

Nalan Kayhan  
Dr. med.

**Über  
Frequenzinotropie und intrazellulärer Calciummetabolismus bei Mitralvitien  
unter isometrischen und isotonen Messbedingungen**

Geboren am 10.05.1970 in Ludwigshafen am Rhein  
Staatsexamen im Mai 1999 an der Universität Heidelberg

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

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann festgehalten werden, dass am Myokard von Patienten, die wegen einer Mitralklappeninsuffizienz zur Operation kamen, eine charakteristische, frequenzabhängige Veränderung des intrazellulären Calciummetabolismus festgestellt werden konnte. Diese ist unter isotonen Messbedingungen wesentlich ausgeprägter als unter isometrischen Messbedingungen. Die Ursachen dieser Veränderungen, die in moderater Form auch im Myokard von Patienten mit Mitralstenose gesehen wird, sind nicht abschließend geklärt. Ursächlich kommen Störungen der Rückaufnahme von Calcium in das sarkoplasmatische Retikulum und eventuell veränderte Eigenschaften mechanosensitiver Ionenkanäle in Betracht. Eine bei Verkürzung im insuffizienten Myokard vermehrt auftretende Dissoziation von Calcium vom kontraktilen Apparat kommt nur mit großen Vorbehalten als weitere Quelle der diastolischen Calciumbelastung in Betracht.

Die Bedeutung des interstitiellen Gewebes für das Kontraktionsverhalten kann am Beispiel des erheblich reduzierten Verkürzungsvermögens der Muskelfasern bei Mitralinsuffizienz in Analogie zur Herzinsuffizienz erörtert werden (108, 148). Bei gleichzeitig normaler Querbrückenzyklusgeschwindigkeit im gehäuteten Präparat (148, 149) lässt das auf einen Widerstand bei Verkürzung schließen. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für eine Lokalisation dieses internen Widerstandes gegen Verkürzung auf der Ebene des kontraktilen Apparates im Sinne von „latch-Brücken“ (55, 56) oder herunterregulierten Querbrücken (81, 117, 118). Allerdings lassen aktuelle Befunde von Mulieri grundsätzlich eine Deutung auf Querbrückenebene zu.

Die Stimulation zur vermehrten Ausbildung interstitiellen Gewebes muss als wesentlicher pathophysiologischer Faktor in Betracht gezogen werden (27, 66, 69, 73, 74, 116, 125, 160).

Schaper und Speiser beschrieben, dass in herzinsuffizienten Herzmuskelgewebe myokardiale Zellen gelegentlich sogar durch exzessive Ausbildung von Matrixgewebe geradezu „eingekapselt“ seien (130). Das Auftreten von Fibrosierungen im interstitiellen Raum, das sowohl peri- als auch endomyokardiale Verteilungsmuster (149) sprechen eher für eine reaktive Fibrose. Diese jedoch verlangt, ähnlich wie unter den Bedingungen der Urämie (91, 122) oder beim Diabetes mellitus (123, 125) oder der Hypertension (37, 135) nach einem geeigneten Stimulus zur Kollagenbildung. Ob dieser durch die Volumenbelastung bei Mitralinsuffizienz gegeben ist, kann vermutet werden. Auch der Einfluss des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand pathophysiologisch von zentraler Bedeutung. So war die Gewebsaktivität des „angiotensin-converting-enzyme“ in Herzen mit erhöhtem Anteil an Kollagenfibrillen erhöht (161, 168).

Passagere Ischämien, z.B. bedingt durch erhöhte diastolische Füllungsdrucke bei Mitralinsuffizienz, können diese Störungen offensichtlich weiter beschleunigen. In Experimenten am Hund wurde eine kurze Ischämie gesetzt, die so gering gewählt war, dass keine globalen Veränderungen der Hämodynamik messbar waren, die jedoch hinreichend war, um regionale Störungen der Wandbeweglichkeit zu induzieren. In den betroffenen Myokardarealen wurde eine deutliche Veränderung der Kollagenmatrix beobachtet, ohne dass es zu einem Untergang von Herzmuskelzellen gekommen wäre. Mehrere Tage waren nach Wiederherstellung der regelrechten Perfusionsverhältnisse für die Rückbildung des veränderten Kollagenmusters erforderlich (169). Änderungen der Kollagenmatrix sind bereits 20 Minuten nach Verschluss der linken Koronararterie (LAD) am Hund nachweisbar (127).

Eine überschießende Proliferation von Bindegewebe vergrößert zusätzlich die Diffusionswege von der Kapillare zur Muskelzelle und behindert durch Interposition von interstitiellen Gewebe mit erhöhtem elektrischen Widerstand die gleichförmige Ausbreitung elektrischer Erregungsprozesse im Myokard. Das wiederum kann zu einer weniger effizienten Kontraktionsform des Myokards führen.

In Zusammenfassung der erhobenen Befunde kann als gesichert gelten, dass beim Patienten mit Mitralinsuffizienz im Gegensatz zu dem mit Mitralstenose wesentliche physiologisch wirksame Determinanten zur Modulation der Kontraktilität beeinträchtigt sind:

1. Eine Frequenzinotropie ist nur noch rudimentär nachweisbar. Eine Steigerung der Frequenz hat am insuffizienten Myokard keinen Nutzeffekt mehr, da nur eine Zunahme der intrazellulären Calciumbelastung ohne entsprechende Zunahme der isometrischen Kraft induziert wird.

2. Eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens durch Nachlastsenkung ist nur über den Preis einer Erhöhung des diastolischen Calciums zu erreichen. Eine dauerhafte Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels muss aber als problematisch gewertet werden.

3. Eine Steigerung der Auswurfleistung durch eine Kontraktilitätssteigerung ist bei Mitralklappeninsuffizienz unwahrscheinlich, da die Verkürzungsamplitude vermindert ist und die diastolischen Calciumwerte ohnehin erhöht sind. Eine weitere Erhöhung des diastolischen Calciums würde nur die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien steigern.

Mit steigender Stimulationsfrequenz kommt es zu einem Anstieg des diastolischen Calciumspiegels, der am wahrscheinlichsten Ausdruck einer nicht ausreichenden Rückpumprate von Calcium in das sarkoplasmatische Retikulum ist. Wenn es unter isotonen Bedingungen zu einer zusätzlichen Freisetzung von Calcium kommt, z.B. über mechanosensitive Calciumkanäle oder über Dissoziation von Calcium vom kontraktilen Apparat, sind die ohnehin limitierten Möglichkeiten des Myokards Calcium in das SR aufzunehmen bei Mitralklappeninsuffizienz offensichtlich erschöpft. Folge ist nicht nur das erhöhte diastolische Calcium, sondern auch eine nicht mehr steigerungsfähige Amplitude des intrazellulären Calciumtransienten bei höheren Reizfrequenzen, so dass es zu keiner weiteren Steigerung der Kraftantwort mehr kommt. Die Kraft-Frequenz-Beziehung stellt sich als invertiert dar, ähnlich wie es am herzinsuffizienten Myokard beobachtet wird.

Es ist zu erwarten, dass positiv inotrope Stimulation die Probleme, die das insuffiziente Myokard mit der Calciumüberladung hat, noch verstärkt, so dass auch positiv inotrope Stimulation, z.B. mit Phosphodiesterasehemmern oder  $\beta$ -Agonisten, das empfindliche intrazelluläre Calciumgleichgewicht nachhaltig stören könnte.

Die Gültigkeit der am isolierten Muskelpräparat erhobenen Befunde für die intravitale Situation ist oft nur mit erheblicher Zurückhaltung möglich. Die Arbeit lädt zu einer Vielzahl von Spekulationen ein, denen aber im vorliegenden Rahmen nicht nachgegangen werden soll.

Mit umso größerem Nachdruck kann hingegen eine grundsätzliche Schlussfolgerung vertreten werden, die sich aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt, und die bereits zu Beginn dieser Ausführungen dargestellt wurde:

Bereits zu Beginn der Diskussion wurde dargestellt, dass die hier zusammengefassten Befunde zu der grundsätzlichen Frage zwingen, ob die chirurgische Indikationsstellung zum Klappenersatz bei Bestehen einer Mitralklappeninsuffizienz insgesamt zu zögerlich gestellt wird. Es ist schwer

nachzuvollziehen, dass die in dieser Untersuchung vorgestellten Patienten erst dann zur Operation gelangen, wenn ihr Klappenvitium bereits so weit fortgeschritten ist, dass Störungen des Kontraktionsverhaltens vorliegen, die den Störungen ähnlich sind, die bei transplantationswürdiger terminaler Herzinsuffizienz beobachtet werden. Nur eine zeitgerechtere chirurgische Intervention scheint ein Weg zu sein, die Patienten vor den Schäden des Myokards, die durch die Klappeninsuffizienz ausgelöst werden, zu schützen und auf diese Weise ihre Lebenserwartung zu verbessern.