

Anjarasoa Lalaina Jung
Dr. med.

Vibrations-induzierte Dissoziation von Kalzium vom kontraktilen Apparat intakter, elektrisch stimulierter, menschlicher, atrialer Trabekel

Geboren am 07.09.1975 in Mannheim
Staatsexamen am 18.09.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian-Friedrich Vahl

Wenn der isolierte menschliche Muskel mechanische Arbeit leistet (d.h. sich gegen eine Last verkürzt), kommt es während der Verkürzung zu einer passageren Erhöhung des intrazellulären Kalzium-Spiegels.

Verschiedene Faktoren kommen für diese Kalzium-Akkumulation in Frage: a) ein durch Längenänderung ausgelöster erhöhter transmembranöser Kalzium-Einstrom, b) eine muskellängenabhängige Abgabe aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum oder c) eine Verminderung der Kalzium-Sensitivität des kontraktilen Apparates bei Verkürzung.

Die vorliegende Untersuchung versucht die Quelle der Kalzium-Freisetzung zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurden isolierte Vorhoftrabekel mit dem Kalzium-Indikator Fura-2/AM beladen und bei optimaler Länge isometrisch stimuliert (Messbedingungen: 37°C, Krebs-Henseleit-Lösung). Während einer Einzelzuckung („twitch“) wurde eine sinusoidale Längenvibration zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Reizbeginn induziert. Diese führte zu einer reversiblen Inhibierung der Kraftentwicklung. Kalzium-Transient und Kraft wurden gleichzeitig fortlaufend registriert.

Die induzierte Vibration führte zu einer Kraftinhibierung und gleichzeitig zu einem passageren Anstieg des intrazellulären Kalzium-Spiegels. Da bei der Vibration die Muskellänge – und damit das mittlere Ausmaß der Aktin-Myosin-Filament-Überlappung – unverändert blieb, kann die Muskellänge per se diesen Kalzium-Peak nicht erklären. Die Beobachtung ist jedoch konsistent mit der Hypothese, dass die Reduktion der Anzahl angelagerter Querbrücken (hier experimentell durch Vibration erreicht) die Kalzium-Sensitivität des kontraktilen Apparates reduziert und dadurch eine Dissoziation von Kalzium vom kontraktilen Apparat begünstigt.

Um Transportvorgänge an der Membran und intrazelluläre Kalzium-Speicher, wie das Sarkoplasmatische Retikulum oder die Mitochondrien, als Kalzium-Quelle auszugrenzen, wurde das Experiment nach Hinzufügen von BDM (2,3-Butanedione-monoxim, 10mM) wiederholt. Dieser „kardioplegische“ Zusatz hemmt den kontraktilen Apparat direkt und hat keinen signifikanten Einfluss auf Membrantransportprozesse anderer Organellen. In dieser Versuchsreihe löste induzierte Vibration keinen kurzzeitigen Kalzium-Anstieg aus. Dies spricht für die Theorie, dass die Kalzium-Bindung an den kontraktilen Apparat (d.h. an TroponinC) sensibel ist für die Anzahl der Querbrücken. Eine Abnahme dieser führt wiederum zu einer Kalzium-Ablösung und damit zu einer Zunahme des intrazellulären Kalziums.

In einer dritten Versuchsreihe wurde durch Induktion permanenter Vibration eine erhöhte Kalzium-Konzentration und eine fast komplett inhibierte Kraftentwicklung beobachtet. Unter

diesen Bedingungen fehlten Querbrücken zum Entkoppeln, da einer Bildung dieser durch anhaltende Vibration vorgebeugt wurde.

Die vorliegenden Befunde sprechen dafür, dass Muskelverkürzung über die mit einhergehende Querbrückenabnahme die Kalzium-Affinität des TroponinC reduziert und damit eine Kalzium-Akkumulation im Myoplasma verursacht.