

Markus Lukas Alter

Dr. med.

Die Inhibition des kardialen „human ether-à-go-go related gene“- Kaliumkanals durch das Antidepressivum Maprotilin

Geboren am 27.09.1980 in Oppeln/ Polen.

Staatsexamen am 22.11.2007 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Christoph A. Karle

Maprotilin ist ein tetrazyklisches Antidepressivum, das wegen seines günstigen Nebenwirkungsprofils bevorzugt bei älteren Patienten eingesetzt wird. In der Vergangenheit gab es einige Berichte über aufgetretene kardiale Arrhythmien unter Maprotilin-Therapie. Allerdings fanden bis dato noch keine elektrophysiologischen *in vitro*- Untersuchungen statt, welche mögliche Effekte der Substanz auf kardiale Ionenkanäle beschreiben. Diese Arbeit unternimmt damit als erste den Versuch, die zugrunde liegenden elektrophysiologischen Mechanismen der Wirkung Maprotilins an kardialen Ionenkanälen zu charakterisieren und damit eine mögliche Erklärung für die unter Maprotilin-Therapie beschriebenen Arrhythmien zu geben.

Es wurden kardiale hERG Kanäle, welche maßgeblichen Einfluss auf die Repolarisation der Kardiomyozyten haben, in HEK-Zellen und in *Xenopus laevis*-Oozyten exprimiert. Die über die Zellmembran fließenden Ionenströme wurden mittels *Patch clamp*- bzw. Doppelelektroden *Voltage clamp*- Technik quantifiziert. Maprotilin hemmte den Ionenfluss durch den hERG Kanal mit einem IC_{50} von 8,2 $\mu\text{mol/l}$ in HEK-Zellen bzw. einem IC_{50} von 29,2 $\mu\text{mol/l}$ in *Xenopus laevis*- Oozyten. Der Wirkungseintritt gestaltete sich eher langsam; ein Auswaschen der Substanz war nicht möglich. Eine Blockade fand im offenen und im inaktivierten Zustand statt, nicht jedoch im geschlossenen. Behandelte man mutierte hERG Kanäle, in welchen relevante Substratbindungsstellen verändert waren (Y652A bzw. F656A), kam es zu einer verminderten (Y652A) bzw. sogar einer aufgehobenen (F656A) Wirkung Maprotilins. Das spricht dafür, dass Maprotilin hauptsächlich an jenen zuvor genannten Bindungsstellen mit hERG interagiert. Die Spannungsabhängigkeit der

hERG Strom-Aktivierung und –Inaktivierung wurde durch Maprotilin nicht verändert. Die Inaktivierung des Kanals war unter Maprotilin bei positiveren Membranpotentialen beschleunigt. Die Wirkung Maprotilins auf hERG Kanäle war spannungsabhängig mit einer signifikanten Reduktion bei positiveren Membranpotentialen. Eine Frequenzabhängigkeit der Blockadewirkung konnte nicht beobachtet werden.

Vor dem Hintergrund berichteter Arrhythmien unter Maprotilin-Therapie sowie der in dieser Arbeit vorgestellten Beobachtungen sollte trotz niedriger Affinität Maprotilins am hERG Kanal eine Therapie bei Patienten mit Risikofaktoren für ein Langes QT-Syndrom (LQTS) engmaschig überwacht werden und ggf. die Indikation kritisch diskutiert werden.