

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Hypertrophe Kardiomyopathie ist die häufigste genetische Erkrankung des Herzens. Sie wird durch Mutationen an Proteinen des Sarkomers ausgelöst. Bisher sind über 200 verschiedene Mutationen bekannt. Eine entscheidende Mutation ist die Troponin T Mutation I79N, da sie mit der höchsten Inzidenz für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie einhergeht. Die kardiale Funktion und die Pathophysiologie des plötzlichen Herztodes sind bei dieser Erkrankung erst unzureichend geklärt.

Ziel: In dieser Arbeit wurde die linksventrikuläre Funktion in Mäusen mit der humanen Troponin T Mutation I79N unter basalen und unter Stress-Bedingungen untersucht, um die Pathophysiologie dieser Erkrankung aufzuzeigen.

Material und Methoden: In dieser Studie wurden transgene Mäuse verwendet, die entweder die humane Troponin T Mutation I79N oder als Kontrolle das humane und gesunde Wildtyp Troponin T exprimierten. Die Tiere wurden in 4 Gruppen aufgeteilt und jeweils mit Placebo oder Diltiazem behandelt. Die linksventrikuläre Funktion wurde in vivo durch Druck-Volumen Kurven per Konduktanz-Katheter-Technik aufgezeichnet. Dabei wurden Parameter für die systolische und die diastolische Funktion unter basalen Bedingungen und unter pharmakologischem Isoproterenol Stress analysiert.

Resultate: Unter basalen Bedingungen zeigten die Tiere mit der I79N Mutation verglichen mit den Wildtyp Tieren eine hyperkontraktile LV Funktion und eine diastolische Dysfunktion mit einer erhöhten kardialen Steifigkeit. Nach pharmakologischem Stress konnte bei den I79N ein kardiales Versagen, das zum plötzlichen Herztod führt, dokumentiert werden. Dieser plötzliche Herztod konnte durch die Behandlung mit dem Kalzium Kanal Inhibitor Diltiazem verhindert werden.

Schlussfolgerung: Mäuse mit der Troponin T Mutation haben eine diastolische Dysfunktion unter basalen Bedingungen, die unter Stress zum kardialen Versagen und zum plötzlichen Herztod führt. Dieser plötzliche Herztod kann durch Diltiazem verhindert werden.