



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

**Die Wirkung des Sinusknoteninhibitors Zatebradin am chronisch infarzierten Rattenherzen - Untersuchungen zu Energiestoffwechsel und Hämodynamik**

Autor: Christian Heß  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Professor Dr. Georg Ertl

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Deutschland in der erwachsenen Bevölkerung die häufigste Todesursache. Dabei ist der akute Myokardinfarkt als einzelne Todesursache führend. In der vorliegenden Arbeit wurde in einem Tierexperiment mit Ratten ein artefizieller Myokardinfarkt durch Koronarligatur erzeugt und die Auswirkungen der Substanz Zatebradin auf Hämodynamik und Energiestoffwechsel an Rattenherzen untersucht, um festzustellen, ob hierdurch die hämodynamische und energetische Situation sowie die Überlebenszeit nach einem akuten Myokardinfarkt gebessert wird.

Zatebradin ist ein Verapamilanalogon, das im therapeutischen Dosisbereich einen negativ chronotropen Effekt am Myokard ausübt, indem es die Sinusknotenfrequenz senkt, ohne einen signifikanten direkten Einfluss auf den systemischen Blutdruck, Kontraktilität und atrioventrikuläre Überleitungszeit zu haben. Zatebradin wurde oral mittels einer Sonde zugeführt. Acht Wochen nach der Infarzierung wurden hämodynamische Parameter in vivo (Herzfrequenz, linksventrikulärer systolischer Druck, maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit und linksventrikulärer enddiastolischer Druck), in vitro am Langendorff-Herzen (Herzfrequenz, linksventrikulärer systolischer Druck, linksventrikulärer entwickelter Druck, maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, Koronarfluß, Sauerstoffverbrauch pro Herzaktion und linksventrikuläres Volumen) gemessen und enzymatische Messungen am nichtinfarzierten Myokard (Kreatin, energiereiche Adenosinphosphate, sowie Kreatinkinase und Laktatdehydrogenase mit Isoenzymen) bestimmt. Die Untersuchung wurde mit einer Verum- und einer Placebogruppe durchgeführt, außerdem dienten scheinoperierte Tiere zur Kontrolle. Zatebradin bewirkte eine signifikante Herzfrequenzsenkung bei allen Tieren, bei scheinoperierten Tieren war eine linksventrikuläre Dilatation zu beobachten. Die Auswirkung von Zatebradin auf die hämodynamischen Parameter war gering, der myokardiale Sauerstoffverbrauch (in Relation zur geleisteten äußeren Arbeit) war unter Zatebradintherapie im Vergleich zu unbehandelten Tieren gesteigert. Der Effekt von Zatebradin auf das beim insuffizienten Rattenherzen ebenfalls signifikant veränderte Isoenzymverteilungsmuster und die energiereichen Phosphate war ebenfalls gering, ein signifikanter Einfluß auf die Überlebenszeit durch Zatebradin war nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse führen zu dem Schluß, dass durch eine alleinige Herzfrequenzsenkung durch Zatebradin in dieser Untersuchung keine Verbesserung der Herzarbeit nach Myokardinfarkt erreicht wird.