

Thomas Schmitz

Dr. med.

Cardio-psychogenic and psycho-cardiogenic effects in experimental heart failure after myocardial infarction

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jobst-Hendrik Schultz

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit mit erheblichen Konsequenzen für die Weltgesundheit. Ihre Komorbidität führt zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und Prognose betroffener Patienten. Trotz der dringenden Notwendigkeit für neue therapeutische Ansätze ist die Modellierung von psychosomatischen Komorbiditäten bisher schwierig. Die vorliegende Studie hatte daher die Entwicklung eines Tiermodells für die Herzinfarkt-induzierte Depression zur Erforschung kardio-psychogener und psycho-kardiogener Aspekte der zugrundeliegenden Pathophysiologie zum Ziel.

Hierfür wurden männliche C57bl6 Mäuse zunächst einer Herzinfarkt- oder Sham-Operation unterzogen mit anschließender verhaltensbiologischer und echokardiographischer Charakterisierung nach einer, vier und zwölf Wochen. Bei der Versuchsgruppe `vier Wochen nach Intervention` erfolgte zusätzlich eine RNA Sequenzierung und Signalweg-Analyse von hippocampalem und linksventrikulärem Gewebe.

Nach Herzinfarkt zeigte sich bei den Versuchstieren kein gesteigertes Depression-ähnliches Verhalten oder eine gesteigerte erlernte Hilflosigkeit. Eine weiterführende Clusteranalyse offenbarte jedoch eine Subgruppe von Versuchstieren mit erhöhter Vulnerabilität für erlernte Hilflosigkeit vier und zwölf Wochen nach Herzinfarkt. Bei infarzierten Versuchstieren mit bestehender Hilflosigkeit ergab eine Gene Set Enrichment Analyse hippocampaler RNA-Sequenzierungsdaten eine Reduktion von Gen-Netzwerken der CD4 T-Zell-Aktivierung und des Gewebeumbaus. Weiterhin induzierten sowohl der Herzinfarkt als auch die erlernte Hilflosigkeit unabhängig voneinander eine Reduktion der hippocampalen Expression des glucagon-like peptide 1 Rezeptors.

Im Hinblick auf psycho-kardiogene Signalwege war bei infarzierten Versuchstieren die komorbide Hilflosigkeit mit Zeichen eines erhöhten myokardialen Stresses vergesellschaftet. Hierzu passend offenbarte sich in der Gene Set Enrichment Analyse kardialer RNA-

Sequenzierungsdaten eine durch erlernte Hilflosigkeit induzierte myokardiale endoplasmatische Retikulum Stress Antwort.

Zusammenfassend induzierte die experimentelle Herzinsuffizienz nach Herzinfarkt kein Depression-ähnliches Verhalten in Mäusen. Nichtsdestotrotz konnte durch die zusätzliche Anwendung des Modells der erlernten Hilflosigkeit eine Subpopulation mit erhöhter Vulnerabilität für Depression-ähnliches Verhalten nachgewiesen werden. Dies deutet auf ein akkumulierendes Risikoprofil und eine ‚Multiple-Hits Hypothese‘ der Depression nach Herzinfarkt hin. Mechanistisch könnte eine eingeschränkte hippocampale Suppression von Inflammation sowie eine eingeschränkte Neuroplastizität bedingt durch reduzierte CD4- und GLP1R Signaltransduktion eine Rolle in der Pathogenese der Depression nach Herzinfarkt spielen. Depression-ähnliches Verhalten begünstigte myokardialen endoplasmatischen Retikulum Stress, was eine potenzielle Erklärung für die schlechtere kardiale Prognose bei Patienten mit psychosomatischer Komorbidität darstellt.