

Michael Kaess  
Dr. med.

## **Veränderungen der intrazellulären Kalziumregulation und der Kalziumsensitivität des kontraktilen Apparats am Skelettmuskel bei Sepsis**

Geboren am 01.09.1979 in Barranquilla/Kolumbien  
Staatsexamen am 19.06.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Bernhard M. Graf

Die Sepsis ist mit einer auch heutzutage noch hohen Letalität von 40 – 60 % die Haupttodesursache auf Intensivstationen. Gefürchtete Komplikationen, die im Krankheitsverlauf der Sepsis auftreten können, sind u.a. die Critical-illness-Myopathie (CIM) und die Critical-illness-Polyneuropathie (CIP). Diese beiden Krankheitsbilder sind verantwortlich für Muskelschwäche und Muskelschwund, die häufig bei schwer kranken Menschen auf Intensivstationen auftreten und zu erhöhter Letalität, Langzeitbeatmung bzw. verzögerter Rehabilitation beitragen. In diesem Zusammenhang ist vor allem die CIM in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Dennoch sind Ursache und Pathogenese dieses Krankheitsbildes bis heute nicht hinreichend geklärt und verstanden. Für die gesunde Muskelfaser ist eine intakte Kalziumhomöostase, reguliert durch das Sarkoplasmatische Retikulum, unerlässlich und es wird vermutet, dass Veränderungen auf dieser Ebene am Pathomechanismus der CIM beteiligt sein könnten. Die vorliegende Arbeit hatte daher zum Ziel, die Auswirkungen der Sepsis, auf die intrazelluläre Kalziumregulation und die Kalziumsensitivität des kontraktilen Apparats am Skelettmuskel zu untersuchen. Hierzu wurde bei Mäusen, unter Verwendung des etablierten Modells der Zökalligatur und Punktion eine subletal verlaufende Sepsis induziert. Zu definierten Zeitpunkten wurden sodann einzelne Muskelfasern aus dem M. extensor digitorum longus freipräpariert und chemisch gehäutet, um Krafttransienten nach koffein-induzierter Ausschüttung von Kalzium aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum sowie die spezifische  $Ca^{2+}$ /Kraft-Relation zu bestimmen. Durch mathematische Umwandlung dieser Krafttransienten konnte so das Ausmaß der Kalziumausschüttung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum erfasst werden. Auf gleiche Weise wurde ebenfalls bei sham-operierten Mäusen (ohne induzierte Sepsis), bei narkotisierten Mäusen und bei unbehandelten Mäusen (Kontrollgruppe) vorgegangen. Es zeigte sich, dass die Kontraktionskraft der einzelnen Muskelfasern bzw. die Kalziumausschüttung aus dem Sarkoplasmatischem Retikulum bei septischen Mäusen im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant verringert, die Kalziumsensitivität jedoch gleichzeitig erhöht war. Lediglich sham-operierte Mäuse zeigten in den ersten Tagen nach der Operation vergleichbare Veränderungen, die allerdings signifikant schwächer ausgeprägt waren. Alle Änderungen in der Kalziumhomöostase waren nach Abklingen der Sepsis reversibel. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es im Rahmen einer Sepsis zu spezifischen Veränderungen der Kalziumhomöostase von Skelettmuskelfasern kommt. Ursächlich hierfür sind vermutlich Schädigungen oder Fehlfunktionen von Strukturen, die das Zusammenspiel von Kalzium und Muskelkontraktion regulieren, wie beispielsweise das SR, Ryanodin-Rezeptoren oder der kontraktile Apparat selbst. Somit wäre es durchaus denkbar, dass Veränderungen im Kalziumhaushalt von Skelettmuskelfasern an der Pathogenese der CIM beteiligt sind.