

Mehdi Namdar, Johannes Holzmeister,  
Corinna Brunckhorst

Klinik für Kardiologie,  
UniversitätsSpital,  
Zürich

# Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie – Grundlagen

## Summary

The efficacy of antiarrhythmic drugs is based on the interaction of active substances with cellular ion channels, pumps, carriers and receptors. These control the cellular depolarisation and repolarisation and thus the propagation of physiological and pathological impulses. Not only a profound knowledge of their mode of action, but also the understanding of the most frequent rhythm disorders are essential for the meaningful use of antiarrhythmic drugs. This article gives an overview of the underlying mechanisms.

*Key words: antiarrhythmic drugs; mechanisms; action potential*

## Zusammenfassung

Die Wirksamkeit der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie beruht auf der Interaktion der Wirksubstanz mit zellulären ionenspezifischen Kanälen, Pumpen, «Carriern» sowie Rezeptoren. Diese steuern die zelluläre Depolarisation und Repolarisation, die Erregungsausbreitung auf benachbarte myokardiale Zellen und somit die Ausbreitung physiologischer aber auch pathologischer Erregungsmuster. Für den sinnvollen Einsatz antiarrhythmischer Medikamente ist nicht nur die Kenntnis ihres Wirkungsmechanismus, sondern auch jene der Rhythmusstörung zugrunde liegender Mechanismen unabdingbar. Dieser Artikel soll einen Überblick über die Mechanismen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie geben.

*Schlüsselwörter: antiarrhythmische Medikamente; Mechanismus; Aktionspotential*

## Das Ruhepotential

Das Ruhepotential beschreibt den Zustand der meisten myokardialen Zellen, welche über die zelluläre Membran hinaus eine Spannung von

80 bis 95 mV (intrazellulär negativ) aufweisen. Diese Spannung wird primär durch die Diffusion des Kations Kalium in den Extrazellulärraum durch einen membranständigen selektiven Kalium-Kanal entlang des Konzentrationsgradienten generiert [1, 2]. Dieser Kalium-Strom wird  $I_K$  genannt und sistiert während einer Depolarisation. Die Ionenkanäle bestehen aus grossen Glykoproteinen, welche in der Phospholipid-Doppelschicht der Zellmembran lokalisiert sind und spezifischen Stimuli (meistens eine Änderung des Membranpotentials) folgend ihre Struktur ändern und Poren bilden können. Dieser Mechanismus erlaubt einen raschen Ionen-Fluss über die Membrangrenzen hinaus und somit die Änderung einer bestehenden Spannung [3]. Der Natrium-Einstrom über spezifische Kanäle spielt im Zustand des Ruhepotentials im Arbeitsmyokard eine untergeordnete Rolle, da sich die meisten Natrium-Kanäle im geschlossenen Zustand befinden [4, 5]. In Schrittmacherzellen hingegen bildet dieser Natrium-Einstrom, der häufig als das sog. Natrium-Leck (leakage) bezeichnet wird, die Grundlage für die Automtizität der Erregungsbildung. Zur Beibehaltung des Gleichgewichts und somit des bestehenden Ruhepotentials tauscht die membrangebundene, energieabhängige Na-K-ATPase jeweils drei Natrium-Moleküle (in den Extrazellulärraum) gegen zwei Kalium-Moleküle (in den Intrazellulärraum) aus.

## Das Aktionspotential

Die verschiedenen Phasen einer Depolarisation, der folgenden Repolarisation sowie der Ionenströme sind in Abbildung 1 dargestellt.

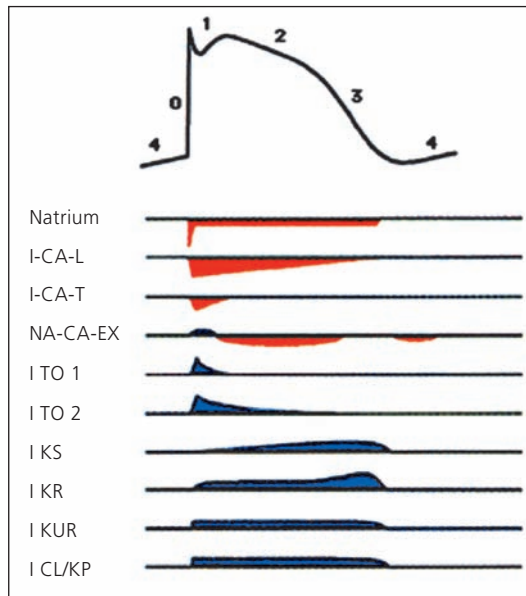
Korrespondenz:  
Dr. Mehdi Namdar  
Assistenzarzt  
Klinik für Kardiologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistr. 100, CH-8091 Zürich  
E-Mail: mehdi.namdar@usz.ch.

Es besteht kein  
Interessenkonflikt.

**Abbildung 1**

Ionenströme während des myokardialen Aktionspotentials. Vereinfacht nach [3]. Rot kennzeichnet einen Ionenstrom in die Zelle, blau in den Extrazellulärraum. Die Amplituden geben nicht die Intensität des Ionenflusses wieder.

I-CA-L	= L-Typ-Kalzium-Kanal
I-CA-T	= T-Typ-Kalzium-Kanal
NA-CA-EX	= Na-Kalzium-Exchanger
I TO 1	= transienter Kalium-Ausstrom
I TO 2	= transienter Kalium-Ausstrom
I K <sub>S</sub>	= «slow» Kalium-Ausstrom
I K <sub>R</sub>	= «rapid» Kalium-Ausstrom
I K <sub>UR</sub>	= «ultra-rapid» Kalium-Ausstrom
I CL/KP	= «Plateau» Kalium-Ausstrom

**Phase 0**

Phase 0 der Depolarisation tritt ein, wenn die ruhende Zellmembran durch einen Stimulus (z.B. durch die Ausbreitung einer Erregung über eine benachbarte Zelle via Gap-junctions) elektrisch erregt wird, der hoch genug ist, um spannungsabhängige Natrium-Kanäle zu öffnen. Dies führt zu einem raschen Natrium-Einstrom ( $I_{Na}$ ) in die Zelle und einer Polaritätsumkehr im Bereich von intrazellulär  $-80$  mV bis  $-95$  mV auf  $+45$  mV. Dieser Typ des Natrium-Kanals findet sich vor allem im Atrium, im His-Purkinje-System sowie im Ventrikel. Unter bestimmten Bedingungen, wie beispielsweise einer Hyperkaliämie, Gewebshypoxie/ Zellschaden und Azidose kann sich die Kinetik der Natrium-Kanäle verringern, was sich im Oberflächen-EKG als eine QRS-Verbreiterung oder QT-Verlängerung manifestieren kann. Die Spannungsumkehr bildet per se wiederum den Stimulus zur Inaktivierung der Natrium-Kanäle und der Natrium-Einstrom sistiert [6]. In der gleichen Phase werden spannungsabhängige Kalzium-Kanäle und somit ein – allerdings langsamerer – Kalzium-Einstrom in die Zelle aktiviert, welcher über die nächsten Phasen nachweisbar bleibt. Ein relativ diskreter Kalzium-Einstrom in die Zelle triggert bereits die Freisetzung grosser Mengen an Kalzium aus dem intrazellulären Speicher der Herzmuskelzelle – dem sarkoplasmatischen Retikulum – um den Prozess der elektromechanischen Kopplung und somit die Kontraktion auszulösen [7]. Mindestens zwei verschiedene Kalzium-Kanäle sind bekannt: Der L-Typ ( $I_{Ca-L}$ ), welcher in allen myokardialen Gewebstypen nachweisbar ist, wird durch Verapamil bzw. Diltiazem gehemmt. Der

T-Typ ( $I_{Ca-T}$ ) findet sich vornehmlich im Sinus- sowie im AV-Knoten [8]. Es ist zu beachten, dass die Depolarisation (Phase 0) im Sinus- und AV-Knoten primär von einem Kalzium-Einstrom ( $I_{Ca-T}$ ) abhängt [9].

**Phasen 1–3**

Diese Phase der Repolarisation zeichnet sich durch einen transienten Kalium-Ausstrom aus der Zelle aus ( $I_K$  und  $I_{TO1/2}$ ), was eine entscheidende Rolle bei der Repolarisationsdauer spielt.  $I_K$  beginnt allmählich während der Phase 1 der Repolarisation und weist eine langsame Kinetik auf, weshalb er als sogenannter «delayed rectifier» bezeichnet wird (ein «rectifier» gewährleistet einen Ionen-transport in ausschliesslich eine bestimmte Richtung). Innerhalb dieses Subtypes unterscheidet man je nach Kinetik den  $I_{Ks}$  (slow),  $I_{Kr}$  (rapid) und den  $I_{Kur}$  (ultrarapid) [10]. Letzterer wurde vor allem im Vorhofsmuskel nachgewiesen. Auf diesen Kalium-Ausstrom folgt ein Plateau in der Phase 2 mit einem langsamen Kalzium-Einstrom ( $I_{Ca-L}$ ), der den Kalium-Verlust aus der Zelle ausgleicht [11]. In dieser Plateau-Phase befinden sich die Natrium-Kanäle im geschlossenen somit im inaktiven Zustand. Dieser Zustand unterscheidet sich vom Ruhezustand vor jeder Depolarisation, da die Kanäle im Ruhezustand durch einen elektrischen Stimulus aktiviert werden können. Die verschiedenen Zustände der Natrium-Kanäle haben wichtige klinische Implikationen, da beispielsweise Klasse-I-Antiarrhythmika je nach Subklasse an den Natrium-Kanal binden, der sich im aktiven oder inaktiven Zustand befindet.

**Phase 4**

Sobald der kompensatorische Kalzium-Einstrom endet und der Kalium-Ausstrom zu einer erneuten Spannungsumkehr führt, erreicht die Repolarisation den ursprünglichen Zustand des Ruhepotentials.

**Antiarrhythmika**

Zur Einteilung der antiarrhythmischen Medikamente hat sich die Vaughan-Williams-Klassifikation in Ermangelung einer besseren Klassifikation in der Praxis am besten bewährt (Tab. 1). Diese Substanzen unterscheiden sich insbesondere in den Mechanismen, mit denen sie in die verschiedenen Phasen des Aktionspotentials eingreifen. Dabei werden 4 Klassen unterschieden, drei davon sind Kanal-Blocker (Klassen I, III und IV), während

**Tabelle 1**  
Antiarrhythmika-Klassen  
und -Mechanismen.

Klasse		Kanäle			Natrium			Rezeptoren	
		fast	med	slow	Ca	I <sub>Kr</sub>	I <sub>Ks</sub>	α	β
IA	Chinidin		×			×			
IA	Procainamid		×			×			
IA	Disopyramid		×			×			
IB	Lidocain	×							
IB	Mexiletin	×							
IC	Flecainid			×		×			
IC	Propafenon			×		×			×
II	Betablocker								×
III	Amiodaron	×			×	×	×	×	×
III	Sotalol					×			×
III	Ibutilid			×		×			×
IV	Verapamil	×			×				
IV	Diltiazem				×				

die Klasse II-Antiarrhythmika die Betarezeptoren-Blocker umfassen. Die Herzglykoside hemmen die Na-K-ATPase.

**Klasse-I-Antiarrhythmika**

Die Klasse-I-Antiarrhythmika sind vor allem Natrium-Kanalblocker und verlangsamen den raschen Natrium-Einstrom zu Beginn des Aktionspotentials (Phase 0) und damit die Leitungsgeschwindigkeit. Sie werden nach der Dauer oder Geschwindigkeit der Bindung am und Dissoziation vom Kanalrezeptor in die Subklassen IA (intermediate, <5 Sekunden), IB (rapid, <500 Millisekunden) und IC (slow, 10–20 Sekunden) eingeteilt. Häufig kann die Blockierung des Natrium-Kanals mit höheren Herzfrequenzen akzentuierter ausfallen. Dieses als «use-dependence» bekannte Phänomen resultiert aus der Affinität der Wirksubstanz für den Kanalrezeptor, der sich im aktiven bzw. offenen Zustand befindet [12]. Während längerer Diastolendauer bei tieferen Herzfrequenzen befinden sich mehr Kanal-Rezeptoren im inaktiven und somit unbesetzten Zustand. Die Wirkung der verschiedenen Antiarrhythmika-Klassen auf den zeitlichen Verlauf des Aktionspotentials ist in Abbil-

dung 2 wiedergegeben. Oberflächen-EKG-Veränderungen sind in Tabelle 2 ersichtlich.

*Klasse-IA-Antiarrhythmika*

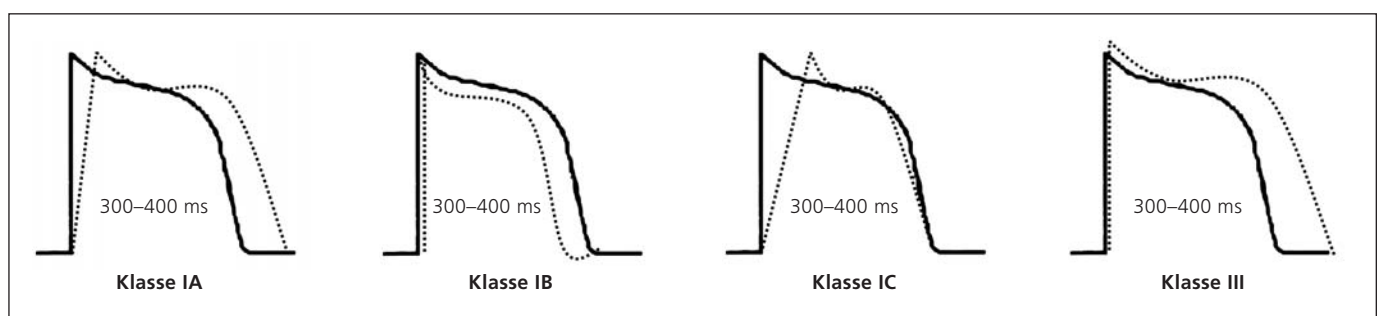
Die zu dieser Klasse gehörenden Wirkstoffe Chinidin, Procainamid und Disopyramid üben ihre Hauptwirkung über die Blockierung des raschen Natrium-Einstroms (Phase 0) aus. Dies führt zu einer verzögerten Depolarisation. Daneben blockieren sie – allerdings mit etwas geringerer Affinität – den Kalium-Ausstrom (I<sub>Kr</sub>) während der Phase 1 des Aktionspotentials. Diese Wirkung überwiegt vor allem bei tieferen Herzfrequenzen, was zu einer Verlängerung der Repolarisationsdauer und somit des QT-Intervalls führen kann (reverse use-dependence). Es ist zu erwähnen, dass diese Substanzklasse im klinischen Alltag keinen grossen Stellenwert mehr geniesst.

*Klasse-IB-Antiarrhythmika*

Lidocain und Mexiletin zeichnen sich durch eine sehr rasche Kinetik am Natrium-Kanal-Rezeptor aus. Dies führt dazu, dass sie praktisch keinen Einfluss auf die Depolarisationsgeschwindigkeit ausüben. Sie verkürzen eher die Dauer des Aktionspotentials und entfalten

**Abbildung 2**

Wirkung der verschiedenen Antiarrhythmika-Klassen auf den zeitlichen Verlauf des Aktionspotentials (siehe Text).



ihre Wirkung durch eine Affinität für offene Natrium-Kanal-Rezeptoren. Daher rührt ihre Effektivität bei Tachyarrhythmien. Dies ist unter azidotischen Bedingungen (z.B. bei Ischämie / Hypoxie) im Gewebe noch ausgeprägter [13].

#### Klasse-IC-Antiarrhythmika

Hierzu zählen Flecainid und Propafenon. Beide blockieren den offenen und inaktiven Natrium-Kanal und hemmen dadurch ebenfalls den raschen Natrium-Einstrom während der Phase 0 des Aktionspotentials. Im Vergleich zu den anderen Subklassen der Klasse-I-Antiarrhythmika zeichnen sich diese zwei Wirksubstanzen durch eine sehr viel langsamere Dissoziation vom Natrium-Kanal-Rezeptor aus und wenn, dann insbesondere während der Diastole. Dieses Charakteristikum und die ausgeprägte use-dependence bildet die Basis für den wirksamen Einsatz dieser Antiarrhythmika vor allem bei supraventrikulären Tachyarrhythmien. Auch sie üben eine schwache Kalium-Kanal-Blockierung mit minimaler Verzögerung der Repolarisation aus.

#### Klasse-II-Antiarrhythmika

Durch die kompetitive Blockierung der Betarezeptoren (insbesondere der  $\beta_1$ -Rezeptoren) entfalten sämtliche Substanzen dieser Klasse eine negativ chronotrope (via Sinusknoten), negativ dromotrope (via AV-Knoten), negativ inotrope sowie negativ bathmotrope Wirkung. Die Frequenz der Aktionspotentiale in den Zellen des Sinusknotens gehorcht im Wesentlichen der Frequenz der Spontandepolarisation. Die Dromotropie bezeichnet die Erregungsleitung vor allem durch einen verstärkten Kalzium-Einstrom in die AV-Knoten-Zellen, wodurch die Schwelle zur Depolarisation rascher erreicht wird. Als Bathmotropie bezeichnet

man die Beeinflussung der Reizschwelle [14]. Die Selektivität der Betablocker ist dosisabhängig, d.h., dass insbesondere  $\beta_1$ -selektive Betablocker in tiefen Dosen überwiegend  $\beta_1$ -Rezeptoren blockieren und somit zur antiarrhythmischen Therapie auch von Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen sowie peripherer arterieller Verschlusskrankheit geeignet sind. In höheren Dosen nimmt der Anteil der  $\beta_2$ -Rezeptoren-Blockade zu. Betablocker mit einer intrinsischen sympathomimetischen Aktivität (ISA) entfalten weniger ausgeprägt die oben beschriebenen Wirkungen. Dementsprechend zeigten vor allem Betablocker ohne ISA in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes eine deutliche Senkung des plötzlichen Herztodes [15].

#### Klasse-III-Antiarrhythmika

Zu den Protagonisten dieser Klasse zählen Amiodaron, Sotalol sowie Ibutilid. Zu den neueren Generationen gehören Dronedarone, Celivarone, Dofetilide, Azimilide und Tedisamil. Alle entfalten ihre Wirkung über die Blockierung des Kalium-Ausstroms während der Phasen 1–3 des Aktionspotentials. Dadurch verlängern sie die gesamte Dauer des Aktionspotentials vorwiegend über die Verlängerung der Repolarisationsdauer, wobei jede der einzelnen Substanzen über spezifische Eigenschaften verfügt. Die Verlängerung der Repolarisationsdauer birgt im Allgemeinen eine Verlängerung der QT-Zeit und damit das Risiko der Entstehung von Torsade de pointes.

#### Amiodaron

Diese Substanz zeichnet sich durch eine breite Palette von Wirkungsmechanismen aus (Tab. 1) und besitzt zusätzlich die antiarrhythmischen Eigenschaften von Klasse-I-, -II- und -IV-Antiarrhythmika. Somit blockiert Amioda-

**Tabelle 2**  
Antiarrhythmika –  
EKG-Veränderungen/  
Proarrhythmie.

Klasse		EKG-Veränderungen						Proarrhythmie	
		SR	PR	QRS	QT	AH	HV	Reentry	Torsade
IA	Chinidin	0	0	↑	↑	0	↑	++	++
IA	Procainamid	0	0	↑	↑	0	↑	++	++
IA	Disopyramid	0	0	↑	↑	0	↑	++	++
IB	Lidocain	0	0	0	0	0	0	+	0
IB	Mexiletin	0	0	0	0	0	0	+	0
IC	Flecainid	0	↑	↑	↑	↑	↑	+++	0
IC	Propafenon	0	↑	↑	↑	↑	↑	+++	0
II	Betablocker	↓	↑	0	0	0–↑	0		
III	Amiodaron	↓	↑	↑	↑	↑	↑	+	+
III	Sotalol	↓	↑	0	↑	↑	0	+	+++
III	Ibutilid	↓	0	0	↑	0	0	++	+++
IV	Verapamil	0	↑	0	0	↑	0		
IV	Diltiazem	0	↑	0	0	↑	0		

ron mit einer raschen Kinetik vorwiegend inaktive Natrium-Kanäle in der Phase 0 des Aktionspotentials und zeichnet sich dadurch durch eine use-dependence aus [16]. Die Verlängerung der Repolarisation hingegen scheint keine Frequenzabhängigkeit aufzuweisen (keine reverse use-dependence), was das relativ seltene Auftreten einer Torsade de pointes unter Amiodaron erklären könnte [17]. Durch die alpha- wie auch beta-adrenerge (nicht-kompetitive) Antagonisierung hemmt Amiodaron auch die Konversion von Thyroxin (T4) in Trijodthyronin (T3). Das breite Nebenwirkungsprofil von Amiodaron kompromittiert jedoch seine Stellung als das ideale Antiarrhythmikum.

#### *Sotalol*

Sotalol ist ein nicht-spezifischer Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Seine zusätzliche Wirkung einer Verlängerung der Repolarisation beruht auf der Hemmung des Kalium-Ausstromes  $I_{Kr}$  während der Repolarisation, die im Sinne einer reverse use-dependence frequenzabhängig ist. Die gefürchtetste Nebenwirkung von Sotalol, die Torsade de pointes, rührt auch von seiner dosisabhängigen Eigenschaft, durch die Hemmung des Kalium-Ausstromes eine QT-Verlängerung zu bewirken. Dies kam im SWORD (Survival With Oral d-Sotalol)-Trial durch die deutlich höhere Mortalität nach Myokardinfarkt zum Vorschein, wobei erwähnt werden muss, dass das d-Enantiomer keine betablockierende Wirkung aufweist [18].

#### *Ibutilid*

Auch Ibutilid wirkt durch die Verlängerung der Repolarisationsdauer antiarrhythmisch [19]. Unter Beachtung des erhöhten Risikos für Torsade de pointes innerhalb der ersten 4–6 Stunden nach intravenöser Gabe wird es zur Terminierung von akutem Vorhofflimmern und/oder -flattern eingesetzt.

#### **Klasse-IV-Antiarrhythmika**

Verapamil und Diltiazem blockieren den langsamen Kalzium-Einstrom ( $I_{Ca-L}$ ) während der Plateau-Phase 2. Damit verkürzen sie die Dauer des Aktionspotentials der Muskelzelle. Auf Ebene der Schrittmacherzellen (Sinusknoten/AV-Knoten) hingegen hemmen beide Substanzen den raschen Kalzium-Einstrom (Phase 0) in die Zellen und verlängern die Dauer des Aktionspotentials über eine Verlängerung der Repolarisationsdauer. Zudem üben sie eine negativ dromotrope (s. oben) Wirkung auf den AV-Knoten aus, was eine verlängerte

AV-Überleitungszeit bzw. eine längere anterowie auch retrograde Refraktärzeit zur Folge hat; akzessorische Bahnen werden dabei kaum beeinflusst. Die negativ dromotrope Wirkung weist ebenfalls eine use-dependence auf [20]. Die Frequenz der Spontandepolarisation des Sinusknotens wird durch die Substanzen dieser Klasse nur unwesentlich beeinflusst und wenn überhaupt, dann erfolgt eine diskrete Bradykardisierung. Dieser Effekt wird jedoch in den meisten Fällen durch die Sympathikus-Stimulation aufgrund einer passageren systemischen Hypotension (Kalzium-Kanalblocker-vermittelte Vasodilatation) ausgeglichen. Letzteres entfällt, falls eine Kombination des Kalzium-Antagonisten mit einer Betablockade vorliegt. Eine besondere Situation als Folge der Sympathikus-Stimulation stellt das Vorliegen eines Vorhofflimmerns in Kombination mit dem Wolf-Parkinson-White-Syndrom dar. Dabei kann bei verlängerter Überleitungszeit über den AV-Knoten unter sympathikotoner Einwirkung die akzessorische Bahn in den Vordergrund treten und zu einer schnellen Überleitung einer atrialen Tachykardie (insbesondere Vorhofflimmern) auf den Ventrikel führen [21]. Es bleibt zu erwähnen, dass Dihydropyridine in den üblich gebrauchten Dosierungen relativ geringe elektrophysiologische Wirkungen entfalten und deshalb an dieser Stelle keine weitere Erwähnung finden.

#### **Proarrhythmie**

Neben unspezifischen medikamentösen Nebenwirkungen stellen proarrhythmische Nebenwirkungen aller Antiarrhythmika nach wie vor eine besondere Problematik dar [22]. Ob sich ein antiarrhythmisches Präparat bewährt, hängt nicht nur von der Erfolgsrate, sondern in erster Linie von der «safety», dem Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil ab. Dabei sind eine Torsade de pointes, Kammer-tachykardien (anhaltend/nicht anhaltend) sowie Kammerflimmern als Folge einer medikamentösen QT-Verlängerung (Repolarisationsdauer) am gefürchtetsten. Solche Ereignisse können bei 5–10% der Patienten auftreten [23]. Eine bestehende Herzinsuffizienz erhöht das Proarrhythmie-Risiko bei Patienten mit Vorhofflimmern unter einer antiarrhythmischen Therapie [24]. Häufig treten solche Ereignisse 7–14 Tage nach Therapiebeginn oder -umstellung auf. Nun zeigte sich aber in der CAST-Studie, welche die Sekundärprophylaxe mit Flecainid nach Myokardinfarkt in einem

Tabelle 3

Neue Antiarrhythmika (Auswahl).

Gruppe / Substanz	Mechanismus
<b>Amiodaron-Derivate / Klasse-III-Antiarrhythmika</b>	
Dronedarone	Kalium-Kanal-Blocker
Celivarone	Kalium-Kanal-Blocker
Dofetilide	Kalium-Kanal-Blocker
Azimilide	Kalium-Kanal-Blocker
Tedisamil	Kalium-Kanal-Blocker
<b>Atrium-spezifisch</b>	
RSC 1285 (Vernakalant)	atrialer selektiver Kalium-Kanal-Blocker
AVE 0118	atrialer selektiver Kalium-Kanal-Blocker
ATI 2042	atrialer selektiver Kalium-Kanal-Blocker
AZD 7009	atrialer selektiver Kalium-Kanal-Blocker
<b>Andere</b>	
Piboserod	5-HT-4-Rezeptor-Antagonist
ZP 123 (Rotigaptide, GAP 486)	Gap-junctions-modulator

längeren Follow-up untersuchte, dass maligne Arrhythmien und der plötzliche Herztod sogar noch später auftreten können, auch wenn die antiarrhythmische Therapie primär die Inzidenz von Kammertachykardien zu senken vermochte [25]. In der Tabelle 2 sind die wichtigsten proarrhythmischen Nebenwirkungen der hier besprochenen Antiarrhythmika aufgeführt.

### Neue Substanzen

Zurzeit werden verschiedene Präparate untersucht, die entweder Derivate bestehender Substanzklassen sind oder völlig neue Generationen darstellen und ganz spezifische Mechanismen der Erregungsleitung beeinflussen. Unter letztere fallen vor allem auch Atrium-spezifische Kalium-Kanal-Blocker. Eine Auswahl ist in Tabelle 3 aufgeführt. Zudem werden in teilweise experimentellen Stu-

dien vor allem jene Substanzen untersucht, die in der Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren (Tab. 4) bereits etabliert sind (sog. upstream therapies).

### Literatur

- Kuffler S, Nicholls JG. From Neuron to Brain. Sunderland: Sinauer Assoc; 1976. Chap 5.
- Berne RM, Levy MN. Cardiovascular Physiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1981.p. 7.
- The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation. 1991;84(4):1831–51.
- Catterall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science. 1988;242(4875):50–61.
- Stuhmer W, Conti F, Suzuki H, Wang XD, Noda M, et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. Nature. 1989;339(6226):597–603.
- Brown HF. Electrophysiology of the sinoatrial node. Physiol Rev. 1982;62(2):505–30.
- Pelzer D, Pelzer S, McDonald TF. Calcium channels in heart. In: The Heart and Cardiovascular System. New York: Raven Press; 1991.p. 1091.
- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med. 1999;341(19):1447–57.
- Pelzer D, Pelzer S, McDonald TF. Calcium channels in heart. In: The Heart and Cardiovascular System. New York: Raven Press; 1991.p. 1049.
- Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management part III. Circulation. 1999;99(5):674–81.
- Miller C. 1990: annus mirabilis of potassium channels. Science. 1991;252(5010):1092–6.
- Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1984;24:387–423.
- Ye VZ, Wyse KR, Campbell TJ. Lidocaine shows greater selective depression of depolarized and acidotic myocardium than propafenone: possible implications for proarrhythmia. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;21(1):47–55.
- Frishman W, Silverman R. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 2. Physiologic and metabolic effects. Am Heart J. 1979;97(6):797–807.
- Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med. 1995; 123(5):358–367.

Tabelle 4

Upstream-Therapien.

Upstream-Therapien	beeinflusster Faktor	Evidenz
ACE-H / AT-II-Antagonist	arterielle Hypertonie Herzinsuffizienz anti-fibrotisch?	experimentell kleine prospektive Studien Metaanalysen aktive Studie im Gange
Aldosteron-Antagonist	arterielle Hypertonie Herzinsuffizienz anti-fibrotisch?	Beobachtungsstudien
Statine	KHK / Atherosklerose antiinflammatorisch, Antioxidans	experimentell Beobachtungsstudien
Steroide	antiinflammatorisch	kleine prospektive Studien
N-3 PUFA (Fischöl)	lipidsenkend	experimentell Beobachtungsstudien
PFOX-Inhibitoren	Veränderung atrialer Metabolismus	post-ACBP-VHFLI-Trial prospektiv post-ACBP geplant keine Daten

- 16 Sager PT, Follmer C, Uppal P, Pruitt C, Godfrey R. The effects of beta-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic actions of amiodarone and sotalol in humans. *Circulation*. 1994;90(4):1811-9.
- 17 Sager PT, Uppal P, Follmer C, Antimisiaris M, Pruitt C, Singh BN. Frequency-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in humans. *Circulation*. 1993;88(3):1063-71.
- 18 Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Freidman PL, MacNeil DJ, Pitt B, et al. Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol*. 1995;75(15):1023-7.
- 19 Naccarelli GV, Lee KS, Gibson JK, VanderLugt J. Electrophysiology and pharmacology of ibutilide. *Am J Cardiol*. 1996;78(8A):12-6.
- 20 Talajic M, Lemery R, Roy D, Villemaire C, Cartier R, Coutu B, Nattel S. Rate-dependent effects of diltiazem on human atrioventricular nodal properties. *Circulation*. 1992;86(3):870-7.
- 21 Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 737.
- 22 Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med*. 1992;117(2):141-50.
- 23 Ben-David J, Zipes DP. Torsades de pointes and proarrhythmia. *Lancet*. 1993;341(8860):1578-82.
- 24 Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):527-32.
- 25 Anderson JL, Platia EV, Hallstrom A, Henthorn RW, Buckingham TA, Carlson MD, et al. Interaction of baseline characteristics with the hazard of encainide, flecainide, and moricizine therapy in patients with myocardial infarction. A possible explanation for increased mortality in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *Circulation*. 1994;90(6):2843-52.