3. Ergebnisse

Zur Bestimmung des kontraktilen Status der Herzen werden Starling-Kurven aufgezeichnet (Kap. 2.3). Dabei werden als Ventrikelfunktionskurven jeweils die maximale und minimale Druckveränderungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (LV dp/dt_{max} und LV dp/dt_{min}), die Relaxationszeitkonstante (τ) und die Herzzeitvolumina (HZV) über den enddiastolischen Druck (LVEDP) aufgetragen. Die Anfangssteilheit der resultierenden Kurve LV dp/dt_{max} über LVEDP, ein Maß für die Güte des Herzens, wird durch eine Regressionsgerade dargestellt. Die gemittelten Steigungen dieser Geraden sind in Tabelle 3.1 nach Versuchsgruppen geordnet dargestellt. Versuche werden von der Auswertung ausgeschlossen, wenn nicht folgende Kriterien erfüllt sind: $\frac{dp/dt_{max}}{LVEDP} > 15\,\frac{1}{s}$ oder $\frac{HZV}{LVEDP} > 5\,\frac{ml}{min \cdot kPa}$.

Tab. 3.1: Steigungen der Regressionsgeraden (mit Standardabweichung) an den Funktionskurven von Meerschweinchenherzen

	Einheit	Gruppe 1/3	Gruppe 2	Gruppe 5	Gruppe 6
HZV / LVEDP	ml/min / kPa	18,7 ± 9,5	18,1 ± 14,6	21,2 ± 14,0	17,7 ± 4,7
dp/dt_{max} / LVEDP	1 / s	44,0 ± 22,2	43,5 ± 39,4	45,5 ± 35,4	30,2 ± 15,9
dp/dt_{min} / LVEDP	1 / s	5,6 ± 12,1	17,4 ± 19,4	47,4 ± 29,2	14,7 ± 11,7
τ / LVEDP	ms / kPa	-5,7 ± 5,8	-2,8 ± 2,4	-3,3 ± 3,2	-2,8 ± 0,2
n		8	16	9	8

Abbildung 2.2 (S. 15) zeigt anhand einer Originalregistrierung der aufgenommenen Messparameter die Wirkung einer Clonidin-Einzeldosis am Meerschweinchenherzen bei 2,5 mmol/l Kalzium.

3.1 Clonidin bei verschiedenen Kalzium-Konzentrationen
Meerschweinchenherzen

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.1.1) steigt unabhängig von der Kalzium-Konzentration im Perfusat signifikant an ($p < 0,01$). Entsprechend der Kalzium-Konzentration haben die Kurven jedoch verschieden hohe Ausgangswerte. Bei 2,5 mmol/l Kalzium steigt die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit von 2336 mmHg/s auf ein Maximum von 4926 mmHg/s bei einer Clonidin-Konzentration von $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l an. Bei 1,25 mmol/l Kalzium wird ein Anstieg von 1632 mmHg/s auf ein gemessenes Maximum von 4674 mmHg/s bei $5,8 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin registriert. Bei 10 mmol/l Kalzium fällt die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit von 3530 mmHg/s zunächst um 45 mmHg/s ab, steigt dann aber auf ihr Maximum von 4433 mmHg/s bei $7,2 \cdot 10^{-6}$ mol/l Clonidin an. Im U-Test unterscheiden sich die maximalen Steigerungen der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit der Versuche mit 2,5 und 10 mmol/l Kalzium signifikant ($p < 0,01$), beim Vergleich der Versuche mit 2,5 und 1,25 mmol/l Kalzium jedoch nicht. Die Maximalwerte der drei Messreihen unterscheiden sich im U-Test nicht.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (Abb. 3.1.2) verändert sich bei 2,5 mmol/l Kalzium mit einem Ausgangswert von 3,8 mmHg bis zu einer Clonidin-Konzentration von $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l nicht signifikant, steigt dann aber an auf 4,9 mmHg. Bei 1,25 mmol/l Kalzium sinkt er nicht signifikant von 6,8 mmHg auf 5,4 mmHg bei $7,2 \cdot 10^{-6}$ mol/l Clonidin und steigt dann auf 6,4 mmHg bei $5,8 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin. Bei 10 mmol/l Kalzium steigt der linksventrikuläre enddiastolische Druck mit dem Ausgangswert 4,7 mmHg ab einer Clonidin-Konzentration von $9,0 \cdot 10^{-7}$ signifikant an und erreicht sein Maximum von 7,4 mmHg bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin.

Bei 2,5 und 10 mmol/l Kalzium steigt die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (Abb. 3.1.3) mit steigender Clonidin-Konzentration signifikant an ($p < 0,01$). Bei 2,5 mmol/l Kalzium von 1743 mmHg/s auf 3190 mmHg/s bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin und bei 10 mmol/l Kalzium von 1889 mmHg/s auf 2382 mmHg/s bei $3,6 \cdot 10^{-6}$ mol/l Clonidin.

Gegensinnig verläuft die Kurve der maximalen Druckabfallsgeschwindigkeit bei 1,25 mmol/l Kalzium. Von einem Ausgangswert von 1609 mmHg/s fällt sie signifikant ab auf ihr Minimum von 1155 mmHg/s bei $7,2 \cdot 10^{-6}$ mol/l Clonidin und steigt danach an auf 1809 mmHg/s bei $5,8 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin.

Die Relaxationszeitkonstante (Abb. 3.1.4) weicht mit steigender Clonidin-Konzentration bei 2,5 mmol/l Kalzium zunächst kaum von ihrem Ausgangswert von 22,9 ms ab, fällt dann aber signifikant auf schließlich 12,1 ms (entspricht 53 %) bei $2,9 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin. Die Kurve bei 10 mmol/l Kalzium verläuft annähernd parallel, ausgehend von 24,1 ms, fällt jedoch bei hoher Clonidin-Konzentration nicht signifikant ab und steigt bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin nochmal an auf 20,9 ms. Ein größerer Ausgangswert für die Relaxationszeitkonstante ergibt sich bei 1,25 mmol/l Kalzium. Hier steigt dieser Wert zunächst signifikant an von 34,5 ms auf 38,6 ms bei $9,0 \cdot 10^{-7}$ mol/l Clonidin. Danach fällt er ab bis auf 30 ms bei $2,9 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin und erreicht beim letzten gemessenen Wert noch einmal 38,5 ms.

Clonidin senkt bei allen Kalzium-Konzentrationen signifikant die Herzfrequenz (Abb. 3.1.5). Bei 2,5 mmol/l Kalzium sinkt die Frequenz mit steigender Clonidin-Konzentration von 232 auf 225 Schläge/min, bei 1,25 mmol/l Kalzium von 214 auf 194 Schläge/min. Bei 10 mmol/l Kalzium senkt

Clonidin zunächst signifikant die Herzfrequenz von 222 auf 211 Schläge/min ($p < 0,01$). Bei weiterer Erhöhung der Clonidin-Konzentration wird der Ausgangswert beim zuletzt gemessenen Wert wieder erreicht.

Der Koronarfluss (Abb. 3.1.6) verhält sich bei allen Kalzium-Konzentrationen gleichförmig. Zuerst fällt er ab und steigt dann signifikant an. Bei 2,5 mmol/l Kalzium reduziert Clonidin den Koronarfluss von 11,8 auf 11,4 ml/min und steigert ihn danach auf sein Maximum von 16,9 ml/min bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin. Ausgangswert, Minimum und Maximum betragen bei 1,25 mmol/l Kalzium 14,4, 11,5 und 14,8 ml/min und bei 10 mmol/l Kalzium 15,0, 12,5 und 15,3 ml/min.

Mit steigender Clonidin-Konzentration steigt der Sauerstoffverbrauch (Abb. 3.1.7) bei 2,5 mmol/l Kalzium vom Ausgangswert 13,1 ml/min auf das Maximum von 22,4 ml/min bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin signifikant an ($p < 0,01$). Bei 1,25 mmol/l Kalzium steigt er ebenfalls signifikant an ($p < 0,01$), von 13,4 ml/min auf 20,3 ml/min bei $5,8 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin. Der Sauerstoffverbrauch bei einer Kalzium-Konzentration von 10 mmol/l fällt zunächst signifikant ab ($p < 0,01$) von 16,9 ml/min auf 16,2 ml/min, steigt danach aber signifikant an ($p < 0,01$) auf ein Maximum von 21,0 ml/min bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin.

Eine steigende Clonidin-Konzentration wirkt sich letztlich signifikant negativ auf den Wirkungsgrad (Abb. 3.1.8) der Meerschweinchenherzen aus. Bei 2,5 mmol/l Kalzium fällt er von 12,7 auf 6,4 % bei $2,9 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin ab. Bei 1,25 mmol/l Kalzium steigt der Wirkungsgrad von 9,8 auf 10,2 % leicht an, fällt dann aber signifikant ab ($p < 0,01$) auf 7,1 % bei $5,8 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin. Bei 10 mmol/l Kalzium wird ein leichter, aber signifikanter Anstieg von 9,0 auf 9,7 % gemessen, dann aber ein signifikanter Abfall ($p < 0,01$) auf 7,5 % bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin.

Abb. 3.1.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$)

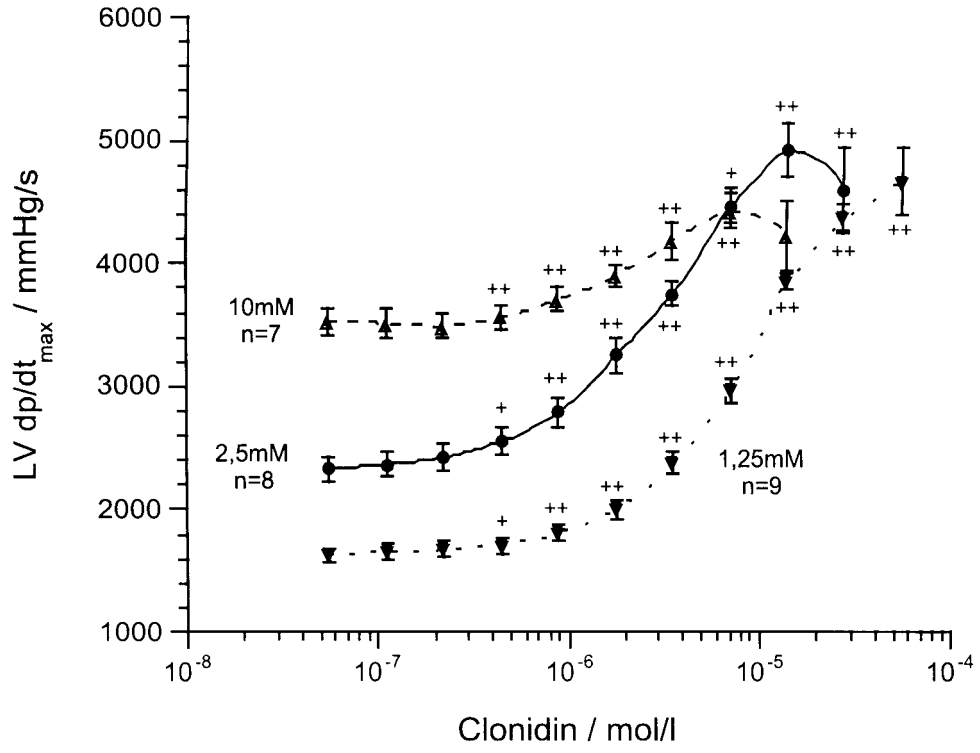
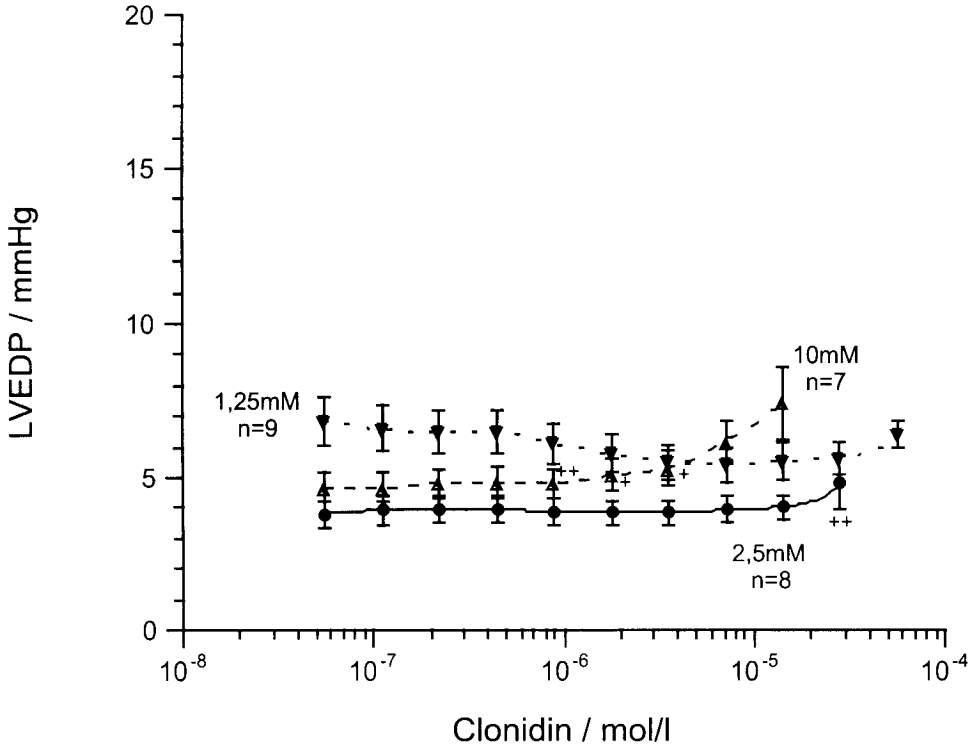


Abb. 3.1.2: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$; Abb. 3.1.1) und den enddiastolischen Druck (LVEDP; Abb. 3.1.2) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei Kalzium-Konzentrationen von 1,25, 2,5 und 10 mmol/l. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$.

Abb. 3.1.3: Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$)

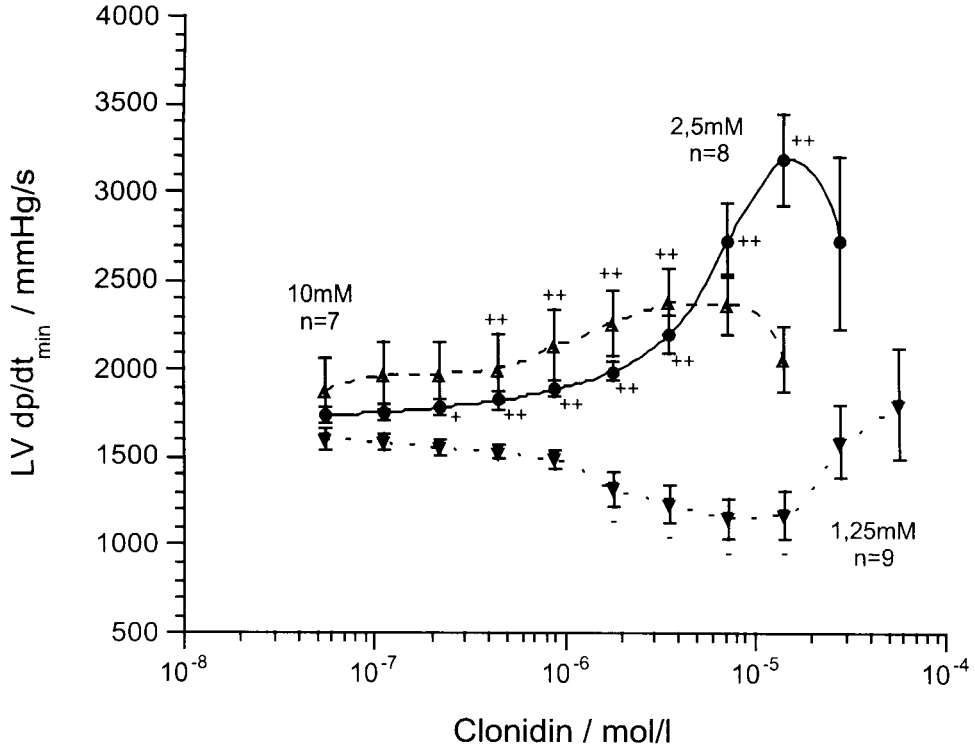
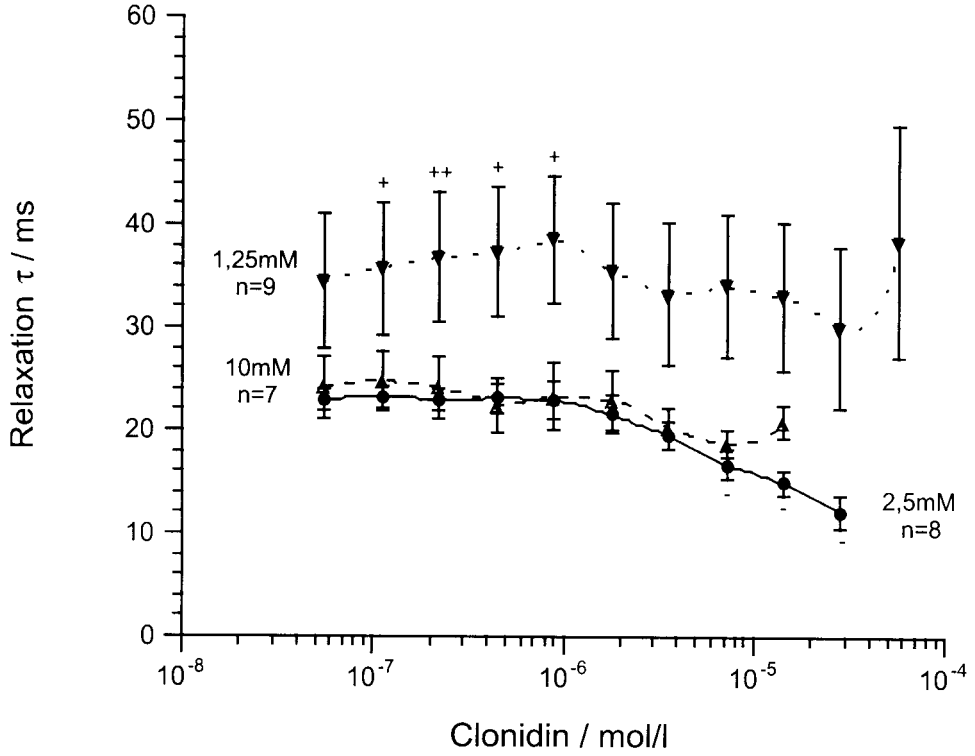


Abb. 3.1.4: Relaxationszeitkonstante (τ)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$; Abb. 3.1.3) und die Relaxationszeitkonstante (τ; Abb. 3.1.4) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei Kalzium-Konzentrationen von 1,25, 2,5 und 10 mmol/l. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$, signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$.

Abb. 3.1.5: Herzfrequenz (HF)

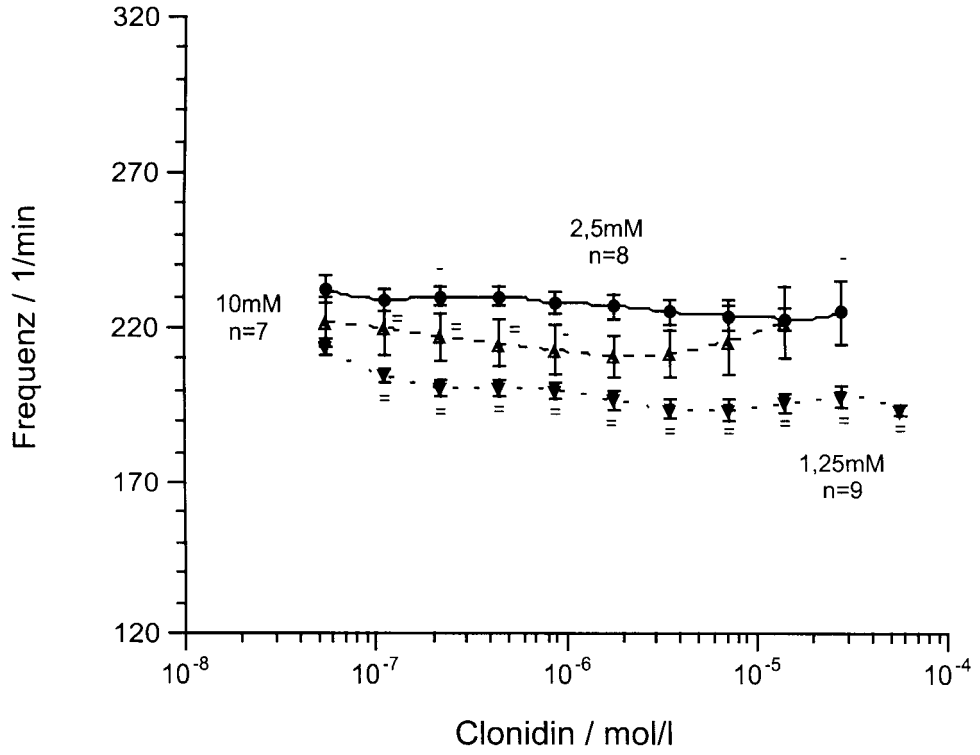
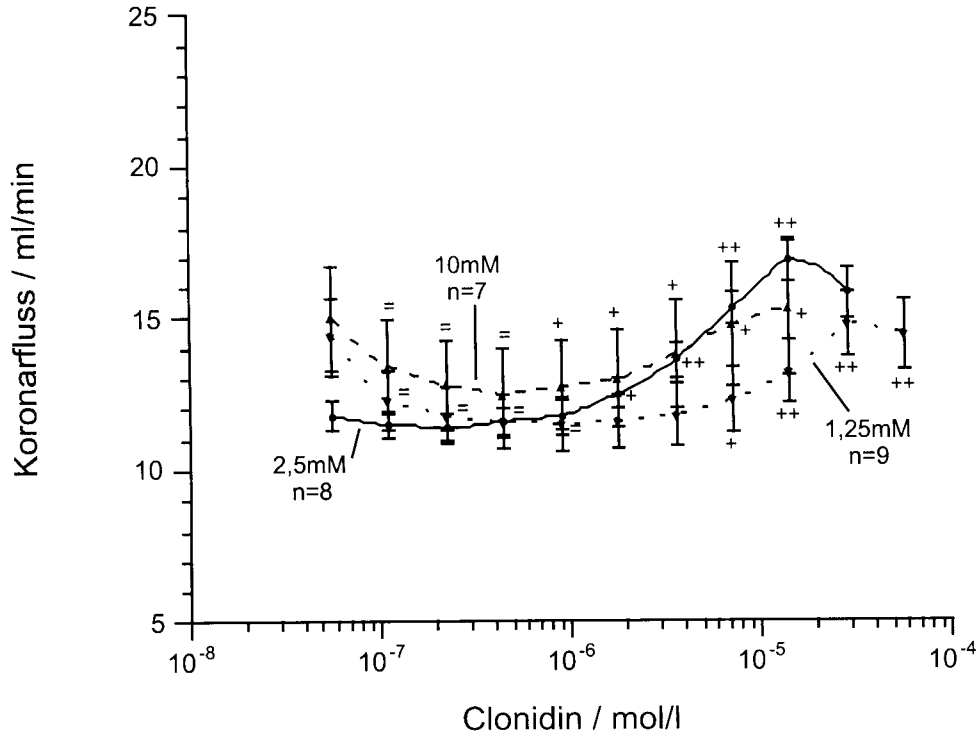


Abb. 3.1.6: Koronarfluss (FC)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf die Herzfrequenz (HF; Abb. 3.1.5) und den Koronarfluss (FC; Abb. 3.1.6) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei Kalzium-Konzentrationen von 1,25, 2,5 und 10 mmol/l. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$, signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$ und = mit $p < 0,01$.

Abb. 3.1.7: Sauerstoffverbrauch (O')

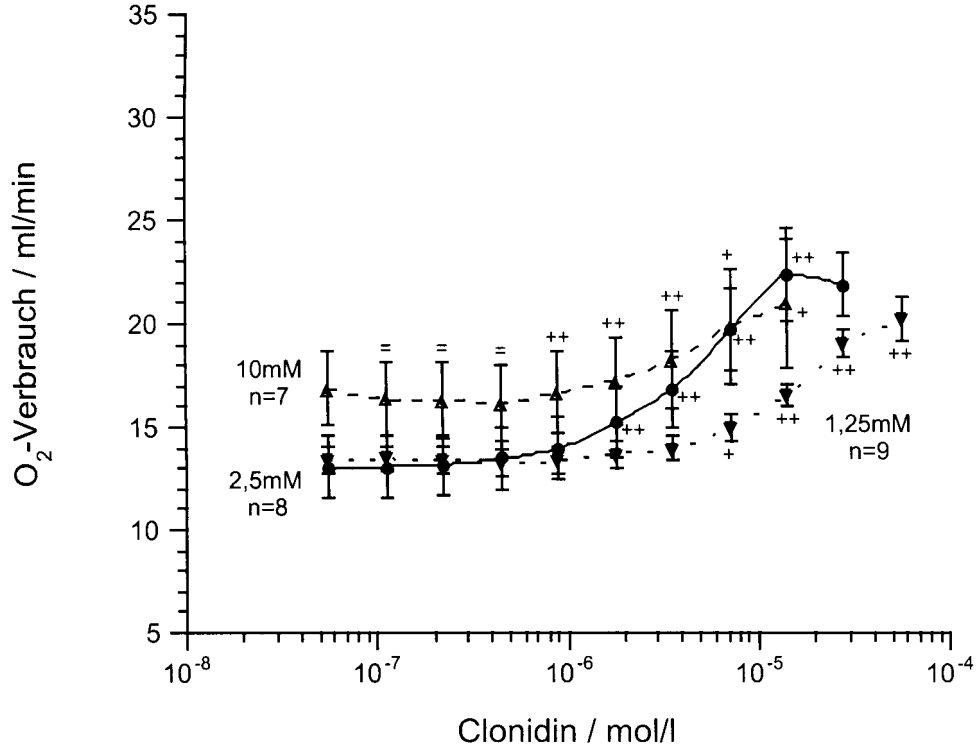
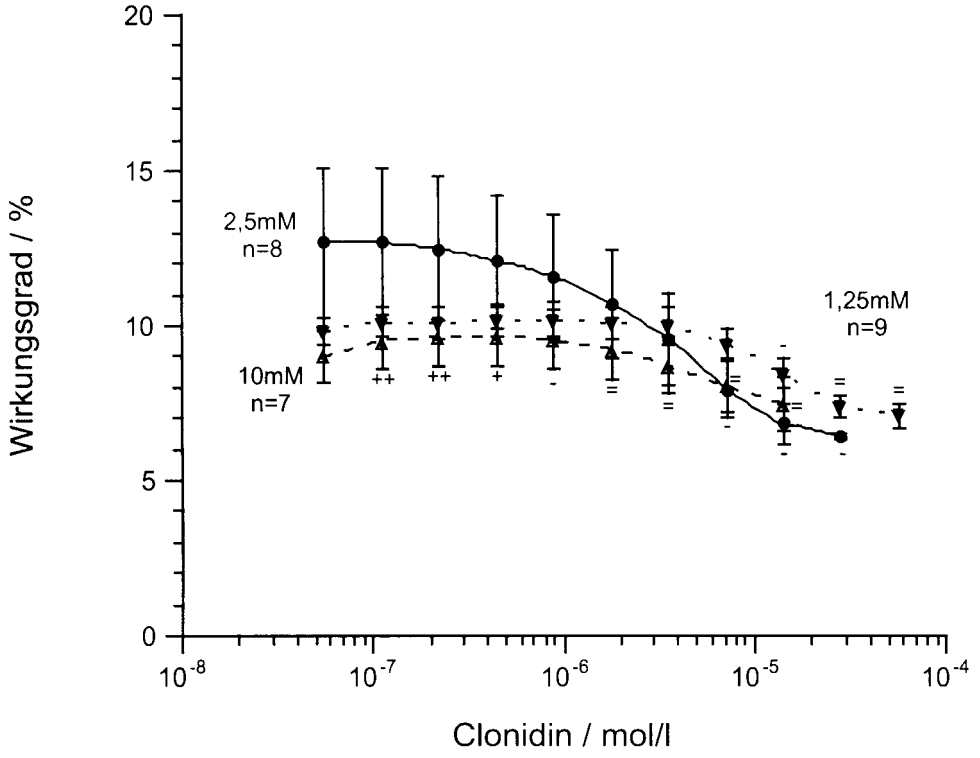


Abb. 3.1.8: Wirkungsgrad (η)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf den Sauerstoffverbrauch (O'; Abb. 3.1.7) und den Wirkungsgrad (η; Abb. 3.1.8) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei Kalzium-Konzentrationen von 1,25, 2,5 und 10 mmol/l. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$, signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$ und = mit $p < 0,01$.

3.2 Temperatureinfluss auf die Clonidin-Wirkung
37 °C und 31 °C • 2,5 mmol/l Kalzium • Meerschweinchenherzen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Clonidin-Wirkung bei 31 °C beschrieben. In den grafischen Darstellungen ist für den optischen Vergleich auch die Kurve bei 37 °C enthalten.

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.2.1) steigt parallel zu den Bedingungen bei 37 °C signifikant an ($p < 0,01$). Der Ausgangswert liegt bei 1858 mmHg/s, das Maximum bei 4101 mmHg/s bei einer Clonidin-Konzentration von $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l. Die Anstiege beider Kurven unterscheiden sich im U-Test nicht signifikant voneinander.

Keine signifikanten Änderungen ergeben sich beim linksventrikulären enddiastolischen Druck (Abb. 3.2.2). Er fällt zunächst von 8,9 mmHg auf 6,8 mmHg bei $3,6 \cdot 10^{-6}$ mol/l Clonidin, steigt dann um 1,7 mmHg an und fällt schließlich nochmal um 1,5 mmHg.

Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (Abb. 3.2.3) steigt von 1090 mmHg/s signifikant an auf ein Maximum von 1572 mmHg/s bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin. Der U-Test zeigt einen signifikanten Unterschied des Kurvenanstiegs beider Messreihen an.

Die Relaxationszeitkonstante (Abb. 3.2.4) verhält sich mit steigender Clonidin-Konzentration signifikant fallend. Ausgehend von 45,3 ms fällt sie schließlich auf 29,3 ms ab (entspricht 65 %). Hier weist der U-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kurven bei 31 °C und 37 °C auf.

Die Herzfrequenz (Abb. 3.2.5) fällt gering, aber signifikant ab von 142 auf 135 Schläge/min bei $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin und erreicht beim letzten gemessenen Wert 146 Schläge/min.

Steigende Clonidin-Konzentration senkt den Koronarfluss (Abb. 3.2.6) zunächst signifikant ($p < 0,01$) von 9,6 auf 9,0 ml/min bei $4,5 \cdot 10^{-7}$ mol/l Clonidin. Danach steigt er kontinuierlich und signifikant an ($p < 0,01$) auf ein Maximum von 13,9 ml/min. Der jeweilige Anstieg des Koronarflusses bei 37 °C und 31 °C zeigt keine signifikanten Unterschiede im U-Test.

Der Sauerstoffverbrauch (Abb. 3.2.7) steigert sich signifikant ($p < 0,01$) von 9,7 auf 15,3 ml/min bei zunehmender Clonidin-Konzentration im Perfusat. Signifikante Unterschiede zwischen den Steigerungen bei 37 °C und 31 °C zeigt der U-Test nicht auf.

Der Wirkungsgrad (Abb. 3.2.8) nimmt signifikant ab. Der Ausgangswert beträgt 13,8 %. Bei $2,9 \cdot 10^{-5}$ mol/l Clonidin beträgt er nur noch 9,2 %. Zum Kurvenverlauf bei 37 °C ist das kein signifikanter Unterschied.

Abb. 3.2.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$)

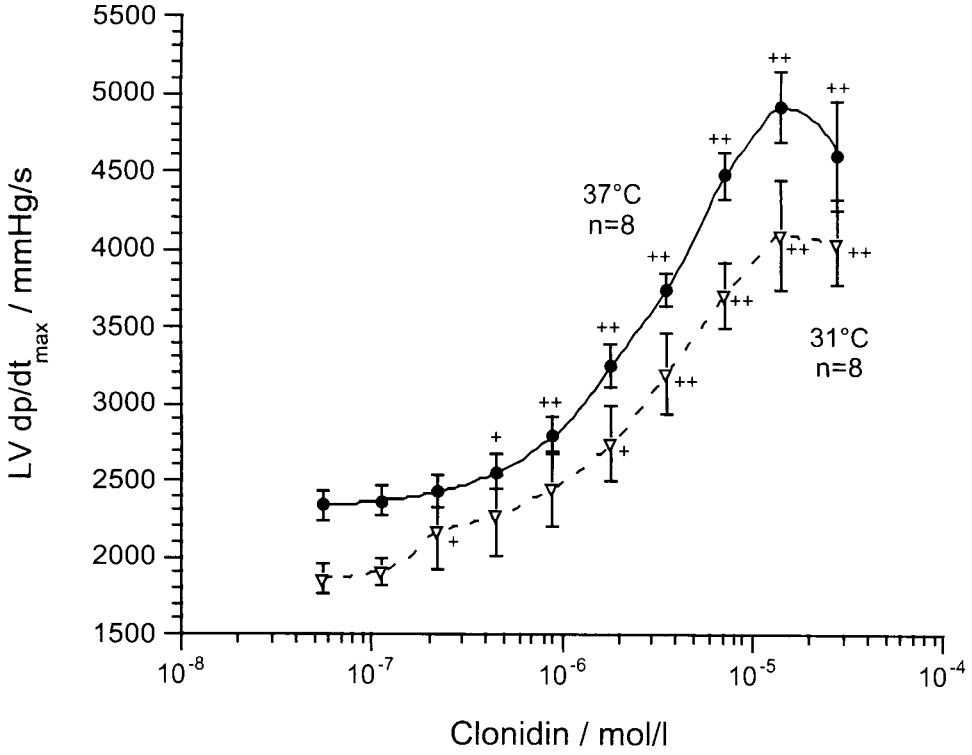
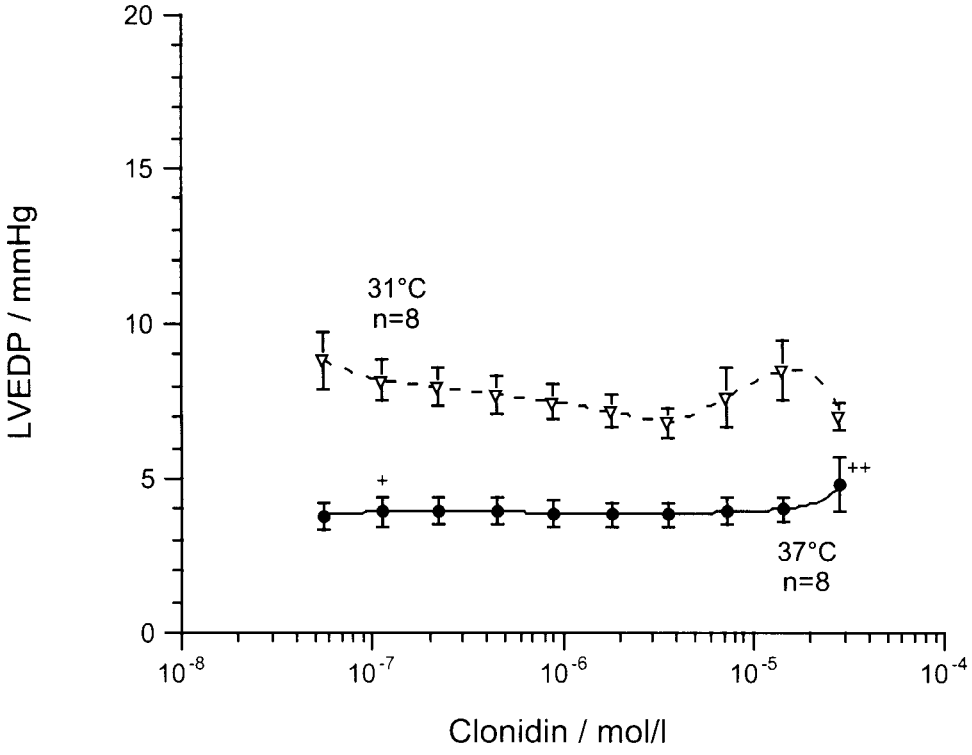


Abb. 3.2.2: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$; Abb. 3.2.1) und den enddiastolischen Druck (LVEDP; Abb. 3.2.2) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$.

Abb. 3.2.3: Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$)

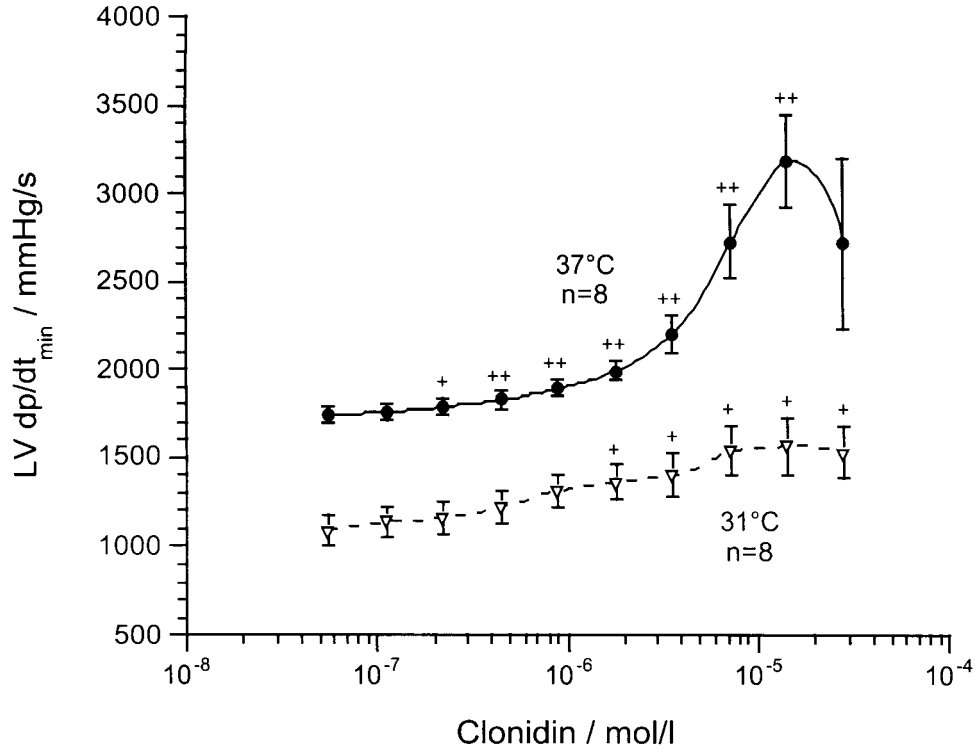
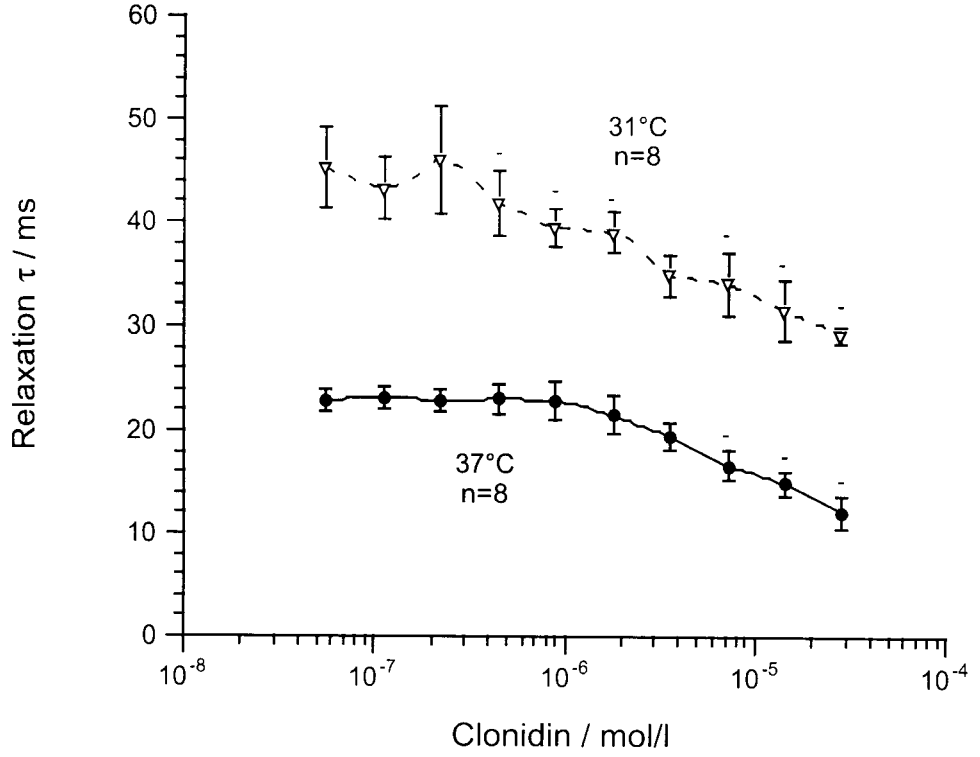


Abb. 3.2.4: Relaxationszeitkonstante (τ)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$; Abb. 3.2.3) und die Relaxationszeitkonstante (τ; Abb. 3.2.4) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$, signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$.

Abb. 3.2.5: Herzfrequenz (HF)

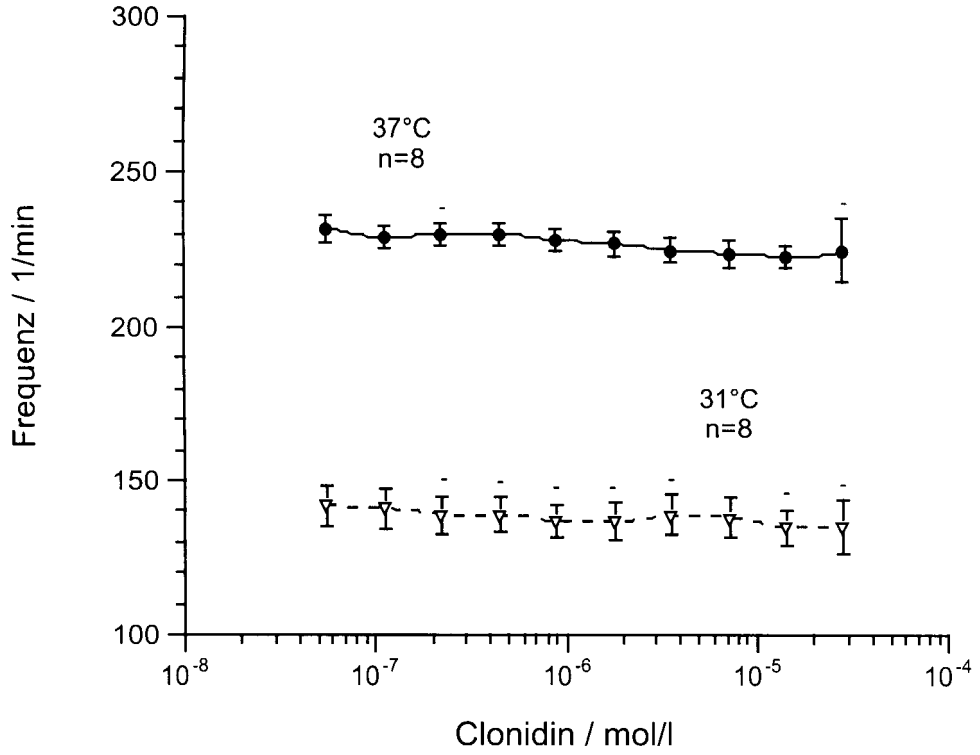
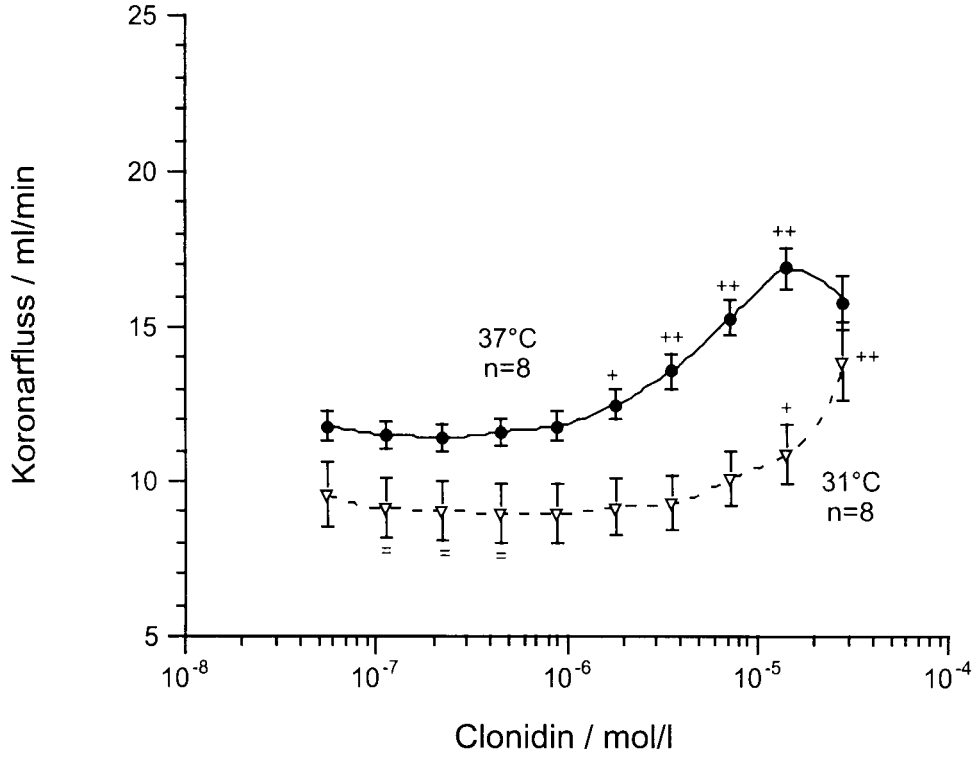


Abb. 3.2.6: Koronarfluss (FC)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf die Herzfrequenz (HF; Abb. 3.2.5) und den Koronarfluss (FC; Abb. 3.2.6) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$, signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$ und = mit $p < 0,01$.

Abb. 3.2.7: Sauerstoffverbrauch (O')

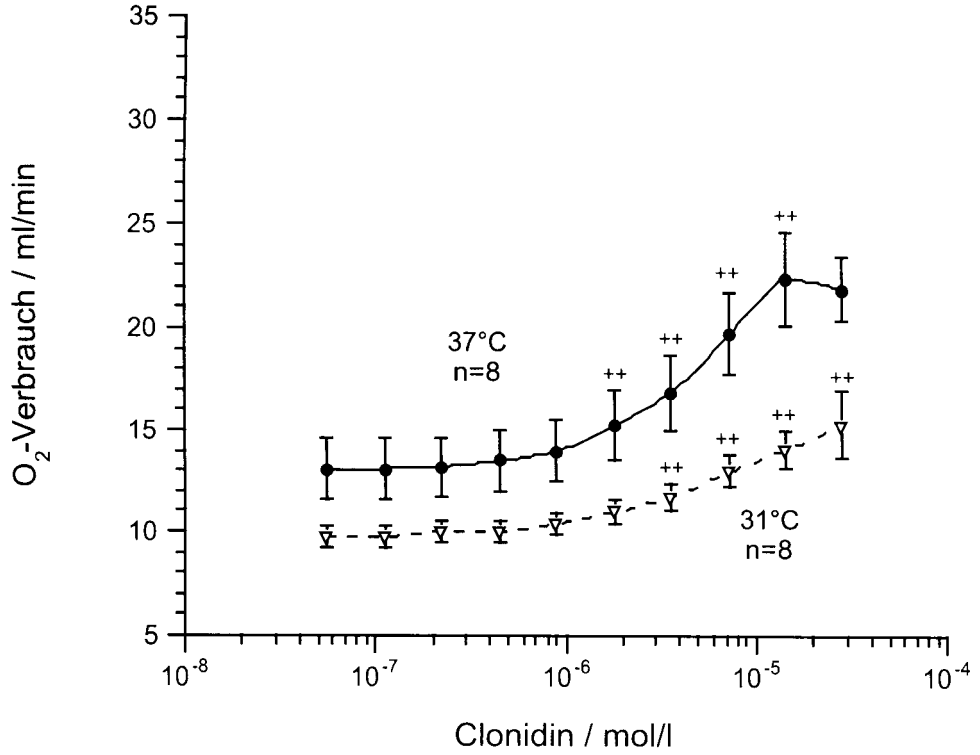
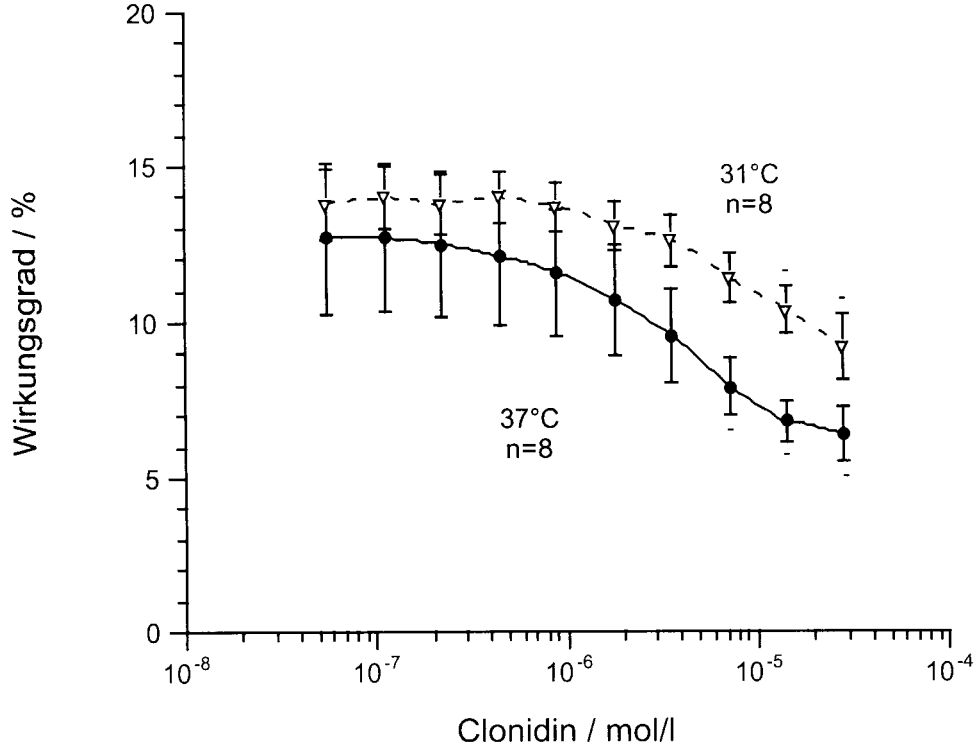


Abb. 3.2.8: Wirkungsgrad (η)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf den Sauerstoffverbrauch (O'; Abb. 3.2.7) und den Wirkungsgrad (η; Abb. 3.2.8) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht ++ mit $p < 0,01$, signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$.

3.3 Temperatureinfluss auf die Histamin-Wirkung
37 °C und 31 °C • 2,5 mmol/l Kalzium • Meerschweinchenherzen

Bei 37 °C steigt die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.3.1) signifikant an ($p < 0,01$) von 3050 auf 4839 mmHg/s bei $5,6 \cdot 10^{-7}$ mol/l Histamin. Bei weiterer Histamin-Steigerung fällt sie nach diesem Maximum kontinuierlich ab. Auch bei 31 °C steigt die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit signifikant an ($p < 0,01$). Ausgehend von 1899 mmHg/s erreicht sie einen Maximalwert von 4086 mmHg/s bei $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin. Im U-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied dieser beiden Anstiege.

Bei 37 °C verändert sich die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (Abb. 3.3.2) bis $1,4 \cdot 10^{-7}$ mol/l Histamin zunächst kaum und steigt bei $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin signifikant auf 2055 mmHg/s an. Danach fällt sie wieder ab bis etwa auf ihren Ausgangswert von 1808 mmHg/s. Auch bei 31 °C wird zunächst nur eine geringfügige Änderung gemessen. Dann aber kommt es zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) von 1038 auf 1621 mmHg/s bei $2,2 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin.

Die Relaxationszeitkonstante wird hier nicht aufgeführt, da sie bei den Histamin-Versuchen nicht registriert wurde.

Die Herzfrequenz (Abb. 3.3.3) steigt bei beiden Versuchsreihen signifikant an ($p < 0,01$). Bei 37 °C steigt sie von 255 auf 375 Schläge/min bei $8,8 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin. Bei 31 °C ist der Ausgangswert 134 Schläge/min. Das Maximum von 192 Schlägen/min wird schon bei $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin erreicht. Der Anstieg der Herzfrequenz bei 37 °C ist nach dem U-Test signifikant größer als der bei 31 °C ($p < 0,01$).

Auch der Koronarfluss (Abb. 3.3.4) steigt bei 37 °C mit steigender Histamin-Konzentration signifikant an ($p < 0,01$). Sein Ausgangswert beträgt 13,2 ml/min, sein Maximum 19,8 ml/min bei $8,8 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin. Dieser Anstieg ist signifikant größer als der bei 31 °C. Hier fällt der Koronarfluss zunächst von 13,1 auf 12,6 ml/min signifikant ab ($p < 0,01$). Beim anschließenden signifikanten Anstieg erreicht der Koronarfluss sein Maximum von 15,4 ml/min bei $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin.

Ein signifikanter Anstieg ($p < 0,01$) wird beim Sauerstoffverbrauch (Abb. 3.3.5) gemessen. Bei 37 °C steigt er von 18,9 auf 28,6 ml/min bei $8,8 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin. Bei 31 °C steigt er von 9,9 auf 17,1 ml/min bei $2,2 \cdot 10^{-6}$ mol/l Histamin. Ein signifikanter Unterschied der Anstiege im U-Test ergibt sich nicht.

Abb. 3.3.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$)

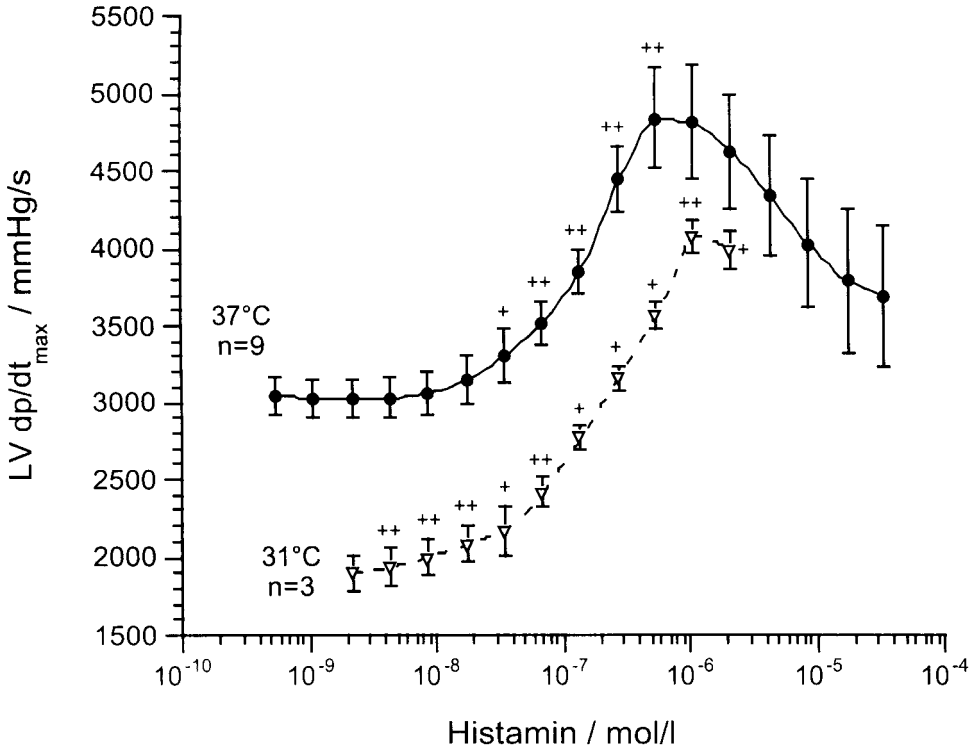
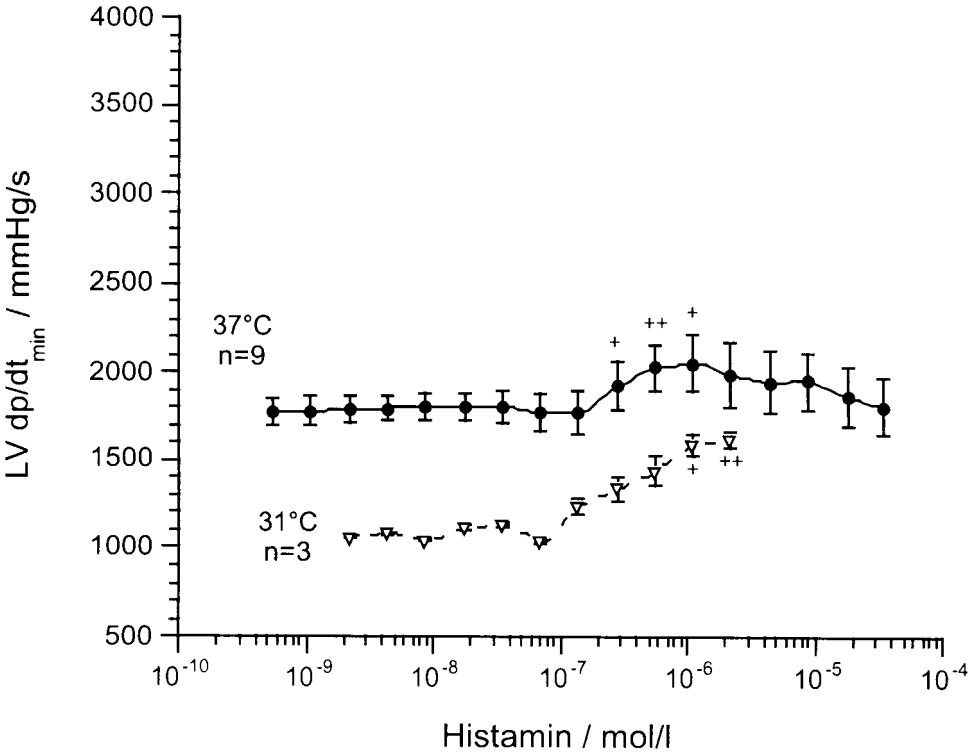


Abb. 3.3.2: Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$)



Wirkung kumulativer Histamin-Gaben auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$; Abb. 3.3.1) und die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$; Abb. 3.3.2) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$.

Abb. 3.3.3: Herzfrequenz (HF)

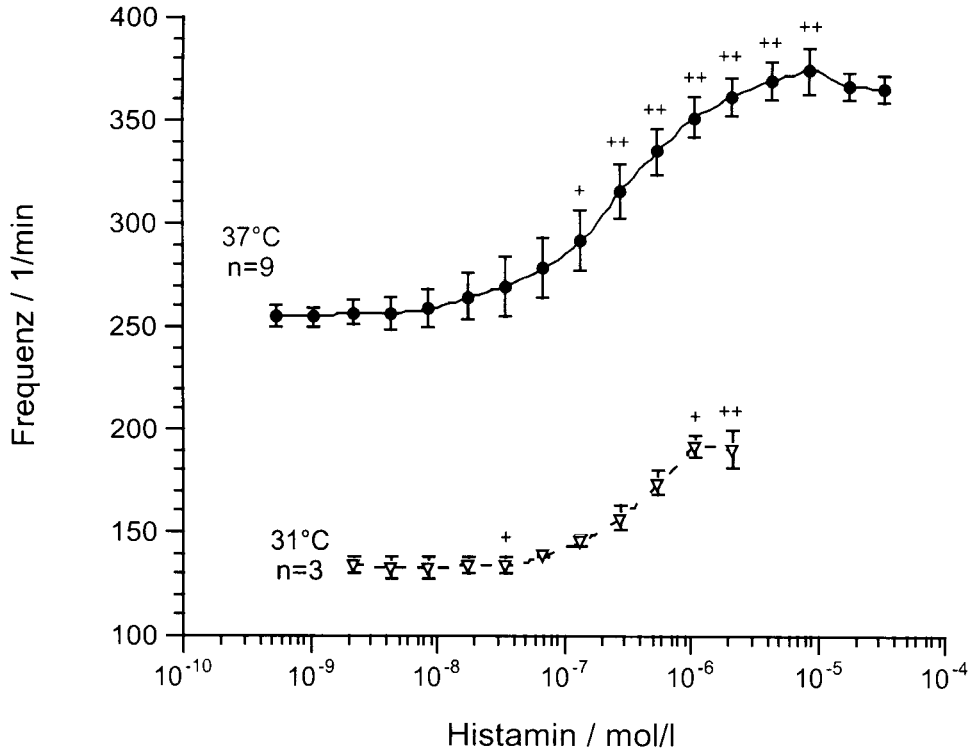
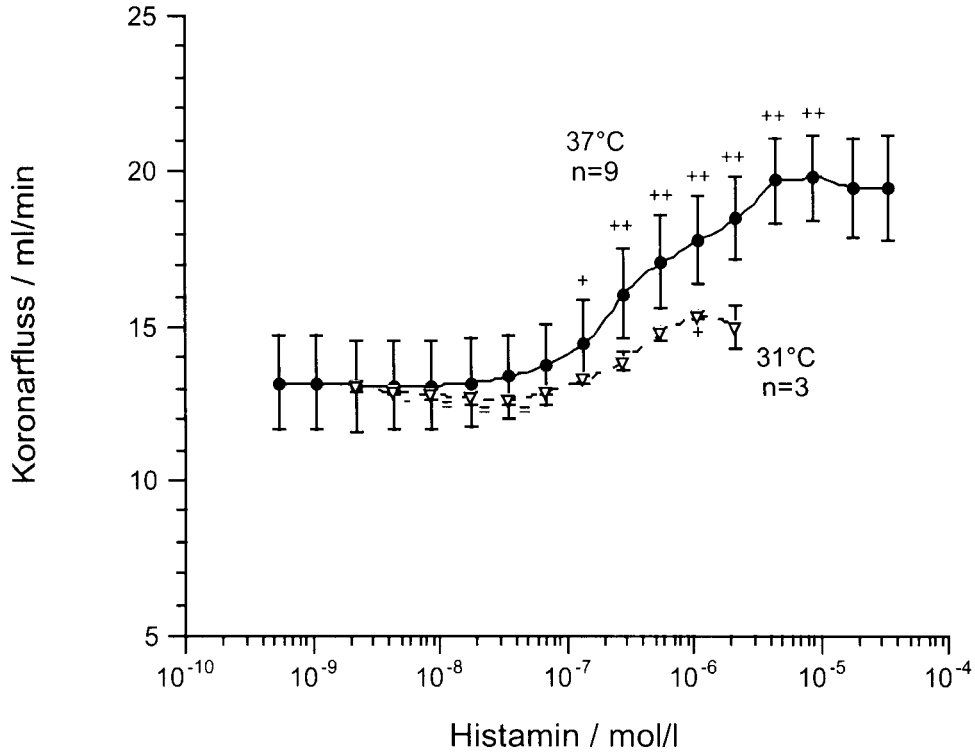
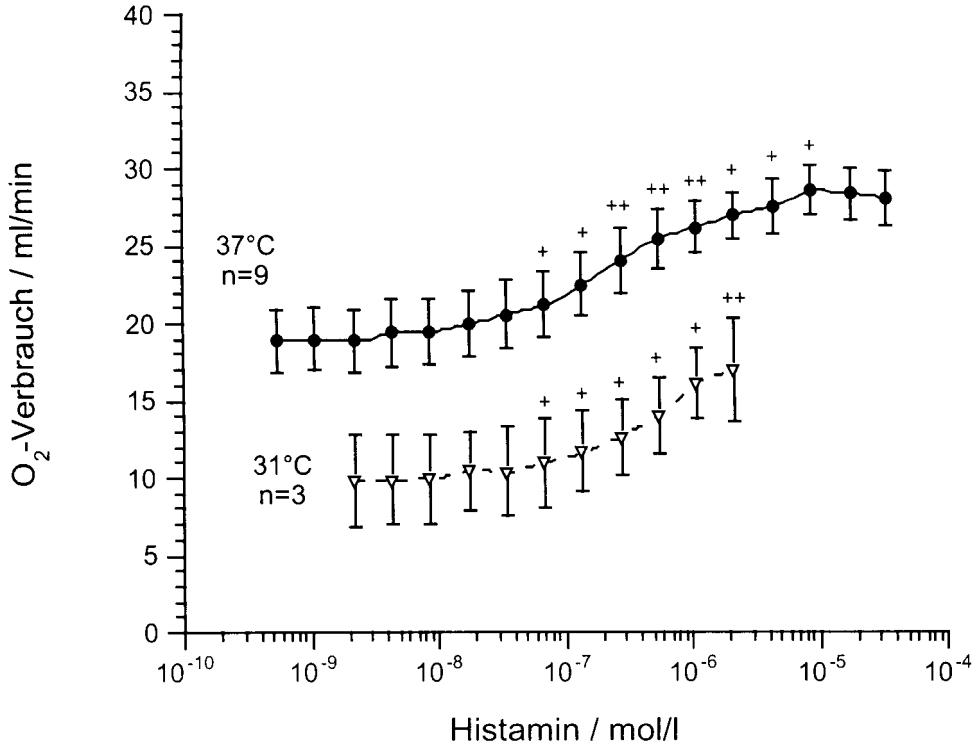


Abb. 3.3.4: Koronarfluss (FC)



Wirkung kumulativer Histamin-Gaben auf die Herzfrequenz (HF; Abb. 3.3.3) und den Koronarfluss (FC; Abb. 3.3.4) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$.

Abb. 3.3.5: Sauerstoffverbrauch (O')



Wirkung kumulativer Histamin-Gaben auf den Sauerstoffverbrauch (O'; Abb. 3.3.5) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$.

3.4 Vergleich des Temperatureinflusses bei Clonidin und Histamin
37 °C bzw. 31 °C • 2,5 mmol/l Kalzium • Meerschweinchenherzen

Die Wirkungen beider Substanzen auf die Meerschweinchenherzen vollziehen sich im Wesentlichen innerhalb eines Dosisbereiches von zwei Zehnerpotenzen, bei Clonidin 10^{-7} bis 10^{-5} (s. Abb. 3.1.1), bei Histamin 10^{-8} bis 10^{-6} mol/l (s. Abb. 3.3.1). Die acht Werte der prozentualen Steigerungen innerhalb des Dosisbereichs der Clonidin-Reihe werden den acht Werten der Histamin-Reihe zugeordnet und hier grafisch dargestellt. Dadurch wird ein schneller optischer Vergleich ermöglicht. Die Skalierung der Achsen wird in den Abb. 3.4.1 und 3.4.2 so gewählt, dass die Winkelhalbierende der Achsen annähernd einer gleich starken prozentualen Wirkung des Clonidins bzw. Histamins entspricht.

Steigert Clonidin die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.4.1) bei 37 °C um 108 %, so steigert Histamin sie nur um 59 %. Bei 31 °C verursachen beide Substanzen ungefährt die gleiche Wirkung (Clonidin 104 %, Histamin 113 %). Die Anstiege beider Kurven verlaufen etwa gleichmäßig.

Auch die Steigerungen der maximalen Druckabfallsgeschwindigkeit (Abb. 3.4.2) verlaufen etwa gleichmäßig. Jedoch wirkt auch hier Clonidin bei 37 °C stärker, es steigert die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit um 85,4 %, Histamin dagegen nur um 13,2 %. Bei 31 °C entfalten beide Substanzen wieder in etwa gleiche Wirkung. Clonidin steigert die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit beim Maximalwert um 58,1 %, Histamin um 61,1 %.

Deutliche Unterschiede zeigen beide Substanzen in ihrer Wirkung auf die Herzfrequenz (Abb. 3.4.3). Während Clonidin von Anfang an die Frequenz bei beiden Temperaturen senkt um bis zu 4,8 % bei 37 °C und um bis zu 5,9 % bei 31 °C, steigert Histamin die Herzfrequenz bei 37 °C um 31,5 % und bei 31 °C um bis zu 42,2 %.

Den Koronarfluss (Abb. 3.4.4) senkt Clonidin bei 37 °C zunächst um 17,0 %. Erst bei den letzten beiden Werten steigert es ihn, schließlich um 22,6 %. Histamin senkt ihn zunächst auch, um 2,9 %, steigert ihn dann aber stärker als Clonidin, bei der letzten Dosis um 30,4 %. Im ausgewerteten Bereich senkt Clonidin bei 31 °C den Koronarfluss zunächst um 13 %, schließlich erreicht er aber wieder den Ausgangswert. Histamin senkt den Koronarfluss bei der niedrigen Konzentration um 1,1 %, steigert ihn dann aber um bis zu 16,5 %.

Clonidin steigert den Sauerstoffverbrauch (Abb. 3.4.5) bei 37 °C um bis zu 76,6 %, Histamin nur um 38,0 %. Bei 31 °C liegt der größte prozentuale Zuwachs durch Clonidin bei 37,6 % und durch Histamin bei 64,0 %.

Abb. 3.4.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$)

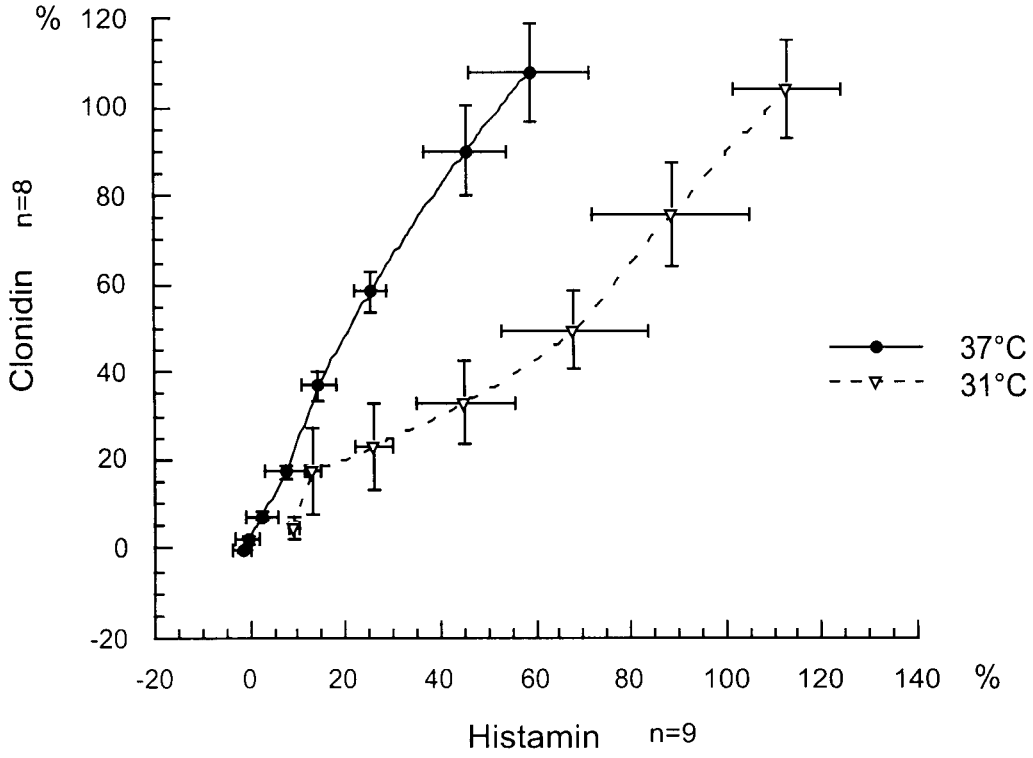
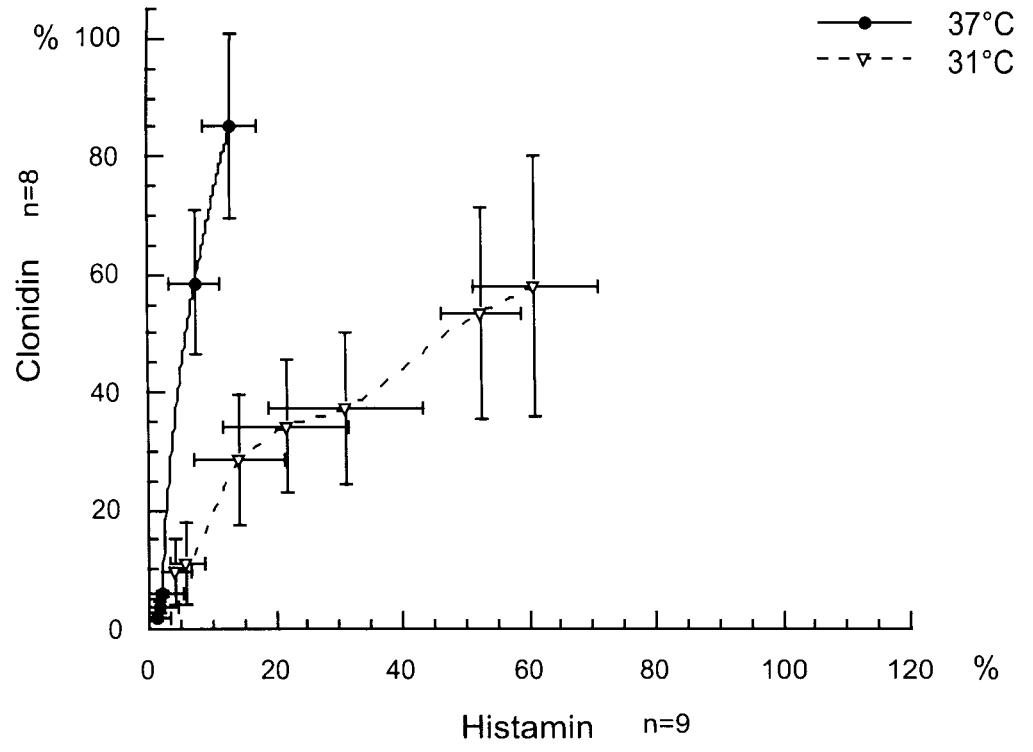


Abb. 3.4.2: Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$)



Direkter Vergleich der prozentualen Wirkung kumulativer Clonidin- und Histamin-Gaben auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$; Abb. 3.4.1) und die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$; Abb. 3.4.2) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM.

Abb. 3.4.3: Herzfreqenz (HF)

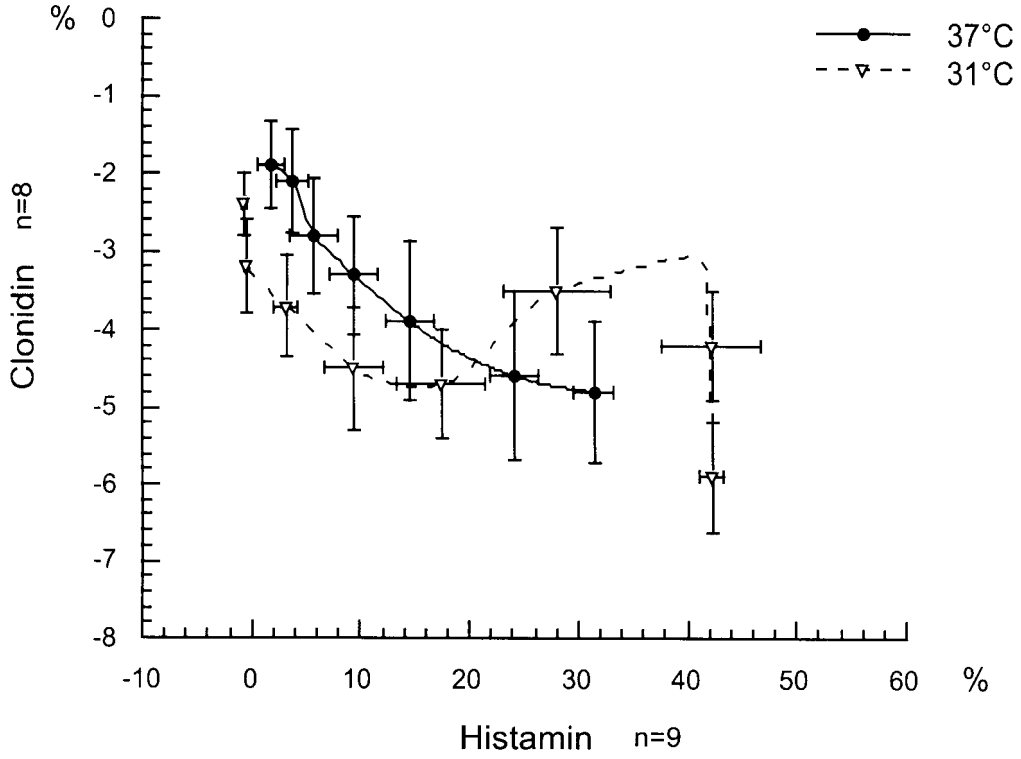
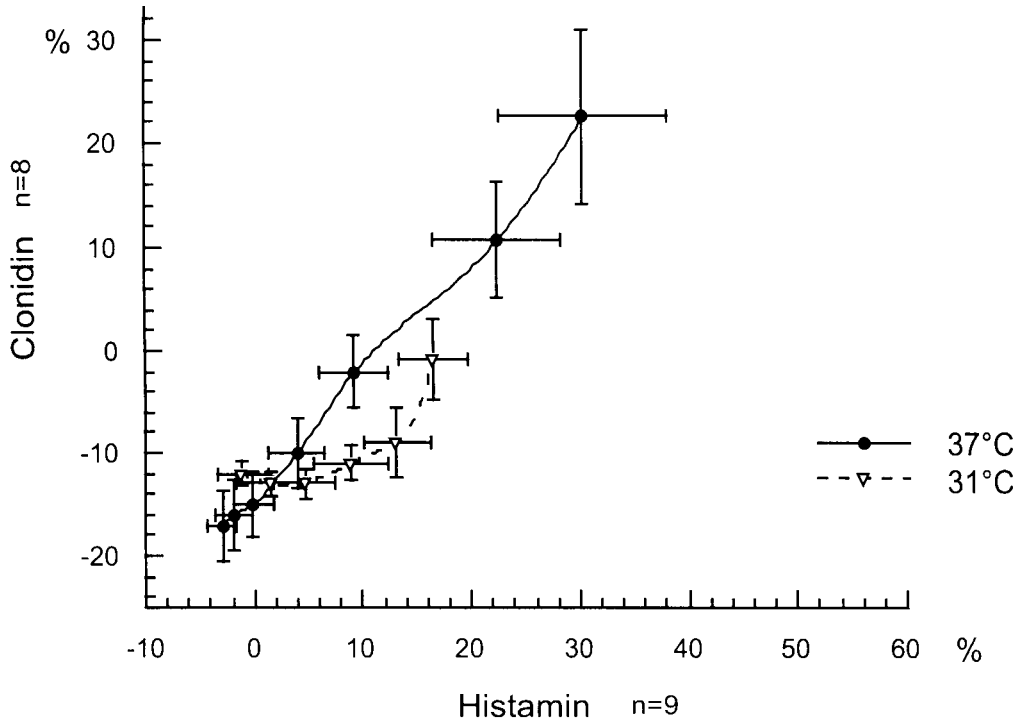
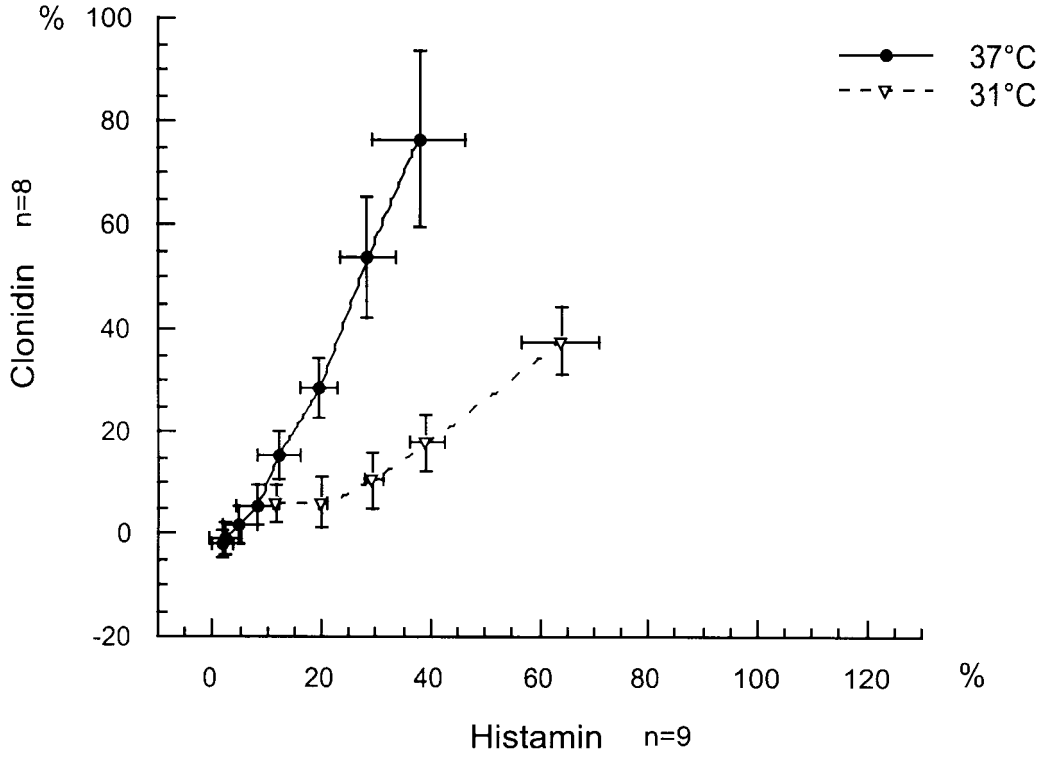


Abb. 3.4.4: Koronarfluss (FC)



Direkter Vergleich der prozentualen Wirkung kumulativer Clonidin- und Histamin-Gaben auf die Herzfrequenz (HF; Abb. 3.4.3) und den Koronarfluss (FC; Abb. 3.4.4) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM.

Abb. 3.4.5: Sauerstoffverbrauch (O')



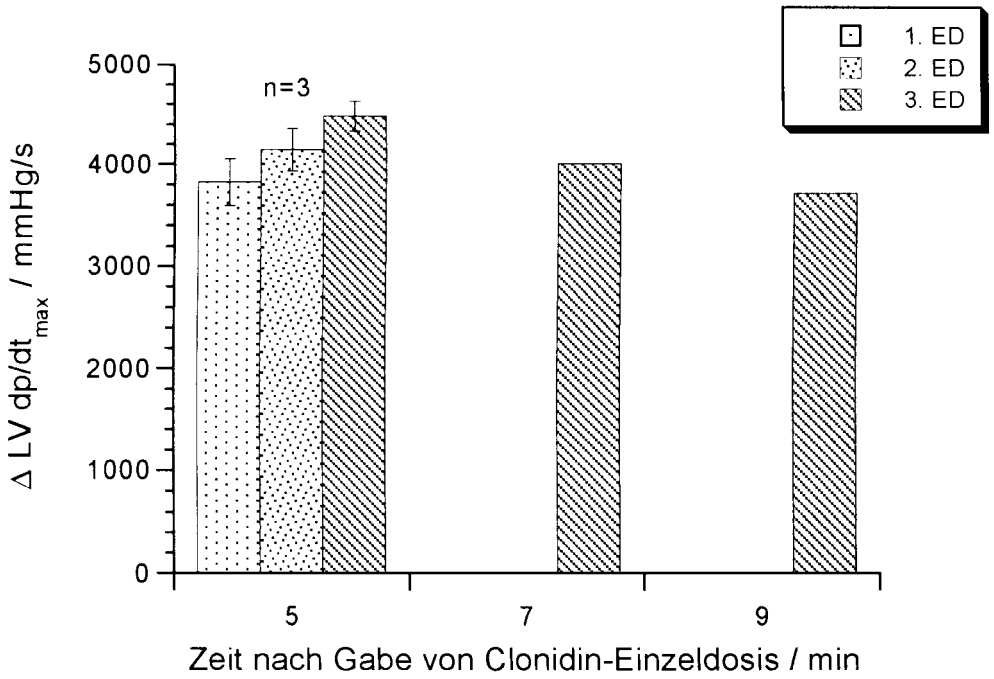
Direkter Vergleich der prozentualen Wirkung kumulativer Clonidin- und Histamin-Gaben auf den Sauerstoffverbrauch (O'; Abb. 3.4.5) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen bei 37 °C und 31 °C. Mittelwerte mit SEM.

3.5 Wiederholte Einzeldosen von Clonidin
2,5 mmol/l Kalzium • Meerschweinchenherzen

Die Gabe einer in Kap. 3.1 bei 2,5 mmol/l Kalzium submaximal wirksamen Einzeldosis von Clonidin von $7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol führt nach fünf Minuten zu einer Steigerung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.5.1) um 3822 mmHg/s. Nach 30minütigem Auswaschen des Clonidins aus dem Perfusat wird der gleiche Clonidin-Bolus erneut gegeben. Hier steigert sich die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit nach fünf Minuten um 4148 mmHg/s. Nach erneutem Auswaschen und einer dritten Bolusgabe Clonidin wächst die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit um 4485 mmHg/s. Sieben bzw. neun Minuten nach der letzten Bolusgabe fällt der Wert auf 4011 mmHg/s bzw. 3712 mmHg/s ab.

Im U-Test zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Effekten von drei wiederholten Clonidin-Gaben.

Abb. 3.5.1: Dreimal Einzeldosis von Clonidin $7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol, dazwischen Auswaschen



Wirkung dreier submaximal wirksamer Einzeldosen von Clonidin ($7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol) auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit LV dp/dt_{max} von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen nach fünf Minuten. Zwischen den Einzeldosen Auswaschen des Clonidin. Mittelwerte mit SEM. Bei einem Herzen wird der spontane Abfall von dp/dt_{max} nach der dritten Dosis beobachtet und die Clonidin-Wirkung auch nach sieben und neun Minuten gemessen.

3.6 Einzeldosen von Clonidin bei H_2-Blockade durch Ranitidin
2,5 mmol/l Kalzium • Meerschweinchenherzen

Dem Perfusat werden 3,2 µmol/l Ranitidin hinzugefügt und damit die H_2-Rezeptoren blockiert.

Nach zusätzlicher Gabe einer submaximal wirksamen Einzeldosis von Clonidin ($7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol) fällt die Herzfrequenz von 202 auf 152 Schläge/min ab (keine Abb.).

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.6.1) verringert sich um 348 mmHg/s ab. Nach Pacing auf die Ausgangsfrequenz von 202 Schlägen/min wird eine Steigerung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit um 495 mmHg/s gemessen.

Ein entsprechendes Bild bietet der linksventrikuläre enddiastolische Druck (Abb. 3.6.2). Die Clonidin-Applikation bewirkt einen Anstieg um 4,4 mmHg. Nach Pacing auf 202 Schläge/min wird ein Abfall um 3,5 mmHg vom Ausgangswert gemessen.

Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (Abb. 3.6.3) wird unter Ranitidin-Blockade durch die Clonidin-Gabe um 172 mmHg/s gesenkt, nach Pacing auf 202 Schläge/min um 134 mmHg/s gesteigert.

Gegensätzlich dazu verhält sich die Relaxationszeitkonstante (Abb. 3.6.4). Sie steigt um 2,2 ms und fällt nach Pacing um 3,4 ms.

Abb. 3.6.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$)

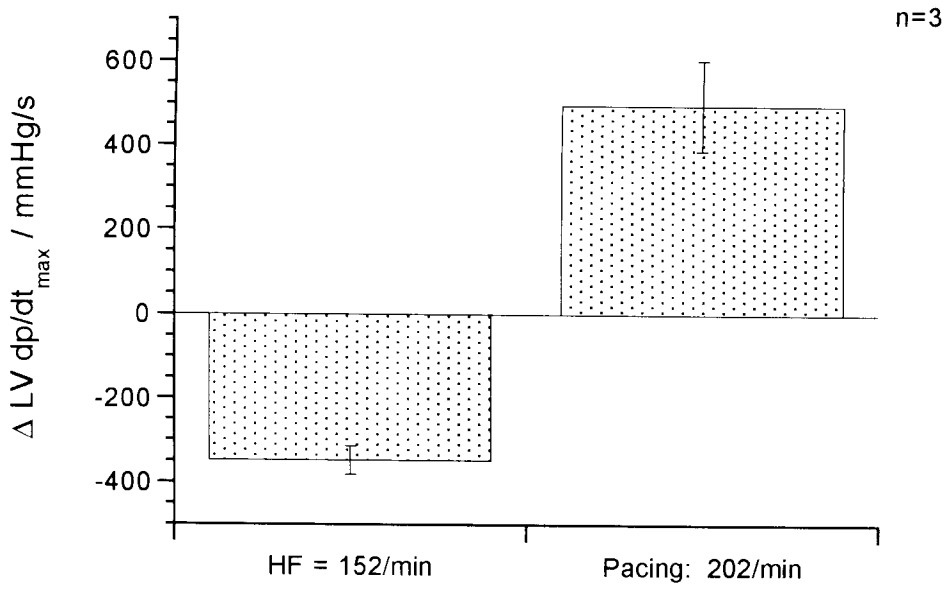
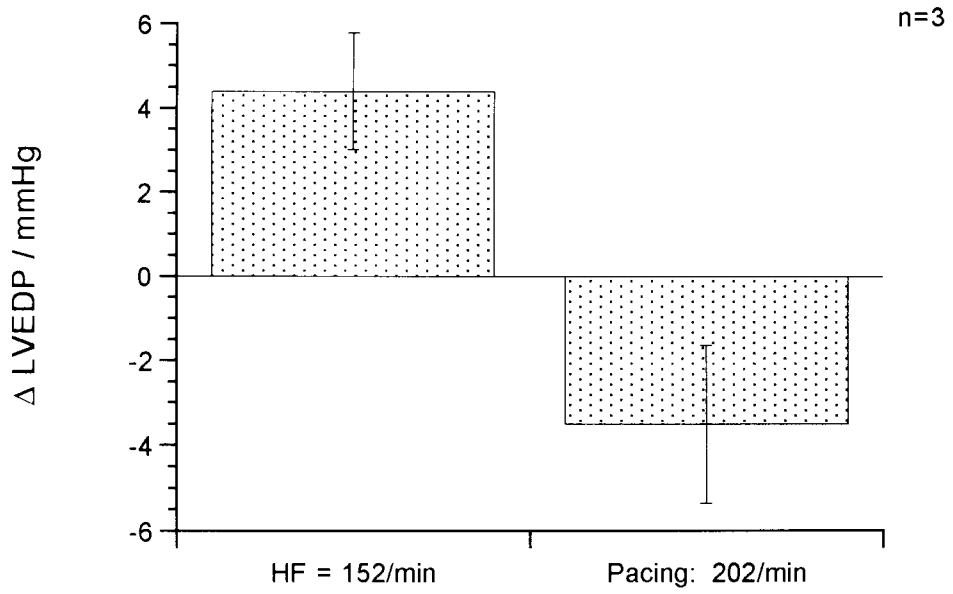


Abb. 3.6.2: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)



Wirkung einer submaximal wirksamen Einzeldosis von Clonidin ($7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol) nach H_2-Blockade durch Ranitidin (links) auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$; Abb. 3.6.1) und den enddiastolischen Druck (LVEDP; Abb. 3.6.2) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen. Anschließend Wirkung nach Anhebung der Herzfrequenz auf den Ausgangswert 202 Schläge/min (rechts). Mittelwerte mit SEM.

Abb. 3.6.3: Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$)

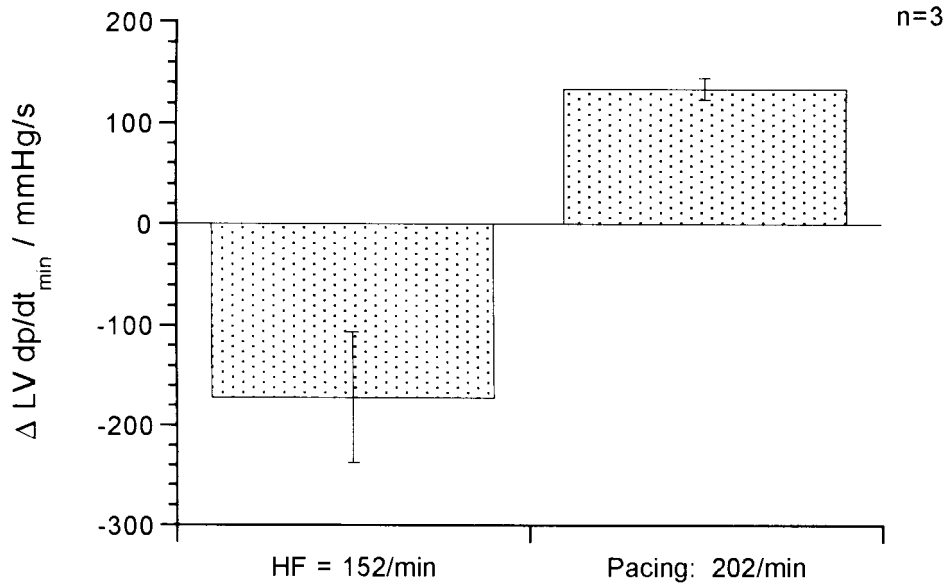
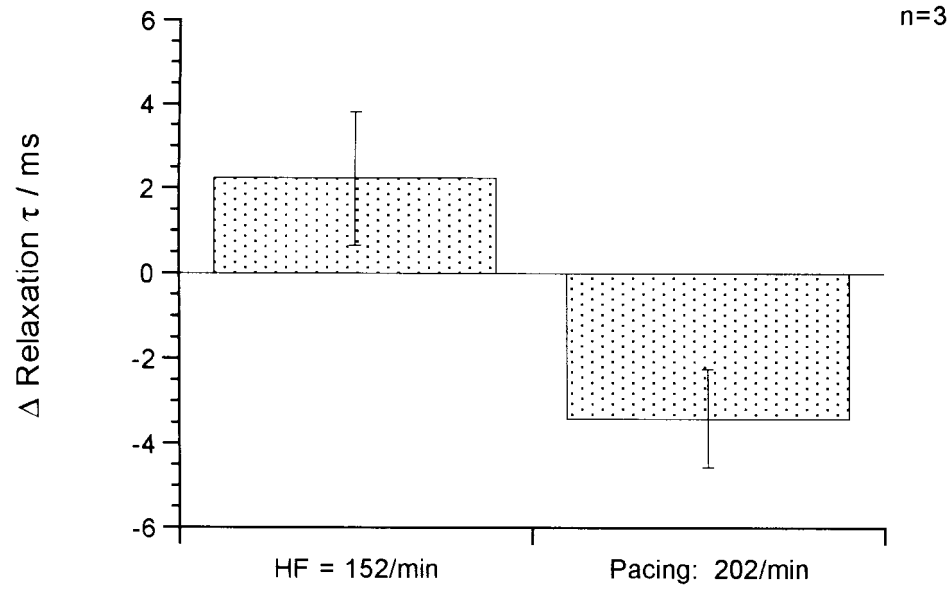


Abb. 3.6.4: Relaxationszeitkonstante (τ)



Wirkung einer submaximal wirksamen Einzeldosis von Clonidin ($7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol) nach H_2-Blockade durch Ranitidin (links) auf die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$; Abb. 3.6.3) und die Relaxationszeitkonstante (τ; Abb. 3.6.4) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen. Anschließend Wirkung nach Anhebung der Herzfrequenz auf den Ausgangswert 202 Schläge/min (rechts). Mittelwerte mit SEM.

3.7 Vergleich der Effekte der Einzeldosen von Clonidin und Histamin
2,5 mmol/l Kalzium • Meerschweinchenherzen

In diesem Kapitel erfolgt eine Gegenüberstellung der Wirkungen der submaximalen Einzeldosen von Clonidin und Histamin nach fünf Minuten, jeweils ohne und mit Ranitidin im Perfusat. Die Angaben der Clonidin-Wirkung unter Ranitidin entsprechen denjenigen nach Pacing auf die Ausgangsfrequenz (s. 3.6), um eine Fehlinterpretation der Daten durch die Frequenzwirkung zu vermeiden.

Eine Einzeldosis von $7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol Clonidin bzw. von $5{,}7 \cdot 10^{-7}$ mol Histamin bewirkt eine Zunahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.7.1) um 3822 bzw. 2647 mmHg/s. Mit Ranitidin-Blockade bewirkt die Clonidin-Gabe eine Zunahme um 495 mmHg/s und die Histamin-Applikation nur noch eine Zunahme von 138 mmHg/s.

Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (Abb. 3.7.2) wird durch den Clonidin-Bolus um 864 mmHg/s gesteigert, durch Histamin-Bolus um 876 mmHg/s. Ist Ranitidin im Perfusat vorhanden, bewirkt Clonidin einen Anstieg um 134 mmHg/s und Histamin nur noch eine Zunahme um 14,6 mmHg/s.

Die Einzeldosis von Clonidin senkt die Herzfrequenz (Abb. 3.7.3) um 23, Histamin steigert sie um 85 Schläge/min. Unter Ranitidin-Blockade senkt Clonidin die Frequenz nun um 32 Schläge/min, Histamin steigert sie nur noch um 7 Schläge/min.

Der Clonidin-Bolus steigert den Koronarfluss (Abb. 3.7.4) um 1,8 ml/min, der Histamin-Bolus um 4,8 ml/min. Bei Ranitidin-Blockade bewirkt Clonidin eine Steigerung um 0,8 ml/min, Histamin einen Abfall um 2,4 ml/min.

Der Sauerstoffverbrauch (Abb. 3.7.5) steigt nach Clonidin-Bolus um 8,2 ml/min, nach Histamin-Bolus um 10,9 ml/min. Nach Ranitidin-Gabe steigt der Sauerstoffverbrauch nach Clonidin-Applikation um 1,0 ml/min, nach Histamin-Gabe fällt er um 1,7 ml/min.

In diesem Kapitel ist zu beachten, dass es sich um Bolusgaben von Clonidin und Histamin handelt, im Gegensatz zu der Gegenüberstellung in Kapitel 3.4.

Abb. 3.7.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$)

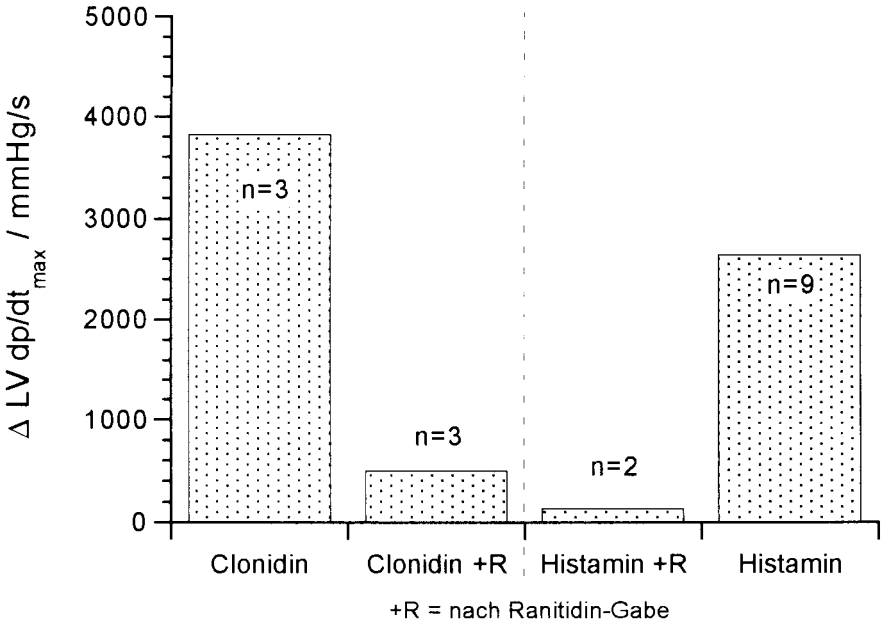
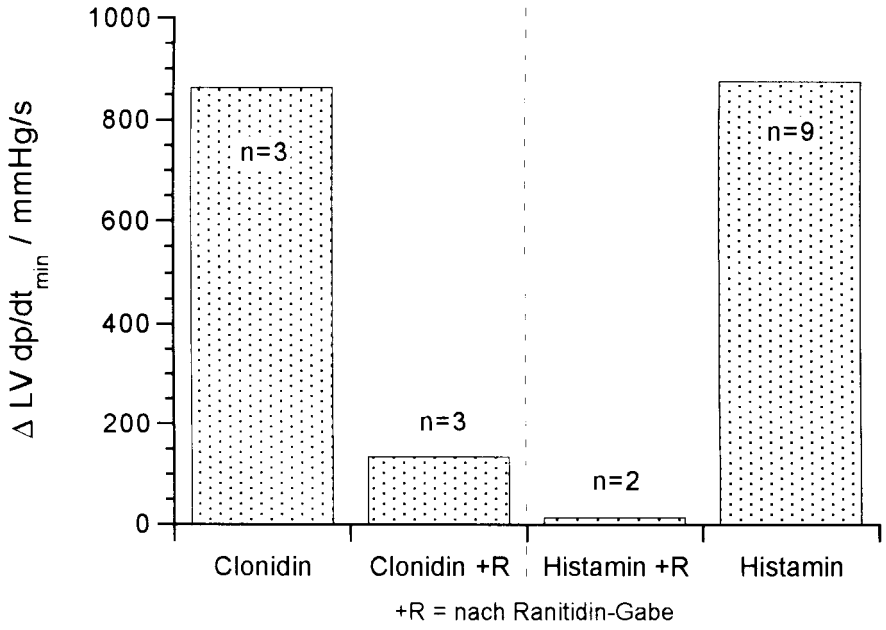


Abb. 3.7.2: Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$)



Mittlere Wirkung submaximal wirksamer Einzeldosen von Clonidin ($7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol) und Histamin ($5{,}7 \cdot 10^{-7}$ mol) ohne und mit H_2-Blockade durch Ranitidin auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$; Abb. 3.7.1) und die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$; Abb. 3.7.2) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen.

Abb. 3.7.3: Herzfrequenz (HF)

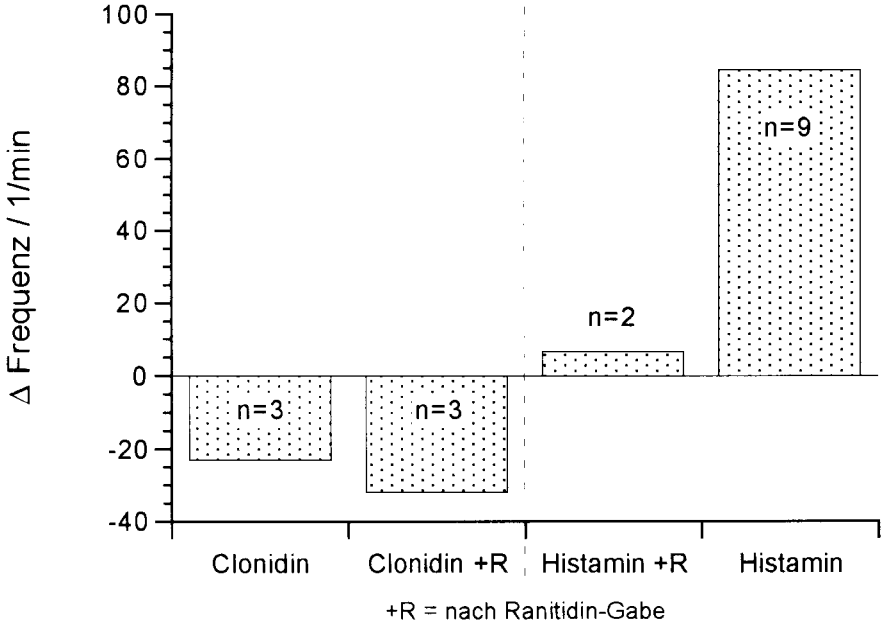
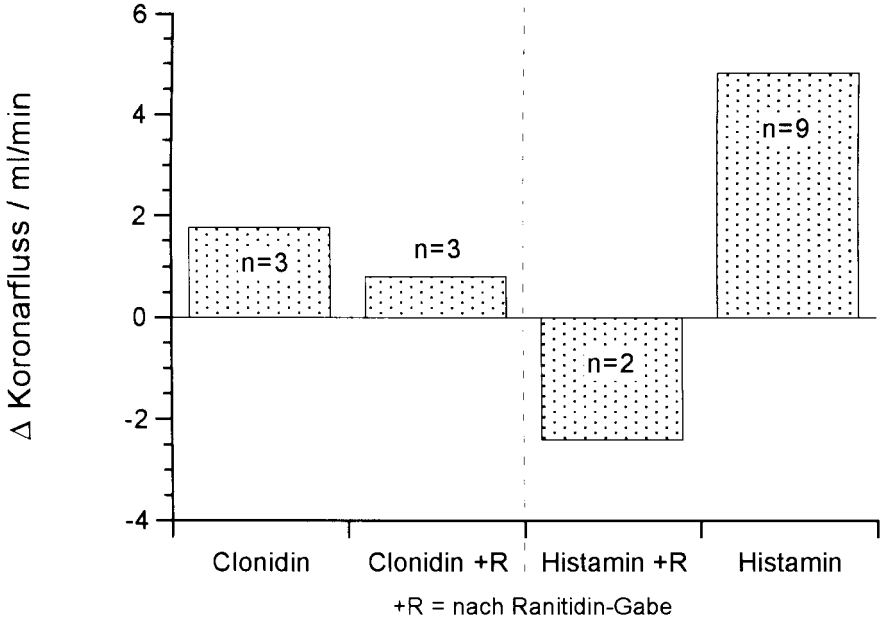
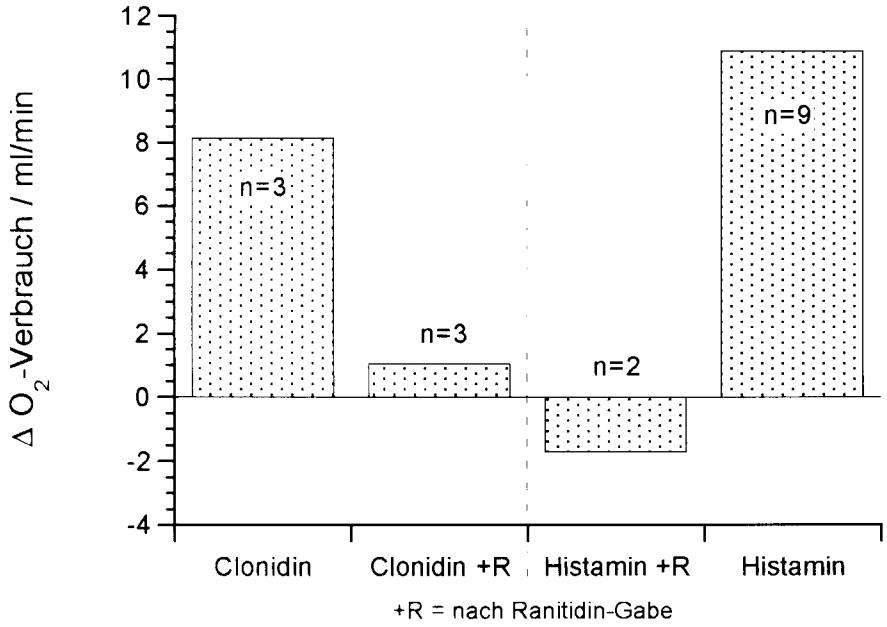


Abb. 3.7.4: Koronarfluss (FC)



Mittlere Wirkung submaximal wirksamer Einzeldosen von Clonidin ($7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol) und Histamin ($5{,}7 \cdot 10^{-7}$ mol) ohne und mit H_2-Blockade durch Ranitidin auf die Herzfrequenz (HF; Abb. 3.7.3) und den Koronarfluss (FC; Abb. 3.7.4) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen.

Abb. 3.7.5: Sauerstoffverbrauch (O')



Mittlere Wirkung submaximal wirksamer Einzeldosen von Clonidin ($7{,}2 \cdot 10^{-6}$ mol) und Histamin ($5{,}7 \cdot 10^{-7}$ mol) ohne und mit H_2-Blockade durch Ranitidin auf den Sauerstoffverbrauch (O'; Abb. 3.7.5) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen.

3.8 Kardiale Reaktion bei Auswaschen von Clonidin
2,5 mmol/l Kalzium • Meerschweinchenherzen

Clonidin wird in Drei-Minuten-Abständen dem Perfusat kumulativ hinzugefügt (s. 3.1, 2,5 mmol/l Kalzium) und anschließend durch Umschaltung auf Clonidin-freies Perfusat aus dem System ausgewaschen. Der erste Wert in den folgenden Grafiken (bei null Minuten) wird kurz vor Beginn des Auswaschens aufgenommen.

Der Ausgangswert der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.8.1) beträgt 4715 mmHg/s. Bereits drei Minuten nach Auswaschbeginn beträgt sie nur noch 2703 mmHg/s und erreicht ihr Minimum von 1694 mmHg/s nach neun Minuten. Dieser Punkt wird als Referenzwert für die Signifikanzberechnung genommen. In den folgenden 45 Minuten steigt die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit wieder auf 1798 mmHg/s. Dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (Abb. 3.8.1) steigt initial von seinem Ausgangswert von 4,7 mmHg innerhalb von sieben Minuten auf ein Maximum von 10,1 mmHg. Von diesem Punkt aus sinkt er signifikant innerhalb von 45 Minuten auf 6,4 mmHg.

Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (Abb. 3.8.2) sinkt von ihrem Ausgangswert von 2981 mmHg/s zunächst rasch und dann weiter langsam ab auf 1588 mmHg/s nach 45 Minuten Auswaschen. Ausgehend vom Wert nach sieben Minuten wird jedoch kein signifikanter weiterer Abfall nachgewiesen.

Die Relaxationszeitkonstante (Abb. 3.8.2) nimmt ihren Ausgang von 15,4 ms und steigt nach 45 Minuten Auswaschen schließlich an auf 23,5 ms, allerdings nicht signifikant, ausgehend vom Wert nach sieben Minuten.

Vor Auswaschbeginn beträgt die Herzfrequenz (Abb. 3.8.3) 228 Schläge/min. Sie sinkt nach neun Minuten auf 216 Schläge/min. Von dort aus steigt sie bis 45 Minuten nach Auswaschbeginn wieder an auf 225 Schläge/min. Diese geringe Zunahme ist jedoch nicht signifikant.

Der Koronarfluss (Abb. 3.8.3) beträgt vor Auswaschen 15,5 ml/min. Nach neun Minuten Auswaschen sinkt er auf 10,2 ml/min. Danach sinkt er geringfügig, aber signifikant weiter ab. Nach 45 Minuten beträgt er 9,0 ml/min.

Die Herzen haben vor dem Auswaschen einen Sauerstoffverbrauch (Abb. 3.8.4) von 21,8 ml/min. Nach neun Minuten beträgt er nur noch 12,6 ml/min. Von dort aus sinkt er signifikant und beträgt nach 45 Minuten 11,9 ml/min.

Abb. 3.8.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) nach Auswaschen von Clonidin

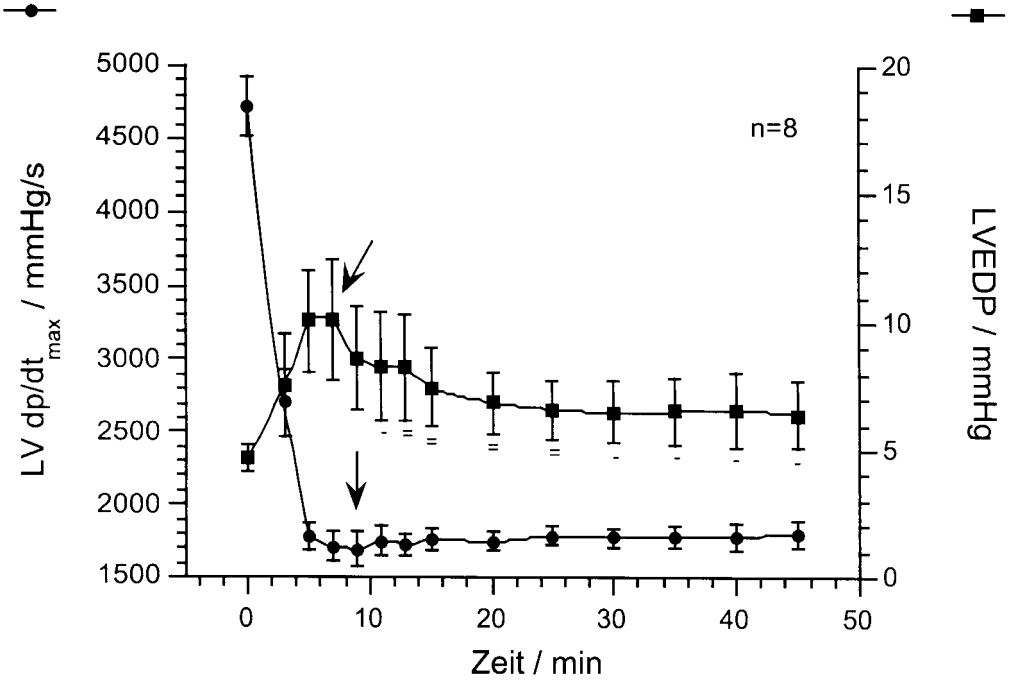
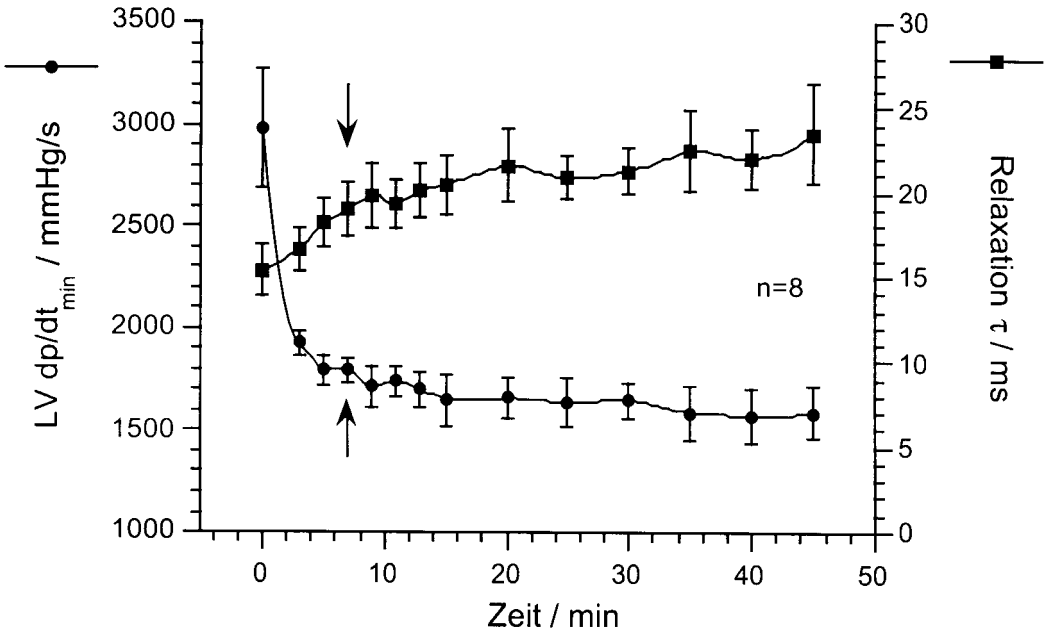


Abb. 3.8.2: Maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{min}$) und Relaxationszeitkonstante (τ) nach Auswaschen von Clonidin



Wirkung des Auswaschens (Beginn bei 0 min) einer kumulativen Gesamtdosis Clonidin auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit LV dp/dt$_{max}$ und den enddiastolischen Druck LVEDP (Abb. 3.8.1) und die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit LV dp/dt$_{min}$ und die Relaxationszeitkonstante τ (Abb. 3.8.2) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$ und = mit $p < 0,01$.

Abb. 3.8.3: Herzfrequenz (HF) und Koronarfluss (FC) nach Auswaschen von Clonidin

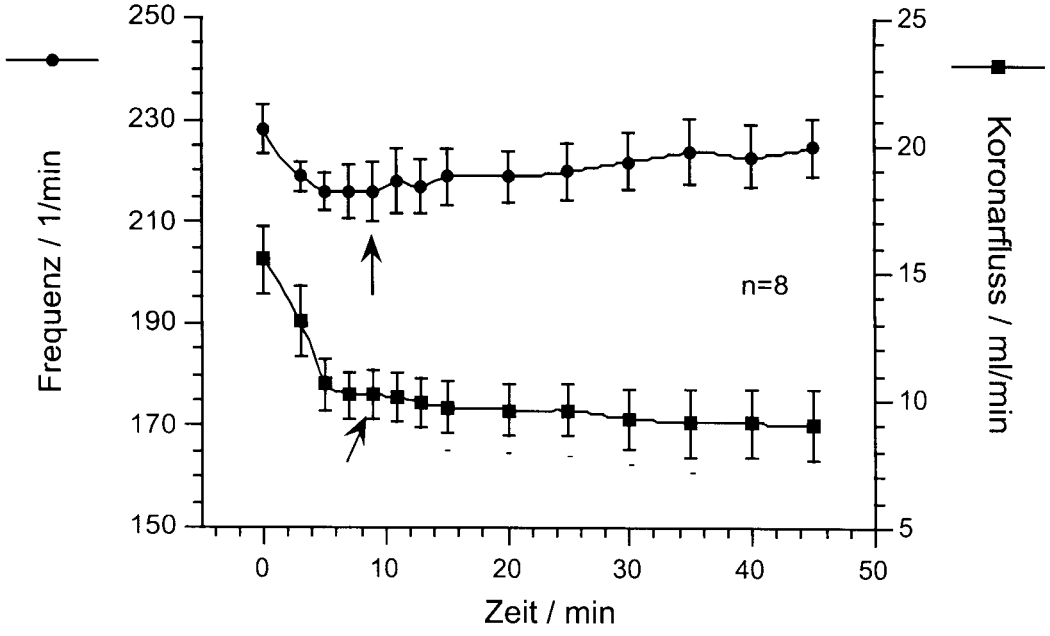
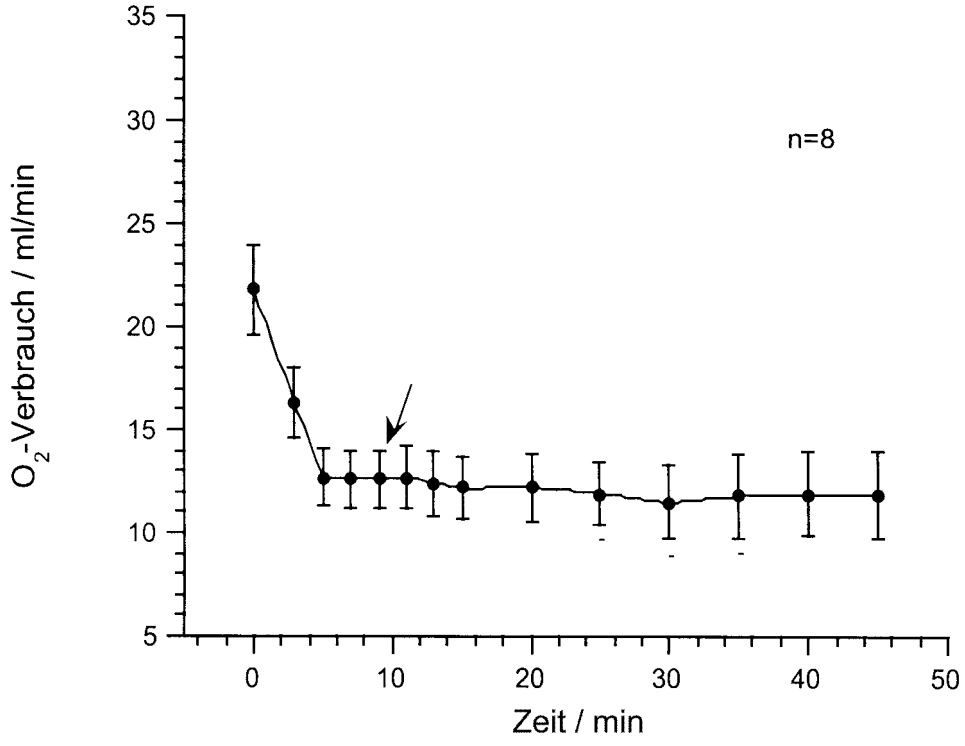


Abb. 3.8.4: Sauerstoffverbrauch (O') nach Auswaschen von Clonidin



Wirkung des Auswaschens (Beginn bei 0 min) einer kumulativen Gesamtdosis Clonidin auf die Herzfrequenz HF und den Koronarfluss FC (Abb. 3.8.3) und den Sauerstoffverbrauch O' (Abb. 3.8.4) von isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$.

3.9 Clonidin bei Rattenherzen
2,5 mmol/l Kalzium

Die kumulative Gabe von Clonidin bei Rattenherzen bis zu einer Konzentration von $3,6 \cdot 10^{-6}$ mol/l führt zu einem Anstieg der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3.9.1) von 5094 auf 5480 mmHg/s. Dieser Anstieg ist nicht signifikant. Bei weiterer Erhöhung der Clonidin-Konzentration verringert sich die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit geringfügig auf 5388 mmHg/s.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (Abb. 3.9.1) steigt bei steigender Clonidin-Konzentration signifikant von 4,4 auf 6,5 mmHg an ($p < 0,01$). Erst bei einer Clonidin-Konzentration von $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l fällt er leicht zurück auf 6,4 mmHg.

Die anderen gemessenen Parameter zeigen keinerlei signifikante Veränderungen bei zunehmender Clonidin-Konzentration. Lediglich die Herzfrequenz (Abb. 3.9.2) fällt signifikant ab ($p < 0,01$) von 246 auf 204 Schläge/min bei maximaler Clonidin-Konzentration von $1,4 \cdot 10^{-5}$ mol/l.

Der Koronarfluss (Abb. 3.9.2) fällt von 12,4 auf 11,2 ml/min ab.

Abb. 3.9.1: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt$_{max}$) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)

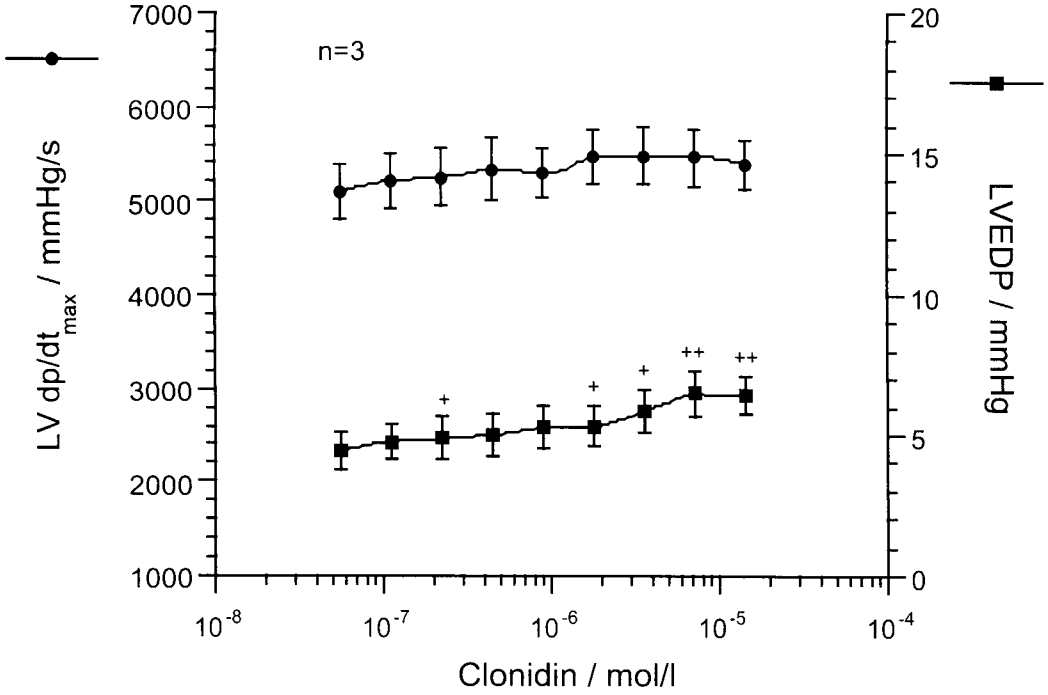
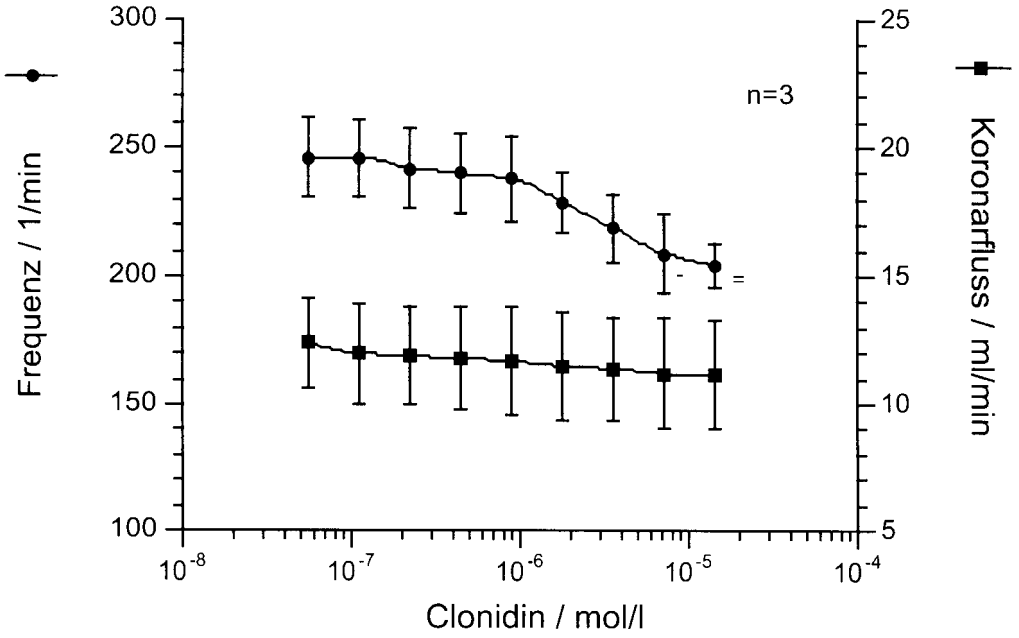


Abb. 3.9.2: Herzfrequenz (HF) und Koronarfluss (FC)



Wirkung kumulativer Clonidin-Gaben auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit LV dp/dt$_{max}$ und den enddiastolischen Druck LVEDP (Abb. 3.9.1) und die Herzfrequenz HF und den Koronarfluss FC (Abb. 3.9.2) von isoliert arbeitenden Rattenherzen. Mittelwerte mit SEM. Signifikanter Anstieg entspricht + mit $p < 0,05$ und ++ mit $p < 0,01$, signifikanter Abfall entspricht - mit $p < 0,05$ und = mit $p < 0,01$.