

Tina Kloss  
Dr. med.

## **Die diastolische Ruhespannung wird teilweise durch calciumabhängige Myosinquerbrücken generiert**

Geboren am 18.07.1975 in Frankfurt am Main  
Reifeprüfung am 30.06.1995 in Rimbach im Odenwald  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis WS 2002/03  
Physikum am 11.09.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Freiburg und Lahr im Schwarzwald  
Staatsexamen am 07.05.2003 an der Universität Freiburg

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

Die diastolische Ruhekraft ist eine wichtige Einflussgröße in der Arbeit des Herzmuskels: Über die diastolische Wandspannung der Herzkammern ist sie an der Regulation der Ventrikelfüllung beteiligt und beeinflusst damit das Schlagvolumen sowie die Verkürzungsgeschwindigkeit des Herzmuskels in der Systole. Der diastolischen Ruhekraft kommt damit eine zentrale Bedeutung für eine angepasste und effiziente Pumpleistung des Herzmuskels zu.

Zahlreiche Arbeiten belegen zudem die Bedeutung diastolischer Störungen bei cardialen Erkrankungen. Eine Klärung der Frage, welche Strukturen und Vorgänge an der Generierung der cardialen Ruhekraft in der Diastole beteiligt sind, ist daher nicht nur von grundlagenphysiologischem Interesse, sondern könnte auch zu einem besseren Verständnis pathologischer Veränderungen der Herzmuskelaktivität beitragen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Frage zu klären, ob an der Generierung der diastolischen Ruhekraft auch stark gebundene Myosinquerbrücken beteiligt sind. Die Beteiligung von kraftgenerierenden Querbrücken an der diastolischen Ruhekraft wird in der Literatur nicht nur kontrovers diskutiert, sondern ist auch als medikamentös beeinflussbare Größe von besonderem Interesse.

Da es sich um eine Frage der Grundlagenphysiologie handelt, wurde die Arbeit am gut standardisierbaren Modell des intakten, stimulierten Papillarmuskels aus Rattenherzen durchgeführt. Zur Untersuchung der Querbrückenbeteiligung wurden drei Versuchsansätze gewählt, die die Aktivität von Myosinquerbrücken auf drei verschiedenen Ebenen unterbanden: 1. eine Perfusion mit 30mmol 2,3-Butanedione-Monoxime (BDM)-Lösung, einem Inhibitor der Myosin-ATPase, 2. die Applikation von Impulsdehnungen, die

kraftgenerierende Querbrücken aufbrechen sowie 3. der Entzug des Triggerions Calcium durch eine calciumfreie, mit dem Calciumchelator EGTA angereicherte Lösung.

Jeder der drei Versuchsansätze führte dabei zu einem reversiblen Abfall der diastolischen Ruhekraft. In BDM zeigte sich ferner ein reversibler Abfall der Ruhedehnungskurve auf allen untersuchten Vordehnungsstufen von 80 bis 110% der optimalen Vordehnung.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deutlich für eine Beteiligung calciumabhängiger, stark gebundener Myosinquerbrücken an der diastolischen Ruhekraft.

In Hinblick auf klinische Fragestellungen könnte dies z. B. bedeuten, dass die Gabe negativ inotroper oder blutdrucksenkender Mittel sowie von Antiarrhythmika mit calciumantagonisierender Wirkung auch zu einer Reduktion der physiologischen, diastolischen Tonisierung des Herzmuskelgewebes und damit zu einer quasi iatrogenen Herzinsuffizienz führen könnte.

Zukünftige Untersuchungen, z.B. an humanem Gewebe unter Gabe calciumantagonisierender Medikamente, könnten diese Frage weiterführend beleuchten.