

Aus dem Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Karl A. Kirsch (kommissarisch)

Vertreter: Prof. Dr. Axel R. Pries (kommissarisch)

Abteilung: vegetative Physiologie

Abteilungsleiter: Prof. Dr. Axel R. Pries

Wirkung von Methoxamin an isolierten, arbeitenden Ratten- und Meerschweinchenherzen bei verschiedenen Kalziumkonzentrationen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde des
Fachbereiches Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Matthias Eimer
aus : Soltau

Referent: Prof. Dr. med. H.D. Schmidt
Koreferent: Prof. Dr. med. K.Keller

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der Freien Universität
Berlin

Promoviert am 14. Dezember 2001.

Für meine Eltern

INHALTSÜBERSICHT

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	1
EINLEITUNG	2
METHODIK	8
Übersicht	8
Aufbau der Versuchsanlage	8
Chemikalien	11
Perfusionsmedium	11
Präparation	12
Meßwerte	13
Registrierung	15
Kalibration	16
Versuchsdurchführung	17
Statistische Auswertung	18
ERGEBNISSE	20
Kalziumwirkung auf LVdP/dtmax und LVEDP	20
Methoxaminwirkung bei unterschiedlichen Kalziumkonzentrationen	20
Inotrope Wirkung (LVdP/dtmax und LVEDP)	20
Lusitrope Wirkung (LVdP/dtmin und t)	22
Herzfrequenz	24
Koronarfluß und koronarvenöser Sauerstoffpartialdruck	24
Sauerstoffverbrauch und Wirkungsgrad	28
Temperaturwirkung	32
Wirkung von Methoxamin bei 31°C verglichen mit der Wirkung bei 37°C	35
Inotrope Wirkung (LVdP/dtmax und LVEDP)	35
Lusitrope Wirkung (LVdP/dtmin und t)	36
Herzfrequenz	37
Koronarfluß und koronarvenöser Sauerstoffpartialdruck	38
Sauerstoffverbrauch und Wirkungsgrad	39
Vergleich der Methoxaminwirkung auf Meerschweinchen mit Ratten nach Prazosin	40
Inotrope Wirkung (LVdP/dtmax und LVEDP)	40
Koronarfluß und koronarvenöser Sauerstoffpartialdruck	41
Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch	42
DISKUSSION	43
Positiv inotrope Wirkung des Methoxamin	43
Methoxaminwirkung auf LVdP/dtmax bei 31 °C	49
Positiv lusitrope Wirkung des Methoxamin	52
Unspezifische Wirkungen des Methoxamin beim Meerschweinchen und der Ratte	57
Sauerstoffverbrauch und Wirkungsgrad	59
Chronotrope Wirkung	61
Koronarfluß	64
Einzeldosis - und Auswaschverhalten	66
ZUSAMMENFASSUNG	70
LITERATURVERZEICHNIS	72

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Schematische Darstellung des α_1 -Signaltransduktionsweges	3
Abb. 2: Methoxamin-Strukturformel	6
Abb. 3: Unterteilung des α_1 -Rezeptors	7
Abb. 4: Versuchsaufbau	10
Abb. 5: Schema einer Originalregistrierung des 8-Kanalschreibers	16
Abb. 6: Wirkung einer schrittweisen Erhöhung der Kalziumkonzentration im Perfusat von 1.25 mmol/l Ca^{2+} auf 10 mmol/l Ca^{2+}	20
Abb. 7: Methoxaminwirkung auf die Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel bei 1.25, 2.5, 8.75 und 10 mmol/l Ca^{2+}	21
Abb. 8: Methoxaminwirkung auf den enddiastolischen Ventrikeldruck im linken Ventrikel bei 1.25, 2.5, 8.75 und 10 mmol/l Ca^{2+}	22
Abb. 9 und 10: Methoxaminwirkung auf die Relaxationsgeschwindigkeit und Relaxationszeitkonstante bei 1.25, 2.5, 8.75 und 10 mmol/l Ca^{2+} .	23
Abb. 11: Methoxaminwirkung auf die Herzfrequenz bei 2,5 und 10 mmol/l Ca^{2+}	24
Abb. 12 und 13: Methoxaminwirkung auf den Koronarfluß bei 1,25 und 2,5 mmol/l Ca^{2+}	25
Abb. 14 und 15: Methoxaminwirkung auf den Koronarfluß bei 8,75 und 10 mmol/l Ca^{2+}	26
Abb. 16 und 17: Methoxaminwirkung auf den koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck bei 1,25 und 2,5 mmol/l Ca^{2+}	27
Abb. 18 und 19: Methoxaminwirkung auf den koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck bei 8,75 und 10 mmol/l Ca^{2+}	28
Abb. 20 und 21: Methoxaminwirkung auf den Sauerstoffverbrauch bei 1,25 und 2,5 mmol/l Ca^{2+}	29
Abb. 22 und 23: Methoxaminwirkung auf den Sauerstoffverbrauch bei 8,75 und 10 mmol/l Ca^{2+}	30
Abb. 24 und 25: Methoxaminwirkung auf den Wirkungsgrad bei 1,25 und 2,5 mmol/l Ca^{2+} .	31
Abb. 26 und 27: Methoxaminwirkung auf den Wirkungsgrad bei 8,75 und 10 mmol/l Ca^{2+} .	32
Abb. 28: Wirkung einer schrittweisen Temperaturerniedrigung auf $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ und LVEDP .	33
Abb. 29: Wirkung einer schrittweisen Temperaturerniedrigung auf die Relaxationszeitkonstante und $\text{LVdP/dt}_{\text{min}}$.	33
Abb. 30: Wirkung einer schrittweisen Temperaturerniedrigung auf Herzfrequenz und Koronarfluß	34
Abb. 31: Wirkung einer schrittweisen Temperaturerniedrigung auf koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffverbrauch	34
Abb. 32 und 33: Methoxaminwirkung auf die linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit und linksventrikulären enddiastolischen Druck bei 31 °C und 37°C (bei jeweils 2.5 mmol/l Ca^{2+}).	35
Abb. 34: Methoxaminwirkung auf die linksventrikuläre Relaxationsgeschwindigkeit bei 37 °C und 31 °C	36
Abb. 35: Methoxaminwirkung auf die Relaxationszeitkonstante bei 37°C und 31 °C.	37
Abb. 36: Methoxaminwirkung auf die Herzfrequenz bei 37°C und 31 °C	37
Abb. 37 und 38: Methoxaminwirkung auf Koronarfluß und koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck bei 31°C	38
Abb. 39 und 40: Methoxaminwirkung auf den Sauerstoffverbrauch VO_2 und Wirkungsgrad bei 37 °C und 31 °C.	39
Abb. 41: Methoxaminwirkung (Prozentwerte) auf die linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit und LVEDP beim Meerschweinchen und bei der Ratte nach Prazosin	40
Abb. 42 und 43: Methoxaminwirkung (Prozentwerte) auf den Koronarfluß und koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck beim Meerschweinchen und bei der Ratte nach Prazosin (n=3) sowie bei der Ratte ohne Prazosin	41
Abb. 44 und 45: Methoxaminwirkung (Prozentwerte) auf die Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch beim Meerschweinchen und bei der Ratte nach Prazosin sowie bei der Ratte ohne Prazosin	42
Abb. 46: Maximale Wirkung des Methoxamin auf die Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel bei unterschiedlichen Kalziumkonzentrationen.	44
Abb. 47: Prozentuale- und Absolutwerte der Wirkung von Methoxamin auf die linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit bei 37°C und 31°C.	52
Abb. 48: Originalregistrierung der Wirkung einer Methoxamin-Einzeldosis auf Koronarfluß, LVdP/dt und koronarvenösen PO_2 .	66
Abb. 49: Originalregistrierung nach Methoxamin-Bolusgabe.	68
Abb. 50: Links Wirkung des 1. Methoxamin-Bolus, rechts Auswaschverhalten.	69
Abb. 51: Zweite Bolusdosis Methoxamin (links), Auswaschen (rechts)	69
Abb. 52: Wirkung des 3. Bolus.	69