

6. Zusammenfassung:

Die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) stellt die schwerste Form der Muskeldystrophien dar. Der DMD liegt eine Mutation im Dystrophingen zugrunde, in Folge dessen es zu Muskelschwäche und Muskelfasernekrosen kommt. In Dystrophin-defizienten Muskelfasern wurde weiterhin ein erhöhter intrazellulärer Ca^{2+} -Spiegel festgestellt. Dieser führt zu pathologischen Veränderungen in der Gentranskription und zu metabolischen Dysfunktionen, welche in den Zelltod resultieren.

Untersuchungen mittels „*patch-clamp-Technik*“ konnten belegen, dass die Kalziumionen durch unbekannte Kationenkanäle, welche der DEG/ENaC- oder der TRP-Superfamilie angehören müssten, ins Zellinnere gelangen. Das Anliegen dieser Arbeit war, diese zu identifizieren.

In den Analysen konnte gezeigt werden, dass die Kationenkanäle TRPC3, TRPC6, TRPV4 und TRPM7 im Muskelgewebe dominierten, wobei im Vergleich zu Kontrolltieren TRPC6 und TRPM7 in mdx-Mäusen signifikant reduziert und die anderen beiden unverändert exprimiert waren. Der erhöhte Ca^{2+} -Spiegel könnte vermutlich durch eine verminderte Expression von TRPC6 hervorgerufen werden, wodurch der Komplex aus TRPC3 unreguliert Ca^{2+} dem Konzentrationsgefälle folgend ins Zellinnere strömen lässt. Mechanischer Stress verstärkt den dystrophischen Prozess, wobei möglicherweise Kalziumionen durch mechanosensitive Kanäle wie TRPV4 in den Intrazellularraum gelangen. Die Reduktion von TRPM7 beruht eventuell auf dem erhöhten intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel und bewirkt möglicherweise durch eine Reduktion von Mg^{2+} den Zelltod.

Von den weniger dominanten Ionenkanälen zeigten im Vergleich zu Kontrolltieren TRPC5 bei jungen mdx-Mäusen und TRPM1 sowie TRPA1 bei alten mdx-Mäusen signifikant erhöhte mRNA Expressionen. In der Anfangsphase der pathologischen Prozesse in mdx-Mäusen führt mutmaßlich eine gesteigerte Expression von TRPC5 zum Anstieg des intrazellulären Kalziumspiegels. Dadurch werden weitere Mechanismen aktiviert, welche zum gesteigerten Kalziumeinstrom auf pathologischem Level führen. Der intrazelluläre Kalziumspiegel könnte auch durch TRPM1 und TRPA1 beeinflusst werden, deren erhöhte Expression in alten mdx-Mäusen hypothetisch in einen zusätzlichen Kalziumeinstrom resultiert, woraufhin die dystrophischen Prozesse intensiviert werden.

Ein weiterer Ionenkanal, der spannungsgesteuerte Natriumkanal SCN4A, war ebenfalls von Interesse. Dessen mRNA konnte in mdx-Mäusen gegenüber Kontrolltieren auf deutliche reduziertem Level nachgewiesen werden. Dies könnte eine bedeutende Rolle bei der Dystrophindefizienz spielen, da die verminderte Expression anscheinend auf einem Muskelfasertypwechsel beruht und in eine Muskelschwäche resultiert.

Die nachgewiesenen veränderten Expressionen dieser TRP-Kationenkanäle könnten möglicherweise einen Therapieansatz für die sekundären pathologischen Erscheinungen eines erhöhten Kalziumspiegels bei Dystrophindefizienz bieten. Dadurch könnte die Progredienz der Duchenne Muskeldystrophie gemildert werden.