

## Liebe Leserinnen und Leser,

inzwischen ist das Antragsverfahren zur Weiterförderung des Netzwerkes nahezu abgeschlossen. Den endgültigen Zuwendungsbescheid des Projektträgers werden wir voraussichtlich Ende August bekommen, so dass wir der zweiten Förderperiode optimistisch entgegensehen. An dieser Stelle herzlichen Dank an alle AFNET-Mitarbeiter, die bei der Antrag-



stellung mitgewirkt haben. Während die meisten Forschungsprojekte in der zweiten Förderphase nahtlos weiterlaufen, haben sich in einigen Fällen Änderungen ergeben. So wurden zum Beispiel die Teilprojekte

A4 und C8, die sich beide mit den genetischen Ursachen von Vorhofflimmern befassten, zu einem neuen Projekt AC4 zusammengefasst. Näheres zum Inhalt dieses Projektes erfahren Sie im nebenstehenden Bericht des Projektleiters PD Dr. Stefan Käáb. Das Projekt B11 (Flec-SL-Studie) wurde erweitert. In die bisherige Studie wurde zusätzlich ein Unterprojekt über „neue elektrokardiographische Methoden“ integriert. Im September wird sich das AFNET vor internationalem Publikum auf dem ESC-Congress und World Congress of Cardiology in Barcelona im Rahmen einer mit dem Euro Heart Survey veranstalteten Hauptsitzung mit zwei Themen präsentieren. In diversen Vorträgen werden aktuelle Forschungsergebnisse aus den AFNET-Projekten vorgestellt, zum Beispiel Ergebnisse der Zwischenauswertung des AB1-Registers. Das Netzwerk wird dort zudem auf dem Messestand des IKKF vertreten sein.

Auf eine erfolgreiche zweite Förderphase  
Ihr Thomas Weiß

**Kontakt:** PD Dr. Stefan Käáb (Projektleiter)  
Tel: 089-7095 3049  
E-Mail: Stefan.Kaab@med.uni-muenchen-de

## Den Vorhofflimmer-Genen auf der Spur

Bei der Suche nach den Ursachen von Vorhofflimmern gewinnen neben den Erkenntnissen zur Pathophysiologie des atrialen Remodelings Befunde zur Genetik dieser Volkskrankheit eine zunehmende Bedeutung. Im AFNET-Teilprojekt AC4 wird unter der Leitung von PD Dr. Stefan Käáb, München, nach genetischen Ursachen geforscht.

Die überwältigende Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern ist älter und hat eine strukturelle Herzerkrankung, so dass sich ein genetischer Zusammenhang zunächst nicht aufdrängt. Bei 15-30 Prozent der Patienten ist zunächst keine fassbare Ursache für Vorhofflimmern erkennbar. Nach systematischer Untersuchung findet sich bei diesen Patienten mit idiopathischem VHF jedoch eine positive Familienanamnese. Von der Erstbeschreibung einer familiären Form von Vorhofflimmern durch Wolf 1943 dauerte es mehrere Jahrzehnte, bis Brugada und Mitarbeiter 1997 durch klassische Kopplungsuntersuchungen einen ersten genetischen Locus für familiäres VHF identifizieren konnten. Mittlerweile sind weitere Loci dazu gekommen und drei kausale Gene, welche Proteine myokardialer Kaliumkanäle kodieren, wurden identifiziert. Die bisher beschriebenen Mutationen erklären nur einen Bruchteil der familiären Vorhofflimmer-Formen und gelten als seltene Modell-erkrankungen. Interessanterweise gibt es auch bei den häufigen Formen von Vorhofflimmern erste Hinweise auf eine genetische Komponente. Aktuelle Daten aus einer Analyse der Framingham-Studie ergeben ein erhöhtes Vorhofflimmer-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 Vorhofflimmern im Kontext von Herzinsuffizienz und anderen strukturellen Herzerkrankungen nachzuweisen.

Im Projekt AC4 werden jetzt geeignete Patienten rekrutiert und auf häufige Genvarianten untersucht,



PD Dr. Stefan Käáb,  
Projektleiter

welche kausal mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert sind. Die systematische Suche nach weiteren und neuen Krankheitsgenen und genetischen Modifikatoren für familiäres Vorhofflimmern verspricht ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie und möglicherweise auch neue Therapiestrategien, welche für die große Menge der Vorhofflimmer-Patienten Anwendung finden können. 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 perioperativ), die genetische Ursache für das individuelle Ansprechen auf eine bestimmte Therapie mit dem Ziel einer Risikostratifizierung und gegebenenfalls einer individualisierten genotyp-basierten Therapie.

Im Rahmen des AFNET werden Patienten identifiziert und in die Studie zur Genetik von Vorhofflimmern eingeschlossen, welche vor dem 60. Geburtstag an Vorhofflimmern erkrankten. Nach Modifikation und Optimierung des Rekrutierungsverfahrens für alle potentiellen Indexpatienten sollen bis 12/2006 mindestens 1000 Patienten eingeschlossen werden. In enger Kooperation mit den anderen Teilprojekten zur Grundlagenforschung 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 Vorhofflimmern 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 Vorhofflimmern assoziiert sind. Bei positiver Assoziation eines neuen Kandidatengens erfolgt die funktionelle Analyse in Kooperation mit den Partnern der C-Projekte. Für die Vermittlung von familiären Fällen von Vorhofflimmern ebenso wie den Einschluss von Patienten mit Vorhofflimmern, die jünger als 60 Jahre sind, sind wir dankbar.  
Von Stefan Käáb



## Ehrendoktor für Prof. Breithardt

In Anerkennung seiner hohen wissenschaftlichen Verdienste auf dem Gebiet der Kardiologie wurde AFNET-Sprecher Prof. Dr. Günter Breithardt mit der Ehrendoktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Coimbra in Portugal ausgezeichnet. Prof. Breithardt erhielt diese hohe akademische Auszeichnung im Rahmen einer Festveranstaltung an der traditionsreichen portugiesischen Hochschule gemeinsam mit dem an der Mayo-Clinic in Rochester tätigen Kardiologen Prof. Dr. Bernard Gersh.

Die älteste Universität Portugals würdigt mit dieser Ehrung nach eigenen Angaben "zwei der weltweit wichtigsten Kardiologen", deren Arbeit und Forschungstätigkeit in Coimbra hoch geschätzt werde. Prof. Breithardt, der sowohl Präsident der Deutschen als auch der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie war, gelte international als ausgewiesener Experte auf dem Gebiet von Herzrhythmusstörungen. Bei der Verleihung der Ehrendoktorwürde wurde nicht zuletzt auch die enge Kooperation der beiden Wissenschaftler mit der Klinik für Kardiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Coimbra herausgestellt.

## Kasuistik: Ventrikuläre Tachykardie unter Flecainid

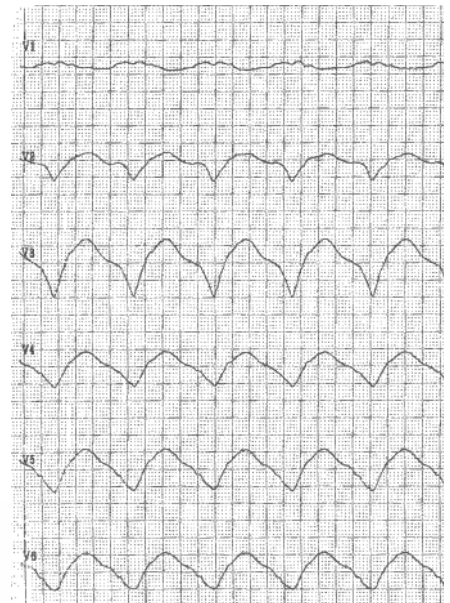
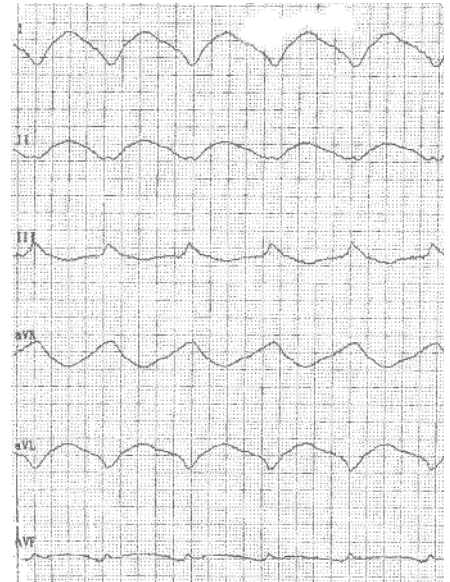
Bei dem aktuellen Fall aus dem CEC handelt es sich um eine 38-jährige Patientin mit bekannter dilatativer Kardiomyopathie und implantiertem ICD (Implantierter Cardioverter-Defibrillator). Aufgrund ambulant diagnostizierten paroxysmalen Vorhofflimmerns erfolgte die stationäre Einweisung zur Anpassung der Therapie und Kardioversion. Die Patientin bemerkte die Episoden und war in den letzten Wochen deutlich weniger belastbar. Das Vorhofflimmern war seit zwei Jahren bekannt, trat zuletzt aber zunehmend häufiger auf. Es erfolgte eine Einstellung auf Flecainid, zusätzlich zu der schon bestehenden Medikation mit Sotalol. Eine darauf durchgeführte interne Kardioversion blieb nur kurz erfolgreich. Unter der Kombination aus Flecainid und Sotalol kam es zu einer deutlichen Verlängerung der QTc-Zeit auf 487 ms und zu einem spontanen Auftreten einer QRS-breiten induzierten ventrikulären Tachykardie. Die Frequenz lag mit 124/min unter der Interventionsfrequenz des ICD und wurde somit von diesem nicht als interventionsbedürftig erkannt und damit auch nicht durch Überstimulation oder Schockabgabe beendet, so dass eine medikamentöse Terminierung erfolgte. Die beiden genannten Medikamente wurden daraufhin abgesetzt und es erfolgte die Umstellung auf Amiodaron.

### Kommentar:

Zur Prophylaxe eines Vorhofflimmer-Rezidivs gibt es verschiedene medikamentöse Gruppen. Das Flecainid gehört zu den Antiarrhythmika der Klasse Ic. Diese Medikamente können aber als Nebenwirkung ebenfalls Rhythmusstörungen induzieren. Eine engmaschige Überwachung, insbesondere in der Anfangsphase, ist daher erforderlich.

### Kontakt:

SAE-Zentrum Brandenburg/Havel  
Hochstraße 29, 14770 Brandenburg  
Claudia Sprenger (Studienärztin)  
Tel.: 03381/41-15 73, Fax: -15 69  
E-Mail: sprenger@klinikum-brandenburg.de



EKG einer langsamen ventrikulären Tachykardie mit einer Frequenz von 124/min



### Terminkalender:

02.-06.09.2006: World Congress and European Congress of Cardiology, Barcelona  
05.-07.10.2006: Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und Jahrestagung der Arbeitsgruppen Herzschrittmacher und Arrhythmie, Nürnberg

### Impressum

Kompetenznetz Vorhofflimmern

### Vorstand:

Prof. Dr. Günter Breithardt, Münster  
Prof. Dr. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. Ursula Ravens, Dresden  
Prof. Dr. Gerhard Steinbeck, München

Geschäftsführer: Dr. Thomas Weiß, Münster

Redaktion: Dr. Angelika Leute (V.i.S.d.P.)

Universitätsklinikum Münster / Netzwerkzentrale  
Domagkstraße 11, 48149 Münster  
Tel.: 0251 / 83-45341, Fax.: 0251 / 83-45343  
E-Mail: info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de  
www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de

Gefördert vom



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung