

Martin Christoph Koch
Dr. med.

Gentherapeutische Prävention atrioventrikulärer Leitungsverzögerungen bei Schweinen mit progredienter Herzinsuffizienz

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander Bauer

Chronische Herzinsuffizienz ist ein weit verbreitetes Phänomen und mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Die Prognose wird dadurch weiter verschlechtert, dass bis zu 30 % dieser Patienten zusätzlich an intrakardialen Leitungsstörungen leiden. Hier sind vor allem atrioventrikuläre- und/oder Schenkelblockierungen zu nennen, die die hämodynamischen Verhältnisse weiter verschlechtern. Hochgradige AV-Blockierungen können neben dem Einfluss auf die Hämodynamik Synkopen und/oder den plötzlichen Herztod provozieren. Somit wird oft die Implantation eines Schrittmachers erforderlich. Dies ist einerseits kostenintensiv, andererseits birgt diese Therapieoption potentiell lebensbedrohliche Komplikationen in sich.

Der AV-Knoten ist eine komplexe Struktur, die die Erregung von den Vorhöfen auf die Ventrikel weiterleitet. Neben Ionenkanälen, wie dem L-Typ-Kalzium-Kanal, spielen auch Gap Junction-Kanäle eine wichtige Rolle bei der Regulation der Erregungsleitung im AV-Knoten.

Unter pathologischen Bedingungen unterliegen die Gap Junction-Kanäle signifikanten Veränderungen, die die kardialen Leitungseigenschaften beeinflussen. So wurde eine Expressionsverminderung ventrikulärer Connexine (Untereinheiten der Gap Junction-Kanäle) in der Herzinsuffizienz schon oft beschrieben. Die Rolle der kardialen Connexine im Bezug auf die in der Herzinsuffizienz auftretende Leitungsverzögerung im AV-Knoten ist hingegen noch nicht endgültig geklärt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es folglich, den Mechanismus AV-nodaler Leitungsverzögerungen in der Herzinsuffizienz tierexperimentell zu untersuchen und in einem zweiten Schritt anhand der Ergebnisse einen gentherapeutischen Ansatz zu entwickeln, um diesen Funktionsstörungen vorzubeugen.

In einem Tachykardiomyopathiemodell beim Schwein konnte gezeigt werden, dass es in der chronischen Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Abnahme der AV-nodalen Expression herzspezifischer Connexine 40 und 43 kommt. Dies könnte die Entstehung der Leitungsverzögerungen im AV-Knoten erklären.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde untersucht, ob adenoviraler Gentransfer von Connexin 40 oder Connexin 43 in den AV-Knoten eine derartige Verzögerung verhindern kann. Interessanterweise war sowohl die isolierte Überexpression von Connexin 40 als auch von Connexin 43 in der Lage, die Funktionalität des AV-Knotens aufrecht zu erhalten, obwohl ja beide Isoformen in der Herzinsuffizienz signifikant geringer exprimiert werden. Eine Kreuz-Regulation zwischen den Connexinen trat dabei nicht auf.

Also kann sowohl die isolierte Expressionszunahme von Cx40 als auch von Cx43 die AV-nodale Leitungsverzögerung verhindern, die ursächlich durch eine Abnahme der Expression beider Isoformen in der Herzinsuffizienz beim Schwein entstanden ist.

Die derzeitige Therapie für symptomatische Patienten mit hochgradigen AV-Blockierungen ist die Implantation eines Schrittmachers. Auch im humanen AV-Knoten wurden beide Isoformen Cx40 und Cx43 nachgewiesen. So liegt es nahe, dass die Ergebnisse beim Schwein möglicherweise auf den Menschen übertragbar sind. In einem frühen Stadium der Herzinsuffizienz durchgeführt, könnte daher ein AV-nodaler Gentransfer von Connexin 40 oder Connexin 43 zukünftige Schrittmacherimplantationen verzögern oder gar verhindern. Bevor diese neue Therapieoption Einzug in die Klinik finden kann, müssen jedoch die Ergebnisse erst mit langwirksamen Vektoren, wie zum Beispiel adeno-assoziierten Viren (AAV), bestätigt werden. Auch sollte besonderes Augenmerk auf die Nebenwirkungen genetischer Manipulationen des AV-Knoten gelegt werden. Dabei sollte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das in Frage kommende Klientel, bei dem es sich hauptsächlich um ältere Menschen handeln dürfte, nicht außer Acht gelassen werden.

Des Weiteren konnten wir nebenspektlich zeigen, dass in der Herzinsuffizienz bei Schweinen die Interaktion zwischen der Adenylatzyklase-Kaskade, einem Teil des sympathiko-adrenergen Systems, und der AV-nodalen Erregungsleitung signifikant von der Connexinexpression im AV-Knoten abhängt. So kam es bei Schweinen in der Herzinsuffizienz zu einem Anstieg der ventrikulären Frequenz unter Isoproterenolgabe (β -Sympathomimetikum). Dieser fällt nach Gentransfer von Cx43 oder auch von Cx40 wesentlich moderater aus. Dies ist möglicherweise durch eine Kreuz-Regulation zwischen der connexinvermittelten Regulation und dem β_1 -Rezeptor-gekoppelten Gs-Protein-Regulationsweg im AV-Knoten bei Schweinen zu erklären. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Hypothese zu bestätigen.