



Kompetenznetz Vorhofflimmern
Bereich C Pathophysiologie

Wissenschaftliche Projekte



Wissenschaftliche Arbeit im Bereich C „Pathophysiologie“

Pathophysiologische und genetische Grundlagenforschung hat in den letzten Jahren zur erheblichen Erweiterung unseres Verständnisses der Initiierung und der Chronifizierung von Vorhofflimmern geführt. Die Prädisposition zu dieser Rhythmusstörung und deren Verlauf hängen von Veränderungen der elektrischen, kontraktilen und strukturellen Eigenschaften der Vorhöfe ab, die als atriales Remodeling bei Vorhofflimmern bezeichnet werden.

Moderne pathophysiologische Konzepte gehen davon aus, dass die elektrische und die mechanische Funktion sowie strukturelle Prozesse eng miteinander verknüpft sind. Die erfolgreiche Entwicklung innovativer klinischer Therapiestrategien wird daher entscheidend von der Integration dieser Teilaspekte des Remodelings abhängen.

Der Bereich C „Pathophysiologie“ des Kompetenznetzes Vorhofflimmern umfasst experimentelle Studien, basierend auf dem Aufbau einer vernetzten Gewebebank. Sie untersuchen sowohl pharmakologisch und genetisch verursachte Änderungen der elektrischen Eigenschaften von Zellen als auch molekularbiologische Ursachen von Vorhofflimmern. Das Ziel der einzelnen Teilprojekte ist die Entwicklung und Überprüfung neuer Therapieoptionen in Vorhofflimmer-Modellen. Mittel- bis langfristig sollen diese Konzepte in klinische Therapiestudien umgesetzt werden.

Inhalt

Wissenschaftliche Projekte	1
Adressen	7
Referenzen	8



Teilprojekt C1

Elektrophysiologische Auswirkungen von pharmakologischer und genetischer Aktionspotentialverlängerung sowie der pharmakologischen Natriumkanalblockade im normalen und akut de-delatierten Vorhof bei Patienten mit Vorhofflimmern



Priv.-Doz. Dr. med.
Paulus Kirchhof,
Münster

Wissenschaftlicher Hintergrund

Antiarrhythmische Medikamente werden auf absehbare Zeit eine wesentliche Intervention zur Verhinderung von Vorhofflimmer Rezidiven darstellen (1). Dennoch ist über die elektrophysiologische Wirkung der heute verfügbaren Antiarrhythmika im flimmernden Vorhof bei Patienten nur wenig bekannt. Insbesondere fehlen Daten über die Veränderungen des Aktionspotentials durch Antiarrhythmika im an das Vorhofflimmern angepassten, durch atriales Remodeling veränderten Vorhof.

Zielsetzung

Untersuchung der elektrophysiologischen Auswirkungen von drei Modell Antiarrhythmika (Flecainid, Sotalol, Amiodaron) im Vorhof von Patienten mit Vorhofflimmern mit und ohne atrialen Entleerung. Untersuchung der atrialen elektrophysiologische Veränderungen bei Patienten mit genetischen arrhythmogenen Erkrankungen (Long und Short QT Syndrome). Die Erkenntnisse sollen das experimentell gewonnene Wissen über den Erhalt von Vorhofflimmern durch elektrisches und strukturelles Remodeling am Patienten überprüfen und dazu beitragen, elektrophysiologische Ziel-Parameter für die Entwicklung neuer Antiarrhythmika zu definieren.

Studiendesign

Invasive elektrophysiologische Untersuchungen des Vorhofs bei Patienten mit Vorhofflimmern und mit angeborenen arrhythmogenen Erkrankungen

Methodik

Ableitung von atrialen monophasischen Aktionspotentialen und Bestimmung der atrialen Refraktärperiode im Vorhof von Patienten mit Vorhofflimmern vor und nach Medikamentengabe. Untersuchung auch vor und nach atrialer De-Dilatation. Messung dieser Parameter bei Patienten mit angeborenen arrhythmogenen Erkrankungen (langes QT-Syndrom und kurzes QT-Syndrom), Modell-erkrankungen für die Auswirkungen eines chronisch verlängerten und verkürzten Aktionspotentials im Vorhof.

Regulation von Ionenkanalproteinen in frühen Phasen des Vorhofflimmerns



Ralf E. Weibel,
Tübingen

Wissenschaftlicher Hintergrund

Grundlagen des Aktionspotentials und der physiologischen Erregungsausbreitung sind – unter anderem durch Calcium- und Kalium-Kanalproteine vermittelte und regulierte – Ionenströme durch die Zellmembran. Sowohl der physiologische Zustand bei Sinusrhythmus als auch die Veränderungen bei VHF sind gut untersucht. Die Dynamik dieser Prozesse bedarf jedoch noch weiterer Abklärung. Hierzu eignen sich besonders Tiermodelle. Insbesondere die frühe Phase des elektrischen Remodeling ist das Ziel unserer Forschungen.

Zielsetzung

Vorhofflimmern wird mittels eines von uns entwickelten Kaninchenmodells durch schnelles Stimulieren des linken Vorhofs simuliert. Wir untersuchen die Veränderungen des L-Typ Calciumkanals und der Kaliumkanäle I_{K1} , I_{to} und I_{Kur} auf Strom-, Protein- und RNA-Ebene. Die Änderungen beim L-Typ Calcium Kanal – hier interessiert uns ferner dessen Regulation mittels Kinasen und Phosphatasen – weisen eine deutliche Abhängigkeit von der Dauer der Stimulation auf.

Studiendesign

Wir untersuchen, inwieweit eine präventive medikamentöse Therapie, bei KHK-Patienten mit perioperativem Vorhofflimmern (Inzidenz bis 30%) klinisch einsetzbar wäre. Entsprechende Untersuchungen zu dem Calciumantagonisten Verapamil sind bereits abgeschlossen. Weitere Substanzklassen sind Gegenstand aktueller Forschung.

Methodik

Unser Methodenspektrum umfasst Patch Clamp Messungen an humanen- und Kaninchen-Kardiomyozyten. Für diese Untersuchungen müssen die atrialen Zellen nach einem speziellen Protokoll isoliert werden. Des Weiteren führen wir Expressionsanalysen mittels Western blotting und RT-PCR durch.

Elektrisches „Remodeling“ und Wirkung von Pharmaka bei chronischem Vorhofflimmern



Priv.-Doz. Dr. med.
Dobromir Dobrev,
Dresden

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Veränderungen der elektrischen Eigenschaften des Vorhofgewebes (elektrisches „Remodeling“) bei Vorhofflimmern werden auf zelluläre Umbauprozesse zurückgeführt, die mit einer veränderten Aktivität von atrialen Ionenströmen einhergehen. Ziel des Forschungsvorhabens ist es, die molekularen Mechanismen des elektrischen Remodeling bei unterschiedlichen Formen von Vorhofflimmern und dessen Beeinflussbarkeit durch Pharmaka aufzuklären.

Zielsetzung

Ziel der Studie ist es, die molekularen Mechanismen des elektrischen Remodelings bei paroxysmalem bzw. chronischem Vorhofflimmern aufzuklären. Dabei soll geprüft werden, ob elektrisches Remodeling durch Pharmaka umkehrbar ist. Weiterhin sollen die zeitlichen Veränderungen von Ionenströmen sowie deren Beeinflussbarkeit durch genetische Faktoren (G-Protein b3-Untereinheit C825T-Polymorphismus) bestimmt werden. Die hier gewonnenen Ergebnisse sollen zu einem besseren Verständnis der Entstehung von Vorhofflimmern und möglicherweise zu neuen Therapieansätzen beitragen.

Studiendesign

Die elektrischen Eigenschaften des Vorhofs werden in einer offenen Studie bei Patienten mit Sinusrhythmus in vivo und in vitro untersucht und mit denen von Patienten mit Vorhofflimmern verglichen.

Methodik

Die Rekrutierung der genannten Patienten erfolgt aus dem klinischen Patientenkollektiv des Herzzentrums Dresden. Es wird angestrebt, die geplanten in vivo und in vitro Untersuchungen an demselben Patienten durchzuführen. Monophasische Aktionspotentiale werden bei Patienten, die sich einer Operation am offenen Herzen unterziehen müssen, intraoperativ abgeleitet. Für die in vitro Untersuchungen wird Vorhofgewebe aus dem rechten Herzohr genutzt, das beim Anschluss des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf anfällt. Das Herzohrgewebe wird für die Bestimmung der Expression von Ionenkanälen (PCR- bzw. Western-Blot-Technik) und für die Isolierung von einzelnen Myozyten und/oder Trabekelpräparationen verwendet. In letzteren wird die Aktivität von Ionen-Strömen gemessen (Patch-Clamp-Technik) bzw. die Ableitung von Aktionspotentialen (Mikroelektroden-Technik) vorgenommen.

Kontraktiler Remodeling bei Vorhofflimmern – Pathomechanismen und therapeutische Ansätze



Dr. Dr. Ulrich Schotten,
Aachen

Wissenschaftlicher Hintergrund

Zu den klinisch relevanten Komplikationen von Vorhofflimmern (VHF) gehören vor allem thrombembolische Ereignisse, bedingt durch Stase des Blutes und dadurch erfolgende Thrombenbildung in den fibrillierenden Vorhöfen. VHF ist ein Hauptrisikofaktor für Schlaganfälle und geht mit einer Verdopplung der kardiovaskulären Mortalität einher (1, 2). Es ist bekannt, dass eine kontraktile Dysfunktion der Vorhöfe auch nach Kardioversion von VHF weiter besteht (3). Der Mechanismus dieser Kontraktionsstörung ist bis jetzt nicht aufgeklärt. Auch verliefen Versuche, eine positiv inotrope

Therapie der atrialen Kontraktionsstörung zu etablieren, bisher ergebnislos. Neben VHF ist eine Dilatation der Vorhöfe durch chronische Drucküberlastung die wichtigste Ursache für eine atriale Hypokontraktilität.

Zielsetzung

- I. Was sind die zellulären und morphologischen Ursachen der durch VHF oder Herzinsuffizienz ausgelösten Kontraktionsstörung des Vorhofs?
- II. Ist es möglich, durch positiv inotrope Substanzen die Kontraktionskraft am Vorhof nach Bestehen von VHF wiederherzustellen? Eine solche Intervention könnte die Basis für eine Therapie der durch VHF verursachten Kontraktionsstörung des Vorhofs darstellen. Hier wird der Untersuchung neuerer Klasse III Substanzen (I_{Kur} -Blocker) große Bedeutung zukommen.

Studiendesign

Die Experimente sollen an rechtsatrialem Gewebe von Patienten durchgeführt werden, die sich einer offenen Thoraxoperation unterziehen. Zusätzlich werden die Vorhöfe von Kaninchen untersucht, bei denen verschiedene Substrate vorliegen, die VHF begünstigen (rapid atrial pacing und ventrikuläre Tachykardiomyopathie beim Kaninchen).

Methodik

An isolierten multizellulären isometrisch kontrahierenden Muskelpräparaten werden Kontraktionskraft und transmembranöse Aktionspotentiale gemessen. Der Einfluss von Ionenströmen und Veränderungen des Ca^{2+} -Handlings werden an isolierten atrialen Myozyten untersucht.

Molekulare Signaltransduktion in Vorhofmyozyten sowie deren Wechselwirkung mit der Interzellularsubstanz bei Vorhofflimmern



Priv.-Doz. Dr.
Andreas Goette,
Magdeburg

Wissenschaftlicher Hintergrund

Für das Auftreten von Vorhofflimmern sind neben reversiblen elektrophysiologischen Prozessen auch morphologische Gewebeveränderungen von Bedeutung. Vor allem Veränderungen der atrialen Gewebetextur („strukturelles Remodeling“) können die Grundlage für ein „morphologisches, arrhythmogenes Substrat“ bilden, welches zudem die atriale Kontraktilität und Thrombogenität der Vorhöfe beeinflusst.

Zielsetzung

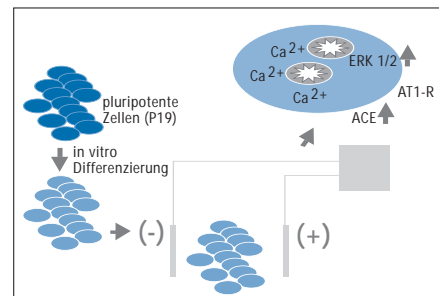
Das Ziel des Projektes ist die Aufklärung der Rolle des atrialen Angiotensin II-Systems und Matrixproteasen (Matrixmetalloproteasen, ADAM) sowie deren Interaktion für die Entwicklung proarrhythmischer („strukturelles Remodeling“) und prothrombogener Gewebeveränderungen („endokardiales Remodeling“). Weiterhin soll ein „Vorhofflimmer-Zellkulturmodell“ etabliert werden, welches die funktionelle Untersuchung spezifischer molekularer Fragen in vitro erlaubt.

Studiendesign

Vergleichende (funktionelle) molekularbiologische Untersuchungen von Vorhofmyokard (human/Tiermodell) und in vitro differenzierter Kardiomyozyten.

Methodik

Die Untersuchungen an humanem Vorhofgewebe sowie die Analysen an Gewebeproben des „Rapid-Pacing-Kaninchen“ (Tübingen) erfolgen mittels üblicher molekularer und zellbiologischer Techniken (RT-PCR, Western Blotting, ELISA, Durchflusszytometrie, Immunhistochemie etc.). Als Basis für das in vitro Stimulationsmodell dienen in vitro differenzierte, pluripotente Mauszellen (P19).



In vitro Stimulationsmodell
(A. Goette and U. Lendeckel)



Dr. Stefan Kaab,
München

Wissenschaftlicher Hintergrund

Vorhofflimmern (AF) tritt selten familiär gehäuft auf. In einzelnen Fällen konnte die genetische Ursache aufgeklärt werden.

Diese seltenen monogenen Formen von AF haben eine wichtige Modellfunktion für die Pathogenese. Erste populationsbasierte Untersuchungen (Framingham) zur Heritabilität geben Hinweise dafür, dass AF auch in unselektionierten Populationen eine erbliche Komponente aufweist (OR zwischen 1,85 und 3,23 bei einem betroffenen Elternteil).

Zielsetzung

Mit Hilfe von familienbasierten Assoziationstests sollen Krankheitsgene, die zur Entwicklung von Vorhofflimmern prädisponieren, kartiert und identifiziert werden. Die Aufklärung von weiteren Krankheitsgenen, welche die Entstehung von AF begünstigen, soll das Verständnis der Pathophysiologie von AF vertiefen und ggf. neuen ursachenspezifischen Behandlungsmethoden den Weg öffnen.

Studiendesign

Über das nationale AF-Register sollen Patienten mit AF, betroffene Verwandte sowie weitere Familienmitglieder in Kooperation mit dem Teilprojekt A4 (Prof. Wichmann, Dr. Pfeufer) rekrutiert werden (Kernfamilien, Trios, Quattros, affected Sib-Pairs).

Methodik

Im Gegensatz zum klassischen genetischen Fall-Kontroll-Assoziationstest werden bei den geplanten familienbasierten Fall-Kontroll-Assoziationsuntersuchungen die Genotypen der Betroffenen nicht mit denen von unverwandten gesunden Kontrollprobanden verglichen, sondern mit den beiden Allelen in dem untersuchten Genort, die die beiden Eltern diesem Betroffenen nicht vererbt haben. Abweichungen in der familiären Vererbungshäufigkeit bestimmter Allele an Erkrankte sind ein signifikantes Zeichen für eine kausale Beteiligung dieses Genortes an der Manifestation der Erkrankung (Transmission Disequilibrium Test (TDT, Spielmann et al., 1993).

Adressen

Bereichsleiter

Priv.-Doz. Dr. Andreas Goette, Magdeburg (s. C7)

Teilprojektleiter

- C1 Priv.-Doz. Dr. med. Paulus Kirchhof
Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie
Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstraße 30, 48129 Münster
Telefon: 02 51 / 834 51 60 oder 02 51 / 834 76 17
Fax: 02 51 / 834 78 64, Mail: kirchhp@uni-muenster.de
- C3 Ralf E. Wessel
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Ottofried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen
Telefon: 070 71 / 298 27 11
Fax: 070 71 / 29 59 69, Mail: Ralf.Wessel@med.uni-tuebingen.de
- C4 Priv.-Doz. Dr. med. Dobromir Dobrev
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Med. Fakultät der Technischen Universität Dresden
Fetscher Straße 74, 01307 Dresden
Telefon: 03 51 / 458 62 79
Fax: 0351/4586315, Mail: dobrev@rcs.urz.tu-dresden.de
- C5 Dr. Dr. Ulrich Schotten
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen
Telefon: 02 41 / 808 89 23
Fax: 02 41 / 888 84 14, Mail: Schotten@fys.unimaas.nl
- C7 Priv.-Doz. Dr. Andreas Goette
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Telefon: 03 91 / 671 32 25
Fax: 03 91 / 671 32 02, Mail: andreas.goette@medizin.uni-magdeburg.de
- C8 Dr. Stefan Kaab
Ludwig Maximilians Universität München
Klinikum Grosshadern
Medizinische Klinik und Poliklinik I (Direktor: Prof. Dr. G.Steinbeck)
Marchioninistraße 15, 81377 München
Telefon: 089 / 70 95-30 49
Fax: 089 / 7095-60 76, Mail: Stefan.Kaab@med.uni-muenchen.de

Referenzen

Teilprojekt C1 (Kirchhof, Münster)

- 1 Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1385-94.
- 2 Kirchhof P, Eckardt L, Monnig G, Johna R, Loh P, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Borggreffe M, Haverkamp W. A patient with "atrial torsades de pointes". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:806-11.
- 3 Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, Monnig G, Loh P, Wedekind H, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Haverkamp W. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:1027-33.
- 4 Eine weitere Arbeit aus dem Projekt ist zur Veröffentlichung eingereicht und wurde mit dem Woldemar-Mobitz-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2004 ausgezeichnet.

Teilprojekt C3 (WeBel, Tübingen)

- 1 Wessel RE et al. Prevention of tachycardia induced cellular electrical remodeling by verapamil in rabbit atria.
- 2 Poster ESC Kongress 2004, München.
- 3 Laszlo R et al. AVE 0118, an antiarrhythmic drug with a novel mechanism of action – Block of I_{Kur} and I_{to} potassium currents in human atrial myocytes. Submitted Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.
- 4 Bosch RF et al. Molecular mechanisms of early electrical remodeling: transcriptional downregulation of ion channel subunits reduces $I_{Ca,L}$ and I_{to} in rapid atrial pacing in rabbits. *JACC* 2003 Mar 5; 41(5):858-69.
- 5 Bosch RF, Nattel S. Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002 May; 54(2):259-69.

Teilprojekt C4 (Dobrev, Dresden)

- 1 Dobrev D, Graf E, Wettwer E, Himmel HM, Hála O, Doerfel C, Christ T, Schüler S, Ravens U (2001) Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K^+ current $I_{K,ACh}$ in chronic human atrial fibrillation: Decrease in $GIRK4$ mRNA correlates with reduced $I_{K,ACh}$ and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation*, 104: 2551-2557.
- 2 Dobrev D, Wettwer E, Kortner A, Knaut M, Schüler S, Ravens U (2002) Human inward rectifier potassium channels in chronic and postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54 (2): 397-404.
- 3 Wettwer E, Hála O, Christ T, Heubach JF, Dobrev D, Knaut M, Varró A, Ravens U. Role of I_{Kur} in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: Influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation*, im Druck
- 4 Christ T, Boknik P, Wöhrl S, Wettwer E, Graf EM, Bosch RF, Knaut M, Schmitz W, Ravens U, Dobrev D. Reduced L-type Ca^{2+} current density in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*, im Druck

Teilprojekt C5 (Schotten, Aachen)

- 1 Wolf PA, Dawber TR, Thomas HEJ, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-977.
- 2 Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961-969.
- 3 Logan W, Rowlands D, Howitt G, Holmes A. Left atrial activity following cardioversion. *Lancet* 1965;2:471-473.

Teilprojekt C7 (Goette, Magdeburg)

- 1 Goette A, et al. Electrical remodeling in atrial fibrillation – Time course and mechanisms. *Circulation* (1996); 94: 2968 - 2974.
- 2 Goette A, et al. Increased expression of extracellular-signal regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* (2000); 35(6): 1669-1677.
- 3 Goette A, et al. Regulation of Angiotensin II Receptor Subtypes During Atrial Fibrillation in Humans. *Circulation* (2000); 101: 2678-2681.
- 4 5. Goette A, et al. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2002); 283: H264-H272.

Teilprojekt C8 (Käab, München)

- 1 Fox CS, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291:2851-2855.
- 2 Ellinor PT and Macrae CA. The genetics of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1007-1009.
- 3 Chen YH, et al. $KCNQ1$ gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003;299:251-254.





Das Kompetenznetz Vorhofflimmern

Das Kompetenznetz Vorhofflimmern ist ein vom BMBF geförderter interdisziplinärer Forschungsverbund, der deutschlandweit kardiologische Kliniken und Praxen vernetzt. Führende Wissenschaftler und Ärzte arbeiten hier unter Einbeziehung der Patienten in vielfältigen Teilprojekten zur Erforschung des Krankheitsbildes „Vorhofflimmern“ eng zusammen. Ziel ist die Verbesserung der Qualität und der Ergebnisorientierung von klinischer Forschung, der ärztlichen Aus- und Weiterbildung sowie der Patienteninformation und -versorgung.

Die Infrastruktur des Netzwerks schafft optimale Voraussetzungen zur Kooperation und zum schnellen Austausch von Daten und wissenschaftlichen Ergebnissen und beschleunigt den Transfer neuester Forschungsergebnisse in die Fachwelt und damit auch in die Versorgung der Patienten.

Neben gemeinnützigen Organisationen wie z.B. der Deutschen Herzstiftung interessieren sich auch forschende Unternehmen der Pharma- und Medizinprodukteindustrie für eine Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Vorhofflimmern, da sie aufgrund des dort vorhandenen Sachverständes und der Infrastruktur durch eine Kooperation Vorteile für ihre eigenen Forschungsvorhaben erwarten.



A F N E T

Kompetenznetz Vorhofflimmern

Zentrale am Universitätsklinikum Münster

Waldeyerstraße 30, 48149 Münster

Tel.: 02 51 / 83-45 340, Fax: 02 51 / 83-45 343

Mail: info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de

Internet: www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de