

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	7
1.1 Ionen-/ Kaliumkanäle .....	7
1.1.1 K <sub>2</sub> P-Kanäle .....	8
1.1.2 Veränderungen von Ionenkanälen und ihre klinische Relevanz .....	9
1.1.3 TASK-1: Expression, Funktion und Regulation .....	11
1.2 Transgene Tiere als Untersuchungsmodell .....	13
1.2.1 Herstellung transgener Tiere .....	14
1.2.2 Für Kaliumkanäle genetisch modifizierte Mausmodelle .....	15
1.2.3 Mutationen von Ionenkanälen und deren Auswirkungen auf den klinischen Phänotyp .....	16
1.3 Ziel der vorliegenden Arbeit .....	17
2. Material und Methoden .....	18
2.1 Tiere .....	18
2.1.1 TASK-1 defiziente Mäuse .....	18
2.1.2 Genotypisierung .....	19
2.1.2.1 Southern Blot .....	19
2.1.2.2 Real-Time PCR .....	20
2.1.3 Tierhaltung .....	23
2.1.3.1 Zucht .....	23
2.1.3.2 Versuchstiere .....	23
2.1.4 Genehmigung .....	24
2.2 Western Blot .....	24
2.2.1 Proteinextraktion .....	24
2.2.2 Elektrophoretische Auftrennung des Proteingemisches .....	25
2.2.3 Proteintransfer auf eine Membran (Blot) .....	26
2.2.4 Kopplung eines spezifischen Antikörpers an das gesuchte Protein .....	27
2.2.5 Sichtbarmachung der Reaktion durch Chemolumineszenz .....	28
2.2.6 Endogene Kontrolle .....	29
2.3 Versuche am isolierten Herzen/Langendorff-Präparation .....	32
2.3.1 Grundlagen .....	32
2.3.2 Vorgehen .....	33
2.3.2.1 Vorbereitung .....	34
2.3.2.2 Herzpräparation .....	34
2.3.3 Ableitung Monophasischer Aktionspotentiale .....	36
2.3.3.1 Qualitätskriterien für MAP .....	38
2.3.3.2 Auswertung der Monophasischen Aktionspotentiale .....	39
2.4 Echokardiographie .....	39
2.4.1 Grundlagen .....	39
2.4.2 Durchführung .....	41
2.4.3 Auswertung .....	41
2.5 Anthropometrische Analysen .....	42
2.6 Erstellung eines telemetrischen Elektrokardiogramms .....	43
2.6.1 Aufbau der Messeinheit .....	43
2.6.2 Operatives Vorgehen zur Transmitterimplantation .....	44
2.6.3 Erstellung des 24-Stunden-EKGs .....	45
2.6.4 Erstellung der Belastungs-EKGs .....	46
2.6.4.1 Schwimmen .....	46
2.6.4.2 Laufen .....	47
2.6.4.3 Medikamentöse Stimulation .....	48
2.6.5 Auswertung .....	48
2.7 Aufzeichnung von Oberflächen-EKGs .....	48
2.8 Berechnung der „Heart Rate Variability“ .....	49
2.8.1 Grundlagen .....	49
2.8.2 Vorgehen .....	50
2.9 Analyse von Ischämie- und Reperfusionsereignissen .....	52
2.9.1 Durchführung .....	53
2.9.2 Auswertung .....	55
2.9.2.1 Planimetrie .....	55
2.9.2.2 Elektrokardiogramm .....	56
3. Ergebnisse .....	57
3.1 Tiere .....	57

3.1.1 Zuchtbuchauswertung .....	57
3.2 Western Blot .....	59
3.3 Versuche am isolierten Herzen/Langendorff-Präparation.....	61
3.3.1 Entwicklung geeigneter Elektroden und Stimulationsmethode .....	61
3.3.2 Stabilität .....	64
3.3.3 Ergebnisse .....	65
3.4 Echokardiographie .....	66
3.5 Anthropometrische Analysen .....	67
3.6 Telemetrie/Elektrophysiologie .....	68
3.6.1 24-Stunden-EKGs.....	68
3.6.2 Belastungs-EKGs .....	69
3.6.2.1 Schwimmen .....	69
3.6.2.2 Laufbandergometrie .....	70
3.6.2.3 Pharmakologische Belastung mit Dobutamin und Epinephrin .....	71
3.7 Oberflächen-EKGs .....	73
3.8 Heart Rate Variability .....	74
3.9 TASK-1 im Rahmen von Ischämie und Reperfusion .....	77
4. Diskussion .....	79
4.1 TASK-1-defiziente Tiere .....	79
4.2 Western Blot .....	79
4.3 Versuche am isolierten Herzen / Langendorff-Präparation.....	80
4.4 Echokardiografie .....	81
4.5 Gravimetrie .....	82
4.6 Telemetrische Untersuchung .....	82
4.6.1 24-Stunden-EKGs und Belastungs-EKGs .....	82
4.6.2 Medikamentöse Stimulation nach körperlicher Belastung .....	83
4.7 Oberflächen-EKGs .....	84
4.8 „Heart Rate Variability“ .....	85
4.9 Myokardinfarkte .....	86
5. Zusammenfassung .....	88
6. Summary .....	89
7. Abkürzungsverzeichnis .....	90
8. Literaturverzeichnis .....	93
9. Erklärung .....	108
10. Publikationen .....	109
11. Danksagung .....	110