

Teresa Wieder
Dr. med.

Remodeling von Histondeacetylasen und calciumaktivierten Kaliumkanälen (KCa2.1-Kca2.3)
im Rahmen von Vorhofflimmern

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Lugenbiel

Die Krankheitsbilder Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz sind durch ihre steigende Inzidenz in der alternden Bevölkerung von großer Relevanz. Sie bedingen sich gegenseitig in ihrer Entstehung und ihrem klinischen Verlauf, was bei der Entwicklung neuer Therapien beachtet werden muss. Für eine zielgerichtete Behandlung ist ein grundlegendes Verständnis der genauen pathophysiologischen Veränderungen im Herzmuskel (Remodeling) entscheidend.

K_{Ca2}-Kanäle scheinen im Rahmen pathologischer Prozesse einen entscheidenden Beitrag zur kardialen Repolarisation zu leisten. Ein verringerter oder gesteigerter I_{SK} beeinflusst die Aktionspotentialdauer und stellt somit ein arrhythmogenes Substrat dar. HDACs zählen zu den wichtigsten Akteuren in epigenetischen Regulierungsprozessen, die für entscheidende Anpassungen an zellulären Stress verantwortlich sind. Ziel dieser Arbeit war es, das Remodeling von K_{Ca2}-Kanälen weiter zu spezifizieren und HDACs als mögliche Regulatoren der Expressionsänderungen zu prüfen.

Im ersten Schritt wurden Vorhofproben von Patienten mit paroxysmalem und chronischem Vorhofflimmern mit begleitender Herzinsuffizienz auf Veränderungen der K_{Ca2}-Kanalexpression untersucht. Als Kontrollgruppe dienten Proben von Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz ohne begleitendes Vorhofflimmern vorlag.

Die vorliegenden Daten belegen variable Expressionsänderungen von K_{Ca2}-Kanälen in Patienten mit Vorhofflimmern in Abhängigkeit von der Vorhofseite. In den Expressionsanalysen der rechten Vorhöfe wurde eine Reduktion der K_{Ca2}-Kanalexpression aller Kanalfamilienmitglieder sowohl bei Patienten mit paroxysmalem als auch bei jenem Kollektiv mit chronischem Vorhofflimmern nachgewiesen. Solche Veränderungen waren in den Proben des linken Vorhofs nicht zu beobachten.

Im Großtiermodell mit Schrittmacher-induziertem Vorhofflimmern und einhergehender eingeschränkter linksventrikulärer Funktion konnte dieses seitenspezifische K_{Ca2}-Remodeling reproduziert werden. Die Lage der Schrittmacher-Sonde im rechten Vorhof lässt einen Rückschluss auf die Bedeutung des Tachypacings als möglicher Stimulus für die Expressionsänderungen zu. Des Weiteren zeigte der Tierversuch die Relevanz der Dauer einer Tachykardie-Einwirkung.

Die untersuchten HDACs der Klassen I und II zeigten neben seitenspezifischen auch rhythmusabhängige Veränderungen in den humanen und porcinen Proben und wiesen eine hohe Varianz zwischen den Spezies auf.

Durch genetische Knockout-Experimente konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die Expression von K_{Ca2}-Kanälen einer HDAC-vermittelten epigenetischen Regulierung zugrunde liegt. Für die jeweiligen HDACs zeigte sich eine höchst individuelle Wirkung auf

die Expression der einzelnen Kanäle. Mit wenigen Ausnahmen führte der Knockout zu einer generellen Verminderung des *mKcnn*-mRNA-Niveaus.

Zur isolierten Ursachenforschung der beobachteten Veränderungen dienten Untersuchungen im Zellkulturmodell. Auswirkung einer erhöhten Impulsgeneration (Tachypacing) sowie zellulären Stretches auf die Expression von HDACs konnten hierdurch getrennt voneinander untersucht werden. Während die Zelldehnung einen geringen Einfluss auf die HDAC-Expression zeigte, konnte nach einem 24-stündigen Tachypacing bei allen untersuchten HDACs – mit Ausnahme von HDAC9 – ein signifikant reduziertes mRNA-Niveau nachgewiesen werden. Diese Beobachtung ist gewissermaßen konkordant zu den Ergebnissen aus den humanen VHF-Proben, sodass die schnelle elektrische Impulsrate als entscheidendes Stimulanz für das Remodeling in Frage kommt. Die konsekutiv reduzierte Expression von zwei der drei Kanalmitglieder, nämlich $K_{Ca2.2}$ und $K_{Ca2.3}$, gleicht ebenfalls den Veränderungen im untersuchten Patientenkollektiv und Tiermodell.

Die klinische Relevanz der vorliegenden Ergebnisse liegt im proarrhythmogenen Potenzial der aufgewiesenen Expressionsänderungen der K_{Ca2} -Kanalmitglieder in dem besonderen Patientenkollektiv. Zu Teilen erklärt sich durch eine solche Reduktion der repolarisierenden Kanäle die verlängerte atriale effektive Refraktärzeit, wie sie für dieses besondere Patientenkollektiv zuvor beschrieben wurde.

Der Nachweis einer Expressionsregulation von K_{Ca2} -Kanälen durch HDACs ist von potenziell therapeutischer Bedeutung. Eine spezifische Regulation dieser Kanäle bietet die Möglichkeit, gezielt einem jeweils Subtyp-spezifischen Remodeling entgegenzuwirken. Diese neue Erkenntnis ist ein vielversprechender Ansatz für individualisierte Therapiekonzepte für das komplexe Krankheitsbild VHF. Therapeutische Nebenwirkungen, die durch Beeinflussung ventrikulärer Erregungsbildung entstehen, können durch die vorhofspezifische Einflussnahme reduziert werden.