

**DYNAMISCHES MODELL DER KALZIUMWIRKUNG
AUF DEN
DEPOLARISIERTEN RATTENUTERUS**

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Technischen Wissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von
STEFAN EMIL BECK
geboren am 21. 3. 1949
von Sumiswald (Bern)

Angenommen auf Antrag von:

Prof. M. Steiner, Referent
PD Dr. V. Pliška, Korreferent

1985

ABSTRACT

In the present thesis the effects of calcium on the contractions of the isolated rat-uterus were studied. By means of the so called "grey-box-identification" procedure a dynamic model that mimics the response of stimulated muscles was created. Modelling was based on experiments with depolarized uteri in vitro. Contractions induced by augmented concentration of free extracellular calcium were registered as force (isometrically) or length-changes (isotonically), as a function of time.

The course of the time-response curves was determined not only by the calcium-exchange across the membrane and inside the cell, and by other metabolic processes, but also by the mechanics of muscular contraction. The investigation of the latter process rendered a model of muscle-mechanics which enables a comparison of isometric and isotonic measurement techniques and helps to find optimal experimental conditions. This model is assumed to simulate the contractions induced by intracellular free calcium-ions.

As a next step, calcium exchange mechanisms have been mimicked by several model structures that are optimized in an iterative manner. The structure of the resulting model can be based on several alternative biological mechanisms.

Calcium-induced contractions as well as effects of pharmacological agents (Verapamil and A23187), alone or in combination with hormonal actions (oxytocin) were analyzed, and the results of these analyses were employed for modelling. Qualitative aspects of hormone action in native as well as in depolarized uterus were investigated.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die kontraktile Wirkung von Kalzium auf den isolierten Uterusmuskel von Ratten mit Hilfe eines dynamischen Modells nachzubilden. Die verschiedenen möglichen Wege, die zu einem solchen Modell führen können, werden erläutert. Als Grundlage für die Modellbildung werden Experimente herangezogen, in denen der depolarisierte Muskel *in vitro* veränderlichen Kalziumkonzentrationen ausgesetzt wurde. Die durch Kalzium ausgelösten Kontraktionen wurden dabei als Kraft (bei konstanter Länge) oder als Längenänderung (bei konstanter Belastung) in Funktion der Zeit registriert.

Ausgehend von einer Modellvorstellung wird untersucht, wieweit die charakteristischen Eigenschaften einerseits durch die Mechanik der Muskelkontraktion und andererseits durch reine Kalzium-Austauschprozesse und Stoffwechselfvorgänge erklärt werden können.

Die Untersuchung der mechanischen Muskeleigenschaften führt auf ein mechanisches Modell des Muskels. Mit diesem kann ein Teil des anfänglichen empirischen Modells erklärt werden. Weiter können mit dessen Hilfe verschiedene Messmethoden für Muskelkontraktionen miteinander verglichen, und für verschiedene Problemstellungen optimale Bedingungen geschaffen werden.

Die Untersuchung und Nachbildung der Kalzium-Austauschprozesse führt über eine iterative Veränderung der anfänglichen Modellstruktur auf ein Modell der Kalziumwirkung, das hauptsächlich die Kalziumdistribution in der Zelle widerspiegelt. Die möglichen Mechanismen, die aus biologischer Sicht Erklärungen für die vorgestellte Struktur liefern, sind aufgezeigt.

Zur Modellbildung werden nicht nur Kalzium-induzierte Kontraktionen analysiert, sondern auch spezifische pharmakologische Wirkstoffe wie

Verapamil und A23187 eingesetzt. Daneben werden qualitative Aspekte der Hormonwirkung (Oxytocin) beim nativen sowie beim depolarisierten Muskel beleuchtet.