

Selina Hein  
Dr. med.

## **Einfluss von Levosimendan auf die intrazelluläre Calciumhomöostase des septischen Kardiomyozyten - ein neuer pharmakologischer Weg der Therapie.**

Promotionsfach: Anästhesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Walther

**Ziele:** Die septische Kardiomyopathie stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Letalität bei Patienten auf Intensivstationen dar. Der Calciumsensitizer Levosimendan ist eine vielversprechende therapeutische Alternative zur konventionellen Katecholamintherapie. Durch seine calciumsensitivierende Eigenschaft zeigt Levosimendan eine positiv inotrope Wirkung, ein möglicher Effekt auf die kardiale Calciumhomöostase ist noch nicht vollständig geklärt. Septische Kardiomyozyten zeigen eine dysregulierte Calciumhomöostase mit deutlich erhöhten intrazellulären Calciumkonzentrationen. Diese Arbeit überprüft die Hypothese, ob die pharmakologische Wirkung von Levosimendan die gestörte Calciumhomöostase der septischen Kardiomyozyten durch Beeinflussung der Calciumelimination wiederherstellen kann.

**Methodik:** Calcium-Transienten wurden unter elektrischer Feldstimulation mit 0,5, 1 und 2 Hz an isolierter Kardiomyozyten der Ratte (250 - 400 g) aufgezeichnet. Die Ratten wurden dazu zufällig in Gruppen aus nativen (NT), septischen (LPS: 15 mg pro kg KG) und septischen Tieren mit Levosimendantherapie (LPS + 0,56 mg/kg Levosimendan KG) eingeteilt. Mittels XYT-Messungen wurde die Calciumsparkfrequenz analysiert. Die myofibrilläre Gleitgeschwindigkeit wurde mittels in vitro Motility-Assays untersucht. Die calciumsensitivierende Levosimendanwirkung wurde mittels pCa-Kraft Messungen bestätigt.

**Ergebnisse:** Die Calciumeliminationsgeschwindigkeit war in der LPS-Gruppe deutlich reduziert. In der LPS /Levosimendan-Gruppe zeigte sich diese Reduktion abgemildert, erreichte jedoch nicht das Niveau der NT-Gruppe. Septische Kardiomyozyten zeigten eine deutliche Suppression der SERCA vermittelten Calciumelimination. Die NCX und die PMCA Transporter zeigten sich jedoch etwas grenzgradiger beeinträchtigt. Die Calciumsparkfrequenz zeigte sich in der LPS-Gruppe im Vergleich zur NT-Gruppe signifikant erhöht. Die Calciumsparkfrequenz der Gruppe-LPS/Levosimendan lag tendenziell höher als in der LPS-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht. Die Calciumsensitivität der Papillarmuskelpräparate war in der LPS-Gruppe im Vergleich zur NT-Gruppe deutlich reduziert. Levosimendan konnte die Calciumsensitivität trotz LPS-Exposition wiederherstellen. In vitro Motility-Assays deckten eine signifikant reduzierte Gleitgeschwindigkeit der septischen Myofilamente im Vergleich zu jenen der NT-Gruppe auf.

**Schlussfolgerungen:** Die Analyse der pCa<sub>50</sub>-Werte zeigte, dass Levosimendan seine Wirkung auch unter septischen Bedingungen entfaltet. Eine Reduktion der myofibrillären Gleitgeschwindigkeit konnte in der LPS-Gruppe mittels in vitro Motility-Assay gezeigt werden. Eine gesteigerte Calciumsparkfrequenz zeigte sich in der LPS-Gruppe. Der weitere nicht signifikante Anstieg der Calciumsparkfrequenz in der Levosimendangruppe gegenüber der Sepsisgruppe lässt eine geringgradige Kompensation des SR-Calciumlecks vermuten. Der Anstieg selbst ist zum einen über die fortgesetzte LPS-Exposition und die PDE-hemmende Wirkung von Levosimendan zu erklären. Die Analyse der Calcium-Transienten konnte keinen sicheren Einfluss von Levosimendan auf die gestörte myokardiale Calciumhomöostase der LPS-Gruppe nachweisen. Es ergaben sich jedoch Hinweise auf eine Erhöhung der SERCA vermittelten Calciumelimination, die zum einen über eine fortgesetzte LPS-Exposition zum anderen über die PDE-hemmende Levosimendanwirkung erklärt werden könnte.