

Sabrina Metcalfe  
Dr. med.

## **Die Wirkung des Antidepressivums Amoxapin auf den kardialen „human Ether a-go-go Related Gene“ Kaliumkanal**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Dierk Thomas

In Verbindung mit dem Antidepressivum Amoxapin wurde von QT-Verlängerung, supraventrikulärer und ventrikulärer ekotpischer Aktivität, akutem Herzversagen und plötzlichem Tod berichtet. In der vorliegenden Studie wurden die kardialen Nebenwirkungen des Antidepressivums anhand des akuten Blocks des hERG-Kaliumstroms, des akuten und chronischen Blocks des Protein Traffickings und der mit hERG assoziierten Apoptose näher untersucht.

Die akute hERG-Blockade, die an *Xenopus laevis* Oozyten untersucht wurde, wies einen  $IC_{50}$  von 21,6  $\mu M$  auf, der  $IC_{50}$  bei menschlichen HEK 293 Zellen belief sich auf 5,1  $\mu M$ . Die Mutationen der aromatischen Reste Y652 und F656 zeigten einen abgeschwächten Block, was die Schlüsselrolle dieser beiden Reste für die Amoxapin Bindung unterstreicht. Die hERG-Kanäle wurden hauptsächlich im geöffneten und inaktivierten Zustand blockiert. Es ließ sich eine Spannungsabhängigkeit des Blocks nachweisen: Der Grad der Blockade war bei positiveren Potentialen niedriger. Die Inhibition zeigte eine umgekehrte Frequenzabhängigkeit. Die Kanalaktivierung setzte bei -60 mV ein, um ihr Maximum bei 0 mV zu erreichen. Die Inaktivierung ging unter Amoxapineinfluss schneller von statten und wurde in Richtung positiverer Potentiale verschoben.

Im Western Blot ließ sich eine dosisabhängige chronische Blockade der posttranslationalen hERG-Proteinprozessierung und des Transports zur Zelloberfläche feststellen mit einem  $IC_{50}$  von 15,3  $\mu M$  (16-20 Stunden Inkubation). Schon eine sechzigminütige Inkubation mit 30  $\mu M$  Amoxapin führt zu einer akuten signifikanten Reduktion der Menge an reifem hERG-Protein um 38%.

Bei einer Konzentration von 50  $\mu M$  zeigte sich bei den HEK 293 Zellen, die den hERG-Kaliumkanal exprimieren, eine signifikant erhöhte Apoptoserate im Vergleich zu den Zellen ohne den Kanal oder jenen, die nicht mit dem Medikament behandelt worden waren. Dies zeigt sich einerseits qualitativ anhand der fluoreszierenden apoptotischen Zellen und andererseits quantitativ mittels MTT-Test (46,8% vitale HEK 293 Zellen gegenüber 5,9% vitale HEK-hERG 293 Zellen nach 22-stündiger Behandlung mit 50  $\mu M$  Amoxapin).

Die Ergebnisse der akuten direkten Blockade des hERG-Kanals, sowie die akute und chronische Reduktion des hERG-Membranproteins führten zu dem Ergebnis, dass Amoxapin vom Mechanismus aus betrachtet über das Potential verfügt, die kardiale Repolarisation zu verlängern. Diese Eigenschaft kann zur Entstehung des erworbenen Langen QT Syndroms

beitragen und vermag einen Faktor in der Entstehung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen darzustellen.

Durch zwei voneinander unabhängige Testverfahren wurde der proapoptische mit hERG assoziierte Effekt von Amoxapin nachgewiesen, der vor allem bei Patienten, die eine Amoxapinintoxikation überlebt haben, klinisch zum Tragen kommen könnte in Hinsicht auf akute oder chronische Herzinsuffizienz.