Thomas Fink
Dr. med.

Kardiale Effekte einer *SCN5A-„loss-of-function“*-Mutation in der Maus: Etablierung eines Modells zum humanen Brugada-Syndrom

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick A. Schweizer

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Charakterisierung eines neuen *knock-in*-Mausmodells zum humanen Brugada-Syndrom (BrS), das die Punktmutation G1408R im *SCN5A*-Gen heterozygot exprimiert. *SCN5A*$^{G1408R/+}$-Mäuse wurden mittels homologer Rekombination generiert und anschließend durch elektrophysiologische, bildgebende und histologische Verfahren untersucht. Zur Überprüfung des Einflusses von Sexualhormonen auf die Ausprägung des klinischen Phänotyps wurden überdies 10-12 Monate alte *SCN5A*$^{G1408R/+}$-Weibchen und weibliche Wildtyp-Kontrollen über 10 Wochen mit Androgenen behandelt und anschließend untersucht.

SCN5A$^{G1408R/+}$-Tiere zeigten einen Phänotyp, der klinisch und elektrophysiologisch der Symptomatik von humanen *SCN5A*-Mutationsträgern ähnlich ist. Die Versuchstiere wiesen verlängerte ventrikuläre Reizleitungszeiten im EKG auf und es ließ sich bei *SCN5A*$^{G1408R/+}$-Mäusen in der präkordialen EKG-Ableitung eine dem humanen Typ I BrS-EKG ähnliche ST-Strecken-Konfiguration mit vergrößerter ST-Strecken-Amplitude beobachten. Analog zu den Beobachtungen bei menschlichen Patienten verstärkten sich diese Veränderungen nach pharmakologischer Natriumkanal-Blockade. Zusätzlich konnten spontane und nach Natriumkanal-Blockade sowie immunologischer Stimulation induzierte bradykarde Arrhythmien und ventrikuläre Tachyarrhythmien beobachtet werden. Der beobachtete Phänotyp zeigte starke

geschlechtsspezifische Unterschiede. Insbesondere *SCN5A*$^{G1408R/+}$-Männchen zeigte eine erhöhte Inzidenz im Auftreten arrhythmischer Ereignisse und veränderter elektrophysiologischer Parameter. Die Behandlung mit Androgenen konnte eine signifikante Zunahme der Anfälligkeit für Natriumkanalblocker-induzierte ventrikuläre Tachyarrhythmien bei weiblichen *SCN5A*$^{G1408R/+}$-Tieren, nicht aber bei entsprechend behandelten Wildtyp-Tieren, bewirken. Dieser Effekt ging mit einer Zunahme der präkordial gemessenen ST-Strecken-Amplitude bei behandelten *SCN5A*$^{G1408R/+}$-Weibchen einher.

Zusammenfassend wurde ein neues, genetisches Mausmodelll zum humanen BrS etabliert, das die Erkrankung hinsichtlich der klinischen Merkmale und dem geschlechts- und altersabhängigen Phänotyp nachbildet. Aufgrund dessen stellen *SCN5A*$^{G1408R/+}$-Mäuse ein neues Tiermodell für Untersuchungen zur Pathogenese und Therapie des BrS dar.