



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Langzeitwirkung von Amiodaron hinsichtlich Letalität,
Hämodynamik und linksventrikulärem Remodeling nach
experimentellem Myokardinfarkt bei Ratten**

Autor: Bernd Scholz
Einrichtung: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. G. Ertl

Der Vermeidung einer nach Myokardinfarkt auftretenden Herzinsuffizienz gebührt angesichts ihrer Häufigkeit und ungünstigen Prognose großes Interesse. Im Vordergrund steht hierbei die Erforschung der sogenannten *Remodeling*-Prozesse, welche die Entwicklung einer Herzinsuffizienz maßgeblich beeinflussen. In der Therapie der nach Myokardinfarkt auftretenden Dysfunktion des Herzens hat sich das Antiarrhythmikum Amiodaron in mehreren Studien als effektiv und erfolgreich erwiesen. Die genauen Auswirkungen auf die Hämodynamik und das kardiale Remodeling einer direkt nach Myokardinfarkt einsetzenden bradykardisierenden Therapie durch Amiodaron sind jedoch bisher wenig bekannt.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die chronische Wirkung einer Amiodarontherapie in einer Dosierung von 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht auf die Letalität, die Hämodynamik und das Remodeling nach Myokardinfarkt zu ergründen. Dafür wurden Wistar-Ratten durch Koronarligatur infarziert und nach 30 Minuten randomisiert der Placebo- oder der Amiodaron-Gruppe zugeteilt. Die Applikation von Amiodaron bzw. Placebo erfolgte ab diesem Zeitpunkt einmal täglich durch eine Schlundsonde. Nach acht Wochen wurden in vivo hämodynamische Messungen mittels Katheterspitzenmanometer (Millar-Katheter®) und elektromagnetischem Flowmeter im Basiszustand und unter Volumenbelastung durchgeführt. Ermittelt wurden: die Herzfrequenz, der systolische Ventrikel- und Aortendruck, der diastolische Aortendruck, der linksventrikuläre enddiastolische Druck, das Schlagvolumen, das Herzminutenvolumen, der rechte Vorhofdruck, die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit und die isovolumetrischen Druckmaxima. Nach Herzstillstand wurde die passive Druck-Volumen-Kurve aufgenommen, die Herzen fixiert, gewogen und vermessen. Die Infarktgrößenbestimmung erfolgte nach Färbung planimetrisch. Es konnten Infarktgrößen von 0 bis 53 Prozent erzielt werden, so daß in die Auswertung ein Spektrum von normalen bis hin zu stark dilatierten Ventrikeln mit ausgeprägten Insuffizienzzeichen einging.

Die antiarrhythmische und bradykardisierende Wirkung von Amiodaron basiert auf einer Vielzahl sich ergänzender Mechanismen an unterschiedlichen Ionenkanälen und Rezeptoren. In der vorliegenden Studie konnte, wahrscheinlich als Summe dieser Effekte, gezeigt werden, daß Amiodaron die Letalität nach Infarkt (nicht signifikant) senkt. Die insbesondere unter Belastung verminderte Herzfrequenz ging mit einer vermehrten Füllung und verbesserten Kontraktilität der Ventrikel einher, so daß das Herzminutenvolumen unverändert blieb. Ebenso blieben die Nachlast, der Herzindex und der Schlagvolumenindex unverändert. Es ergab sich somit keine Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit. Auch die Hypertrophie blieb vermutlich aufgrund der dem vermehrten Füllungsdruck gegenüberstehenden verbesserten Kontraktilität unbeeinflusst.

Die passive Druck-Volumen-Beziehung zeigte bei infarzierten und mit Amiodaron behandelten Tieren einen signifikant höheren Volumenbedarf zur vollständigen Füllung des linken Ventrikels. Da sich im weiteren Verlauf der Druck-Volumen-Kurve keine Veränderungen gegenüber der Placebo-Gruppe mehr zeigten, scheint auch das Remodeling nicht weiter forciert worden zu sein. Die Dilatation des linken Ventrikels nahm bei Tieren ohne Infarkt (den sogenannten Sham-Tieren) unter Amiodarontherapie signifikant zu. Nach stattgehabtem Myokardinfarkt schritt diese Entwicklung kaum weiter fort; so wurden bei großen Infarkten fast identische Werte zur Placebo-Gruppe gefunden. Ähnliche Resultate auf das linksventrikuläre Remodeling wurden auch nach Senkung der Herzfrequenz mit Betablockern und dem Sinusknoteninhibitor Zatebradine beschrieben. Daher liegt der Schluß nahe,

daß die Herzfrequenzsenkung im hier verwendeten Modell per se das Remodeling verändert und eine Dilatation einleitet.

Zusammenfassend konnte diese Studie zeigen, daß unter Amiodarontherapie die Letalität (nicht signifikant) sinkt und offenbar durch die Verminderung der Herzfrequenz eine Dilatation des linken Ventrikels eingeleitet wird, welche jedoch die kardiale Leistungsfähigkeit nicht einschränkt.