

Anne-Katharina Baronesse von Löwenstern

Dr. med.

## **Elektrophysiologische Eigenschaften der Blockade von klonierten kardialen hERG-Kanälen durch das tetrazyklische Antidepressivum Mianserin**

Geboren am 13.12.1981 in München

(Staats-)Examen am 18.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christoph A. Karle

Der hERG- Kanal bildet die  $\alpha$ - Untereinheit der schnellen Komponente des humanen „delayed- rectifier“ Kaliumstromes  $I_{Kr}$  im Herzen. Seiner charakteristischen Kinetik wegen, kommt ihm eine wichtige Rolle in der Repolarisationsphase des humanen kardialen Aktionspotentials zu. Als Angriffspunkt dient die Pore des hERG- Kanals, welche bezüglich des Aufbaus zwar in Einzelheiten, jedoch mit großer Konsequenz zu anderen, divergiert und so seine Disposition als molekularer Angriffspunkt vieler Medikamente drastisch erweitert. Diese Tatsache spiegelt sich in einem inhibitorischen Effekt an der schnellen Komponente  $I_{Kr}$  einiger psychotroper Medikamente wider und gilt als eine der Hauptursachen für die Entstehung von erworbenen QT- Verlängerungen wie auch assoziierten ventrikulären Tachykardien- charakteristischerweise vom TdP (Torsade- de- Pointes)- Typ.

So wurden einige klinische Fälle bekannt, welche einen Zusammenhang zwischen der Einnahme des Antidepressivums Mianserin und kardialer Proarrhythmien aufwiesen. Besonders eine Kombination von Patienten, welche eine genetische Disposition aufwiesen sowie kanalinhibierende Pharmaka einnahmen, kamen gehäuft vor. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Mianserin tatsächlich als Inhibitor einiger kardialer Ionenkanäle fungiert. Jedoch fehlten zuvor die zugrunde liegenden zellulär und molekular-pathophysiologischen Mechanismen der Wirkung von Mianserin auf hERG- Kanäle.

In der hier vorgestellten Studie konnte mit Hilfe von *Xenopus laevis* Oozyten sowie HEK- Zellkulturen und deren elektrophysiologische Untersuchung die Grundlagen der molekularen Mechanismen der inhibitorischen und damit arrhythmogenen Wirkung des Antidepressivum Mianserin auf hERG- Kaliumkanäle dargestellt werden. Als relativ niedrig affine Substanz antagonisierte Mianserin die hERG- Kaliumkanäle mit einer halbmaximalen Wirkstoffkonzentration  $IC_{50}$  von  $3,2 \mu\text{mol/l}$  in HEK- Zellen. Die Blockade der Kanäle durch Mianserin wurde im offenen und inaktivierten Zustand erreicht, nicht jedoch im

geschlossenen. Demgegenüber wurde der inhibitorische Effekt in den Mutanten, welchen die aromatischen Reste Tyr- 652 und Phe- 656 fehlten und damit deren Bindungskapazität erniedrigt waren- signifikant reduziert. Der Effekt entwickelte sich langsam, er erreichte nach circa 30 Minuten ein Plateau und war nicht reversibel. Eine Frequenzabhängigkeit des Blocks wurde nicht beobachtet. Weiter zeigte sich, dass die Zeitkonstante der Inaktivierung durch Mianserin signifikant reduziert wurde. Somit besteht eine beschleunigte Inaktivierung der Kanäle unter dem Einfluss von Mianserin. Zudem beeinflusste Mianserin die steady-state Inaktivierung indem es das halbmaximale Inaktivierungspotential zu einem negativeren Potential verschob.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass das Wirkungsprofil von Mianserin eine Blockade der hERG- Kanäle mit einbeziehen sollte.

Die Ergebnisse dieser Dissertation konnten zur Aufklärung molekularer Grundlagen und Erforschung pathophysiologischer Hintergründe erworbener, kardialer Rhythmusstörungen beitragen. Die Erkenntnisse zum tetrazyklischen Antidepressivum Mianserin können nun im therapeutischen Aspekt mit berücksichtigt werden. Sie können in einer notwendigen Therapie als Ansatzpunkt dienen und so das Risiko etwaiger kardialer Nebenwirkungen aufgrund kardialer Vorerkrankungen oder latent kardialer Erkrankungen bei Patienten, die Mianserin in Addition zu anderen Medikamente nehmen müssen, minimieren.

Jedoch ist auch diese Experimentenreihe methodischen Einschränkungen unterworfen. Des Weiteren wurde Mianserin bis dato nur an kleineren Patientenkollektiven auf seine kardiale Wirkung untersucht. So wäre es wünschenswert in Addition dieser experimentell erfassten Daten, weiterführende klinische Studien durchzuführen. Diese könnten dann, gemeinsam mit den hier gewonnen Erkenntnissen, umfangreiche experimentell wie auch klinisch untermauerte Aussagen, erbringen. Das Risiko kardialer Arrhythmien betroffener Patienten könnte so noch stärker gesenkt werden.