

Anna-Britt Victoria Wimmer
Dr. med.

**Die Long-QT Mutante $\Delta F339$ des KCNQ1-Kanals
- Elektrophysiologische Untersuchungen
zur Ursache angeborener Herzrhythmusstörungen**

Geboren am 01.04.1979 in Hamburg
(Staats-)Examen am 10.05.2006 an der Ruprecht-Karls-
Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C. A. Karle

Diese Dissertation hat die genetische, elektrophysiologische und klinische Pathophysiologie einer LQT-Familie untersucht. Es handelt sich bei den betroffenen Familienmitgliedern um das dominant vererbliche Romano-Ward-Syndrom. Die Mutation, die entdeckt wurde, ist die $\Delta F339$ -Mutation, eine Deletion des Aminosäuretripletts CCT im Segment 6 des KCNQ1-Kanals. Sie betrifft die Isoform 1 und Isoform 2 der α -Untereinheit des I_{Ks} -Strom-bildenden KCNQ1-Kanals. Damit ist das Lange QT-Syndrom dieser RWS-Familie dem LQTS Typ 1 zuzuordnen. Die $\Delta F339$ -Mutation betrifft 4 weibliche Familienmitglieder aus 2 Generationen, die nicht den gleichen klinischen Schweregrad der Erkrankung aufweisen. Die Mutter vererbte das LQTS an ihre 3 Töchter. Die klinisch auffälligste Tochter mit leicht auszulösenden Synkopen, führte letztendlich zur Untersuchung und Aufdeckung der

Mutation im KCNQ1-Gen und der Diagnose einer RWS-Familie.

Elektrophysiologisch wurde der heterotetramere KCNQ1-Kanal auf Veränderungen seiner Ionenleitfähigkeit geprüft, die fähig sind, das Aktionspotential der Kardiomyozyten in seiner Repolarisation zu beeinflussen und so zu der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und den "Torsade de pointes"-Arrhythmien führen. Die Ergebnisse sind einstimmig und zeigen einen dominant-negativen Effekt der Isoform 2 (physiologischer Effekt) und ihrer Mutante auf den Wildtyp-Strom und I_{Ks} -Strom. Dieser Effekt wird durch die Wildtyp-Isoform 2 auf den I_{Ks} -Strom stärker ausgeübt, als durch ihre Mutante. Die Wirkung KCNQ1-Isoform 1- $\Delta F339$ auf den I_{Ks} -Strom ist ebenfalls dominant negativ, prägt sich auf den Wildtyp aber weniger aus. Die Koexpression des KCNQ1-Kanal-Heterotetramers in gesunden (jeweils 2 KCNQ1-Isoform 1 und 2/KCNE1) und betroffenen Individuen (KCNQ1-Isoform 1 und 2/KCNQ1- $\Delta F339$ -Isoform 1 und 2/KCNE1) demonstriert in der Gegenüberstellung eine ausgeprägte Stromreduktion der mutierten Untereinheiten von 93% auf den I_{Ks} -Strom im Vergleich zu dem Wildtyp- I_{Ks} -Strom. Mit diesen Experimenten konnte die Signifikanz der dominant-negativen Stromreduktion durch die Isoform 2 in Bezug auf die LQT1-Patienten beleuchtet werden.

Insgesamt fällt auf, dass die elektrophysiologisch bewiesene Verminderung des Kaliumstroms dieser Mutation nicht mit der Klinik des Phänotyps korrelieren muss und sich unterschiedlich ausprägt. Diese Beobachtungen wurden auch von anderen KCNQ1-Mutationen berichtet, wobei die Lage der Mutation

unabhängig davon zu sein scheint. Der dominant-negative Effekt der Mutanten und der WT-Isoform 2 lässt sich durch das Zusammenlagern der Untereinheiten erklären. So kann die Mutante die funktionierenden Untereinheiten beeinflussen und das "Gating" regulieren. Bei der mutierten Isoform 1 könnte ein Wirkmechanismus über die β -Untereinheit eine Rolle spielen. Eine weitere Erklärung der dominant-negativen Wirkung ist der Mechanismus der Trafficking-Mutanten. Bis jetzt haben aber Mutationen im C-terminalen Bereich eher diesen selteneren Mechanismus im Vergleich zu der Zusammenlagerung der Untereinheiten demonstriert. Ganz auszuschließen wäre eine Trafficking-Mutation erst durch weiterführende Untersuchungen.

Die Ergebnisse, die Erfahrungsberichte sowie die Einschätzung der Erkrankung über den "Long QT-Diagnostik-Score" und die "Risikostratifizierung" sprechen für ein LQTS, das behandelt werden sollte, unabhängig von der klinisch-symptomatischen Erscheinung der Betroffenen. Die Möglichkeit für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes besteht bei allen betroffenen Familienmitgliedern. Die Therapie würde die Einnahme von β -Blockern bei den klinisch milder Betroffenen vorsehen. Bei der klinisch auffälligsten Patientin wäre eventuell, neben den β -Blockern, die Schrittmacherimplantation erforderlich. Bei Therapieversagen kommt die Implantation eines Defibrillators in Betracht. Generell sollten die Betroffenen Stress, bestimmte körperliche Betätigungen und Medikamente, die zu einer QT-Verlängerung führen, meiden. Bei der Familienplanung muss die autosomal-dominante Vererbung berücksichtigt werden.

Die Mutation $\Delta F339$ des KCNQ1-Kanals beeinflusst die Funktion des KCNQ1-Kanals erheblich, in der Klinik spiegelt sie sich in einer unterschiedlich ausgeprägten Symptomatik wider. Die Heilung ist zur Zeit noch nicht möglich, doch mit Hilfe der richtigen Therapie besteht eine normale Lebenserwartung.