

Wiebke Frede
Dr. med.

Die Rolle von Transient Receptor Potential Melastatin 4 - Kanälen für die rechtsventrikuläre Funktion und Morphologie der Ratte

Fach/Einrichtung: Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Marc Freichel

TRPM4 beeinflusst rechtsventrikuläres Remodeling unter Druckbelastung

TRPM4 ist ein Kationenkanal, der durch intrazelluläre Calciumionen aktiviert wird und unter physiologischen Bedingungen vor allem den intrazellulären Fluss von Natrium begünstigt. In nicht erregbaren Zellen wie Mastzellen und Lymphozyten reguliert TRPM4 das Membranpotential und somit die treibende Kraft für den Calciumstrom durch Ca^{2+} -leitende Kanäle; zur Funktion von TRPM4 im rechten Ventrikel der Ratte liegen bislang keine Veröffentlichungen vor.

In dieser Arbeit wurde die Bedeutung von TRPM4 für die Kontraktilität und Hypertrophie-Entwicklung in Ratten unter rechtsventrikulärer Druckbelastung untersucht. Hierfür wurden Experimente an vier Versuchsgruppen, TRPM4^{+/+} und TRPM4^{-/-} Littermates jeweils unter physiologischen Bedingungen und unter Monocrotalin-vermittelter rechtsventrikulärer Druckbelastung durchgeführt. Durch eine einmalige s.c. MCT-Injektion (60mg/kg) wurde pulmonalarterielle Hypertonie ausgelöst. Zunächst erfolgte die Etablierung von Methoden zur Kontraktilitätsmessung an elektrisch stimulierten rechtsventrikulären Papillarmuskeln der Ratte. Im Anschluss wurde die Kontraktilität von Muskelpräparaten aus den vier Versuchsgruppen, ebenso wie das Gewicht der Herzanteile, vergleichend gegenübergestellt.

Rechtsventrikuläre Papillarmuskeln nicht behandelte Ratten zeigten im Organbad, unabhängig von der TRPM4-Expression, vergleichbare Kontraktilitätseigenschaften, sowohl basal als auch in den untersuchten Protokollen (PRP, FFR, ISO-Stimulation). Präparate aus Monocrotalin-injizierten Ratten erzielten 5-6 Wochen nach der Injektion im Vergleich zu unbehandelten Tieren höhere Kraftamplituden, basal wie auch im FFR-Protokoll unter niederfrequenter Stimulation. Unter Steigerung der Stimulationsfrequenz kam es hingegen zu einem kontinuierlichen Abfall der Kraft, im Sinne einer negativen FFR. Die Kraftsteigerung unter betaadrenerger Stimulation war in allen vier Gruppen vergleichbar. Die Monocrotalin-Behandlung führte bis zu Tag 42 nach Injektion zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie in beiden Genotypen. Das rechtsventrikuläre Gewicht MCT-injizierter Ratten zeigte sich dementsprechend sowohl absolut wie auch im Verhältnis zu Tibialänge (RV/Tibialänge) bzw. linksventrikulärer Masse (RV/[LV+Septum]), erhöht. Hierbei fiel die Hypertrophie sowohl absolut betrachtet als auch in Relation zu Körpergewicht und Körperlänge in TRPM4^{-/-} stärker aus als in behandelten TRPM4^{+/+}. Das linksventrikuläre Gewicht veränderte sich durch Monocrotalin nicht. Hingegen zeigte sich das Lungengewicht in TRPM4^{+/+} und TRPM4^{-/-} 42 Tage nach MCT-Behandlung im Vergleich zu unbehandelten Tieren erhöht, sowohl absolut betrachtet, als auch in Relation zu Körpergewicht und Tibialänge.

Mittels Kraftmessungen an isolierten Papillarmuskeln ließen sich in dieser Arbeit MCT-induzierte Hypertrophieeffekte mit einer kompensierten myokardialen Funktion unter basalen Bedingungen bzw. einem beginnenden Verlust der kontraktilen Reserve unter oxidativem Stress (steigende Stimulationsfrequenz) herausarbeiten, die weitestgehend unabhängig von der TRPM4-Expression bestanden. Die MCT-vermittelte rechtsventrikuläre Hypertrophie fiel in TRPM4^{-/-} Ratten stärker aus als in behandelten Wildtyp-Kontrollen. Unbehandelte

TRPM4^{+/+} und TRPM4^{-/-} unterschieden sich hinsichtlich ihres rechtsventrikulären Gewichts nicht, was nahelegt, dass ein Einfluss von TRPM4 auf das kardiale Remodeling unter Druckbelastung, nicht aber unter physiologischen Bedingungen, besteht. Monocrotalin führte außerdem zu einem pulmonalarteriellen Remodeling mit gesteigertem Lungengewicht in beiden Genotypen, welches eine selektive rechtsventrikuläre Hypertrophie ohne Effekt auf das linksventrikuläre Gewicht zur Folge hatte.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich die Hypothese aufstellen, dass TRPM4 die Hypertrophie-Entwicklung unter rechtsventrikulärer Druckbelastung limitiert. Ob dieser Regulationsmechanismus prognostisch günstig oder vielmehr als maladaptiv verstanden werden kann, müssen weitere Studien versuchen aufzuklären.