



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org  
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

**Pressemitteilung**

*Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 03/2008*

## **Überexpression des kardialen Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-Austauschers verursacht ventrikuläre Tachykardien in transgenen Mäusen**

**Dr. Christian Pott et al., Münster**

**Freitag, 28. März 2008 (Saal 3), 11.30 – 13 Uhr**

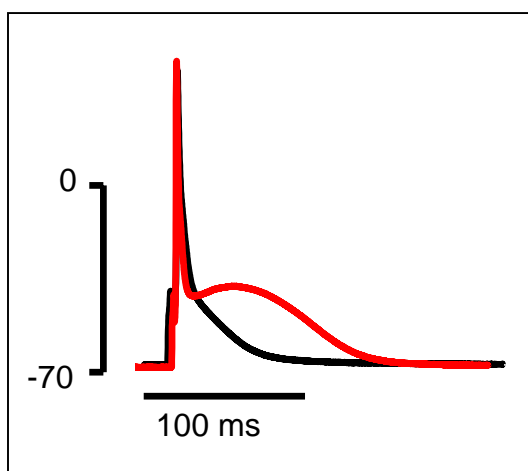
Vor allem bei herzinsuffizienten Patienten treten gehäuft ventrikuläre Tachyarrhythmien auf, die zum plötzlichen Herztod führen können. Eines der zahlreichen Proteine, das im insuffizienten Herzen vermehrt exprimiert wird, ist der Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-Austauscher (NCX). NCX wird als Hauptmechanismus zur Ca<sup>2+</sup>-Ausschleusung aus der Herzmuskelzelle betrachtet. Hierbei erfolgt die Ausschleusung von einem Ca<sup>2+</sup>-Ion aus der Kardiomyozyte im Austausch gegen drei Na<sup>+</sup>-Ionen. Aufgrund dieses elektrogenen Arbeitsmodus generiert NCX während der Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) einen transsarkolemmalen Einwärtsstrom. Es wird vermutet, dass NCX über diesen Mechanismus während spontaner Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung aus dem SR das Membranpotenzial destabilisieren und Nachdepolarisationen auslösen könnte, welche wiederum ventrikuläre Tachykardien generieren können. Um das arrhythmogene Potenzial erhöhter NCX-Aktivität zu untersuchen, haben wir ganze Herzen sowie isolierte Kardiomyozyten von NCX-Überexpressormäusen mit kardialspezifischer NCX-Überexpression (310 %) und vermehrter funktioneller Aktivität von NCX (Reuter et al., 2004, J Physiol) elektrophysiologisch untersucht.



Dr. Christian Pott

**Methoden und Ergebnisse:** In echokardiografischen Untersuchungen zeigten Herzen von NCX-Überexpressormäusen (NCX-Tg) einen Trend zu einer milden linksventrikulären Hypertrophie mit jedoch normaler linksventrikulärer Funktion (linksventrikuläre Masse: NCX-Tg:  $98 \pm 6$ , WT  $91 \pm 5$  ms; VEVO 770;  $n = 5$  pro Gruppe). In isolierten, langendorffperfundierten AV-blockierten Herzen zeigte sich eine Verlängerung der monophasischen Aktionspotenzialdauer bei 70 % (MAPD 70 %) und 90 % (MAPD 70 %) Repolarisation in NCX-Tg ( $n = 8$ ) während Stimulation mit Zykluslängen von 100 ms (MAPD 70 %: NCX-Tg:  $32 \pm 5$ ; WT ( $n = 3$ ):  $17 \pm 2$  ms;  $p < 0,05$ ; MAPD 90 %: NCX-Tg:  $49 \pm 9$ ; WT:  $34 \pm 4$  ms;  $p < 0,05$ ) und 150 ms (APD 70 %: NCX-Tg:  $28 \pm 6$ ; WT:  $14 \pm 1$  ms;  $p < 0,05$ ; APD 90 %: NCX-Tg:  $61 \pm 7$ ; WT:  $36 \pm 2$  ms;  $p < 0,05$ ). 8 von 10 NCX-Tg-Herzen entwickelten spontane ventrikuläre Tachykardien (VT) ( $n = 7$ ) und/oder Nachdepolarisationen von Spätphase-II-Typ ( $n = 1$ ). Keines von drei WT-Kontrollherzen entwickelte Arrhythmien, ähnlich der üblichen Inzidenz von spontanen VT in Wildtyp Mauserherzen (0 – 20 %, Kirchhof et al., 2006, Circulation). Mithilfe der Patch-Clamp-Methode wurden Aktionspotenziale (APs) und transsarkolemmale Ionenströme an isolierten Kardiomyozyten aus WT- und NCX-Tg-Herzen gemessen. NCX-Tg-Myozyten zeigten eine verlängerte AP-Dauer (Raumtemperatur; APD 90 %: NCX-Tg:  $160 \pm 19$  ms,  $n = 20$ ; WT:  $88 \pm 10$  ms,  $n = 19$ ;  $p < 0,01$ ), während sich keine signifikanten Unterschiede in der AP-Amplitude (NCX-Tg:  $107,6 \pm 2,6$  mV, WT:  $111,9 \pm 2,9$  mV;  $p > 0,05$ ) oder des Membranruhepotenzials (NCX-Tg:  $69,0 \pm 0,8$  mV, WT:  $68,1 \pm 0,8$  mV;  $p > 0,05$ ) zeigten. Da eine Aktionspotenzialverlängerung und Arrhythmieeigung auch durch eine Herabregulierung des transient auswärtsrichtenden  $K^+$ -Stroms ( $I_{to}$ ) oder Veränderungen des L-Type- $Ca^{2+}$ -Stroms ( $I_{Ca}$ ) hervorgerufen werden kann, wurden  $I_{to}$  und  $I_{Ca}$  in NCX-Tg vs. WT gemessen. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Amplitude von  $I_{Ca}$  zwischen NCX-Tg ( $10,8 \pm 0,8$  pA/pF,  $n = 17$ ) und WT ( $9,7 \pm 0,7$  pA/pF,  $n = 14$ ;  $p > 0,05$ ).  $I_{to}$  wurde nach Depletion des  $Na^+$  in der Pipette sowie Austausch des Bad- $Na^+$  mit N-Methyl-Glucamine gemessen. In NCX-Tg zeigte sich eine Erhöhung des  $I_{to}$  (at +60 mV: NCX-Tg:  $40,5 \pm 6,0$  pA/pF,  $n = 20$ ) im Vergleich zu WT ( $25,4 \pm 3,8$  pA/pF;  $n = 20$ ;  $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die herzspezifische Überexpression von NCX begünstigt ventrikuläre Tachyarrhythmien bei Mäusen. Die erhöhte Aktivität von NCX verlängert das AP, verursacht Nachdepolarisationen und induziert VT. Eine Herabregulierung von  $I_{to}$ , wie in der Herzinsuffizienz beschrieben, oder eine Veränderung der Amplitude von  $I_{Ca}$  sind hierfür nicht ursächlich. Unsere Beobachtungen legen nahe, dass NCX bei der Entstehung des plötzlichen Herztodes eine wichtige Rolle spielt. Dies könnte besonders in der Herzinsuffizienz von Bedeutung sein, wo ein erhöhtes Expressionsniveau von NCX beschrieben wurde. Die pharmakologische Blockade von NCX könnte somit eine neue Strategie in der Prävention und Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien darstellen.



**Abb.:** Aufzeichnung von Aktionspotenzialen isolierter Kardiomyozyten mithilfe der Patch-Clamp-Methode. Eine deutliche Verzögerung der Repolarisation zeigt sich in NCX-Tg (rot) gegenüber WT (schwarz)