

York Zausig

Dr. med

## **Direkte kardiale Effekte dreier klinisch eingesetzter Phosphodiesterasehemmer.**

Geboren am 25.02.1972 in Celle

Reifeprüfung am 26.05.1992 in Bühl

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2000

Physikum am 19.03.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 22.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anästhesiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med B.M. Graf

Die vorliegende Studie zeigt die direkten kardialen Effekte der Phosphodiesterasehemmer (PDI) Amrinon, Enoximon und Milrinon bei unterschiedlichen Konzentrationen am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen. Unabhängig von neuronalen, humoralen und zentralen Interaktionen werden erstmalig diese klinisch eingesetzten Phosphodiesterasehemmer systematisch in ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung an einem identischen Modell miteinander verglichen.

Amrinon, Enoximon und Milrinon wirken in der vorliegenden Arbeit dosisabhängig positiv chronotrop. Andere in-vitro und in-vivo Studien bestätigten unsere Ergebnisse. Hierbei ist Milrinon in äquimolaren Konzentrationen am potentesten, gefolgt von Enoximon und Amrinon. Eine dromotrope Wirkung der drei PDI wird von uns am Langendorff-Modell nicht nachgewiesen. Auch kann keine arrhythmogene Potenz der untersuchten Medikamente aufgezeigt werden. Die Datenlage bei Untersuchungen am Tiermodellen und aus klinischen Beobachtungen ist diesbezüglich widersprüchlich.

Auswirkungen auf die Kontraktilität können konzentrationsabhängig durch die Zunahme des linksventrikulären Drucks für alle drei Phosphodiesterase-

hemmer (PDI) nachgewiesen werden. Um äquipotente inotrope Wirkungen zu erreichen muß Amrinon verglichen mit Enoximon und Milrinon etwa 10-fach bzw. 100-fach höher dosiert werden. Für Enoximon reicht eine 10-fache Dosissteigerung aus um ähnliche Zunahmen bei der Kontraktilität zu erreichen. Gleichsam wirken die untersuchten Medikamente auch positiv lusitrop, d.h. es kommt zu einer beschleunigten Erschlaffung des linken Ventrikels. Dabei relaxiert Milrinon den Ventrikel rascher als Enoximon und Amrinon. Um gleiche lusitrope Wirkungen zu erreichen müssen Amrinon und Enoximon in bezug auf Milrinon etwa 100:1 bzw. 10:1 dosiert werden.

Inotropie multipliziert mit Chronotropie stellt ein Maß für die kardiale Arbeit dar. Dabei steigern nur Enoximon und Milrinon signifikant das "cardiac work". Um ähnliche Effekte wie Milrinon bei der kardialen Herzarbeit zu erreichen, wird für Amrinon eine höhere Konzentration benötigt. Enoximon zeigt im Vergleich zu den Bipyridinen bezogen auf die gesteigerte Herzarbeit eine intermediäre Stellung.

Unter der Einwirkung der drei PDI zeigt sich nur für Milrinon eine signifikante Zunahme des koronaren Blutflusses. Bei Amrinon und Enoximon kann diese Wirkung höchstens tendenziell beobachtet werden. Damit verbunden steigt das Sauerstoffangebot für Milrinon signifikant, während sich für die restlichen PDI nur eine tendenzielle Steigerung findet. Dagegen ist in hohen Konzentrationen nicht nur für Milrinon, sondern auch für Enoximon der Sauerstoffverbrauch zum Teil erhöht. Für Amrinon ergibt sich keine Steigerung. Trotz dieser Veränderungen bleibt die Sauerstoffbilanz bei allen drei untersuchten PDI ausgeglichen. Die Koronarreserve weist trotz gesteigerter Herzarbeit keine signifikanten Veränderungen für die drei getesteten PDI auf, was auch in anderen in-vitro und in-vivo Studien belegt wurde. Folglich kann aus diesen Befunden auf eine funktionierende koronare Autoregulation für Amrinon, Enoximon und Milrinon geschlossen werden.

Am Gesamtorganismus müssen noch weitere Effekte (z.B. Verminderung der Nachlast) der PDI berücksichtigt werden, welche über eine Reduzierung der ventrikulären Wandspannung zu einer weiteren Verringerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs führen könnten.

Im klinischen Alltag werden die von uns untersuchten PDI bei der Therapie der akut dekompensierten Herzfunktion erfolgreich eingesetzt. So konnten klinische

Studien, wie zum Beispiel in der Kardiochirurgie, eindrucksvoll für die PDI eine Steigerung der kardialen Arbeit bei ausgeglichener Sauerstoffbilanz ohne das Auftreten von höhergradigen Herzrhythmusstörungen zeigen. Die vorgelegten Ergebnisse können nur mit Einschränkung in den klinischen Alltag übernommen werden, sie stellen jedoch übersichtlich die wesentlichen direkten kardialen Wirkungen dieser drei PDI dar. Im besonderen werden die positive Lusitropie und der ausgeglichene Sauerstoffmetabolismus deutlich.

Diese fundamentalen Daten können zum besseren Verständnis für die derzeitige klinische Anwendung hilfreich sein. Darüber hinaus können diese Ergebnisse bei der Erweiterung des Einsatzbereiches von PDI auf andere pathologische Zustände mit kardialer Dysfunktion klinisch relevant werden, wie sie zum Beispiel bei der septischen Kardiomyopathie vorherrschen.