

Die familiäre hypertrophe Kardiomyopathie (FHC) ist eine der häufigsten vererbaren Herzerkrankungen. FHC wird unter anderem durch Punktmutationen in sarkomerischen Proteinen wie dem kardialen Troponin I (cTnI) verursacht. Ein frühes Symptom der FHC ist die beeinträchtigte Füllung des Herzens, die diastolische Dysfunktion. In unserem Institut wurde ein transgenes Mausmodell etabliert, das die FHC-assoziierten cTnI-Mutation Δ K184 trägt. Die Herzen der transgenen Mäuse entwickeln eine diastolische Dysfunktion, gekennzeichnet vor allem durch einen verlangsamten linksventrikulären Druckabfall und einen erhöhten enddiastolischen Füllungsdruck (Blaudeck, unveröffentlicht). Auf subzellulärer Ebene konnte an isolierten Myofibrillen gezeigt werden, dass die Mutation die Kinetik der myofibrillären Kontraktion und die Ca^{2+} -kontrollierte Abschaltkinetik von Troponin (cTn) significant verlangsamt (Iorga *et al.*, 2008), was wiederum die Ausprägung der diastolischen Dysfunktion begünstigen könnte. In unserem Institut konnte gezeigt werden, dass neben der Mutation Δ K183 auch R145G die Abschaltkinetik von in Myofibrillen inkorporiertem cTn verlangsamt. Um zu überprüfen, ob eine verlangsamte Abschaltkinetik ein generelles Phänomen von FHC ist, wurden im ersten Teil dieser Arbeit weitere FHC-assoziierten Mutationen untersucht. Während R21C die Abschaltkinetik von cTn im Sarkomer verlangsamt, haben R162W und G203S keine Effekte. Die Anschließkinetik wird nur durch R162W, nicht aber durch die Mutationen R21C, R145G, Δ K183 und G203S verlangsamt. Rigorquerbrücken verlangsamen die Abschaltkinetik von WT-cTn. ATP hat jedoch keinen Effekt auf die Abschaltkinetik der Mutationen, ebenso wie am isolierten cTn. Der verlangsamende Effekt von R162W auf die Anschließkinetik wird jedoch am isolierten Komplex noch deutlicher als im Sarkomer. Auch für R21C kann am isolierten cTn ein verlangsamender Effekt auf die Anschließkinetik beobachtet werden, der durch Inkorporation in das Sarkomer verloren geht. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Verlangsamung der Abschaltkinetik kein generelles Phänomen von FHC zu sein scheint. Die Lokalisation der Mutationen und die Interaktion der spezifischen Regionen innerhalb des cTn-Komplexes scheinen jedoch eine entscheidende Rolle auf deren Auswirkungen auf die Schaltkinetik von cTn zu haben.

Eine verlangsamte Abschaltkinetik könnte die intrazellulären Ca^{2+} -Transienten verändern. Um die Effekte FHC-assoziiierter cTnI-Mutationen auf die Ca^{2+} -Transienten untersuchen zu können, wurde im zweiten Teil dieser Arbeit ein adenoassoziiertes Virusvektor (AAV) kloniert. Dieser trägt die FHC-assoziierten Mutationen R21C, R145G, Δ K183, R162W und G203S in Kombination mit einem Herz-spezifischen Promotor.

Parallel dazu wurde die Kultivierung von Kardiomyozyten der Ratte etabliert. Nach erfolgreicher Transfektion der Kardiomyozyten mit dem jeweiligen AAV sollten die Ca^{2+} -Transienten bestimmt werden. Dies war im zeitlichen Rahmen der Arbeit jedoch nicht mehr möglich.

Im dritten Teil dieser Arbeit wurde mittels des Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs Fura-2 AM die intrazellulären Ca^{2+} -Transienten an Kardiomyozyten aus transgenen $\text{cTnI}^{\Delta\text{K184}}$ -und WT-Mäusen in zwei Altersstufen bestimmt. Dabei konnten keine signifikanten Veränderungen in der Rate des Fluoreszenzabfalls und der Fluoreszenzamplitude detektiert werden. Es gibt jedoch eine deutliche Tendenz für eine erhöhte basale Fluoreszenz mit steigender Stimulationsfrequenz, die sowohl durch die Mutation, als auch durch das Alter verursacht wird. Die erhöhte basale Fluoreszenz deutet auf eine Erhöhung der basalen Kalziumkonzentration bei höheren Stimulationsfrequenzen hin. Dies würde die diastolische Dysfunktion bei erhöhten Herzfrequenzen begünstigen oder verstärken.

Vorangegangene Phänotypisierungen des transgenen Mausmodells ΔK184 ergaben, dass die linken Atrien der Mäuse hypertrophiert sind und eine Fibrose aufweisen (Blaudeck *et al.*, unveröffentlicht). Im EKG zeigen sich funktionelle Veränderungen der Erregungsausbreitung des Atriums. Im vierten Teil dieser Arbeit wurden daher linke und rechte Atrien von transgenen und WT-Mäusen im Organbad auf ihre Kraftentwicklung sowohl unter Basalbedingungen, als auch unter verschiedenen Stimulanz- und Inhibitionsbedingungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass linke Atrien transgener Mäuse weniger Kraft erzeugen als WT-Mäuse, während dies bei rechten Atrien umgekehrt ist. Die Relaxationskonstante τ ist durch die Mutation verlangsamt. Der Einfluss des Sympathikus und des Parasympathikus auf die kontraktile Funktionen der Atrien wurde mittels Inkubation der rechten Atrien mit verschiedenen Agonisten und Antagonisten untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mutation keinen Einfluss auf die sympathische und parasympathische Regulation hat. Die Veränderung der äußeren Kalziumkonzentration im Organbad und die Anwendung verschiedener Reizprotokolle an linken Atrien liefern weiterhin Hinweise darauf, dass die Expression oder Funktion des Na^+ - Ca^{2+} -Austauschers verändert sein könnte.