

Andreas – Wolfgang Bonz

Dr. med.

Das Kontraktionsverhalten des isolierten Papillarmuskels des Menschen bei unterschiedlichen Mitralklappenvitien: Untersuchungen an gehäuteten und intakten Muskelfaserpräparaten

Geboren am 11.05.1969 in Freiburg / Breisgau

Reifeprüfung am 04.05.1988 in Böblingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/1989 bis SS 1995

Physikum am 31. August 1990 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium an der Universität Heidelberg

Praktisches Jahr an der Universität Heidelberg

Staatsexamen am 18.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Privatdozent Dr. C.F. Vahl

Bei Störungen der Ventilfunktion der Mitralklappe des Herzens kommt es zu unterschiedlichen hämodynamischen Belastungen des linken Ventrikels. Funktionelle Untersuchungen linksventrikulären Gewebes lagen bei Mitralklappenfehlern des Menschen bisher nicht vor. In der vorliegenden Arbeit wurde das Kontraktionsverhalten und der intrazelluläre Calciummetabolismus isolierter linksventrikulärer menschlicher Papillarmuskelfasern verschiedener Mitralklappenvitien (Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, kombiniertes Mitralklappenvitium) am Modell der isolierten, mittels Triton - X 100 "gehäuteten" (demembranisierten) Papillarmuskelfaser, und am Modell der intakten Papillarmuskelfaser durchgeführt. Die Analyse des intrazellulären Calciumtransienten mittels des Lumineszenzfarbstoffes Fura- 2 /AM erfolgte am Modell der intakten Papillarmuskelfaser, die Methodik hierfür wurde neu entwickelt.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich linksventrikuläres Myokard von Patienten mit Mitralklappenstenosen sowohl anhand kontraktiver Eigenschaften als auch anhand des intrazellulären Calciumtransienten eindeutig von linksventrikulärem Myokard der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienzen unterscheidet:

I.) Modell der demembranisierten („gehäuteten“) Muskelfaser:

Obwohl keine Unterschiede auf der myokardialen Ebene bezüglich der Calciumsensitivität, Kraftentwicklung und der Querbrückenzyklusgeschwindigkeit festgestellt werden konnte, waren sowohl die Verkürzungsfähigkeit als auch die Verkürzungsgeschwindigkeit von Papillarmuskelfasern von Patienten mit Mitralklappeninsuffizienzen im Vergleich zu Papillarmuskelfasern bei Vorliegen einer Mitralklappenstenose signifikant reduziert.

II.) Modell der intakten Muskelfaser:

Bei der Analyse der Kraft - Frequenz - Beziehung (KFB) zeigten Papillarmuskelfasern von Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz eine invertierte KFB, was in einer Abnahme der aktiv entwickelten Kontraktionskraft bereits bei Stimulationsfrequenzen über 60 Stimuli pro Minute zum Ausdruck kam. Bei Papillarmuskelfasern von Patienten mit einer Mitralklappenstenose war die KFB hingegen regelrecht (Anstieg der aktiven Kraftentwicklung bis zu Stimulationsfrequenzen von 150 pro Minute).

Die bereits am Modell der demembranisierten Muskelfaser gezeigte Einschränkung der Verkürzungseigenschaften des linksventrikulären Myokards von Patienten mit der Diagnose einer Mitralklappeninsuffizienz wurde auch am Modell der intakten Papillarmuskelfaser bestätigt. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Verkürzungsgeschwindigkeit als auch der Verkürzungsfähigkeit bei Papillarmuskelfasern von Patienten mit der Diagnose einer Mitralklappeninsuffizienz verglichen mit Papillarmuskelfasern von Patienten mit einer Mitralklappenstenose.

III) Analyse des intrazellulären Calciumtransienten:

Die Analyse des intrazellulären Calciumtransienten (ICT) erbrachte eine vitienstypische, nachlastabhängige Modulation des ICT. Eine Vergrößerung der Amplitude, ein verlängertes Plateau, als auch eine verzögerte diastolische Elimination des intrazellulären Calciums bei Verkürzung bei Papillarmuskelfasern von Patienten mit Mitralklappeninsuffizienzen im Vergleich zu Papillarmuskelfasern von Patienten mit Mitralklappenstenosen sind erstmals gefundene, signifikante Unterschiede. Unter isometrischen Bedingungen ist anhand des Calciumtransienten zwischen beiden Gruppen kein Unterschied zu erkennen.

Aus den Ergebnissen folgt, daß zwischen linksventrikulärem Myokard von Patienten mit der Diagnose einer Mitralklappeninsuffizienz oder der Diagnose einer Mitralklappenstenose gleichen klinischen Schweregrades (NYHA-Klassifikation) bereits zum Operationszeitpunkt charakteristische Unterschiede bestehen, die in einem eingeschränkten Verkürzungsverhalten, einer veränderten Kraft-Frequenz-Beziehung und in einem alterierten intrazellulären Calciumstoffwechsel in linksventrikulärem Myokard von Mitralklappeninsuffizienzen zum

Ausdruck kommen. Es bleibt weiter aufzuklären, inwieweit die gezeigten Veränderungen bei der Mitralklappeninsuffizienz, die aus einer Volumenüberlastung des linken Ventrikels resultieren, als irreversibel zu betrachten sind, oder ob es sich dabei um reversible Phänomene handelt. Die Beantwortung dieser Frage kann für die weitere Behandlungsstrategie und die Wahl des Operationszeitpunktes der Patienten von großer Bedeutung sein.