

Harald Marschang  
Dr. med.

### **Differenzierte Wirkungen der Klasse-III-Antiarrhythmika d-Sotalol und Dofetilide auf das Meerschweinchenendokard in Abhängigkeit von der extrazellulären Kaliumkonzentration und der Stimulationsfrequenz**

Geboren am 25.07.1964 in Temeschburg / Rumänien  
Reifeprüfung am 08.06.1984 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Humanmedizin vom WS 1986 bis SS 1993  
Physikum am 23.08.1988 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg / Thomas Jefferson University Philadelphia, USA  
Staatsexamen am 26.10.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kardiologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. T. Beyer

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung kalium- und frequenzabhängiger Effekte der Klasse-III-Antiarrhythmika d-Sotalol und Dofetilide. Hierzu wurden Aktionspotentialparameter durch Standardmikroelektrodenableitungen aus dem Ventrikelendokard vom Meerschweinchen unter Kontrollbedingungen und nach Zugabe der Substanzen in steigender Konzentration jeweils bei 0,1 , 0,5 , 1,0 , 2,0 , 3,0 Hertz und 3,5 mM, 2,5 mM und 5,6 mM extrazellulärem Kalium ermittelt. Sowohl für d-Sotalol als auch für Dofetilide konnte eine selektive Klasse-III-Wirkung durch Hemmung der Repolarisation ohne Beeinflussung der Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotentials dokumentiert werden. d-Sotalol als unspezifischer  $K^+$  - Kanal-Blocker und Dofetilide als hochselektiver „delayed rectifier“-Inhibitor verhalten sich bezüglich absoluter und relativer Aktionspotentialverlängerung als auch bezüglich der umgekehrten „use dependence“-Charakteristik weitgehend analog. Daraus folgt, daß die Blockade des „delayed rectifier“- $K^+$ -Strom mit hoher Wahrscheinlichkeit die entscheidende Determinante der Klasse-III-Wirkung von Dofetilide und d-Sotalol darstellt. Darüberhinausgehende Hemmung von  $K^+$  - Kanalpopulationen durch d-Sotalol bringt keinen zusätzlichen Effekt auf die Repolarisations-dauer. Erhöhte extrazelluläre  $K^+$ - Konzentration führte zu verminderten Ausgangspotentiallängen und einem sowohl relativ als auch absolut verminderten Klasse-III-Effekt. Hypokaliämie hingegen bewirkte bei verlängerter Aktionspotentialdauer unter Kontrollbedingungen eine signifikant verstärkte repolarisationsverlängernde Aktivität. Die zugrundeliegende Stimulationsfrequenz hatte ebenfalls einen deutlichen Einfluß auf die Substanzwirkung, wobei sowohl für d-Sotalol als auch für Dofetilide im niedrigen Frequenzbereich eine maximale Aktionspotential- und Refraktäritätsverlängerung vorlag mit einem progredienten Verlust der Klasse-III-Wirkung bei Übergang zu höheren Frequenzen. Die umgekehrten „use dependent“ Effekte sind von besonderem klinischem Interesse, da durch sie der therapeutische Nutzen von Klasse-III-Antiarrhythmika und allgemein von Substanzen mit repolarisations- und refraktäritätsverlängernder Wirkung in Frage gestellt wird. Sowohl für d-Sotalol als auch für Dofetilide gilt, daß die selektive Klasse-III-Wirkung über das gesamte untersuchte Frequenzspektrum und bei unterschiedlichen Kaliumkonzentrationen in variabler Ausprägung gegeben ist, wobei das Wirkungsmaximum bei der Kombination niedriges

extrazelluläres Kalium und niedrige Stimulationsfrequenz, ein minimaler Effekt hingegen bei Hyperkaliämie und hohen Frequenzen vorliegt. Hierin begründet sich ein qualitativer Unterschied zu Klasse-I-Antiarrhythmika, deren positive „use dependent“ Wirkungen auf die Depolarisationsphase mit erhöhtem proarrhythmischen Risiko verbunden sind. Aufgrund seiner höheren Selektivität könnte Dofetilide gegenüber dem d-Sotalol bei gleicher Wirksamkeit auf elektrophysiologische Parameter möglicherweise unter klinischen Bedingungen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Trotz vielfach klinisch dokumentierter Überlegenheit von Klasse-III-Antiarrhythmika gegenüber Klasse-I-Antiarrhythmika muß nach den Ergebnissen der SWORD-Studie auch für Klasse-III-Antiarrhythmika mit erheblichen proarrhythmischen Effekten gerechnet werden. Rhythmologische Risikostratifikation sowie differenzierte Indikationsstellung im Einzelfall sind hierbei erforderlich. Durch Neudefinition von klinischen Richtlinien zur antiarrhythmischen Pharmakotherapie muß sich, gestützt auf weitergehende klinische und experimentelle Untersuchungen, erweisen, welcher Stellenwert in Zukunft der Antiarrhythmikatherapie im allgemeinen und den beiden hier vorgestellten Substanzen im speziellen zukommen wird.