

Entzündung, oxidativer Stress und Fibrose bei der Entwicklung und Progression von Vorhofflimmern

David Conen

Universitätsspital Basel

Hintergrund

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der Bevölkerung (Prävalenz ca. 1–2%) [1]. Patienten mit Vorhofflimmern haben eine eingeschränkte Prognose in Bezug auf Tod, Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder Demenzentwicklung [2]. Mit Ausnahme der oralen Antikoagulation stehen zurzeit jedoch keine Medikamente oder Interventionen zur Verfügung, welche diese Komplikationen verhindern können. Durch ein besseres Verständnis der involvierten Krankheitsmechanismen könnten neuartige Therapiemöglichkeiten gefunden und Präventionsstrategien entwickelt werden [3]. Mehrere Studien postulieren eine wichtige Rolle von Entzündung, oxidativem Stress und Fibrose bei der Entstehung von Vorhofflimmern [4, 5].

Zielsetzung und Hypothese

Das Ziel unserer Studie ist es, in einem klinisch-epidemiologischen Setting die Rolle der Entzündung, der Fibrose und des oxidativen Stresses bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern und dessen Verlauf zu untersuchen.

Methodik

Das Studienprogramm umfasst mehrere Studien, die jeweils eine sehr ähnliche Methodik verwenden, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu optimieren.

Genetic and phenotypic determinants of blood pressure and other cardiovascular risk factors (GAPP)

GAPP ist eine bevölkerungsbasierte, prospektive Beobachtungsstudie im Fürstentum Liechtenstein. Das Ziel der Studie besteht darin, genetische und phänotypische Prädiktoren für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei jungen, gesunden Erwachsenen zu bestimmen. Eingeschlossen werden alle im Fürstentum Liechtenstein wohnhaften Erwachsenen im Alter von 25 bis 41 Jahren, die keine schwere Grunderkrankung haben. Das Ziel von GAPP ist es, neue Erkenntnisse zu gewinnen über das Entstehen und den Verlauf der kardiovaskulären Risikofaktoren bei jungen, gesunden Erwachsenen. Neben einer Vielzahl von anderen Untersuchungen werden bei jedem Teilnehmer auch eine 24-Stunden-Elektrokardiographie (EKG) sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Dies erlaubt uns die Untersuchung von Frühformen der Arrhythmie-Entstehung (z.B.

supraventrikuläre Extrasystolen) sowie deren Zusammenhang mit Entzündung, Fibrose und oxidativem Stress.


Basel atrial fibrillation cohort study (BEAT-AF)

BEAT-AF ist eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie von Patienten mit manifestem Vorhofflimmern in der Schweiz. Eingeschlossen werden alle Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern, Ausschlusskriterien gibt es keine. Ziel der Studie ist es, mittels klinischer Faktoren, Biomarker und genetischer Faktoren neue Erkenntnisse und Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen und das Voranschreiten der Erkrankung zu gewinnen. Ein spezieller Fokus liegt auf der Rolle der Entzündung, der Fibrose und des oxidativen Stresses. Alle Patienten werden mittels ausführlichen Fragebogens befragt, zusätzlich finden ein 12-Kanal-EKG und eine Blutentnahme statt, inklusive Gewinnung von Genmaterial. Verlaufsbefragungen finden einmal jährlich mittels Fragebogen statt.

BEAT-AF SA

Im Rahmen dieser Studie werden bei Vorhofflimmern-Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, linksatriale Gewebeproben entnommen. Diese Proben werden bei -80 °C eingefroren. Im Verlauf sind histologische und immunhistochemische Untersuchungen sowie Genexpressionsanalysen geplant.

Gene expression patterns for the prediction of atrial fibrillation (GAPP-AF)

In GAPP-AF werden Patienten eingeschlossen, die sich wegen Vorhofflimmern einer elektiven Elektrokonzersion unterziehen müssen. Die Genexpressionsproben werden vor der Konversion (im Vorhofflimmern) sowie vier Wochen nach der Elektrokonzersion (im Sinusrhythmus) abgenommen. Ausserdem werden dreidimensionale Echokardiographen vor und nach dem Eingriff durchgeführt (Abb. 1 ) , um einerseits die morphologischen Veränderungen über die Zeit sowie die Zusammenhänge zwischen morphologischen Veränderungen und Genexpression zu untersuchen.

Wichtigste Ergebnisse

GAPP

Im Fürstentum Liechtenstein konnten wir bisher 1459 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren in die Studie einschliessen. Der Anteil Frauen liegt bei

Forschungs-Grant-Nr.: PP00P3_133681 (Schweizerischer Nationalfonds).

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

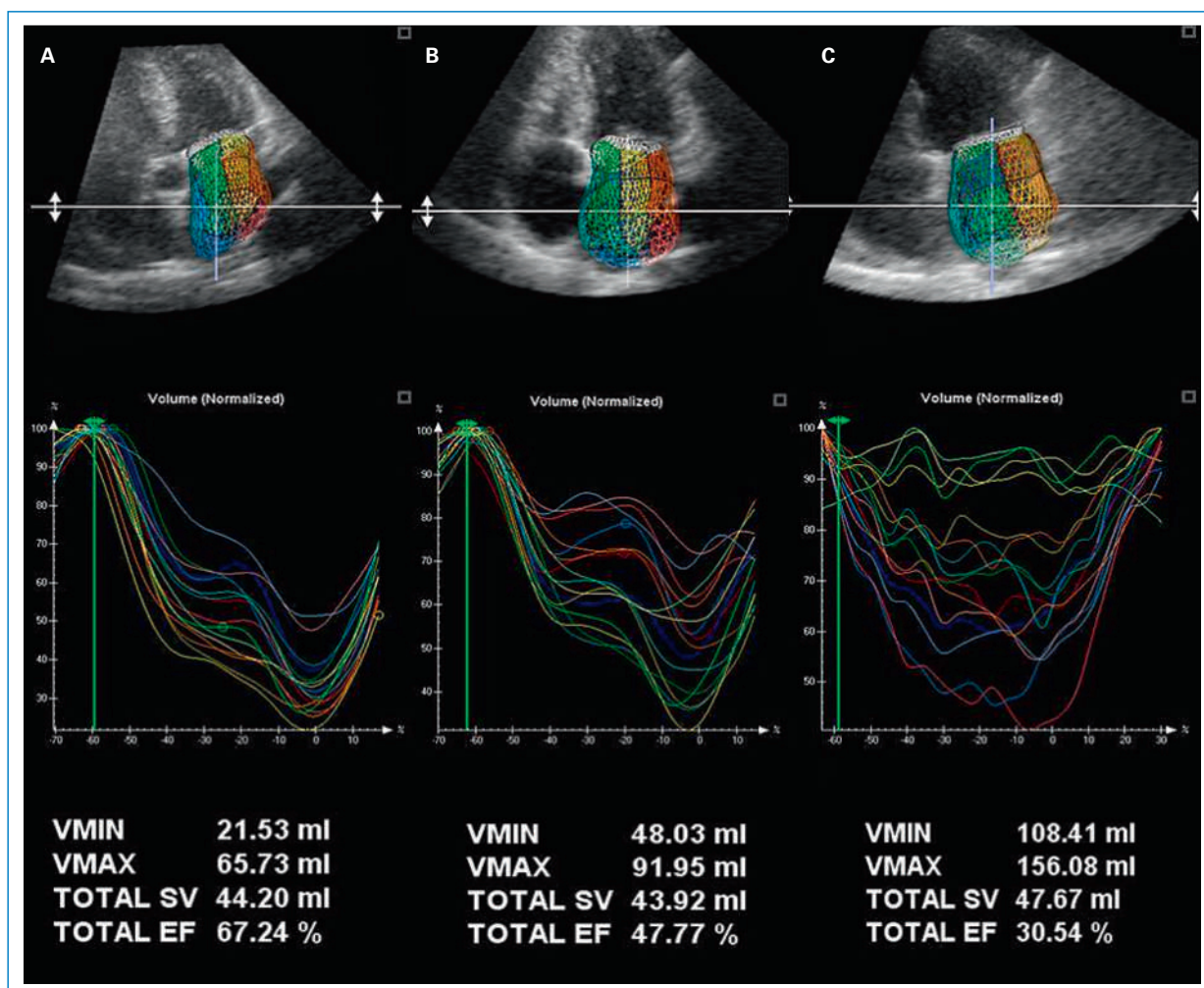


Abbildung 1

Oben: Volumenbasierte Rekonstruktion des linken Vorhofs mittels dreidimensionaler Echokardiographie; der linke Vorhof ist in 16 individuelle, farbencodierte Segmente eingeteilt.

Mitte: Segmentspezifische Volumen-Zeit-Kurven.

Unten: linksatriale Volumina (VMIN und VMAX), Schlagvolumen (TOTAL SV) und Funktion (TOTAL EF).

(A) Patient im Sinusrhythmus mit normalem linkem Vorhof und synchroner Kontraktion.

(B) Patient im Sinusrhythmus mit vergrössertem linkem Vorhof und leicht asynchroner Kontraktion.

(C) Patient mit deutlich vergrössertem linkem Vorhof, eingeschränkter linksatrialer Funktion und vollständig asynchroner Kontraktion.

52,6%. Der mittlere Body Mass Index (BMI) beträgt 26,1 kg/m² bei Männern und 23,5 kg/m² bei Frauen. Der Anteil aktiver Raucher liegt bei 22,1% (Männer) und 18,8% (Frauen). Eine Hypertonie wurde bei 24,5% der Männer und bei 5,4% der Frauen diagnostiziert. Der Anteil der Probanden mit einem Prädiabetes (HbA_{1c} 5,7–6,4%) liegt bei 31,8 bzw. 23,2%. Der Rekrutierungsprozess für GAPP dauert voraussichtlich bis Mitte 2013, wir gehen von einer endgültigen Stichprobengrösse von ca. 2500 Probanden aus. Anschliessend sind Verlaufsuntersuchungen alle 3–5 Jahre geplant. Erste Ergebnisse der GAPP-Studie wurden kürzlich am Europäischen Kardiologenkongress präsentiert. Mit der Firma, welche die 24-Stunden-EKG herstellt, entwickeln wir gemeinsam Algorithmen, um supraventrikuläre Extrasystolen und andere EKG-Parameter automatisiert in eine Datenbank zu exportieren und analysieren zu können.

BEAT-AF

An sechs Zentren verteilt über die ganze Schweiz wurden bisher 757 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen. Verlaufsbeurteilungen nach einem und zwei Jahren fanden bei 304 bzw. 80 Patienten statt. Gewebeproben aus dem linken Vorhof konnten von 30 Patienten gewonnen werden. Ziel von BEAT-AF ist es, insgesamt mindestens 2000 Patienten mit Vorhofflimmern über mindestens fünf Jahre nachzuverfolgen.

GAPP-AF

Bisher konnten 51 erfolgreiche Genexpressionspaare (Baseline im Vorhofflimmern, Verlaufsbeurteilung im Sinusrhythmus) gewonnen werden. 50 Patienten hatten ein Vorhofflimmern-Rezidiv und werden somit nicht in die Analysen miteinbezogen. Die Genexpressionsdaten werden aktuell in Kanada ausgewertet, so dass mit ersten Ergebnissen in Kürze gerechnet werden kann.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Nur in wenigen Studien wurde bisher ein so umfassendes Set von modernen Technologien in einer grossen Gruppe von Patienten mit Vorhofflimmern angewendet. Durch das Auswerten von linksatrialen Biopsien können wir die Ergebnisse aus der Bildgebung und den Biomarkerstudien direkt mit den Vorgängen im linken Vorhof vergleichen. Dieselben Technologien können auch dazu verwendet werden, die Krankheitsprogression über die Zeit zu untersuchen. Ausserdem könnten die Ergebnisse neben einem besseren mechanistischen Verständnis auch zu einer verbesserten Risikostratifizierung sowie zu neuen Therapieansätzen führen, so dass ein bedeutender klinischer Nutzen zu erwarten ist.

Hochstehende klinisch-epidemiologische Forschung mit einem translationalen Ansatz kann heute nur in einem gut funktionierenden Netzwerk stattfinden. Das Netzwerk ermöglicht es unter anderem, möglichst viele moderne Technologien in den eigenen Forschungsprojekten anzuwenden. Bei dieser Studie besteht nicht nur eine gute lokale und nationale Vernetzung, sondern wir konnten auch namhafte internationale Kooperationspartner für die Zusammenarbeit gewinnen. Da mehrere Biobanken in verschiedenen Kohortenstudien zur Verfügung stehen, werden wir in Zukunft flexibel auf neuartige Erkenntnisse und Entwicklungen reagieren können. Dieses Netzwerk ist somit optimal aufgestellt, um in Zu-

kunft wesentliche Beiträge zu diesen komplexen Themen zu leisten.

Verdankung

Der Autor möchte allen beteiligten Personen für deren Einsatz in diesem Projekt aufrichtig danken.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. David Conen
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
[conend\[at\]uhbs.ch](mailto:conend[at]uhbs.ch)

Literatur

- 1 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5.
- 2 Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2011;305:2080–7.
- 3 Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of Systolic and Diastolic Blood Pressure on the Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *Circulation*. 2009;119:2146–52.
- 4 Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J*. 2010;31:1730–6.
- 5 Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180–4.

Erratum

Dans le numéro 38/2012 du FMS, le «point de vue» du Dr Daniel Brügger sur le thème des «Nouvelles recommandations vaccinales dT_pa pour adultes – applicables au cabinet de gynécologie?» n'a pas été mentionné sur la page de titre; seul le commentaire du Prof. Ulrich Heininger à ce sujet a été présenté. La rédaction du FMS présente ses plus vives excuses à l'auteur pour cette erreur.