

Monogene kardiale Ionenkanalerkrankungen

Das Ruhemembranpotenzial, die elektrische Impulsgebung und Weiterleitung, die elektromechanische Kopplung und abschließende Erregungsrückbildung von Kardiomyozyten bzw. Zellen des Herzreizleitungssystems sind unmittelbarer Ausdruck eines geregelten Zusammenspiels von Ionenkanälen. Mutationen in den entsprechenden Genen können deren Funktion beeinträchtigen und zu unterschiedlichen klinischen Phänotypen führen.

Zuständig für die Ausbildung von Aktionspotenzialen, die aufgrund der Verteilung der kardialen Ionenkanäle regional unterschiedlich sind, sind zeit- und potenzialabhängige Veränderungen der Permeabilität für Na⁺-, K⁺- und Ca²⁺-Ionenkanäle (■ **Abb. 1**). Genetisch bedingte Dysfunktionen dieser Kanäle oder ihrer regulatorischen Untereinheiten sind oft von familiären Arrhythmieformen (engl.: „channelopathies“) begleitet, die zur Gruppe der sog. seltenen Erkrankungen (Prävalenz <1:2000) gezählt werden.

Insgesamt werden in Kardiomyozyten mindestens 25 verschiedene Ionenkanäle exprimiert [6], die zudem vielfältig durch Hormone, Transkriptionsfaktoren, intrazelluläre Mediatoren und letztendlich auch kardiale Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Ischämie, linksventrikuläre Hypertrophie) reguliert werden.

» In Kardiomyozyten werden mindestens 25 verschiedene Ionenkanäle exprimiert

Im folgenden Übersichtsartikel soll prägnant über monogene Ionenkanalstörungen am Herz unter Berücksichtigung der Ionenkanalgruppe berichtet werden. In Kenntnis populationsbasierter Genomdaten (z. B. „1000 genomes“, „exome variant server“, etc.) und damit seltener nichtsynonymer Varianz in kardialen Ionenkanalgenen (z. B. seltene Einzelnukleotidpolymorphismen mit Heterozygotenfrequenz <1:2000) müssen erhobene genetische Befunde sorgsam bewertet werden. Dabei müssen auch Veröffentlichungen, Daten aus lokus- und erkrankungsspezifischen Datenbanken und die Anwendung von Pathogenitätsvorhersageprogrammen berücksichtigt werden. Sogenannte Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS, engl.: „variants of uncertain significance“) können in 1–5% aller Varianten in Ionenkanalgenen, insbesondere in Na⁺- und Ca²⁺-Kanalgenen, identifiziert werden [3] und eine definitive Krankheitszuordnung erschweren.

Bezüglich der Diagnosekriterien und weiterer klinischer Merkmale der familiären Arrhythmieformen wird auf aktuelle Literatur verwiesen [7, 9].

Kardiale Kaliumkanalerkrankungen

Kardiale Kaliumkanalerkrankungen sind die klinisch relevanteste Gruppe von Ionenkanalerkrankungen, die familiäre Arrhythmieformen verursachen [11]. Seit Mitte der 1990er-Jahre zunehmend festgestellt wurde, dass bislang als idiopathisch

gesehene Erkrankungen monogenen Ursprungs sind, spielen mutante Kaliumkanäle experimentell eine entscheidende Rolle und tragen dazu bei, die myozelluläre Elektrophysiologie umfassend zu verstehen. Ferner ermöglich(t)en aminosäurespezifische Mutageneseuntersuchungen einerseits die Charakterisierung von Struktur-Funktion-Beziehungen im Umfeld einer relevanten Humanpathologie, andererseits sind diese Ausgangspunkt für Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen. Diese bahnbrechenden Untersuchungen, die methodisch zunächst genetisch und elektrophysiologisch geprägt waren, sind in jüngster Zeit bis zur Etablierung von reprogrammierten kardiomyozytenähnlichen Zellen („human induced pluripotent stem cell-derived cardiac-like myocytes“; kurz: hiPSC) weitergeführt worden, um Krankheitsprozesse gestörter Ionenkanäle in patientennahen Modellen noch besser abzubilden [4].

Bei der myozellulären Funktion spielen Kaliumkanäle sowohl während der Regulierung des Ruhemembranpotenzials (sog. Inward-rectifier-Kaliumkanäle; Kir-Kanäle, einwärts gleichrichtend) als auch bei der Repolarisation bzw. der Bildung des Aktionspotenzial eine wesentliche Rolle. Neben Natrium- und Kalziumkanälen, die primär für die Depolarisation verschiedener Herzzellen verantwortlich sind, sind insbesondere auswärts fließende Kaliumionen an der schnellen Repola-

Sven Zumhagen, Corinna Friedrich und Birgit Stallmeyer sind gleichberechtigte Erstautoren.

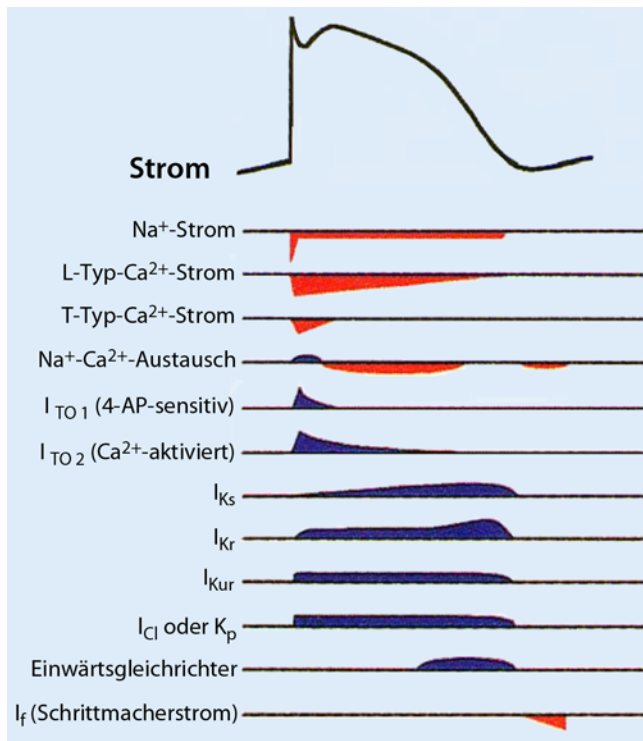


Abb. 1 ◀ Idealisierte Abbildung eines kardialen Aktionspotenzials (Ventricel) und zeit- und potenzialabhängiger Veränderungen der Permeabilität für Na^+ , K^+ und Ca^{2+} -Ionenkanäle (rot einwärts gerichtete Ströme, blau auswärts gerichtete Ströme). *I* Strom, *AP* Aminopyridin, *s* langsam, *r* schnell, *ur* sehr schnell, *p* Plateau. (Mod. nach [1, 11])

risation und an der Plateauphase des Aktionspotenzials (Phasen 1 und 3) beteiligt.

Bislang wurden Mutationen in 12 verschiedenen Kaliumkanalgenen (Tab. 1) identifiziert, die meist zu einem geänderten Funktionsverhalten („loss of function“ oder „gain of function“) des spannungsabhängigen Kaliumkanals führen. Überwiegend sind Ionenkanäle der Repolarisation betroffen; oft bestehen verschiedene assoziierte Arrhythmieformen (Tab. 1) mit z. T. überlappenden Manifestationen im Elektrokardiogramm (EKG). Mutationen in den porenbildenden α -Untereinheiten oder den dazugehörigen β -Untereinheiten der Kaliumkanäle können zu einer Störung des ventrikulären und/oder atrialen Aktionspotenzials führen. Hieraus resultieren verschiedene kardiale Arrhythmieformen auf ventrikulärer (z. B. langes QT-Syndrom; LQTS) und/oder atrialer Ebene (z. B. Vorhofflimmern; ATRF3; [2]).

Das *KCNQ1*-Gen kodiert die α -Untereinheit der langsamen Komponente des spannungsabhängigen, kardialen Kaliumkanals I_{Ks} ($\text{K}_{\text{v}7.1}$). Mutationen im *KCNQ1*-Gen, die einen verminderten I_{Ks} -Kaliumauswärtsstrom nach sich ziehen, verursachen in heterozygoter Form eine Hauptunterform des langes QT-Syndroms

(LQT1; relativer Anteil: etwa 30%) bzw. in rezessiver Form ein Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom (JLN1) mit zusätzlicher konnataler Innenohrschwerhörigkeit [2]. Beide Erkrankungen, insbesondere die rezessive Form, gehen mit einer typischen Verlängerung der QTc-Zeit ($\text{QTc} > 450$ ms bei Männern bzw. > 460 ms bei Frauen) im EKG einher und haben aufgrund von ventrikulären Rhythmusstörungen (sog. Torsade-de-pointes-Tachykardien und Kammerflimmern) ein erhöhtes Risiko für Synkopen und den plötzlichen Herztod. Im Gegensatz dazu führen Genmutationen mit vermehrtem I_{Ks} -Kaliumausstrom („gain of function“) zu einem kurzen QT-Syndrom (SQT2) oder idiopathischem Vorhofflimmern (ATFB3). Das SQT2 ist durch eine sehr kurze Repolarisationszeit des Aktionspotenzials (EKG: QTc-Zeit im Bereich von 300–360 ms) und eine hohen Neigung zu spontanem Kammerflimmern charakterisiert. Beide Erkrankungen werden autosomal-dominant vererbt, sind jedoch insgesamt sehr selten.

Das *KCNH2*-Gen kodiert ebenfalls eine α -Untereinheit (des schnell deaktivierenden kardialen Kaliumkanals I_{Kr} ; $\text{K}_{\text{v}11.1}$). In Analogie zu $\text{K}_{\text{v}7.1}$ (LQT1), führt ein „loss-of-function“ zu einer Hauptform

des langes QT-Syndroms (LQT2; relativer Anteil: 25–30%) bzw. zum SQT1 bei einem „gain of function“ nach heterologer Kanalexpression in Modellzellen.

Das *KCNJ2*-Gen kodiert die α -Untereinheit des Einwärtsgleichrichterkanals Kir2.1, der physiologisch am Herz, in der Skelettmuskulatur und im Nervengewebe relevant ist; dominant-negative Genmutationen führen in diesen Geweben zum Gesamtbild des Andersen-Tawil-Syndroms (ATS) bzw. seltener zu einem mehr kardialen Phänotyp (LQT7). ATS-Patienten sind durch spezifische Skelettdysmorphien, periodische Muskelparalysen und EKG-Abnormitäten, wie Repolarisationsstörungen, Belastungsextrasystolie und U-Wellen, gekennzeichnet. Ferner gibt es in der organspezifischen Krankheitsmanifestation und kardialen Krankheitsexpression geschlechtsspezifische Unterschiede, wie dieses auch beim angeborenen LQTS bekannt ist [5].

Im Vergleich zu den bereits beschriebenen Hauptuntereinheiten sind Mutationen in den anderen Kaliumkanalgenen, die meist β -Untereinheiten kodieren, seltener und damit klinisch weniger relevant. Die Gene wurden zudem oft in kandidatengenbasierten Untersuchungen an größeren Patientenpopulationen und nicht über Familien- oder Kosegregationsanalysen identifiziert (Ausnahme: *KCNJ5*, LQT13). Der relative Mutationsanteil für einzelne assoziierte Arrhythmieformen ist meist $< 1\%$.

Kardiale Natriumkanalerkrankungen

Durch Aktivierung des Natriumeinwärtsstroms (sog. schneller Natriumeinstrom) kommt es zu einer schnell zunehmenden weiteren Zelldepolarisation im Bereich des Arbeitsmyokards und Erregungsleitungssystems (Phase 0 des Aktionspotenzials). Bislang sind Genmutationen in einer Hauptuntereinheit ($\text{Nav}1.5$) und in 4 β -Untereinheiten bekannt [10]. Viele nichtsynonyme Genveränderungen sind mit einem „loss of function“ des Natriumkanals assoziiert, was sich klinisch in Erregungsleitungsstörungen, wie z. B. Brugada-Syndrom (BRGDA), Vorhofflimmern, Schenkelblockierungen mit/ohne DCM (Tab. 3), zeigt.

Das *SCN5A*-Gen kodiert die α -Untereinheit des kardialen Natriumkanals ($\text{Nav}1.5$) und ist sowohl für das LQT3- als auch das BRGDA1-Syndrom maßgeblich. Gain-of-function-Mutationen in *SCN5A* sind für etwa 10–15% des langen QT-Syndroms verantwortlich und sind somit die dritthäufigste Ursache. Vor allem bei niedriger Herzfrequenz (Ruhe, Schlaf, Vagotonie) treten Synkopen oder Herzstillstand auf. Die meisten *SCN5A*-Mutationen bewirken einen (lang) anhaltenden Natriumeinwärtsstrom durch eine beschleunigte Kanalwiedereröffnung („recovery of inactivation“), wodurch sich das Aktionspotenzial verlängert. Andererseits führen Loss-of-function-Mutationen, z. B. aufgrund von verminderter Membranexpression oder veränderter Leitungseigenschaften, zum atrialen und/oder ventrikulären Erregungsleitungsstörungen bzw. BRGDA (20–25%). Bei diesem sind insbesondere herzgesunde junge Männer betroffen. Im EKG zeigen sich in Ruhe oder nach medikamentöser Natriumkanalblockade (z. B. Ajmalin) charakteristische ST-Strecken-Hebungen in den rechtspräkordialen Ableitungen. Zusammen mit dem Kationenkanalgen *TRPM4* sind Mutationen in *SCN5A* für idiopathische Erregungsleitungsstörungen wesentlich verantwortlich.

» Mutationen in *SCN5A* und *TRPM4* sind für idiopathische Erregungsleitungsstörungen wesentlich verantwortlich

Bei Sinusknotenerkrankungen lassen sich in 1–10% der Fälle funktionell ähnliche Genveränderungen in *SCN5A* finden.

Bei idiopathischem Kammerflimmern (IVF) kommt es bei Patienten ohne struktureller Herzerkrankung und EKG-Abnormitäten zum spontanen Kammerflimmern, oft mit plötzlichem Herztod. Obgleich kein Hinweis auf das Vorliegen eines BRGDA oder eines „progressive cardiac conduction defect“ (PCCD) vorlag, konnten bei Betroffenen Mutationen in *SCN5A* oder in dem Gen für die β -Untereinheit *SCN3B* identifiziert werden, die zum Funktionsverlust der kardialen Natriumkanäle führen. Auf Vorhofebene sind Mutationen in *SCN5A* und den Genen für die β -Untereinheiten *SCN1B*, *SCN2B* und

medgen 2013 · 25:462–468 DOI 10.1007/s11825-013-0429-1
© Springer-Verlag 2013

S. Zumhagen · C. Friedrich · B. Stallmeyer · J. Ising · G. Seeböhm · E. Schulze-Bahr
Monogene kardiale Ionenkanalerkrankungen

Zusammenfassung

Genetisch bedingte (monogene) Herzerkrankungen bedürfen einer sorgsam klinischen, genetischen und familiären Diagnostik, da die Erkrankungen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko in jungen Jahren assoziiert sein können.

Es handelt sich zumeist um Erkrankungen durch Ionenkanalgenmutationen, die genetisch heterogen und von einer unterschiedlichen Sensitivität in der Mutationsdetektion (pro Erkrankung oder Ionenkanalgen) gekennzeichnet sind. In Analogie zu anderen Ionenkanalerkrankungen besteht oft ein episodisches Auftreten von Symptomen, das durch Trigger (meist erhöhte Herzfrequenz bei körperlicher und/oder physischer Belastung) gefördert werden kann.

Bei diesen relativ seltenen Erkrankungen ist eine frühzeitige Diagnostik und interdisziplinäre Betreuung durch Kardiologen, Kinderkardiologen und Humangenetikern (und ggf. Psychologen) sinnvoll. Mittlerweile existieren erste internationale Empfehlungen, wann eine Genotypisierung aus diagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Sicht durchzuführen ist.

Schlüsselwörter

Herzrhythmusstörungen · Genetik · Seltene Erkrankungen · Aktionspotenziale · Elektrokardiographie

Monogenic cardiac ion channelopathies

Abstract

Monogenic forms of heart diseases are often associated with high cardiovascular risk in the youth and require careful clinical and genetic assessment. These diseases are generally associated with ion channel gene mutations which are genetically heterogeneous and have varying sensitivity with respect to mutation detection. Analogous with other ion channel disorders, cardiac channelopathies are often episodic and can be triggered by environmental factors (generally with increased heart frequency during physical exertion and/or mental stress). Early diagnostics

and interdisciplinary care by cardiologists, pediatric cardiologists, and human geneticists (and if needed psychologists) is recommended. Recently, preliminary expert recommendations for genotyping in familial forms of arrhythmias have been published to facilitate directed genetic investigations in the light of pathophysiologic heterogeneity.

Keywords

Cardiac arrhythmias · Genetics · Rare diseases · Action potentials · Electrocardiography

SCN3B infolge eines „loss of function“ mit Vorhofflimmern (Untertypen ATFB10, -13 und -14) in Verbindung gebracht worden. Ähnliche Einzelberichte gibt es bezüglich der dilatativen Kardiomyopathie (DCM), einer strukturellen Herzerkrankung mit progredienter Vergrößerung des linken Ventrikels und Verminderung der Pumpfunktion, bei der die physische Interaktion des Natriumkanalcomplexes mit anderen Strukturproteinen des Zytoskeletts gestört ist.

Kardiale Kalziumkanal- und Kalzium-Release-Erkrankungen

Der transmembranöse und intrazelluläre Transport von Kalziumionen (Ca^{2+}) und

die Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) sind myozelluläre Schlüsselprozesse bei der Rhythmogenese, der Aktionspotenzialdauer (Phase 2) und der elektromechanischen Kopplung. Nach initialer Zelldepolarisation durch den Natriumeinwärtsstrom ($\text{Nav}1.5$) gelangen Ca^{2+} -Ionen über spannungabhängige Kalziumkanälen (sog. L-Typ-Kalziumkanäle) in die Zelle und induzieren eine Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR durch Aktivierung des kardialen Ryanodinrezeptors (RYR).

Mutationen in bislang 4 verschiedenen Kalziumkanalgenen und 3 Genen, die Kernproteine des SR (einschließlich des RYR2) kodieren, sind bislang mit unterschiedlichen, überwiegend ventrikulä-

Tab. 1 Ausgewählte Kaliumkanalgene und kardiale Phänotypen

Gen	Erkrankung (Unterform)	Protein	Sensitivität ^a	Vererbung	Dysfunktion
<i>KCNA2</i>	BRGDA	β -Untereinheit ($K_v\beta_3$) I_{to}	C	AD	„Gain of function“, I_{to} \uparrow
<i>KCNA5</i>	ATFB	Haupt-unter-einheit ($K_v1.5$) I_{Kur}	B	AD	„Loss of function“, I_{Kur} \downarrow „Gain of function“, I_{Kur} \uparrow
<i>KCND3</i>	BRGDA	Akzessorische Untereinheit ($K_v4.3$)	C	(-)	„Gain of function“, I_{to} \uparrow
	ATFB	$I_{to,f}$	C	(-)	„Gain of function“, I_{to} \uparrow
<i>KCNQ1</i>	LQT1	Hauptuntereinheit ($K_v7.1$) I_{Ks}	A	AD	„Loss of function“, I_{Ks} \downarrow
	JLNS1		A	AR	„Loss of function“, I_{Ks} \downarrow
	SQT2		C	AD	„Gain of function“, I_{Ks} \uparrow
	ATFB3		C	AD	„Gain of function“, I_{Ks} \uparrow
<i>KCNH2</i>	LQT2	Hauptuntereinheit ($K_v11.1$) I_{Kr}	A	AD	Loss-of-function, I_{Kr} \downarrow
	SQT1		C	AD	„Gain of function“, I_{Kr} \uparrow
<i>KCNE1</i>	LQT5	β -Untereinheit $I_{Ks/Kr}$	C	AD	„Loss of function“, I_{Ks} \downarrow
	JLNS2		A	AR	„Gain of function“, I_{Ks} \downarrow
	ATFB		C	(-)	„Gain of function“, I_{Ks} \uparrow
<i>KCNE2</i>	LQT6	β -Untereinheit? $I_{Ks/Kr/to}$	C	(-)	„Loss of function“, I_K \downarrow
	ATFB4		C	(-)	„Gain of function“, I_K \uparrow
<i>KCNE3</i>	BRGDA6	β -Untereinheit I_K	C	(-)	„Gain of function“, I_K \uparrow
	ATFB		C	(-)	„Gain of function“, I_K \uparrow
<i>KCNE5</i> (<i>KCNE1L</i>)	IVF	β -Untereinheit I_K	C	(-)	„Gain of function“, I_{to} \uparrow
	ATFB		C	(-)	„Gain of function“, I_{Ks} \uparrow
<i>KCNJ2</i>	Andersen-Tawil-Syndrom	Hauptuntereinheit (Kir2.1) I_{K1}	A	AD	„Gain of function“, I_{K1} \uparrow
	LQT7		C	AD	„Gain of function“, I_{K1} \uparrow
	SQT3		C	AD	„Gain of function“, I_{K1} \uparrow
	ATFB9		C	AD	„Gain of function“, I_{K1} \uparrow
<i>KCNJ5</i>	LQT13	Untereinheit (Kir3.4) $I_{K,ACh}$	C	AD	„Loss of function“, $I_{K,ACh}$ \downarrow
<i>KCNJ8</i>	ERS, IVF	Untereinheit (Kir6.1) $I_{K,ATP}$	C	(-)	„Gain of function“, $I_{K,ATP}$ \uparrow

^aA: >10%, B: 1–10%, C: <1

SSS Sinusknotensyndrom, *BRGDA* Brugada-Syndrom, *LQT* langes QT-Syndrom, *JLN* Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom, *SQT* kurzes QT-Syndrom, *ATFB* Vorhofflimmern, *IVF* idiopathisches Kammerflimmern, *ERS* frühe (pathologische) Repolarisationsstörung, *AD* autosomal-dominant, *AR* autosomal-rezessiv, (-) sporadisch, *I* Strom, *s* langsam, *r* schnell, *ur* sehr schnell, *ACh* Azetylcholin, *ATP* Adenosintri-phosphat.

ren Herzrhythmusstörungen (■ **Tab. 3**) assoziiert [8]. Neben *CACNAID* sind noch 2 weitere Kationenkanalgene an genetischen Formen der Erregungsbildung (*HCN4*, Genprodukt reguliert den Schrittmacherstrom I_f) bzw. Erregungsleitung (*TRPM4*) beteiligt. Insgesamt sind Kalziumkanalgenmutationen klinisch selten.

Kardiale Kalziumkanalerkrankungen

Der kardiale L-Typ-Kalziumkanal ist ein vielfältig regulierter Proteinkomplex. Die Ionenpore des Kanals wird von der α -Untereinheit gebildet, die im Herz von 2 verschiedenen Genen der *CACNA1*-Genfamilie kodiert werden. Das *CACNA1C*-Gen wird v. a. im Atrium und Ventri-

kel exprimiert, im Sinus- und AV-Knoten hingegen sind die Genprodukte von *CACNAID* und anderer T-Typ-Kalziumkanalgene vorherrschend. Die Gene *CACNA2D1* und *CACNB2* kodieren für akzessorische Untereinheiten ($\alpha_2\delta$, β_2).

Mutationen in den Genen *CACNA1C*, *CACNB2* und *CACNA2D1*, die zu einer Reduktion des Ca^{2+} -Einwärtsstroms an der Membran führen („loss of function“), sind in 10–15% molekulare Ursache für seltene Unterformen des BRGDA. Die Genmutationen können mit klinischen Mischbildern maligner Erkrankungen, z. B. mit frühen Repolarisationsstörungen (ERS), Verkürzung des QT-Intervalls (SQT-Syndrom) oder idiopathischem Kammerflimmern (IVF), assoziiert sein. Für die Reduktion des Ca^{2+} -Einwärtsstroms sind je nach Mutation

verschiedene Mechanismen identifiziert worden, z. B. hypomorphe Mutationen mit Beeinträchtigung der Membrandichte oder solche, die den Ca^{2+} -Strom durch eine Beschleunigung der Kanalinaktivierung oder Reduktion der Kanalleitfähigkeit reduzieren.

Selten führen Mutationen in *CACNA1C* zu einem vermehrten Ca^{2+} -Einwärtsstrom („gain of function“). Diese führen zu dem komplexen sog. Timothy-Syndrom (TS), mit langem QT-Syndrom, Syndaktylie, Immundefizienz, geistiger Behinderung u. a. Merkmalen. Der größte Teil der TS-Mutationen wurde in den alternativ gespleißten Exons 8 bzw. 8A des *CACNA1C*-Gens beschrieben. Erst kürzlich wurden auch Mutationsträger mit isolierter Verlängerung des QT-Intervalls identifiziert (LQT8).

Tab. 2 Ausgewählte Natriumkanalgene und kardiale Phänotypen

Gen	Erkrankung (Unterform)	Protein	Sensitivität ^a	Vererbung	Ionenstrom, Zell-fehlfunktion
SCN5A	ATFB10	α-Untereinheit I _{NaV1.5}	A	AD	„Loss of function“, I _{Na} ↓ „Gain of function“, I _{Na} ↑
	BRGDA1		A	AD	„Loss of function“, I _{Na} ↓
	CMD1E		B	AD	„Loss of function“, I _{Na} ↓ „Gain of function“, I _{Na} ↑
	IVF		C	(-)	„Loss of function“, I _{Na} ↓
	LQT3		B	AD	„Gain of function“, I _{Na} ↑
	PFHB1A (PF-HBI)		A	AD	„Loss of function“, I _{Na} ↓
	SSS1		B	AD, AR	„Loss of function“, I _{Na} ↓
	MEPPC		?!	AD	„Gain of function“, I _{Na} ↑
	SCN1B	BRGDA5	β-Untereinheit I _{Na}	C	AD
	ATFB13		C	(-)	„Loss of function“, I _{Na} ↓
SCN2B	BRGDA	β-Untereinheit I _{Na}	C	AD	„Loss of function“, I _{Na} ↓
	ATFB14		C	(-)	„Loss of function“, I _{Na} ↓
SCN3B	IVF	β-Untereinheit I _{Na}	B	(-)	„Loss of function“, I _{Na} ↓
	BRGDA7		C	(-)	„Loss of function“, I _{Na} ↓
	ATFB		C	(-)	„Loss of function“, I _{Na} ↓
SCN4B	LQT10	β-Untereinheit I _{Na}	C	AD	„Gain of function“, I _{Na} ↑

^aA: >10%, B: 1–10%, C: <1%

ATFB Vorhofflimmern, BRGDA Brugada-Syndrom, CMD dilatative Kardiomyopathie, LQT langes QT-Syndrom, PFHB (nicht) progressive Überleitungsstörung, MEPPC multifokale ektope polymorphe Purkinje-Extrasystolie, IVF idiopathisches Kammerflimmern, LQT langes QT-Syndrom, AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, (-) sporadisch, I Strom.

Die mögliche Bedeutung von Kalziumkanalgenen an der kardialen Impulsbildung wird durch das sog. Sinoatrial-nodes-dysfunction-and-deafness (SANDD)-Syndrom deutlich, bei dem als Einzelfallbeschreibung eine homozygote Loss-of-function-Mutation im Gen für die α_{1D}-Untereinheit des Kalziumkanals *CACNA1D* beschrieben wurde.

Kardiale Ca²⁺-Freisetzungserkrankungen

Während der Plateauphase des Aktionspotenzials triggert das ins Zellinnere fließende Ca²⁺ die Freisetzung von Ca²⁺ aus dem SR. Mutationen im *RYR2*-Gen sind für eine unphysiologische diastolische Ca²⁺-Freisetzung aus dem SR verantwortlich und können bei 50–60% der Patienten mit stressinduzierten polymorphen Kammertachykardien (CPVT1) identifiziert werden. Die Erkrankung ist sehr maligne, da unbehandelt im 30. Lebens-

jahr etwa ein Drittel der Patienten am plötzlichen Herztod (z. B. beim Sport) verstorben sind. Über 150 Genmutationen wurden bislang publiziert; aufgrund der Größe des Gens (105 Exons) findet meist nur eine partielle Stufendiagnostik statt, sodass die eigentliche Sensitivität höher sein kann. Weitere funktionell relevante Proteine des SR sind FKBP12, Triadin (TRDN), Junctin und Calsequestrin 2 (CASQ2); Mutationen in *CASQ2* und *TRDN* zeigen klinisch eine deutliche Ausprägung und sind meist homozygot im Sinne einer autosomal-rezessiven Erkrankung.

Empfehlungen zur Genotypisierung bei Verdacht auf kardiale Ionenkanalerkrankung

Die Indikation zur Durchführung einer zielgerichteten Genotypisierung eines Indexpatienten (mit Verdacht auf eine fami-

liäre Arrhythmieform) hängt grundsätzlich von der Fragestellung, ob eine solche Untersuchung aus diagnostischer, therapeutischer und/oder prognostischer Hinsicht erfolgen soll, ab.

Die Determinanten hierfür sind einerseits die klinische Schwere der Erkrankung (z. B. maligne Formen von ventrikulären Herzrhythmusstörungen, wie CPVT, LQTS, etc.), andererseits aber auch die Erfolgsrate einer Genotypisierung (sog. Sensitivität; s. Angaben in **Tab. 1, 2, 3**).

» Die Erfolgsrate der Genotypisierung und die Erkrankungsschwere bedingen die Indikation zur Genanalyse

Letztere kann bei ausgesprochener Heterogenität (z. B. idiopathisches Vorhofflimmern) niedrig sein, sodass eine Empfehlung diesbezüglich eine Einzelfallentscheidung sein kann (sog. Klasse-IIb-Empfehlung). Andererseits kann eine Genotypisierungsrate pro Erkrankung (z. B. LQTS) oder in einem Gen (z. B. *RYR2*-Gen) hoch und zusätzlich klinisch relevant sein, sodass entsprechend aktuellen Empfehlungen eine Genotypisierung vorgenommen werden sollte (sog. Klasse-I-Empfehlung; [1]). Zusätzlich zu den aktuellen internationalen Expertenempfehlungen [1] gibt es im englischsprachigen Ausland zur Frage der Genotypisierung bei kardialen Ionenkanalerkrankungen eine Reihe von nationalen Empfehlungen; für Deutschland sind ebensolche in Vorbereitung. Für eine molekulare Diagnostik eines Indexfalls können orientierend folgende Empfehlungsgrade (Evidenzlevel C; Expertenmeinung) ausgesprochen werden:

- Klasse 1:
 - monogene Erkrankung mit einer Sensitivität (Mutationsnachweis) von >30%,
 - syndromale Herzerkrankungen;
- Klasse 2a:
 - monogene Erkrankung mit Mutationsnachweis von 10–30%;
- Klasse 2b:
 - monogene Erkrankung oder Erkrankungsgene mit Mutationsnachweis <10%,

Tab. 3 Ausgewählte Kalziumkanal-, Kalzium-Release- und Kationenkanalgene und kardiale Phänotypen

Gen	Erkrankung	Protein	Sensitivität ^a	Vererbung	Ionenstrom, Zellfunktionsfunktion
CACNA1C	Timothy-Syndrom	α-Untereinheit I _{CaV1.2}	A	AD	„Gain of function“, I _{CaL} ↑
	LQT8		C	(-)	„Gain of function“, I _{CaL} ↑
	BRGDA3		B	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
	SQT4		C	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
	ERS, IVF		B	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
CACNA1D	SANDD	α-Untereinheit I _{CaV1.3}	?!	AR	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
CACNA2D1	BRGDA10	α-, δ-Untereinheit	B	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
	ERS, IVF		B	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
	SQT6		C	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
CACNB2	BRGDA4	β-Untereinheit	B	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
	ERS, IVF		B	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
	SQT5		C	AD	„Loss of function“, I _{CaL} ↓
RyR2	CPVT1	Ryanodinrezeptor 2 (RYR2)	A	AD	„Gain of function“, diastolisch (Ca ²⁺); ↑
CASQ2	CPVT2	Calsequestrin 2	C	AR	„Loss of function“, diastolisch (Ca ²⁺); ↑
TRDN	CPVT	Triadin	C	AR	„Loss of function“
HCN4	SSS2	Kationenkanaluntereinheit, Sinusknoten	B	AD	„Loss of function“, I _f ↓
TRPM4	PFHB1b	Kationenkanaluntereinheit, Purkinje-Zellen	A	AD	„Gain of function“, ↑

^aA: >10%, B: 1–10%, C: <1%

CPVT Stressinduzierte polymorphe Kammertachykardie, BRGDA Brugada-Syndrom, LQT langes QT-Syndrom, SANDD Sinusknotenerkrankung und Schwerhörigkeit, IVF idiopathisches Kammerflimmern, ERS frühe (pathologische) Repolarisationsstörung, SQT kurzes QT-Syndrom, SSS Sinusknotenerkrankung, PFHB (nicht) progressive Überleitungsstörung, AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, (-) sporadisch, L L-Typ.

- kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer ausgesprochenen Heterogenität.

Für Verwandte 1. Grades eines Patienten mit einer genetisch bestätigten Ionenkanalerkrankung wird grundsätzlich eine fachkardiologische Untersuchung und eine Untersuchung hinsichtlich der familiären Mutation (sog. Heterozygotendiagnostik) aus primär präventiver Hinsicht empfohlen [1].

Fazit für die Praxis

- Kardiale Ionenkanalerkrankungen sind sog. seltene Erkrankungen, die meist durch episodisches Auftreten von malignen (ventrikulären) Herz-

rhythmusstörungen gekennzeichnet sind.

- Eine frühzeitige klinische und genetische Diagnostik, zielgerichtete Therapie und Beratung kann schwere Krankheitsverläufe abwenden und Merkmalsträger in einer Familie frühzeitig identifizieren.
- Derzeit sind >20 verschiedene genetische Unterformen (in K⁺-, Na⁺- und Ca²⁺-Kanalgene und akzessorischen Untereinheiten) bekannt.
- Die klinische Ausprägung einzelner Ionenkanalveränderungen kann zu überlappenden Krankheitsbildern führen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. E. Schulze-Bahr
 Institut für Genetik
 von Herzerkrankungen
 (IfGH), Department für
 Kardiologie und Angiologie,
 Universitätsklinikum
 Münster (UKM)
 Albert-Schweitzer-Campus 1,
 Gebäude D3, 48149 Münster
 eric.schulze-bahr@
 ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Zumhagen, C. Friedrich, B. Stallmeyer, J. Ising, G. Seeböhm und E. Schulze-Bahr geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al (2011) HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 13:1077–1109
2. Giudicessi JR, Ackerman MJ (2012) Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias-diagnosis and therapy. *Nat Rev Cardiol* 9:319–332
3. Giudicessi JR, Ackerman MJ (2013) Genetic testing in heritable cardiac arrhythmia syndromes: differentiating pathogenic mutations from background genetic noise. *Curr Opin Cardiol* 28:63–71
4. Hoekstra M, Mummery CL, Wilde AA et al (2012) Induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes as models for cardiac arrhythmias. *Front Physiol* 3:346
5. Imboden M, Swan H, Denjoy I et al (2006) Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 355:2744–2751
6. Nerbonne JM, Kass RS (2005) Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 85:1205–1253
7. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al (2013) Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*
8. Venetucci L, Denegri M, Napolitano C, Priori SG (2012) Inherited calcium channelopathies in the pathophysiology of arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 9:561–575
9. Webster G, Berul CI (2013) An update on channelopathies: from mechanisms to management. *Circulation* 127:126–140
10. Wilde AA, Brugada R (2011) Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res* 108:884–897
11. Zumhagen S, Stallmeyer B, Friedrich C et al (2012) Inherited long QT syndrome: clinical manifestation, genetic diagnostics, and therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 23:211–219

Hier steht eine Anzeige.

