

Genetische Determinanten des EKG

Identifizierung proarrhythmogener genetischer Risikomarker

Kurze Geschichte des EKG und der EKG-Parameter

Jedem Pumpvorgang des Herzens geht eine elektrische Erregung des Herzmuskels voraus. Sie breitet sich vom Sinusknoten über den Vorhof, den AV-Knoten, das Erregungsleitungssystem und zuletzt über das Arbeitsmyokard aus. Die während des elektrischen Zyklus entstehenden Potenzialänderungen projizieren auf die Körperoberfläche, wo sie abgeleitet und aufgezeichnet werden können. Das so erhaltene Elektrokardiogramm, das als EKG oder genauer als Oberflächen-EKG bezeichnet wird – im Gegensatz zu intrakardialen EKG-Ableitungen mit Hilfe eines Katheters – enthält vielfältige Informationen zu physiologischen Eigenschaften des Herzens und darüber hinaus auch zu seinen Erkrankungen (▣ **Abb. 1**).

Im Jahr 1843 erkannte Carlo Matteucci durch Experimente an Taubenherzen, dass der Herztätigkeit elektrische Vorgänge zugrunde liegen (▣ **Abb. 2**). Im Jahr 1882 leitete der Physiologe Waller das erste Mal an einem Hund ein EKG ab, indem er dessen Pfoten in eine Elektrolytlösung tauchte. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts legten Willem Einthoven und Emanuel Goldberger die Grundlagen, die das EKG zu einem in der Medizin gebräuchlichen Diagnoseverfahren machten. Sie entwickelten neben brauchbaren Messanordnungen auch die heute noch verwendeten Extremitätenableitungen (I, II und III nach Einthoven, aVR, aVL, aVF nach

Goldberger). Frank Norman Wilson führte um 1930 zusätzlich die Brustwandableitungen (V1–V6) ein.

Das EKG enthält viele Informationen von unmittelbarer Bedeutung für die klinische Diagnostik. Diagnostikrelevante EKG-Parameter beziehen sich in erster Linie auf Arrhythmien des Sinusknotens und der Vorhöfe (z. B. supraventrikuläre Extrasystolen, ektope Vorhoffrhythmen, Vorhofflattern, Vorhofflimmern), des Reizleitungssystems (z. B. AV-Knoten-Reentry-Tachykardien, WPW-Syndrom) und der Herzkammern (z. B. ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflattern, Kammerflimmern) bzw. auf Ischämie- und Nekrosezeichen (z. B. Amplitudenveränderungen der ST-Strecke). Darüber hinaus enthält das EKG eine Fülle von physiologischen Informationen. Bei diesen handelt es sich in der Mehrzahl um quantitative Parameter, denen kein unmittelbarer

Krankheitswert zukommt, sondern die die Variationsbreite des Normalen in der kardialen Elektrophysiologie widerspiegeln. Sie folgen in der Allgemeinbevölkerung meist einer unverschobenen oder einer leicht verschobenen Normalverteilung (▣ **Abb. 3**). Ihre Extremwerte haben ebenfalls diagnostische Bedeutungen, meist im Sinn von prädiktiven Risikomarkern für proarrhythmogene Prädispositionen. Im Hauptbereich ihrer Verteilungen ist dagegen eine Fülle physiologischer Informationen enthalten, die im klinischen Bereich unbedeutend, für die Wissenschaft jedoch von großem Nutzen sind.

Bedeutung der EKG-Parameter

Die quantitativen Parameter des Oberflächen-EKG unterscheiden sich in Zeit- und Amplitudenparameter.

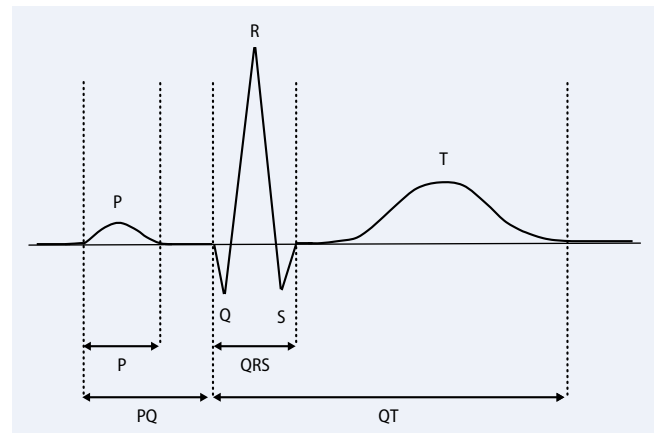


Abb. 1 ▶ Darstellung einer EKG-Ableitung, Pfeilmarkierung P-Wellen-Dauer, PQ-, QRS- und QT-Intervall

medgen 2007 · 19:312–318
 DOI 10.1007/s11825-007-0027-1
 © Springer Medizin Verlag 2007

A. Pfeufer
Genetische Determinanten des EKG. Identifizierung proarrhythmogener genetischer Risikomarker

Zusammenfassung

Schon bald nach der Erfindung des EKG wurden die hohen Heritabilitäten vieler EKG-Parameter erkannt. Seit etwa einer Dekade wird intensiv an der Aufklärung zugrunde liegender genetischer Varianten gearbeitet, mit der Einführung genomweiter Assoziationsstudien steht dafür nun auch eine adäquate Methode zur Verfügung. Die molekulare Identifizierung und Charakterisierung bisher unbekannter herzhaltungsassoziierter Gene und Genvarianten verspricht nicht nur eine Vertiefung unseres Verständnisses der kardialen Elektrophysiologie, sondern auch eine Option auf bessere therapeutische und präventive Strategien für Arrhythmien und den plötzlichen Herztod.

Schlüsselwörter

Elektrokardiographie · Assoziationsstudien · Herzrhythmusassozierte Gene · Arrhythmien · Plötzlicher Herztod

Genetic determinants of the ECG. Identification of proarrhythmogenic genetic risk markers

Abstract

Soon after the introduction of the electrocardiogram (ECG), the high heritabilities of many ECG parameters were recognized. About a decade ago the identification of underlying genetic variants was initiated. With the advent of genome-wide association studies, an adequate method exists to comprehensively identify heart-rhythm-associated genes and gene variants. Their molecular characterization will not only enhance our level of understanding of cardiac electrophysiology but will also offer a future option for improving therapeutic and preventive strategies against arrhythmias and sudden cardiac death.

Keywords

Electrocardiography · Genome-wide association studies · Heart-rhythm-associated genes · Arrhythmias · Sudden cardiac death

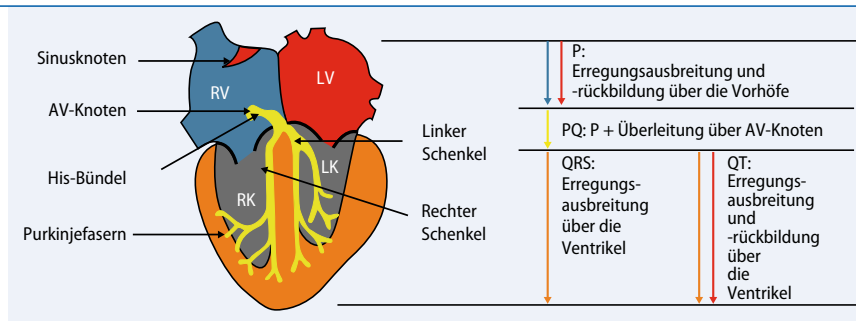


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der den Zeitparametern des EKG zugrunde liegenden elektrophysiologischen Erregungsvorgänge, *RV* rechter Vorhof, *LV* linker Vorhof, *RK* rechte Kammer, *LK* linke Kammer

Zeitparameter

Sie werden üblicherweise als Zeiten oder als Intervalle bezeichnet.

Herzfrequenz, RR-Intervall

Ein zentrales Charakteristikum des Herzrhythmus ist die Herzfrequenz (HF). Unter physiologischen Bedingungen, d. h. beim Vorliegen von Sinusrhythmus, wird sie bestimmt durch die periodische elektrische Aktivität des Sinusknotens.

In der Forschung wird üblicherweise statt der Herzfrequenz das RR-Intervall verwendet, da es als das zwischen 2 R-Zacken gemessene Zeitintervall den Abstand zwischen 2 Herzaktionen präziser angibt ($RR = 60.000 / HF$). Zu hohe ($HF > 100 / \text{min}$, $RR < 600 \text{ ms}$) und zu niedrige Herzfrequenzen ($HF < 50 / \text{min}$, $RR > 1200 \text{ ms}$) werden als Tachy- bzw. als Bradykardie bezeichnet.

P-Welle und PQ-Intervall

Die P-Welle entspricht der Dauer vom Beginn bis zum Ende der Vorhoferregung. Das PQ-Intervall bildet die Zeitdifferenz vom Beginn der Vorhoferregung bis zum Beginn der Kammererregung ab. PQ-Verlängerungen resultieren überwiegend aus einer Erregungsüberleitungsstörung im Bereich des AV-Knotens. Ein PQ-Intervall von mehr als 220 ms wird als AV-Block Grad I bezeichnet, bei AV-Blöcken höheren Grades (II und III) kommt es zum intermittierenden oder vollständigen Aussetzen der AV-Überleitung. Das PQ-Intervall ist ein wichtiger intermediärer Phänotyp, da PQ-Verlängerungen und AV-Blockierungen mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert sind.

QRS-Intervall

Es gibt die Breite des QRS-Komplexes an und ist damit ein Maß für die Zeit, die der Herzerregung benötigt, um sich über die Herzkammern auszubreiten. Der QRS-Komplex entspricht der Kammererregung, wobei Q den ersten negativen Ausschlag, R den ersten positiven Ausschlag und S den negativen Ausschlag nach der R-Zacke bezeichnen. Unter den quantitativen Zeitparametern wird insbesondere das QRS-Intervall in der Normalbevölkerung nicht nur von der physiologischen Variationsbreite bestimmt. Bei der Erregungsausbreitung über das Reizleitungssystem aus His-Bündel, Tawara-Schenkeln und Purkinje-Fasern bestehen bei einigen – zumeist älteren – Betroffenen organische Schädigungen auf zellulärer Ebene, eine Herzerkrankung, die als Reizleitungsstörung (engl.: „conduction system disease“, CSD) bezeichnet wird. Das QRS-Intervall ist aus diesem Grund das quantitative EKG-Maß, das in Normalbevölkerungsstichproben am deutlichsten von der Normalverteilung abweicht (■ **Abb. 3**).

QT-Intervall

Das QT-Intervall ist das elektrokardiographische Maß für den Erregungsrückbildungsprozess der Herzkammern. Die Dauer dieses Prozesses ist von einer fein regulierten Balance von schwachen depolarisierenden Kalzium- und repolarisierenden Kaliumströmen am Ende der Systole abhängig [20].

Extreme Verlängerungen des QT-Intervalls finden sich beim Long-QT-Syndrom, meist als Folge nichtsynonymer Mutationen in den Genen der Kalium- und Natriumkanäle *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2* und *SCN5A*. Das QT-Intervall

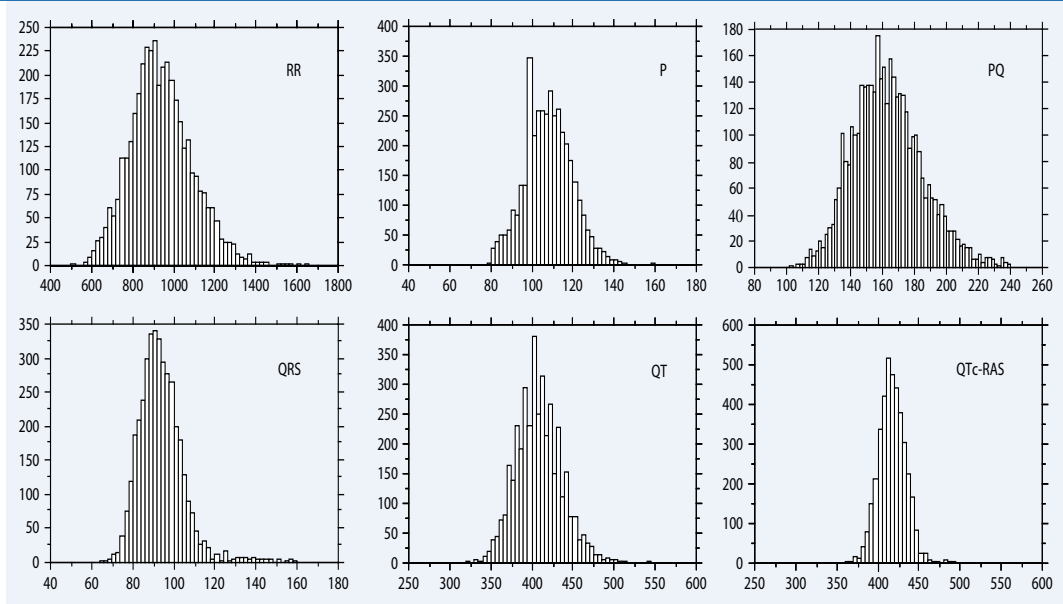


Abb. 3 ► Verteilungen der wichtigsten Zeitparameter in n=4115 Probanden aus dem KORA Survey KORA-S4 [22], Abszisse Zeit in ms, Ordinate Anzahl (n)

tervall ist stark herzfrequenzabhängig, Variationen des RR-Intervalls erklären in der linearen Regressionsanalyse etwa 55–60% der Varianz des QT-Intervalls. Das für die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall wird als QTc-Intervall bezeichnet.

Amplitudenparameter

Sie sind Maße für die Stärke und Richtung der elektrischen Potenzialänderung bei der Herzaktion. Sie werden in weitestgehend höherem Maß durch die Anatomie der Thoraxwand beeinflusst als die Zeitparameter.

Herzachsenlage

Zu den Amplitudenparametern gehört der Lagetyp, der die Orientierung der elektrischen Herzachse im Raum anzeigt. Damit bezeichnet man den Winkel, in dem der QRS-Vektor seine höchste Amplitude erreicht.

ST-Strecken-Hebung oder -Senkung

Störungen der Erregungsrückbildung (Repolarisation) können neben Veränderungen des QT-Intervalls auch zu Veränderungen der ST-Strecke und der Morphologie der T-Welle führen. Diese dienen der Erkennung eines akuten (ST-Hebung) sowie eines abgelaufenen (ST-Senkung) Herzinfarkts.

Sokolow-Lyon-Index (SLI)

Das EKG kann auch Hinweise auf eine Verdickung der Herzwand (Hypertrophie des Myokards), eine gesteigerte Belastung des rechten oder linken Herzens liefern. Ein gebräuchliches Maß dafür ist der Sokolow-Lyon-Index (SLI), der die Summe aus der positivsten R- und der negativsten S-Zacke über den Vorderwandableitungen in mV angibt.

Beurteilung

Bei der Beurteilung aller Parameter des EKG ist zu beachten, dass sowohl die Zeit- als auch die Amplitudenparameter nur die elektrische Aktivität des Herzmuskels widerspiegeln. Sie liefern kein Maß, aus dem sich die tatsächliche Pumpleistung des Herzens unmittelbar beurteilen ließe.

Dynamische EKG-Parameter

Sie beschreiben die Änderung bestimmter Zeit- oder Amplitudenmaße mit der Zeit. Im Prinzip können alle oben geschilderten Parameter auch unter dynamischen Gesichtspunkten betrachtet werden. Zu diesem Zweck ist die Anfertigung längerer EKG Aufzeichnungen (üblicherweise 30 min–24 h) erforderlich, wofür tragbare EKG-Geräte (Langzeit-EKG, „Holter-Monitor“) entwickelt wurden. Wichtige dynamische EKG-Parameter betreffen v. a. die Herzfrequenz, z. B. die respiratorische

Sinusarrhythmie [31] und andere Formen der Herzfrequenzvariabilität.

Assoziation von EKG-Parametern mit Endpunktvariablen

Einige der quantitativen EKG-Parameter sind – wie bereits eingangs erwähnt – bewährte Risikoprädiktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. So ist z. B. eine Verbreiterung des QRS-Intervalls ($QRS > 120$ ms mit Linksschenkelblockmorphologie) in Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung (KHK) mit einer Hazard-Ratio von 5,1 für Gesamt mortalität assoziiert [9]. Bei Patienten mit KHK, nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien und Herzinsuffizienz besteht bei einem QRS-Intervall über 110 ms mit Linksschenkelblockmorphologie eine Hazard-Ratio von 1,44 für plötzlichen Herztod und von 1,47 für die Gesamt mortalität [35]. Im Falle des QT-Intervalls ist ein gestörter Repolarisationsprozess (meist definiert als ein QT-Intervall > 440 ms) mit einer erhöhten Inzidenz von Kammerflattern und -flimmern, Torsade-des-Pointes-Tachykardien und allgemein mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert. Relative Risiken von bis zu 5 wurden für adverse Ereignisse in Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz [33] und von ungefähr 1,5 in bevölkerungsbezogenen Probanden [27] festgestellt. Auch ein kürzlich entwickelter innovativer dynamischer

Tab. 1 Tab.1: Heritabilitäten ausgewählter Signaturen des Oberflächen-EKG

Studie	Probanden	Anzahl (Familien)	RR [%]	P	PQ [%]	QRS [%]	QTc[%]	SDNN [%]	SLI
Havlik et al. [15]	MZ- und DZ-Zwillinge (CA)	710 (355)	54	-	34	-	-	-	-
Hanson et al. [14]	MZ- und DZ-Zwillinge (CA)	149 (74)	49	-	51	40	50	-	-
Ditto [8]	MZ- und DZ-Zwillinge (CA)	200 (100)	65	-	-	-	-	-	-
Snieder et al. [31]	DZ-Zwillinge (CA)	416 (208)	-	-	-	-	-	25±8*	-
Russell et al. [25]	MZ- und DZ-Zwillinge, männlich (CA)	502 (251)	77	-	-	NS	36	-	-
Sinnreich et al. [29]	Familien (CA)	451 (80)	-	-	-	-	-	41*	-
Friedlander et al. [10]	Familien (CA)	441 (80)	-	-	-	-	41	-	-
Busjahn et al. [6]	DZ-Zwillinge (CA)	132 (66)	NS	46**	NS	40**	52**	-	-
An et al. [2]	Familien (CA)	552 (98)	32*	-	-	-	-	-	-
Singh et al. [28]	Familien (CA)	1094 (497)	21*	-	-	-	-	19*	-
Carter et al. [7]	MZ- und DZ-Zwillinge, weiblich (CA)	301 (150)	-	-	-	25*	-	-	-
Ranade et al. [24]	Individuen und Familien (AS)	1348 (635)	40±7****	-	-	-	-	-	-
Mayosi et al. [19]	Familien (CA)	955 (229)	-	-	-	-	-	-	40*
Kupper et al. [16]	MZ- und DZ-Zwillinge (CA)	772 (339)	-	-	-	-	-	40±13*	-
Newton-Cheh et al. [21]	Familien (CA)	1600 (326)	-	-	-	-	35±6*	-	-
Laramie et al. [18]	Familien (CA)	3282 (1267)	33±3*	-	-	-	-	-	-
Laramie et al. [18]	Familien (AA)	3989 (1512)	27±2*	-	-	-	-	-	-
Pilia et al. [23]	Familien (CA)	6148 (1249)	27*	-	29	16	-	-	-
Eigene Daten (nicht publiziert)	Familien (CA)	505 (120)	6***	29**	39***	6*	44****	NS	-

MZ eineiige, DZ zweieiige Zwillinge; Anzahl Gesamtzahl der untersuchten Probanden, AA afrikanische Amerikaner, AS Asiaten, CA Kaukasier, NS nicht signifikant, - nicht bestimmt

Heritabilitätsschätzungen für RR-Intervall, P-Wellen-Dauer, PQ- bzw. PR-Intervall, QRS- und frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTc)

Dynamischer Parameter: SDNN Standardabweichung des RR-Intervalls

Amplitudenparameter: SLI Sokolow-Lyon-Index (Maß für die Herzmasse)

* $p < 5 \times 10^{-2}$

** $p < 1 \times 10^{-2}$

*** $p < 1 \times 10^{-3}$

**** $p < 1 \times 10^{-5}$

Tab. 2 Assoziationen häufiger genetischer Varianten mit Parametern des Oberflächen-EKG

Studie	Probanden	EKG-Parameter	Genvariante	rs#	Effekt	95%-Konfidenzintervall	Erreichtes Signifikanzniveau	Anzahl unabhängiger Replikationen
Ranade et al. [24]	1348 Individuen aus 635 Familien (AS)	RR-Intervall	ADRB1-S49G	rs1801252	+48 ms	-	$4,0 \times 10^{-4}$	0
Bezzina et al. [5]	1030 Probanden aus KORA S3 (populationsbasiert, CA)	QT-Intervall	KCNH2-K897T	rs1805123	-1,8 ms	-	$2,5 \times 10^{-3}$	3
Pfeufer et al. [22]	3966 Probanden aus KORA-S4 (populationsbasiert, CA)	QT-Intervall	KCNQ1-Intron 1	rs757092	+1,7 ms	-	$1,8 \times 10^{-3}$	1
Arking et al. [3]	8417 Probanden aus 3 Studien (populationsbasiert, CA)	QT-Intervall	NOS1AP-Promotor	rs10494366	+2,9 ms	-	$1,1 \times 10^{-11}$	5
Lai et al. [17]	108 Patienten und 108 Kontrollen	Vorhofflimmern	KCNE1-G38S	rs1805127	OR 1,80	(1,2–2,7)	$4,6 \times 10^{-3}$	0
Sinner et al. (eingereicht)	1207 Patienten und 2475 Kontrollen (CA)	Vorhofflimmern	KCNH2-K897T	rs1805123	OR 1,25	(1,1–1,5)	$3,3 \times 10^{-4}$	0
Grandinetti et al. [12]	588 Probanden (populationsbasiert, CA, AS)	QT-Verlängerung	ACE-I/D-Intron16	-	OR 3,61	(1,60–8,13)	$1,0 \times 10^{-3}$	0
Splawski et al. [32]	23 Patienten und 100 Kontrollen (AA)	Kammerflimmern	SCN5A-S1103Y	rs7626962	OR 8,70	(3,2–23,9)	$2,8 \times 10^{-5}$	2

AA afrikanische Amerikaner, AS Asiaten, CA Kaukasier

EKG-Parameter, die „deceleration capacity“, weist einen höheren prädiktiven Wert für das Langzeitüberleben nach einem Herzinfarkt auf als klassische Marker wie die Pumpleistung des Herzens [4].

Heritabilität der EKG-Parameter

Die z. T. hohen Heritabilitäten der Parameter des Oberflächen-EKGs wurden bereits 1930 erkannt und waren seitdem Gegenstand vielfältiger Forschung [34]. Zwillings- und Familienstudien haben reproduzierbar hohe Heritabilitätsschätzungen vieler Zeitparameter aus dem EKG ergeben [2, 7, 6, 8, 10, 14, 15, 21, 23, 24, 25]. Auch für Amplitudenparameter, wie die Messung der Myokardhypertrophie aus der QRS-Amplitude (Sokolow-Lyon-Index), konnte mehrfach eine hohe Heritabilität nachgewiesen werden [1, 19], ebenso auch für den dynamischen Parameter der Herzfrequenzvariabilität [13, 16, 28]. Die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Genetische Assoziationen zu EKG-Parametern

Die signifikanten Heritabilitäten und auch die klinische Bedeutung der Parameter haben in den letzten Jahren viele Genetiker dazu inspiriert, die den Heritabilitäten zugrunde liegenden Gene und Genvarianten – die so genannten quantitativen Trait-Loci oder QTL – zu identifizieren. Initial wurden einige Kopplungsstudien [7, 21] und kandidatengenbasierte Assoziationsstudien durchgeführt [5, 11, 12, 22]. Neben quantitativen Traits wurden dabei auch einige hinreichend prävalente kategorische Parameter, wie das Vorhofflimmern [17] und das Kammerflimmern [32] untersucht. Eine Zusammenfassung bisher aufgefundener genetischer Assoziationen – verbunden mit der Anzahl von unabhängigen Replikationen für jedes dieser Ergebnisse – ist in **Tab. 2** zusammengestellt.

Mittlerweile hat sich das Interesse auf diesem Feld den genomweiten Assoziationsstudien zugewandt. Diese bieten eine mittlerweile hinreichend hohe Genomabdeckung sowie – bei ausreichender Fallzahl – auch eine hohe statistische Pow-

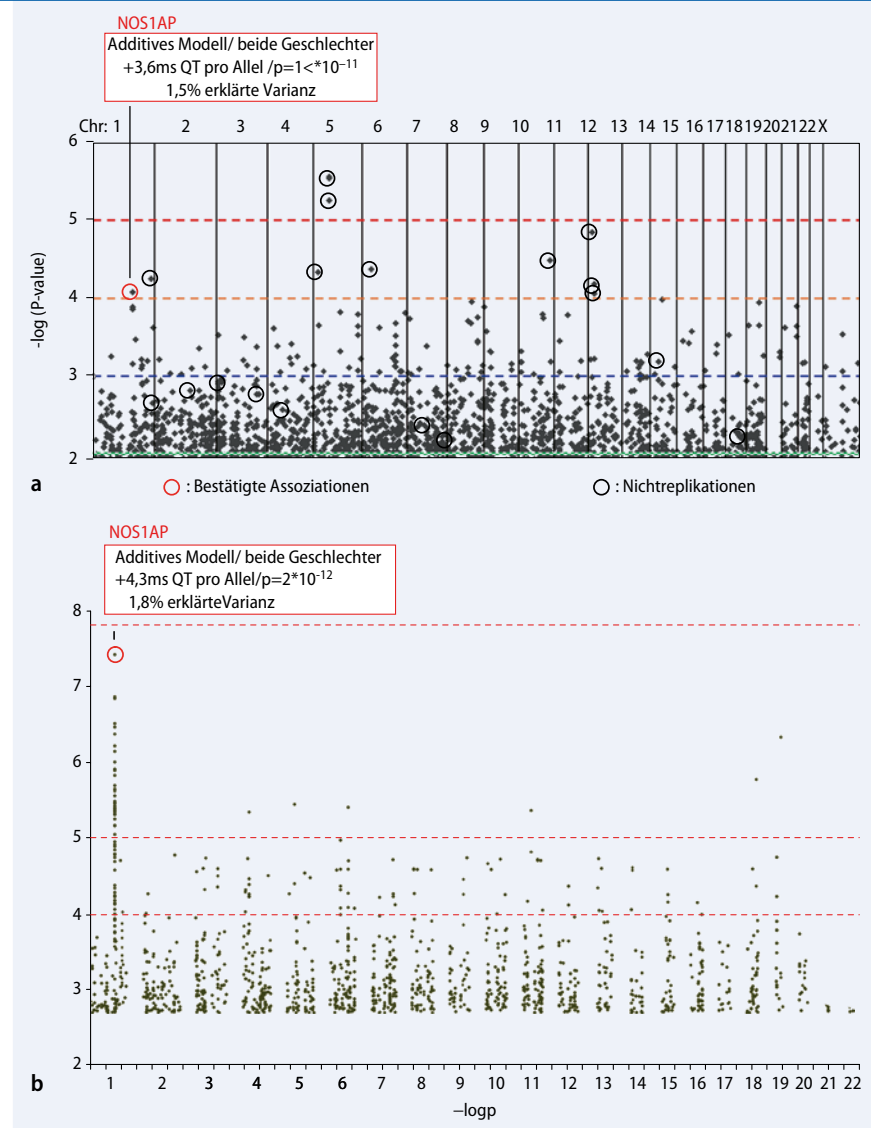


Abb. 4 ▲ Genomweite Assoziationssignale aus dem **a** 100k-Scan mit $n=200$ und **b** dem 500k-Scan mit $n=1644$ Probanden aus KORA, aufgetragen: $-\log p$ -Wert ($-\log p$) in Abhängigkeit von der Genomposition von Chromosom 1–22

er, um die einzelnen schwachen QTL zu identifizieren. Insbesondere beim EKG sind die bisher beobachteten kleinen allelischen Heritabilitäten gut damit vereinbar, dass über langfristige Zeiträume der Evolution insbesondere lebenswichtige physiologische Vorgänge keine großen genetischen Varianzen in einzelnen Loci tolerieren. Sie streben stattdessen einem Optimum zu, dessen Aufrechterhaltung großen interindividuellen und genetischen Differenzen zuwiderläuft [2].

Identifikation des NOS1AP-Gens in einer genomweiten Assoziationsstudie

In einer genomweiten Assoziationsstudie mit Probanden aus der Normalbevölkerung, in der pro Individuum etwa 100.000 SNP-Genotypen in Hinblick auf ihre Assoziation zum QT-Intervall untersucht wurden (100k-Scan), konnten wir im letzten Jahr in einem deutsch-amerikanischen Team eine bisher unbekannt Genvariante identifizieren, die signifikant und reproduzierbar mit der Länge des QT-Intervalls in der Normalbevölkerung assoziiert ist [3]. Es handelt sich um einen häufigen Haplotyp im Pro-

moter des *NOS1AP*(*CAPON*)-Gens auf Chromosom 1. Dieser lässt sich durch den SNP rs10494366, einen häufigen T/G-Polymorphismus mit einer Minorallelfrequenz von 36% (G), anzeigen (taggen) (■ **Abb. 4a**). Das von uns in der initialen Studie untersuchte Probandenkollektiv umfasste mehr als 6500 Probanden aus der deutschen (n=3966 aus KORA-S4 und n=2646 aus KORA-F3) und mehr als 1800 Probanden aus der US-amerikanischen Normalbevölkerung (n=1805 aus der Framingham Heart Study). In beiden KORA-Studien unterschritt die Assoziation deutlich das genomweite Signifikanzniveau in der Größenordnung von $p < 10^{-8}$. (KORA-S4, +4,9 ms QT-Intervall, $p < 1 \times 10^{-11}$, KORA-F3, +7,9 ms, $p < 1 \times 10^{-11}$ und Framingham Heart Study, +4,0 ms, $p = 0,004$). Die Variante rs10494366 erklärt etwa 1,5% der Varianz des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls. Die Assoziation wurde mittlerweile in mehr als 5 weiteren unabhängigen Kollektiven erfolgreich repliziert. Auch in einer seitdem durchgeführten genomweiten Assoziationsstudie mit etwa 500.000 SNP-Markern (500k-Scan) bestätigten sich Varianten im *NOS1AP*-Locus als die mit Abstand signifikantesten mit dem QT-Intervall assoziierten Marker im menschlichen Genom (■ **Abb. 4b**).

Ausblick – QTL für EKG-Parameter und genetische Prädispositionen für Arrhythmien

Die Herausforderung, anstatt einiger weniger großer ein Spektrum vieler moderater bis kleiner QTL für das QT-Intervall und andere EKG-Parameter zu identifizieren, wird die gemeinsame Analyse und Metaanalyse vieler genomweiter Studien (n>10.000) erfordern. Der Vorteil dabei wird sein, dass die Möglichkeit entsteht, über die Vielzahl von schwachen QTL auch eine Vielzahl relevanter Gene zu identifizieren, die bisher noch gar nicht mit der kardialen Elektrophysiologie in Verbindung gebracht wurden. So entsteht eine weitaus vollständigere Übersicht über die zugrunde liegenden elektrophysiologischen Wege und ihre relevanten Gene, als es mit wenigen starken QTL im Genom der Fall wäre. Zudem ist die Stärke eines Assoziationssignals nicht notwendigerweise mit der physiologischen Rele-

vanz und der wissenschaftlichen Bedeutung des zugrunde liegenden Gens korreliert, sondern es gibt vielmehr Grund zu der Vermutung, dass gerade Gene von Proteinen mit einer zentralen Rolle in der Physiologie eher wenige Varianten mit einem geringen Grad phänotypischer Ausprägung aufweisen werden. Aus diesem Grund erscheint insbesondere die Weiterverfolgung schwacher Assoziationssignale (<0,5% erklärter Varianz) wissenschaftlich viel versprechend.

Manchem Kliniker, der an Verlängerungen des QT-Intervalls von +100 ms und mehr gewohnt ist, wie sie z. B. beim monogenen Long-QT-Syndrom auftreten, mag sich der Wert der Identifikation von Genvarianten mit sehr moderaten Effekten (+5 ms) nicht unmittelbar erschließen. Aber ebenso wie Mutationen weisen auch solche Varianten auf elektrophysiologisch relevante Gene hin, die kausal mit Endpunkten der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Verbindung stehen. Viele bevölkerungsbezogene Studien beinhalten ein longitudinales Follow-up. Sie erfassen derartige Endpunkte und werden die Beantwortung dieser Fragen in den kommenden Jahren ermöglichen [26]. Zudem existieren schon heute in Form von Pharmaka, implantierbaren Schrittmachern und Defibrillatoren effiziente antiarrhythmische Therapien. Der prädiktiven Identifizierung von Personen mit stark erhöhtem proarrhythmogenen Risiko wird daher in Zukunft bei der Verbesserung der gegenwärtigen Präventionsanstrengungen beim plötzlichen Herztod eine immer bedeutendere Rolle zukommen.

Die moderne Humangenetik kann auch bei der Frage nach der biologischen Kausalität solcher Prädispositionen eine Hilfestellung leisten. Durch das Konzept der Mendel-Randomisierung wird theoretisch eine Unterscheidung zwischen kausalen Variablen und Epiphänomenen durch die Auswertung der Assoziationen einer Genvariante zu multiplen verbundenen Phänotypen ermöglicht [30]. Dieser Ansatz könnte bald eine Antwort auf die Frage geben, ob die seit langem bekannte Assoziation zwischen dem QT-Intervall und dem plötzlichen Herztod auf einer direkten Kausalkette (und damit auf denselben assoziierten Genvarianten) be-

ruht oder ob es sich eher um ein kausal nicht unmittelbar verbundenes Epiphänomen handelt.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Pfeufer

Institut für Humangenetik,
Klinikum rechts der Isar der TU München,
Trogerstraße 32, 81675 München
arne.pfeufer@web.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG et al. (1985) Heritability of cardiac size: an echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* 71: 39–44
2. An P, Rice T, Gagnon J et al. (1999) Familial aggregation of resting blood pressure and heart rate in a sedentary population: the HERITAGE family study. Health, risk factors, exercise training, and genetics. *Am J Hypertens* 12: 264–270
3. Arking DE, Pfeufer A, Post W et al. (2006) A common genetic variant in the NOS regulator *NOS1AP* modulates cardiac repolarization. *Nat Genet* 38: 644–651
4. Bauer A, Kannelhardt JW, Barthel P et al. (2006) Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 367: 1674–1681
5. Bezzina CR, Verkerk AO, Busjahn A et al. (2003) A common polymorphism in *KCNH2* (*HERG*) hastens cardiac repolarization. *Cardiovasc Res* 59: 27–36
6. Busjahn A, Knoblauch H, Faulhaber HD et al. (1999) QT interval is linked to 2 long-QT syndrome loci in normal subjects. *Circulation* 99: 3161–3164
7. Carter N, Sniieder H, Jeffery S et al. (2000) QT interval in twins. *J Hum Hypertens* 14: 389–390
8. Ditto B (1993) Familial influences on heart rate, blood pressure, and self-report anxiety responses to stress: results from 100 twin pairs. *Psychophysiology* 30: 635–645
9. Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT et al. (1987) Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 10: 73–80
10. Friedlander Y, Lapidus T, Sinnreich R et al. (1999) Genetic and environmental sources of QT interval variability in Israeli families: the kibbutz settlements family study. *Clin Genet* 56: 200–209
11. Gouas L, Nicaud V, Berthet M et al. ; D.E.S.I.R. Study Group (2005) Association of *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNH2* and *SCN5A* polymorphisms with QTc interval length in a healthy population. *Eur J Hum Genet* 13: 1213–1222
12. Grandinetti A, Seifried SE, Chow DC et al. (2006) Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and QT duration in a multiethnic population in Hawaii. *Auton Neurosci* 130: 51–56
13. Hanson BR, Halberg F, Tuna N et al. (1984) Rhythmometry reveals heritability of circadian characteristics of heart rate of human twins reared apart. *Cardiologia* 29: 267–282

14. Hanson B, Tuna N, Bouchard T et al. (1989) Genetic factors in the electrocardiogram and heart rate of twins reared apart and together. *Am J Cardiol* 63: 606–609
15. Havlik RJ, Garrison RJ, Fabsitz R et al. (1980) Variability of heart rate, P-R, QRS and Q-T durations in twins. *J Electrocardiol* 13: 45–48
16. Kupper NH, Willemsen G, Van den Berg M et al. (2004) Heritability of ambulatory heart rate variability. *Circulation* 110: 2792–2796
17. Lai LP, Su MJ, Yeh HM et al. (2002) Association of the human *mink* gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 144: 485–490
18. Laramie JM, Wilk JB, Hunt ST et al. (2006) Evidence for a gene influencing heart rate on chromosome 5p13-14 in a meta-analysis of genome-wide scans from the NHLBI Family Blood Pressure Program. *BMC Med Genet* 7: 17
19. Mayosi BM, Keavney B, Kardos A et al. (2002) Electrocardiographic measures of left ventricular hypertrophy show greater heritability than echocardiographic left ventricular mass. *Eur Heart J* 23: 1963–1971
20. Näbauer M (2001) Tuning repolarization in the heart: a multitude of potassium channels and regulatory pathways. *Circ Res* 88: 453–455
21. Newton-Cheh C, Larson MG, Corey DC et al. (2005) QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: The Framingham Heart Study. *Heart Rhythm* 2: 277–284
22. Pfeufer A, Jalilzadeh S, Perz S et al. (2005) Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ Res* 96: 693–701
23. Pilia G, Chen WM, Scuteri A et al. (2006) Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians. *PLoS Genet* 2: e132
24. Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH et al. (2002) A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet* 70: 935–942
25. Russell MW, Law I, Sholinsky P et al. (1998) Heritability of ECG measurements in adult male twins. *J Electrocardiol [Suppl]* 30: 64–68
26. Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T et al. (1984) Sudden death in the Framingham Heart Study. Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status. *Am J Epidemiol* 120: 888–899
27. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P et al. (1991) QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84: 1862–1865
28. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ et al. (1999) Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation* 99: 2251–2254
29. Sinnreich R, Friedlander Y, Luria MH et al. (1999) Inheritance of heart rate variability: the kibbutzim family study. *Hum Genet* 105: 654–61
30. Smith GD, Ebrahim S (2003) Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 32: 1–22
31. Snieder H, Boomsma DI, Van Doornen LJ et al. (1997) Heritability of respiratory sinus arrhythmia: dependency on task and respiration rate. *Psychophysiology* 34: 317–328
32. Splawski I, Timothy KW, Tateyama M et al. (2002) Variant of *SCN5A* sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 297: 1333–1336
33. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A et al. (2003) Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 107: 1764–1769
34. Wise NB, Comequi WJ, White PD (1939) An electrocardiographic study of twins. *Am Heart J* 17: 701–710
35. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W et al. (2004) Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 110: 766–769

Hier steht eine Anzeige

