

Sebastian Nauck

Dr. med.

Charakterisierung einer vermehrten Expression von HCN4-Kanälen im Arbeitsmyokard anhand eines transgenen Mausmodells

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Patrick A. Schweizer

HCN4-Kanäle und der durch sie geleitete depolarisierende Kationenstrom I_f sind essenziell für die Rhythmogenese in spezialisierten Kardiomyozyten. Verschiedene Studien konnten eine vermehrte *HCN4*-Expression im ventrikulären Arbeitsmyokard von herzkranken Patienten nachweisen. Der Einfluss von HCN4-Kanälen auf die Krankheitsentstehung und -progression war bisher jedoch unbekannt. Deshalb entstand die Idee zur Generierung eines *HCN4^{tg/wt}*-Mausmodells, bei dem der humane HCN4-Kanal im ventrikulären Arbeitsmyokard der Tiere überexprimiert wird. Nahezu unveränderte EKG-Parameter der *HCN4^{tg/wt}*-Mäuse zeigen, dass das Erregungsbildungs- und Leitungssystem kaum beeinflusst wird.

HCN4^{tg/wt}-Mäuse haben eine normale Lebenserwartung. Ihre Herzen sind jedoch morphologisch verändert: Insbesondere der rechte Ventrikel ist dilatiert und seine Wand ist ausgedünnt. Im höheren Alter zeigte sich in Echokardiographien zudem eine signifikant reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Diesen Veränderungen liegt basierend auf den in dieser Arbeit erhobenen Daten am ehesten die stark erhöhte Apoptoserate in den transgenen Herzen zugrunde. qPCR-Untersuchungen zeigten, dass Hypertrophiegene, Wachstumsfaktoren und proapoptische Gene bei den transgenen Tieren vermehrt transkribiert werden.

Der zelluläre Ionenstoffwechsel wird durch die HCN4-Überexpression verändert: Die Calciumkonzentration im Zytoplasma und im sarkoplasmatischen Retikulum ist bei transgenen Kardiomyozyten signifikant erhöht. Proteinquantifizierungen mithilfe von Immunoblots zeigten eine verringerte Proteinexpression des NCX, der SERCA und von Phospholamban bei den transgenen Tieren, während Phospholamban verstärkt phosphoryliert wird. Die Transkription der Gene des murinen HCN1-Kanals und der Kaliumkanäle $K_v 7.1$ und $K_v 4.2$ ist bei den *HCN4^{tg/wt}*-Mäusen signifikant reduziert, vermutlich um die durch die HCN4-Überexpression erhöhte Kaliumleitfähigkeit der Zellmembran zu reduzieren.

Eine chronische Isoproterenolstimulation führte bei den *HCN4^{tg/wt}*-Tieren zu keiner kardialen Verschlechterung. Stattdessen glich sich die initial leicht eingeschränkte Pumpfunktion der transgenen Tiere der Pumpfunktion von Wildtyp-Tieren an. Carbachol führte bei einigen Wildtyp-Tieren zu AV-Blöcken und Todesfällen, was bei den *HCN4^{tg/wt}*-Mäusen vermutlich durch die depolarisierende Wirkung des I_f -Stroms verhindert wurde. Diese „erhöhte Depolarisationsreserve“ liegt wahrscheinlich auch den unter Carbacholapplikation bei den transgenen Tieren vermehrt aufgetretenen Extrasystolen zugrunde.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine myokardiale *HCN4*-Überexpression das Herz in vielerlei Hinsicht beeinflusst. Deshalb liegt es nahe, dass eine Blockade des HCN4-Kanals pleiotrope Effekte auf Herzfunktion und -struktur hat, die über eine Reduktion der Herzfrequenz hinausgehen. Dies könnte in Zukunft das Therapiespektrum der HCN4-Blockade erweitern.