

Nicolai Constantin Ritschel
Dr. med.

Charakterisierung und Analyse der Inhibition kardialer Kir2.x-Kanäle durch das Benzodiazepin Midazolam und das Hypnotikum Etomidat

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Edgar Zitron

In dieser Arbeit wurde die Inhibition von Kir2.x-Kanälen durch das Benzodiazepin Midazolam und das Hypnotikum Etomidat untersucht.

Kir2.x-Kanäle sind die Grundlage des kardialen I_{K1} -Stroms, welcher wichtige Bedeutung für die späte Repolarisation und die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials hat. Störungen im I_{K1} -Strom sind Ursache multipler Herzrhythmusstörungen. So sind Formen des Langen QT-Syndroms, des Kurzen QT-Syndroms und auch Formen von Vorhofflimmern und polymorphen ventrikulären Tachykardien auf Kir2.x-Dysfunktionen zurückzuführen.

Midazolam ist ein Sedativum aus der Gruppe der Benzodiazepine, Etomidat ein Hypnotikum, welches sich vor allem durch seine geringere Kreislaufdepression von anderen Hypnotika abhebt. Beide Substanzen werden in der klinischen Routine häufig verwendet, bei kardiologischen Patienten kommen sie beispielsweise für die Kurznarkose im Rahmen der Kardioversion zum Einsatz.

Im *Xenopus laevis* Oozyten Expressionssystem wurden sowohl die Homomere Kir2.1, Kir2.2 und Kir2.3 als auch die Heteromere Kir2.1/2.2, Kir2.2/2.3 und Kir2.1/2.3 exprimiert und mittels Doppelelektroden Voltage Clamp Technik untersucht. Alle Subtypen lassen sich durch die Pharmaka Midazolam und Etomidat inhibieren. Es wurden Dosis-Wirkungsbeziehungen erstellt und die mittleren inhibitorischen Konzentrationen IC_{50} , welche je nach Subtyp variieren, verglichen.

Die grundlegende Charakteristik der einwärts gleichrichtenden Kir2.x-Kanäle wurde durch den Block nicht beeinflusst. Eine Frequenzabhängigkeit des Blocks konnte für Etomidat bei 1 Hz gezeigt werden, nicht aber für die Inhibition durch Midazolam. Für die Inhibition durch Etomidat konnte gezeigt werden, dass der Block nicht spannungsabhängig ist. Der Block folgte für beide Pharmaka einer langsamen Einwaschkinetik und war zumindest partiell reversibel.

Um den Mechanismus des Blocks zu charakterisieren wurden Kir2.x Porenmutanten und Mutanten der PIP_2 -Bindungsstelle untersucht. Für die Kir2.x-Kanalsubtypen zeigten sich deutliche Hinweise auf eine direkte Porenblockade als Mechanismus der Inhibition durch Midazolam und Etomidat. Zusätzlich konnte für Kir2.3 eine Bedeutung von PIP_2 für die Inhibition durch Midazolam gezeigt werden, sodass hier von einem kombinierten Mechanismus auszugehen ist.

Sowohl Midazolam als auch Etomidat sind Inhibitoren multipler Ionenkanäle, sodass sich gegensätzlich wirkende Effekte aufheben könnten. Therapeutische Plasmakonzentrationen beider Medikamente liegen deutlich unter den in dieser Arbeit verwendeten Konzentrationen. Auch nach Berücksichtigung der durch Methodik und Labortechnik bedingten Konzentrationsanpassungen, ist eine Inhibition kardialer Kir2.x-Kanäle durch Midazolam und Etomidat in therapeutischen Dosen nicht zu erwarten.

Diese Erkenntnis deckt sich mit der klinischen Praxis, wo beide Medikamente bereits seit vielen Jahren erfolgreich und sicher bei kardialen Risikopatienten eingesetzt werden.