

Hendrik Ansgar Fuchs
Dr. med.

**Myokardiale Kontraktilität und intrazelluläres Calcium am isolierten Cardiomyozyten:
Untersuchung zur Frequenzabhängigkeit des Verkürzungsverhaltens nach Entwicklung
eines Verfahrens zur Myozytenisolierung und Konstruktion einer Meßapparatur.**

Geboren am 07.04.1971 in Hamburg
Reifeprüfung am 30.05.1990 in Wentorf, Schleswig-Holstein
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1997
Physikum am 02.04.1993 an der Universität Freiburg i. Brsg.
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 10.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Privatdozent Dr. med. Chr.-F. Vahl

Auf der Suche nach dem Verständnis der myokardialen Kontraktionsmechanismen und den Ursachen und Zusammenhängen myokardialer Erkrankungen rückt der isolierte Myozyt als Forschungsobjekt immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses. Antworten, gewonnen am ganzen Herzen und am Muskelstreifenpräparat, beinhalten als multizelluläre und multikompartimentierte Versuchsmodelle viele Fehlerquellen, und sind dadurch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Eine Weiterentwicklung der Präparationen vom ganzen Herzen über Muskelstreifen- und Muskelfaserpräparate hin zu dem vom Bindegewebe befreiten, isolierten aber intakten Myozyten ermöglicht, diese Fehlerquellen zu eliminieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher ein Verfahren entwickelt, intakte und vitale Myozyten enzymatisch aus dem zur Verfügung stehenden Myokard zu isolieren. Da das Verfahren nicht auf die Kapillarperfusion angewiesen ist, eröffnet sich hiermit die Möglichkeit, intakte und vitale Myozyten auch aus kleinsten Mengen an Myokard, zum Beispiel aus Biopsiematerial, isolieren zu können.

Zur Analyse der myokardialen Funktion wurde eine Versuchsapparatur konstruiert, welche unter standardisierten Bedingungen eine simultane nicht invasive Registrierung der myokardialen Verkürzung und des intrazellulären Calciumtransienten am intakten, isolierten Myozyten ermöglicht. Die dabei erzielte sehr hohe zeitliche Auflösung (4 bis zu 1 ms) bei

relativ geringem Hintergrundrauschen macht die Apparatur auch für Myozyten anderer Spezies (auch hochfrequente Cardiomyozyten der Maus) tauglich.

Die gesamte Versuchsapparatur wurde so konstruiert, daß weitere Analysemodule (z.B. Natriumregistrierung) beliebig ergänzt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zur Erprobung der entwickelten Versuchsapparatur und Isolierungsmethode die klinische Fragestellung nach dem Einfluß der Stimulationsfrequenz auf die myokardiale Kontraktilität analysiert. Hierbei wurde sowohl die Längenverkürzung, als auch der intrazelluläre Calciumtransient isolierter Cardiomyozyten der Ratte registriert und analysiert. Es zeigte sich bei steigender Stimulationsfrequenz eine signifikante Minderung sowohl der myokardialen Längenverkürzung als auch der Amplitude des intrazellulären Calciumtransienten („negative force-frequency“) bei konstantem diastolischen Calcium. Diese signifikante Modulation des intrazellulären Calciumtransienten konnte in der vorliegenden Arbeit in dieser Form erstmals gezeigt werden und bestätigt Vermutungen und Vorergebnisse anderer Forschungsgruppen.

Die Ergebnisse wurden in der Literatur diskutiert.