

Fabian Alexander Wenz

Dr. med.

## **Remodelingprozesse und antiarrhythmische Gentherapie bei Vorhofflimmern**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dierk Thomas

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und mit Schlaganfällen, Herzinsuffizienz und erhöhter Mortalität assoziiert. Trotz der klinischen Bedeutung stellt die effektive und nebenwirkungsarme Therapie weiterhin eine große Herausforderung dar. Patienten mit begleitender linksventrikulärer Dysfunktion unterliegen einem spezifischen Remodeling, welches durch eine Herunterregulation des TREK-1-Kanals zur Verlängerung der atrialen Refraktärzeiten führt und damit zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beiträgt. Mit einem adenoviralen Gentransfer im Großtiermodell am Schwein sollte dieser Pathomechanismus durch eine Normalisierung der TREK-1-Expression aufgehoben und ein antiarrhythmischer Effekt erzielt werden.

In dieser Arbeit konnte eine Herunterregulation des TREK-1-Kanals bei Vorhofflimmern mit begleitender Herzinsuffizienz im Menschen und in einem etablierten Großtiermodell am Schwein durch hochfrequente Vorhofstimulation nachgewiesen werden. Zudem trat dieser Effekt *in vitro* durch die Applikation mechanischer Dehnung auf. In elektrophysiologischen Untersuchungen an den Versuchstieren konnte eine Assoziation mit verlängerten Refraktärzeiten nachgewiesen werden. Durch die Konstruktion eines adenoviralen Vektors und dessen direkte atriale Applikation konnte die TREK-1-Expression bei Vorhofflimmern signifikant gesteigert werden. Dies hatte eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeiten zur Folge und ging mit einer Sinusrhythmus-erhaltenden Wirkung einher. Die in diesem Tiermodell typischerweise auftretende reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion konnte durch die gentherapeutische Intervention signifikant gesteigert werden. Diese Ergebnisse zeigen die mechanistische Relevanz der reduzierten TREK-1-Expression an der Verlängerung der Refraktärzeiten und damit an der Arrhythmogenese bei Vorhofflimmern mit begleitender reduzierter Pumpfunktion. Auch zeigen sie die therapeutische Wirksamkeit der TREK-1-basierten Gentherapie. Durch die Normalisierung der Expression konnten die atrialen Refraktärzeiten und die Anzahl an Vorhofflimmerepisoden effektiv reduziert werden. Diese rhythmuskontrollierende Wirkung resultierte auch in einem protektiven Effekt gegenüber Vorhofflimmer-assoziierten Begleiterscheinungen wie atrialer Fibrose und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Der Gentransfer selbst ging zwar mit einer inflammatorischen Reaktion im rechten Vorhof einher, jedoch konnten keine unerwünschten

Begleiterscheinungen anderer Organsysteme oder des kardialen Reizleitungssystems festgestellt werden. Um diesen gentherapeutischen Ansatz in den klinischen Alltag zu integrieren sollte eine kathetergestützte Applikationsform etabliert werden.

Abgesehen davon führte die Vorhofflimmerinduktion selbst zu strukturellen Umbauprozessen bei den Versuchstieren. Auf zellulärer Ebene konnte eine vermehrte Entstehung von Fibrose und eine Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten nachgewiesen werden, welche den fibrotischen Umbau durch exzessive Kollagen sezernierung verstärken. Auf molekularer Ebene führte die Aktivierung eines TGF- $\beta_1$ -Signalweges über Smad-Proteine zu einer erhöhten CTGF-Expression. Dieses Protein trägt potentiell zur Entstehung von Fibrose und zu der Aktivierung von Myofibroblasten bei.

Abschließend ist zu sagen, dass Remodeling-basierte Therapieansätze ein großes Potential zur Entwicklung einer personalisierten Medizin haben. Ein atrialer TREK-1-Gentransfer stellt ein wirksames und in der Zukunft erfolgsversprechendes Konzept zur Optimierung und Spezifizierung der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern und begleitender Herzinsuffizienz dar.