

Bernd Gut
Dr. med.

Einfluss β -adrenerger Stimulation auf den repolarisierenden HERG-Kaliumstrom im Herzen und seine Blockade durch das Antidepressivum Fluoxetin

Geboren am 12.07. 1976 in Ludwigsburg
Reifeprüfung am 25.06. 1996 in Heilbronn
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/1998 bis WS 2003/2004
Physikum am 13.09. 1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 11.05. 2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Kiehn

Der "human ether-a-go-go related gene"-Kaliumkanal (HERG) bildet die molekulare Grundlage der schnellen Komponente des späten Gleichrichter-Kaliumstromes I_{Kr} und trägt als Auswärtsstrom maßgeblich zum normalen Ablauf der kardialen Repolarisationsphase bei. HERG-Kanalmutationen oder seine Blockade durch verschiedene Medikamente führen zu einem verminderten Ionenstrom und damit zur Verlängerung der Repolarisationsphase. Je nach Genese spricht man dann vom angeborenen beziehungsweise erworbenen Langen QT-Syndrom. Der Verlauf des Krankheitsbildes kann vom asymptomatischen Patienten bis hin zum plötzlichen Herztod durch die Auslösung von Torsade-de-pointes-Tachyarrhythmien (TdP) reichen.

Fluoxetin ist ein sehr häufig verschriebenes Antidepressivum und gehört zur Klasse der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Bisher zeichnete es sich vor allem im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva durch ein hohes Sicherheitsprofil aus, in jüngster Vergangenheit haben jedoch Berichte von Arrhythmien und QT-Verlängerungen nach Einnahme von Fluoxetin diese Sicherheit in Frage gestellt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass heterolog exprimierte HERG-Kaliumkanäle durch das Antidepressivum Fluoxetin in therapeutischen Konzentrationen gehemmt werden. Fluoxetin inhibierte den HERG-Strom in potenter Weise mit einem IC_{50} von $3,1 \mu M$. Genauere elektrophysiologische Untersuchungen ergaben eine Blockade des geöffneten Kanals, wohingegen geschlossene und inaktive Kanäle nicht wesentlich beeinflusst wurden. Die Aktivierungs- und Inaktivierungskinetik veränderten sich nur minimal. Eine Frequenzabhängigkeit der

Strominhibition konnte nicht festgestellt werden. Eine fehlende Blockade der HERG-Kanäle im sehr positiven Spannungsbereich verdeutlichte die Zustandsabhängigkeit des Blocks.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen den inhibitorischen Einfluss des Antidepressivums Fluoxetin auf den HERG-Kaliumkanal und liefern eine molekulare Erklärung für die QTc-Verlängerung im Zusammenhang mit dieser Substanz. Möglicherweise verhindert die zusätzliche Unterdrückung kardialer Ca^{2+} -Kanäle ein häufigeres Auftreten arrhythmogener Ereignisse. Aufgrund dieser Erkenntnisse erscheint es erforderlich, bei der ärztlichen Anwendung von Fluoxetin, insbesondere in Kombination mit weiteren QT-verlängernden Substanzen oder bei Patienten mit angeborenem LQTS, die Indikation streng zu stellen und das proarrhythmische Potential zu berücksichtigen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Funktion des HERG-Kaliumkanals in der kardialen Repolarisationsphase. Im besonderen ging es dabei um die Frage, ob β -adrenerge Stimulation die elektrophysiologischen Eigenschaften des HERG-Kanals moduliert. Obwohl Voruntersuchungen zu dieser Thematik in Kardiomyozyten des Meerschweinchens eine Regulation des HERG-Stromes über β_1 -Rezeptoren nachwiesen, konnte weder mit der Doppelelektrode-Technik in *Xenopus*-Oozyten noch mit der Patch-Clamp-Technik in einer menschlichen Zelllinie ein signifikanter Zusammenhang zwischen β -adrenerger Stimulation und dem HERG-Kaliumkanal hergestellt werden. Mögliche Gründe hierfür können in unterschiedlichen Untersuchungstechniken gelegen haben, die zum Auswaschen bedeutender Signalmoleküle führten. Das Fehlen weiterer für den Transduktionsweg wichtiger Enzyme oder Proteine in diesen Expressionssystemen käme ebenfalls in Frage.