

Ein Mausmodell für das autosomal-dominant vererbte long-QT-Syndrom

Ventrikuläre Arrhythmien als Ursache des plötzlichen Herztodes können unter anderem bedingt sein durch das sogenannte long-QT-Syndrom, wobei die Verlängerung der myokardialen Repolarisation v.a. bei langsamer Herzfrequenz, z.B. im Schlaf, ektope Ventrikelschläge und die Entstehung von Reentrytachykardien begünstigt. Fatale Arrhythmien können aber auch durch körperliche oder emotionale Belastung ausgelöst werden. Patienten mit dem long-QT-Syndrom haben insbesondere ein erhöhtes Risiko, an den Folgen von Torsades de pointes zu sterben. Das erworbene long-QT-Syndrom kann auftreten als proarrhythmische Nebenwirkung von Antiarrhythmika (Klasse I; Klasse III [Sotalol]), aber auch unter dem früher gebräuchlichen Antihistaminikum Terfenadin (insbesondere in Kombination mit Ketoconazol oder Erythromycin). Auch Kokain kann ein long-QT-Syndrom bewirken. Die kongenitalen Formen des Syndroms sind genetisch heterogen (vgl. OMIM-Datenbank, Eintrag Nr. 603 830)¹. Die Krankheit kann sowohl rezessiv (Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom mit mutiertem myokardialen Kalium-Kanal) wie auch dominant (Romano-Ward-Syndrom mit mutiertem Natrium-Kanal) vererbt sein. Eine Forschergruppe aus Belgien und den Niederlanden stellt nun ein Mausmodell für das dominante long-QT-Syndrom vor. Ins Genom dieser Tiere wurde durch sogenannte «knock-in»-Technik die bei Patienten vorliegende Deletion von drei Aminosäuren im myokardialen Natrium-Kanal eingeführt. Während die homozygote Mutation embryonal letal war, zeigten heterozygote Tiere die typischen elektrophysiologischen und klinischen Charakteristika: verlängerte QT-Zeit,

verlangsamte Ruhfrequenz, spontanes Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen und erhöhtes Risiko eines plötzlichen Todes. Kammerarrhythmien waren auch induzierbar durch elektrisch erzeugte Herzfrequenzsteigerung, was die Situation von Arrhythmien unter Stress imitiert. Überraschenderweise hatte der Beta-Agonist Isoproterenol, der beim Menschen proarrhythmische Eigenschaften aufweist, in den Mäusen einen klaren antiarrhythmischen Effekt.

Die Verfügbarkeit eines Tiermodells für das long-QT-Syndrom wird es ermöglichen, weitere pathophysiologische Erkenntnisse über diese gefährliche Krankheit zu gewinnen. Zudem sollte es die «long-QT-Maus» ermöglichen, Studien über das therapeutische Potential von bekannten oder neu entwickelten Substanzen durchzuführen, bevor diese beim Menschen erprobt werden.

J. Rutishauser, Basel

Nature Medicine 2001;7:1021-7
www.nature.com/nm/

¹ OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) ist eine Datenbank des National Center for Biotechnology Information und der National Institutes of Health. Tausende von menschlichen Genen und genetisch bedingten Erkrankungen werden in durchnummerierten Einträgen beschrieben. Die Texte werden laufend aktualisiert. Für Kliniker besonders wertvoll sind auch die Kurzzusammenfassungen der Krankheitsbilder und Syndrome («clinical synopsis»). Die Benützung der Datenbank ist kostenlos.