

# Mutationer i hjertets pacemakerkanaler – ny årsag til syg sinus-syndrom og langt QT-syndrom

Cand.scient. Tine Vitved,  
cand.scient. Henriette Theilmann Lianee,  
cand.scient. Birgitte Støvring, overlæge Bjarne M. Sigurd &  
overlæge Michael Christiansen

Statens Serum Institut, Klinisk Biokemisk Afdeling,  
Markørlaboratoriet, og  
Bispebjerg Hospital, Medicinsk Center, Kardiologisk Klinik Y

## Resume

Hjertets autonome rytme bestemmes af den hyperpolariseringsaktiverede *funny* ( $I_f$ )-strøm i sinusknuden, som genereres af pacemakerionkanalerne HCN2 og HCN4. Uregelmæssigheder i hjertets aktionspotentialer kan medføre hjertearytmier, hvilket i mange tilfælde, som ved f.eks. langt QT-syndrom, forårsages af mutationer i hjertets ionkanalgener. Mutationer i *HCN4*-genet er associeret med syg sinus-syndrom og langt QT-syndrom. Identifikation af hjertearytmiasocierede gener muliggør anvendelsen af behandling baseret på genspecifikke lægemidler og genterapi.

Hjertefrekvensen styres normalt af pacemakeraktiviteten i sinusknuden, og funktionen af pacemakercellernes natrium- og kaliumkanaler spiller en væsentlig rolle i opretholdelsen af normal hjerterytme. Mutationer i ionkanalgener og i regulatoriske gener, der er involveret i afviklingen af aktionspotentialer, har siden 1995 været en velkendt årsag til medfødte arytmisygdomme [1]. Sekventering af det humane genom samt funktionel karakterisering af hjertets forskellige ionkanaler har muliggjort systematisk screening af kandidatgener, dvs. gener, hvor mutationer kan medføre sygdom, hos patienter

og familier med medfødte arytmisygdomme, som f.eks. langt QT-syndrom karakteriseret ved et forlænget QT-interval og klinisk ved en tendens til takyarytmi og pludselig død. Størstedelen af de identificerede sygdomsrelaterede mutationer i ionkanalgener er fundet i hjertets spændingsaktiverede natrium- og kaliumkanaler. Identifikation af sygdomsassocierede gener og nye patogenetiske mekanismer vil i fremtiden kunne danne basis for en specifik diagnostik og behandling af den enkelte patient. Forskning og udvikling inden for dette område har derfor stor økonomisk og klinisk betydning. I **Tabel 1** angives medfødte arytmisygdomme, som på nuværende tidspunkt er forbundet med identificerede mutationer i ionkanalgener.

Hjertets autonome rytme styres af pacemakerceller, specialiserede muskelceller, som spontant genererer aktionspotentialer i sinusknuden. Flere andre muskelceller i hjertet kan generere aktionspotentialer, men hjertets rytme og frekvens bestemmes primært af pacemakercellerne i sinusknuden i den øvre del af højre atrium på grund af deres høje frekvens. Aktionspotentialer breder sig fra sinusknuden til atrier og via atrioventrikulærknuden (AV-knuden) til ventriklernes og kontraktion af myokardiet skyldes en hurtig indtrængen af natrium og calcium i cellerne [2, 3].

I genereringen af aktionspotentialer i sinusknuden er mindst fire forskellige klasser af ionkanaler involveret (**Figur 1**), herunder pacemakerkanaler, betegnet *hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated* (HCN1-4)-kanaler [4], der leder *funny*-strømmen ( $I_f$ ) [5], samt *transient* (T) og *large* (L)-type calcium- og kaliumkanaler, der leder henholdsvis  $I_{Ca}$  og  $I_K$  [2]. Den spontane hjerterytme genereres ved en langsom diastolisk

**Tabel 1.** Genetiske hjertearytmisygdomme.

Sygdom	Gener	Procentandel hvor mutationer findes	Arvelighed
Medfødt langt QT-syndrom	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, ANK2</i>	75	AD
Kort QT-syndrom	<i>KCNQ1, KCNH2, KCNJ2</i>	?	AD
Brugada-syndrom	<i>SCN5A</i>	10-15	AD
Syg sinus-syndrom	<i>SCN5A, HCN4</i>	25?	AR
Familier atrieflimren	<i>KCNQ1, KCNE2, KCNJ2</i>	<5	AD
Progressiv konduktionsdefekt	<i>SCN5A</i>	<5	AD
Idiopatisk ventrikelflimren	<i>SCN5A</i>	<5	AD
Jervell-Lange-Nielsens syndrom	<i>KCNQ1, KCNE1</i>	75	AR
Katekolaminerg ventrikulær takykardi	<i>CASQ2, RYR2</i>	10-20?	AR, AD

AD = autosomal dominant, AR = autosomal recessiv. Et ? angiver, at procentangivelsen er meget usikker og baseret på enkeltstående tilfælde. Opdateret efter [1].

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

membrandepolarisering, initieret i forlængelse af det negative membranpotentiale fra foregående repolarisering. Den langsomme depolarisering fortsætter, til membranen når tærskelværdien for stimulation af et nyt aktionspotentiale [3].

Aktionspotentialet reguleres yderligere af forskellige neurotransmittere og metaboliske stimuli, herunder  $\beta$ -adrenerge agonister, som medfører en sympatisk stimulering af kardiomyocytter, der øger hjertefrekvensen. Parasympatisk stimulering via f.eks. acetylcholin har den modsatte effekt og nedsætter hjertefrekvensen [2].

Identificeringen af de molekylære komponenter af  $I_f$  blev foretaget af forskellige forskergrupper, der siden 1997 har identificeret de fire HCN-gener i forskellige organismer og på baggrund heraf har foreslået dem som kandidatgener for medfødte hjertearytmier [6-13]. Den seneste forskning belyser en association mellem medfødte hjertearytmier og pacemakerstrømmen i sinusknuden, idet det er vist, at HCN-gener er involveret i både sinusknudedysfunktion og langt QT-syndrom [14, 15].

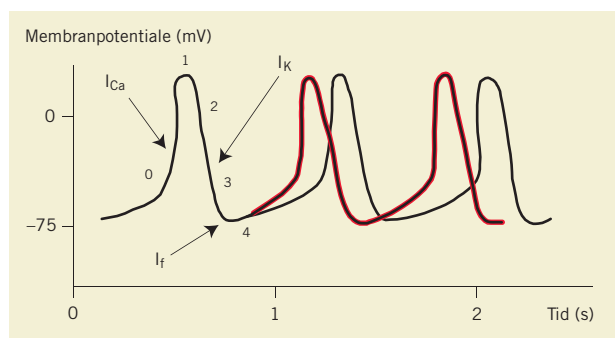
Formålet med denne oversigt er at sammenfatte den seneste forskning i pacemakerkanalernes funktion i hjertet samt associationen til medfødte hjertearytmier.

### Metode

Pubmed- og OMIM-databaserne, begge tilgængelige fra [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi), er gennemgået med søgeordene HCN, *hyperpolarization-activated*, *cyclic nucleotide-gated*, *long QT syndrome*, *sick sinus node syndrome* og *arrhythmia*. Referencelister i relevante artikler er gennemgået med henblik på opsporing af anden litteratur.

### Pacemakerstrømmen $I_f$

De første observationer af den hyperpolariseringsaktiverede



**Figur 1.** Aktionspotentiale målt i myocytter fra sinusknuden. Aktionspotentialet kontrolleres af ionstrømme og kan overordnet inddeles i følgende faser: 0) depolarisering af cellen, 1) spændingsfald, 2) plateau, 3) repolarisering og 4) langsom spontan depolarisering. Aktionspotentialet repræsenterer det integrerede signal fra de enkelte ionkanaler i cellen. I pacemakercellerne efterfølges repolariseringen af en langsom spontan depolarisering, der initierer det følgende aktionspotentiale. Den røde kurve illustrerer accelerationen af hjerterytmen ved stimulering med  $\beta$ -adrenerge agonister. Overordnet skyldes depolariseringen i pacemakerceller en indstrømning af calcium, hvorimod repolariseringen forårsages af en udstrømning af kalium. Bemærk at  $I_f$  bevirker den langsomme spontane depolarisering i pacemakerceller, idet strømmen aktiveres ved hyperpolarisering. Pacemakerceller mangler  $I_{K1}$ , der under normale omstændigheder opretholder et lavt hvilemembranpotentiale i myokardiecellerne. Modificeret efter [3].

$I_f$ -strøm i sinusknuden blev gjort i de sene 1970'ere [16]. Den identificerede  $I_f$ -strøm viste sig at være årsag til adrenalins effekt på hjerterytmen [5], og  $I_f$  er siden fundet i flere dele af hjertet, herunder atrier, ventrikler og purkinjefibre [17] samt i neuroner i det centrale og perifere nervesystem [18]. I flere studier er det påvist, at  $I_f$ -strømmen i hjertet er bestemmende for den spontane pacemakeraktivitet [2]. Overordnet har  $I_f$ -strømmen tre karakteristika: 1) den påbegyndes under membranhyperpolarisering [16], 2) den ledes af både natrium- og kaliumioner [19] og 3) den moduleres af cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP) [20].

### Hyperpolariseringsaktiveret cyklisk nukleotid-gated-kanaler – struktur og karakteristika

HCN-kanaler er transmembrane, ionledende kanaler (Figur 2A), der på baggrund af strukturelle ligheder med kaliumkanaler og cyklisk nukleotid-*gated*-e kanaler er klassificeret som medlemmer af familien af spændingsafhængige kationkanaler. HCN-kanaler består af proteinkomplekser, som hos mennesket omfatter fire tæt relaterede kanaler (HCN1-4) med en overordnet sekvensidentitet på ca. 60% [21]. HCN-kanaler danner en funktionel pore ud fra tetrameriske proteinkomplekser (Figur 2B). Porens struktur er afgørende for ionselektiviteten, idet kalium- og i mindre grad natriumioner passerer poren [22].

cAMP opregulerer aktiviteten af  $I_f$  ved at øge hastigheden af strømmen og inducere et skift i aktiveringen mod en højere spænding. Effekten af cAMP kan betegnes som en allosterisk cAMP-induceret aktivering af kanalen, idet cAMP direkte bindes til det cyklisk nukleotid-bindende domæne (CNBD) og der ved stabiliserer den åbne konfiguration af kanalen [6, 7, 20, 23].

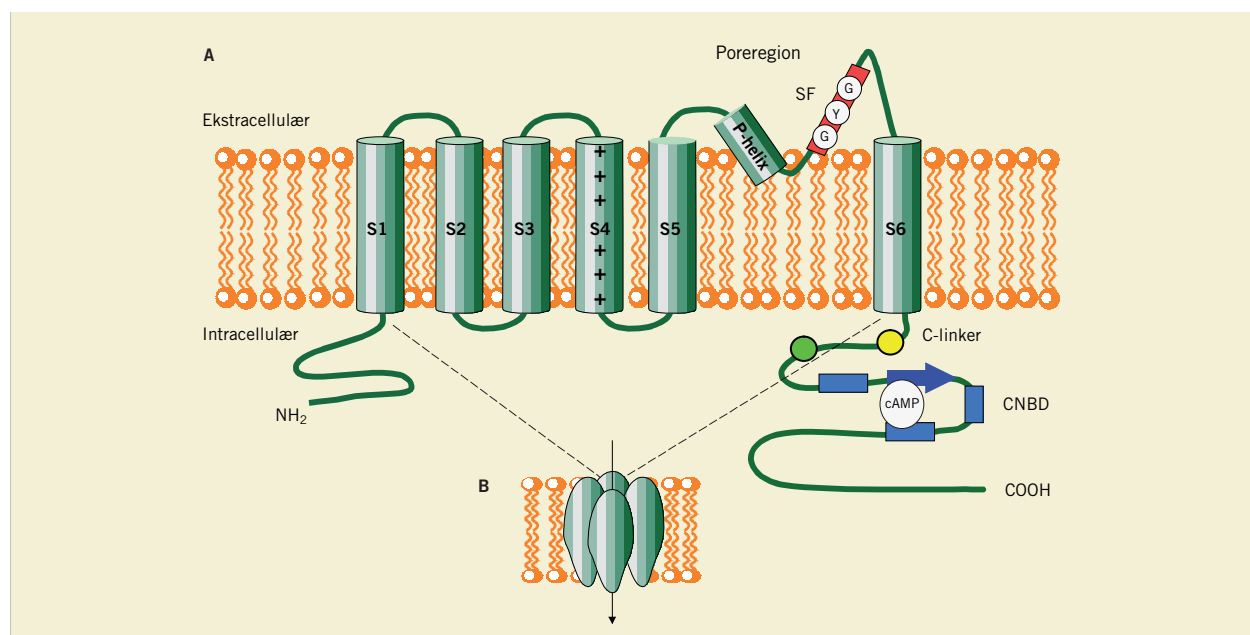
HCN-kanalerne er fundet i hjertet med varierende forekomst afhængigt af organisme, vævstype og alder. I hjertet er HCN2 tilsyneladende den mest dominerende efterfulgt af HCN4, hvilket tyder på, at specielt disse to kanaler er mulige kandidatgener ved hjertearytmier [6-10, 12, 13, 24]. Det har dog endnu ikke været muligt at fastlægge, hvilke kanaler der findes i den humane sinusknude, men i sinusknuden hos mus og kaniner er HCN4 den hyppigst forekommende, hvorimod HCN2 er fundet udtrykt i mindre omfang [6, 9, 12, 24].

### $I_f$ -molekylær elektrofysiologi

Under fysiologiske forhold ledes  $I_f$ -strømmen af både natrium- og kaliumioner, dog har de underliggende pacemakerkanaler en højere selektivitet over for kalium end over for natrium. Den ekstracellulære kaliumkoncentration er således med til at regulere hjertefrekvensen [2, 6-9, 19].

$I_f$  initieres under membranhyperpolarisering, der spænder over et bredt spektrum fra -140 mV i ventrikulære myocytter til -75 mV i sinusknuden [17]. Rekombinante HCN-kanaler, dvs. kanaler, der er dannet i celler, som syntetiserer kanalprotein ud fra klonet HCN cDNA, har et tilsvarende aktiveringsinterval, hvilket understøtter kanalernes funktion i disse vævstyper [8, 10, 23, 25].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



**Figur 2.** Den topologiske struktur af hyperpolariseringsaktiveret cyklisk nukleotid-gated (HCN)-kanaler. **A:** Strukturen af en enkelt subunit, der består af seks transmembrane segmenter (S1-S6), et positivt ladet spændingssensitivt segment (S4) og en ionledende poreregion mellem S5 og S6, bestående af en P-helix efterfulgt af aminosyretriplekten glycyl-tyrosin-glycyl (GYG-motiv), der udgør selektivetsfilteret (SF). Den cytoplasmiske C-terminal indeholder et cyklisk nukleotidbindende domæne (CNBD), der reguleres af cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP) og fungerer som en modulatorisk enhed. Yderligere ses C-linkeren, der kobler CNBD til den transmembrane region. Den gule og grønne prik angiver henholdsvis de to kendte mutationer i HCN4; D553N [15] og 573X, der resulterer i et trunkeket protein [14]. **B:** Topologisk repræsentation af den funktionelle transmembrane pore, dannet af tetrameriske proteinkomplekser. En tetramer kan teoretisk både bestå af samme HCN-kanal (betegnet homomerisk kompleks) eller flere forskellige HCN-kanaler.

Rekombinante HCN-kanaler varierer betydeligt, hvad angår kinetiske egenskaber, og HCN2 er karakteriseret ved en hurtig aktiveringstid i forhold til HCN4 [8]. Forskelle i HCN-kanalers karakteristika er afspejlet ved en variation af  $I_f$  i forskellige vævstyper og organismer, hvilket muligvis reflekterer en differentieret vævsspecifik forekomst af homomeriske kanaler i hjertet [24]. Yderligere har man i flere studier påvist, at både HCN2 og HCN4 kan at danne komplekser, der indeholder begge kanalproteiner, karakteriserede ved intermedieære spændings- og kinetikparametre, der i forhold til homomeriske komplekser i højere grad afspejler den native  $I_f$ -strøm. Den konkrete sammensætning af kompleksene i væv er dog stadig ukendt [26, 27]. Forskellene mellem de enkelte HCN-kanaler kan ikke alene forklare diversiteten af  $I_f$ , og formentlig spiller regulatoriske  $\beta$ -subunits en modulerende rolle, der bidrager til diversiteten [28, 29].

#### Hyperpolariseringsaktiveret cyklisk nukleotid-gated-kanaler og hjertearytmier

Sammenhængen mellem HCN-kanalerne og medfødte hjertearytmier er blevet klarlagt i takt med identifikationen af HCN-gen-familien. I 2003 fandt *Schulze-Bahr et al* at en patient ud af ti familier med sinusknudedysfunktion (SND) uden strukturelle anomalier i hjertet var heterozygot bærer af en 1-basepar (bp)-deletion i exon 5 (1631delC) i det humane HCN4-gen. Deletionen resulterede i ændring af læserammen

for HCN4-genet, hvilket burde resultere i et HCN4-protein (573X) uden det C-terminale CNBD, der normalt er årsag til virkningen af cAMP på kanalen (Figur 2). Proteinets blev funktionelt udtrykt, men havde ændrede biofysiske egenskaber, og i forsøg, hvor muterede og normale kanaler blev udtrykt i celler, påvistes det, at den muterede kanal kunne nedsætte cAMP-sensitiviteten af de normale kanaler og dermed udøve en dominant-negativ effekt [14]. Det har indtil nu ikke været muligt at knytte mutationer i HCN2 til SND [30].

*Ueda et al* [15] har efterfølgende undersøgt seks patienter med SND for mutationer i HCN4 og fundet en aminosyreændrende mutation, hvor aminosyre 553 ændres fra aspartat til asparagin (D553N) i exon 5 hos en patient, diagnosticeret med forlænget QT-interval og *torsade de pointes* ventrikulær takykardi. Mutationen var lokaliseret i C-linkeren, der kobler den transmembrane region til CNBD (Figur 2). I modsætning til den tidligere omtalte deletion 573X bevirkede mutationen, at HCN4-proteinet ikke blev udtrykt på overfladen i cellerne (*trafficking*-defekt). Udtrykkelse af D553N-kanaler sammen med normale HCN4-kanaler i celler medførte, at ekspresionen af de normale kanaler også blev reduceret, målt ud fra et nedsat proteinniveau og reduceret  $I_f$ -strøm [15].

Sammenhængen mellem  $I_f$  og pacemakeraktivitet i det inaktive hjerte er yderligere vist i zebrafisk, hvor der er beskrevet en mutation, som havde en effekt på hjertefunktionen og reducerede den hurtige komponent af  $I_f$ , hvilket medførte bra-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

dykardi [31]. Den humane  $I_f$ -strøm initieres inden for spændingsområdet i atrier, hvilket støtter hypotesen om, at irregulær  $I_f$  spiller en rolle for arytmiudvikling ved tilstande, der er karakteriserede ved øget  $I_f$  såsom hjertesvigt, hypertrofi og atrieflimren [27].  $I_f$  er desuden højere i ventrikulære kardiomyocytter, der er isoleret fra patienter med iskæmisk hjertesvigt, end i ventrikulære kardiomyocytter, der er isoleret fra raske personer [32, 33], og ligeledes er niveaue af HCN2-mRNA øget hos patienter med atrieflimren [34].

Funktionen af HCN2 og HCN4 ved patologiske tilstande er i nyere studier undersøgt i knockoutmus, hvor generne ikke er aktive [35, 36]. Mus, der mangler *HCN2*-genet, er karakteriseret ved neuronale defekter og hjertearytmi forårsaget af dysfunktion af sinusknuden. I celler fra sinusknuden ses dette ved en reduktion af  $I_f$ -strømmen samt en langsommere aktivering. Resultaterne tyder på, at HCN2 bestemmer og stabiliserer hvilemembranpotentialer og modvirker irregulær dannelse af aktionspotentialer [35].

HCN4 er vist at være meget afgørende for normal hjerte-funktion og basal hjerterytme. Mus, der mangler *HCN4*-genet, dør tidligt under den embryonale udvikling, og fostrene udviser bradykardi og kronotropisk defekt, men ingen strukturelle hjertedefekter eller irregulær hjerterytme. Desuden er kardiomyocytter fra fostre karakteriseret ved en reduktion af  $I_f$  med 75-90%, hvilket tyder på, at HCN4 udgør den primære komponent af  $I_f$  i hvert fald under embryonal udvikling [36]. De fælles fænotypiske karaktertræk hos *HCN4*-knockoutembryoer og patienten med den ovenfor beskrevne *HCN4*-mutation, der resulterer i et HCN4-protein uden CNBD (573X), tyder på, at patientens sygdom er forårsaget af den specifikke mutation i *HCN4*. Disse resultater støtter hypotesen om, at medfødte hjertearytmier kan forårsages af mutationer i hjertets pacemakerkanalgener og opfordrer til, at man søger at udvikle nye terapeutiske strategier, der er mere specifikt rettet mod den enkelte patients genetiske defekt. Selv om mutationer i *HCN4* foreløbig ikke synes at være en hyppig årsag til arytmi, er det alligevel vigtigt at undersøge variation i HCN-generne hos patienter med langt QT-syndrom og SND, specielt i tilfælde hvor der ikke er fundet mutationer i de andre kendte langt QT-associerede gener (Tabel 1).

### Terapeutiske aspekter

De nuværende behandlingsstrategier af arytmier er baseret på farmakoterapi, radiofrekvensablation og implantering af implanterbar cardioverter defibrillator (ICD)-enheder og pacemakere. De fleste antiarytmika er rettet mod ionkanaler, men er ofte uspecifikke og har i mange tilfælde proarytmisk effekt med risiko for øget sygelighed og dødelighed til følge. Radiofrekvensablation og pacemakeranlæggelse er effektive behandlinger af arytmi, og implantering af en ICD-enhed reducerer risikoen for pludselig arytmidød betydeligt, men behandlingerne er resursekrævende.

Den nye viden om arytmiens genetiske basis vil formentlig

kunne muliggøre genspecifik terapi, der er baseret på en specifik farmaceutisk påvirkning af den involverede ionkanal, hvilket vil kunne øge effektiviteten og reducere forekomsten af bivirkninger. Genterapi, hvor et specifikt gen overføres til væv ved hjælp af en vektor i form af et plasmid eller et adenovirus for at kompensere for en genetisk defekt eller opregulere en eller flere regulatoriske mekanismer, er også et spændende aspekt. I nyere studier har man belyst potentialet ved denne terapiform i dyremodeller, f.eks. ved opregulering af  $\beta_2$ -adrenerge receptorer, der kontrollerer hjerterytmen [37], eller inhibering af kaliumstrømmen  $I_{K1}$ , der hæmmer den spontane pacemakeraktivitet i ventrikler [38]. Udviklingen af biologiske pacemakere er en anden alternativ behandlingsstrategi ved arytmi sygdomme. Injektion af pacemakergen *HCN2* i hundehjerner er vist at føre til øget pacemakeraktivitet og nedsat arytmitendens [39]. Herudover er stamceller blevet foreslået som genoverførselssystem i genereringen af en biologisk pacemaker [40]. De hidtidige erfaringer med forsøg med genterapi på mennesker har dog vist, at vejen fra ny patofysiologisk erkendelse og forsøg i dyremodeller til effektiv behandling er meget lang. De praktiske, sikkerhedsmæssige og etiske aspekter af gen- og stamcelleterapi er fortsat til debat, og der vil sandsynligvis gå år, før disse metoder eventuelt finder anvendelse i behandlingen af arytmi sygdomme.

Korrespondance: Michael Christiansen, Markørlaboratoriet, Klinisk Biokemisk Afdeling, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: mic@ssi.dk

Antaget: 15. november 2005  
Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002;415:213-8.
2. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993;55:455-72.
3. Sigurd B, Sandøe E. Klinisk elektrokardiologi. København: Dansk Cardiologisk Selskab, 2002.
4. Clapham DE. Not so funny anymore: pacing channels are cloned. *Neuron* 1998;21:5-7.
5. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235-6.
6. Santoro B, Liu DT, Yao H et al. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain. *Cell* 1998;93:717-29.
7. Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M et al. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. *Nature* 1998;393:587-91.
8. Ludwig A, Zong X, Stieber J et al. Two pacemaker channels from human heart with profoundly different activation kinetics. *EMBO J* 1999;18:2323-9.
9. Ishii TM, Takano M, Xie LH et al. Molecular characterization of the hyperpolarization-activated cation channel in rabbit heart sinoatrial node. *J Biol Chem* 1999;274:12835-39.
10. Seifert R, Scholten A, Gauss R et al. Molecular characterization of a slowly gating human hyperpolarization-activated channel predominantly expressed in thalamus, heart, and testis. *PNAS* 1999;96:9391-6.
11. Vaccari T, Moroni A, Rocchi M et al. The human gene coding for HCN, a pacemaker channel of the heart. *Biochim Biophys Acta* 1999;1446: 419-26.
12. Shi W, Wymore R, Yu H et al. Distribution and prevalence of hyperpolarization-activated cation channel (HCN) mRNA expression in cardiac tissues. *Circ Res* 1999;85:1e-6.
13. Monteggia LM, Eisch AJ, Tang MD et al. Cloning and localization of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel family in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2000;81:129-39.
14. Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003;111:1537-45.
15. Ueda K, Nakamura K, Hayashi T et al. Functional characterization of a traf-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- ficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia. *J Biol Chem* 2004;279:27194-8.
16. Noma A, Irisawa H. Membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell as studied by double microelectrode method. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 1976; 364:45-52.
  17. Santoro B, Tibbs GR. The HCN gene family: Molecular basis of the hyperpolarization-activated pacemaker channels. *Ann NY Acad Sci* 1999;868: 741-64.
  18. Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Annu Rev Physiol* 1996;58:299-327.
  19. DiFrancesco D. A study of the ionic nature of the pace-maker current in calf purkinje fibres. *J Physiol (Lond)* 1981;314:377-93.
  20. DiFrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 1991;351:145-7.
  21. Kaupp UB, Seifert R. Molecular diversity of pacemaker ion channels. *Annu Rev Physiol* 2001;63:235-57.
  22. Zagotta WN, Oliver NB, Black KD et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature* 2003;425:200-5.
  23. Moroni A, Barbuti A, Altomare C et al. Kinetic and ionic properties of the human HCN2 pacemaker channel. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2000;439: 618-26.
  24. Moosmang S, Stieber J, Zong X et al. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. *Eur J Biochem* 2001;268:1646-52.
  25. Stieber J, Thomer A, Much B et al. Molecular basis for the different activation kinetics of the pacemaker channels HCN2 and HCN4. *J Biol Chem* 2003;278:33672-80.
  26. Ulens C, Tytgat J. Functional heteromerization of HCN1 and HCN2 pacemaker channels. *J Biol Chem* 2001;276:6069-72.
  27. Michels G, Er F, Khan I et al. Single-channel properties support a potential contribution of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and If to cardiac arrhythmias. *Circulation* 2005;111:399-404.
  28. Yu H, Wu J, Potapova I et al. MinK-Related Peptide 1: A  $\beta$ -subunit for the HCN ion channel subunit family enhances expression and speeds activation. *Circ Res* 2001;88:84e-87.
  29. Decher N, Bundis F, Vajna R et al. KCNE2 modulates current amplitudes and activation kinetics of HCN4: Influence of KCNE family members on HCN4 currents. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2003;446:633-40.
  30. Schulze-Bahr E, Morhofer E, Borggreffe M et al. The cardiac pacemaker channel gene, HCN-2, is not linked with congenital sinus node dysfunction and AV-conduction block [abstract]. *Am J Hum Genet* 1999;65 (Suppl. S):2787.
  31. Baker K, Warren KS, Yellen G et al. Defective "pacemaker" current (I<sub>h</sub>) in a zebrafish mutant with a slow heart rate. *PNAS* 1997;94:4554-59.
  32. Hoppe UC, Jansen E, Sudkamp M et al. Hyperpolarization-activated inward current in ventricular myocytes from normal and failing human hearts. *Circulation* 1998;97:55-65.
  33. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P et al. The properties of the pacemaker current I<sub>f</sub> in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:441-8.
  34. Lai L, Su M, Lin J et al. Measurement of funny current (I<sub>f</sub>) channel mRNA in human atrial tissue: correlation with left atrial filling pressure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:947-53.
  35. Ludwig A, Budde T, Stieber J et al. Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2. *EMBO J* 2003;22: 216-24.
  36. Stieber J, Herrmann S, Feil S et al. The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. *PNAS* 2003;100:15235-40.
  37. Edelberg JM, Huang DT, Josephson ME et al. Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy. *Heart* 2001;86:559-62.
  38. Miake J, Marban E, Nuss HB. Gene therapy: biological pacemaker created by gene transfer. *Nature* 2002;419:132-3.
  39. Qu J, Plotnikov AN, Danilo P et al. Expression and function of a biological pacemaker in canine heart. *Circulation* 2003;107:1106-09.
  40. Rosen MR, Robinson RB, Brink P et al. Recreating the biological pacemaker. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;280:1046-52.

## Skal patienter med kronisk nyresvigt behandles med folinsyre, B<sub>6</sub> og B<sub>12</sub>- vitamin?

Hoveduddannelseslæge Henrik Birn

Århus Universitetshospital, Skejby, Nyremedicinsk Afdeling C

### Resume

Forhøjet homocystein er associeret med kronisk nyreinsufficiens og øget kardiovaskulær risiko. Behandling med folinsyre og antageligvis B<sub>12</sub>-vitamin kan nedsætte homocysteinkoncentrationen hos kronisk nyresyge. Der er endnu ikke dokumentation for reduceret morbiditet eller mortalitet af behandlingen. Dette bekræftes af et netop publiceret studie, hvori man undersøgte effekten af en kombination af folinsyre, B<sub>6</sub>- og B<sub>12</sub>-vitamin. Der er i øjeblikket ikke grundlag for at anbefale behandling af alle kronisk nyresyge med høje doser folinsyre, B<sub>6</sub>-, eller B<sub>12</sub>-vitamin. Et igangværende studie med nyretransplanterede imødeses.

Patienter med nyreinsufficiens er belastet af en betydelig overdødelighed, først og fremmest som følge af en øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Et væsentligt mål for behandlingen af disse patienter er at bringe denne risiko ned og dermed

reducere både morbiditet og mortalitet. Nyreinsufficiens er associeret med forhøjet koncentration af homocystein i blodet. Baggrunden herfor er ikke afklaret, men da forhøjet homocystein samtidig er associeret med øget kardiovaskulær risiko, har det været foreslået, at farmakologisk reduktion af homocysteinkoncentrationen i blodet ved behandling med folinsyre, B<sub>6</sub>- og B<sub>12</sub>-vitamin bør overvejes ved kronisk nyresygdom.

Ud over udredning og behandling af vitaminmangel som led i anæmi indeholder internationale kliniske retningslinjer ingen faste vejledninger for behandling med folinsyre eller B<sub>12</sub>-vitamin. I de amerikanske Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)-guidelines anser man det for fornuftigt at give vitamintilskud til dialysepatienter, således at mangeltilstande undgås, uden at disse er klart defineret, eller dosis er angivet. Behandlingspraksis på danske nefrologiske afdelinger er på dette område meget forskellig. På nogle afdelinger anbefaler man behandling af dialysepatienter med folinsyre og/eller B<sub>12</sub>-vitamin i varierende doser, mens man på andre afdelinger ikke har generelle retningslinjer. Et større,