

Maike Christina Knorr

Dr. med

Mögliche Bedeutung eines latenten Energiedefizites in der Pathogenese der hypertrophischen Kardiomyopathie

Geboren am 27.12.1980 in Freiburg im Breisgau

Staatsexamen am 30.11.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. N. Frey

Die familiäre hypertrophische Kardiomyopathie ist eine hereditäre Erkrankung, die zu Herzinsuffizienz, Arrhythmien und Synkopen führen kann. Bislang sind multiple Mutationen in insgesamt 12 Genen als Ursache einer familiären HCM identifiziert worden. Alle Mutationen betreffen Proteine des kontraktilen Apparates beziehungsweise des Energiestoffwechsels der Herzmuskelzellen. Die hypertrophische Kardiomyopathie stellt die häufigste, plötzliche Todesursache bei jungen Athleten dar und weist damit auf eine noch unzureichende Früherkennung und Therapie dieser Krankheit hin. Beteiligt an der Unterdiagnostizierung dieses Krankheitsbildes kann, insbesondere bei einigen Troponinmutationen, die nur gering ausgeprägte kardiale Hypertrophie sein. Diese Diskordanz zwischen makroskopischem Phänotyp und ausgeprägter elektrischer Vulnerabilität führt zu einer beträchtlichen Gefährdung der Patienten und ließ uns die Hypothese aufstellen, dass durch ein durch ineffiziente Kontraktion erhöhter Energieaufwand des kontraktilen Apparates die der Mutationen zugrunde liegende Störung der hypertrophischen Kardiomyopathie darstellen könnte.

In dieser Arbeit wurde ein transgenes Rattenmodell als Ausgangspunkt genutzt, welches eine bei Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie identifizierte Deletionsmutation des kardialen Troponin T überexprimiert.

Es gelang in der vorliegenden Arbeit erstmals, die erhöhte elektrische Vulnerabilität des verwendeten transgenen Tiermodells bei fehlender kardialer Hypertrophie in vivo mit Hilfe

eines Langzeit-EKG-Monitoring nachzuweisen und somit die oben beschriebene Hypothese zu stützen und das verwendete Modell als tragfähiges Abbild der aktuellen klinischen Situation zu validieren.

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit für die kardiomyozytäre Energiegewinnung bedeutsame Gene (Adenosintriphosphat-Synthase, Carnitin-Palmitoyltransferase 1 und 2, Fettsäuretranslokase CD 36, Malonyl-Coenzym A-Decarboxylase, Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α), mittels Microarray Experiment ermittelt und mit Hilfe der real time PCR validiert. In Übereinstimmung mit unserer Hypothese eines ineffizienten kardiomyozytären Energiestoffwechsels und eines konsekutiven latenten Energiedefizits zeigte sich eine signifikante Hochregulation aller zuvor genannten metabolischen Gene.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es bei Kardiomyozyten transgener Ratten im Vergleich zu Wildtyp-Kardiomyozyten unter Glukosedepriavation und 2-Desoxy-d-Glukose Stimulation zur Exazerbation des zellulären Phänotyps kommt. Wir konnten zeigen, dass sich sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion der Kardiomyozyten transgener Ratten im Gegensatz zu Wildtyp Kardiomyozyten unter Energiedepriavation signifikant verschlechterte.

Zusammenfassend scheint die Entwicklung neuer Medikamente, als auch die Untersuchung vorhandener Substanzen wie zum Beispiel von PPAR-Agonisten im Sinne einer kardiomyozytären Energiestoffwechselmodulation ein potentielles, vielversprechendes Therapiekonzept für die hypertrophische Kardiomyopathie darzustellen.