

# 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 Reperfusionseignissen	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