltem Reizschwellenstrom gesetzt, um eine suffiziente Erregungsweiterleitung im Myokard im Sinne eines effektiven Stimulus zu gewährleisten. Indem danach ein vorzeitiger Stimulus (S2) gesetzt und eine Reaktion abgewartet wurde, konnte durch sukzessive Verkürzung des S1-S2-Intervalls um 10 ms die effektive atriale Refraktärzeit (ERP) bestimmt werden. Dies ist das längste S1-S2-Intervall, bei dem S2 gerade nicht durch eine Vorhofaktion beantwortet wird.

Nach einem Stimulationsburst von 10 s wurde am EKG geprüft, ob Vorhofflimmern induziert werden konnte.

2.4.2 Koronare Flussreserve und Fraktionierte Flussreserve

Für die Messung der CFR und FFR wurden das PressureWire®-System und der RADIANalyzer® (RADI Medical Systems, Uppsala, Schweden) verwendet. Dieses System besteht aus einem Führungsdraht, welcher mit einem Druck- und Temperatursensor ausgestattet ist. Mit nur einem Draht können parallel sowohl die CFR als auch die FFR gemessen werden. Der Führungsdraht von 0,36 mm (0,014") Durchmesser ist über ein Kabel an ein tragbares Computersystem angeschlossen (RADIANalyzer®). Es können Drücke zwischen -30 und 300 mmHg erfasst werden. Der für die FFR-Bestimmung benötigte

Drucksensor befindet sich 3 cm proximal der röntgendichten Platinspitze des Drahtes (Abbildung 2). Um die CFR zu berechnen, konnten durch die Software des RADI-Medical-Systems der Drucksensor als distaler Temperatursensor und der Schaft des Drahtes als proximaler Temperatursensor fungieren. Die Grundlage für die Ermittlung der CFR ist das Thermodilutionsprinzip. Eine raumtemperierte Flüssigkeit wird injiziert und passiert die Temperatursensoren. Dann wird die Zeit bestimmt, die vergeht, bis wieder die normale Körpertemperatur erreicht ist. Diese Durchflusszeit wird sowohl unter physiologischen Bedingungen, als auch unter Hyperämie bestimmt. Aus den beiden Größen kann anschließend die CFR ermittelt werden [40].

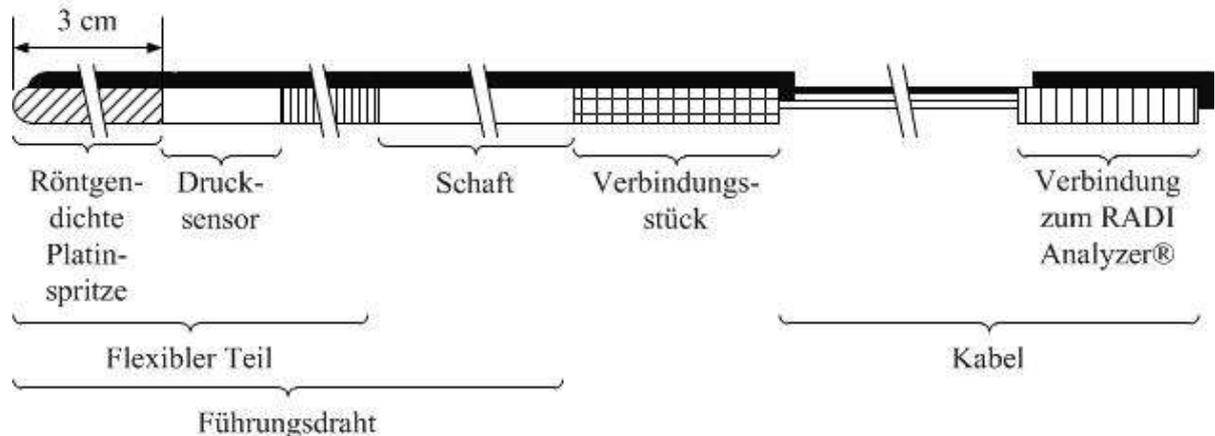


Abbildung 2: Aufbau des Druckdrahtes (mod. nach Radi Medical Systems 2009)

Durch die intrakoronare Lage des Drahtes kann mit dem Drucksensor der distale Druck der Koronararterie (P_d) ermittelt und auf dem RADIAnalyzer® angezeigt werden. Parallel wird der aortale Druck (P_a) über den Führungskatheter, in dem der Druckdraht liegt, gemessen (Abbildung 3).

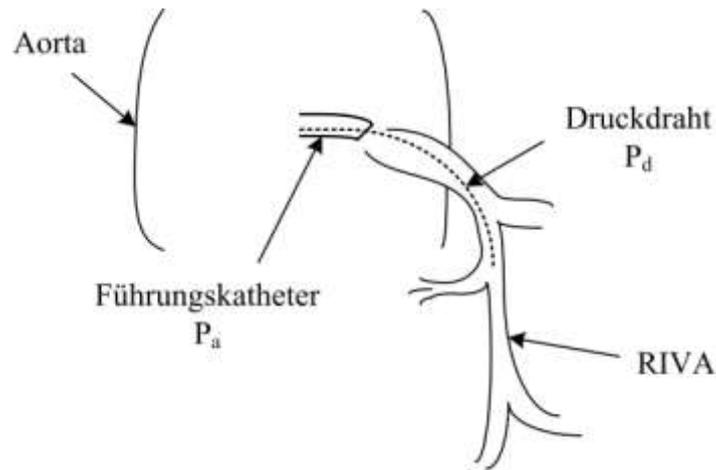


Abbildung 3: Führungskatheter (Messung des aortalen Druckes P_a) mit innenliegendem Druckdraht im RIVA=Ramus interventricularis anterior (Messung des distalen Druckes P_d)

Dadurch wird ein separates Kalibrieren von P_d des Druckdrahtes und P_a des Führungskatheters möglich. Auf dem Monitor werden das Drucksignal als Druckkurve sowie die FFR als Quotient der beiden Drücke wiedergegeben.

Den heparinisierten Versuchstieren wurde direkt vor der Messung das vasodilatierend wirkende Glyceroltrinitrat (NITRO Carino Infus, CARINOPHARM GmbH, Gronau/Leine, Deutschland) als Bolus intrakoronar injiziert, um Gefäßkontraktionen durch Drahtmanipulationen vorzubeugen und Messschwankungen zu minimieren [40].

Unter Durchleuchtungskontrolle wurde der 6-French-Führungskatheter über die Arteria carotis am Koronarostium in der Aorta platziert und die Lage zur linken Koronararterie mithilfe von Kontrastmittel (Ultravist® 370, Bayer Schering, Berlin, Deutschland), manuell als Bolus injiziert, überprüft. Anschließend wurde der Katheter mit heparinisiertem Kochsalz gespült.

Nach Spülung und Nullabgleich des PressureWire® wurde dieser nun in den Katheter vorgeschoben und bis an die Katheterspitze geführt. Der Aortendruckwandler sollte auf Höhe des Herzes liegen. Mithilfe des RADIANalyzer® konnte die Restdruckdifferenz zwischen Aortendruck des Führungskatheters und dem über den Draht gemessenen Druck ausgeglichen werden. Daraufhin wurde der Draht weiter in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) vorgeschoben. Nun konnten parallel die Druckkurven aus dem Signal der Aorta und des RIVA aufgezeichnet werden. Bei allen Versuchstieren wird von

nichtstenotischen, gesunden Herzkranzgefäßen ausgegangen. Ebenso wird die Gefahr eines Vasospasmus durch Gabe von Glyceroltrinitrat minimiert.

Zur Bestimmung der CFR wurden dreimal manuell je 3 mL heparinisierte Kochsalzlösung über eine Hahnenbank möglichst schnell in den RIVA injiziert. Die zügige Applikation ist eine messtechnisch bedingte Voraussetzung. Nach jeder Injektion wurde die Durchflusszeit vom Gerät ermittelt und aufgezeichnet. Eine anschließende Mittelung ergab den Basiswert.

Danach musste eine maximale Weitstellung der Koronarien induziert werden, um die Flussreserve abschätzen zu können. Dieser hyperämische Stimulus wurde erreicht über Adenosin als potenten Vasodilatator (Adenoscan® 30 mg/10 mL, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), welches mit 140 µg/kg/min intravenös über die Vena femoralis mit einer Spritzenpumpe (Pilot C, Habel Medizintechnik, Wien, Österreich) infundiert wurde. Anhand einer vorhandenen Tabelle konnte die Infusionsgeschwindigkeit von Adenosin abgelesen werden, die vom Gewicht des Tieres abhängig war. Somit wurden an der Spritzenpumpe zwischen 60 und 90 mL/h eingestellt (1 – 1,5 mL/min). Nach ca. fünf infundierten Millilitern, nach Erreichen des „steady state“, konnte die Messung gestartet werden. Die Adenosininfusion lief weiter, da dessen Wirkung nur kurz anhält.

Aus drei Messwerten wurde wiederum ein Mittelwert errechnet. Daraufhin wurde der Quotient aus koronarem Fluss ohne Hyperämie und koronarem Fluss mit Hyperämie ermittelt (Gleichung 3).

$$CFR_{gesamt} = \frac{CFR_{ohne\ Hyperämie}}{CFR_{mit\ Hyperämie}} \quad (\text{Gl. 3})$$

Parallel zur CFR wurde die FFR bestimmt. Der distale Druck (P_d) vom Druckdraht in dem Herzkranzgefäß und der aortale Druck (P_a) bzw. proximale Druck vom Führungskatheter in der Aorta im Bereich des Koronarostiums konnten parallel gemessen werden. Um den Widerstand der Koronararterien zu minimieren, musste eine maximale Durchblutung erzielt werden. Diese Hyperämie wurde wiederum medikamentös durch Adenosin erreicht. Die FFR errechnet sich als Quotient des distalen Mitteldrucks zum aortalen Mitteldruck (vgl. Gleichung 1). Über die Bestimmung der CFR und FFR soll festgestellt werden, ob eine hochfrequente Vorhofstimulation zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung am Herzen führt bzw. ob Dronedaron zu einer Verbesserung der Durchblutungssituation beiträgt.

Die Messungen wurden im Sinusrhythmus durchgeführt, jeweils vor und nach der Interventionsphase.

2.4.3 **Versuchsablauf**

Die 25 Versuchstiere teilten sich auf in sechs Schweine in der Kontrollgruppe (keine Intervention, Kontrollinfusion), sechs Schweine in der RAP-Gruppe (Rapid atrial pacing=schnelle Vorhofstimulation, Kontrollinfusion), sieben Schweine in der Dronedaron-Gruppe (keine Intervention, 10 mg/kg Dronedaroninfusion) und sechs Schweine in der RAP+Dronedaron-Gruppe (schnelle Vorhofstimulation, 10 mg/kg Dronedaroninfusion). Die Schweine wurden den Versuchsgruppen alternierend zugeordnet, d.h. dass zu Beginn jeden Versuchstages festgelegt wurde, zu welcher Gruppe das Versuchstier gehört. Keines der Tiere wurde ausgeschlossen. Die Reihenfolge der Versuchsgruppen war wechselnd, um mögliche Anfangsfehler bzw. Störfaktoren zu minimieren.

Die Dronedaron- bzw. Kontrollinfusion wurde über eine Spritzenpumpe in die Vena jugularis infundiert. Das gewichtsadaptierte Volumen wurde durch die Anzahl der zu infundierenden Stunden unter Berücksichtigung des Volumens in der Schlauchverbindung geteilt. Somit lag die individuelle Infusionsgeschwindigkeit zwischen 4 mL/h und 7 mL/h. Mit Beginn der Infusion traten die Tiere in die sechsstündige Interventionsphase ein.

Die schnelle Vorhofstimulation bei den entsprechenden Versuchsgruppen (RAP-Gruppe und RAP+Dronedaron-Gruppe) wurde bei doppelter Reizschwelle mit einer Frequenz von 600 min^{-1} (2 ms Impulsbreite) über sechs Stunden durchgeführt. Die Dronedaron- und Kontrollgruppe befanden sich während dieser sechs Stunden im Sinusrhythmus.

Nach jeder Stunde wurden die Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Temperatur notiert, wobei diese Werte ständig auf einem Monitor angezeigt wurden, um gegebenenfalls zu intervenieren. Außerdem wurde ein EKG-Ausdruck angefertigt. Am Ende des Versuchstages wurden Mittelwerte aus Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten während der Interventionsphase bestimmt.

Nach sechs Stunden wurden die Infusion und Intervention beendet, nochmals die Ausgangsmessungen (Druckparameter, Elektrophysiologische Untersuchung, CFR, FFR) wiederholt und Blut abgenommen.

Bei fortbestehender Narkose wurde der Brustkorb und das Perikard des Schweines eröffnet, um zunächst Gewebeproben vom Herzen zu entnehmen. Diese stammten vom linken und rechten Ventrikel, vom linken und rechten Vorhof, vom linken und rechten Herzohr, vom Septum, vom Ramus interventricularis anterior (RIVA), von der Aorta und von einer Pulmonalvene. Der Schnitt wurde erweitert, um Proben von Niere, Leber und Lunge zu

gewinnen. Durch die Schädigung des Herzens wurde Kammerflimmern induziert, woraufhin der Tod des Tieres eintrat.

Das Gewebe wurde sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert, ebenso die Blutproben. Die Gewebe- und Blutproben wurden im Rahmen einer Folgestudie untersucht.

Desweiteren wurden die verabreichte Dronedaronmenge und eventuelle Besonderheiten des Versuchstages notiert.

Der Versuchsablauf ist in Abbildung 4 dargestellt.

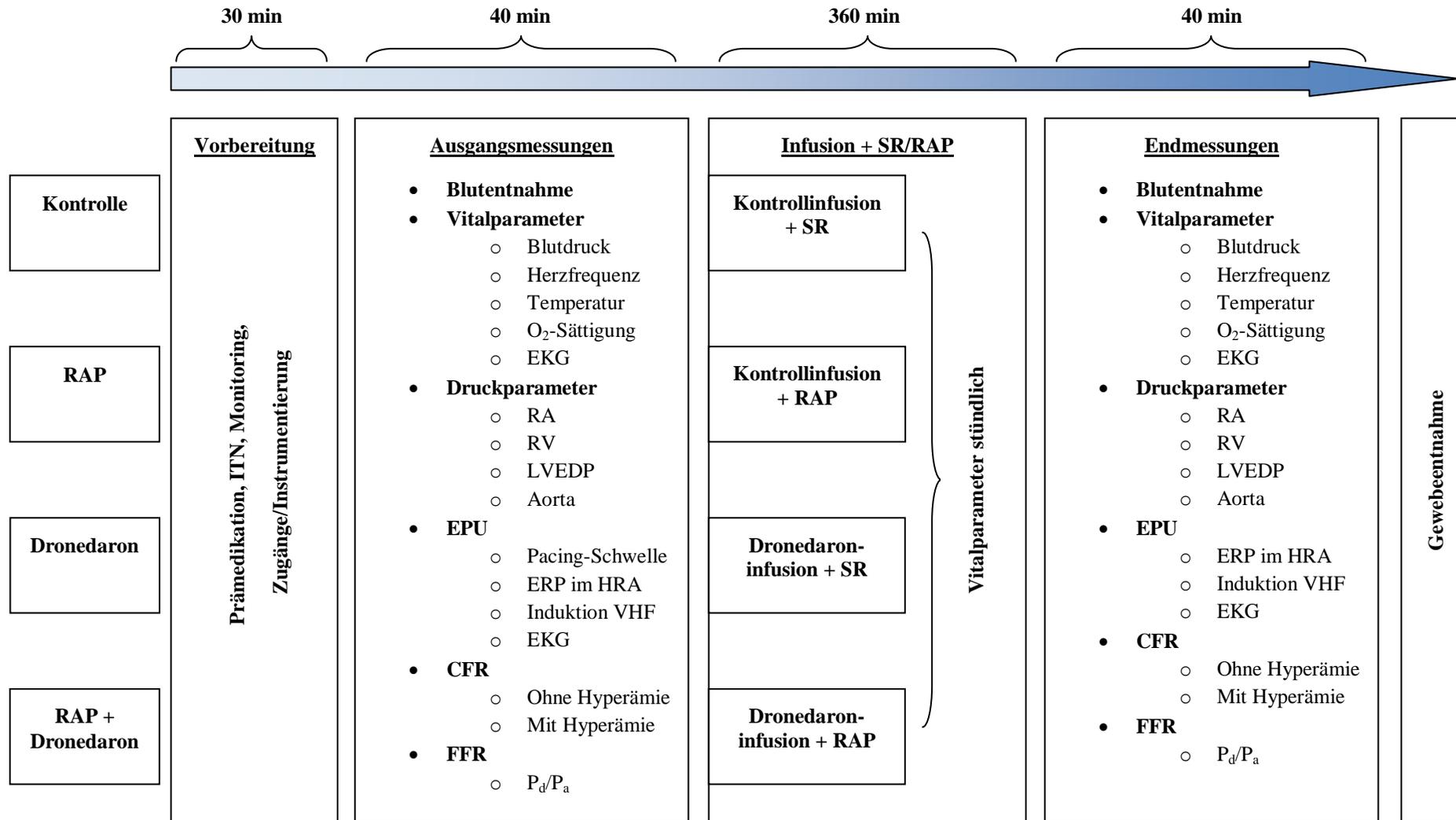


Abbildung 4: Versuchsablauf

RAP=Rapid atrial pacing (hochfrequente Vorhofstimulation), ITN=Intubationsnarkose, RA=Rechtes Atrium, RV=Rechter Ventrikel, LVEDP=Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, EPU=Elektrophysiologische Untersuchung, ERP=Effektive Refraktärzeit, HRA=Hohes rechtes Atrium, VHF=Vorhofflimmern, CFR=Koronare Flussreserve, FFR=Fraktionierte Flussreserve, P_d=Distaler koronarer Druck, P_a=Aortaler Druck, SR=Sinusrhythmus

2.5 BESTIMMUNG DER RELATIVEN KORONAREN FLUSSRESERVE UND RELATIVEN FRAKTIONIERTEN FLUSSRESERVE

Im Anschluss an die Untersuchung wurden aus den Daten für die CFR und FFR relative Werte in Prozentangaben ermittelt, um die Ergebnisse besser darstellen zu können. Aus den Ergebnissen der Ausgangsmessung für die CFR und FFR wurde für jede der vier Gruppen der Mittelwert gebildet. Daraufhin wurde jeder Einzelwert für die Ausgangs- und Endmessungen ins Verhältnis zum entsprechenden Ausgangsgruppenmittelwert gesetzt. Aus diesen Werten wurde dann wiederum für jede Gruppe für die Ausgangs- und Endmessungen der Mittelwert in Prozentangaben gebildet.

2.6 BESTIMMUNG DES FREQUENZKORRIGIERTEN QT_c-INTERVALLS

Bei allen Tieren wurden vor, während und nach der Interventionsphase Elektrokardiogramme aufgezeichnet und gedruckt. Um den Einfluss von Dronedaron auf das QT-Intervall zu untersuchen, wurde bei allen Versuchstieren vor und nach der Intervention das QT-Intervall in Ableitung III bestimmt. Da das Intervall von der Herzfrequenz abhängt, wurde eine Frequenzkorrektur nach Bazett vorgenommen (Gleichung 4):

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR - Abstand}} \quad (\text{Gl. 4})$$

Das EKG wurde mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s geschrieben. Das QT-Intervall wurde von Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle gemessen.

2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bei den erhobenen Daten handelt es sich um stetige Merkmale, die durch ihre Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben werden. Für die Parameter CFR und FFR wurden zusätzlich relative Werte ermittelt (vgl. Kapitel 2.5).

Für die Bewertung des Experiments sind sowohl Behandlungseffekte, also Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, als auch der Zeitverlauf während des 6-stündigen Experiments von Interesse. Die regelmäßige Kontrolle wichtiger Parameter diente dabei der Überwachung des Experiments. Für die Bewertung des Behandlungseffektes (Unterschiede zwischen den Gruppen Kontrolle, RAP, Dronedaron, RAP+Dronedaron) wurden nur die

Ausgangs- und Endwerte betrachtet. Nach Differenzbildung zwischen Ausgangs- und Endwert konnte der Behandlungseffekt unter Verwendung einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) bewertet werden. Für die Interpretation signifikanter Haupteffekte wurde als Post-hoc-Test der Tukey-Test verwendet. Wenn bei signifikantem Globaltest keiner dieser sechs paarweisen Vergleiche die Aussage des Globaltests gestützt hat, wurde der Dunnett-Test als Post-hoc-Test genutzt, um die Kontrollgruppe mit den drei Behandlungsgruppen zu vergleichen. Bei den Post-hoc-Tests handelt es sich um multiple Testverfahren, die unter Einhaltung des Signifikanzniveaus paarweise Mittelwertunterschiede zwischen Gruppen realisieren.

Vergleiche innerhalb einer Gruppe, also Prä-Post-Veränderungen, wurden über den Paardifferenzen-t-Test für zwei abhängige Stichproben durchgeführt. Für diese intraindividuellen Vergleiche wurde jeweils der Basiswert mit dem 6-h-Wert verglichen.

Alle statistischen Vergleiche wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ durchgeführt. In Ergänzung dazu werden in den zugehörigen Tabellen die kritischen Wahrscheinlichkeiten p angegeben. Die Berechnungen wurden mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter Verwendung des Statistikprogramms SAS Version 9.1 durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden für jeden untersuchten Parameter die Ergebnisse der vier Gruppen

- Kontrolle,
- RAP,
- Dronedaron,
- RAP+Dronedaron

zunächst als Gruppenvergleich (Behandlungseffekte) dargestellt und anschließend für jede Gruppe Vorher-Nachher-Unterschiede (intraindividuell) geprüft. Die Anzahl der gemessenen Wertepaare ist in den intraindividuellen Vorher-Nachher-Untersuchungen teilweise geringer als im Gruppenvergleich, da vereinzelt bei den stressanfälligen Tieren eine Einzelmessung nicht durchgeführt werden konnte. Bei einem Tier wurde während der Basismessungen noch vor der Interventionsphase eine erfolgreiche Reanimation durchgeführt. Die Ergebnisse wurden teilweise auf zwei Nachkommastellen gerundet, um eine bessere Übersicht zu erreichen. Die Daten werden als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. In den Abbildungen wurde aus Gründen der Darstellung auf die negative Standardabweichung verzichtet. Signifikante Ergebnisse werden in den Abbildungen mit Symbolen (*, #, ~, +) gekennzeichnet.

3.1 HÄMODYNAMISCHE PARAMETER

3.1.1 Arterieller Blutdruck

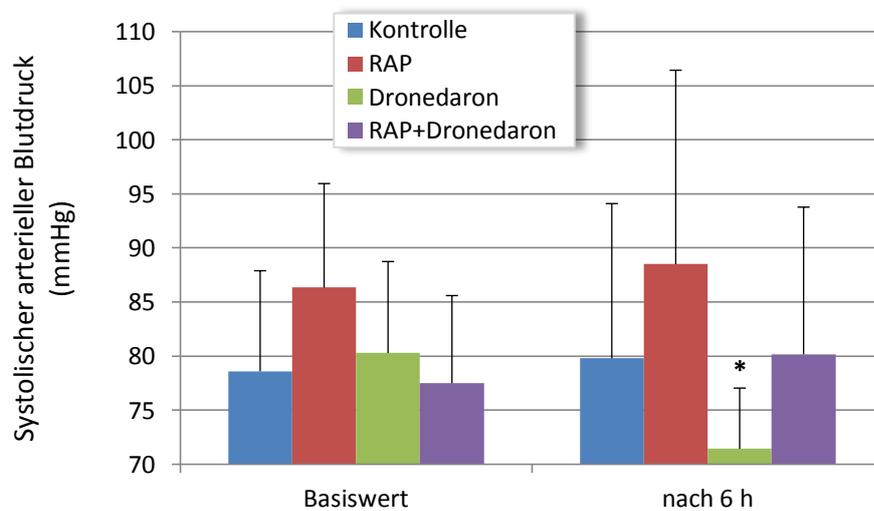
Der systemische arterielle Druck, gemessen in der Arteria carotis, unterschied sich im Gruppenvergleich während der gesamten Versuchsdauer nicht signifikant voneinander (Tabelle 2).

Beim intraindividuellen Vergleich der Ausgangs- und Endwerte ist jedoch ein signifikanter Abfall des systolischen arteriellen Drucks in der Dronedarongruppe zu erkennen (Basiswert $80,29 \pm 8,46$ mmHg vs. 6-h-Wert $71,43 \pm 5,62$ mmHg, $p=0,0128$). Die anderen drei Gruppen tendierten zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks. In der RAP-Gruppe blieb der hohe Basiswert auf diesem Niveau (Basiswert $86,33 \pm 9,63$ mmHg vs. 6-h-Wert $88,50 \pm 17,94$ mmHg, $p=0,8342$) (Abbildung 5).

Tabelle 2: Gruppenvergleich des arteriellen Blutdrucks (in mmHg)

Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
RR systolisch Basiswert	78,17±8,38	86,33±9,63	80,29±8,46	77,50±8,09	0,3017
RR diastolisch Basiswert	48,00±7,64	55,00±8,85	50,29±4,57	46,67±6,83	0,2149
RR systolisch Interventionsphase	83,80±8,81	81,00±6,26	76,29±4,89	77,17±10,89	0,3633
RR diastolisch Interventionsphase	53,00 ± 7,97	57,17±6,79	50,29±2,50	54,17±9,04	0,3634
RR systolisch nach 6 h	79,80±14,31	88,50±17,94	71,43±5,62	80,17±13,61	0,1840
RR diastolisch nach 6 h	54,20±10,47	59,67±21,26	44,14±4,22	51,67±7,90	0,1926

RR=Arterieller Blutdruck, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)



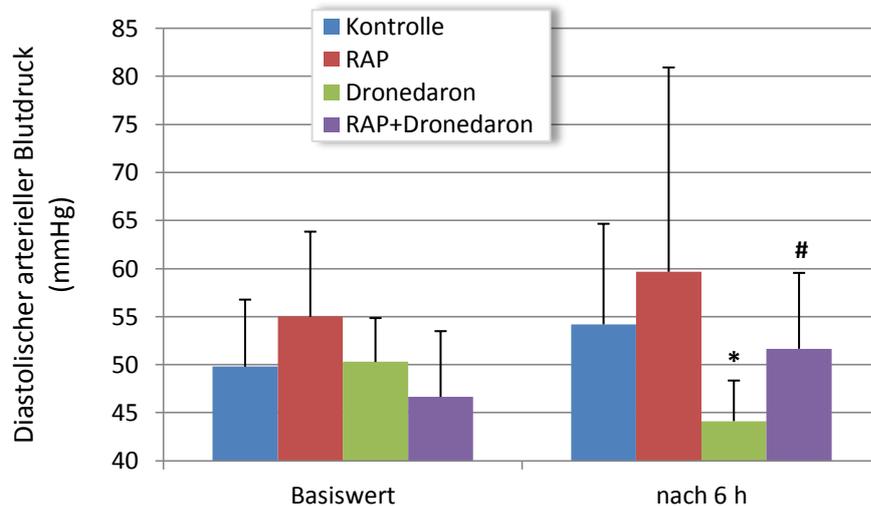
* p < 0,05

Systolischer arterieller Blutdruck Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	78,60±9,30 mmHg	79,80±14,31 mmHg	0,8822	5
RAP	86,33±9,63 mmHg	88,50±17,94 mmHg	0,8342	6
Dronedaron	80,29±8,46 mmHg	71,43±5,62 mmHg	0,0128	7
RAP+Dronedaron	77,50±8,10 mmHg	80,17±13,61 mmHg	0,6128	6

Abbildung 5: Verlauf des systolischen arteriellen Blutdrucks im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

Ergänzend zum systolischen Blutdruck fiel auch der diastolische Blutdruck in der Dronedarongruppe signifikant ab (Basiswert $50,29 \pm 4,57$ mmHg vs. 6-h-Wert $44,14 \pm 4,22$ mmHg, $p=0,0074$). Die diastolischen Blutdruckwerte der anderen drei Gruppen strebten postinterventionell wiederum zu höheren Werten. Auffallend war ein schwach signifikanter Anstieg in der Gruppe RAP+Dronedaron (Basiswert $46,67 \pm 6,83$ mmHg vs. 6-h-Wert $51,67 \pm 7,89$ mmHg, $p=0,0462$) (Abbildung 6).

* $p < 0,05$

Diastolischer arterieller Blutdruck Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

$p < 0,05$

Diastolischer arterieller Blutdruck RAP+Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	49,8±6,98 mmHg	54,2±10,47 mmHg	0,4460	5
RAP	55,00±8,85 mmHg	59,67±21,26 mmHg	0,6736	6
Dronedaron	50,29±4,57 mmHg	44,14±4,22 mmHg	0,0074	7
RAP+Dronedaron	46,67±6,83 mmHg	51,67±7,89 mmHg	0,0462	6

Abbildung 6: Verlauf des diastolischen arteriellen Blutdrucks im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW \pm SD

3.1.2 Druck im rechten Vorhof und rechten Ventrikel

Im Gruppenvergleich unterschieden sich die Druckmessungen im rechten Herzen weder zu Beginn noch am Ende des Untersuchungstages statistisch signifikant. In allen Gruppen konnte aber nach sechs Stunden eine Erhöhung des Blutdrucks im rechten Vorhof und Ventrikel beobachtet werden (Tabelle 3).

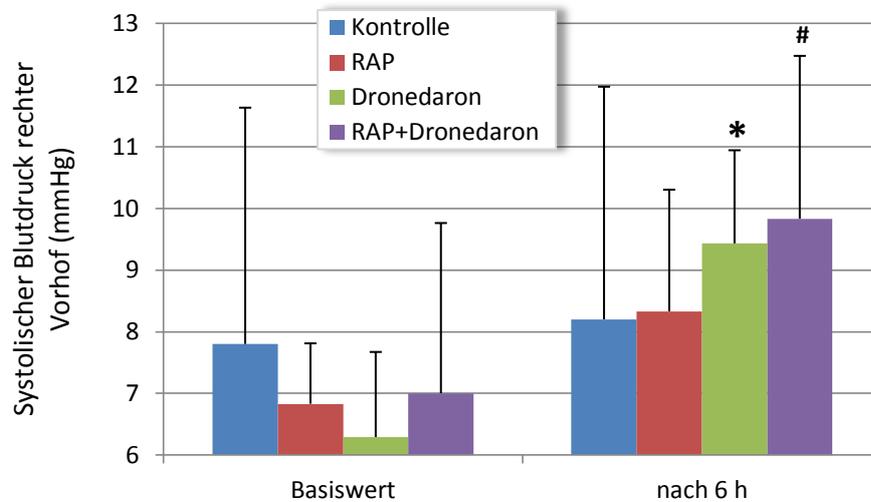
Tabelle 3: Gruppenvergleich des Blutdrucks im rechten Vorhof (in mmHg) und im rechten Ventrikel (in mmHg)

Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
RA systolisch Basiswert	7,00±3,95	6,83±0,98	6,29±1,38	7,00±2,76	0,9463
RA diastolisch Basiswert	-1,50±1,05	0,17±1,94	-0,43±1,51	-0,33±1,63	0,3316
RA systolisch nach 6 h	8,20±3,77	8,33±1,97	9,43±1,51	9,83±2,64	0,6193
RA diastolisch nach 6 h	3,00±3,81	2,33±2,16	3,71±1,38	3,67±2,16	0,7190
RV systolisch Basiswert	26,17±3,82	24,67±4,27	24,14±2,61	25,00±4,52	0,8124
RV diastolisch Basiswert	0,50±0,84	2,17±2,86	1,29±2,63	1,17±1,60	0,6224
RV systolisch nach 6 h	28,00±2,83	27,17±5,15	25,14±3,29	29,00±5,33	0,4410
RV diastolisch nach 6 h	3,60±2,30	2,83±1,83	3,00±2,83	3,83±2,23	0,8632
RA=Blutdruck rechtes Atrium, RV=Blutdruck rechter Ventrikel, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)					

In den Gruppen Dronedaron und RAP+Dronedaron nahmen der rechtsatriale systolische Blutdruck nach der sechsständigen Interventionsphase signifikant zu (Dronedaron: Basiswert 6,29±1,38 mmHg vs. 6-h-Wert 9,43±1,51 mmHg, p=0,0053; RAP+Dronedaron: Basiswert 7,00±2,76 mmHg vs. 6-h-Wert 9,83±2,64 mmHg, p=0,0075) (Abbildung 7). Im Gegensatz dazu sank der systemische Blutdruck unter alleiniger Dronedarongabe (vgl. Abbildungen 5 und 6). Auffällig war der signifikante Anstieg aller diastolischen Blutdruckwerte im rechten Vorhof, obwohl die Werte für die Gruppe Dronedaron und RAP+Dronedaron einen stärkeren Anstieg als die anderen beiden Gruppen hatten (Abbildung 8). Der diastolische Blutdruck im rechten Vorhof war der einzige Parameter, der sich im Vorher-Nachher-Vergleich der Kontrollgruppe signifikant veränderte. Alle anderen Parameter der Kontrollgruppe wiesen keine statistische Signifikanz auf.

Ungleich zum Vorhof zeigte sich das Blutdruckverhalten des rechten Ventrikels. Zwar stiegen die systolischen und diastolischen Werte nach der Interventionsphase an, jedoch in keinem Fall mit statistisch signifikantem Unterschied. Lediglich der diastolische Druck des rechten Ventrikels in der Gruppe RAP+Dronedaron näherte sich der Signifikanzmarke mit

$p=0,0574$ (Basiswert $1,17\pm 1,60$ mmHg vs. 6-h-Wert $3,83\pm 2,23$ mmHg) (Abbildungen 9 und 10).



* $p < 0,05$

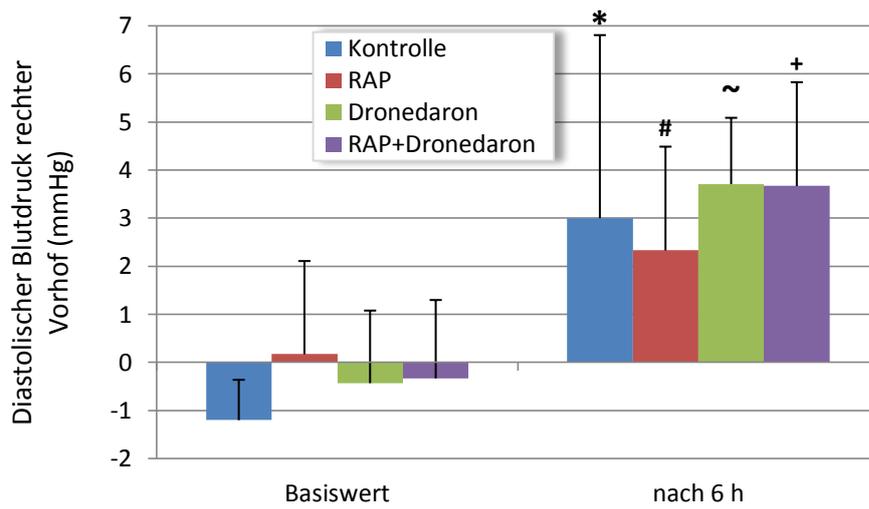
Systolischer Blutdruck rechter Vorhof Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

$p < 0,05$

Systolischer Blutdruck rechter Vorhof RAP+Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	7,80±3,83 mmHg	8,20±3,77 mmHg	0,8778	5
RAP	6,83±0,98 mmHg	8,33±1,97 mmHg	0,2150	6
Dronedaron	6,29±1,38 mmHg	9,43±1,51 mmHg	0,0053	7
RAP+Dronedaron	7,00±2,76 mmHg	9,83±2,64 mmHg	0,0075	6

Abbildung 7: Verlauf des systolischen Blutdrucks im rechten Vorhof im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD



* $p < 0,05$ Diastolischer Blutdruck rechter Vorhof Kontrolle, Basiswert vs. 6-h-Wert

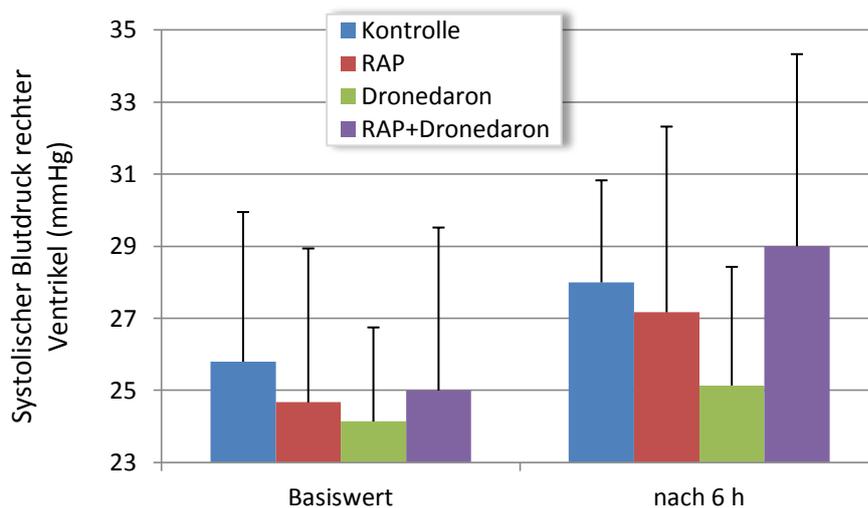
$p < 0,05$ Diastolischer Blutdruck rechter Vorhof RAP, Basiswert vs. 6-h-Wert

~ $p < 0,05$ Diastolischer Blutdruck rechter Vorhof Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

+ $p < 0,05$ Diastolischer Blutdruck rechter Vorhof RAP+Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

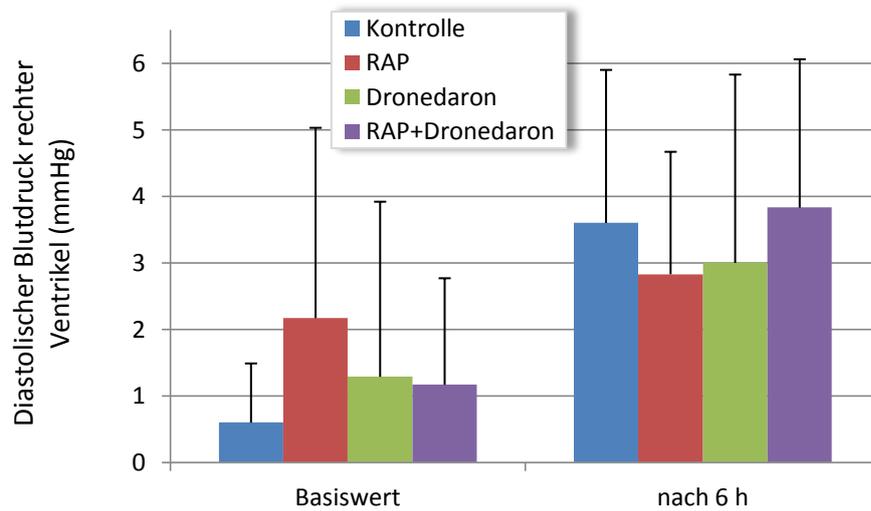
Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	-1,20±0,84 mmHg	3,00±3,81 mmHg	0,0424	5
RAP	0,17±1,94 mmHg	2,33±2,16 mmHg	0,0411	6
Dronedaron	-0,43±1,51 mmHg	3,71±1,38 mmHg	0,0029	7
RAP+Dronedaron	-0,33±1,63 mmHg	3,67±2,16 mmHg	0,0021	6

Abbildung 8: Verlauf des diastolischen Blutdrucks im rechten Vorhof im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP= Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD



Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	N
Kontrolle	25,80±4,15 mmHg	28,00±2,83 mmHg	0,3909	5
RAP	24,67±4,27 mmHg	27,17±5,15 mmHg	0,1308	6
Dronedaron	24,14±2,61 mmHg	25,14±3,29 mmHg	0,5329	7
RAP+Dronedaron	25,00±4,52 mmHg	29,00±5,33 mmHg	0,1784	6

Abbildung 9: Verlauf des systolischen Blutdrucks im rechten Ventrikel im intraindividuellen Vergleich; p = n.s. Basiswert vs. Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD



Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	N
Kontrolle	0,60±0,89 mmHg	3,60±2,30 mmHg	0,0829	5
RAP	2,17±2,86 mmHg	2,83±1,84 mmHg	0,6443	6
Dronedaron	1,29±2,63 mmHg	3,00±2,83 mmHg	0,1793	7
RAP+Dronedaron	1,17±1,60 mmHg	3,83±2,23 mmHg	0,0574	6

Abbildung 10: Verlauf des diastolischen Blutdrucks im rechten Ventrikel im intraindividuellen Vergleich; p = n.s. Basiswert vs. Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

3.1.3 Linksventrikulärer enddiastolischer Druck und Aortendruck

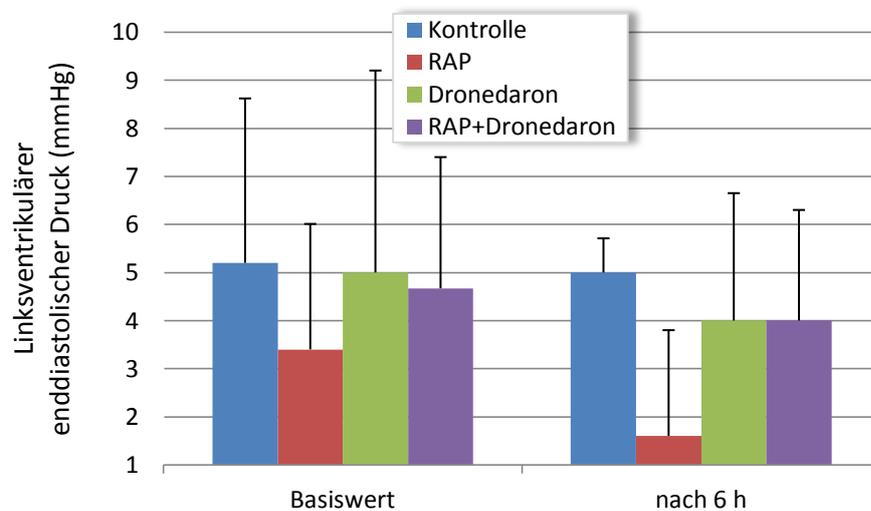
Tabelle 4 zeigt das Verhalten des linksventrikulären enddiastolischen Drucks und des Aortendrucks jeweils vor und nach der Interventionsphase. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Veränderungen.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck sank in allen vier Gruppen im Verlauf der Untersuchung, jedoch in keinem Fall statistisch signifikant (Abbildung 11). Der Abfall des Füllungsdruckes war in der RAP-Gruppe am ausgeprägtesten, ebenso war der Basiswert am niedrigsten.

Tabelle 4: Gruppenvergleich des LVEDP (in mmHg) und Aortendrucks (in mmHg)

Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
LVEDP Basiswert	4,33±3,72	3,40±2,61	5,00±4,20	4,67±2,73	0,8804
LVEDP nach 6 h	5,00±0,71	1,60±2,19	4,00±2,65	4,00±2,28	0,1157
Aorta systol. Basiswert	74,83±7,68	81,67±5,32	76,00±5,80	75,83±10,98	0,4205
Aorta diastol. Basiswert	43,67±7,76	49,50±9,48	48,43±5,19	41,17±6,62	0,1831
Aorta systol. nach 6 h	73,80±15,25	78,50±17,83	65,86±5,34	77,83±12,45	0,3047
Aorta diastol. nach 6 h	44,40±14,38	50,67±18,13	42,71±3,25	44,83±5,81	0,6539

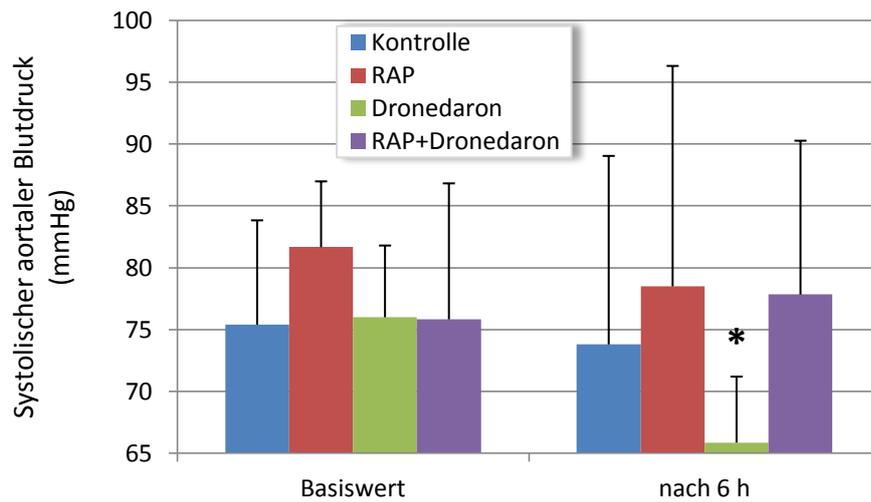
LVEDP=Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)



Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	N
Kontrolle	5,20±3,42 mmHg	5,00±0,71 mmHg	0,9169	5
RAP	3,40±2,61 mmHg	1,60±2,20 mmHg	0,2552	5
Dronedaron	5,00±4,20 mmHg	4,00±2,65 mmHg	0,4348	7
RAP+Dronedaron	4,67±2,73 mmHg	4,00±2,30 mmHg	0,6988	6

Abbildung 11: Verlauf des linksventrikulären enddiastolischen Drucks im intraindividuellen Vergleich; p = n.s. Basiswert vs. Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

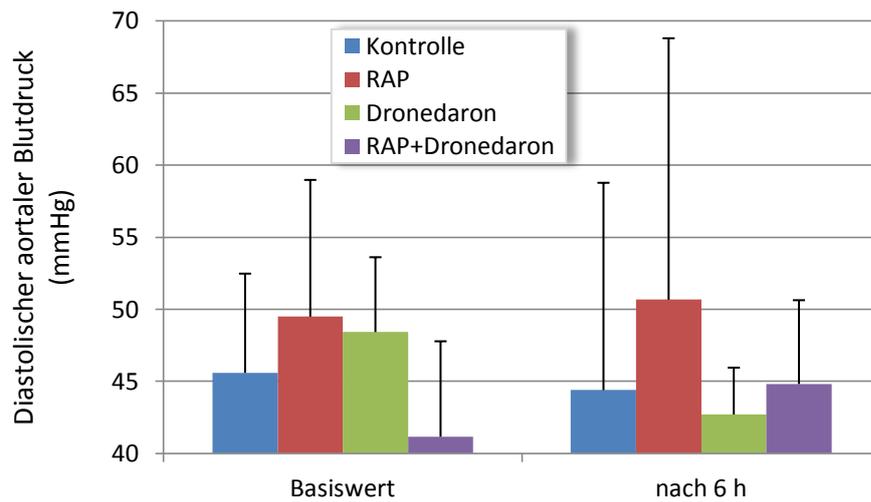
Der systolisch und diastolisch gemessene Aortendruck der verschiedenen Gruppen wies im Vergleich des Basiswerts mit dem 6-h-Wert keine signifikanten Unterschiede auf. Einzig der systolische Aortendruck der Dronedarongruppe sank signifikant nach der Interventionsphase (Basiswert $76,00 \pm 5,80$ mmHg vs. 6-h-Wert $65,86 \pm 5,34$ mmHg, $p=0,0220$). Der Abfall des diastolischen Aortendrucks der Dronedarongruppe verfehlte knapp die statistische Signifikanz (Basiswert $48,43 \pm 5,19$ mmHg vs. 6-h-Wert $42,71 \pm 3,25$ mmHg, $p=0,0837$) (Abbildungen 12 und 13).

* $p < 0,05$

Systolischer aortaler Blutdruck Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	N
Kontrolle	75,40±8,44 mmHg	73,80±15,25 mmHg	0,8237	5
RAP	81,67±5,32 mmHg	78,50±17,83 mmHg	0,6569	6
Dronedaron	76,00±5,80 mmHg	65,86±5,34 mmHg	0,0220	7
RAP+Dronedaron	75,83±11,00 mmHg	77,83±12,45 mmHg	0,6449	6

Abbildung 12: Verlauf des systolischen aortalen Blutdrucks im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD



Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	N
Kontrolle	45,60±6,88 mmHg	44,40±14,38 mmHg	0,8627	5
RAP	49,50±9,48 mmHg	50,67±18,13 mmHg	0,8749	6
Dronedaron	48,43±5,19 mmHg	42,71±3,25 mmHg	0,0837	7
RAP+Dronedaron	41,17±6,62 mmHg	44,83±5,81 mmHg	0,3439	6

Abbildung 13: Verlauf des diastolischen aortalen Blutdrucks im intraindividuellen Vergleich; p = n.s. Basiswert vs. Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

Zusammenfassend für alle vorher beschriebenen Blutdruckwerte ergaben sich folgende Signifikanzen:

- in der Dronedaron-Gruppe sanken der systolische und diastolische arterielle Blutdruck nach sechs Stunden, ebenso wie der systolische aortale Blutdruck, der Druck im rechten Vorhof stieg,
- der diastolische arterielle Blutdruck und der Druck im rechten Vorhof in der Gruppe RAP+Dronedaron stiegen,
- der diastolische Druck des rechten Vorhofs erhöhte sich bei allen Gruppen.

Die signifikanten Unterschiede ergaben sich nur im Vorher-Nachher-Vergleich der einzelnen Gruppen. Der Vergleich zwischen den Gruppen erbrachte zu keinem Zeitpunkt signifikante Abweichungen.

3.1.4 Herzfrequenz

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über das Herzfrequenzverhalten. Durch die schnelle Vorhofstimulation wurde während der Interventionsphase ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Der Vergleich der 6-h-Werte erreichte zwar keine Signifikanz, aber ein Aufwärtstrend der Herzfrequenz v. a. in den Gruppen mit Vorhofstimulation ist zu erkennen.

Tabelle 5: Gruppenvergleich der Herzfrequenz (in min^{-1})

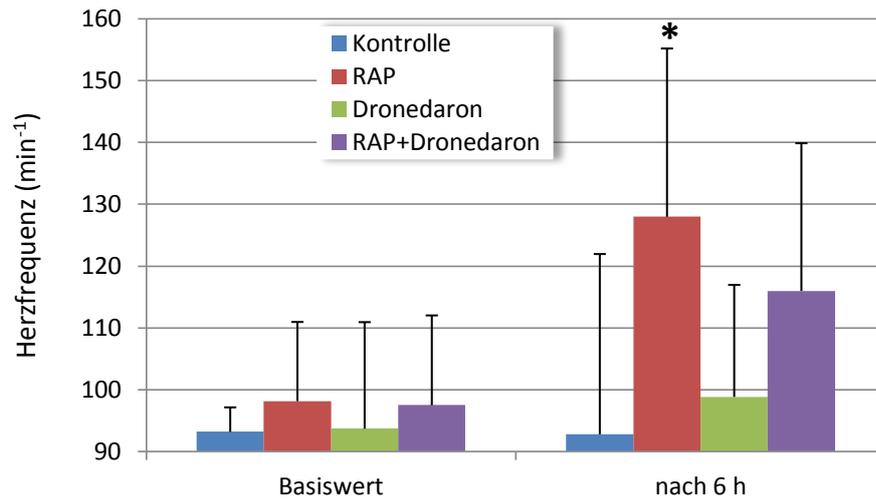
Parameter	Kontrolle MW \pm SD	RAP MW \pm SD	Dronedaron MW \pm SD	RAP+Dronedaron MW \pm SD	p-Wert ANOVA
Herzfrequenz Basiswert	96,17 \pm 8,08	98,17 \pm 12,81	93,71 \pm 17,24	97,50 \pm 14,54	0,9386
Herzfrequenz Interventionsphase	87,80 \pm 15,42	156,17 \pm 14,13	96,29 \pm 15,74	146,17 \pm 13,45	<0,001
Herzfrequenz nach 6 h	92,80 \pm 29,17	128,00 \pm 27,22	98,86 \pm 18,12	116,00 \pm 23,91	0,0881
RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)					

Da die schnelle Vorhofstimulation offensichtlich die Herzfrequenz erhöht, wurden ergänzend für die Interventionsphase noch multiple bzw. paarweise Mittelwertvergleiche unter Verwendung des Tukey-Tests durchgeführt, d.h. der Mittelwert der Herzfrequenz jeder Gruppe wurde gegen den Mittelwert jeder anderen Gruppe bei Einhaltung des globalen α -Niveaus getestet. Die beiden Gruppen mit schneller Vorhofstimulation RAP und RAP+Dronedaron ergaben jeweils im Mittelwertvergleich mit den beiden Gruppen ohne Vorhofstimulation (Kontrolle und Dronedaron) einen signifikanten Unterschied. RAP gegen RAP+Dronedaron erbrachte keine Signifikanz bezüglich der Herzfrequenz, ebenso wenig wie Kontrolle gegen Dronedaron (Tabelle 6).

Tabelle 6: Gruppenweise Mittelwertvergleiche der Herzfrequenz während der Interventionsphase (Tukey-Test)

Gruppe Vergleich	Mittelwertdifferenz	95 % Konfidenzintervall		p < 0,05
RAP – RAP+Dronedaron	10,00	-13,81	33,81	
RAP – Dronedaron	59,88	36,94	82,83	*
RAP – Kontrolle	68,37	43,40	93,34	*
RAP+Dronedaron – RAP	-10,00	-33,81	13,81	
RAP+Dronedaron – Dronedaron	49,88	26,94	72,83	*
RAP+Dronedaron – Kontrolle	58,37	33,40	83,34	*
Dronedaron – RAP	-59,88	-82,83	-36,94	*
Dronedaron – RAP+Dronedaron	-49,88	-72,83	-26,94	*
Dronedaron – Kontrolle	8,49	-15,66	32,63	
Kontrolle – RAP	-68,37	-93,34	-43,40	*
Kontrolle – RAP+Dronedaron	-58,37	-83,34	-33,40	*
Kontrolle – Dronedaron	-8,49	-32,63	15,66	
* signifikante Mittelwertunterschiede, RAP= Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)				

Im Vorher-Nachher-Vergleich fiel der signifikante Anstieg der Herzfrequenz in der RAP-Gruppe auf (Basiswert $98,17 \pm 12,81 \text{ min}^{-1}$ vs. 6-h-Wert $128,00 \pm 27,22 \text{ min}^{-1}$, $p=0,0369$), obwohl sich die Tiere postinterventionell im Sinusrhythmus befanden. Die intraindividuellen Vergleiche der anderen drei Gruppen ergaben keine statistische Zunahme der Herzfrequenz (Abbildung 14).



* p < 0,05

Herzfrequenz RAP, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	N
Kontrolle	93,20±3,96 min ⁻¹	92,80±29,17 min ⁻¹	0,9776	5
RAP	98,17±12,81 min ⁻¹	128,00±27,22 min ⁻¹	0,0369	6
Dronedaron	93,71±17,24 min ⁻¹	98,86±18,12 min ⁻¹	0,5525	7
RAP+Dronedaron	97,50±14,54 min ⁻¹	116,00±23,91 min ⁻¹	0,1771	6

Abbildung 14: Herzfrequenzverlauf im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

3.2 ELEKTROPHYSIOLOGIE

3.2.1 Effektive Refraktärzeit

Die Ausgangsmessungen der effektiven Refraktärzeit in Tabelle 7 ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Nach sechs Stunden Intervention gab es eine signifikante Veränderung im interindividuellen Gruppenvergleich (p=0,0318). Einzig in der Gruppe RAP war die effektive Refraktärzeit postinterventionell kürzer als zu Beginn der Untersuchung. Daher wurde der globale Test um den Tukey-Test erweitert. Es wurden die Differenzen zwischen Basiswert und 6-h-Wert gebildet (Δ ERP). Anschließend wurden die Werte jeder Gruppe gegeneinander getestet. Im Tukey-Test ergaben sich signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen RAP und RAP+Dronedaron (Tabelle 8).

Tabelle 7: Gruppenvergleich der effektiven Refraktärzeit (in Millisekunden)

Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
ERP Basiswert	218,00±51,19	210,00±26,46	222,86±22,89	226,67±38,82	0,8792
ERP nach 6 h	225,00±35,36	167,50±22,17	228,33±24,01	246,67±51,25	0,0318

ERP=Effektive Refraktärzeit, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)

Tabelle 8: Gruppenweise Mittelwertvergleiche der Δ ERP (Tukey-Test)

Gruppe Vergleich	Mittelwertdifferenz	95 % Konfidenzintervall		p < 0,05
RAP – RAP+Dronedaron	60,00	3,89	116,11	*
RAP – Dronedaron	45,00	-11,11	101,11	
RAP – Kontrolle	55,00	-20,28	130,28	
RAP+Dronedaron – RAP	-60,00	-116,11	-3,89	*
RAP+Dronedaron – Dronedaron	-15,00	-65,19	35,19	
RAP+Dronedaron – Kontrolle	-5,00	-75,98	65,98	
Dronedaron – RAP	-45,00	-101,11	11,11	
Dronedaron – RAP+Dronedaron	15,00	-35,19	65,19	
Dronedaron – Kontrolle	10,00	-60,98	80,98	
Kontrolle – RAP	-55,00	-130,28	20,28	
Kontrolle – RAP+Dronedaron	5,00	-65,98	75,98	
Kontrolle – Dronedaron	-10,00	-80,98	60,98	

* signifikante Mittelwertunterschiede, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation), ERP=Effektive Refraktärzeit

Es wurde die Differenz zwischen Basiswert und Wert nach 6 h gebildet (Δ ERP), dann wurden alle Gruppen gegeneinander getestet

Abbildung 15 zeigt den Verlauf der ERP von jedem einzelnen Tier während des Versuches. In der Einzeldarstellung der Tiere der Gruppe RAP+Dronedaron fiel ein Tier auf, welches

stark vom Durchschnitt abwich. Mit einer Ausgangs-ERP von 260 ms und einer End-ERP von 350 ms war der Unterschied deutlich größer als bei den anderen Tieren. Dieses Tier wies während des Versuchstages starke Blutdruckabfälle auf, so dass die Dronedaroninfusion und die schnelle Vorhofstimulation zwischenzeitlich reduziert werden mussten. Da die Tiere sehr stressempfindlich sind, können solche Ausreißer resultieren. Dennoch führte der hohe Ausgangswert zu keinem präinterventionellem Gruppenunterschied (Tabelle 7). Der im Tukey-Test gefundene Mittelwertunterschied zwischen den Gruppen RAP und RAP+Dronedaron ist eventuell bedingt durch den hohen Endwert dieses Tieres. Darüberhinaus ist in Abbildung 15 die postinterventionelle Verkürzung der ERP bei allen Tieren der RAP-Gruppe zu erkennen.

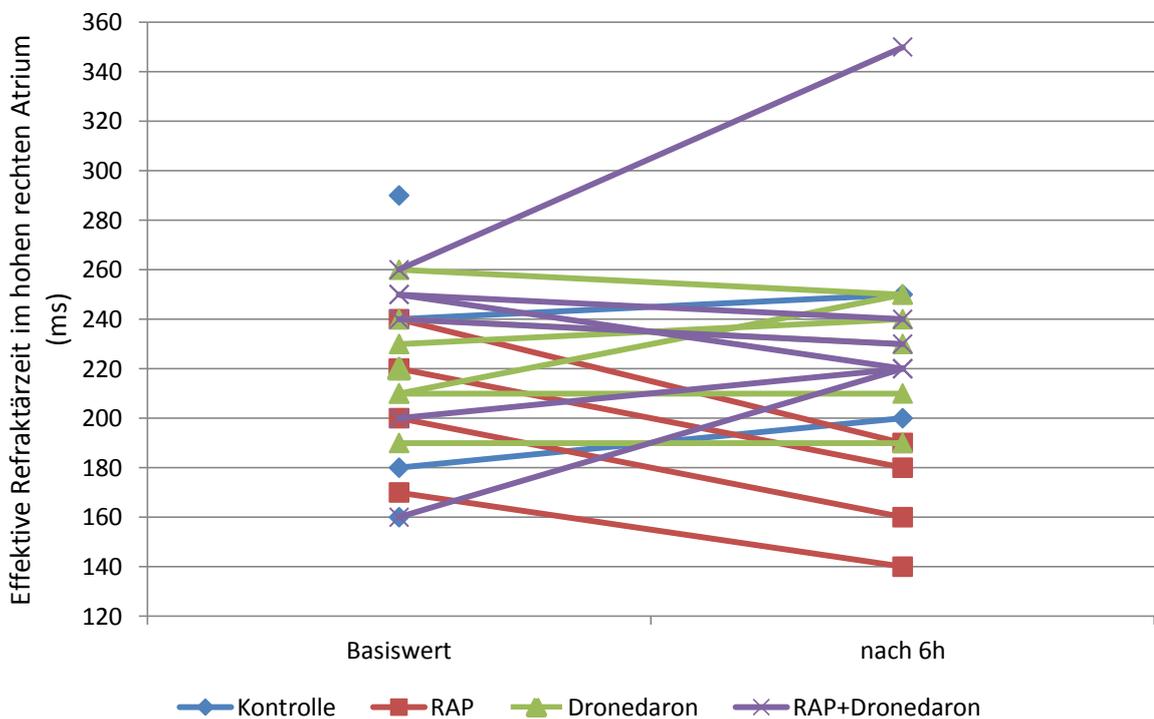
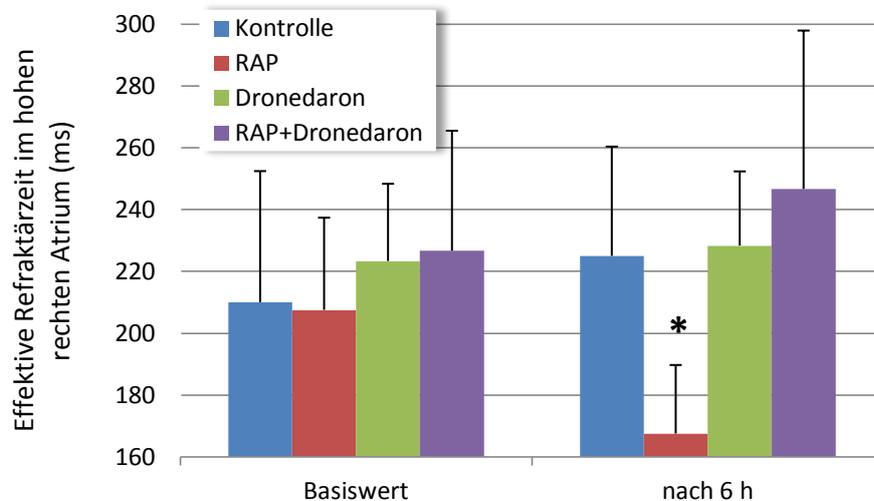


Abbildung 15: Einzelverläufe der effektiven Refraktärzeit im hohen rechten Atrium; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)

Die effektive Refraktärzeit im hohen rechten Atrium veränderte sich in den Gruppen Kontrolle, Dronedaron und RAP+Dronedaron im intraindividuellen Vergleich nicht signifikant. Die sechsstündige schnelle Vorhofstimulation der RAP-Gruppe führte im Vorher-Nachher-Vergleich zu einer signifikanten Verkürzung der effektiven Refraktärzeit

mit $p=0,0023$ (RAP: Basiswert $207,50\pm 29,86$ ms vs. 6-h-Wert $167,50\pm 22,17$ ms), welche in Kombination mit Dronedaron verhindert werden konnte (RAP+Dronedaron: Basiswert $226,67\pm 38,82$ ms vs. 6-h-Wert $246,67\pm 51,25$ ms, $p=0,3401$) (Abbildung 16).



* $p < 0,05$

Effektive Refraktärzeit im hohen rechten Atrium RAP, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	210,00±42,43 ms	225,00±35,36 ms	0,2048	2
RAP	207,50±29,86 ms	167,50±22,17 ms	0,0023	4
Dronedaron	223,33±25,00 ms	228,33±24,00 ms	0,5416	6
RAP+Dronedaron	226,67±38,82 ms	246,67±51,25 ms	0,3401	6

Abbildung 16: Verlauf der effektiven Refraktärzeit des hohen rechten Atriums im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP= Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

3.2.2 Induktion von Vorhofflimmern

Zu Beginn der Untersuchung konnte bei keinem Tier durch einen Ladungsimpuls von 10 s Vorhofflimmern ausgelöst werden. Nach der Interventionsphase konnte bei drei von sechs Tieren der RAP-Gruppe Vorhofflimmern induziert werden, jedoch ohne statistische Signifikanz zu den anderen Gruppen (Tabelle 9).

Vorhofflimmern konnte nach der Interventionsphase nur in der RAP-Gruppe induziert werden. Im Vorher-Nachher-Vergleich ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied mit $p=0,3389$ (Basiswert $0,00\pm 0,00$ s vs. 6-h-Wert $73,33\pm 169,93$ s, $n=6$).

Tabelle 9: Gruppenvergleich Induktion von Vorhofflimmern (Dauer von VHF in Sekunden)

Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
VHF Basiswert	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	-
VHF nach 6 h	0,00±0,00	73,33±169,93	0,00±0,00	0,00±0,00	0,3950
VHF=Vorhofflimmern, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)					

3.3 PARAMETER DES KARDIALEN BLUTFLUSSES

3.3.1 Koronare Flussreserve und relative Koronare Flussreserve

Die Ausgangsmessungen der Koronaren Flussreserve in Tabelle 10 wiesen statistisch keine Abweichungen auf. Um die Ergebnisse anschaulicher zu gestalten, wurden relative Werte in Prozentangaben ermittelt (vgl. Kapitel 2.5). Nach sechs Stunden Intervention konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Der globale Test wurde wiederum um den Tukey-Test erweitert. Der Tukey-Test ergab signifikante Unterschiede der RAP-Gruppe gegen alle anderen Gruppen. Zwischen den drei restlichen Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 11).

Tabelle 10: Gruppenvergleich der CFR und relativen CFR (in %)

Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
CFR Basiswert	1,28±0,17	1,48±0,16	1,24±0,17	1,35±0,22	0,1279
CFR nach 6 h	1,32±0,18	0,85±0,16	1,37±0,21	1,30±0,18	0,0003
Relative CFR Basiswert	100,00±13,42	100,00±10,80	100,00±13,82	100,00±16,06	1,000
Relative CFR nach 6 h	102,86±13,94	57,30±11,08	110,35±17,20	96,30±13,25	<0,001
CFR=Koronare Flussreserve, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)					

Die Tendenz der CFR wurde im Vorher-Nachher-Vergleich deutlich. Während die CFR in der Kontroll- und Dronedarongruppe anstieg, fiel diese in den Gruppen RAP und RAP+Dronedaron. Der Abfall in der RAP-Gruppe war hochsignifikant mit $p < 0,0001$

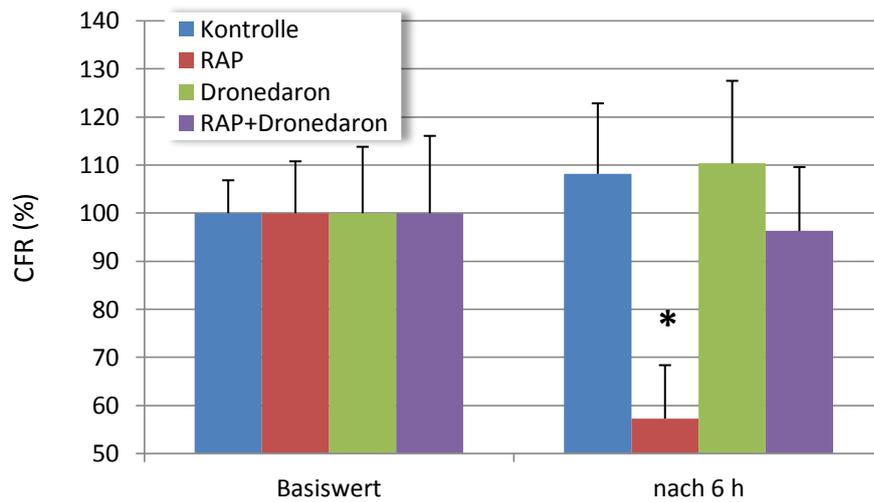
(Basiswert $100,00 \pm 10,80$ % vs. 6-h-Wert $57,30 \pm 11,10$ %) und lässt auf eine Verschlechterung der Durchblutung schließen. Der Anstieg der CFR in der Kontroll- und Dronedarongruppe war nicht signifikant, jedoch war die Erhöhung in der Dronedarongruppe ($\Delta 10$ %) am steilsten (Abbildung 17).

Tabelle 11: Gruppenweise Mittelwertvergleiche der Δ CFR (Tukey-Test)

Gruppe Vergleich	Mittelwertdifferenz	95 % Konfidenzintervall		p < 0,05
RAP – RAP+Dronedaron	0,58	0,30	0,87	*
RAP – Dronedaron	0,76	0,49	1,03	*
RAP – Kontrolle	0,73	0,44	1,03	*
RAP+Dronedaron – RAP	-0,58	-0,87	-0,30	*
RAP+Dronedaron – Dronedaron	0,18	-0,09	0,45	
RAP+Dronedaron – Kontrolle	0,15	-0,15	0,45	
Dronedaron – RAP	-0,76	-1,03	-0,49	*
Dronedaron – RAP+Dronedaron	-0,18	-0,45	0,09	
Dronedaron – Kontrolle	-0,03	-0,32	0,26	
Kontrolle – RAP	-0,73	-1,03	-0,44	*
Kontrolle – RAP+Dronedaron	-0,15	-0,45	0,15	
Kontrolle – Dronedaron	0,03	-0,26	0,32	

* signifikante Mittelwertunterschiede, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation), CFR=Koronare Flussreserve

Es wurde die Differenz zwischen Basiswert und Wert nach 6 h gebildet (Δ CFR), dann wurden alle Gruppen gegeneinander getestet



* p < 0,0001

CFR RAP, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	100,00±6,86 %	108,20±14,66 %	0,4300	5
RAP	100,00±10,80 %	57,30±11,10 %	p<0,0001	6
Dronedaron	100,00±13,83 %	110,35±17,20 %	0,1755	7
RAP+Dronedaron	100,00±16,10 %	96,30±13,30 %	0,4150	6

Abbildung 17: Verlauf der CFR=Koronare Flussreserve im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

Der signifikante Abfall der CFR von RAP konnte in den Gruppen Kontrolle und Dronedaron nicht festgestellt werden und in der Gruppe RAP+Dronedaron verhindert werden (Tabellen 10 und 11, Abbildung 17).

3.3.2 Fraktionierte Flussreserve und relative Fraktionierte Flussreserve

Komplementär zur CFR waren die Basiswerte der FFR nicht signifikant unterschiedlich. Jedoch zeigte sich nach sechs Stunden Intervention ein signifikanter Unterschied. Die FFR-Werte sanken bei allen Gruppen mit Ausnahme der Dronedarongruppe. Die relativen Werte bestätigten das Ergebnis (Tabelle 12).

Beim paarweisen Vergleich der Gruppenmittelwerte ergaben sich im Tukey-Test signifikante Unterschiede zwischen RAP und Dronedaron (Tabelle 13).

Tabelle 12: Gruppenvergleich der FFR und relativen FFR (in %)

Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
FFR Basiswert	0,97±0,03	0,93±0,04	0,92±0,06	0,97±0,03	0,1280
FFR nach 6 h	0,93±0,07	0,86±0,06	0,97±0,04	0,93±0,06	0,0292
Relative FFR Basiswert	100,00±2,83	100,00±4,30	100,00±6,87	100,00±2,90	1,000
Relative FFR nach 6 h	96,00±7,58	92,99±6,16	105,44±4,70	95,70±6,57	0,0086
FFR=Fraktionierte Flussreserve, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)					

Tabelle 13: Gruppenweise Mittelwertvergleiche der ΔFFR (Tukey-Test)

Gruppe Vergleich	Mittelwertdifferenz	95 % Konfidenzintervall		p < 0,05
RAP – RAP+Dronedaron	0,02	-0,07	0,12	
RAP – Dronedaron	0,12	0,02	0,21	*
RAP – Kontrolle	0,03	-0,07	0,14	
RAP+Dronedaron – RAP	-0,02	-0,12	0,07	
RAP+Dronedaron – Dronedaron	0,09	-0,01	0,19	
RAP+Dronedaron – Kontrolle	0,01	-0,09	0,11	
Dronedaron – RAP	-0,12	-0,21	-0,02	*
Dronedaron – RAP+Dronedaron	-0,09	-0,19	0,01	
Dronedaron – Kontrolle	-0,08	-0,18	0,02	
Kontrolle – RAP	-0,03	-0,14	0,07	
Kontrolle – RAP+Dronedaron	-0,01	-0,11	0,09	
Kontrolle – Dronedaron	0,08	-0,02	0,18	
* signifikante Mittelwertunterschiede, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation), FFR=Fraktionierte Flussreserve				

Es wurde die Differenz zwischen Basiswert und Wert nach 6 h gebildet (ΔFFR), dann wurden alle Gruppen gegeneinander getestet

Bei Aufschlüsselung in die Einzelwerte fiel der Einfluss der Basiswerte auf. Tiere mit hohen Startwerten fielen eher ab, während Tiere mit niedrigem Startwert eher die Tendenz zum Steigen zeigten. Es könnte dabei eine Art Sättigungseffekt vorliegen. Große Gefäßdurchmesser neigen in der Regel nicht dazu, noch größer zu werden. Stressfaktoren für die Tiere sind ebenfalls als Ursache in Betracht zu ziehen (Abbildung 18).

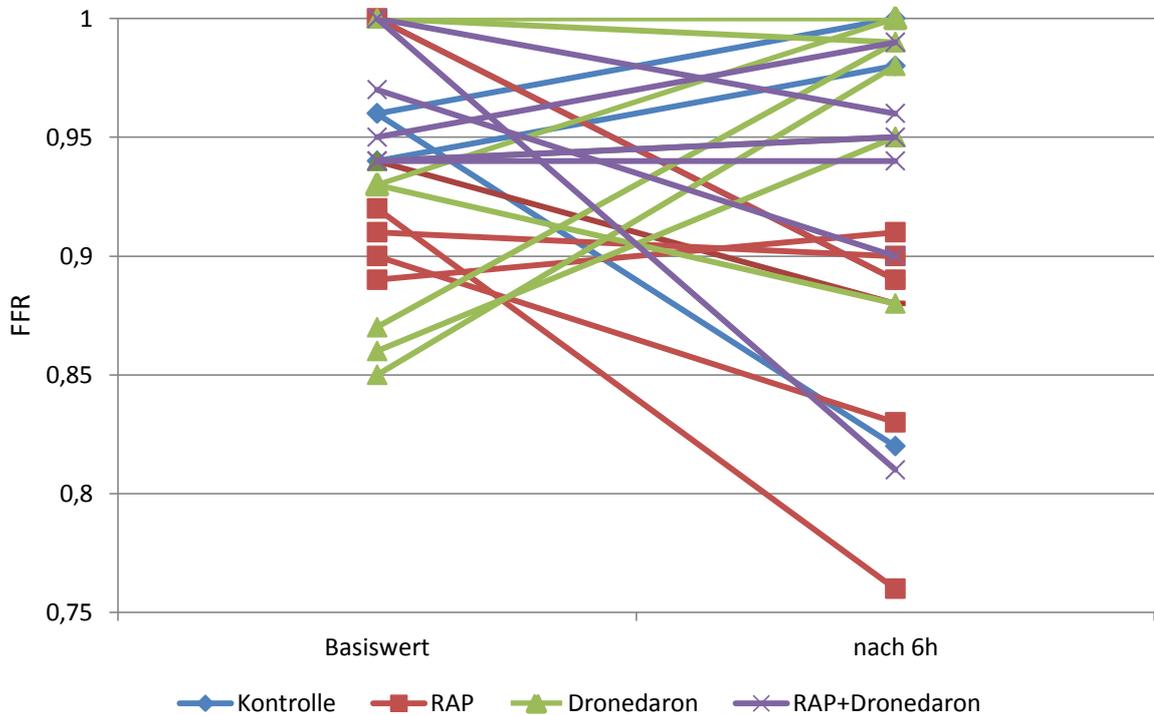
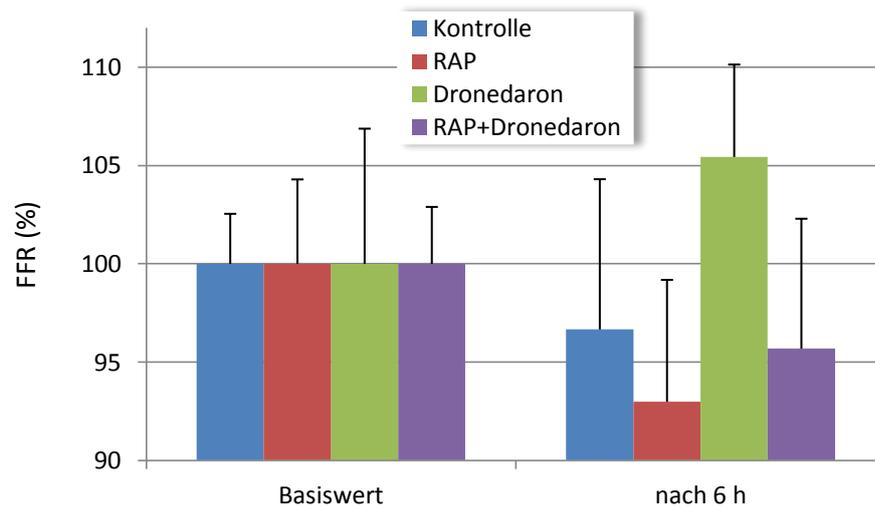


Abbildung 18: Einzelverläufe der FFR=Fraktionierte Flussreserve; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)

Auf Abbildung 19 wird der Verlauf der prozentualen FFR-Werte in den vier Gruppen deutlich. Der niedrigste gemessene Einzelwert der FFR betrug 0,76. Während die FFR als Indikator für epikardialen Blutfluss in der Dronedarongruppe stieg, sank sie in den anderen. Jedoch ergab sich in keinem Fall eine signifikante Obstruktion des Blutflusses. Nur knapp verfehlte die RAP-Gruppe das Signifikanzniveau mit $p=0,0589$ (Basiswert $100,00 \pm 4,30$ % vs. 6-h-Wert $92,99 \pm 6,20$ %).



Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	100,00±2,55 %	96,67±7,64 %	0,4548	5
RAP	100,00±4,30 %	92,99±6,20 %	0,0589	6
Dronedaron	100,00±6,88 %	105,44±4,70 %	0,1077	7
RAP+Dronedaron	100,00±2,90 %	95,70±6,60 %	0,2701	6

Abbildung 19: Verlauf der FFR=Fraktionierte Flussreserve im intraindividuellen Vergleich; p = n.s. Basiswert vs. Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

3.4 QT_c-INTERVALL

Das frequenzkorrigierte QT-Intervall lag zu Beginn bei allen Tieren unter 400 ms. Es war kein signifikanter Gruppenunterschied festzustellen. Postinterventionell gab es eine signifikante Veränderung mit $p=0,0212$. Die Gruppen Kontrolle und Dronedaron überschritten die 400 ms Marke (Tabelle 14).

Im Anschluss an die globale Varianzanalyse wurde der Tukey-Test durchgeführt, welcher aber keinen paarweisen Gruppenunterschied erbrachte. Dagegen lieferte der Dunnett-Test beim Vergleich dreier Behandlungen gegen Kontrolle einen signifikanten Unterschied. RAP und RAP+Dronedaron zeigten Signifikanzen gegen die Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe fiel durch hohe Endmessungen auf. Die alleinige Dronedarongabe erbrachte gegenüber der Kontrolle keinen signifikanten Mittelwertunterschied (Tabelle 15).

Tabelle 14: Gruppenvergleich des QT_c-Intervalls (in Millisekunden)

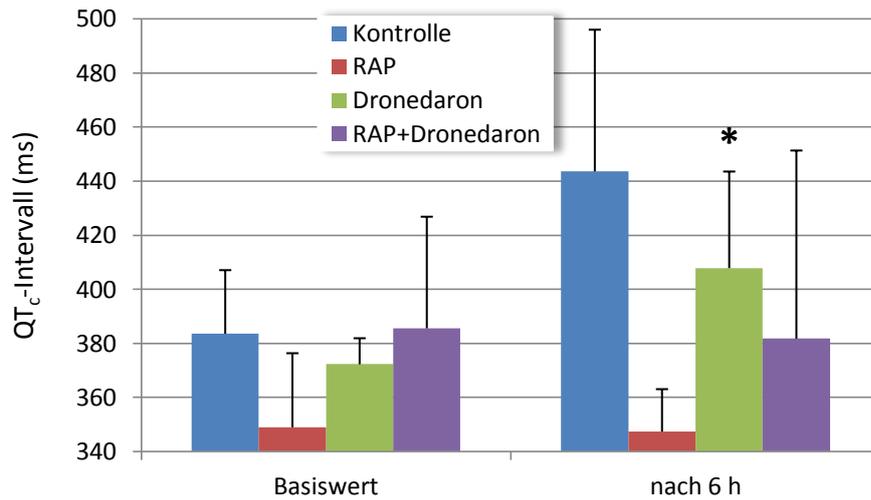
Parameter	Kontrolle MW ± SD	RAP MW ± SD	Dronedaron MW ± SD	RAP+Dronedaron MW ± SD	p-Wert ANOVA
QT _c -Intervall Basiswert	383,67±21,04	354,50±27,96	372,29±9,64	385,60±41,28	0,1904
QT _c -Intervall nach 6 h	443,60±52,43	347,40±15,71	407,86±35,72	382,50±62,24	0,0212
RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)					

Tabelle 15: Many-to-one-Mittelwertvergleiche des ΔQT_c-Intervalls (Dunnett-Test)

Gruppe Vergleich	Mittelwertdifferenz	95 % Konfidenzintervall		p < 0,05
RAP – Kontrolle	61,60	0,70	122,50	*
RAP+Dronedaron – Kontrolle	63,80	2,90	124,70	*
Dronedaron – Kontrolle	24,43	-31,96	80,81	
* signifikante Mittelwertunterschiede, RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation)				

Es wurde die Differenz zwischen Basiswert und Wert nach 6 h gebildet (ΔQT_c-Intervall), dann wurden die Gruppen RAP/Dronedaron/RAP+Dronedaron gegen die Kontrollgruppe getestet

Die Analyse der Vorher-Nachher-Untersuchung in Abbildung 20 zeigte in den Gruppen RAP und RAP+Dronedaron kaum Veränderungen zwischen Ausgangs- und Endwert (RAP: Basiswert 349,00±27,39 ms vs. 6-h-Wert 347,40±15,71 ms, p=0,8438; RAP+Dronedaron: Basiswert 385,60±41,28 ms vs. 6-h-Wert 381,80±69,56 ms, p=0,7974). Das QT_c-Intervall der Tiere der Dronedarongruppe verlängerte sich signifikant mit p=0,0167 (Basiswert 372,29±9,64 ms vs. 6-h-Wert 407,86±35,72 ms). Zwar gab es auch eine auffällige Verlängerung des QT_c-Intervalls in der Kontrollgruppe, diese war jedoch nicht signifikant mit p=0,0864 (Basiswert 383,60±23,52 ms vs. 6-h-Wert 443,60±52,43 ms). Hauptsächlich entstand dieser Anstieg durch zwei Tiere, deren Zeiten deutlich anstiegen. Bei einem Tier verlängerte sich die Zeit von 348 ms auf 476 ms, bei einem anderen von 403 ms auf 520 ms. Bei Letzterem wurden über längere Zeit Bradykardien beobachtet, welche die Verlängerung des QT_c-Intervalls begünstigt haben könnten.



* p < 0,05

QT_c-Intervall Dronedaron, Basiswert vs. 6-h-Wert

Gruppe	Basiswert	6-h-Wert	p-Wert	n
Kontrolle	383,60±23,52 ms	443,60±52,43 ms	0,0864	5
RAP	349,00±27,39 ms	347,40±15,71 ms	0,8438	5
Dronedaron	372,29±9,64 ms	407,86±35,72 ms	0,0167	7
RAP+Dronedaron	385,60±41,28 ms	381,80±69,56 ms	0,7974	5

Abbildung 20: Verlauf des QT_c-Intervalls im intraindividuellen Vergleich; Signifikanz bezieht sich auf Differenz Basiswert und Wert nach 6 h; ergänzend sind die exakten Werte angegeben; RAP=Rapid atrial pacing (schnelle Vorhofstimulation); Werte als MW ± SD

Zusammenfassend für alle Ergebnisse unterschieden sich die Basiswerte der gemessenen Parameter im Gruppenvergleich nie signifikant voneinander. Es gab also keine Ausgangsunterschiede zwischen den Gruppen. Signifikante Unterschiede ergaben sich erst im Verlauf der Untersuchung. Aus diesem Grund war ein optimaler Vergleich der vier Gruppen möglich.

4 DISKUSSION

Dronedaron wurde in den vergangenen Jahren in zahlreichen Studien untersucht. Gerade die ATHENA-Studie [91] war Ausgangspunkt für intensive Forschungsbemühungen. Neben den bekannten antiarrhythmischen Wirkungen von Dronedaron waren pleiotrope Effekte Inhalt der In-vivo-Untersuchungen dieser Arbeit.

4.1 HÄMODYNAMISCHE PARAMETER

Der systemische Blutdruck stieg in den Gruppen Kontrolle, RAP und RAP+Dronedaron im Verlauf des Untersuchungstages, während er in der Dronedarongruppe signifikant fiel. Der Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Dronedarongruppe bestätigt die sympathikolytischen Eigenschaften von Dronedaron [69, 84, 85]. Ebenso sank der systolische Aortenblutdruck signifikant in der Dronedarongruppe. Der diastolische Blutdruck sank ebenfalls, verfehlte jedoch knapp das Signifikanzniveau. Dennoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei allen gemessenen Druckwerten. In Verbindung von Dronedaron mit der schnellen Vorhofstimulation, d.h. im indikationsgerechten Einsatz, gab es keinen Blutdruckabfall.

Bezogen auf die Herzdrücke gab es weder vor noch nach der Intervention signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Gerade die Stabilität des linksventrikulären enddiastolischen Drucks ist entscheidend. Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz liegen häufig parallel vor [47]. Da die Herzinsuffizienz mit einer Erhöhung des LVEDP einhergeht, wäre eine zusätzliche Steigerung ungünstig.

Wie zu erwarten, war die Herzfrequenz während der Interventionsphase in den beiden Gruppen mit schneller Vorhofstimulation (RAP/RAP+Dronedaron) gegenüber den Gruppen ohne Vorhofstimulation (Kontrolle/Dronedaron) signifikant erhöht. Jedoch gab es nach Beendigung der Vorhofstimulation, als sich die Tiere im Sinusrhythmus befanden, in der RAP-Gruppe eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz in Bezug auf den Basiswert ($\Delta HF = -29,83 \text{ min}^{-1}$, $p < 0,05$). Dies konnte in der Gruppe RAP+Dronedaron nicht nachgewiesen werden ($\Delta HF = -18,50 \text{ min}^{-1}$, $p = \text{n.s.}$). Dronedaron weist demzufolge frequenzstabilisierende Wirkungen auf. Es verhindert den signifikanten Herzfrequenzanstieg, der bei der schnellen Vorhofstimulation postinterventionell aufgetreten ist. In dieser Untersuchung ergab sich unter alleiniger Dronedaronapplikation keine signifikante

Veränderung der Herzfrequenz. Die in der Fachinformation beschriebenen bradykarden Nebenwirkungen traten nicht auf [68].

4.2 ELEKTROPHYSIOLOGIE

Präinterventionell konnte bei keinem Tier Vorhofflimmern durch programmierte Stimulation ausgelöst werden. Nach der Interventionsphase konnte einzig in der RAP-Gruppe bei drei von sechs Tieren Vorhofflimmern induziert werden. Das proarrhythmogene Potential stieg folglich nach sechs Stunden hochfrequenter Vorhofstimulation. Zwar erreichte dieses Ergebnis kein signifikantes Niveau, jedoch konnte in der Gruppe RAP+Dronedaron kein Vorhofflimmern induziert werden. In der Vergangenheit war die potentiell proarrhythmogene Wirkung von Dronedaron häufig Gegenstand verschiedener Studien. In der PALLAS-Studie waren Arrhythmien eine Ursache für die erhöhte Mortalität unter Dronedaron [93]. In dieser Arbeit konnten weder in der Dronedarongruppe, noch in der RAP+Dronedaron-Gruppe postinterventionell Arrhythmien festgestellt werden.

Als weiteres Ergebnis konnte die von Wijffels et al. 1995 beschriebene Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärperiode (ERP) bei experimentellem Vorhofflimmern im Rahmen des elektrischen atrialen Remodelings reproduziert werden [26]. Dieses durch Vorhofflimmern herbeigeführte elektrische Remodeling führt wiederum zu einem verstärkten Auftreten von Vorhofflimmern im Sinne eines Circulus vitiosus [26].

Die effektive Refraktärzeit verkürzte sich bei der RAP-Gruppe nach sechs Stunden schneller Vorhofstimulation signifikant ($p < 0,05$). Sowohl bei der Kontrollgruppe, als auch bei der Dronedaron- und RAP+Dronedaron-Gruppe ergab sich keine signifikante Änderung. Dies lässt den Schluss zu, dass Dronedaron den Prozess des atrialen Remodelings bei vorhandenem Vorhofflimmern beeinflussen kann. Alleinige Dronedarongabe führte zu keiner signifikanten Veränderung der effektiven Refraktärzeit.

4.3 KORONARE FLUSSRESERVE UND FRAKTIONIERTER FLUSSRESERVE

Die CFR als Marker für die epikardiale und mikrozirkulatorische Durchblutung [40] und die FFR als reiner Marker für epikardiale Gefäße waren zu Beginn der Untersuchung in allen vier Gruppen nicht signifikant unterschiedlich [40, 46]. Nach sechs Stunden Intervention unterschied sich die Koronare Flussreserve signifikant im interindividuellen Vergleich der vier Gruppen ($p < 0,05$). Die alleinige schnelle Vorhofstimulation (RAP-Gruppe) unterschied

sich signifikant gegen alle anderen Gruppen. Im Vergleich der Vorher-Nachher-Ergebnisse jeder Gruppe ergab sich nur bei der RAP-Gruppe ein signifikanter Abfall ($p < 0,0001$). Die hochfrequente Vorhofstimulation verschlechtert daher die Durchblutungssituation am Herzen. Die Beeinträchtigung des koronaren Flusses entsteht durch den unregelmäßigen ventrikulären Rhythmus, d.h. durch den unterschiedlichen Abstand der RR-Intervalle [108, 109].

In Kombination mit Dronedaron sank die Koronare Flussreserve ebenfalls, jedoch nicht signifikant. Die alleinige Dronedarongabe führte zum steilsten Anstieg ($\Delta 10\%$) der Koronaren Flussreserve, sogar stärker als bei der Kontrollgruppe, dennoch ohne statistische Signifikanz. Dronedaron verhindert demzufolge die Verschlechterung der Koronaren Flussreserve unter hochfrequenter Vorhofstimulation.

Die FFR der vier untersuchten Gruppen unterschied sich postinterventionell auch signifikant voneinander ($p < 0,05$). Der Unterschied ergab sich nur zwischen der Dronedarongruppe und der Gruppe mit alleiniger Vorhofstimulation. Dies bedeutet lediglich eine Verschlechterung der epikardialen Durchblutung der Gruppe mit schneller Vorhofstimulation gegenüber der Dronedarongruppe. Die Einzelbetrachtung der Gruppen ergab im Vorher-Nachher-Vergleich keine Signifikanzen. Bei keinem Tier konnte folglich eine signifikante epikardiale Obstruktion nachgewiesen werden. Der niedrigste gemessene Einzelwert der FFR lag bei 0,76. Die für eine Therapieentscheidung beim Menschen festgelegte 0,8-Grenze wurde damit nur einmal unterschritten [40]. Die Fraktionierte Flussreserve stieg einzig in der Dronedarongruppe.

Zusammenfassend verschlechterte die schnelle Vorhofstimulation die CFR, aber nicht die FFR. Eine Verschlechterung der CFR bei unveränderter FFR beschreibt Veränderungen ausschließlich auf mikrozirkulatorischer Ebene [40]. RAP führt demzufolge zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation im linken Ventrikel. Diese Aussagen bestätigen die Ergebnisse von Goette et al. [50]. Durch die Behandlung mit Dronedaron wurde die CFR unter Vorhofstimulation nicht gesenkt. Daher ist davon auszugehen, dass Dronedaron die durch hochfrequente Vorhofstimulation entstehenden Mikrozirkulationsstörungen im linken Ventrikel verhindert.

4.4 QT_c-INTERVALL

Die Studien zu Dronedaron ergaben unterschiedliche Ergebnisse zum QT_c-Intervall. In der ATHENA-Studie konnte z. B. eine QT-Intervall-Verlängerung von Dronedaron gegenüber Placebo festgestellt werden [91]. Auch in der Produktinformation zu Dronedaron wird eine moderate QT_c-Intervall-Verlängerung von ca. 10 ms beschrieben [68]. In dieser Versuchsreihe konnte keine QT_c-Intervall-Verlängerung von Dronedaron gegenüber der Kontrollgruppe eruiert werden, jedoch eine signifikante Verlängerung in der Dronedarongruppe zwischen Ausgangs- und Endmessung ($\Delta\text{QT}_c = -35,57 \text{ ms}$, $p < 0,05$). Bei Applikation von Dronedaron während der schnellen Vorhofstimulation ergab sich keine signifikante Veränderung des QT_c-Intervalls ($\Delta\text{QT}_c = 3,80 \text{ ms}$, $p = \text{n.s.}$). Dies entspricht dem indikationsgerechten Einsatz von Dronedaron.

Das Schweineherz ist geeignet, EKG-Veränderungen zu erfassen, die auf den Menschen übertragbar sind [110]. Kontraindikation für die Einnahme von Dronedaron ist ein QT_c-Intervall von über 500 ms [68, 70]. Zu beachten ist außerdem die Interaktion mit anderen QT_c-Intervall-verlängernden Medikamenten, wie trizyklischen Antidepressiva [68, 70].

4.5 FAZIT

In der vorliegenden Arbeit konnten pleiotrope Effekte von Dronedaron neben den Eigenschaften für Rhythmus- und Frequenzkontrolle nachgewiesen werden.

Das In-vivo-Modell zeigte die Verschlechterung der Mikrozirkulation im Ventrikel unter schneller Vorhofstimulation, welche durch Dronedaron aufgehoben werden konnte. Dronedaron führte im Sinusrhythmus zum steilsten Anstieg der CFR, wenn auch nicht signifikant.

Vorhofflimmern birgt ein erhöhtes Koronarischämierisiko [12], welches auf ventrikuläre Mikrozirkulationsstörungen zurückzuführen ist [50, 107]. Eines der Ergebnisse der ATHENA-Studie war die geringere Inzidenz eines akuten Koronarsyndroms unter Dronedaron zusätzlich zur Standardtherapie bei nicht-permanentem Vorhofflimmern [91]. In der vorliegenden Arbeit konnte die Aufhebung der ventrikulären Mikrozirkulationsstörung unter schneller Vorhofstimulation durch Dronedaronapplikation nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse tragen entscheidend zur Beantwortung der Frage bei, warum es unter Dronedarontherapie zu einer geringeren Inzidenz eines akuten Koronarsyndroms kam.

Eine gestörte Mikrozirkulation führt desweiteren zu einem Myozytenverlust und Fibrose [111], die wiederum das Remodeling begünstigen [109, 111]. Der Einsatz von Dronedaron könnte sich als sinnvoll erweisen, um kardiales Remodeling zu verhindern.

Es wurde beschrieben, dass Amiodaron und Dronedaron den koronaren Fluss NO-abhängig verbessern [105]. Mithilfe von NO-Synthasehemmern konnte die Wirkung bei Amiodaron komplett, bei Dronedaron hingegen unvollständig aufgehoben werden [105]. Einen Ansatz zur Ursachenklärung dieses bleibenden relaxierenden Effektes [105] liefern die molekularen Ergebnisse, die durch das in dieser Arbeit gewonnene Material im Anschluss entstanden.

Goette et al. zeigten, dass direkt mit Einsetzen von Vorhofflimmern oxidativer Stress entsteht, der mit Veränderungen der Mikrozirkulation einhergeht [50, 106]. Durch die schnelle Herzfrequenz beim Vorhofflimmern entsteht ein Überschuss an Kalzium und Natrium [29, 106]. Daraufhin wird die Proteinkinase C phosphoryliert, die NADPH-Oxidase hochreguliert und reaktive Sauerstoffspezies entstehen (ROS) [106, 109]. Diese aktivieren wiederum über Proteinkinasen den Transkriptionsfaktor NF- κ B [106, 112, 113]. NF- κ B nimmt eine Schlüsselposition in Entzündungsprozessen durch reaktive Sauerstoffspezies ein [114].

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Arbeit konnte durch die Blut- und Gewebeprobe auf molekularer Ebene auch eine signifikante Abnahme von Effektoren des oxidativen Stresses wie Proteinkinase C, NADPH-Oxidase, reaktive Sauerstoffspezies und NF- κ B in der Dronedarongruppe nachgewiesen werden [106].

Wie erwähnt, werden inhibitorische Effekte auf Kalziumkanäle als Ursache der relaxierenden Wirkung Dronedarons auf die Koronararterien diskutiert [81]. Diese These scheint durch Verhinderung eines Kalziumüberschusses nun immer wahrscheinlicher. Direkte Untersuchungen an Kalziumkanälen müssen folgen [81, 106]. Zusammenfassend wird die Expression von Genen im Ventrikel, die bei Hypoxie eine Rolle spielen, durch Vorhofflimmern verändert. Diese Veränderungen können durch Dronedaron verhindert werden [106, 109]. In Anschlussuntersuchungen wurde das Experiment mit Amiodaron durchgeführt. Amiodaron konnte im Gegensatz zu Dronedaron weder die durch die schnelle Vorhofstimulation entstandenen Mikrozirkulationsstörungen, noch die molekularen Veränderungen verhindern [106, 107].

Mikrozirkulationsstörungen, wie sie bei Vorhofflimmern entstehen [50], und koronare Ischämien sind eng miteinander verknüpft [115]. Dronedaron kann dabei positive Effekte erzielen [106], wie sie in der ATHENA-Studie beobachtet wurden [91].

Die Hypothese einer kardioprotektiven Wirkung Dronedarons [115] kann durch eine Studie aus dem Jahr 2011 unterstützt werden. Skyschally und Heusch konnten in einem Tiermodell mit Schweinen belegen, dass durch Dronedaron die Infarktgröße am Herzen nach Induzierung einer Ischämie mit anschließender Reperfusion im Vergleich mit einem Placebo von 34 ± 3 % auf 22 ± 4 % ($p < 0,05$) gesenkt wurde [115]. Dabei reduzierte Dronedaron die Infarktgröße unabhängig vom jeweiligen subendokardialen Blutfluss. Dies spricht für einen direkten kardioprotektiven Effekt, ohne mit Veränderungen im Blutfluss zusammenzuhängen [115]. In der Arbeit von Engelhorn et al. konnte an Ratten ebenso die Größe von zerebralen Infarkten reduziert werden. Die Reduzierung der Infarktgröße geschah unabhängig vom zerebralen Blutfluss [116]. Diese Ergebnisse konnten auch in der Post-hoc-Analyse der ATHENA-Studie beobachtet werden [91]. Eine mögliche Ursache könnte hier wiederum die Vermeidung eines Kalziumüberschusses während der Ischämie bzw. Reperfusion sein [115]. Im Tiermodell konnte die Infarktgröße durch pharmakologische Verhinderung eines Kalziumüberschusses reduziert werden [117]. Außerdem führt eine hohe Herzfrequenz bei Vorliegen einer koronaren Stenose zu einem verminderten myokardialen Blutfluss [56]. Da Dronedaron die Herzfrequenz senkt, kann hier eine weitere Ursache für die antiischämische Wirkung von Dronedaron liegen [118]. In der vorliegenden Arbeit konnte im Gegensatz zu anderen Untersuchungen [79, 88] im Sinusrhythmus keine Herzfrequenzsenkung nachgewiesen werden. Jedoch konnte die durch die schnelle Vorhofstimulation erhöhte Herzfrequenz mittels Dronedaron gepuffert werden. Dronedaron kann durch antiadrenerge Eigenschaften [84] die durch Vorhofflimmern entstehende alpha-adrenerge Vasokonstriktion [119] bei Vorliegen von Koronarstenosen [58] positiv beeinflussen. Dadurch wird der Provokation von Ischämien entgegengewirkt [118]. 2011 wurde durch Bogdan et al. für Dronedaron auch die Hemmung von HCN4-Kanälen nachgewiesen, durch die der Schrittmacherstrom I_f gedrosselt wird. Damit konnte ein Nachweis erbracht werden, dass Dronedaron frequenzsenkende Eigenschaften aufweist [120].

Die Ergebnisse der ATHENA- und PALLAS-Studie unterschieden sich. Während bei der ATHENA-Studie die Schlaganfallrate und kardiovaskuläre Mortalität gesenkt werden konnte, traten diese bei der PALLAS-Studie gehäuft auf. Die ATHENA-Studie [91] wurde

bei paroxysmalem bzw. persistierendem Vorhofflimmern durchgeführt, während bei der PALLAS-Studie [93] nur Patienten mit permanentem Vorhofflimmern eingeschlossen wurden. Da Dronedaron zum Anstieg des Digoxinspiegels führt [70] und ein Drittel der Patienten der PALLAS-Studie Digoxin einnahmen, könnte dieser Effekt eine Rolle für die negativen Ergebnisse spielen [93, 118]. Desweiteren war in der PALLAS-Studie der Zeitraum mit therapeutischem INR-Zielbereich der Dronedarongruppe kürzer als in der Placebogruppe [93, 118]. Der entscheidende Faktor ist wahrscheinlich in den reaktiven Sauerstoffspezies zu vermuten. In einer Studie von Reilly et al. aus dem Jahr 2011 war nach sechs Monaten Vorhofflimmern im Sinne eines permanenten Vorhofflimmerns keine erhöhte Expression der NADPH-Oxidase nachweisbar [37], wie es nach akutem Vorhofflimmern dokumentiert werden konnte [50]. Die antioxidativen Effekte von Dronedaron sind dann nicht mehr wirksam [109]. Durch das in dieser Versuchsreihe gewonnene Material konnte gezeigt werden, dass Dronedaron die Hochregulierung der NADPH-Oxidase verhindert, welche bei oxidativem Stress entsteht [106]. Daher ist Dronedaron nicht zum Einsatz von permanentem Vorhofflimmern geeignet [93]. Zu beachten ist außerdem, dass bisher keine weiteren Studien vorliegen, in denen Antiarrhythmika unter permanentem Vorhofflimmern untersucht wurden. Ein Vergleich der PALLAS-Studie ist daher schwierig [61].

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Untersuchung und der vorliegenden Literatur lässt sich festhalten, dass Dronedaron besonders für den frühen Einsatz bei Auftreten von Vorhofflimmern geeignet ist [109]. Wahrscheinlich kann das Auftreten von Ischämien reduziert werden [109], da Dronedaron die Mikrozirkulation des linken Ventrikels verbessert.

Oxidativer Stress geht einher mit einem reduzierten mikrovaskulären Blutfluss [50]. Mikrozirkulationsstörungen wurden in der vorliegenden Arbeit unter hochfrequenter Vorhofstimulation bewiesen. Dronedaron konnte diese Veränderungen verhindern. Es reduziert demzufolge oxidativen Stress und verbessert die Durchblutungssituation.

Die Anzahl der untersuchten Tiere war relativ gering. Jedoch konnte in der Dronedarongruppe kein proarrhythmogenes Potential nachgewiesen werden, wie auch schon in vorausgehenden Studien [87–89, 94]. Die Arrhythmiezunahme in der PALLAS-Studie [93] ist wegen oben genannter Gründe, v. a. wegen des permanenten Vorhofflimmerns, kritisch zu betrachten.

Patienten mit Vorhofflimmern leiden häufig unter Symptomen der Angina pectoris [47]. Der Frage, ob die Symptomatik unter Dronedaron nachlässt, sollte im Rahmen weiterführender klinischer Studien nachgegangen werden.

Amiodaron ist nach wie vor das wirksamste Antiarrhythmikum [121]. Lange Halbwertszeiten [77, 122] und ein umfangreiches Nebenwirkungsprofil z. B. an Schilddrüse und Kornea [74, 75] begrenzen jedoch den klinischen Einsatz. Eine Einstellung auf Dronedaron ist bei geeigneten Patienten, die kein permanentes Vorhofflimmern und keine schwere Herzinsuffizienz aufweisen [61], gut möglich [123]. Der Einsatz von Dronedaron ist mittlerweile in den Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie verankert [61]. Untersuchungen zu Dronedaron sind längst nicht abgeschlossen. Momentan untersucht die HARMONY-Studie (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation) die antiarrhythmische Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Ranolazin, einem antianginösen Medikament, und Dronedaron [124]. Der endgültige Stellenwert von Dronedaron kann nur durch zukünftige Erkenntnisse evaluiert werden.

4.6 LIMITATIONEN

Die Anzahl der untersuchten Tiere war relativ klein, ebenso war die Dauer der Vorhofstimulation begrenzt. Weitere Untersuchungen zu wiederholten Vorhofflimmer-episoden im Sinne von chronischen Prozessen sind deshalb nötig. Dronedaron wurde intravenös verabreicht, beim Menschen wird Dronedaron jedoch oral eingenommen. Außerdem wurde keine Dosisabhängigkeit von Dronedaron untersucht. Die empfohlene Tagesdosis von Dronedaron beträgt zweimal 400 mg [70]. Die verabreichte Dronedarondosis mit 10 mg/kg wurde anhand eines durchschnittlichen Erwachsenen angenommen. Jedoch ist Dronedaron nur für Erwachsene zugelassen. Die Schweine haben ein niedrigeres Körpergewicht als ein erwachsener Mensch. Bei den Experimenten wurde eine große Menge Dronedaron über einen kurzen Zeitraum von sechs Stunden verabreicht. Desweiteren wurde Adenosin eingesetzt, um eine maximale Hyperämie zu erreichen. Adenosin kann dennoch nicht den kompletten Gefäßtonus herabsetzen [125]. Die Koronare Flussreserve wurde möglicherweise zu niedrig gemessen, da die Koronarostien der Schweine im Gegensatz zum Menschen kleiner sind. Der Druckdraht nimmt dann relativ gesehen einen größeren

Durchmesser ein. Außerdem war der manuell injizierte Kochsalzbolus zur Messung der CFR nicht standardisiert und kann zu Messvariabilitäten führen. Durch Vorhofflimmern kommt es zur Sympathikusaktivierung mit Katecholaminausschüttung. Dies führt wiederum zur Vasokonstriktion der Koronararterien [55]. Insgesamt sind die Tiere sehr stressanfällig. Narkosedauer, Dronedarongabe und schnelle Vorhofstimulation führten bei wenigen Tieren zur zeitweisen Unterbrechung des Experiments. Die physiologischen Eigenschaften des Schweineherzes sind ähnlich denen des menschlichen Herzes [126–128], dennoch können die Ergebnisse nicht eins zu eins übertragen werden. Bei Menschen nimmt die CFR meist einen Wert über 2,0 an, während der maximal gemessene Einzelwert in diesem Tiermodell bei 1,8 lag [40].

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die hohe Prävalenz des Vorhofflimmerns und die daraus resultierenden Komplikationen wie Schlaganfall, akute Linksherzinsuffizienz oder koronarischämische Ereignisse bedingen das anhaltende Interesse an einer intensiven Forschung. Vorhofflimmern verursacht oxidativen Stress und Mikrozirkulationsstörungen in den Ventrikeln.

Amiodaron als effektivste medikamentöse Therapie weist ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil und eine lange Halbwertszeit auf. Daher wurde durch Veränderung der chemischen Struktur Dronedaron entwickelt, um diese nachteiligen Effekte zu minimieren. In verschiedenen Studien wurden die Wirksamkeit und Nebenwirkungen untersucht. In der ATHENA-Studie aus dem Jahr 2009 wurden bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern unter Dronedarontherapie eine geringere Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und eine geringere Inzidenz eines akuten Koronarsyndroms festgestellt. Bekannt ist die Verbesserung des koronaren Blutflusses durch Dronedaron in Abhängigkeit von Stickstoffmonoxid (NO). Jedoch gibt es eine bleibende relaxierende Wirkung, die unabhängig von NO ist. Die Annahme pleiotroper Effekte Dronedarons auf das Gefäßsystem war Ausgangspunkt für die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit.

An 25 Schweinen wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Tiere wurden aufgeteilt in vier Versuchsgruppen: eine Kontrollgruppe im Sinusrhythmus ohne Medikamentengabe, eine Gruppe mit ausschließlicher Dronedaroninfusion im Sinusrhythmus, eine Gruppe mit ausschließlicher schneller Vorhofstimulation (RAP=Rapid atrial pacing) und eine Gruppe mit schneller Vorhofstimulation und Dronedaroninfusion. Unter Narkose wurden über einen Zeitraum von sechs Stunden hämodynamische Parameter und elektrophysiologische Parameter sowie das QT_c-Intervall untersucht. Mittelpunkt der Untersuchung war die Messung der Koronaren Flussreserve (CFR) und der Fraktionierten Flussreserve (FFR).

Die schnelle Vorhofstimulation führte zu einer Verschlechterung der Koronaren Flussreserve (Basiswert vs. 6-h-Wert der CFR in der Gruppe RAP: $p < 0,0001$) bei unveränderter Fraktionierter Flussreserve (Basiswert vs. 6-h-Wert der FFR in der Gruppe RAP: $p = \text{n.s.}$), was für eine Veränderung ausschließlich auf mikrozirkulatorischer Ebene spricht. Dronedaron konnte die Verschlechterung der Koronaren Flussreserve unter hochfrequenter Vorhofstimulation abwenden (Basiswert vs. 6-h-Wert der CFR in der Gruppe

RAP+Dronedaron: $p=n.s.$). Eine alleinige Dronedarongabe führte zum steilsten Anstieg der CFR von 10 %, jedoch statistisch nicht signifikant.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Verschlechterung der Mikrozirkulation des linken Ventrikels durch hochfrequente Vorhofstimulation bestätigt werden.

Als zentrales Ergebnis konnte die Aufhebung der Mikrozirkulationsstörung im linken Ventrikel unter schneller Vorhofstimulation durch Dronedaronapplikation nachgewiesen werden. Dies kann die Ursache für das geringere Auftreten eines akuten Koronarsyndroms in der ATHENA-Studie im Sinne einer kardioprotektiven Wirkung Dronedarons sein.

Molekulare Untersuchungen konnten zeigen, dass Dronedaron oxidativen Stress im Koronarsystem reduziert und somit Einfluss auf die Mikrozirkulation nimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V., Singer, D.E.: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 285. 2370–2375 (2001)
2. Kannel, W.B., Abbott, R.D., Savage, D.D., McNamara, P.M.: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 306. 1018–1022 (1982)
3. Benjamin, E.J., Levy, D., Vaziri, S.M., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J., Wolf, P.A.: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 271. 840–844 (1994)
4. Psaty, B.M., Manolio, T.A., Kuller, L.H., Kronmal, R.A., Cushman, M., Fried, L.P., White, R., Furberg, C.D., Rautaharju, P.M.: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 96. 2455–2461 (1997)
5. Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y.H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., van Gelder, I.C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., Caterina de, R., Sutter de, J., Goette, A., Gorenek, B., Helder, M., Hohnloser, S.H., Kolh, P., Le Heuzey, J.Y., Ponikowski, P., Rutten, F.H.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 31. 2369–2429 (2010)
6. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Benjamin, E.J., Levy, D.: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol.* 82. 2N-9N (1998)
7. Heeringa, J., van der Kuip, D.A.M., Hofman, A., Kors, J.A., van Herpen, G., Stricker, B.H.C., Stijnen, T., Lip, G.Y.H., Witteman, J.C.M.: Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 27. 949–953 (2006)
8. Lloyd-Jones, D.M., Wang, T.J., Leip, E.P., Larson, M.G., Levy, D., Vasan, R.S., D'Agostino, R.B., Massaro, J.M., Beiser, A., Wolf, P.A., Benjamin, E.J.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 110. 1042–1046 (2004)
9. Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H.-C., Goette, A., Hindricks, G., Hohnloser, S., Kappenberger, L., Kuck, K.H., Lip, G.Y.H., Olsson, B., Meinertz, T., Priori, S., Ravens, U., Steinbeck, G., Svernhage, E., Tijssen, J., Vincent, A., Breithardt, G.: Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary; recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation

- Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 28. 2803–2817 (2007)
10. Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B., Levy, D.: Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart study. *Circulation.* 98. 946–952 (1998)
 11. Abidov, A., Hachamovitch, R., Rozanski, A., Hayes, S.W., Santos, M.M., Sciammarella, M.G., Cohen, I., Gerlach, J., Friedman, J.D., Germano, G., et al.: Prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44. 1062–1070 (2004)
 12. Miyasaka, Y., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Cha, S.S., Bailey, K.R., Seward, J.B., Iwasaka, T., Tsang, T.S.M.: Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: risk and survival. *Am. J. Med.* 120. 357–363 (2007)
 13. Wang, T.J., Massaro, J.M., Levy, D., Vasan, R.S., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Larson, M.G., Kannel, W.B., Benjamin, E.J.: A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 290. 1049–1056 (2003)
 14. Køber, L., Swedberg, K., McMurray, J.J.V., Pfeffer, M.A., Velazquez, E.J., Diaz, R., Maggioni, A.P., Mareev, V., Opolski, G., van de Werf, F., Zannad, F., Ertl, G., Solomon, S.D., Zelenkofske, S., Rouleau, J.L., Leimberger, J.D., Califf, R.M.: Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 8. 591– 598 (2006)
 15. Asanin, M., Vasiljevic, Z., Matic, M., Vujisic-Tesic, B., Arandjelovic, A., Marinkovic, J., Ostojic, M.: Outcome of patients in relation to duration of new-onset atrial fibrillation following acute myocardial infarction. *Cardiology.* 107. 197–202 (2007)
 16. Lehto, M., Snapinn, S., Dickstein, K., Swedberg, K., Nieminen, M.S.: Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur. Heart J.* 26. 350–356 (2005)
 17. Thrall, G., Lane, D., Carroll, D., Lip, G.Y.H.: Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med.* 119. 448.e1-19 (2006)
 18. Nattel, S.: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 415. 219–226 (2002)
 19. Moe, G.K., Abildskov J. A.: Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart J.* 58. 59–70 (1959)

20. Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., Abildskov, J.A.: A Computer Model Of Atrial Fibrillation. *Am. Heart J.* 67. 200–220 (1964)
21. Mandapati, R., Skanes, A., Chen, J., Berenfeld, O., Jalife, J.: Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* . 101. 194–199 (2000)
22. Derakhchan, K., Li, D., Courtemanche, M., Smith, B., Brouillette, J., Pagé, P.L., Nattel, S.: Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 12. 548–555 (2001)
23. Haïssaguerre, M., Marcus, F.I., Fischer, B., Clémenty, J.: Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation. Report of three cases. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 5. 743–751 (1994)
24. Tsai, C.F., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Lin, W.S., Yu, W.C., Ueng, K.C., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A.: Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation.* 102. 67–74 (2000)
25. Van Wagoner D.R., Nerbonne J. M.: Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 32. 1101–1117 (2000)
26. 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)
27. Lai, L.P., Su, M.J., Lin, J.L., Lin, F.Y., Tsai, C.H., Chen, Y.S., Huang, S.K., Tseng, Y.Z., Lien, W.P.: Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca²⁺-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban: an insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33. 1231–1237 (1999)
28. Veenhuyzen, G.D., Simpson, C.S., Abdollah, H.: Atrial fibrillation. *CMAJ.* 171. 755–760 (2004)
29. Goette, A., Honeycutt, C., Langberg, J.J.: Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation.* 94. 2968–2974 (1996)
30. Yu, W.C., Lee, S.H., Tai, C.T., Tsai, C.F., Hsieh, M.H., Chen, C.C., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A.: Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc. Res.* 42. 470–476 (1999)

31. Thijssen, V.L., Ausma, J., Borgers, M.: Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc. Res.* 52. 14–24 (2001)
32. Aimé-Sempé, C., Folliguet, T., Rücker-Martin, C., Krajewska, M., Krajewska, S., Heimbürger, M., Aubier, M., Mercadier, J.J., Reed, J.C., Hatem, S.N.: Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34. 1577–1586 (1999)
33. Schotten, U., Ausma, J., Stellbrink, C., Sabatschus, I., Vogel, M., Frechen, D., Schoendube, F., Hanrath, P., Allessie, M.A.: Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 103. 691–698 (2001)
34. Ausma, J., Wijffels, M., Thoné, 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)
35. Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M.A., Maseri, A.: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 96. 1180–1184 (1997)
36. Goette, A., Lendeckel, U.: Morphological remodeling in atrial fibrillation. *Herz.* 31. 101–107 (2006)
37. Reilly, S.N., Jayaram, R., Nahar, K., Antoniades, C., Verheule, S., Channon, K.M., Alp, N.J., Schotten, U., Casadei, B.: Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation.* 124. 1107–1117 (2011)
38. Ausma, J., Litjens, N., Lenders, M.H., Duimel, H., Mast, F., Wouters, L., Ramaekers, F., Allessie, M., Borgers, M.: Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 33. 2083–2094 (2001)
39. Gould, K.L., Lipscomb, K., Hamilton, G.W.: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 33. 87–94 (1974)
40. Kern, M.J., Lerman, A., Bech, J.-W., Bruyne, B. de, Eeckhout, E., Fearon, W.F., Higano, S.T., Lim, M.J., Meuwissen, M., Piek, J.J., Pijls, N.H., Siebes, M., Spaan, J.A.: Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory. A scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 114. 1321–1341 (2006)

41. Baumgart, D., Haude, M., Liu, F., Ge, J., Goerge, G., Erbel, R.: Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am. Heart J.* 136. 136–149 (1998)
42. McGinn AL. White CW. Wilson RF.: Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation.* 81. 1319–1330 (1990)
43. Hoffman, J.I.: Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng.* 28. 884–896 (2000)
44. Pijls, N., van Gelder, B., van der Voort, P., Peels, K., Bracke, F., Bonnier, H., el Gamal, M.: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 92. 3183–3193 (1995)
45. Bruyne, B. de, Bartunek, J., Sys, S.U., Pijls, N.H., Heyndrickx, G.R., Wijns, W.: Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation.* 94. 1842–1849 (1996)
46. Pijls, N.H.J., Bruyne, B. de, Smith, L., Aarnoudse, W., Barbato, E., Bartunek, J., Bech, G.J.W., van de Vosse, F.: Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation.* 105. 2482–2486 (2002)
47. Fuster, V., Rydén, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Le Heuzey, J.-Y., Kay, G.N., Lowe, J.E., Olsson, S.B., Prystowsky, E.N., Tamargo, J.L., Wann, S., Smith, S.C., Jacobs, A.K., Adams, C.D., Anderson, J.L., Antman, E.M., Hunt, S.A., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., Priori, S.G., Blanc, J.J., Budaj, A., Camm, A.J., Dean, V., Deckers, J.W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Zamorano, J.L.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 8. 651–745 (2006)
48. Saito, D., Haraoka, S., Ueda, M., Fujimoto, T., Yoshida, H., Ogino, Y.: Effect of atrial fibrillation on coronary circulation and blood flow distribution across the left ventricular wall in anesthetized open-chest dogs. *Jpn. Circ. J.* 42. 417–423 (1978)
49. Packer, D.L., Bardy, G.H., Worley, S.J., Smith, M.S., Cobb, F.R., Coleman, R.E., Gallagher, J.J., German, L.D.: Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 57. 563–570 (1986)

50. Goette, A., Bukowska, A., Dobrev, D., Pfeiffenberger, J., Morawietz, H., Strugala, D., Wiswedel, I., Roehl F.W., Wolke, C., Bergmann, S., Bramlage, P., Ravens, U., Lendeckel, U.: Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur. Heart J.* 30. 1411–1420 (2009)
51. Cardin, S., Li, D., Thorin-Trescases, N., Leung, T.-K., Thorin, E., Nattel, S.: Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc. Res.* 60. 315–325 (2003)
52. Goette, A., Bukowska, A., Lendeckel, U., Erxleben, M., Hammwoehner, M., Strugala, D., Pfeiffenberger, J., Roehl, F.W., Hut, C., Ebert, M.P.A., Klein, H.U., Roecken, C.: Angiotensin II Receptor Blockade Reduces Tachycardia-Induced Atrial Adhesion Molecule Expression. *Circulation.* 117. 732–742 (2008)
53. Doughan, A.K., Harrison, D.G., Dikalov, S.I.: Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ. Res.* 102. 488–496 (2008)
54. Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B., Kellen, J.C., Greene, H.L., Mickel, M.C., Dalquist, J.E., Corley, S.D.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 347. 1825–1833 (2002)
55. Wichmann, J., Ertl, G., Höhne, W., Schweisfurth, H., Wernze, H., Kochsiek, K.: Alpha-receptor restriction of coronary blood flow during atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 52. 887–892 (1983)
56. Heusch, G.: Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br. J. Pharmacol.* 153. 1589–1601 (2008)
57. Seitelberger, R., Guth, B.D., Heusch, G., Lee, J.D., Katayama, K., Ross, J.: Intracoronary alpha 2-adrenergic receptor blockade attenuates ischemia in conscious dogs during exercise. *Circ. Res.* 62. 436–442 (1988)
58. Ertl, G., Meesmann, M., Krumpiegel, K., Kochsiek, K.: The effects of atrial fibrillation on coronary blood flow and performance of ischaemic myocardium in dogs with coronary artery stenosis. *Clin. Sci.* 73. 437–444 (1987)
59. Sinno, H., Derakhchan, K., Libersan, D., Merhi, Y., Leung, T.K., Nattel, S.: Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation.* 107. 1930–1936 (2003)

60. Rivard, L., Sinno, H., Shiroshita-Takeshita, A., Schram, G., Leung, T.-K., Nattel, S.: The pharmacological response of ischemia-related atrial fibrillation in dogs: evidence for substrate-specific efficacy. *Cardiovasc. Res.* 74. 104–113 (2007)
61. Camm, A.J., Lip, G.Y.H., Caterina, R. de, Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G., Kirchhof, P., Bax, J.J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B.A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Vardas, P., Al-Attar, N., Alfieri, O., Angelini, A., Blömstrom-Lundqvist, C., Colonna, P., Sutter de, J., Ernst, S., Goette, A., Gorenek, B., Hatala, R., Heidbüchel, H., Heldal, M., Kristensen, S.D., Le Heuzey, J.Y., Mavrakis, H., Mont, L., Filardi, P.P., Ponikowski, P., Prendergast, B., Rutten, F.H., Schotten, U., Van Gelder, I.C., Verheugt, F.W.A.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 33. 2719–2747 (2012)
62. Kirchhof, P., Goette, A., Gulba, D., Hindricks, G., Hohnloser, S.: Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Der Kardiologe.* 6. 12–27 (2012)
63. Vaughan Williams, E.M.: A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 24. 129–147 (1984)
64. Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D.G., Dorian, P., Lee, K.L., Bourassa, M.G., Arnold, J.M.O., Buxton, A.E., Camm, A.J., Connolly, S.J., Dubuc, M., Ducharme, A., Guerra, P.G., Hohnloser, S.H., Lambert, J., Le Heuzey, J.Y., O'Hara, G., Pedersen, O.D., Rouleau, J.L., Singh, B.N., Stevenson, L.W., Stevenson, W.G., Thibault, B., Waldo, A.L.: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 358. 2667–2677 (2008)
65. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N. Engl. J. Med.* 321. 406–412 (1989)
66. Waldo, A.L., Camm, A.J., deRuyter, H., Friedman, P.L., MacNeil, D.J., Pauls, J.F., Pitt, B., Pratt, C.M., Schwartz, P.J., Veltri, E.P.: Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol.* *Lancet.* 348. 7–12 (1996)
67. European Medicines Agency: Multaq: EPAR - Product Information. www.ema.europa.eu. (2012)
68. Sanofi: Fachinformation Multaq® 400 mg Filmtabletten. (2012)

69. Wann, L.S., Curtis, A.B., January, C.T., Ellenbogen, K.A., Lowe, J.E., Estes, N.A.M., Page, R.L., Ezekowitz, M.D., Slotwiner, D.J., Jackman, W.M., Stevenson, W.G., Tracy, C.M., Fuster, V., Rydén, L.E., Cannom, D.S., Le Heuzey, J.Y., Crijns, H.J., Olsson, S.B., Prystowsky, E.N., Halperin, J.L., Tamargo, J.L., Kay, G.N., Jacobs, A.K., Anderson, J.L., Albert, N., Hochman, J.S., Buller, C.E., Kushner, F.G., Creager, M.A., Ohman, E.M., Ettinger, S.M., Guyton, R.A., Tarkington, L.G., Yancy, C.W.: 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 123. 104–123 (2011)
70. Sanofi-aventis Canada Inc.: PRODUCT MONOGRAPH PrMULTAQ®. Dronedaronone Tablets 400 mg dronedaronone (as dronedaronone hydrochloride) Antiarrhythmic Agent ATC code: C01BD07. (2011)
71. Zimetbaum, P.J.: Dronedaronone for atrial fibrillation--an odyssey. *N. Engl. J. Med.* 360. 1811–1813 (2009)
72. Doggrell, S.A., Hancox, J.C.: Dronedaronone: an amiodaronone analogue. *Expert Opin Investig Drugs*. 13. 415–426 (2004)
73. Wegener, F.T., Ehrlich, J.R., Hohnloser, S.H.: Dronedaronone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 17 Suppl 2. S17-20 (2006)
74. Harris, L., McKenna, W.J., Rowland, E., Holt, D.W., Storey, G.C., Krikler, D.M.: Side effects of long-term amiodaronone therapy. *Circulation*. 67. 45–51 (1983)
75. Mason, J.W.: Amiodaronone. *N. Engl. J. Med.* 316. 455–466 (1987)
76. Hynes, B.J., Luck, J.C., Wolbrette, D.L., Khan, M., Naccarelli, G.V.: A review of the pharmacokinetics, electrophysiology and clinical efficacy of dronedaronone. *Future Cardiol.* 1. 135–144 (2005)
77. Martino, E., Bartalena, L., Bogazzi, F., Braverman, L.E.: The effects of amiodaronone on the thyroid. *Endocr. Rev.* 22. 240–254 (2001)
78. Naccarelli, G.V., Wolbrette, D.L., Khan, M., Bhatta, L., Hynes, J., Samii, S., Luck, J.: Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am. J. Cardiol.* 91. 15D-26D (2003)
79. Manning, A., Thisse, V., Hodeige, D., Richard, J., Heyndrickx, J.P., Chatelain, P.: SR 33589, a new amiodaronone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 25. 252–261 (1995)

80. Sun, W., Sarma, J.S., Singh, B.N.: Electrophysiological Effects of Dronedarone (SR33589), a Noniodinated Benzofuran Derivative, in the Rabbit Heart. Comparison With Amiodarone. *Circulation*. 100. 2276–2281 (1999)
81. Gautier, P., Guillemare, E., Marion, A., Bertrand, J.-P., Tourneur, Y., Nisato, D.: Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41. 191–202 (2003)
82. Nishimura, M., Follmer, C.H., Singer, D.H.: Amiodarone blocks calcium current in single guinea pig ventricular myocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251. 650–659 (1989)
83. Follmer, C.H., Aomine, M., Yeh, J.Z., Singer, D.H.: Amiodarone-induced block of sodium current in isolated cardiac cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243. 187–194 (1987)
84. Hodeige, D., Heyndrickx J. P., Chatelain P., Manning A.: SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 279. 25–32 (1995)
85. Chatelain, P., Meysmans, L., Mattéazzi, J.R., Beaufort, P., Clinet, M.: Interaction of the antiarrhythmic agents SR 33589 and amiodarone with the beta-adrenoceptor and adenylate cyclase in rat heart. *Br. J. Pharmacol.* 116. 1949–1956 (1995)
86. Varró, A., Takács, J., Németh, M., Hála, O., Virág, L., Iost, N., Baláti, B., Agoston M, Vereckei, A., Pastor, G., Delbruyère, M., Gautier, P., Nisato, D., Papp, J.G.: Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br. J. Pharmacol.* 133. 625–634 (2001)
87. Touboul, P., Brugada, J., Capucci, A., Crijns, H.J.G.M., Edvardsson, N., Hohnloser, S.H.: Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur. Heart J.* 24. 1481–1487 (2003)
88. Singh, B.N., Connolly, S.J., Crijns, H.J.G.M., Roy, D., Kowey, P.R., Capucci, A., Radzik, D., Aliot, E.M., Hohnloser, S.H.: Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N. Engl. J. Med.* 357. 987–999 (2007)
89. Davy, J.-M., Herold, M., Hoglund, C., Timmermans, A., Alings, A., Radzik, D., van Kempen, L.: Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am. Heart J.* 156. 527.e1-9 (2008)
90. Køber, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J.J., Gøtzsche, O., Lévy, S., Crijns, H., Amlie J, Carlsen, J.: Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 358. 2678–2687 (2008)

91. Hohnloser, S.H., Crijns, H.J.G.M., van Eickels, M., Gaudin, C., Page, R.L., Torp-Pedersen, C., Connolly, S.J.: Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 360. 668–678 (2009)
92. Connolly, S.J., Crijns, H.J.G.M., Torp-Pedersen, C., van Eickels, M., Gaudin, C., Page, R.L., Hohnloser, S.H.: Analysis of Stroke in ATHENA: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. *Circulation.* 120. 1174–1180 (2009)
93. Connolly, S.J., Camm, A.J., Halperin, J.L., Joyner, C., Alings, M., Amerena, J., Atar, D., Avezum, Á., Blomström, P., Borggrefe, M., Budaj, A., Chen, S.A., Ching, C.K., Commerford, P., Dans, A., Davy, J.M., Delacrétaç, E., Di Pasquale, G., Diaz, R., Dorian, P., Flaker, G., Golitsyn, S., Gonzalez-Hermosillo, A., Granger, C.B., Heidbüchel, H., Kautzner, J., Kim, J.S., Lanan, F., Lewis, B.S., Merino, J.L., Morillo, C., Murin, J., Narasimhan, C., Paolasso, E., Parkhomenko, A., Peters, N.S., Sim, K.H., Stiles, M.K., Tanomsup, S., Toivonen, L., Tomcsányi, J., Torp-Pedersen, C., Tse, H.F., Vardas, P., Vinereanu, D., Xavier, D., Zhu, J., Zhu, J.R., Baret-Cormel, L., Weinling, E., Staiger, C., Yusuf, S., Chrolavicius, S., Afzal, R., Hohnloser, S.H.: Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 365. 2268–2276 (2011)
94. Finance, O., Manning, A., Chatelain, P.: Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 26. 570–576 (1995)
95. Le Heuzey, J.-Y., Ferrari, G.M. de, Radzik, D., Santini, M., Zhu, J., Davy, J.-M.: A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 21. 597–605 (2010)
96. Sanofi-Aventis: Rote-Hand Brief zu Multaq® (Dronedaron). <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110123.pdf>. (2011)
97. Range, F.T., Schafers, M., Acil, T., Schafers, K.P., Kies, P., Paul, M., Hermann, S., Brisse, B., Breithardt, G., Schober, O., Wichter, T.: Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 28. 2223–2230 (2007)
98. Cai, H., Li, Z., Goette, A., Mera, F., Honeycutt, C., Feterik, K., Wilcox, J., Dudley, S., JR., Harrison, D., Langberg, J.: Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation.* 106. 2854–2858 (2002)
99. Mihm, M.J., Yu, F., Carnes, C.A., Reiser, P.J., McCarthy, P.M., van Wagoner, D.R., Bauer, J.A.: Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation.* 104. 174–180 (2001)

100. Beckman, J.S., Koppenol, W.H.: Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am. J. Physiol.* 271. C1424-37 (1996)
101. Dusting, G.J., Fennessy, P., Yin, Z.L., Gurevich, V.: Nitric oxide in atherosclerosis: vascular protector or villain? *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 25. S34-41 (1998)
102. Dusting G.J., Dart A.: Endothelial dysfunction associated with cardiovascular disease and transplantation. In: Griffith D.T., Mathie R. (eds.): *The Haemodynamic Effects of Nitric Oxide*. pp. 410–433. World Scientific Publishing London 1999.
103. Zicha, J., Dobesová, Z., Kunes, J.: Relative deficiency of nitric oxide-dependent vasodilation in salt-hypertensive Dahl rats: the possible role of superoxide anions. *J. Hypertens.* 19. 247–254 (2001)
104. Minamino, T., Kitakaze, M., Sato, H., Asanuma, H., Funaya, H., Koretsune, Y., Hori, M.: Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17. 3191–3195 (1997)
105. Guiraudou, P., Pucheu, S.C., Gayraud, R., Gautier, P., Roccon, A., Herbert, J.M., Nisato, D.: Involvement of nitric oxide in amiodarone- and dronedarone-induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *Eur. J. Pharmacol.* 496. 119–127 (2004)
106. Bukowska, A., Hammwöhner, M., Sixdorf, A., Schild, L., Wiswedel, I., Röhl, F.-W., Wolke, C., Lendeckel, U., Aderkast, C., Bochmann, S., Chilukoti, R.K., Mostertz, J., Bramlage, P., Goette, A.: Dronedarone prevents microcirculatory abnormalities in the left ventricle during atrial tachypacing in pigs. *Br. J. Pharmacol.* 166. 964–980 (2012)
107. Hammwöhner, M., Bukowska, A., Sixdorf, A., Röhl, F.-W., Lendeckel, U., Goette, A.: Dronedarone but Not Amiodarone Ameliorates Atrial Tachyarrhythmia-Induced Decrease of Ventricular Microperfusion. *Circulation.* 124. Abstract 10164 (2011)
http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/124/21_MeetingAbstracts/A10164
108. Kochiadakis, G.E., Skolidis, E.I., Kalebubas, M.D., Igoumenidis, N.E., Chrysostomakis SI, Kanoupakis, E.M., Simantirakis, E.N., Vardas, P.E.: Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur. Heart J.* 23. 734–741 (2002)
109. Goette, A., Bukowska, A., Lillig, C.H., Lendeckel, U.: Oxidative Stress and Microcirculatory Flow Abnormalities in the Ventricles during Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 3. 236 (2012)
110. Ast, I., Heydeck, D., Mothes, E., Christ, B.: Standardised in vitro electrophysiologic measurements using isolated perfused porcine hearts--assessment of QT interval alterations. *ALTEX.* 19. 3–8 (2002)

111. De Boer, R.A., Pinto, Y.M., Van Veldhuisen, D.J.: The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth and abnormalities. *Microcirculation*. 10. 113–126 (2003)
112. Flohé, L., Brigelius-Flohé, R., Saliou, C., Traber, M.G., Packer, L.: Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radic. Biol. Med.* 22. 1115–1126 (1997)
113. Bowie, A., O'Neill, L.A.: Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem. Pharmacol.* 59. 13–23 (2000)
114. Berliner, J.A., Navab, M., Fogelman, A.M., Frank, J.S., Demer, L.L., Edwards, P.A., Watson, A.D., Lusis, A.J.: Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 91. 2488–2496 (1995)
115. Skyschally, A., Heusch, G.: Reduction of myocardial infarct size by dronedarone in pigs—a pleiotropic action? *Cardiovasc Drugs Ther.* 25. 197–201 (2011)
116. Engelhorn, T., Schwarz, M.A., Heusch, G., Doerfler, A., Schulz, R.: Reduction of cerebral infarct size by dronedarone. *Cardiovasc Drugs Ther.* 25. 523–529 (2011)
117. Inserte, J., Garcia-Dorado, D., Ruiz-Meana, M., Padilla, F., Barrabés, J.A., Pina, P., Agulló, L., Piper, H.M., Soler-Soler, J.: Effect of inhibition of Na(+)/Ca(2+) exchanger at the time of myocardial reperfusion on hypercontracture and cell death. *Cardiovasc. Res.* 55. 739–748 (2002)
118. Heusch, G., Schulz, R.: Pleiotropic effects of dronedarone on ischemia/reperfusion injury in heart and brain. *Cardiovasc Drugs Ther.* 26. 257–263 (2012)
119. Heusch, G., Baumgart, D., Camici, P., Chilian, W., Gregorini, L., Hess, O., Indolfi, C., Rimoldi, O.: alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*. 101. 689–694 (2000)
120. Bogdan, R., Goegelein, H., Ruetten, H.: Effect of dronedarone on Na⁺, Ca²⁺ and HCN channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 383. 347–356 (2011)
121. Chahal, C.A.A., Ali, O., Hunter, R.J., Schilling, R.J.: Impact of controlling atrial fibrillation on outcomes relevant to the patient: focus on dronedarone. *Patient Relat Outcome Meas.* 3. 95–103 (2012)
122. Rätz Bravo, A.E., Drewe, J., Schlienger, R.G., Krähenbühl, S., Pargger, H., Ummerhofer, W.: Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. *Crit. Care Med.* 33. 128-34; discussion 245-6 (2005)

123. Immordino, L., Connolly, S., Crijns, H., Roy, D., Capucci, A., Radzik, D., Aliot, E., Hohnloser, S., Kowey, P.: Effects of dronedarone started rapidly after amiodarone discontinuation. *Clin Cardiol.* 36. 88–95 (2013)
124. www.ClinicalTrials.gov—NCT01522651 (HARMONY)
125. Heusch, G.: Adenosine and maximum coronary vasodilation in humans: myth and misconceptions in the assessment of coronary reserve. *Basic Res. Cardiol.* 105. 1–5 (2010)
126. Hughes, H.C.: Swine in cardiovascular research. *Lab. Anim. Sci.* 36. 348–350 (1986)
127. Reddy, V.Y., Wroblewski, D., Houghtaling, C., Josephson, M.E., Ruskin, J.N.: Combined epicardial and endocardial electroanatomic mapping in a porcine model of healed myocardial infarction. *Circulation.* 107. 3236–3242 (2003)
128. Lin, J.-L., Lai, L.-P., Lin, C.-S., Du, C.-C., Wu, T.-J., Chen, S.-P., Lee, W.-C., Yang, P.-C., Tseng, Y.-Z., Lien, W.-P., Huang, S.K.S.: Electrophysiological mapping and histological examinations of the swine atrium with sustained (> or =24 h) atrial fibrillation: a suitable animal model for studying human atrial fibrillation. *Cardiology.* 99. 78–84 (2003)

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Götte für die Bereitstellung des Themas und die stetige und sehr gute Betreuung während der Entstehung dieser Dissertation.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. rer. nat. A. Bukowska für die Hilfe bei methodischen Fragen und die tägliche Fahrt zum IMTM nach Rottmersleben.

Ferner bin ich Herrn Dr. rer. nat. F.W. Röhl für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sehr verbunden.

Darüberhinaus möchte ich mich bei den freundlichen Mitarbeitern des IMTM in Rottmersleben für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Unterstützung während der Versuche bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Claudia, Katharina und Dennis, die immer an mich glauben.

EHRENERKLÄRUNG

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

**„Einfluss von Dronedaron auf die koronare Mikrozirkulation des linken Ventrikels
unter hochfrequenter Vorhofstimulation
– In-vivo-Untersuchungen zu pleiotropen Effekten von Dronedaron –“**

in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. A.Götte sowie Frau Dr. rer. nat. A. Bukowska und Herrn Dr. rer. nat. F.W. Röhl

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

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

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

Magdeburg, April 2014

(Antje Sixdorf)

DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES

Der Bildungsweg wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

ANLAGEN

A 1	PUBLIKATIONSLISTE.....	78
A 2	VERSUCHSBOGEN.....	79

A 1 PUBLIKATIONSLISTE

1. Bukowska, A., Hammwöhner, M., Sixdorf, A., Schild, L., Wiswedel, I., Röhl, F.-W., Wolke, C., Lendeckel, U., Aderkast, C., Bochmann, S., Chilukoti, RK., Mostertz, J., Bramlage, P., Goette, A.: Dronedarone prevents microcirculatory abnormalities in the left ventricle during atrial tachypacing in pigs. *Br. J. Pharmacol.* 166. 964–980 (2012)
2. Hammwöhner, M., Bukowska, A., Sixdorf, A., Röhl, F.-W., Lendeckel, U., Goette, A.: Dronedarone but Not Amiodarone Ameliorates Atrial Tachyarrhythmia-Induced Decrease of Ventricular Microperfusion. *Circulation*. 124. Abstract 10164 (2011) http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/124/21_MeetingAbstracts/A10164

A 2 VERSUCHSBOGEN

Porcine model of acute AF

Datum				
Experiment	Sham	RAP	RAP+Dronedaron	Dronedaron
Experimentnummer				
Geschlecht				
Gewicht (kg)				
Start (Uhrzeit)				
Vollständige Instrumentierung (Uhrzeit)				

1 Baseline EKG

RR: mmHg **HF:** bpm **Temp.:** °C **Sättig.:**

Blutabnahme (Beschriftung):

EPU

Pacing Schwelle:

ERP im HRA (400 ms):

Induktion von AF (Dauer):

EKG

Druckparameter

RA (mmHg):

RV (mmHg):

LVEDP (mmHg):

Aorta (mmHg):

Coronary flow reserve

CFR ohne Hyperämie:

CFR unter Hyperämie:

mit Adenoscan: ml/h

CFR baseline =

Fractional flow reserve

FFR baseline = P_d/P_a :

2 Infusion Dronedaron

Beginn Infusion (Uhrzeit):

Falls kein Dronedaron, dann Kontrolllösung:

3 SR/RAP**Beginn atriale Stimulation (Uhrzeit):**

Start:	RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:
1h:	RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:
2h:	RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:
3h:	RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:
4h:	RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:
5h:	RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:
5.50h:	RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:

Ende atriale Stimulation (Uhrzeit):**Infusionsgeschwindigkeit ($\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$):****Gesamtmenge Dronedaron errechnet:****Menge Dronedaron appliziert:****Dronedaron gelöst: insgesamt _____ ml mit ...%igem Polyethylenglycol****4 Nach 6 h****EKG**

RR:	mmHg	HF:	bpm	Temp.:	°C	Sättig.:
------------	------	------------	-----	---------------	----	-----------------

Blutabnahme (Beschriftung):**EPU**

ERP im HRA (400 ms):

Induktion von AF (Dauer):

Druckparameter

RA (mmHg):

RV (mmHg):

LVEDP (mmHg):

Aorta (mmHg):

Coronary flow reserve

CFR ohne Hyperämie:

CFR unter Hyperämie:

mit Adenoscan: ml/h

CFR nach 6 h =

Fractional flow reserveFFR nach 6 h = P_d/P_a :**Bemerkungen:****Ende aller Messungen (Uhrzeit):****Ende Probenentnahme (Uhrzeit):**

Probennummern:

LV

RV

LA

LAA (Appendage)

RA

RAA (Appendage)

AO (Aorta)

RIVA

SE (Septum)

PV(Pulmonalvene)

NI li (Niere)

LE (Leber)