

Constanze Elisabeth Bening  
Dr. med.

## **Vergleich der Calciumsensitivität und Kontraktilität von infantilen und adulten Kardiomyozyten**

Geboren am 16.05.1981 in Lahr

Staatsexamen am 4.12.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Professor Dr. S. Hagl

Das kindliche Herz zeigt im Vergleich zum adulten Herz ein unterschiedliches Kontraktionsverhalten. Untersuchungen über einen systematischen Vergleich der Calciumempfindlichkeit des kontraktilen Apparates bei infantilen und adulten Präparaten, hinsichtlich der Dynamik der Kraftentwicklung, der maximalen Kraft bei unterschiedlichen Calciumkonzentrationen, sowie der Steilheit der gewonnenen Kraft-pCa-Kurve lagen bisher nicht vor. Ziel dieser Arbeit ist es, adultes wie auch infantiles Gewebe dieser Fragestellung zu unterziehen und auf mögliche Unterschiede zu untersuchen. Weiterhin von Bedeutung sind auch die Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen der infantilen und adulten Patientengruppe und deren Relevanz für das kardiale Kontraktionsverhalten. Zunächst wurde das Gewebe im Rahmen der kardiochirurgischen Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gewonnen. Dabei handelt es sich ausschließlich um rechtsaurikuläres Gewebe. Anschließend wurde das Häutungsverfahren nach Weber und Portzehl (1954) angewendet, um die kontraktilen Proteine direkt anzusprechen und alle lipophilen Zellstrukturen mit Hilfe von Triton-X-100 ausgewaschen. Damit sind experimentelle Modulationen der Kontraktionen direkt möglich, ohne membran- oder zellabhängige Prozesse zu berücksichtigen.

Beide Fasergruppen wurden unterschiedlichen Calciumkonzentrationen ausgesetzt und die Kontraktionskurve digital gespeichert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen nun grundsätzlich, dass sich die adulte Fasergruppe in größeren, absoluten Kraftbereichen bewegt, als die infantile Gruppe. Von den adulten Fasern gelangen 87% an ihr Kraftmaximum bei der höchsten Calciumkonzentration von pCa 4,5. Die größte Kraftzunahme um durchschnittlich 30% findet in einem mittleren Bereich von

pCa 5,5 bis 5,0 statt. Bei den infantilen Myozyten zeigen die akquirierten Daten dagegen, dass bereits bei geringeren Calciumkonzentrationen maximale Kontraktionskräfte entfaltet werden und dies schneller erfolgt, als in der adulten Vergleichsgruppe. So erzielen die infantilen Fasern bei der niedrigsten pCa- Stufe eine Kraftsteigerung um den Faktor 1,36 und erreichen hier ihre maximale Zuwachsrate. Damit zeigt sich der obere Calciumkonzentrationsbereich (pCa 5,5 und 4,5) statistisch signifikant, bei dem beide Kraftkurven deutlich auseinanderweichen. Bei der prozentualen Betrachtung der Daten kann die Beobachtung gemacht werden, dass bei der Interpretation des Kraftanteils bei den verschiedenen Calciumkonzentrationen im kindlichen Patientenkollektiv zunächst der wesentlich homogenere Kraftanstieg – verglichen zu den Erwachsenen - zu sehen ist. Die Kraft der adulten Fasern kann ausgehend von pCa 6,5 etwa verdoppelt (Faktor 2,02) werden. Die infantilen Fasern erreichen nur eine Steigerung der Kraft um 1,77. Unter Berücksichtigung der Diagnosen zeigt sich weiterhin bei dem infantilen Kollektiv, dass nach Komplexität der zugrunde liegenden Anomalie, die absolute Kraftrekrutierung und auch die Kraftzuwachsrate sinken. Interessant ist auch die Beobachtung, dass eine große, absolute Maximalkraft nicht mit einer maximalen Zuwachsrate an Kraft korrelieren muss. Beides kann sich unabhängig voneinander entwickeln. Die größten Unterschiede waren in dem ASD/VSD- Kollektiv zu finden. Hier war zu sehen, dass der Patient mit der größten Kraftentwicklung bei der höchsten Calciumkonzentration auch die größte Kraftreduktion von etwa 10% erfuhr. Bei den adulten Daten konnte beobachtet werden, dass die ACVB- Patienten bei größeren Kräften und steileren Kurvenverläufen deutlicher streuten, als die AKE- Gruppe. So bleibt festzuhalten, dass viele einzelne Komponenten die Funktion des kontraktiven Apparates beeinflussen und die Unterschiede in dem Reaktionsverhalten der kardialen Kontraktion bestimmen. Es ist offenkundig, dass die Gleichung der Kontraktion von Variablen, wie der Vordehnung (Breite der Überlappung der Aktin-Myosin-Filamente), der Calciumkonzentration und der Empfindlichkeit dieser kontraktiven Elemente für Calcium bestimmt wird. Weiterhin konnte an diesem vorliegenden Vergleich der adulten und infantilen Kontraktionskurven gezeigt werden, dass die Pathologie der Patienten einen essentiellen Einflussfaktor darstellt, der gemeinsam mit den erwähnten Faktoren den Rahmen der oben genannte Kontraktionsgleichung bildet und Grundlage der Interpretation, der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sein müssen.

