

## Bereich A

### Medizinische Versorgung und Langzeitprognose

Der Bereich A „Medizinische Versorgung & Langzeitprognose“ umfasst die dezentrale Patientenrekrutierung über ein zentrales Register (Teilprojekt AB1) und darauf aufbauend tiefer gehende epidemiologische Studien.

## Teilprojekt AC4

### Genetische Ursachen von Vorhofflimmern

Neben den wesentlichen Erkenntnissen zur Pathophysiologie des strukturellen, des kontraktiven und des elektrischen Remodelings gewinnen Befunde zur Genetik dieser Volkskrankheit eine zunehmende Bedeutung.

Die überwältigende Mehrzahl der Patienten mit VHF ist älter und hat eine strukturelle Herzerkrankung, so dass sich ein genetischer Zusammenhang zunächst nicht aufdrängt. Bei 15-30% der Patienten findet sich keine fassbare Ursache für VHF. Bei systematischer Untersuchung findet sich bei diesen Patienten mit idiopathischem VHF eine positive Familienanamnese für VHF. Von der Erstbeschreibung einer familiären Form von VHF durch Wolf 1943 dauerte es über 30 Jahre, bis Brugada und Mitarbeiter 1997 durch klassische Kopplungsuntersuchungen einen ersten genetischen Locus für familiäres VHF identifizieren konnten. Mittlerweile sind weitere Loci dazu gekommen und 3 kausale Gene, welche Proteine myokardialer Kaliumkanäle kodieren, wurden identifiziert. Die bisher beschriebenen Mutationen erklären nur einen Bruchteil der familiären Formen von VHF und gelten als seltene Modellerkrankungen.

Interessanterweise gibt es auch bei den häufigen Formen von VHF erste Hinweise auf eine genetische Komponente. Aktuelle Daten aus einer Analyse der Framingham Studie ergeben ein erhöhtes VHF-Risiko von 1,85 (95% CI 1,12-3,06;  $p=0,02$ ), wenn ein Elternteil betroffen war im Vergleich zu unbetroffenen Eltern. Das VHF-Risiko erhöhte sich auf 3,17 (95% CI 1,71-5,86;  $p<0,001$ ), wenn nur Probanden berücksichtigt wurden, die jünger als 75 Jahre waren und keine erkennbare strukturelle Herzerkrankung aufwiesen. In einigen Studien gelang es, einen positiven Zusammenhang zwischen häufigen Genvarianten (Polymorphismen) und VHF im Kontext von Herzinsuffizienz und anderen strukturellen Herzerkrankungen nachzuweisen.

## Ziel

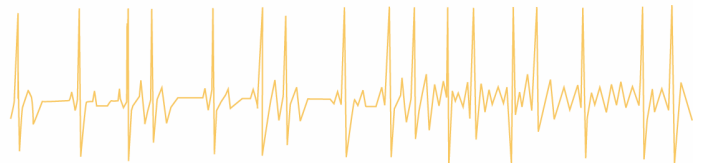
Im Projekt zur Genetik von VHF werden geeignete Patienten rekrutiert und auf häufige Genvarianten untersucht welche kausal mit dem Auftreten von VHF assoziiert sind. Die systematische Suche nach weiteren und neuen Krankheitsgenen und genetischen Modifikatoren für familiäres VHF verspricht ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie und möglicherweise auch neue Therapiestrategien, welche für die große Menge der Patienten mit VHF Anwendung finden kann. Hierbei stehen im Vordergrund des Interesses die genetische Anfälligkeit für die Krankheitsentstehung ohne Begleiterkrankung und unter bestimmten Bedingungen (z.B. im Kontext einer Herzinsuffizienz oder peripherer), die genetische Ursache für das individuelle Ansprechen auf eine bestimmte Therapie mit dem Ziel einer Risikostratifizierung und gegebenenfalls einer individualisierten genotyp-basierten Therapie.

## Design

Im Rahmen des Kompetenznetzes VHF werden Patienten identifiziert und in die Studie zur Genetik von Vorhofflimmern eingeschlossen, welche vor dem 60. Geburtstag an VHF erkrankten. Nach Modifikation und Optimierung des Rekrutierungsverfahrens für alle potentiellen Indexpatienten (VHF vor dem 60. Geburtstag) sollen bis 12/2006 mindestens 1.000 Patienten eingeschlossen werden.

## Methodik

In enger Kooperation mit den anderen Teilprojekten zur Grundlagenforschung zu VHF (C-Projekte) soll im Rahmen von LD-basierten SNP Assoziationsstudien in spezifischen Kandidatengenen (nach pathophysiologischen Hypothesen aus der aktuellen Grundlagenforschung) die Assoziation häufiger Genvarianten mit dem Auftreten von VHF untersucht werden. Die einzelnen Kandidatengene werden schrittweise ausgewählt und LD-basierte htSNP-Assays etabliert. In einem weiteren Schritt sollen durch eine genomweite Assoziationsstudie in einem mehrstufigen Ansatz (Screening (an kleinem homogenen Kollektiv), 1. Validierung, 2. Validierung, Replikation unabhängiges Kollektiv), hypothesenfrei neue Gene und Genvarianten identifiziert werden, welche mit VHF assoziiert sind. Bei positiver Assoziation eines neuen Kandidatengens erfolgt die funktionelle Analyse in Kooperation mit den Partnern der C-Projekte.



### Projektleiter:

PD Dr. med. Stefan Käab  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Klinikum Großhadern  
Marchioninistraße 15  
81377 München  
Tel.: +49-(0)89-7095 3049  
Fax: +49-(0)89-7095 6076  
E-Mail: [Stefan.Kaab@med.uni-muenchen.de](mailto:Stefan.Kaab@med.uni-muenchen.de)



### Stellvertreter:

Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann  
Institut für Epidemiologie, LMU München  
und GSF Forschungszentrum  
Ingolstädter Landstr. 1  
85764 Neuherberg  
Tel.: 089 / 3187 4066  
Fax: 089 / 3187 4499  
E-Mail: [wichmann@gsf.de](mailto:wichmann@gsf.de)



GEFÖRDERT VOM



Kompetenznetz Vorhofflimmern  
Domagkstraße 11, 48149 Münster  
Tel: 0251 / 83 453 41  
Fax: 0251 / 83 453 43  
[info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de](mailto:info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de)  
[www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de](http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de)

### Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. med. Günter Breithardt, Münster (Sprecher)  
Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Univ.-Prof. Dr. med. Ursula Ravens, Dresden  
Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck, München  
**Geschäftsführer:** Dr. rer. nat. Thomas Weiß, Münster