

Was hinter erblichen Herz-Rhythmus-Störungen steckt

Das Short-QT-Syndrom ist eine angeborene Erkrankung, die zum plötzlichen Herztod im jungen Alter führt. Als mögliche Ursache wurden vor Kurzem Mutationen im Gen SLC4A3 beschrieben, welches den Bicarbonat-Chlorid-Austausch reguliert. Ein internationales Forschungsteam mit Beteiligung einer Forschungsgruppe der Ruhr-Universität Bochum ist diesem Verdacht nachgegangen. Die Forschenden konnten herausfinden, was verschiedene Varianten des Gens in Herzmuskelzellen bewirken. So war der intrazelluläre pH-Wert erhöht und der Ionenstrom veränderte sich. Diese Erkenntnisse könnten helfen, Betroffene besser personalisiert zu behandeln.

Die Studie ist im European Heart Journal vom 5. März 2026 veröffentlicht.

Gestörter Herzrhythmus

Um den Blutfluss in Gang zu halten, müssen sich die Muskelzellen des Herzens konzertiert zusammenziehen und entspannen. Diese An- und Entspannung wird elektrisch gesteuert, indem verschiedene Ionen geregelt durch Kanäle in der Zellwand in die Zellen ein- und ausströmen. Beim Short-QT-Syndrom, kurz SQTS, ist diese Steuerung gestört. Das hat unter anderem zur Folge, dass die Zeit zwischen Anspannung und Entspannung der Herzmuskelzellen, das sogenannte QT-Intervall oder Repolarisationszeit, verkürzt und somit der Herzrhythmus gestört ist.

„Der Mechanismus einer Aktionspotentialdauerverkürzung, der Verkürzung des QT-Intervalls und der Herzrhythmusstörungen bei den Trägern von Mutationen im Gen SLC4A3 war bisher nicht verstanden“, sagt Dr. Ibrahim El-Battrawy von der Kardiologie und Arbeitsgruppenleiter der Abteilung zelluläre und translationale Physiologie der Ruhr-Universität Bochum. Um mehr Erkenntnisse zu gewinnen, untersuchte das Forschungsteam zwei Varianten im SCL4A3-Gen, die für familiäre SQTS ursächlich sind.

Im Mittelpunkt standen die beiden bisher nicht beschriebenen Varianten im SLC4A3 Gen p.Arg370Cys und p.Lys531Thr. Das Forschungsteam generierte menschliche Herzmuskelzellen aus induzierten pluripotenten Stammzellen von den betroffenen Familien. Die Mutationen wurden mittels CRISPR/Cas 9 korrigiert, um genetisch identische Zelllinien herzustellen. Des Weiteren wurden die beschriebenen Mutationen in humane embryonale Nierenzellen, kurz HEK-Zellen, inseriert. Mittels verschiedenster Testverfahren untersuchte das Forschungsteam, was durch die Mutationen in den Zellen verändert war. Zum Einsatz kamen Patch Clamp, Ca²⁺-Transient-Imaging, Einzelzell-Kontraktion, intrazellulärer pH-Messung, Proteinstrukturanalyse, Immunfärbung und Optical-Mapping-Analysen in dem Organoid-Modell.

Alles beginnt mit verändertem pH-Wert

Die Zellen mit mutiertem Gen wiesen eine signifikant verkürzte Aktionspotentialdauer und eine hohe Rate an Arrhythmie-Ereignissen auf. Der Ein- und Ausstrom von Ionen war verändert: Die Zellen zeigten eine Reduktion des L-typ-Kalzium-Stroms (ICa-L), und eine signifikante Erhöhung des Natrium-Calcium-Austauscher-Stroms (INCX). Der intrazelluläre pH-Wert war signifikant erhöht. Um eine solche Erhöhung des pH-Werts zum Vergleich in Wildtyp-Herzzellen zu erzeugen, nutzte das Forschungsteam Ammoniumchlorid (NH₄Cl). Diese Behandlung hatte auch bei Wildtyp-Zellen

eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer, eine Erhöhung des INCX und eine Reduktion des I_{Ca-L} zur Folge. „Wir gehen davon aus, dass das Ganze mit einer Erhöhung des intrazellulären pH-Wertes beginnt“, so Ibrahim El-Battrawy.

Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen - Quinidin und Sotalol - verlängerten die Aktionspotentialdauer und reduzierten die Häufigkeit von Rhythmusstörungen in den mutierten Zellen. „Diese Erkenntnisse sind für eine personalisierte Therapie bei SQTs-Patienten mit SLC4A3-Mutationen entscheidend“, sagt Ibrahim El-Battrawy.

Kooperationspartner

An dem Projekt sind verschiedene Forschungsstandorte national und international (Bochum, Mannheim, Göttingen, Heidelberg, Zürich, Valencia und Toronto) beteiligt.

Förderung

Die Arbeiten wurden gefördert durch das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, die Hector-Stiftung, die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung und die Deutsche Herzstiftung.

Originalpublikation:

Zenghui Meng et al.: SLC4A3-related Short QT Syndrome Assessed in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes: Mechanisms of Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Death, in: European Heart Journal, 2026, DOI: 10.1093/eurheartj/ehag068, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41780556/>