

Long-QT-Syndrome und molekulargenetische Diagnostik

Birgit Haack¹ und Susan Kupka²

Hörforschungszentrum,
1) Institut für Anthropologie
und Humangenetik, Tübingen
2) Universitäts-HNO-Klinik, Tübingen

Tab 1 Klinische Einteilung der LQT-Syndrome

	Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom	Romano-Ward-Syndrom
Vererbungsmodus	autosomal rezessiv	meist autosomal dominant
QT-Intervall	> 460 ms	> 460 ms
Schwerhörigkeit	hochgradig bis taub	normal, mild bis mittelgradig

Zusammenfassung

Patienten mit Long-QT-Syndromen (LQTS) haben neben Herzrhythmusstörungen eine variable Ausprägung sensorineuraler Schwerhörigkeit. Derartige kardiale Arrhythmien führen häufig zu plötzlichem Bewusstseinsverlust oder Tod, auch schon in jungen Jahren. Daher ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose für die Patienten von größter Wichtigkeit, sondern auch eine molekulargenetische Diagnose der betroffenen Familien, um für die verschiedenen LQT-Formen die bestmögliche Therapie zu gewährleisten. Bisher wurden 5 Gene beschrieben und insgesamt 6 Loci identifiziert, die bei LQT-Syndromen pathologisch verändert sein können. Um solche Gene auf ihre Krankheitsrelevanz zu überprüfen, die wie im Falle des KVLQT1- und HERG-Gens aus zahlreichen Exons bestehen, stellen Segregationsanalysen bei den betroffenen Familien eine zuverlässige und relativ schnelle Methode dar.

Schlüsselwörter

LQT, KVLQT1, HERG, Segregationsanalysen

Long-QT syndromes and molecular genetic diagnosis

Summary

Patients with Long-QT syndromes show besides cardiac arrhythmias sensorineural hearing impairment of variable degree. Those cardiac arrhythmias can lead to abrupt loss of consciousness and sudden death, already in young individuals. Thus early diagnosis is very important for the patients as well as molecular genetic diagnosis of the affected families to ensure the best therapy of different LQT-forms. So far 5 genes and all together 6 loci have been identified that can be pathologically modified in Long-QT syndromes. To screen such genes consisting of numerous exons like KVLQT1 and HERG for their relevance for the disease, segregation analysis of affected families is a safe and relatively fast method.

Keywords

LQT, KVLQT1, HERG, segregation analysis

LQT-Syndrome

Arrhythmien können bereits in jungen Jahren zu plötzlichem Tod führen und sind für schätzungsweise 11% aller kardialen Todesfälle verantwortlich (Mannens & Wilde, 1997). Eine Ursache hierfür stellen die hereditären Long-QT-Syndrome (LQTS) dar.

Bei den LQTS führen Veränderungen myokardialer Ionenkanäle zu einer Verlängerung des Aktionspotentials auf zellulärer Ebene. Im EKG ist dies an einer verlängerten QT-Zeit messbar. Bei Patienten mit LQTS können diese Defekte zu ventrikulären Tachyarrhythmien (speziell zu „Torsade de pointes“) und zu plötzlichem Herzstillstand führen. Da die Ausprägungen des Syndroms sehr unterschiedlich sind und die Symptome in der Regel erst in der Pubertät auftreten, sind oft scheinbar gesunde Kinder und Erwachsene betroffen. So können die LQTS häufig erst mit Auftreten des plötzlichen Herztods bemerkt werden. Daher ist die klinische und molekulargenetische Untersuchung von betroffenen Familien von besonderer Wichtigkeit, um Betroffene von Anfang an präventiv behandeln zu können. Schätzungen zufolge liegt die Inzidenz von LQTS bei 1:10 000 bis 1:15 000 Lebendgeburten (Wang, 1995).

Aufgrund unterschiedlicher Merkmale werden zwei Formen von LQTS unterschieden (Tabelle 1): Das häufigere, in der Regel autosomal dominant vererbte Romano-Ward-Syndrom (RWS) geht zusätzlich zum kardialen Phänotyp mit einer milden bis mittelgradigen

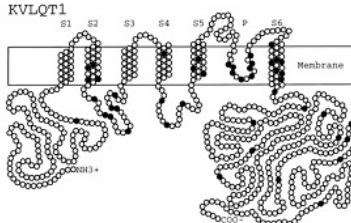
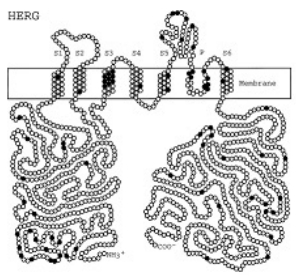
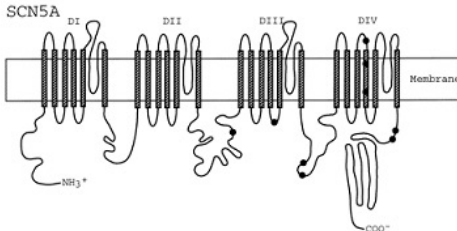
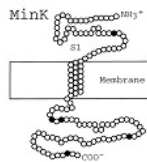
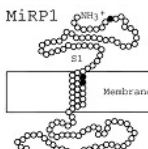
<p>LQT1 [<i>KVLQT1</i>, <i>KCNQ1</i>, <i>KCNA9</i>] Gen: ca. 400 kb, 19 Exons, 2924 bp mRNA, 6 bekannte Spleißvarianten, Lokus: 11p15.5 Protein: 676 Aminosäuren (AS), 74 kDa, α-Untereinheit, spannungsabhängiger K^+-Kanal (I_{Ks})</p>	
	<p>LQT2 [<i>HERG</i>, <i>KCNH2</i>] Gen: ca. 19 kb, 16 Exons 4070 bp mRNA, Lokus: 7q35- 36 Protein: 1159 AS, 126 kDa, α-Untereinheit, spannungsabhängiger K^+-Kanal (I_{Kr})</p>
<p>LQT3 [<i>SCN5A</i>] Gen: ca. 80 kb, 28 Exons 8491 bp mRNA, Lokus: 3p21- 24 Protein: 2016 AS, 227 kDa, Na^+-Kanal</p>	
<p>LQT4, Lokus:4q25- 27, Gen und Protein unbekannt</p>	
	<p>LQT5 [<i>KCNE1</i>] Gen: 3 Exons, 408 bp mRNA, Lokus: 21q22.1 Protein: 129 AS, 14 kDa, IsK-, MinK-Protein, β-Untereinheit spannungsabhängiger K^+-Kanal</p>
<p>LQT6 [<i>KCNE2</i>] Gen: 1 Exon, 371 bp mRNA, Lokus 21q22.1 Protein: 123 AS, 14 kDa, MiRP1, β-Untereinheit spannungsabhängiger K^+-Kanal</p>	

Abb 1 LQT-assoziierte Loci, Gene und Genprodukte (vgl. Splawski et al., 2000)

funktionelle Kanäle zu bilden. Sie werden von *KCNE1* (LQT5) und *KCNE2* (LQT6) kodiert und können so ebenfalls für LQT-Syndrome verantwortlich sein. In welcher Art und Weise und in welchem stöchiometrischen Verhältnis diese β -Untereinheiten an den Kanal gebunden werden, ist bislang unbekannt. Ebenso ungeklärt ist die genaue Aufgabe der K^+ -Kanäle im Innenohr, wohingegen die Pathomechanismen am Herzen schon recht gut untersucht sind.

KVLQT1

Das *KVLQT1*-Gen (LQT1) umspannt eine Region von ca. 400 kb und besteht aus 19 Exons, die zum Teil alternativ gespleißt werden. Bislang sind 6 verschiedene Spleißvarianten bekannt, von denen sich aber nur eine nach Xenopus-Oocyten-Experimenten als funktionell aktiv erwies (Wollnik, 1997; Neyroud, 1999). Es konnten schon diverse Mutationen identifiziert werden, die vor allem in den Transmembran-Domänen und der Porenregion liegen (Splawski, 2000). Jedoch konnten keine eindeutigen Mutations-„Hot-Spots“ nachgewiesen werden. Mutationen des *KVLQT1*-Gens zeichnen sich durch eine verminderte Penetranz aus, wie Priori et al. beispielsweise in zunächst als sporadisch eingestuften LQT-Fällen zeigen konnten, bei denen nach genauerer Untersuchung erbliche LQT-Syndrome mit unvollständiger Penetranz vorlagen (Priori, 1999). Lee et al. konnten im Jahre 1997 zeigen, dass das *KVLQT1*-Gen wie die flankierenden Gene *p57* und *IGF2* in den meisten Geweben ebenfalls dem genomischen Imprinting unterliegt (Lee, 1997). Sie folgerten, dass ein relativer Verlust der elterlichen Prägung im betroffenen Gewebe einen weiteren Mechanismus für die variable Penetranz des krankheitsverursachenden Gens darstellt. Die Expression des *KVLQT1*-Gens konnte beim Menschen in Herz, Innenohr, Magen, Pankreas, Niere, Lunge und der Plazenta nachgewiesen werden. Die sehr spezifische Lokalisation der *KVLQT1*-Expression in der apikalen Membran der dunklen Zellen des Innenohrs wurde 2001 von Nicolas und Mitarbeitern nachgewiesen. In Gehirn, Leber und Skelettmuskel wird *KVLQT1* dagegen

Schwerhörigkeit einher, während die Patienten beim selteneren, rezessiv vererbten Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS) unter congenitaler, bilateraler Taubheit leiden. Die stärkere Hörbeeinträchtigung bei Patienten mit JLNS korreliert mit der Beobachtung, dass rezessive Fälle erblicher Schwerhörigkeit sich im Allgemeinen durch den Verlust beider funktioneller Allele schwerer auswirken. Entgegen dem oben genannten Vererbungsschema wurden auch einige wenige Fälle autosomal rezessiver Vererbung beim Romano-Ward-Syndrom beschrieben (Priori 1998, Larsen 1999). Neben dem variablen Phänotyp weisen die LQTS auch eine stark variierende Penetranz auf.

Involvierte Gene

Bislang sind 5 Gene und insgesamt 6 Loci beschrieben, die beim Romano-Ward-Syndrom involviert sein können (Abbildung 1). Zwei von diesen, das

KVLQT1- und das *KCNE1*-Gen, können durch rezessive Mutationen für die Entstehung des JLNS-Syndroms verantwortlich sein. Die bekannten Gene kodieren für Na^+ - bzw. K^+ -Kanäle, die am Herzen die Depolarisation bzw. die Repolarisation auslösen und im Innenohr für die Erhaltung der Ionen-Homöostase und die Endolymphsekretion verantwortlich sind. *KVLQT1* ist mit 30-50% am häufigsten bei LQTS involviert, gefolgt von *HERG* (ca. 20-40%) und *SCN5A* (<5%) (Schulze-Bahr, 1999).

Die K^+ -Kanal-Proteine *KVLQT1* und *HERG* besitzen eine vergleichbare Struktur: es handelt sich um integrale Membranproteine mit 6 Transmembrandomänen, die sich zu einem tetrameren Kanal zusammenlagern. Die Eigenschaft des Kanals wird durch Assoziation mit zusätzlichen, regulatorischen β -Untereinheiten der *KCNE*-Familie beeinflusst. Diese relativ kleinen Proteine sind notwendig, um

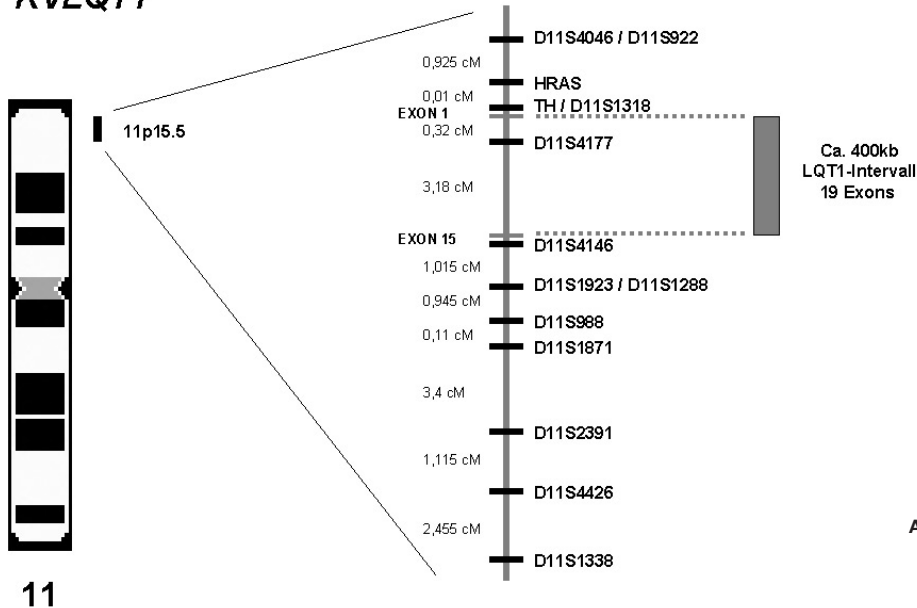
KVLQT1

Abb 2 Chromosomale Lokalisation und genetischer Abstand der etablierten Mikrosatellitenmarker der LQT1-Region

nicht exprimiert (Sanguinetti, 1996; Grahammer, 2001; Nicolas, 2001).

Lee und Mitarbeiter entwickelten im Jahre 2000 eine *KVLQT1*-Knockout-Maus, die zum Teil überraschende Veränderungen zeigte (Lee, 2000). Nicht verwunderlich war die Tatsache, dass die Mäuse taub sind und außerdem Gleichgewichtsstörungen zeigten. Die histologische Untersuchung dieser Mäuse ergab, dass sie schwerste Anomalien sowohl im Innenohr als auch im Vestibularorgan aufwiesen. In der Cochlea war die Reissner-Membran kollabiert. Haarzellen und Stützzellen des Cortischen Organs fehlten und waren durch faserige Adhäsionen zwischen der Tektorialmembran und der Basilarmembran ersetzt. Erstaunlich war, dass die Mäuse eine Hyperplasie der Magenschleimhaut entwickelten, da zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war, dass *KVLQT1* eine Rolle in der Entwicklung oder Funktion des Magen spielt. Überraschenderweise war aber keinerlei pathologische Veränderung der Elektrophysiologie des Herzens zu beobachten. Diese Tatsache korreliert jedoch mit Beobachtungen, dass die Rolle des langsamen repolarisierenden K^+ -Stroms (I_{kr}), der auf dem *KVLQT1*/MinK-Kanal beruht, im Herzen der Maus geringer ist als beim Menschen (Wang, 1996a; Lee-Chen, 1999; Lee, 2000).

HERG

Das *HERG*-Gen kodiert für die α -Untereinheit des spannungsabhängigen K^+ -Kanals, der für den schnellen repolarisierenden K^+ -Strom [I_{kr}] verant-

wortlich ist. Es handelt sich um ein 19 kb großes Gen mit 16 Exons (Abbildung 1). Es ist auf Chromosom 7q35-36 lokalisiert und wird auch als *KCNH2* oder *LQT2* bezeichnet. Das Protein besteht auch aus 6 Transmembran-Domänen und bildet ebenfalls Tetramere. Der so zusammengesetzte Kanal ist wie bei *KVLQT1* mit regulatorischen β -Untereinheiten der *KCNE*-Familie assoziiert – mit MinK oder MiRP1, wobei Komplexe mit MiRP1 stabiler sind (Tinel, 2000; Gene Card für *KCNE1*). Auch hier sind Stöchiometrie, Art der Bindung und gewebespezifische Unterschiede nicht bekannt. Ebenfalls unerforscht sind innenohrspezifische Expressionsdaten und mögliche Isoformen der Cochlea. Die bekannten Mutationen treten auch hier hauptsächlich in den Transmembrandomänen und der Porenregion auf.

SCN5A

Das *SCN5A*-Gen kodiert in Gegensatz zu den anderen LQTS-assoziierten Genen für einen Na^+ -Kanal (Abbildung 1). Es besteht aus 28 Exons, die einen Bereich von ungefähr 80 kb auf Chromosom 3p21-24 umspannen (Wang, 1996c). Das *SCN5A*-Protein besteht aus vier internen Repeats mit je sechs Transmembrandomänen, so dass seine Struktur mit der tetrameren Struktur der beschriebenen K^+ -Kanäle korreliert. Während auch hier die Pathomechanismen im Herz recht gut untersucht sind, gibt es keine Erkenntnisse über Innenohrfunktion, Expression oder mögliche Isoformen.

LQT4

Mit Hilfe von Kopplungsanalysen in einer 65-Mitglieder-zählenden Familie konnten Schott und Mitarbeiter den Locus LQT4 auf Chromosom 4q25-27 lokalisieren (Schott, 1995). Bis heute konnten weder das krankheitsverursachende Gen noch weitere Fälle identifiziert werden (Abbildung 1).

KCNE1

KCNE1 bildet wie schon erwähnt K^+ -Kanal-Untereinheiten, die an die *KVLQT1* und *HERG*-kodierten K^+ -Kanäle binden können und sie in ihren Eigenschaften beeinflussen. Das Gen liegt auf Chromosom 21q22.1 und besitzt eine kodierende Region von 408 bp (Abbildung 1).

Die erste Mutation im *KCNE1*-Gen, die zu LQTS führt, konnte 1997 detektiert werden (Tyson, 1997). Splawski und Mitarbeiter klärten 1998 die genomische Struktur des LQT5-Gens auf (Splawski, 1998). Die gesamte kodierende Region ist hierbei im Exon 3 lokalisiert. Nach Studien an *KCNE1*-„Knock-out“-Mäusen zeigten Charpentier und Mitarbeiter, dass Defekte des *KCNE1*-Gens zu einem mildereren kardialen Phänotyp als Mutationen in den drei anderen K^+ -Kanal-kodierenden LQT-Genen führen (Charpentier, 1998), während Kupershmiedt et al. zeigen konnten, dass der kardiale Phänotyp bei Mäusen nach gezieltem Ausschalten des *KCNE1*-Gens variieren kann (Kupershmiedt, 1999). Neuere Analysen legen die Vermutung nahe, dass *KCNE1* als Regulator von *KVLQT1* fungiert. Durch gewebespezifische Expression von *KCNE1* kann

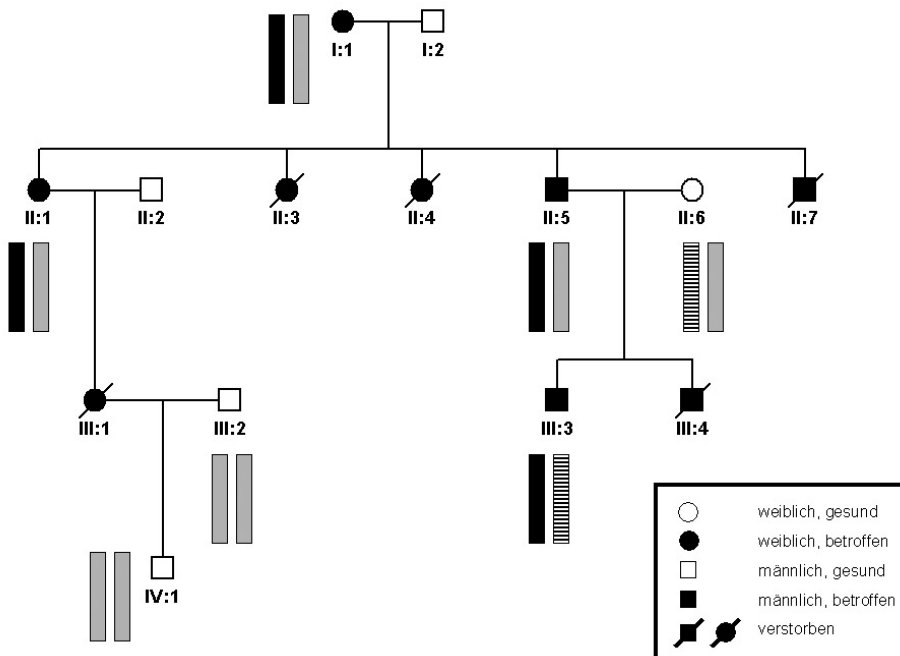


Abb 3 Ergebnis einer Segregationsanalyse, welche eine Kosegregation mit dem untersuchten Locus zeigt

hierbei auch die Relevanz der KVL-
QT1-Kanäle im jeweiligen Gewebe va-
riieren (Demolombe, 2001).

KCNE2

Nur 2% aller bekannten Mutationen, die LQTS auslösen, betreffen *KCNE2* (LQT6) (Splawski, 2000). Es handelt sich hierbei ebenfalls um ein kleines Gen mit nur einem kodierenden Exon von 371 bp (Abbildung 1). Wie *KCNE1* liegt es auf Chromosom 21 Region q22.1 und kodiert für eine β -Untereinheit, welche mit dem HERG-Kanal einen Komplex bildet und dessen Kanaleigenschaften reguliert (Abbott, 1999). Dementsprechend hat *KCNE2* Einfluss auf den Schweregrad einiger LQT2-Phänotypen (Cui, 2001).

Therapiemöglichkeiten

Um Arrhythmien und plötzlichem Herztod vorzubeugen, ist die Gabe von Klasse I- oder II-Antiarrhythmika (Na^+ -Kanal- oder Beta-Rezeptor-Blocker) indiziert. Wang et al. legten dar, dass Na^+ -Kanal-Blocker (z.B. Phenytoin) besonders bei LQT-Patienten mit Mutationen des *SCN5A*-Gens wirkungsvoll sind (Wang, 1996b). Itoh et al. zeigten, dass Patienten, die Mutationen im *KVLQT1*-Gen tragen, besser auf Beta-Blocker ansprechen als Träger von *HERG*-Mutationen (Itoh, 2001). In einigen Fällen kann auch ein Herzschrittmacher zur Besserung oder Beseitigung der kardialen Symptome führen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass es wichtig ist, eine molekulargenetische Differenzierung der LQTS vorzunehmen, um die bestmögliche Prävention

und medikamentöse Behandlung der lebensbedrohenden Arrhythmien gewährleisten zu können. GleichermäÙen bedeutsam ist es, Kinder Betroffener auf das Vorhandensein von krankheitsverursachenden Mutationen zu überprüfen und gegebenenfalls prophylaktisch zu behandeln. Die einzige Therapie der Schwerhörigkeit besteht zur Zeit in der Verordnung einer Hörhilfe.

Molekulargenetische Diagnostik

Um zu überprüfen, welches der bekannten LQT-Gene in betroffenen Familien für die Erkrankung verantwortlich ist, besteht die Möglichkeit der direkten Sequenzierung. Dies ist bei Genen, die wie *KCNE1* und *KCNE2* nur aus einem kodierenden Exon bestehen, die schnellste und einfachste Methode. Für Gene, die aus vielen Exons bestehen wie *KVLQT1* (19 Exons), *HERG* (16 Exons) und *SCN5A* (28 Exons), bedeutet eine Sequenzierung einen erheblichen Zeit- und Kostenaufwand. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Etablierung von Markersets für Segregationsanalysen. Obwohl eine Segregationsanalyse durch die Etablierung der Primersets zunächst eine ebenso arbeitsintensive Methode darstellt, ist dieser Aufwand im Vergleich zu einer Sequenzierung in so großem Rahmen durchaus gerechtfertigt. Bei einer Segregationsanalyse wird mit Hilfe hochpolymorpher Mikrosatellitenmarker eine bestimmte chromosomale Region charakterisiert und die Vererbung der Markerallele auf Kosegregation mit der Erkrankung überprüft. Die Segregationsanalyse liefert somit einen Hin-

weis darauf, ob der untersuchte Locus für die Erkrankung relevant ist, d.h. ob er mit dem Krankheitsphänotyp gemeinsam vererbt wird. Die Signifikanz der Segregationsanalyse hängt dabei maßgeblich von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Familienmitglieder ab, vor allem von der Anzahl der betroffenen Personen. Nach Etablierung der PCR für die ausgewählten Marker einer bestimmten Region stellt die experimentelle Durchführung und die anschließende Auswertung der PCR-Daten im Vergleich zur Sequenzierung eine schnellere und weniger zeitaufwendige Methode dar. So kann mittels Segregationsanalysen die Ursache der LQTS in einer Familie eingegrenzt oder verifiziert werden.

Auf diese Weise wurden in unserer Arbeitsgruppe bereits die Loci LQT1 und LQT2 in Familien mit LQTS untersucht. Abbildung 2 zeigt das für die LQT1-Segregationsanalyse etablierte Markersets. Bei diesen Markern handelt es sich um Di-, Tri- oder Tetranuklotidrepeats, die mit möglichst geringen Abständen vor und hinter dem Gen sowie im Gen selbst liegen. Es wurden bevorzugt Marker mit hohem Heterozygotiegrad verwendet, so dass durch die verschiedenen allelen Varianten der Repeats viele informative Daten zur Verfügung stehen. Abbildung 3 zeigt das Ergebnis einer Segregationsanalyse in einer Familie mit Romano-Ward-Syndrom. Es ist zu erkennen, dass alle betroffenen Personen das durch die Farbe Schwarz markierte Chromosom besitzen. Somit liegt eine Kosegregation vor, also eine Kopplung mit der Erkrankung. Bei po-

sitiven Segregationsanalysen wie dieser können dann pathogene Mutationen mit Hilfe von Sequenzierung identifiziert werden.

Segregationsanalysen können einen aussagekräftigen Hinweis auf die Krankheitsrelevanz der untersuchten Loci liefern und ersparen somit aufwendige Sequenzierungen der nicht von Mutationen betroffenen Gene. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die bekannten Gene beispielsweise noch nicht identifizierte Exons für verschiedene Spleißisoformen beinhalten. Bei einer Sequenzierung bleibt immer das Restrisiko, dass unbekannte Genanteile nicht erfasst werden. Der Nachweis einer Krankheitsrelevanz mittels Segregationsanalyse kann somit umfassender und aussagekräftiger sein als eine Sequenzierung eines Kandidatengens.

Literatur

- Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA (1999). MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 97:175-187.
- Charpentier F, Merot J, Riochet D, Le Marec H, Escande D (1998). Adult KCNE1-knockout mice exhibit a mild cardiac cellular phenotype. *Biochem Biophys Res Commun* 251:806-810.
- Cui J, Kagan A, Qin D, Mathew J, Melman YF, McDonald TV (2001). Analysis of the cyclic nucleotide binding domain of the herg potassium channel and interactions with kcne2. *J Biol Chem* 276:17244-17251.
- Demolombe S, Franco D, de Boer P, Kupersmidt S, Roden D, Pereon Y, Jarry A, Moorman AF, Escande D (2001). Differential expression of KvLQT1 and its regulator IsK in mouse epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 280:C359-C372.
- Grahammer F, Herling AW, Lang H J, Schmitt-Graff A, Wittekindt OH, Nitschke R, Bleich M, Barhanin J, Warth R (2001). The cardiac K⁺ channel KCNQ1 is essential for gastric acid secretion. *Gastroenterology* 120:1363-1371.
- Itoh T, Kikuchi K, Odagawa Y, Takata S, Yano K, Okada S, Haneda N, Ogawa S, Nakano O, Kawahara Y, Kasai, H, Nakayama T, Fukutomi T, Sakurada H, Shimizu A, Yazaki Y, Nagai R, Nakamura Y, Tanaka T (2001). Correlation of genetic etiology with response to beta-adrenergic blockade among symptomatic patients with familial long-QT syndrome. *J Hum Genet* 46:38-40.
- Kupersmidt S, Yang T, Anderson ME, Wessels A, Niswender KD, Magnuson MA, Roden DM (1999). Replacement by homologous recombination of the minK gene with lacZ reveals restriction of minK expression to the mouse cardiac conduction system. *Circ Res* 84:146-152.
- Larsen LA, Fosdal I, Andersen PS, Kanters JK, Vuust J, Wettrell G, Christiansen M (1999). Recessive Romano-Ward syndrome associated with compound heterozygosity for two mutations in the KVLQT1 gene. *Eur J Hum Genet* 7:724-728.
- Lee-Chen GJ, Tai DY, Chu CH, Teng YN (1999). Romano-Ward long QT syndrome: identification of a HERG mutation in a Taiwanese kindred. *J Formos Med Assoc* 98:649-652.
- Lee MP, Hu RJ, Johnson LA, Feinberg AP (1997). Human KVLQT1 gene shows tissue-specific imprinting and encompasses Beckwith-Wiedemann syndrome chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 15:181-185.
- Lee MP, Ravenel JD, Hu RJ, Lustig LR, Tomaselli G, Berger RD, Brandenburg SA, Litzl TJ, Bunton TE, Limb C, Francis H, Gorelikow M, Gu H, Washington K, Argani P, Goldenring J R, Coffey RJ, Feinberg AP (2000). Targeted disruption of the Kvlqt1 gene causes deafness and gastric hyperplasia in mice. *J Clin Invest* 106:1447-1455.
- Mannens M, Wilde A (1997). KVLQT1, the rhythm of imprinting. *Nat Genet* 15:113-115.
- Neyroud N, Richard P, Vignier N, Donger C, Denjoy I, Demay L, Shkolnikova M, Pesce R, Chevalier P, Hainque B, Coumel P, Schwartz K, Guicheney P (1999). Genomic organization of the KCNQ1 K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome. *Circ Res* 84:290-297.
- Nicolas M, Dememes D, Martin A, Kupersmidt S, Barhanin J (2001). KCNQ1/KCNE1 potassium channels in mammalian vestibular dark cells. *Hear Res* 153:132-145.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, De Fusco M, Brown AM, Casari G (1998). A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation* 97:2420-2425.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ (1999). Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 99:529-533.
- Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT (1996). Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 384:80-83.
- Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB, Donnelly P, Vergnaud G, Bachner L, Moisan JP (1995). Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 57:1114-1122.
- Schulze-Bahr E, Wedekind H, Haverkamp W, Borggreffe M, Assmann G, Breithardt G, Funke H (1999). The LQT syndromes – current status of molecular mechanisms. *Z Kardiol* 88:245-254.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Keating MT (1998). Genomic structure of three long QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, and KCNE1. *Genomics* 51:86-97.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, Moss AJ, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Keating MT (2000). Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 102:1178-1185.
- Tinel N, Diocot S, Borsotto M, Lazdunski M, Barhanin J (2000). KCNE2 confers background current characteristics to the cardiac KCNQ1 potassium channel. *EMBO J* 19:6326-6330.
- Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, Wren C, Taylor JF, Bathen J, Aslaksen B, Sorland SJ, Lund O, Malcolm S, Pembrey M, Bhattacharya S, Bitner-Glindzic M (1997). IsK and KvLQT1: mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum Mol Genet* 6:2179-2185.
- Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, Schwartz PJ, Keating MT (1995). Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet* 4:1603-1607.
- Wang L, Feng ZP, Kondo CS, Sheldon RS, Duff HJ (1996a). Developmental changes in the delayed rectifier K⁺ channels in mouse heart. *Circ Res* 79:79-85.
- Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT (1996b). Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 12:17-23.
- Wang Q, Li Z, Shen J, Keating MT (1996c). Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics* 34:9-16.
- Wollnik B, Schroeder BC, Kubisch C, Esperer HD, Wieacker P, Jentsch TJ (1997). Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive KVLQT1 K⁺ channel mutations found in inherited cardiac arrhythmias. *Hum Mol Genet* 6:1943-1949.

The Long-QT-Syndrome database:
<http://www.ssi.dk/en/forskning/lqtsdb/lqtsdb.htm>

GeneCards:
<http://www.bioinformatics.weizmann.ac.il/cardbin>

Gefördert aus Mitteln des fortunate-Programmes, Tübingen (F. 1512013), des IZKF und der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Korrespondenzadresse

Birgit Haack
Hörforschungszentrum
Abteilung Molekulare Genetik
Wilhelmstr. 27
72074 Tübingen
Tel 0049 7071 29 78251
Fax 0049 7071 29 5233
birgit.haack@uni-tuebingen.de