

Klaus Arne Mehrkens  
Dr. med.

## **Einfluss akuter Ethanolexposition am isolierten humanen Myokard**

Geboren am 01.05.1974 in ULM  
Reifeprüfung am 24.06.1994 in ULM  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002  
Physikum am 02.09.1997 an der Universität des Saarlandes, Homburg  
Klinisches Studium in Heidelberg, Klinikum Mannheim  
Praktisches Jahr in Mannheim, Ann-Arbor/USA, Drammen/Norwegen, Nizza/Frankreich  
Staatsexamen am 11.11.2002 an der Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. C.-F. Vahl

Die unmittelbare kardiovaskuläre Antwort des Organismus auf Ethanolexposition ist relativ komplex. Es kommt unter anderem zu peripherer Vasodilatation, neurohumeraler Aktivierung, direkt negativen Effekten auf die Kontraktilität des Myokards, sowie zu paroxysmale Vorhofflimmern (Holiday Heart Syndrom).

In dieser Arbeit wurde am Modell der isolierten humanen Herzmuskelfaser (sowohl intakt als auch demembranisiert) das Kontraktionsverhalten und der intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Metabolismus des Herzmuskels bei steigender Ethanolkonzentration untersucht.

Bei den intakten Muskelfasern zeigte sich dabei eine deutliche Einschränkung der Kraftentwicklung in Abhängigkeit der steigenden Ethanolkonzentration. Die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit der Muskelfasern wurde ebenfalls negativ durch die Ethanolexposition beeinflusst und verlängerte sich bei steigender Konzentration des Ethanols deutlich.

Durch Beladen mit dem  $Ca^{2+}$ -Indikator Fura-2/AM konnte parallel zur Reaktionskinetik der intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Metabolismus der Muskelfasern erfasst werden.

In der Systole reduzierte sich die  $Ca^{2+}$ -Amplitude deutlich in Abhängigkeit von der steigenden Ethanolkonzentration, während der  $Ca^{2+}$ -Transient in der Diastole nahezu unbeeinflusst blieb. Folglich konnte man auch beim  $Ca^{2+}$ -Zeit-Integral eine deutliche Reduktion unter Einfluss steigender Ethanolkonzentrationen beobachten.

Das Modell der demembranisierten Muskelfaser ermöglichte eine Analyse der Funktion des kontraktilen Apparates während Ethanolexposition unter Ausschluss sämtlicher membranassoziierter Prozesse.

Hier ließ sich ein negativer Einfluss von Ethanol auf die Kraftamplitude der demembranisierten Faser bei steigender Konzentration nachweisen, der allerdings erst bei

wesentlich höheren Konzentrationen als bei den intakten Fasern deutlich wurde (8 ‰ vs. 100 ‰). Die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit verlängerte sich wie auch schon zuvor bei den intakten Fasern in Abhängigkeit von der steigenden Ethanolkonzentration.

Eine mögliche Ursache für die ethanolbedingte Veränderung der Kontraktionskraft des Muskeltrabekels ist wahrscheinlich die beobachtete Störung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Metabolismus der Muskeltrabekel, wobei z.B. eine Beeinträchtigung des transsarkolemmalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Flusses oder eine Störung auf Ebene des sarkoplasmatischen Retikulums durch Ethanol denkbar wäre.

Die Versuche an den demembranisierten Muskelfasern zeigen, dass Ethanol auch direkt am kontraktilen Apparat angreift. Auf dieser Ebene kommt zum Beispiel eine Beeinträchtigung von Calmodulin, Troponin C, Troponin I sowie des Aktomyosinkomplexes durch Ethanol als Ursache für den Kraftverlust in Frage.

Die aufgezeigte Störung des intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Metabolismus wirkt sich wahrscheinlich nicht nur auf die Kontraktionskinetik des Herzmuskels aus, sondern könnte auch ein entscheidender Faktor für das Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern nach akutem Ethanolgenuss, dem sogenannten „Holiday Heart Syndrom“ sein.

Nicht nur im Gesamtorganismus, sondern auch auf zellulärer Ebene des Herzmuskels sind die Angriffspunkte und Auswirkungen akuter Ethanol-exposition offensichtlich sehr komplex. Klinische Relevanz dürfte hierbei vor allem das möglicherweise teils durch ethanolbedingte Störung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Metabolismus verursachte Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern nach übermäßigem akutem Ethanolgenuss („Holiday Heart Syndrom“) haben. Eine unter Umständen vorliegende akute Ethanolintoxikation sollte also bei Diagnose und Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern entsprechend berücksichtigt werden.