

Herzschr Elektrophys 2017 · 28:29–38
 DOI 10.1007/s00399-017-0485-3
 Eingegangen: 7. Dezember 2016
 Angenommen: 12. Januar 2017
 Online publiziert: 15. Februar 2017
 © Springer Medizin Verlag Berlin 2017



Jörg Weirich

Institut für Physiologie, Abteilung II, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Remodeling des Altersherzens

Sinusknotendysfunktion und Vorhofflimmern

Sowohl die Sinusknotendysfunktion („sick sinus syndrome“, SSS) im Sinne eines Tachyarrhythmie-Bradykardie-Syndroms als auch Vorhofflimmern zeigen eine zunehmende Inzidenz bzw. Prävalenz mit steigendem Alter [3, 7, 12, 14]. Es wird diskutiert, ob Sinusknotendysfunktion und Vorhofflimmern nicht unterschiedliche Phänotypen gleichartiger, altersabhängiger Veränderungen im Vorhofgewebe sind [12]. Andererseits gibt es Hinweise, dass Vorhofflimmern zu Sinusknotendysfunktion und vice versa eine Fehlfunktion des Sinusknotens zu Vorhofflimmern führen kann.

In diesem Beitrag werden gemeinsame Ursachen bzw. Interaktionen beider Störungen erörtert zusammen mit den daraus resultierenden pathophysiologischen Mechanismen wie Reentry und getriggerte Aktivität (Nachdepolarisationen; [23, 27]), die letztendlich zu den für die jeweilige Erkrankung typischen Arrhythmien führen.

Strukturelles und funktionelles Remodeling

Als gemeinsame Pathomechanismen findet man sowohl bei der Sinusknotendysfunktion als auch beim Vorhofflimmern ein sog. strukturelles Remodeling der extrazellulären Matrix im Sinne einer Fibrosierung sowie ein funktionelles Remodeling im Sinne einer veränderten Expression oder Funktion von membranären Ionenkanälen bzw. von Funktionsproteinen des sog. Ca^{2+} -Handlings. Dabei kann es zur Up- oder Downregulation der Expression bzw. der Funktion („gain- or loss-of-function“) kommen. Letztendlich führt das funktionelle Remodeling

zu veränderten elektrischen Eigenschaften und verändertem Ca^{2+} -Handling der Herzzellen.

Die veränderte Expression von extrazellulären Matrixstrukturen und von membranären Ionenkanälen ist mit im Alter gehäuft auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, wie Kardiomyopathie (DCM), arterieller Hypertonie, Ischämie oder frequenter Aktivierung aufgrund von Tachyarrhythmien [4]. Einige der wichtigsten Mediatoren sind dabei Angiotensin II, der Wachstumsfaktor TGF- β („transforming growth factor“) und die Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CamKII; [1, 4, 10, 17, 20, 24]). Das durch die genannten Mediatoren induzierte strukturelle bzw. funktionelle Remodeling sowie die resultierende arrhythmogene Pathophysiologie werden ausführlich bei den jeweiligen Rhythmusstörungen besprochen.

Sinusknotendysfunktion

Klinische Symptomatik

Die Sinusknotendysfunktion ist eindeutig eine Erkrankung im Alter mit einer unimodal verteilten Inzidenz, die zwischen 73 und 76 Jahren ihren Gipfel hat [3, 4, 12, 25]. Das klinische Kardinalsymptom ist eine Bradykardie verbunden mit chronotroper Inkompetenz unter Belastung. Weiterhin können im Sinusrhythmus kürzere Pausen oder längerer Sinusstillstand auftreten. Auf den ersten Blick paradox erscheint das mit dem SSS assoziierte Auftreten supraventrikulärer Tachykardien, meist in Form von Vorhofflattern oder Vorhofflimmern.

Die Kombination von Tachy- und Bradyarrhythmie findet man bei etwa 50 % der Patienten mit SSS [12, 14], weshalb auch von einem Tachykardie-Bradykardie-Syndrom gesprochen wird.

Die so gegensätzlichen Phänomene wie Tachy- und Bradyarrhythmie sind schon durch die Struktur und elektrophysiologischen Eigenschaften des Sinusknotens vorgezeichnet und werden durch das altersabhängige Remodeling begünstigt. Struktur und Elektrophysiologie des Sinusknotens sollen deshalb kurz erläutert werden.

Sinusknotenfunktion – Struktur und Elektrophysiologie

Beim Erwachsenen ist der Sinusknoten eine sichelförmige Struktur von ca. 2 cm Länge und einem Durchmesser von ca. 0,5 cm. Sie liegt weitgehend subepikardial unterhalb der Einmündung der oberen Hohlvene [4, 7, 13, 15, 21]. Der Sinusknoten wird teilweise honigwabenartig von Bindegewebe in einzelne Cluster bzw. Zellsäulen unterteilt, wobei die Bindegewebssepten als Stützgerüst dienen. Insofern scheint die bis zum Erreichen der endgültigen Herzgröße zunehmende Fibrosierung für die Struktur und Funktion des Sinusknotens essenziell zu sein [13, 21]. Gemäß älterer Studien ist der Sinusknoten vom Epikard und dem umgebenden Muskelgewebe durch Binde- und Fettgewebe isoliert [15, 21]. Allein im Bereich des kranialen, vorwiegend aber kaudalen Ende des Sinusknotens bestehen einige Anastomosen zum Vorhofmyokard (Abb. 1; [4, 15]). Die anatomische Isolierung minimiert einerseits den elektrischen Einfluss

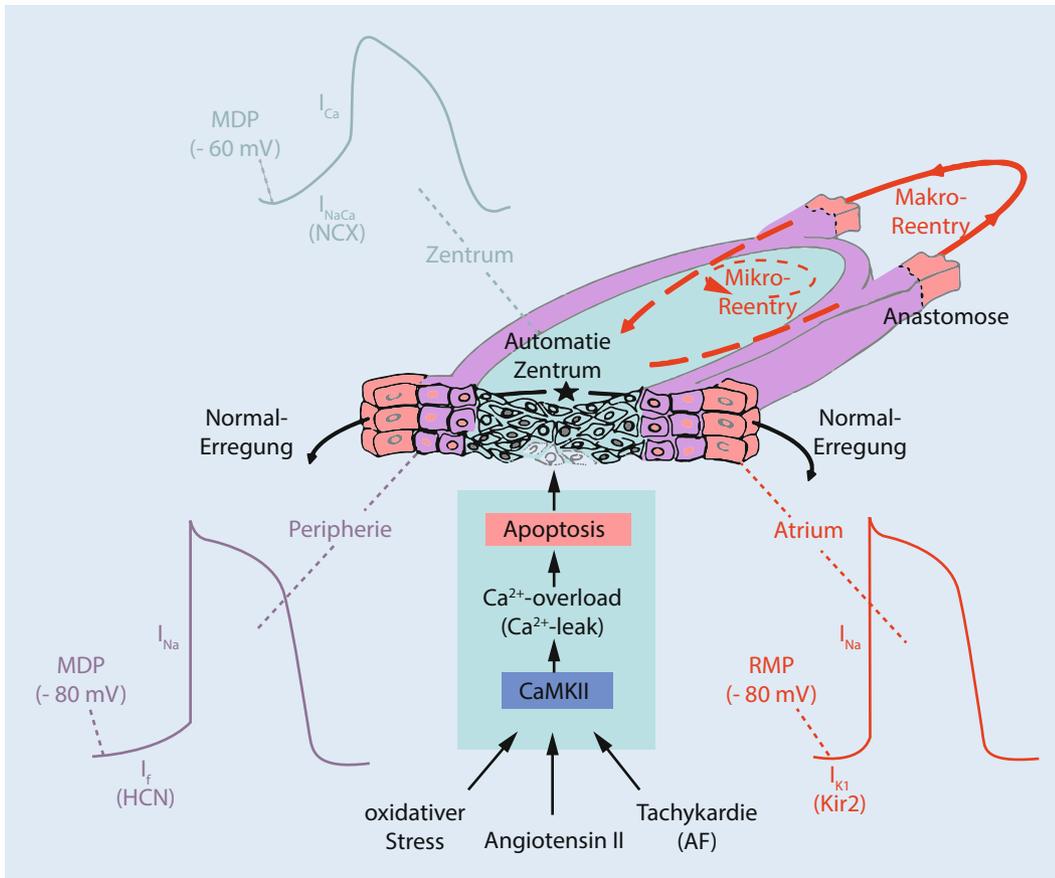


Abb. 1 ▲ Im Sinusknoten kann ein Zentrum (blau) von einer Peripherie (violett) unterschieden werden. Die Peripherie bildet einzelne Anastomosen mit dem Vorhofmyokard (rot), über die im Zentrum generierte Erregungen an das Vorhofmyokard weitergeleitet werden. Wegen fehlender Kir2-Kanäle weisen die zentralen Zellen ein maximales diastolisches Potenzial von nur ca. -60 mV (MDP) auf. Danach folgt die sog. langsame diastolische Depolarisation (LDD). Periphere Zellen weisen ein deutlich negatives MDP auf. Die LDD muss deshalb durch den Na^+ -Einstrom über HCN-Kanäle (I_f) abgesichert werden. Die Anastomosen bilden zusammen mit dem Vorhofmyokard potenzielle Kreisbahnen für einen Makro-Reentry, der zur tachykarden Erregung des Vorhofs führen kann. Mikro-Reentry im Sinusknotenzentrum führt eher zum Sinusknotenstillstand. Inset: Bei degenerativer Fibrosierung aufgrund von Apoptose spielt die Aktivierung der Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (CaMKII) eine entscheidende Rolle

des umgebenden Vorhofmyokards auf die Sinusknotenzellen, reduziert aber andererseits die Erregungsübertragung auf das Vorhofmyokard auf wenige Austrittsstellen, was zum sog. „exit block“ prädisponiert.

Funktionell lassen sich im Sinusknoten ein Zentrum und eine Peripherie, d. h. eine Übergangszone zum Vorhofmyokard voneinander abgrenzen [7, 14, 18]. Im peripheren Gewebe findet man Sinusknotenzellen mit intermediären elektrophysiologischen Eigenschaften, die einen Übergang zwischen Myokard- und Sinusknotenzellen darstellen (Abb. 1; [7]).

Automatie

Das Charakteristikum von Schrittmacherzellen ist die sog. langsame diastolische Depolarisation (LDD; [14, 16]), die nach Beendigung eines Aktionspotenzials startet und bei Erreichen des Schwellenpotentials zur *De-novo*-Auslösung eines erneuten Aktionspotenzials führt (Abb. 1 und 2). Atriale Myokardzellen weisen stattdessen ein stabiles Ruhemembranpotenzial auf, und das Aktionspotenzial muss durch depolarisierende Ströme („local circuit currents“), die von schon erregten Nachbarzellen ausgehen, ausgelöst werden. Sowohl die Zellen im Zentrum als auch in der Peripherie des Sinusknotens weisen eine LDD auf, das primäre Automa-

tiezentrum (primärer Schrittmacher) findet man aber i. d. R. im Zentrum. Die peripheren Zellen dienen somit der Erregungsübertragung auf den Vorhof, in dem sie aufgrund ihrer intermediären elektrischen Eigenschaften in der Lage sind, das Vorhofmyokard über „local circuit currents“ zu erregen (Abb. 1).

Der Mechanismus der LDD im primären Automatiezentrum ist bis heute nicht vollends geklärt. Als Voraussetzung der LDD gilt jedoch das Fehlen des K^+ -Auswärtsstroms I_{K1} , desjenigen K^+ -Stroms, der im Arbeitsmyokard das typische Ruhemembranpotenzial im Bereich von -80 mV stabilisiert und von sog. Kir2-Kanälen getragen wird (Abb. 2, links). Wegen der fehlenden Expression von Kir2-Kanälen bzw. feh-

lendem I_{K1} wird in zentralen Sinusknotenzellen am Ende eines Aktionspotenzials maximal nur ein negatives Potenzial von ca. -60 mV, das sog. maximale diastolische Potenzial (MDP) erreicht (▣ Abb. 2, rechts). In diesem Zusammenhang muss auch die fehlende Expression von schnellen Na^+ -Kanälen (SCN5A) gesehen werden, da sich diese Kanäle erst bei negativeren Potenzialen von der Inaktivierung erholen können und somit dauerhaft inaktiviert wären. Der Aufstrich der Aktionspotenziale im Zentrum des Sinusknotens muss deshalb durch langsame Ca-Kanäle (CaV1.3) getragen werden. Folglich endet die LDD bei Erreichen der Öffnungsschwelle für CaV1.3-Kanäle bei -50 bis -40 mV. Die Schwelle liegt etwas negativer als bei CaV1.2, die im Arbeitsmyokard exprimiert werden.

Nach heutiger Sicht [16] ist die erste Hälfte der LDD durch eine langsame Abnahme des I_K („delayed rectifier outward current“) bedingt, d. h. eine langsame Deaktivierung des K^+ -Ausstroms, der die Repolarisation des Aktionspotenzials bzw. das MDP verursacht hat. Unterstützt wird die frühe Phase der LDD durch einen zunehmenden Na^+ -Einstrom (I_f) über sog. „funny channels“ (HCN): Im Gegensatz zu allen anderen spannungsaktivierten Ionenkanälen öffnen diese Kanäle nicht bei Depolarisation, sondern bei Hyperpolarisation, im Fall der LDD im Bereich des MDP (-60 mV). Die Aktivierung dieser Kanäle erfolgt allerdings mit langsamer Kinetik, so dass sie in der zweiten Hälfte der LDD wegen des jetzt deutlich weniger negativen Potenzials weitgehend deaktiviert sind.

Die zweite Hälfte der LDD wird durch einen Na^+ -Einstrom (Einwärtstransport) über den sog. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Exchanger (NCX) dominiert (▣ Abb. 2 rechts unten). Dieser Transporter nutzt den Na^+ -Gradienten (niedrige intrazelluläre Na^+ -Konzentration), indem er 3 Na^+ -Ionen in die Zelle einströmen lässt, dafür im Gegenzug aber nur ein Ca^{2+} -Ion aus der Zelle hinaus befördern kann. Insofern arbeitet der NCX elektrogen, da der Nettotransport einer positiven Ladung (Na^+) auf die Membraninnenseite die Zellmembran depolarisiert.

Nach neueren Ergebnissen [7, 16] wird der depolarisierende Einwärtstransport

Herzschrittmachtherapie + Elektrophysiologie 1 · 2017 | 31
Herzschrittmachtherapie 2017 · 28:29–38 DOI 10.1007/s00399-017-0485-3
© Springer Medizin Verlag Berlin 2017

J. Weirich

Remodeling des Altersherzens. Sinusknotendysfunktion und Vorhofflimmern

Zusammenfassung

Sinusknotendysfunktion („sick sinus syndrome“, SSS) und Vorhofflimmern (AF) zeigen eine zunehmende Inzidenz im Alter. Beide Störungen sind assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen und treten nicht selten gemeinsam auf. Tatsächlich findet man bei beiden Störungen gleichartige Pathomechanismen wie strukturelles Remodeling in Form einer degenerativen Fibrose und funktionelles Remodeling in Form eines gestörten Ca^{2+} -Handlings. Als Mediator des Remodelings steht eine exzessiv aktivierte CamKII (Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase Typ II) im Mittelpunkt. Im Sinusknoten führt das Remodeling zur Apoptose und als Folge zu Sinusknotenstillstand oder Reentry

(Tachyarrhythmie-Bradykardie-Syndrom). Im Vorhofmyokard begünstigt das Remodeling ebenfalls Reentry bzw. dessen Triggermechanismen, insbesondere getriggerte Aktivität aufgrund später Nachdepolarisationen (DAD). SSS und AF könnten somit unterschiedliche Phänotypen derselben Veränderung im Vorhof sein. Andererseits kann nach dem Henne-und-Ei-Prinzip SSS das Auftreten von AF oder umgekehrt bewirken.

Schlüsselwörter

Sick-Sinus-Syndrom · Fibrosierung · Funktionelles Remodeling · Ca^{2+} -Handling · Getriggerte Aktivität

Remodeling of the aging heart. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation

Abstract

The incidence of both sinus node dysfunction (SND) and atrial fibrillation (AF) increases with age. SND and AF frequently coexist. Likewise, they are often associated with cardiovascular diseases. Both arrhythmias share similar pathomechanisms such as structural and functional remodeling, i. e., degenerative fibrosis and altered Ca^{2+} handling, respectively. A growing body of evidence suggests an important role for the CamKII (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II) in structural as well as in functional remodeling. In the sinus node, remodeling leads to degenerative fibrosis and as a consequence to sinus node arrest or to

reentry (brady/tachycardia). In the atrium, remodeling sets the conditions for reentry and its triggering mechanisms, especially the conditions for triggered activity on the basis of delayed afterdepolarizations (DAD). Thus, SND and AF seem to be different phenotypes of related pathophysiological mechanisms. On the other hand, it remains controversial as to whether SND causes AF or vice versa.

Keywords

Sick sinus syndrome · Fibrosis · Functional remodeling · Ca^{2+} handling · Triggered activity

von Na^+ über den NCX durch eine sog. „ Ca^{2+} -clock“ gesteuert – die oben beschriebene Aktivierung bzw. Deaktivierung der spannungsaktivierten Ionenkanäle wird als „membrane clock“ bezeichnet.

Die „ Ca^{2+} -clock“ bestimmt die 2. Hälfte der LDD. Sie besteht aus spontanen, wiederholten (ca. 5 Hz) kleineren Ca^{2+} -Freisetzungen aus intrazellulären Ca^{2+} -Speichern (SR) in unmittelbarer Nähe des NCX. Hierdurch wird dem NCX Ca^{2+} zum Auswärtstransport angeboten, so dass dieser seine elektrogene Wir-

kung (Depolarisation) entfalten kann. Die spontane Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR erfolgt über Ionenkanäle, die sog. Ryanodinrezeptoren (RyR2). Im Gegensatz zu Sinusknotenzellen kommt es in Myokardzellen über die RyR2 nur zu einer einmaligen Ca^{2+} -Freisetzung mit vollständiger Entleerung der Ca^{2+} -Speicher. Die Freisetzung wird erst nach Beginn des Aktionspotenzials durch die über L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle einströmenden Ca^{2+} -Ionen getriggert (Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung). Der resultierende Anstieg des zytoplasmatischen Ca^{2+} (Ca^{2+} -

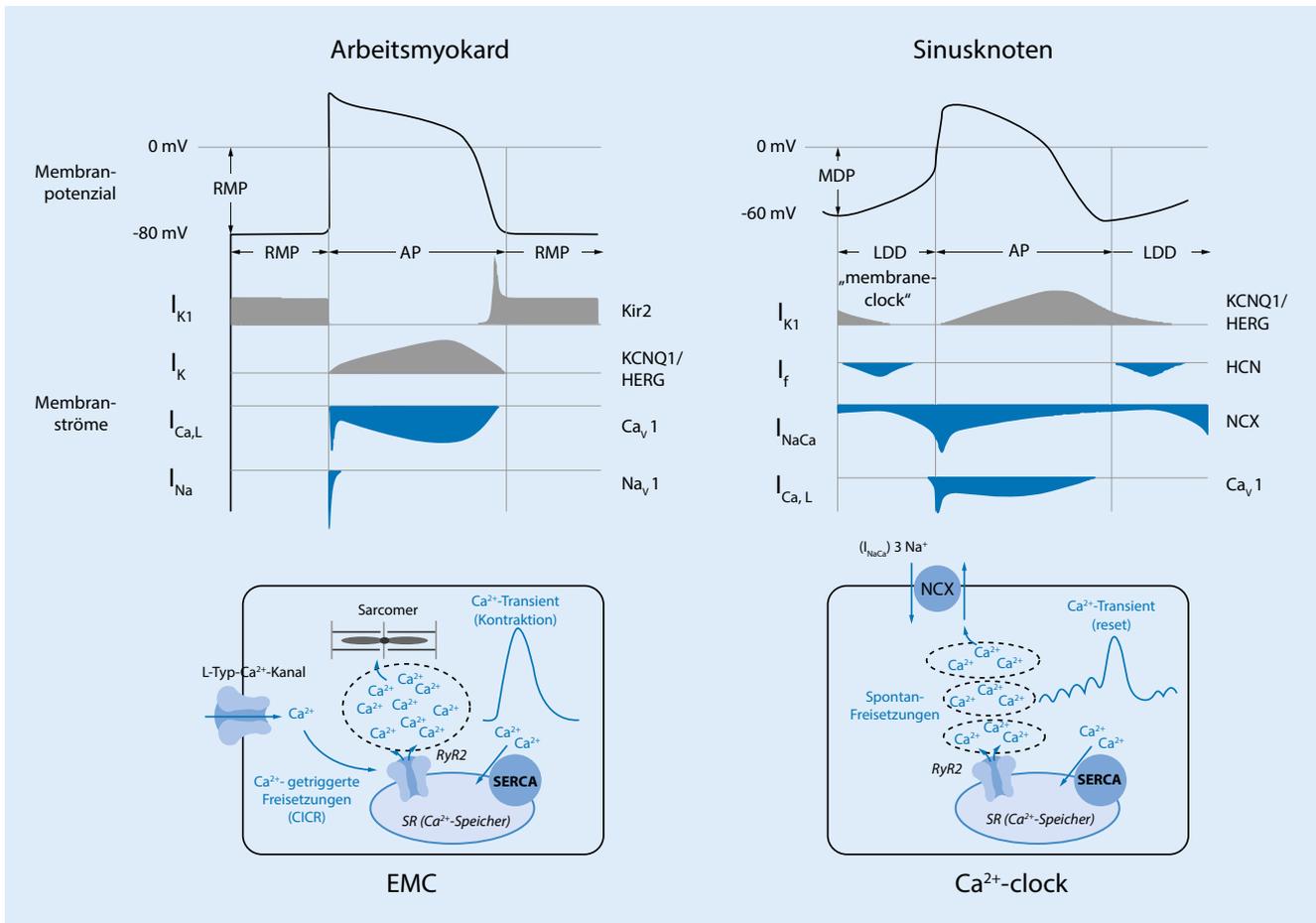


Abb. 2 ▲ *Oben, Links* Das Merkmal der Arbeitsmyokardzelle ist ein stabiles Ruhemembranpotential (RMP), das durch den K^+ -Ausstrom (I_{K1}) über Kir2-Kanäle erzeugt wird. *Oben, Rechts* Das Merkmal von Sinusknotenzellen ist die langsame diastolische Depolarisation (LDD). Sie startet jeweils nach einem Aktionspotential vom maximalen diastolischen Potential (MDP) ausgehend und endet bei Erreichen der Schwelle zur Öffnung der L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle (Ca_v1). Bei Sinusknotenzellen wird die zeit- und spannungsabhängige Änderung der Ionenströme während der LDD als „membrane clock“ bezeichnet. *Unten, Links* Im Arbeitsmyokard erfolgt während eines Arbeitszyklus systolisch eine einmalige und vollständige Freisetzung der Ca^{2+} -Ionen aus den intrazellulären Speichern (sarkoplasmatisches Retikulum, SR) über sog. Ryanodinrezeptoren (RyR2). Die Freisetzung wird durch den Ca^{2+} -Einstrom über L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle zu Anfang der Plateauphase des AP getriggert (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release, CICR) und führt zu einem vorübergehenden Anstieg der zyttoplasmatischen Ca^{2+} -Konzentration, dem sog. Ca^{2+} -Transienten. Der Ca^{2+} -Transient dient der elektromechanischen Kopplung (EMC), indem er die Kontraktion der Sarkomere initiiert bzw. Dauer und Stärke der resultierenden Kontraktion (Inotropie) bestimmt. *Unten, Rechts* In Sinusknotenzellen treten dagegen auch diastolische Ca^{2+} -Freisetzungen spontan auf („ Ca^{2+} -clock“). Das freigesetzte Ca^{2+} wird jeweils über den Na^+/Ca^{2+} -Austauscher (NCX) nach außen befördert, was zu einem depolarisierenden Einwärtsstrom von Na^+ (I_{NaCa}) führt, der die 2. Hälfte der LDD bestimmt. Die systolische Ca^{2+} -Freisetzung (Ca^{2+} -Transient) dient in Sinusknotenzellen dem „reset“ der Ca^{2+} -clock

Transient) initiiert dann die Kontraktion (Abb. 2, links unten; [27]).

Auch in Sinusknotenzellen findet diese Ca^{2+} -getriggerte Speicherentleerung zu Anfang des Aktionspotenzials aufgrund des Öffnens von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen statt. Hier dient jedoch die Entleerung dem Neustart („reset“) der Ca^{2+} -clock, indem nach der Speicherentleerung die intrazellulären Speicher erst wieder über die SERCA (sarkoendoplasmatische Ca-ATPase) soweit aufgefüllt

werden müssen, dass eine spontane Freisetzung erfolgen kann.

Dieses sog. Ca^{2+} -Handling, d. h. die zyklische Freisetzung von Ca^{2+} aus und Wiederaufnahme in die intrazellulären Ca^{2+} -Speicher (SR), hat somit in Sinusknotenzellen und Vorhofzellen (Arbeitsmyokard) ganz unterschiedliche Funktion: In Sinusknotenzellen wird durch das Ca^{2+} -Handling die Periodik des Sinusrhythmus erzeugt, während im Arbeitsmyokard das Ca^{2+} -Handling die elektro-

mechanische Kopplung bzw. Kontraktion steuert.

Schrittmacherfunktion

Die Automatie (Ausbildung von De-novo-Aktionspotentialen) im Sinusknoten-zentrum ist sicherlich die Grundvoraussetzung für die Schrittmachertätigkeit. Genauso entscheidend ist aber auch der Beitrag der Peripherie des Sinusknoten-gewebes: Zum einen schirmt die Peri-

perie zusammen mit intranodalen Bindegewebsstrukturen die LDD im Sinusknoten-zentrum gegen den hyperpolarisierenden Einfluss des umgebenden Vorhofmyokards ab [4]. Zum anderen gewährleistet die Peripherie die Erregungsübertragung auf das Vorhofmyokard. Die Peripherie bildet hierzu, wie bereits erwähnt, Anastomosen mit dem Vorhofmyokard (Abb. 1). In diesen Austrittsbahnen der Erregung erfolgt ein gradueller Übergang von den elektrischen Eigenschaften der Sinusknoten-zellen zu denen der Vorhofmyokard-zellen: Man findet hier Zellen mit einer höheren Dichte an HCN-Kanälen (I_f). Somit führt ein hyperpolarisierender Einfluss zu einem größeren depolarisierenden I_f (Na^+ -Einstrom), so dass bei trotz deutlich negativerem MDP (ca. -80 mV) immer noch eine LDD stattfindet [7, 15].

Die so in der Peripherie abgesicherte LDD führt dazu, dass die vom Sinusknoten-zentrum kommenden Erregungen auf bereits depolarisiertes, d. h. in der LDD befindliche Zellen trifft und somit die Schwelle zur Auslösung von Aktionspotenzialen leichter überschritten werden kann. Nach heutiger Sicht dienen die HCN-Kanäle daher eher der Absicherung der Schrittmacherfunktion und nicht der Auslösung der De-novo-Aktionspotenziale im Sinusknoten-zentrum [16].

Als weiteres Charakteristikum werden in peripheren Sinusknoten-zellen im Gegensatz zu zentralen Zellen Na^+ -Kanäle (SCN5A) exprimiert [7, 6, 16]. Da die LDD bei peripheren Zellen in einem deutlich negativeren Bereich verläuft, sind diese Kanäle nicht dauerhaft inaktiviert und können einen Na^+ -Einstrom generieren, der die Aufstrichphase des Aktionspotenzials bewirkt. Verglichen mit dem Ca^{2+} -Einstrom der zentralen Aktionspotenziale steht somit ein vielfach größerer Strom bzw. weiter ausgreifende „local circuit currents“ zur Verfügung, um das Vorhofmyokard zu erregen.

Zusätzlich unterscheiden sich Zentrum und Peripherie hinsichtlich der Expression von Connexinen (Cx), welche die Kanäle (Connexone) zur elektrische Kopplung von Zellen bilden [6]. In zentralen Zellen werden vorwiegend Cx45

exprimiert [7]. Dies führt zu Connexonen mit geringer Leitfähigkeit, was den hyperpolarisierenden Einfluss des Vorhofmyokards auf die Zellen vermindert, gleichzeitig aber auch zu einer langsamen Erregungsleitung im Sinusknoten-zentrum führt. Periphere Zellen hingegen exprimieren Cx43, die Kanäle mit deutlich höherer Leitfähigkeit bilden [6]. Dies verbessert die Erregungsleitung in den Anastomosen und begünstigt den Erregungsaustritt ins Vorhofmyokard.

Strukturelles und funktionelles Remodeling

Ein gewisser Grad der Fibrosierung scheint für die Struktur und regelrechte Funktion des Sinusknotens unerlässlich [21]. Schon in den ersten Lebensjahren beträgt der Anteil des Bindegewebes am Gesamtvolumen des Sinusknotens etwa 25 %. Mit Erreichen der endgültigen Größe (etwa das 5-fache des Anfangsvolumens) im Erwachsenenalter beträgt der Anteil des Bindegewebes am Gesamtvolumen des Sinusknotens ca. 40–70 %. Dies beruht auf einer überproportionalen Zunahme des Bindegewebes, so dass trotz Verdoppelung des absoluten Volumens aller Sinusknoten-zellen deren Anteil am Gesamtvolumen von ca. 40 % auf ca. 20 % abfällt. Diese relative Zunahme von Bindegewebsstrukturen ist offensichtlich ein physiologischer Vorgang, der den Sinusknoten bei zunehmender Muskelmasse mechanisch stabilisiert und gleichzeitig die elektrophysiologischen Mechanismen der Schrittmacherfunktion im Sinusknoten absichert (s. unten).

Im Alter kann es zu einer weiteren relativen Zunahme des Bindegewebes bis auf 70 % kommen, wobei der absolute Anteil nahezu gleich bleibt, aber das absolute Volumen der Sinusknoten-zellen abnimmt. Die altersabhängige Fibrosierung korreliert mit einer altersabhängigen Abnahme der Herzfrequenz [4, 6, 11]. Naturgemäß muss die Abnahme der Herzfrequenz auf einer Abflachung der LDD im primären Automatiezentrum beruhen. Als Ursache hierfür kommt sowohl eine fibrosebedingte Entkopplung bzw. Desynchronisierung der Sinusknoten-zellen im Sinusknoten-zentrum als auch eine

heterozelluläre Kopplung mit Fibroblasten, die zum Abzug depolarisierender Ströme („current sink“) führt, in Frage [4].

Die typische Symptomatik des Tachyarrhythmie-Bradykardie-Syndroms ist jedoch mit einer degenerativen Fibrosierung, d. h. mit einem apoptotischen Verlust an Sinusknoten-zellen und nachfolgendem Ersatz durch kollagene Fasern assoziiert [4, 7, 8, 28]. Die degenerative Fibrosierung findet man bei kardiovaskulären Erkrankungen mit Altersprävalenz wie dilatative Kardiomyopathie (DCM), arterielle Hypertonie, Ischämie oder Tachyarrhythmien (frequente Aktivierung; [7]).

Bei der degenerativen Fibrosierung des Sinusknotens sind die CaMKII bzw. eine zytoplasmatische Ca^{2+} -Überladung entscheidend beteiligt: Unter der Einwirkung von Angiotensin II, oxidativem Stress und frequenter Aktivierung des Myokards kommt es zur verstärkten Aktivierung der CaMKII in Sinusknoten-zellen [4]. Die übermäßig aktivierte CaMKII führt wiederum zur Aktivierung der SERCA bzw. Ca^{2+} -Überladung des SR. Gleichzeitig erfolgt eine Aktivierung der RYR2, was zu verstärkter Ca^{2+} -Freisetzung und zytoplasmatischer Ca^{2+} -Überladung führt und in Sinusknoten-zellen Apoptose bewirkt. Über nachgeschaltete Signalwege kann die CaMKII die Bildung von Transkriptionsfaktoren wie z. B. *NF- κ B* („nuclear factor“ κ B) induzieren und dadurch Fibroblasten aktivieren [4]. Dies führt zum degenerativen Ersatz der apoptotischen Zellen durch Bindegewebe. Interessanterweise weisen Patienten mit DCM und gleichzeitigem SSS eine aktivierte (oxidierte) CaMKII im Vorhofmyokard auf verglichen mit DMC-Patienten ohne SSS [24].

Hinsichtlich des altersabhängigen funktionellen Remodelings findet man hingegen eine Downregulation der Ca^{2+} -Freisetzungskanäle (RYR2) bzw. eine verminderte Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR [7]. Das dadurch veränderte Ca^{2+} -Handling (Ca^{2+} -clock) kann zur altersabhängigen Abnahme der Herzfrequenz beitragen.

In tierexperimentellen Modellen konnte weiterhin eine altersabhängige

Downregulation schneller Na^+ -Kanäle (SCNA5) in der Peripherie des Sinusknotengewebes nachgewiesen werden [25]. Bemerkenswert ist in diesem Punkt, dass strukturelles und funktionelles Remodeling nicht exklusiv sind, sondern sogar miteinander verknüpft sein können [7]. Im Tierexperiment konnte ein Zusammenhang zwischen verminderter Na^+ -Kanal-Dichte und zunehmender Fibrosierung im Sinusknoten beobachtet werden. Offensichtlich führt die Verarmung an Nav1.5-Kanälen zur Hochregulierung des Wachstumsfaktors TGF β 1 mit degenerativer Fibrosierung im Sinusknoten als Folge [10].

Ein funktionelles, aber reversibles Remodeling scheint auch bei der Sinusknotendysfunktion nach Termination eines länger anhaltenden Vorhofflimmerns eine Rolle zu spielen. Frequente Aktivierung führt im Hundeherzen zur Downregulation von Untereinheiten der HCN-Kanäle im Sinusknoten und damit zu einer ca. 50 %igen Abnahme des I_f -Stroms. Ähnliche Veränderungen konnten auch bei experimentell erzeugter DCM beobachtet werden [28].

Remodeling: Tachy- und bradykarde Mechanismen

Die altersbedingte Fibrosierung des Sinusknotens hat, wie bereits erwähnt, lediglich eine korrelierende Abnahme der Automatiefrequenz verbunden mit einer Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit im Sinusknoten zur Folge. Die degenerative Fibrosierung mit apoptotischem Verlust an Sinusknotenzellen und nachfolgendem Ersatz durch kollagene Fasern verstärkt die Desynchronisierung der Sinusknotenzellen (Abnahme der Herzfrequenz) und Leitungsverzögerung bis hin zum vollständigen Leitungsblock. Prädispositionsstellen der Leitungsblockade sind die ausführenden Anastomosen zum Vorhofmyokard („exit block“). Hier kommt es aufgrund des apoptotischen Verlusts an Sinusknotenzellen zu einem zunehmenden Missverhältnis zwischen stromliefernden, d. h. depolarisierenden Sinusknotenzellen („current source“) und den hyperpolarisierten, stromaufnehmenden Vorhofmyokardzellen („current sink“). Dieses Missverhältnis

wird besonders wirksam, wenn zusätzlich durch die Downregulation der sog. „funny channels“ (HCN) bzw. Abnahme des I_f in der Sinusknotenperipherie das Zentrum vor dem hyperpolarisierenden Einfluss des Vorhofmyokards nicht mehr geschützt wird, was zum Sinusknotenstillstand führen kann [28]. Gleichzeitig fördert eine verminderte Expression von Cx45 Leitungsblockaden in den Anastomosen zum Vorhofmyokard und damit einen „exit block“ [6]. Bei selektiver Blockade von nur einigen Anastomosen, d. h. noch vorhandener Erregung des Vorhofmyokards, kann über die zuvor blockierten Anastomosen die Vorhoferregung wieder in den Sinusknoten eintreten (unidirektionale Leitung). Aufgrund der langsamen Leitung im Sinusknoten kann so ein Makro-Reentry unter Beteiligung von Sinusknoten und Vorhofmyokard resultieren (Abb. 1), der zu tachykarden Phasen des Tachyarrhythmie-Bradykardie-Syndroms führt bis hin zur Induktion von paroxysmalem Vorhofflimmern [4].

Intranodale Leitungsblockierung und langsame Erregungsleitung im Sinusknoten können aber auch zu sog. Mikro-Reentry führen. Die asynchrone Erregung des Sinusknotenzentrums verstärkt dann zusätzlich in den Anastomosen das Missverhältnis zwischen Stromquelle (Sinusknotenzellen) und zu erregenden Vorhofmyokardzellen als Stromverbraucher, so dass trotz frequenter Erregung der Sinusknotenzellen funktionell ein Sinusknotenstillstand resultiert [4].

Der Sinusknotenstillstand kann wiederum atriale Tachykardien einleiten aufgrund der jetzt fehlenden Unterdrückung ektoper Foki: Fehlende, vom Vorhofmyokard ausgehende Erregung der ektopen Pulmonalvenenfoki führt im Experiment zu verstärkter ektoper Aktivität in diesen Foki [2].

Vorhofflimmern

Strukturelles und funktionelles Remodeling

Im Vorhofmyokard ist eine im Alter zunehmende Fibrosierung vorwiegend ein reparativer Prozess mit Ablagerung kollagener Fasern als Ersatz für zugrunde

gegangenes Myokard. Dies tritt in Zusammenhang mit den schon genannten Erkrankungen mit Altersprävalenz wie dilatative Kardiomyopathie (DCM), arterielle Hypertonie, Ischämie oder Tachyarrhythmien (frequente Aktivierung) auf [1].

Einige der wichtigsten Mediatoren der Fibrosierung, d. h. Zunahme der extrazellulären Matrix sind dabei Angiotensin II, der Wachstumsfaktor TGF- β („transforming growth factor“) und die CaMKII [1, 18, 26].

Als profibrotischer Effektor spielt Angiotensin II, das im Verlauf einer DCM beim aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) vermehrt gebildet wird, eine vorrangige Rolle. Zusätzlich hierzu können atriale Myozyten unter Dehnungsstress parakrine Funktionen übernehmen, indem sie durch Sekretion von Angiotensin II in ihrer Umgebung die Fibroblasten zur Bildung und Sekretion von TGF- β anregen. TGF- β stimuliert einerseits in Fibroblasten die Bildung und Deposition kollagener Fasern, andererseits regt es über entsprechende Rezeptoren an den atrialen Myozyten diese zur weiteren Ausschüttung von Angiotensin II an. Diese positive Rückkopplung führt zur weiteren Verstärkung der Fibrosierung [1, 18, 26].

Im Vorhofmyokard tritt ein funktionelles Remodeling im Gefolge derselben Grunderkrankungen auf, die auch zur Fibrosierung führen, wie tierexperimentellen Modellen der dilatativen Kardiomyopathie arteriellen Hypertonie und tachykarder Stimulation zeigen [18]. Unter diesen Bedingungen konnte im Vorhofmyokard eine verminderte Expression von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen ($\text{Cav}1.2$) und eine verstärkte Expression von Kir2.1-Kanälen (I_{K1}) und Kir3.1-Kanälen (I_{KACh}) festgestellt werden. Dieses elektrische Remodeling führt zur Verkürzung der APD und ist somit profibrillatorisch wirksam im Sinne eines Reentry-Mechanismus. Ebenso findet man ein verändertes Ca^{2+} -Handling, das wie bei der degenerativen Fibrosierung hauptsächlich durch die Aktivierung der CaMK II induziert ist [26]. Die Veränderungen im Ca^{2+} -Handling führen zu spontanen Ca^{2+} -Freisetzungen bzw. profibrillatorischen, späten

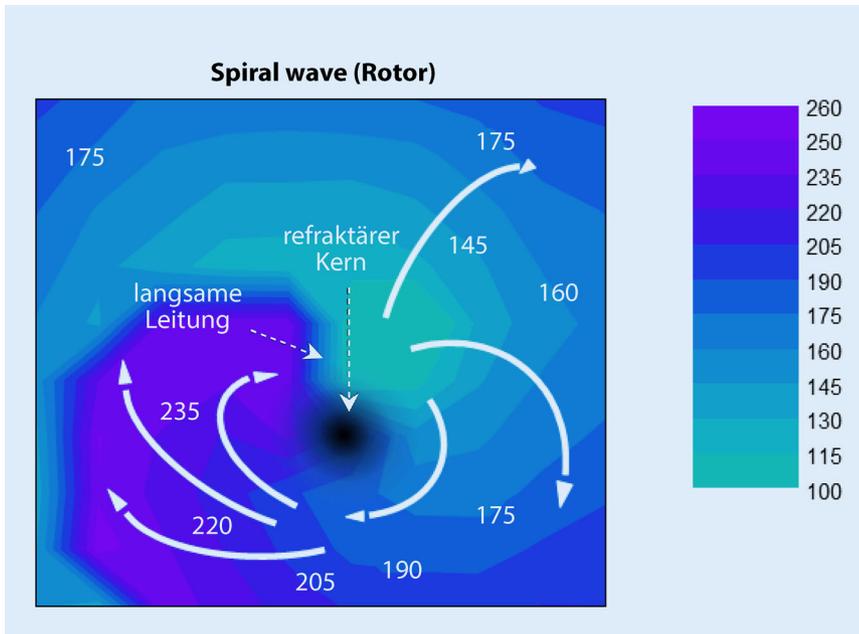


Abb. 3 ▲ Computersimulation einer „spiral wave“ (Reentry) in einem 2-dimensionalen Array von virtuellen Myokardzellen. Der Reentry-Mechanismus wurde durch repetitive Auslösung von Erregungen (s. **Abb. 4**) ausgelöst. Die Farbabstufungen markieren Isochrone, anhand derer man die Erregungsausbreitung verfolgen kann (*blau* Erregungsfront, *grün* bereits erregte bzw. refraktäre Zellen). Durch spiralförmiges Eindrehen der Erregungswellenfront kollidiert diese mit bereits erregten, d. h. absolut refraktären Zellen, so dass der kollidierende Rand der Erregungsfront einen konzentrischen Leitungsblock schafft (*schwarz*), um den herum sich die Erregung wegen der langsamen Leitung in relativ refraktären Gewebe auf einer kleineren Kreisbahn bewegt als die restliche Erregungsfront. Diese kann sich aufgrund der schnelleren Erregungsleitung in Gewebe mit schon weitgehend abgeklungener Refraktärzeit in größeren Kreisbahnen, d. h. spiralförmig im Myokard, ausbreiten

Nachdepolarisationen (DAD, s. „Triggermechanismen“).

Reentry und Rotoren

Die frequente Aktivierung des Vorhofmyokards beim Vorhofflimmern wird hauptsächlich durch Reentry unterhalten, zumindest bei persistierendem Vorhofflimmern. Charakteristisch für das Vorhofmyokard ist das Auftreten einer speziellen Reentry-Form, der sog. „spiral waves“ (**Abb. 3**; [19]). Durch spiralförmiges Eindrehen der Erregungswellenfront kollidiert diese mit bereits erregtem, d. h. absolut refraktärem Myokard, so dass die kollidierende Seite der Erregungsfront wegen der langsamen Leitung in relativ refraktärem Gewebe eine kleinere Kreisbahn einschlägt als die restliche Erregungsfront. Diese breitet sich aufgrund der schnelleren Erregungsleitung in Gewebe mit schon weitgehend abgeklungener Refraktärzeit in größeren Kreisbahnen, d. h. spiralför-

mig im Myokard, aus. Bei dieser Form eines funktionellen Reentry kann das refraktäre Zentrum der Spirale mäandrierend durchs Vorhofmyokard wandern. Bei strukturellem Remodeling kann der refraktäre, mäandrierende Kern auf ein umschriebenes fibrotisches Gewebsareal treffen, wo er durch dieses unerregbare Gewebe in seiner Funktion ersetzt wird. Die Anheftung an den fibrotischen Bezirken führt zu einer stationären „spiral wave“, die nun als Rotor bezeichnet wird. Da diese Rotoren wie ektope Foki das Myokard frequent erregen können, werden diese als Driver bezeichnet. Einige Autoren beschreiben eine Korrelation zwischen dem Grad der Fibrosierung des Vorhofmyokards und der Zahl der vorliegenden Rotoren. Jedoch sind fibrotische Areale offensichtlich keine notwendige Bedingung für Rotoren [9, 11, 20]. Die Ergebnisse neuerer Ex-vivo-Studien an explantierten menschlichen Vorhöfen weisen wiederum auf stabile, durch fibrotisches Gewebe strukturierte,

intramurale Mikro-Reentry-Kreise als Mechanismus von Vorhofflimmern hin [5].

Triggermechanismen

Zur Induktion des Vorhofflimmerns bzw. eines Reentry-Mechanismus sind Erregungssalven, die das Vorhofmyokard repetitiv aktivieren, bestens geeignet (**Abb. 4a**; [27]). Einerseits demaskieren bzw. verstärken sie eine inhomogene Erregbarkeit, so dass es zu Leitungsblockaden kommt. Andererseits führen die Salven sukzessive zur Verkürzung der Refraktärzeit und Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit, d. h. zur Verkürzung der Erregungswelle (**Abb. 4c**).

Triggersalven können vom Sinusknoten ausgehen in Form eines Makro-Reentry, bei dem das Vorhofmyokard involviert ist (**Abb. 1**). Ebenso können ektope Foki im Bereich der Pulmonalvenen im linken Vorhof Triggersalven generieren [9]. Diese Foki werden die meiste Zeit durch eine regelrechte Sinusknotenaktivität im Sinne einer Overdrive-Suppression unterdrückt und kommen besonders bei Sinusknotenstillstand zur Geltung [2]. Weiterhin kann getriggerte Aktivität in Form von EAD oder DAD in allen Vorhofbereichen zu repetitiver Aktivierung (Triggersalven) führen.

Frühe Nachdepolarisationen

Zur Ausbildung sog. früher Nachdepolarisationen („early afterdepolarization“, EAD) bzw. getriggelter Aktivität (**Abb. 5a** links) kommt es bei abnormer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer. Die Verlängerung kann auf einer Abnahme des K^+ -Auswärtsstroms bei der Repolarisation oder einer Zunahme depolarisierender Ströme während der Plateauphase der Aktionspotenziale beruhen (Ca^{2+} - oder Na^+ -Einstrom). Als Ursache der EAD wird eine Reaktivierung der L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle angenommen. Bei ausreichender Amplitude können die frühen Nachdepolarisation die Schwelle zur erneuten Auslösung von Aktionspotenzialen überschreiten. Die dem regulär ausgelösten Aktionspotenzial folgenden Aktionspotenziale werden

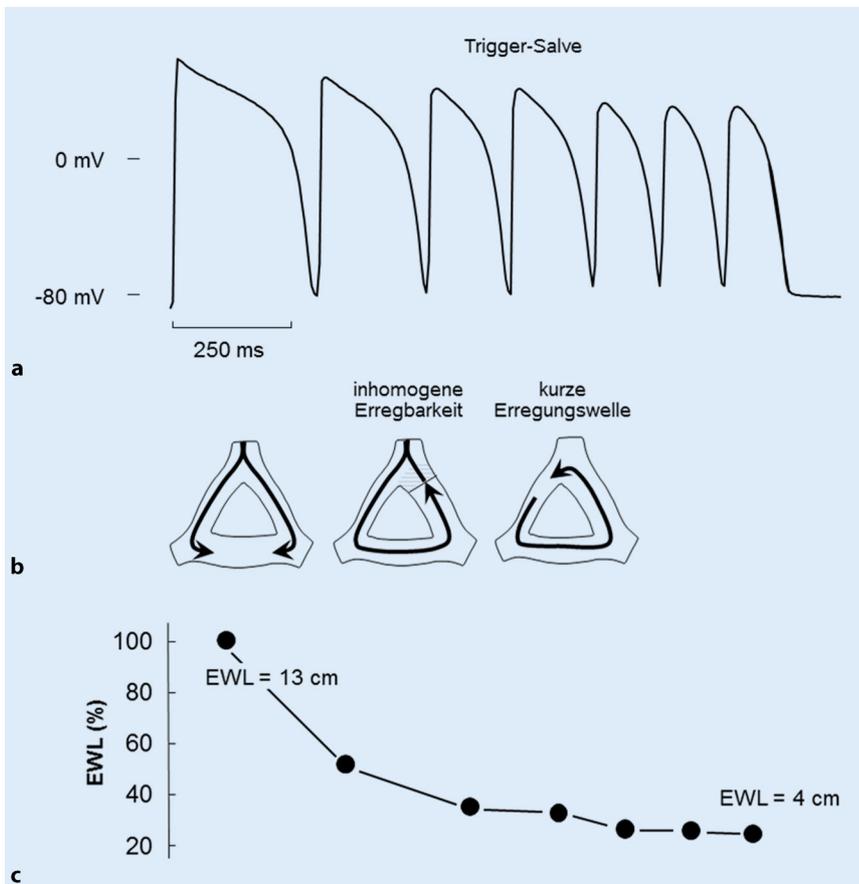


Abb. 4 ▲ Sukzessive Verkürzung der Erregungswellenlänge (EWL) durch Aktionspotenzialsalven, wie z. B. bei getriggelter Aktivität. **a** Repetitive, jeweils in der relativen Refraktärzeit durch elektrische Reizung ausgelöste Aktionspotenziale weisen eine zunehmende Verkürzung der Dauer bzw. der Refraktärzeit (RZ) und eine zunehmende Abnahme der Amplitude bzw. der Leitungsgeschwindigkeit (LG) auf. **b** Schematische Darstellung der schrittweisen Induktion von Reentry während Aktionspotenzialsalven. 1. *Schema*: Die ersten AP werden noch bidirektional geleitet. 2. *Schema*: Die repetitive Auslösung von AP in der relativen Refraktärzeit verstärkt bestehende Unterschiede in der Refraktärzeit (inhomogene Erregbarkeit), was zur unidirektionalen Leitung führt. 3. *Schema*: Die zusätzlich Verkürzung der EWL ermöglicht Reentry. **c** Die aus Abnahme der RZ und LG extrapolierte Abnahme der EWL ($EWL = RZ \times LG$) ergibt eine maximale Verkürzung der EWL bereits nach 3–4 Extra-Aktionspotenzialen, was mit der minimalen Flimmerschwelle im Gesamtherzen nach 3–4 Extrasystolen korreliert

als getriggerte Aktivität bezeichnet [26, 27].

Als indirekter Hinweis auf eine Beteiligung von EAD an der Auslösung von Vorhofflimmern spricht eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern bei den klassischen LQT-Syndromen mit genetischen K^+ -Kanal-Defekten [18]. Allerdings steht das beim Vorhofflimmern beobachtete elektrische Remodeling einer Verlängerung der Aktionspotenzialdauer entgegen (Zunahme des I_{K1} und I_{KAch} bzw. Abnahme der L-Typ- Ca^{2+} -Kanaldichte). Hinzu kommen die Veränderungen im Ca^{2+} -Handling (CaMKII-abhängige Aktivierung der RYR2 und der SERCA). Die daraus resultierende Zunahme des Ca^{2+} -

Transienten und damit verbundene Ca^{2+} -abhängige Inaktivierung der L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle während der Plateauphase wirkt einer Reaktivierung dieser Kanäle und somit der Ausbildung von EAD entgegen (Abb. 5b links unten).

Späte Nachdepolarisationen

Definitionsgemäß treten DAD nach Beendigung der Repolarisationsphase eines Aktionspotenzials auf. (Abb. 5a rechts). Bei schwellenwertiger Amplitude können so im Anschluss an ein regulär ausgelöstes Aktionspotenzial ebenfalls weitere Aktionspotenziale bzw. getriggerte Aktivität auftreten. Ursache einer DAD ist

eine spontane Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR (Abb. 5b rechts; [23, 27]). Bindeglied zwischen spontaner Ca^{2+} -Freisetzung und resultierender Membrandepolarisation ist der Na^+/Ca^{2+} -Austauscher (NCX). Dieser befördert die intrazellulär anfallenden Ca^{2+} -Ionen nach extrazellulär. Dabei erfordert der Auswärtstransport eines Ca^{2+} -Ions den Einwärtstransport von 3 Na^+ -Ionen, was netto den Einwärtstransport einer positiven Na^+ -Ionladung zur Folge hat. Dieser transiente Einstrom positiver Ladung („transient inward current“, I_{ti}) führt dann zur Depolarisation. Interessanterweise folgt dieser Depolarisationsmechanismus dem gleichen Prinzip wie die Depolarisation während der 2. Hälfte der LDD in Sinusknoten zellen (Abb. 2, rechts unten). Allerdings mit dem Unterschied, dass in diesen Zellen die spontanen, diastolischen Ca^{2+} -Freisetzungen offensichtlich einer evolutionär definierten Periodik folgen. In Arbeitsmyokardzellen sind hingegen die spontanen Ca^{2+} -Freisetzungen und sekundären DAD Ausdruck einer gestörten Ca^{2+} -Homöostase, d. h. einer Ca^{2+} -Überladung der Zellen, vorzugsweise der intrazellulären Ca^{2+} -Speicher (SR). Im Gegensatz zu EAD fördert die zunehmende Ca^{2+} -Beladung der Zellen durch die ausgelöste getriggerte Aktivität die weitere Ausbildung von DAD, was zum Fortbestehen der Aktivität führen kann.

Auch die frequente Aktivierung während des Vorhofflimmerns bewirkt eine allgemeine Ca^{2+} -Überladung der Vorhoffmyokardzellen und fördert somit das Auftreten von DAD bzw. getriggerte Aktivität. Zwar wirkt das elektrische Remodeling in Form einer verstärkten Expression von Kir2.1- und Kir3.1-Kanälen bzw. Zunahme von I_{K1} bzw. I_{KAch} wegen der resultierenden Verkürzung der Plateauphase einer Ca^{2+} -Überladung entgegen. In gleichem Sinne ist auch die verminderte Expression von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen (Cav1.2) zu werten. Dieser Schutz vor einer Ca^{2+} -Überladung wird jedoch mit dem proarrhythmogenen Effekt der Aktionspotenzial- bzw. Refraktärzeitverkürzung hinsichtlich eines Reentry-Mechanismus erkauft.

Bei länger anhaltender Ca^{2+} -Überladung wird die Auslösung von DAD zusätzlich durch Veränderungen im

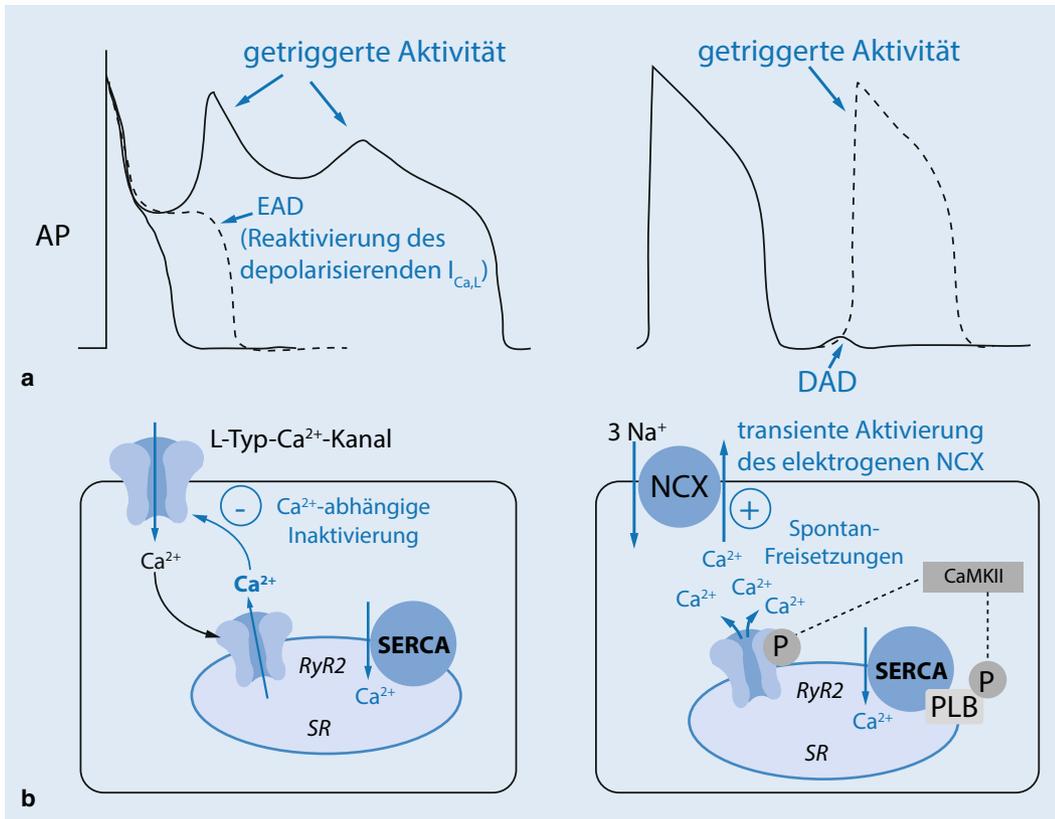


Abb. 5 **a** Getriggerte Aktivität aufgrund früher Nachdepolarisationen („early afterdepolarization“, EAD; *links*) und aufgrund später Nachdepolarisationen („delayed afterdepolarization“, DAD; *rechts*). **b** Einfluss der Ca²⁺-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) auf die Mechanismen der EAD bzw. DAD. *Links* Die Reaktivierung von L-Typ-Ca²⁺-Kanälen als Ursache von EAD wird durch eine zunehmende Ca²⁺-Freisetzung aus dem SR aufgrund der Ca²⁺-abhängigen Inaktivierung der L-Typ-Ca²⁺-Kanäle gehemmt. Die zunehmende Ca²⁺-Beladung des SR infolge getriggerteter Aktivität oder frequenter Aktivierung bei Vorhofflimmern führt somit zur Unterdrückung von EAD. *Rechts* Die zunehmende Ca²⁺-Beladung des SR infolge der getriggerten Aktivität erhöht die Wahrscheinlichkeit spontaner Ca²⁺-Freisetzen und damit die Auslösung von DAD aufgrund der erhöhten Aktivität des Na⁺/Ca²⁺-Austauschers (NCX). Weiterhin kann eine zytoplasmatische Ca²⁺-Überbeladung die Aktivität der Ca²⁺/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (CaMKII) erhöhen. Dies führt zur Hyperphosphorylierung und erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit der Ryanodin-Rezeptoren (RyR2) und damit erhöhten Wahrscheinlichkeit spontaner Ca²⁺-Freisetzen bzw. DAD. Ebenso führt die Phosphorylierung von Phospholamban zur Disinhibition des Ca²⁺-ATPase des sarkoendoplasmatischen Retikulums (SERCA). Die resultierende Ca²⁺-Überbeladung des SR erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit spontaner Ca²⁺-Freisetzen bzw. DAD.

Ca²⁺-Handling im Rahmen des funktionellen Remodelings begünstigt. Die Ca²⁺-Überladung führt dabei zur Hyperaktivität der CaMKII und damit verbunden zur Hyperphosphorylierung der RyR2 des SR (Abb. 5b rechts; [20]). Folge ist eine Hyperreagibilität der RyR2 mit Neigung zur spontanen Ca²⁺-Freisetzung. Weiterhin kommt es zur verstärkten Phosphorylierung von Phospholamban (PLB), das die Aktivität der SERCA (Ca²⁺-ATPase des sarkoendoplasmatischen Retikulums) negativ kontrolliert. Durch die Phosphorylierung von PLB wird diese Kontrolle aufgehoben, so dass die SERCA bei erhöhter Aktivität zunächst die Ca²⁺-Beladung bis hin

zur Überladung des SR verstärkt, was ebenfalls die Öffnungswahrscheinlichkeit der RyR2 erhöht [20, 22–24]. Die erhöhte CaMKII-Aktivität begünstigt somit die Auslösung von DAD bzw. einen Triggermechanismus, welcher die Wahrscheinlichkeit einer Reinitiation von Vorhofflimmern erhöht und damit Vorhofflimmern stabilisieren kann („AF begets AF“). Eine erhöhte CaMKII-Aktivität konnte in Tiermodellen und auch in menschlichen Myozyten aus flimmernden Vorhöfen nachgewiesen werden. Weiterhin führt die Hemmung der CaMKII im Tierexperiment zur Unterdrückung spontaner, diastolischer Ca²⁺-Freisetzung bzw. DAD und vermindert

die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern [20, 24].

Fazit für die Praxis

- SSS und AF werden sowohl durch strukturelles als auch funktionelles Remodeling begünstigt, wobei jeweils die exzessive Aktivierung der CaMKII eine entscheidende Rolle spielt.
- Eine kontrollierte Inhibition der CaMKII könnte somit ein neues antiarrhythmisches Konzept darstellen – vorausgesetzt, dass eine systemische CaMKII-Inhibition toleriert werden kann.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. J. Weirich
 Institut für Physiologie,
 Abteilung II, Medizinische
 Fakultät, Albert-Ludwigs-
 Universität Freiburg
 Hermann-Herder-Str. 7,
 79104 Freiburg, Deutschland
 j.weirich@physiologie.uni-
 freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Weirich gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Burstein B, Nattel S (2008) Atrial fibrosis: Mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 51(8):802–809
- Chen Y, Lu Y, Cheng C, Lin Y, Chen S, Chen Y (2014) Sinoatrial node electrical activity modulates pulmonary vein arrhythmogenesis. *Int J Cardiol* 173(3):447–452
- Chow GV, Marine JE, Fleg JL (2012) Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med* 28(4):539–553
- Csepe TA, Kalyanasundaram A, Hansen BJ, Zhao J, Fedorov VV (2015) Fibrosis: a structural modulator of sinoatrial node physiology and dysfunction. *Front Physiol* 12(6):37
- Csepe TA, Hansen BJ, Fedorov V (2016) Atrial fibrillation driver mechanisms: Insight from the isolated human heart. *Trends Cardiovasc Med* 27(1):1–11
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH, Path F (2007) New insights into pacemaker activity promoting understanding of Sick Sinus Syndrome. *Circulation* 115:1921–1932
- Dobrzynski H, Anderson RH, Atkinson A, Borbas Z, D'Souza A, Fraser JF, Inada S, Logantha S, Monfredi O, Morris GM, Moorman A, Nikolaidou T, Schneider H, Szuts V, Temple IP, Yanni J, Boyett MR (2013) Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. *Pharmacol Ther* 139:260–288
- Glukhov A, Kalyanasundaram A, Lou Q, Hage L, Hansen B, Belevych A, Mohler P, Knollmann B, Periasamy M, Györke S, Fedorov V (2015) Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex. *Eur Heart J* 36(11):686–697
- Haissaguerre M, Shah A, Cochet H, Hocini M, Dubois R, Efimov I, Vigmond E, Bernus O, Trayanova N (2016) Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol* 594(9):2387–2398
- Hao X, Zhang Y, Zhang X, Nirmalan M, Davies L, Konstantinou D, Yin F, Dobrzynski H, Wang X, Grace A, Zhang H, Boyett M, Huang CL-H, Lei M (2011) TGF- β 1-mediated fibrosis and ion channel remodeling are key mechanisms in producing the sinus node dysfunction associated with SCN5A deficiency and aging. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:397–406
- Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Shinsuke Miyazaki ED, Sermesant M, Lehmann H, Lederlin M, Linton N, Forclaz A, Nault I, Rivard L, Wright M, Liu X, Scherr D, Wilton SB, Roten L, Pascale P, Derval N, Sacher F, Knecht S, Keyl C, Hocini M, Montaudon M, Laurent F, Haissaguerre M, Jais P (2013) Inverse relationship between Fractionated Electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *J Am Coll Cardiol* 62:802–812
- John RM, Kumar S (2016) Sinus node and atrial arrhythmias. *Circulation* 133:1892–1900
- Matsuyama T, Inoue S, Kobayashi Y, Sakaic T, Saito T, Katagiri T, Ota H (2004) Anatomical diversity and age-related histological changes in the human right atrial posterolateral wall. *Europace* 6:307–315
- Monfredi O, Boyett MR (2015) Sick sinus syndrome and atrial fibrillation in older persons – A view from the sinoatrial nodal myocyte. *J Mol Cell Cardiol* 83:88–100
- Monfredi O, Dobrzynski H, Mondal T, Boyett MR, Morris GM (2010) The Anatomy and Physiology of the Sinatrial Node – A Contemporary Review. *Pace* 33:1392–1406
- Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG (2013) Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. *Physiology* 28:74–92
- Nattel S, Harada M (2014) Atrial remodeling and atrial fibrillation: Recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 63(22):2335–2345
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D (2008) Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1(1):62–73
- Pandit SV, Jalife JJ (2013) Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res* 112:849–862
- Rokita A, Anderson ME (2012) New therapeutic targets in cardiology: arrhythmias and Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII). *Circulation* 126(17):2125–2139
- Shiraishi I, Takamatsu T, Minamikawa T, Onouchi Z, Fujita S (1992) Quantitative Histological analysis of the human Sinoatrial node during growth and aging. *Circulation* 85:2176–2184
- Schotten U, Dobrev D, Platonov PG, Kottkamp H, Hindricks G (2016) Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation. *J Intern Med* 279:428–438
- Scoote M, Williams AJ (2004) Myocardial calcium signalling and arrhythmia pathogenesis. *Bioch Biophys Res Com* 322:1286–1309
- Swaminathan PD, Purohit A, Hund TJ, Anderson ME (2012) Calmodulin-dependent protein kinase II: linking heart failure and arrhythmias. *Circ Res* 110(12):1661–1677
- Tellez JO, Maczewski M, Yanni J, Sutayagin P, Mackiewicz U, Atkinson A, Inada S, Beresewicz A, Billeter R, Dobrzynski H, Boyett MR (2011) Ageing-dependent remodelling of ion channel and Ca²⁺ clock genes underlying sino-atrial node pacemaking. *Exp Physiol* 96:1163–1178
- Wakili R, Voigt N, Käb S, Dobrev D, Nattel S (2011) Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121(8):2955–2968
- Weirich J, Antoni H (2004) Physiologie und Pathophysiologie der elementaren Herzfunktionen. In: Roskamm H, Neumann S, Kalusche D (Hrsg) Herzkrankheiten – Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Springer, Berlin-Heidelberg, S 23–56
- Yeh Y, Burstein B, Yan Qi X, Sakabe M, Chartier D, Comtois P, Wang Z, Kuo C, Nattel S (2009) Funny current Downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial Tachyarrhythmia. A molecular basis for tachycardia-Bradycardia syndrome. *Circulation* 119:1576–1585