

Julian Schröter  
Dr. med.

## **Klinische und elektrophysiologische Charakterisierung zweier humanpathogener Mutationen des HCN4-Kanals**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick A. Schweizer

Das *Sick-Sinus*-Syndrom beschreibt ein weites Feld von Herzrhythmusstörungen mit teilweise hereditären Ursachen. Es ist eine häufige Diagnose, die in vielen Fällen eine therapeutische Intervention erfordert. Deshalb ist die Identifizierung ursächlicher Gene von großem klinischem und wissenschaftlichem Interesse. HCN-Kanäle spielen eine wichtige Rolle bei Initiation und Modulation der Herzerregung. HCN4 ist im menschlichen Sinusknoten die am stärksten exprimierte Isoform der HCN-Kanalfamilie. Entsprechend zeigten bisher beschriebene humane *HCN4*-Mutationen ein *Sick-Sinus*-Syndrom mit dem Leitsymptom einer Sinusbradykardie. Zudem gab es Hinweise darauf, dass eine HCN4-Dysfunktion mit Tachyarrhythmien assoziiert ist und Veränderungen in der HCN4-Regulation mit strukturellen Erkrankungen des Arbeitsmyokards in Verbindung stehen könnten. Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Zuge einer Kandidatengen-Analyse bei Arrhythmie-Patienten unter anderem zwei verschiedene Mutationen im *HCN4*-Gen identifiziert. Ziel dieser Arbeit war es durch klinische Evaluation der Mutationsträger und elektrophysiologische Charakterisierung der mutierten Kanäle die klinische und funktionelle Bedeutung von HCN4-Dysfunktionen zu untersuchen. Außerdem sollte das Spektrum kardiovaskulärer Pathologien, die mit Veränderungen von HCN-Kanälen assoziiert sind, weiter eruiert werden.

Die Mutation K530N ist im hochkonservierten C-Linker des HCN4-Kanals lokalisiert. Die heterozygoten Träger dieser Mutation zeigten in einer Familie über drei Generationen ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und altersabhängiges Auftreten von Vorhofflimmern. Die elektrophysiologische Charakterisierung heteromerer Wildtyp/K530N-Kanäle zeigte eine signifikante Verschiebung der spannungsabhängigen Aktivierung zu negativeren Potentialen. Demgegenüber war ein verstärkter Funktionszugewinn des Ionenstroms nach cAMP-Stimulation zu beobachten. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass eine verstärkte Autoinhibition des HCN4-Kanals in der heteromeren Konfiguration durch Verschiebung des Gleichgewichts der Tetramerisierung auf die Seite zweier Dimere verursacht wird, welche wiederum durch cAMP gelöst wird. *In vivo* resultiert aus der HCN4-Dysfunktion eine Sinusbradykardie, die möglicherweise die Vulnerabilität des Atriums für ektope Erregungen erhöht. Bei bradykardem Grundrhythmus kann der nachgewiesene, cAMP-abhängige Funktionszugewinn in Situationen adrenergen Stresses ein initialer Trigger von Vorhofflimmern sein, das durch selbstinduzierte Verstärkungsmechanismen zu seiner Chronifizierung und nachhaltigen Schädigung der Sinusknotenfunktion führt.

Die Mutation G482R ist im hochkonservierten GYG-Motiv der HCN4-Kanalpore lokalisiert. Sie segregierte in drei heterozygoten Familienmitgliedern vollständig mit einem kombinierten Phänotyp bestehend aus Sinusbradykardie, *Noncompaction*-Kardiomyopathie und einem Mitralklappenprolaps. Die elektrophysiologische Charakterisierung zeigte, dass die mutierten Untereinheiten funktionsdefekt sind und eine Ko-Expression von G482R- und Wildtyp-Untereinheiten zu einer deutlichen Stromdichtereduktion um circa 65 % führt. Als Ursache der ausgeprägten Sinusbradykardie wurde somit ein Defekt der Ionenpermeabilität mit dominant-negativem Effekt auf Wildtyp-Untereinheiten postuliert. Aufgrund aktueller Studien zur Pathogenese der *Noncompaction*-Kardiomyopathie und der Rolle von HCN4 bei der Kardiogenese wurde außerdem eine Störung der Interaktion wichtiger Signalwege der kardialen Embryogenese durch HCN4-Funktionsverlust vermutet. Diese könnten durch

Behinderung des Kompaktierungsprozesses in den Ventrikeln zum *Noncompaction*-Kardiomyopathie-Phänotyp führen.

In dieser Arbeit wurden zwei neue *HCN4*-Mutationen beschrieben, die erstmalig über das Leitsymptom der Sinusbradykardie hinaus mit der Entstehung von Vorhofflimmern (*HCN4*-K530N) beziehungsweise einer strukturellen Herzerkrankung im Sinne einer biventrikulären *Noncompaction*-Kardiomyopathie (*HCN4*-G482R) im Zusammenhang stehen. Angesichts aktueller Studien, die die Befunde dieser Arbeit bestätigen, muss der Stellenwert von *HCN4* in der Pathogenese des Vorhofflimmerns höher angesetzt werden als bisher gedacht. Weitere Studien diesbezüglich sind von großem klinischem und wissenschaftlichem Interesse. Außerdem muss angesichts nachfolgender Beschreibungen des *Noncompaction*-Phänotyps in Assoziation mit der gleichen G482R-Mutation sowie weiterer *HCN4*-Mutationen von einem neuen kardialen Syndrom ausgegangen werden. Jedoch sind die molekularen Mechanismen, wie die Kanaldysfunktion zu strukturellen kardialen Veränderungen führt, noch ungeklärt. Weiterhin sollte die Prävalenz und das Spektrum der *HCN4*-assoziierten rhythmologischen und strukturellen kardialen Erkrankungen in weiterführenden Studien genauer untersucht werden.