

ZUSAMMENFASSUNG

1. Methoxamin wirkt über Stimulation kardialer α_1 -Rezeptoren am isoliert arbeitenden Rattenherzen positiv inotrop. Die inotrope Wirkung ist abhängig von der extrazellulären Kalziumkonzentration; bei höheren Kalziumkonzentrationen ist der positiv inotrope Effekt schwächer als bei niedrigen. Bei 10 mmol/l Ca^{2+} , der Konzentration, bei der Kalzium seine maximale Wirkung auf $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ entfaltet, findet sich unter Methoxamin kein Anstieg von $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ mehr.

2. Die inotrope Wirkung des Methoxamin ist in Hypothermie (31°C) leicht verstärkt. Die Ursache hierfür sind veränderte myokardiale Kontraktionseigenschaften während Hypothermie.

3. Methoxamin hat bei 37°C eine schwach lusitrope Wirkung, die bei 31°C sehr deutlich ist. Die positiv lusitrope Wirkung durch α_1 -Stimulation wird hier erstmals anhand zweier Parameter (t und $\text{LVdP/dt}_{\text{min}}$) am isoliert arbeitenden Ganzherz der Ratte beschrieben. Die lusitrope Wirkung ist möglicherweise eine Effekt des Kalziums, welches bei α_1 -Stimulation vermehrt in die Myocyten gelangt. Kalzium selbst wirkt, ähnlich dem Methoxamin, bei 37 °C schwach positiv lusitrop, bei 31° C ist diese Wirkung verstärkt. Der Mechanismus der positiv lusitropen Kalziumwirkung ist unbekannt.

4. Beim Meerschweinchen findet sich kein positiv inotroper Effekt nach α_1 -Stimulation mit Methoxamin. Es zeigt sich eine kardiodepressive Wirkung, die auch bei der Ratte bei hohen Methoxaminkonzentrationen zu sehen ist und die aufgrund ihres Auftretens während α_1 -Blockade mit Prazosin einer unspezifischen Wirkung des Methoxamin zuzuschreiben ist.

5. Hinweise für eine effektivere myofibrilläre Kalziumverwertung finden sich nicht. Solche Hinweise wären gewesen ein zusätzlicher ein Anstieg von $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ bei maximal inotroper Kalziumkonzentration (10 mmol/l Ca^{2+}), eine schwächere inotrope Wirkung bei Hypothermie, ein niedrigerer Sauerstoffverbrauch bzw. eine höhere Effizienz sowie eine negativ lusitrope Wirkung.

Hierbei ist jedoch einschränkend zu bemerken, daß unklar ist, ob $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ der geeignete Parameter ist, um eine durch effektivere myofibrilläre Kalziumverwertung verursachte Inotropiesteigerung zu beurteilen, womit letztlich der fehlende Anstieg bei 10mmol/l Ca^{2+} per se nicht gegen eine effektivere myofibrilläre Kalziumverwertung spricht.

Außerdem muß differenziert werden zwischen zumindest zwei Mechanismen, welche theoretisch eine effektivere myofibrilläre Kalziumverwertung bewirken können: eine erhöhte Kalziumaffinität des Troponin C und eine optimierte Querbrückendynamik. So spricht zwar der beobachtete positiv lusitrope Effekt gegen eine erhöhte Kalziumaffinität, nicht aber unbedingt gegen eine optimierte Querbrückendynamik.

6. Bei der üblichen Spontanfrequenz der Rattenherzen zeigt Methoxamin keine chronotrope Wirkung. Bei erniedrigter Frequenz ist ein limitierter Schlagfrequenz-steigernder Effekt zu beobachten, der nicht die Spontanfrequenz überschreitet. In milder Hypothermie (31°C) ist

der positiv chronotrope Effekt abgeschwächt. Ursache der positiv chronotropen Wirkung ist wahrscheinlich ein Einstrom von Kalzium durch T-Kanäle.

7. Methoxamin hat am isoliert arbeitenden Rattenherz keine bedeutende koronarverengende Wirkung; dies liegt wahrscheinlich an der durch den ansteigenden Energieverbrauch bei steigender Kontraktionskraft bedingten metabolischen Vasodilatation, welche eine koronarverengende Wirkung kompensiert.