

3. Ergebnisse

Bei den folgenden Graphen stellt der erste ablesbare Wert (= Ausgangswert) einen steady state vor der ersten Papaverinabgabe dar. Zur übersichtlicheren Darstellung wird diesem steady state willkürlich der Wert $1,3 \times 10^{-7}$ Mol/l (unwirksame Dosis) statt dem eigentlichen Wert von 0 Mol/l Papaverin zugeordnet (vergl. Tab. 2.1). Der zweite Wert ($2,7 \times 10^{-7}$ Mol/l) dokumentiert den Zustand nach erstmaliger Papaverinapplikation.

3.1. Papaverinwirkung auf isolierte Meerschweinchenherzen bei 2,5 mMol/l Kalzium (Standardkalziumkonzentration)

Papaverin wird gemäß Tabelle 2.1 in kumulativen Dosen dem Vorratsgefäß zugegeben. Die Zufuhr der Perfusionslösung zum linken Vorhof erfolgt so, daß sich ein konstantes Herzzeitvolumen von etwa 38 ml/min ergibt.

LVdP/dt_{max} Der Ausgangswert von 2507 ± 148 mmHg/s steigt bei $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin (6. Wert) um $9,3 \pm 1,5$ % auf den Maximalwert von 2729 ± 156 mmHg/s. Die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit fällt dann mit weiter steigender Dosis auf 2320 ± 270 mmHg/s (entsprechend $17 \pm 10,1$ % unter den Ausgangswert) ab. (Abb. 3.1)

LVEDP Die ersten Papaverindosen bewirken kaum eine Änderung des Anfangswertes von $1,68 \pm 0,33$ mmHg. Der 6. Wert ist durch einen leichten, die beiden letzten sind durch einen, mit der inotropen Wirkungsumkehr einhergehenden starken Anstieg bis auf $15,5 \pm 5,8$ mmHg gekennzeichnet. (Abb. 3.1)

LVdP/dt_{min} Papaverin erhöht die maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit bis zum 6. Wert um $\sim 8,5$ % $\pm 3,1$ von $1742 \pm 85,1$ mmHg/s auf $1875 \pm 87,8$ mmHg/s. Der sich anschließende Abfall auf $1420 \pm 68,7$ mmHg/s bei einer Wirkstoffkonzentration von $1,7 \times 10^{-5}$ Mol/l Papaverin unterschreitet den Anfangswert beträchtlich. (Abb. 3.2)

Herzfrequenz Nach jeder Papaverinapplikation erfolgt bis zum 6. Wert ($4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l) eine Frequenzsteigerung zum vorangehenden Betrag um 2 bis 5 Schläge in der Minute, was einer Zunahme von $6,6 \pm 0,82$ % entspricht. Danach tritt auch hier ein Abfall auf. (Abb. 3.2)

Koronarfluß Unter Papaverinwirkung ist während der ersten Dosen ein leichter, ab dem 5. Wert ein sehr deutlicher Anstieg zu erkennen. Der maximale Koronarfluß ist bei $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l (7. Wert) erreicht. Dies entspricht einer Zunahme des Ausgangsflusses um $110 \pm 9,8$ % (von $9,5 \pm 0,7$ ml/min auf $19,6 \pm 1,2$ ml/min). (Abb. 3.3)

PO₂ cor. ven. Der Verlauf des koronarvenösen Sauerstoffpartialdruckes folgt annähernd dem des Koronarflusses. Die ersten Werte zeichnet eine mäßige, die folgenden eine deutliche Anhebung bis zum Endwert von $62,5 \pm 2,9$ kPa aus bei einem Ausgangswert von $29,6 \pm 3,5$ kPa ($+118 \pm 21,3$ %). (Abb. 3.3)

VO₂ Der Sauerstoffverbrauch ändert sich unter der Papaveringabe praktisch nicht (ca. 0,115 ml/min). Lediglich der letzte Betrag ist um $0,033 \pm 0,011$ ml/min geringer. (Abb. 3.4)

Wirkungsgrad Während der ersten Papaverindosen bleibt der Wirkungsgrad mit Beträgen zwischen 13,5 % und 14 % recht stabil. Bei weiter steigender Alkaloidkonzentration nimmt auch der Wirkungsgrad bis zu einem maximalen Endwert von $18,9 \pm 5,9$ % zu. (Abb. 3.4)

LVP_{max}/ Aortendruck Der Ausgangswert des maximalen, linksventrikulären Druckes wird bis zum 6. Wert nur geringgradig um $3,6 \pm 1,13$ % erhöht. Anschließend fällt der Kammerdruck auf 78,2 mmHg.

Der in derselben Abbildung dargestellte Aortendruck verdeutlicht die konstante Einstellung während der gesamten Versuchsdauer auf 60 mmHg. (Abb. 3.5)

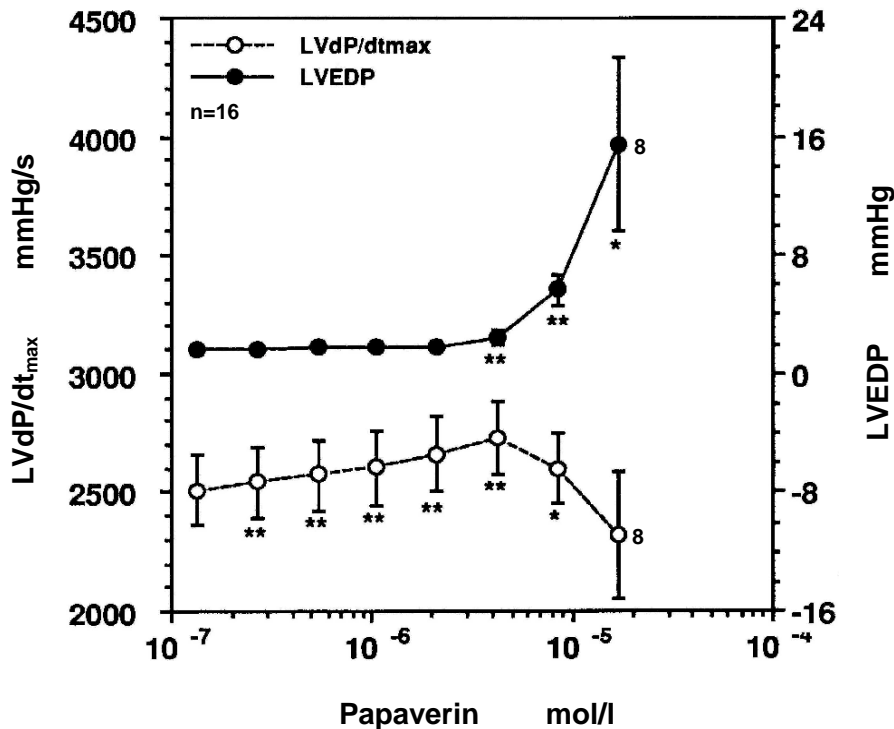


Abb. 3.1 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{max} und linksventrikulären EDP von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

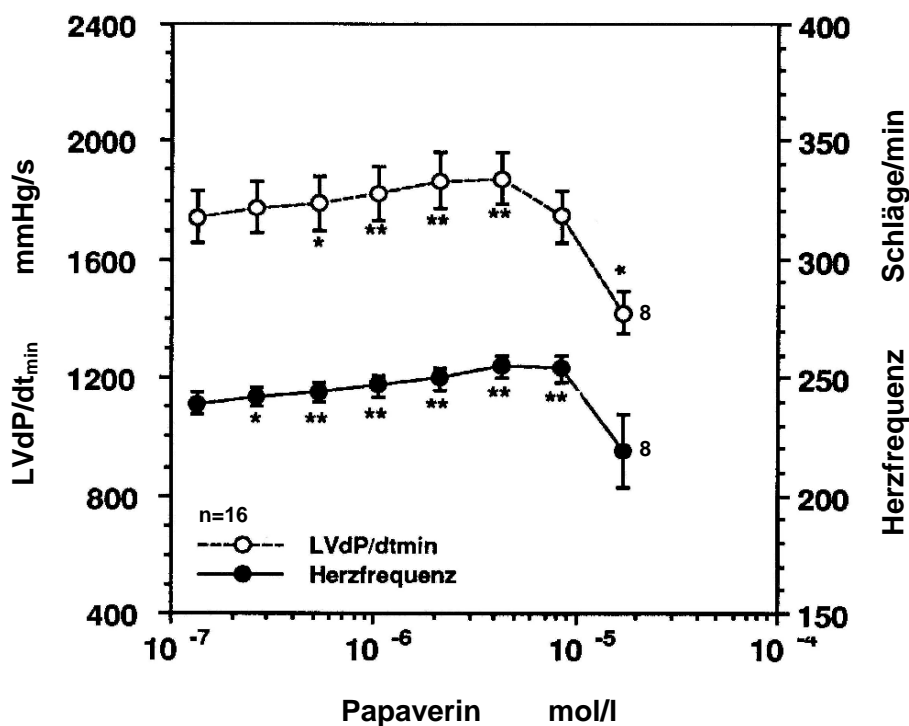


Abb. Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{min} und Herzfrequenz von Meerschweinchenherzen bei 3.2 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). *p<0,05 und **p<0,01

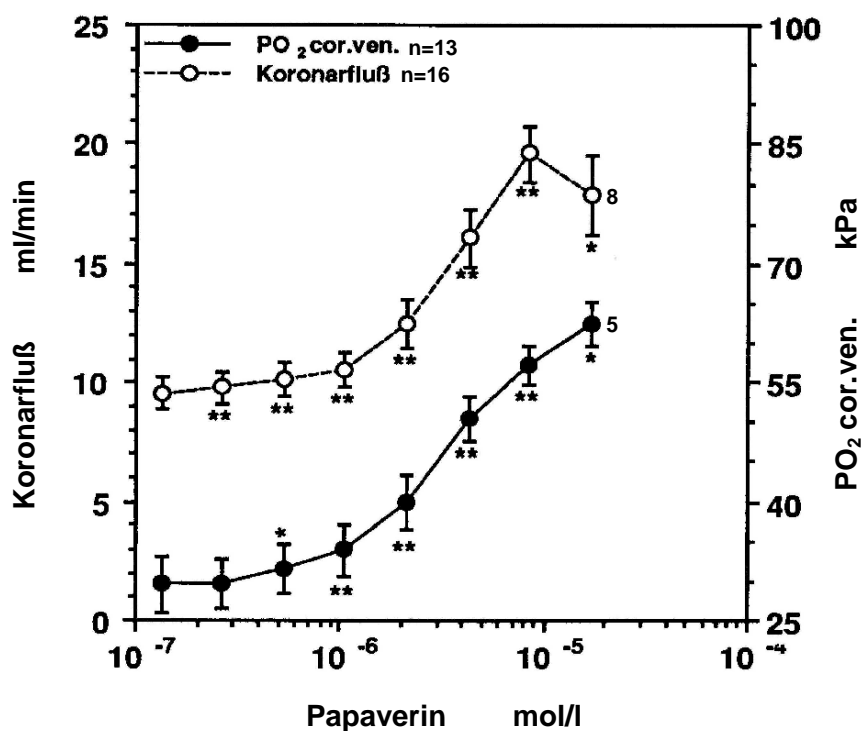


Abb. Papaverinwirkung auf Koronarfluß und koronarvenösen PO₂ von Meerschweinchen- 3.3 herzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). *p<0,05 und **p<0,01

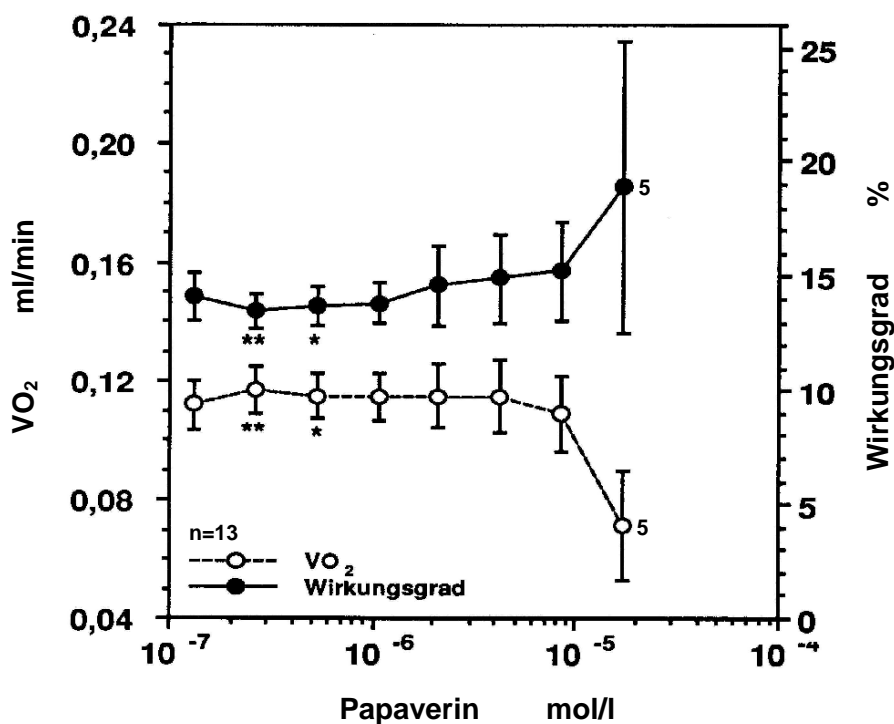


Abb. 3.4 Papaverinwirkung auf Sauerstoffverbrauch und Wirkungsgrad von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

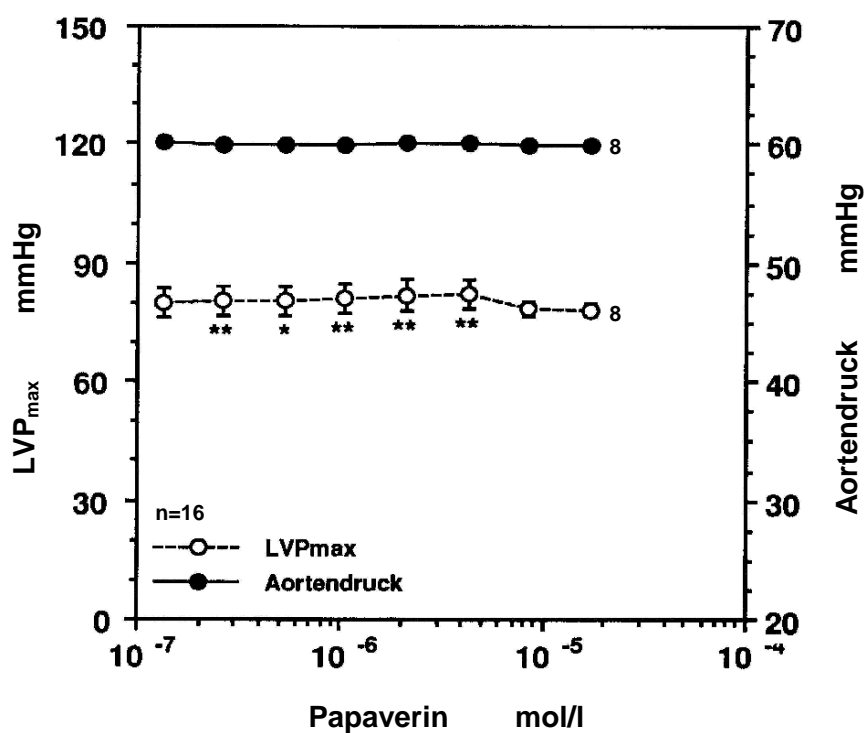


Abb. 3.5 Papaverinwirkung auf maximalen LVP und Aortendruck von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

3.2. Papaverinwirkung auf isolierte Meerschweinchenherzen bei 1,25 mMol/l Kalzium (reduzierte Kalziumkonzentration)

Zum Vergleich sind jeweils die Kurven bei reduzierter (1,25 mMol/l Ca^{2+}) und Standardkalziumkonzentration (2,5 mMol/l Ca^{2+}) in einer Graphik gegenübergestellt.

LVdP/dt_{max} Der Ausgangswert liegt mit 1708 ± 148 mmHg/s bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} um ca. 800 mmHg/s niedriger als in der Kontrollgruppe (2,5 mMol/l Ca^{2+}). Nach anfänglich relativ stärkerer Steigung um $5,6 \pm 2,6$ % bei $5,3 \times 10^{-7}$ Mol/l Papaverin (3. Wert) kommt es zu einem Abfall schon ab dem folgenden Konzentrationswert, während bei der Kontrollgruppe der Anstieg mit insgesamt höherem Maximalwert gleichmäßiger und der Abfall später (ab dem 7. Konzentrationswert) erfolgt. Der bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} durch Papaverin erreichte Maximalwert von 1843 ± 183 mmHg/s ($n = 4$) liegt um ca. 660 mmHg/s niedriger als der Ausgangswert (2507 ± 148 mmHg/s) der Kontrolle. (Abb. 3.6)

LVEDP Bei um 1,05 mmHg höherem Ausgangswert ($2,63 \pm 0,55$ vs. $1,68 \pm 0,33$ mmHg) ist die Kurve bei reduzierter Kalziumkonzentration gegenüber der Kontrollkurve parallel nach oben versetzt. Der gegen Ende der Alkaloidgabe erfolgende Anstieg beginnt jeweils bei $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin (6. Wert). (Abb. 3.7)

LVdP/dt_{min} Der Anfangswert der maximalen Relaxationsgeschwindigkeit bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} (1763 ± 104 mmHg/s) entspricht nahezu dem bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} ($1742 \pm 85,1$ mmHg/s). Er wird durch die erste Papaverindosis angehoben, zeigt danach eine insgesamt unregelmäßig steil verlaufende Abnahme im Gegensatz zur darüber liegenden Kontrollkurve. Ein Abfall von 345 ± 133 mmHg ($-17 \pm 5,5$ %) in Bezug zum Ausgangswert wird schon mit der 5. Papaverindosis erreicht. Vergleichsweise sinkt LVdP/dt_{min} bei 2,5 mMol/l Kalzium erst mit der 7. Dosis um $350 \pm 76,4$ mmHg ($-19 \pm 3,95$ %). (Abb. 3.8)

Herzfrequenz Papaverin bewirkt bei etwas geringerer Ausgangsfrequenz eine prozentual und absolut stärkere Zunahme von 18 Schlägen pro Minute als bei der Kontrolle (11 pro min) bis zu einer Wirkstoffkonzentration von $2,1 \times 10^{-6}$ Mol/l. (Abb. 3.9)

Koronarfluß Die Graphik zeigt eine geringe, nicht signifikante Parallelverschiebung nach links im Vergleich zur Kontrollkurve. Die Perfusion der Koronargefäße wird um etwa $78 \pm 23,3$ % von $10,3 \pm 1,1$ ml/min auf $18,7 \pm 1,55$ ml/min angehoben. (Abb. 3.10)

PO₂ cor. ven. Bezüglich des Parallelverlaufes der Kurven bei reduzierter und Standardkalziumkonzentration gelten hier die beim Koronarfluß aufgeführten Feststellungen. Werden beide Kurven als prozentuale Änderung bezogen auf den Ausgangswert dargestellt, liegen die im bogenförmigen Verlauf ansteigenden Werte beider Graphen bis zu einer Papaverinkonzentration von $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l (6. Wert) nahezu übereinander (nicht abgebildet). Der Ausgangswert ist mit $37,2 \pm 6,65$ kPa um ca. 7,5 kPa höher als bei 2,5 mMol/l Ca²⁺. (Abb. 3.11)

VO₂ Während der ersten drei Papaverindosen verlaufen beide Kurven fast deckungsgleich mit Werten um 0,11 ml/min. Der Sauerstoffverbrauch vermindert sich bei 1,25 mMol/l Ca²⁺ mit zunehmender Alkaloidkonzentration um 0,02 ml/min auf seinen tiefsten Wert von etwa 0,09 ml/min. (Abb. 3.12)

Wirkungsgrad Bis einschließlich der 4. Dosis differieren die Beträge um nicht mehr als 1,5 %. Die Kurve bei reduzierter Kalziumkonzentration ist zur Kontrollkurve um 3 % bis 3,5 % parallel nach oben verschoben. (Abb. 3.13)

LVP_{max} Die Beträge des linksventrikulären Druckes sinken ab der 3. Dosis bis zum Endwert nur minimal um 3 mmHg. (Abb. 3.14)

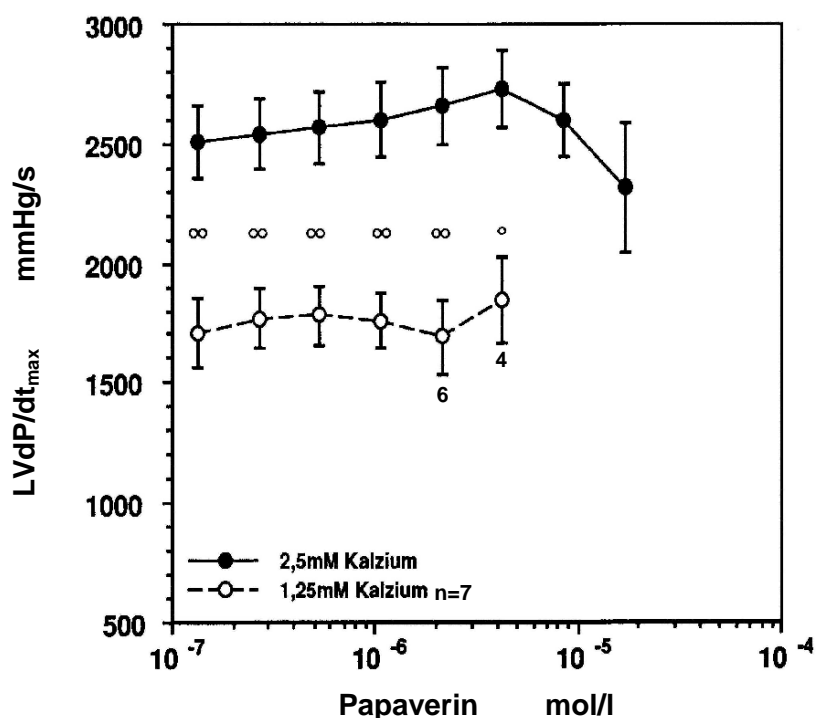


Abb. 3.6 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{max} von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °*p<0,05 und °°°p<0,01. °/°° Vergleich beider Stichproben, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

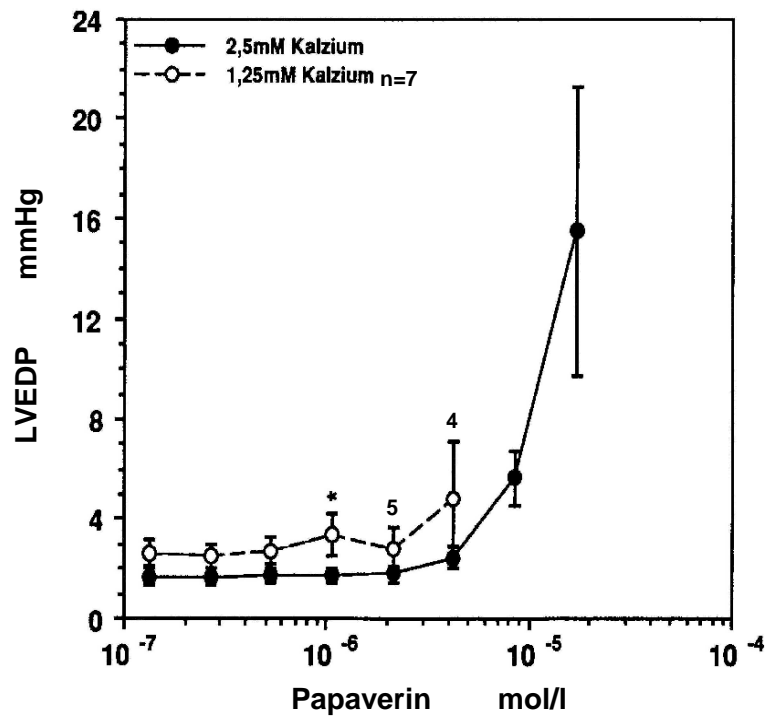


Abb. 3.7 Papaverinwirkung auf LVEDP von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und *** $p < 0,01$. °/° Vergleich beider Stichproben, **/° Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

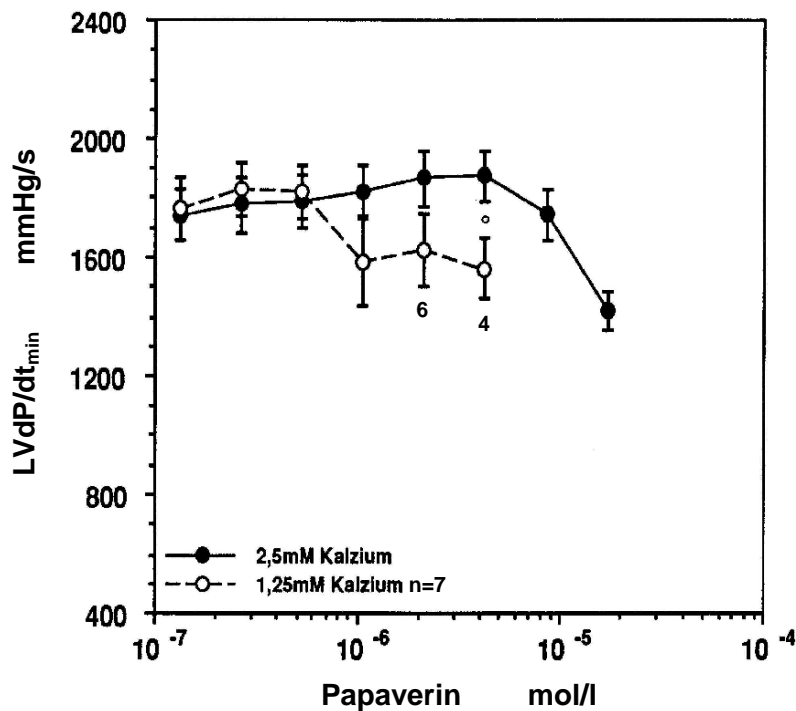


Abb. 3.8 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{min} von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und *** $p < 0,01$. °/° Vergleich beider Stichproben, **/° Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

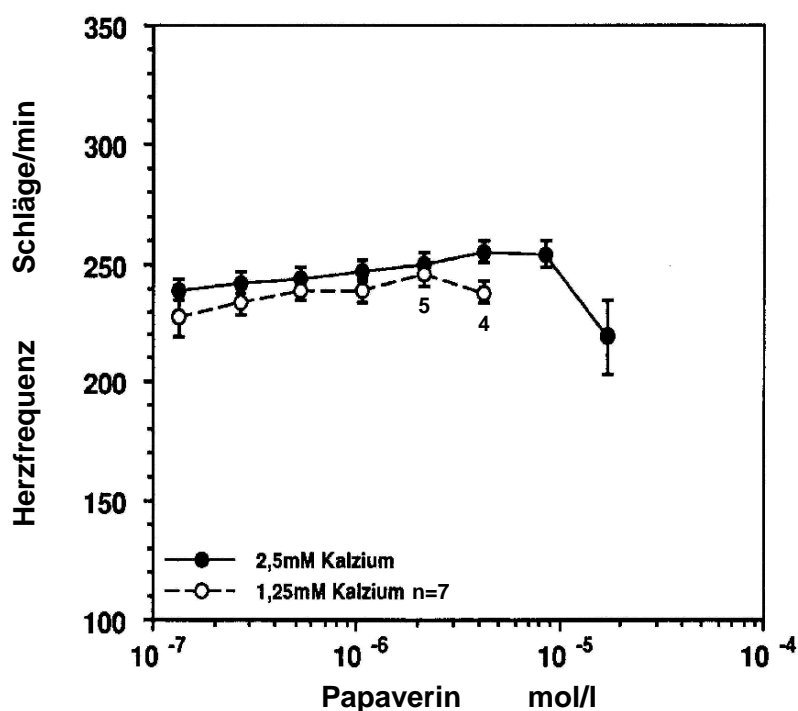


Abb. 3.9 Papaverinwirkung auf die Herzfrequenz von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

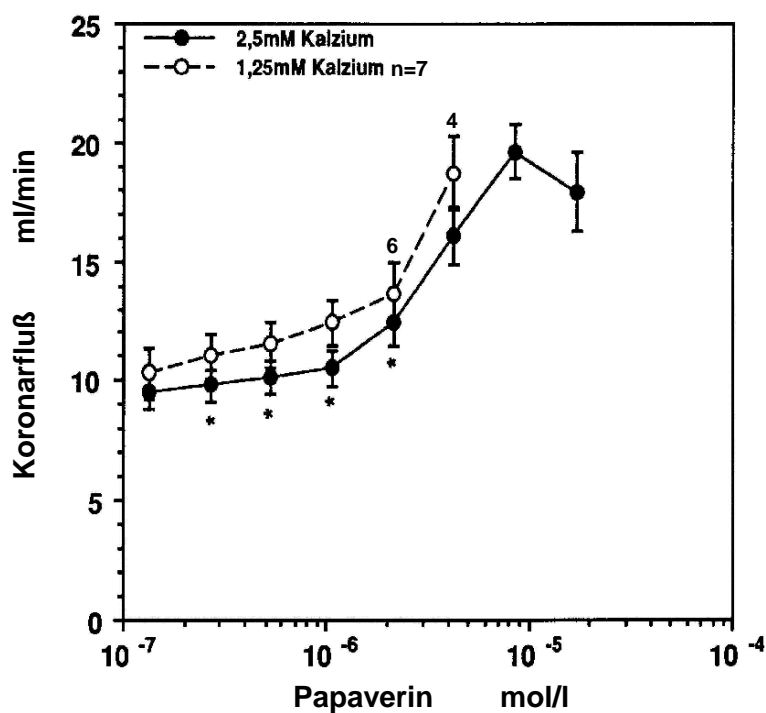


Abb. 3.10 Papaverinwirkung auf den Koronarfluß von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

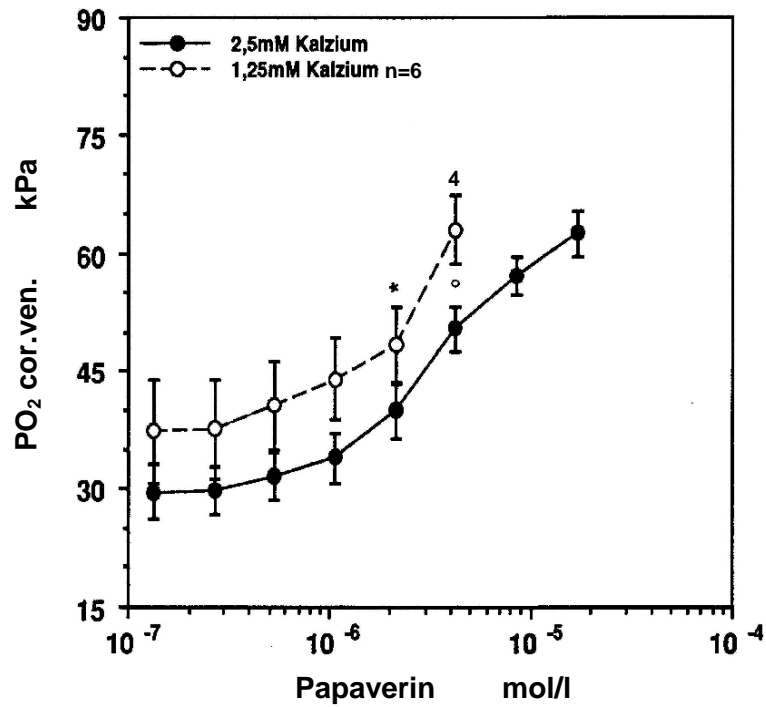


Abb. Papaverinwirkung auf den venösen PO₂ von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 3.11 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte ± SEM). °*p<0,05 und °°°p<0,01. °/°° Vergleich beider Stichproben, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

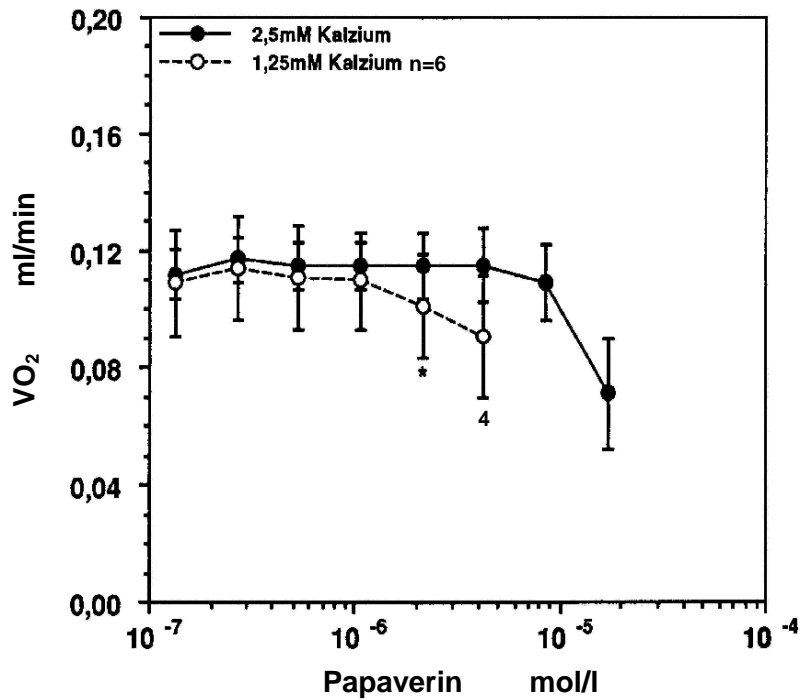


Abb. Papaverinwirkung auf den O₂-Verbrauch von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 3.12 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte ± SEM). °*p<0,05 und °°°p<0,01. °/°° Vergleich beider Stichproben, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

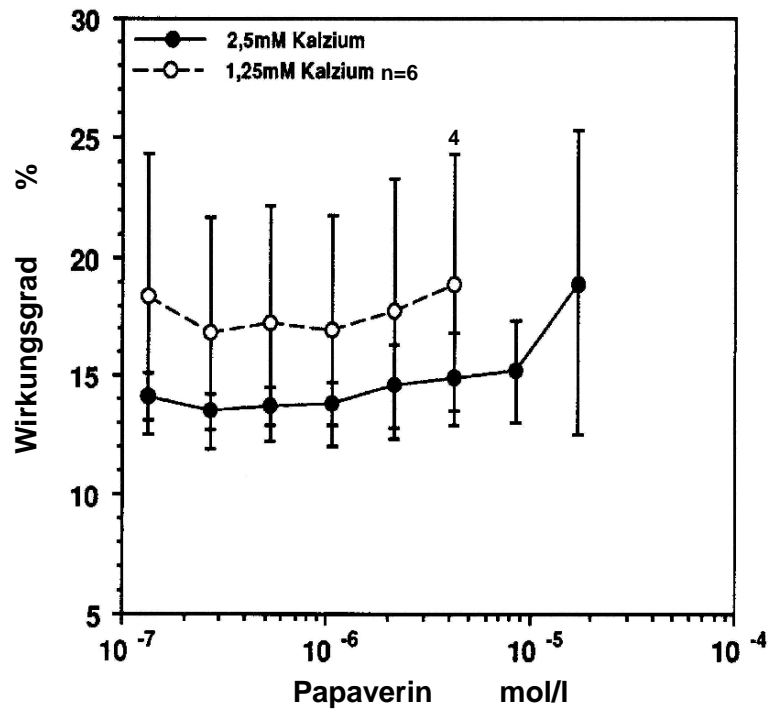


Abb. 3.13 Papaverinwirkung auf den Wirkungsgrad von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

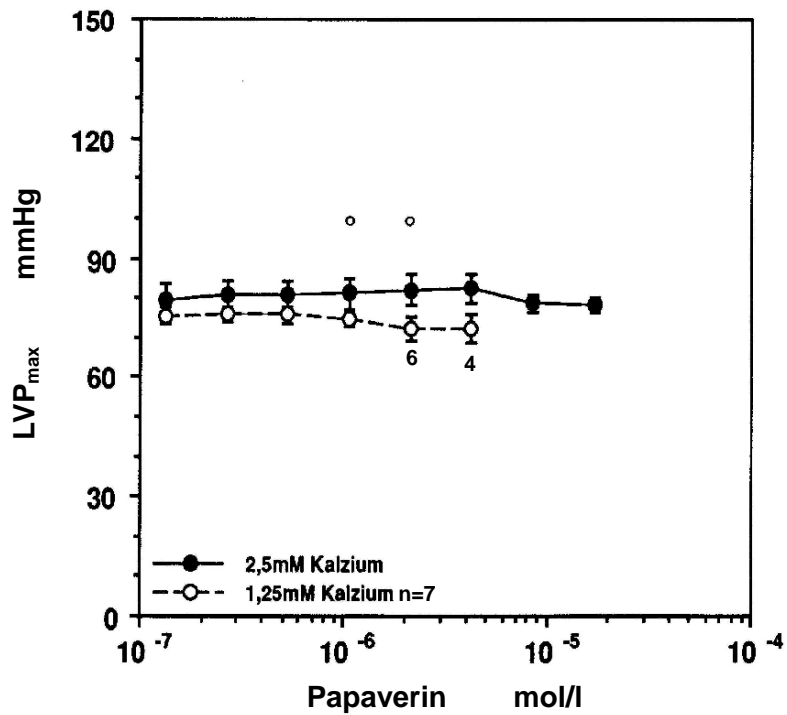


Abb. 3.14 Papaverinwirkung auf den maximalen LVP von Meerschweinchenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

3.3. Papaverinwirkung auf isolierte Meerschweinchenherzen bei 10 mMol/l Kalzium (maximale Kalziumkonzentration)

Um die Untersuchungsbedingung einer maximal inotrop wirkenden Kalziumkonzentration zu erhalten, wird die Kalziumkonzentration gemäß Tab. 2.1 auf 10 mMol/l erhöht. Pro Parameter sind die Kurven bei reduzierter = 1,25 mMol/l Ca^{2+} , maximaler = 10 mMol/l Ca^{2+} und Standardkalziumkonzentration = 2,5 mMol/l Ca^{2+} in einer gemeinsamen graphischen Darstellung abgebildet. Die Graphiken sind mit Ausnahme des Koronarflusses (Originalbeträge) als absolute Änderung bezogen auf den Ausgangswert dargestellt.

LVdP/dt_{max} Bei 10 mMol/l Kalzium beträgt der Ausgangswert 4153 ± 204 mmHg/s. Papaverin kann im Gegensatz zu 1,25 und 2,5 mMol/l Ca^{2+} LVdP/dt_{max} bei 10 mMol/l nicht mehr steigern. Es kommt vielmehr zu einem stetigen Abfall - bei niedrigeren Dosen weniger, bei höheren stärker ausgeprägt - um mehr als 1600 mmHg/s ($-36 \pm 5,5$ %). (Abb. 3.15)

LVEDP Bei 10 mMol/l Ca^{2+} findet sich der höchste Ausgangswert ($3,7 \pm 2,1$ mmHg) im Vergleich zu den beiden anderen Kurven. Einem stetigen Zuwachs folgt ein steiler Anstieg während der letzten 3 Dosen. Teilweise liegen die Druckwerte 2- bis 3fach höher als bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} . Papaverin beeinflusst den LVEDP bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} am wenigsten. (Abb. 3.16)

LVdP/dt_{min} Trotz verschiedener Kalziumkonzentrationen in der Nährlösung ist allen drei Kurven ein Ausgangswert von ~ 3700 mmHg/s gemeinsam. Der kontinuierliche Abfall von LVdP/dt_{min} verläuft ähnlich dem bei LVdP/dt_{max}, wohingegen dieser Parameter durch Papaverin kurzfristig bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} und gleichmäßig bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} ansteigt. (Abb. 3.17)

Herzfrequenz Der durch 10 mMol/l Kalzium auf $248 \pm 2,73$ Schläge/min erhöhte Anfangswert erreicht bei einer Papaverinkonzentration von $2,1 \times 10^{-6}$ Mol/l (5. Wert) das Maximum von $259 \pm 7,22$ b/min ($+4,5 \pm 3,1$ %). Insgesamt sind keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den drei Gruppen zu verzeichnen. (Abb. 3.18)

Koronarfluß 10 mMol/l Kalzium erhöht den Koronarfluß auf $16,5 \pm 1,1$ ml/min. Eine Flußsteigerung - maximal um ~ 3 ml/min - findet hier erst ab $2,1 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin statt. Der durch das Alkaloid erreichte Maximalwert liegt mit 19,7 ml/min (+18 %) in einem vergleichbaren Bereich wie die Maximalwerte bei 1,25 mMol/l und 2,5 mMol/l Ca^{2+} . (Abb. 3.19)

PO₂ cor. ven. Alle drei Kurven verlaufen sehr ähnlich. Ihnen ist ein mit zunehmender Papaverindosis steilerer Anstieg gemeinsam. Der Anfangswert des venösen Sauerstoffpartialdruckes liegt bei 10 mMol/l Kalzium mit $25,6 \pm 5,06$ kPa am niedrigsten. Er zeigt einen prozentualen Zuwachs um $157 \pm 33,8$ % auf $57,8 \pm 8,25$ kPa. (Abb. 3.20)

VO₂ Eine hohe Kalziumkonzentration von 10 mMol/l in der Nährlösung führt vor Papaveringabe zu einem ca. doppelt so hohen VO₂ ($0,213 \pm 0,027$ ml/min, Abb. 3.30), verglichen mit 1,25 mMol/l und 2,5 mMol/l Ca²⁺ (ca. 0,11 ml/min, Abb. 3.12). Unter steigenden Alkaloiddosen fällt dieser Parameter bei 10 mMol/l Kalzium deutlich um ca. 0,1 ml/min auf $0,113 \pm 0,025$ ml/min (= $-77 \pm 4,48$ %). Bei 2,5 mMol/l und 1,25 mMol/l Ca²⁺ bleibt der VO₂ während niedriger Papaverinkonzentrationen relativ stabil, um erst bei höheren abzufallen. (Abb. 3.21)

Wirkungsgrad Der Ausgangswert beträgt bei 10 mMol/l Ca²⁺ $6,27 \pm 0,35$ %, liegt damit um ~8 % bzw. 11-12 % niedriger als bei 2,5 mMol/l und 1,25 mMol/l Ca²⁺. Er verändert sich unter Papaverin kaum bis zu einer Konzentration von $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l und steigt erst bei der nächst höheren Konzentrationsstufe an. (Abb. 3.22)

LVP_{max} Der durch 10 mMol/l Kalzium auf $100 \pm 3,45$ mmHg angestiegene Anfangswert kann durch Papaverin nicht mehr erhöht werden, sondern vermindert sich stetig bis auf $85,2 \pm 2,96$ mmHg (= $-16 \pm 2,75$ bei $1,7 \times 10^{-5}$ Mol/l Papaverin). Lediglich bei 2,5 mMol/l Kalzium bewirkt Papaverin eine geringe Steigerung des linksventrikulären Druckes von $79,8 \pm 3,67$ auf $82,3 \pm 3,65$ mmHg. Bei 1,25 mMol/l Ca²⁺ fällt die Kurve zunehmend ab und liegt zwischen den beiden anderen. (Abb. 3.23)

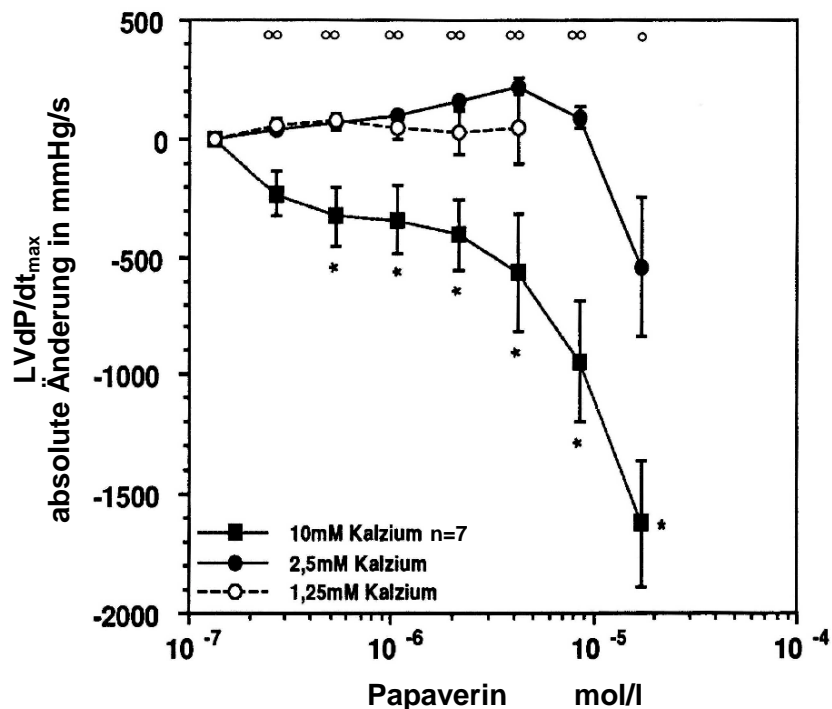


Abb. 3.15 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{max} von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °*p<0,05 und °°°p<0,01. °/°° Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

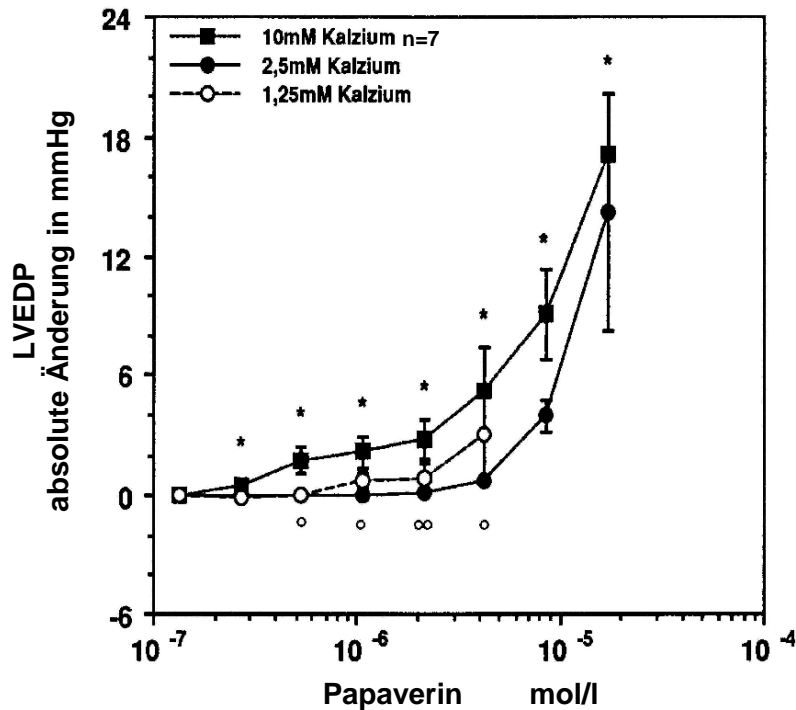


Abb. 3.16 Papaverinwirkung auf LVEDP von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}$ * $p < 0,05$ und $^{\circ\circ}$ ** $p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

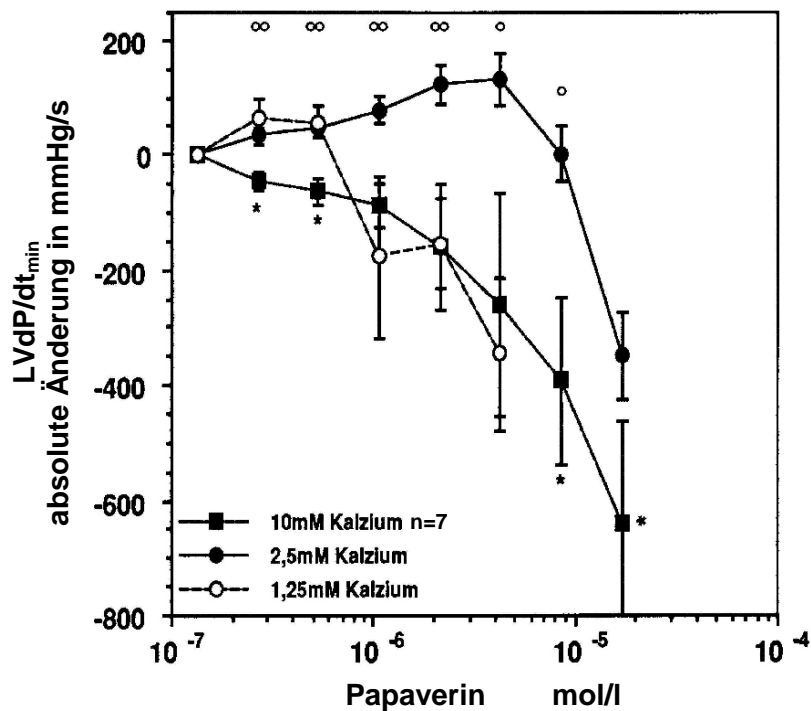


Abb. 3.17 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{min} von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}$ * $p < 0,05$ und $^{\circ\circ}$ ** $p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

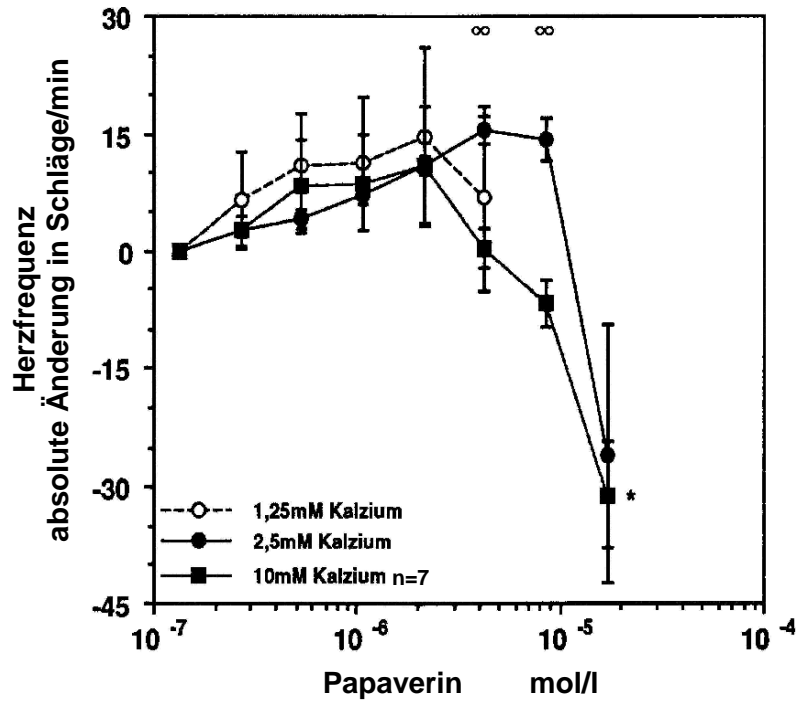


Abb. 3.18 Papaverinwirkung auf die Herzfrequenz von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}$ * $p < 0,05$ und $^{\circ\circ}$ * $p < 0,01$. $^{\circ/\circ}$ Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, $^{*/**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

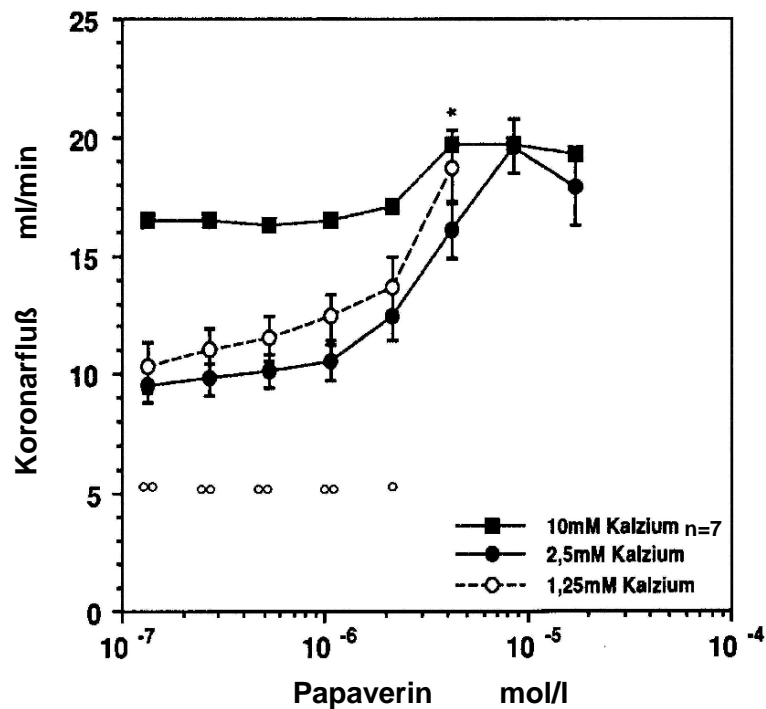


Abb. 3.19 Papaverinwirkung auf den Koronarfluß von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}$ * $p < 0,05$ und $^{\circ\circ}$ * $p < 0,01$. $^{\circ/\circ}$ Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, $^{*/**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

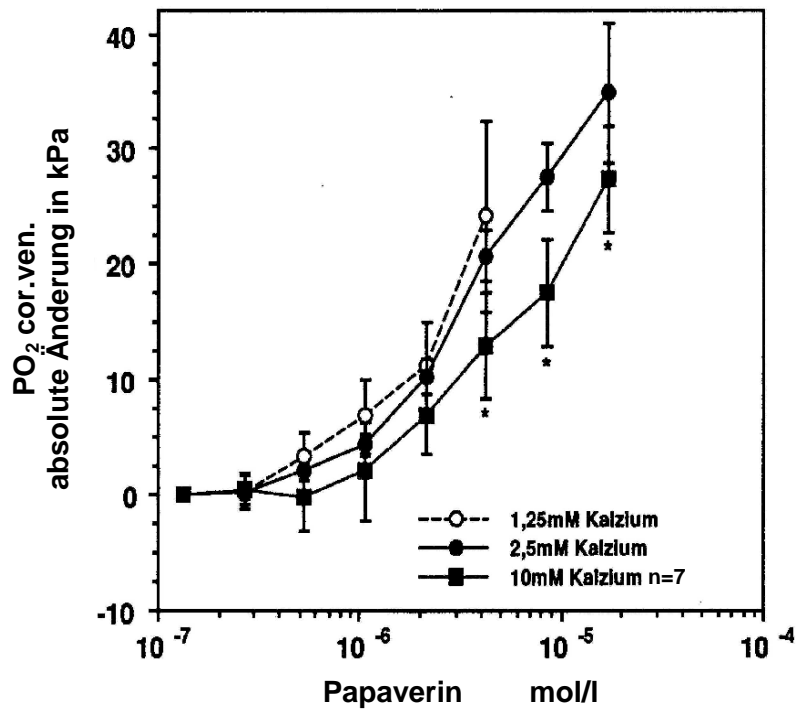


Abb. 3.20 Papaverinwirkung auf den venösen PO₂ von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). **p*<0,05 und ****p*<0,01. °/° Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

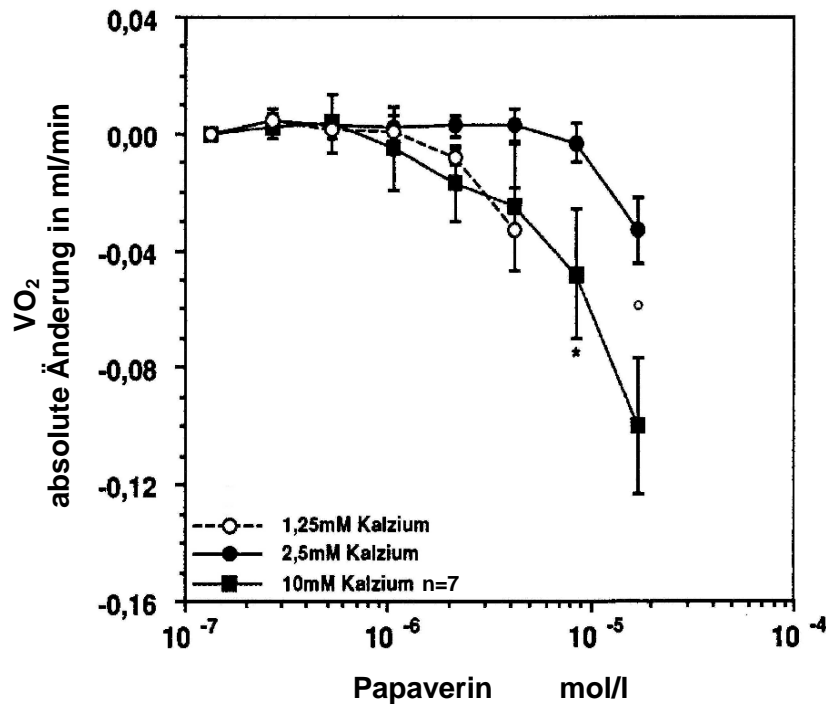


Abb. 3.21 Papaverinwirkung auf den O₂-Verbrauch von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). **p*<0,05 und ****p*<0,01. °/° Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

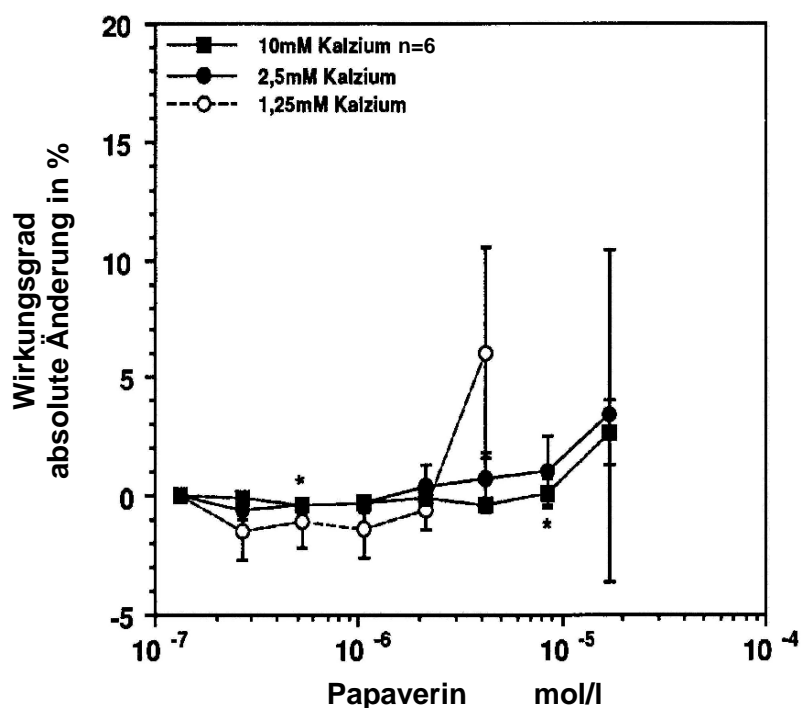


Abb. 3.22 Papaverinwirkung auf den Wirkungsgrad von Meerschweinchenherzen bei 10 mM, 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ/\circ}$ Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

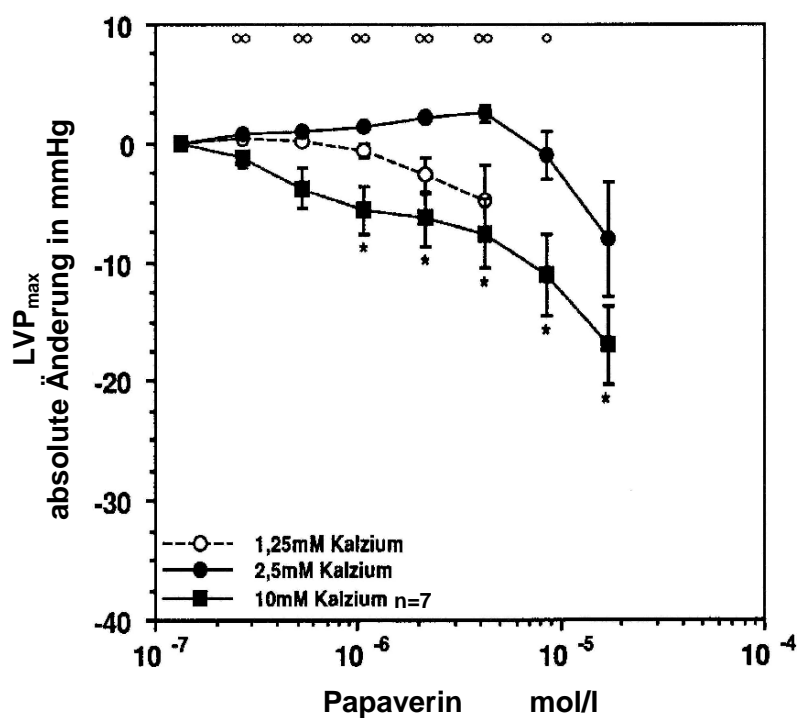


Abb. 3.23 Papaverinwirkung auf den maximalen LVP von Meerschweinchenherzen bei 10; 2,5 und 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ/\circ}$ Vergleich 10 und 2,5 mM Kalzium, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 10 mM Kalzium

3.4. Kalziumwirkung auf isolierte Meerschweinchenherzen bei einer Papaverinkonzentration von $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l

Dargestellt wird der Einfluß von Kalzium bei vorheriger kumulativer Papaveringabe bis zu einer Konzentration von $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l (Ca^{2+} + Papaverin). Bei dieser Konzentration tritt ein Wiederabfall der Inotropie ein. Eine zweite, der Kontrolle dienenden Kurve repräsentiert die Auswirkung steigender Kalziumkonzentrationen (Ca^{2+} allein) auf arbeitende Meerschweinchenherzen ohne Papaverin.

LVdP/dt_{max} Alleinige Kalziumgabe führt zu einer maximal 54,2 %-igen Steigerung dieses Parameters, dessen Ausgangswert um ca. 1700 mmHg höher als bei Papaverinvorbehandlung liegt. Kalzium nach Papaverin erhöht LVdP/dt_{max} bis zu einer Gesamtkonzentration von 10 mMol/l von 1948 ± 246 mmHg/s auf 3522 ± 291 mmHg/s ($117 \pm 60,4$ %) und damit deutlich stärker. Ab 11,25 mMol/l Ca^{2+} erfolgt ein prägnanter Kurvenabfall. (Abb. 3.24)

LVEDP Kalzium allein vermindert ausgehend von $2,14 \pm 0,92$ mmHg anfänglich LVEDP, gefolgt von einem stetigen, jedoch relativ flachen Zuwachs bis $3,69 \pm 2,1$ mmHg bei 10 mMol/l Ca^{2+} . Nach Erreichen einer Papaverinkonzentration von $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l liegt der Ausgangswert bei $14 \pm 6,2$ mmHg. Er wird bei 3,75 mMol/l Ca^{2+} auf $5,96 \pm 1,62$ mmHg verringert. Anschließend verläuft die Kurve bis 11,25 mMol/l Ca^{2+} zunächst mäßig, dann steiler ansteigend bis zu einem Maximum von $21,7 \pm 4,5$ mmHg bei 15 mMol/l Ca^{2+} . (Abb. 3.25)

LVdP/dt_{min} Bis 5 mMol/l Ca^{2+} sinkt LVdP/dt_{min} um ~ 120 mmHg/s. Weitere Kalziumdosen stabilisieren die maximale Relaxationsgeschwindigkeit. Die auf Papaverin folgende Kalziumgabe wirkt ab 5 mMol/l Kalzium im Perfusat deutlich negativ lusitrop. Der Ausgangswert (1629 ± 160 mmHg/s) fällt um $19 \pm 14,5$ % auf 1267 ± 157 mmHg/s ab. (Abb. 3.26)

Herzfrequenz Unter beiden Bedingungen (ohne und mit Papaverin) wirkt Kalzium bis zu einer Konzentration von 5 mMol/l positiv chronotrop. Es resultiert eine Frequenzsteigerung bei Ca^{2+} allein von $245 \pm 7,4$ auf $266 \pm 6,33$ Schläge/min ($+9 \pm 2,6$ %) und bei Ca^{2+} + Papaverin von 230 ± 16 auf $261 \pm 7,1$ Schläge/min ($+17,7 \pm 9,4$ %). Weitere Kalziumapplikation reduziert die Herzfrequenz jeweils bis in die Nähe der Ausgangsfrequenz. Nach Papaverin führen höhere Kalziumdosen zu unregelmäßigen Schwankungen. (Abb. 3.27)

Koronarfluß Kalzium allein hat eine durchblutungssteigernde Wirkung von knapp 3 ml/min auf etwa 16,5 ml/min. Der durch Papaverin auf $17,7 \pm 2,4$ ml/min erhöhte Koronarfluß wird durch Kalzium um 1 bis 1,5 ml/min auf zuletzt $16,7 \pm 1,7$ ml/min gesenkt. Die vier Endwerte beider Kurven sind praktisch identisch. (Abb. 3.28)

PO₂ cor. ven. Bei reiner Kalziumwirkung fällt die Kurve von $32,2 \pm 7$ auf $25,6 \pm 5,1$ kPa, d.h. um 22 ± 7 % ab. Der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck wird bei den mit Papaverin vorbehandelten Herzen durch Kalzium wesentlich stärker von $55,5 \pm 3,82$ kPa auf $36,6 \pm 3,46$ kPa und damit um $35 \pm 4,6$ % gesenkt, wobei allerdings der Ausgangswert nach Papaveringabe mit $55,5 \pm 3,8$ kPa deutlich höher liegt. (Abb. 3.29)

VO₂ Beide Kurven charakterisiert ein stetiger, etwa gleich starker Anstieg des Sauerstoffverbrauches; bei Ca²⁺ allein von $0,157 \pm 0,017$ ml/min auf $0,215 \pm 0,026$ ml/min ($36,6 \pm 8,1$ %) und bei Papaverin enthaltendem Perfusat von $0,132 \pm 0,018$ auf $0,186 \pm 0,024$ ml/min ($38 \pm 15,3$ %). (Abb. 3.30)

Wirkungsgrad Dieser wird durch die auf Papaverin folgende Kalziumgabe um $25 \pm 6,7$ % von $11 \pm 1,09$ auf $7,52 \pm 0,69$ % vermindert. Bei vergleichbaren Ausgangs- und Endwerten unterscheiden sich beide Kurven nur im mittleren Abschnitt geringfügig. (Abb. 3.31)

LVP_{max} Bei Ca²⁺ allein und Ca²⁺ + Papaverin verlaufen die Kurven jeweils etwa gleich mit einem deutlichen Anstieg bis 10 mMol/l bzw. 7,5 mMol/l Ca²⁺ ($+19,1 \pm 3,4$ % bzw. $+16,1 \pm 1,1$ %). Bei höheren Kalziumkonzentrationen fällt der Ventrikeldruck in einem flacheren Bogen ab. (Abb. 3.32)

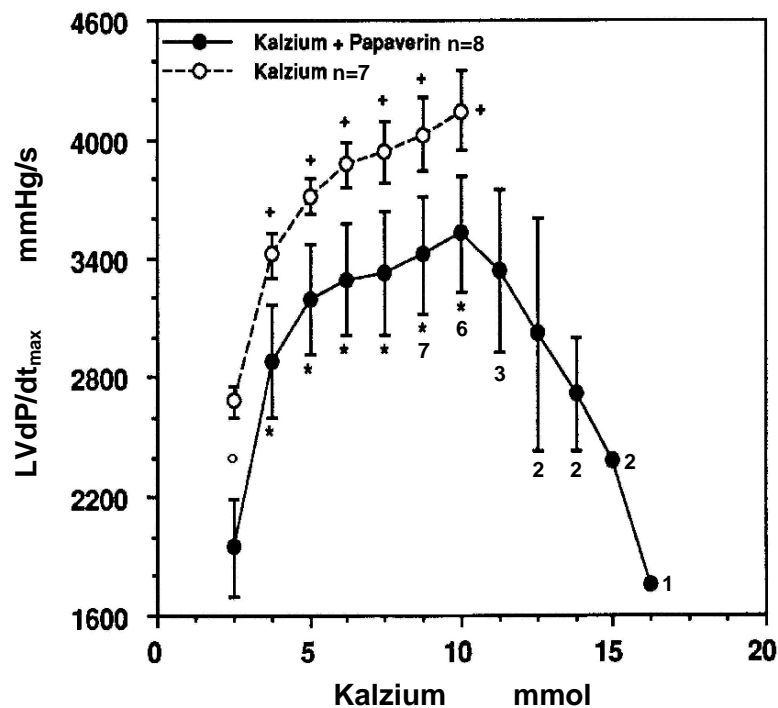


Abb. 3.24 Kalziumwirkung auf LVdP/dt_{max} von Meerschweinchenherzen ohne und mit Papaverin-vorbehandlung (Mittelwerte \pm SEM). °°°p<0,05 und °°°°°p<0,01. °/°° Vergleich beider Kurven, Vergleich der Paardifferenzen +/++ Kalzium allein und */** Kalzium+Papaverin

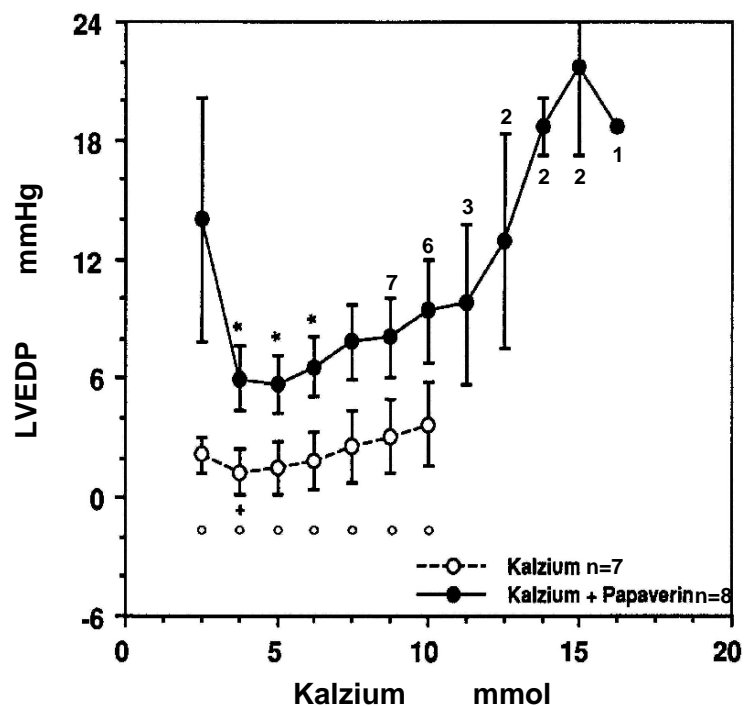


Abb. 3.25 Kalziumwirkung auf LVEDP von Meerschweinchenherzen ohne und mit Papaverin-vorbehandlung (Mittelwerte \pm SEM). $^{***}p < 0,05$ und $^{****}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Kurven, Vergleich der Paardifferenzen $^{+}/^{++}$ Kalzium allein und $^{*}/^{**}$ Kalzium+Papaverin

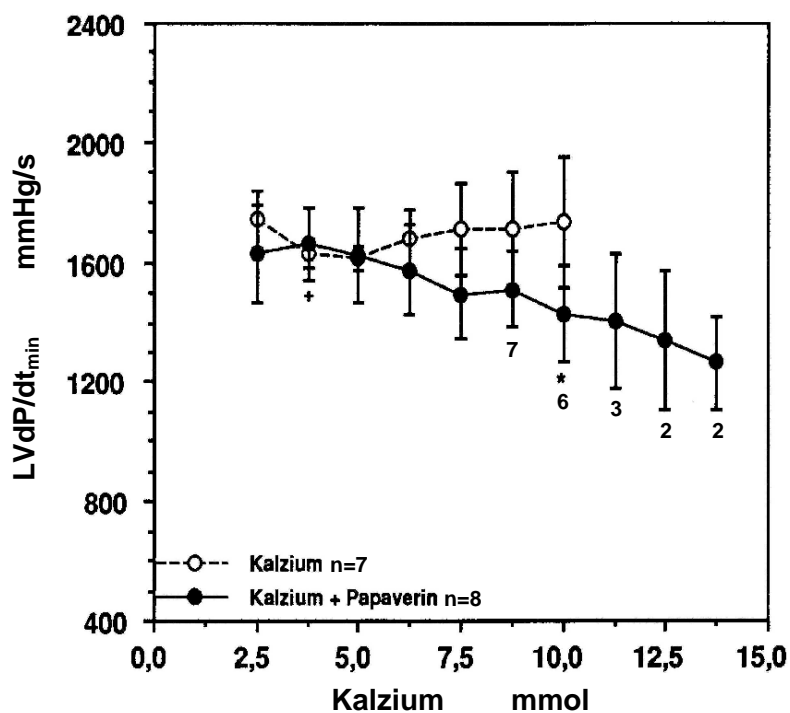


Abb. 3.26 Kalziumwirkung auf LVdP/dt_{min} von Meerschweinchenherzen ohne und mit Papaverin-vorbehandlung (Mittelwerte \pm SEM). $^{***}p < 0,05$ und $^{****}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Kurven, Vergleich der Paardifferenzen $^{+}/^{++}$ Kalzium allein und $^{*}/^{**}$ Kalzium+Papaverin

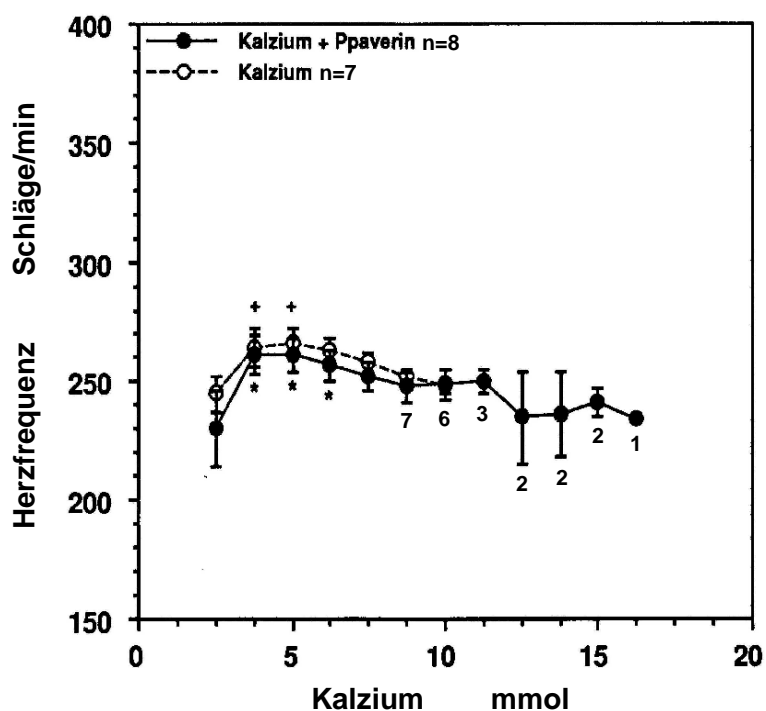


Abb. 3.27 Kalziumwirkung auf die Herzfrequenz von Meerschweinchenherzen ohne/mit Papaverin-vorbehandlung (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ\circ\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich der Kurven, Vergleich der Paardifferenzen $^{+}/^{++}$ Kalzium allein und $^{*}/^{**}$ Kalzium+Papaverin

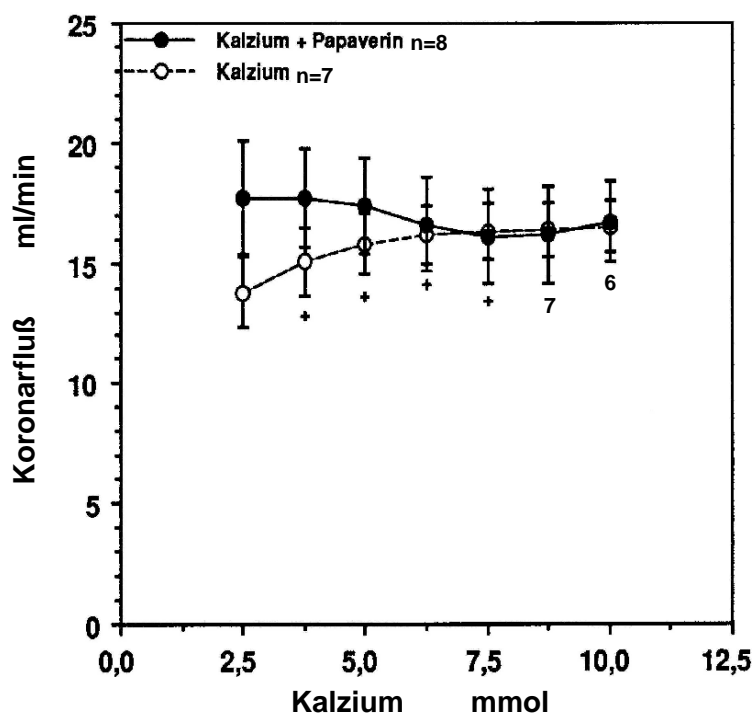


Abb. 3.28 Kalziumwirkung auf den Koronarfluß von Meerschweinchenherzen ohne/mit Papaverin-vorbehandlung (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ\circ\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Kurven, Vergleich der Paardifferenzen $^{+}/^{++}$ Kalzium allein und $^{*}/^{**}$ Kalzium+Papaverin

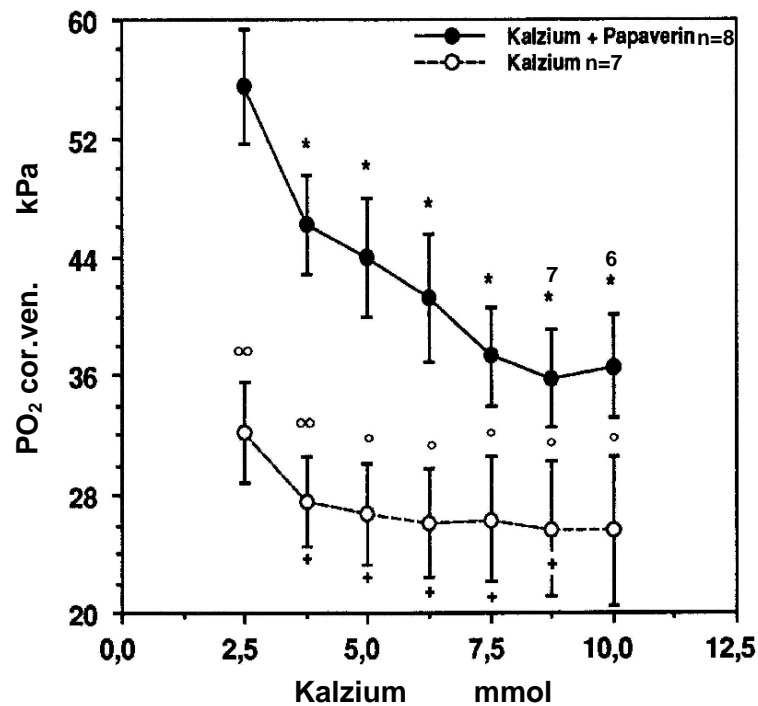


Abb. 3.29 Kalziumwirkung auf den venösen PO₂ von Meerschweinchenherzen ohne/mit Papaverin vorbehandlung (Mittelwerte ± SEM). °**p<0,05 und °°°°p<0,01. °/°° Vergleich der Kurven, Vergleich der Paardifferenzen +/++ Kalzium allein und */** Kalzium+Papaverin

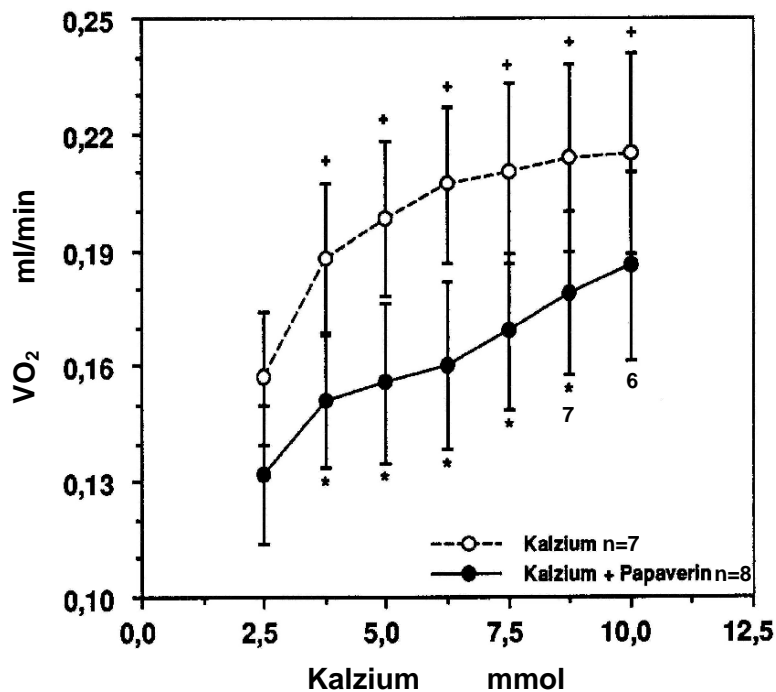


Abb. 3.30 Kalziumwirkung auf den O₂-Verbrauch von Meerschweinchenherzen ohne/mit Papaverin vorbehandlung (Mittelwerte ± SEM). °**p<0,05 und °°°°p<0,01. °/°° Vergleich der Kurven, Vergleich der Paardifferenzen +/++ Kalzium allein und */** Kalzium+Papaverin

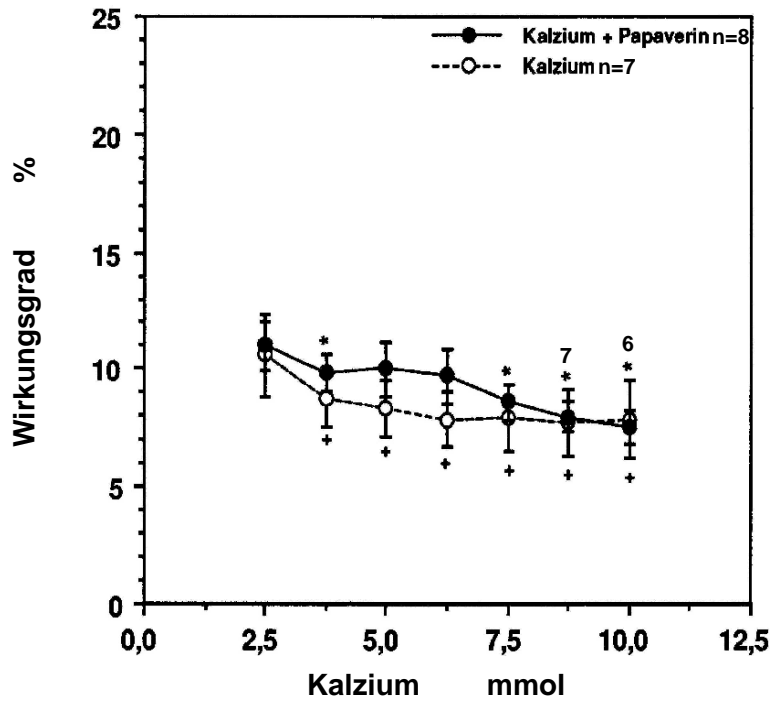


Abb. 3.31 Kalziumwirkung auf den Wirkungsgrad von Meerschweinchenherzen ohne/mit Papaverin vorbehandlung (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$. *** Vergleich der Kurven, Vergleich der Paardifferenzen $^{+}/^{++}$ Kalzium allein und $^{*}/^{**}$ Kalzium+Papaverin

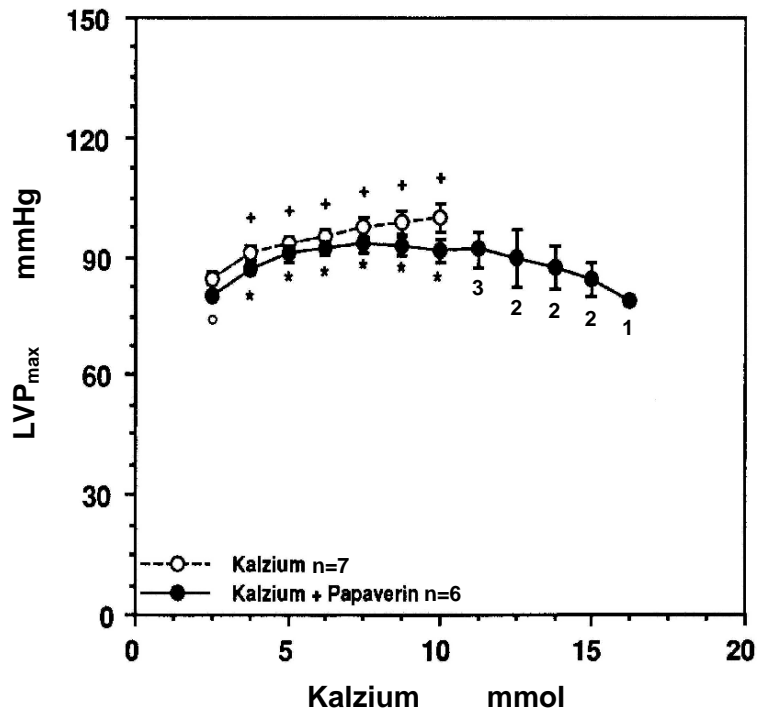


Abb. 3.32 Kalziumwirkung auf den maximalen LVP von Meerschweinchenherzen ohne/mit Papaverin vorbehandlung (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$. *** Kurvenvergleich, Vergleich der Paardifferenzen $^{+}/^{++}$ Kalzium allein und $^{*}/^{**}$ Kalzium+Papaverin

3.5. Papaverinwirkung auf isolierte Rattenherzen bei 2,5 mMol/l Kalzium (Standardkalziumkonzentration)

Entsprechend 3.1. wird Rattenherzen Papaverin in kumulativen Dosen nach Tabelle 2.1 gegeben. Die Perfusatzufuhr zum linken Vorhof wird konstant gehalten, so daß sich ein Herzzeitvolumen von etwa 38,7 ml/min ergibt.

LVdP/dt_{max} Papaverin ist bei Rattenherzen nicht in der Lage, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit zu erhöhen. Die Werte schwanken zwischen 4400-4500 mmHg/s bis zu einer Papaverinkonzentration von $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l. Erst mit den letzten beiden Dosen tritt ein steilerer Abfall um ca. 2000 mmHg/s ein. (Abb. 3.33)

LVEDP Der linksventrikuläre enddiastolische Druck wird unter Papaverineinfluß nur geringfügig von $1,95 \pm 0,41$ auf $3,1 \pm 0,53$ mmHg erhöht und steigt während der letzten beiden Dosen steil an. (Abb. 3.33)

LVdP/dt_{min} Bis $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin wird die maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit durch das Alkaloid beschleunigt, was in einer Anhebung des Ausgangswertes (2375 ± 183 mmHg/s) um $15,9 \pm 5,6$ % (maximal 2731 ± 237 mmHg/s) zum Ausdruck kommt. Die letzten drei Werte weisen auf die einsetzende Wirkungsumkehr hin. (Abb. 3.34)

Herzfrequenz Die Herzfrequenz schwankt zwischen 269 und 274 Schlägen in der Minute und bleibt somit nahezu unbeeinflusst. (Abb. 3.34)

Koronarfluß Ab einer Papaverinkonzentration von $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l (6. Wert) beginnt eine signifikante Koronarflußsteigerung bis zu einem Maximum von $19,7 \pm 0,67$ ml/min. Dies entspricht einer Anhebung vom Ausgangswert ($13,6 \pm 0,85$ ml/min) um $40,3 \pm 7$ %. (Abb. 3.35)

PO₂ cor. ven. Der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck sinkt geringfügig um 2 kPa von $25,6 \pm 1,9$ kPa an bis zur 4. Papaverindosis, steigt mit höheren Konzentrationen erst sanft, schließlich aber sehr steil an. (Abb. 3.35)

VO₂ Papaverin erhöht den Sauerstoffverbrauch der Rattenherzen bis zur vorletzten Dosis von $0,20 \pm 0,005$ ml/min auf $0,23 \pm 0,014$ ml/min und damit um $14,4 \pm 5,1$ %. Die letzte Dosis führt zu einem Abfall des Sauerstoffverbrauches. (Abb. 3.36)

Wirkungsgrad In Bezug zum Sauerstoffverbrauch verhält sich der Wirkungsgrad spiegelbildlich. Vom Ausgangswert ($9,45 \pm 0,25$ %) bis zum vorletzten Wert ($8,21 \pm 0,56$ %) mindert Papaverin bei einer Konzentration von $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l den Wirkungsgrad um $13 \pm 3,85$ %. (Abb. 3.36)

LVP_{max} / Aortendruck Der maximale linksventrikuläre Druck bleibt im Bereich $1,3 \times 10^{-7}$ bis $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin konstant bei Werten um 112-113 mmHg. Bei den beiden letzten Alkaloidapplikationen zeigt sich - wie bei allen bisher beschriebenen Parametern - eine Wirkungsumkehr mit Ventrikeldruckabfall.

Der Aortendruck bildet eine waagerechte Linie als Ausdruck der konstanten Einstellung. (Abb. 3.37)

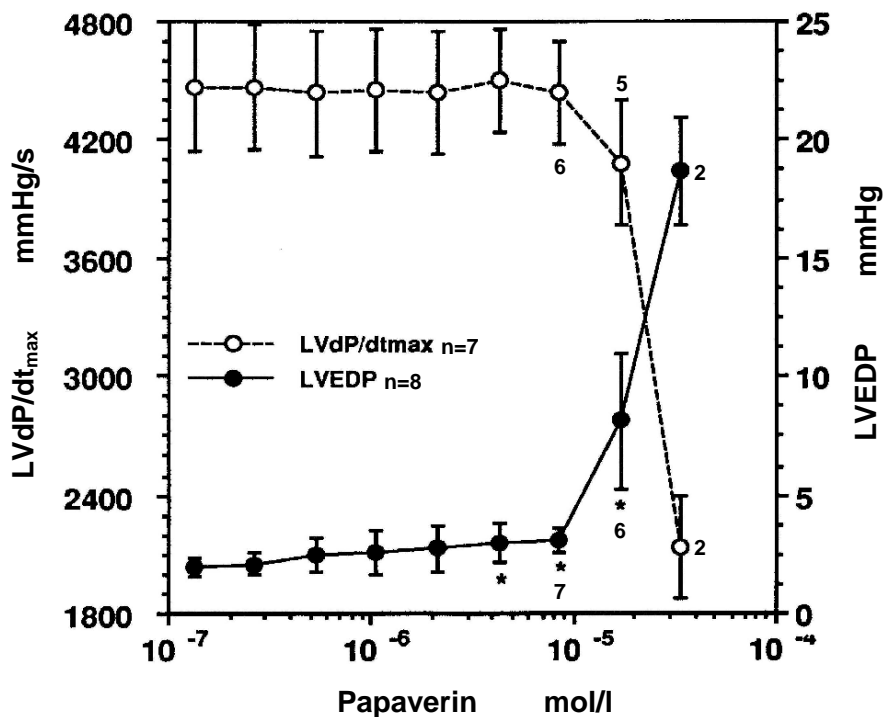


Abb. 3.33 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{max} und linksventrikulären EDP von Rattenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

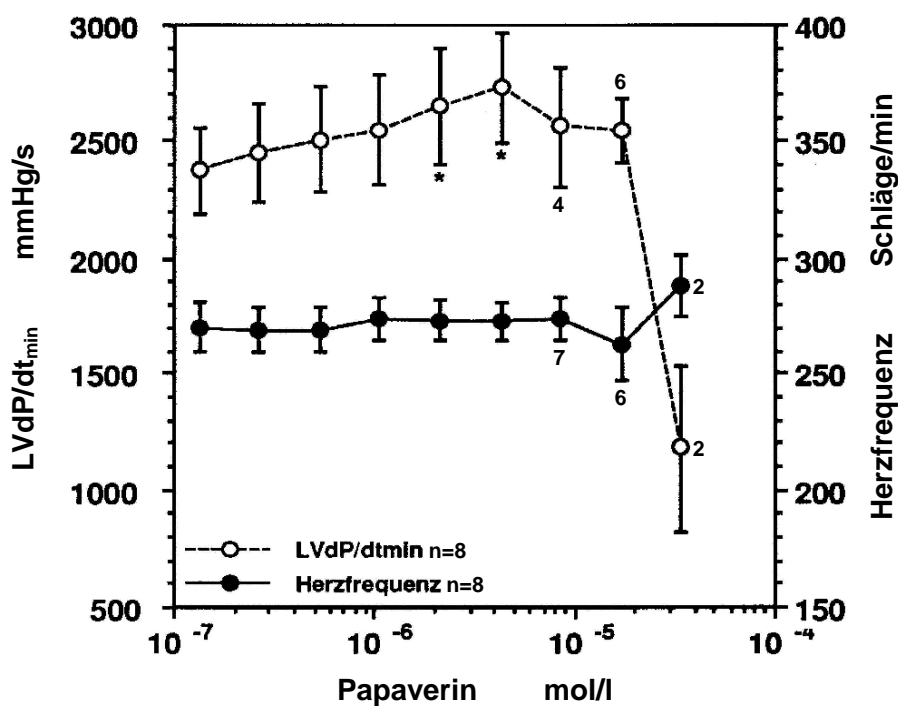


Abb. 3.34 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{min} und Herzfrequenz von Rattenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). *p<0,05 und **p<0,01

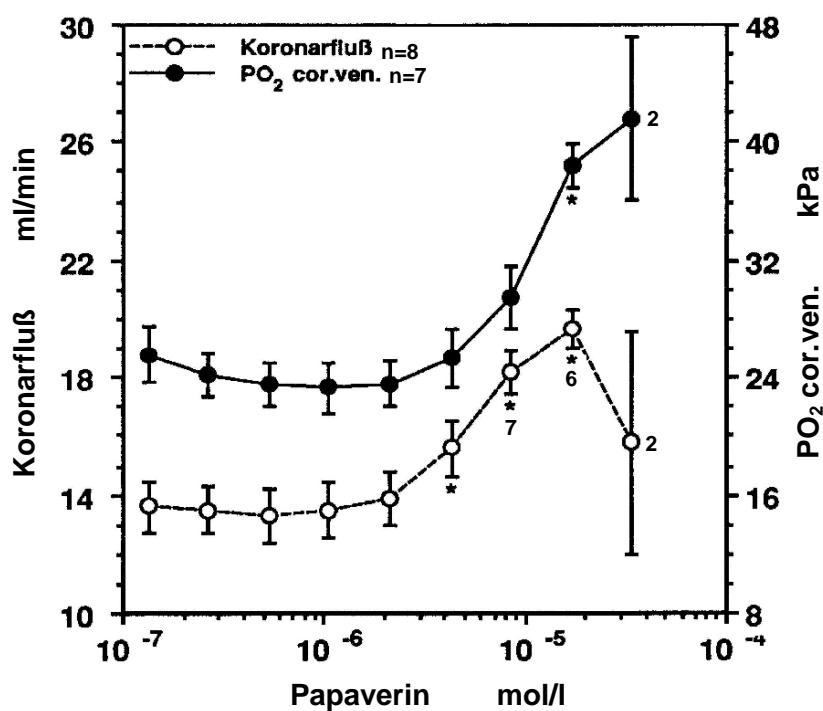


Abb. 3.35 Papaverinwirkung auf Koronarfluß und koronarvenösen PO₂ von Rattenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). *p<0,05 und **p<0,01

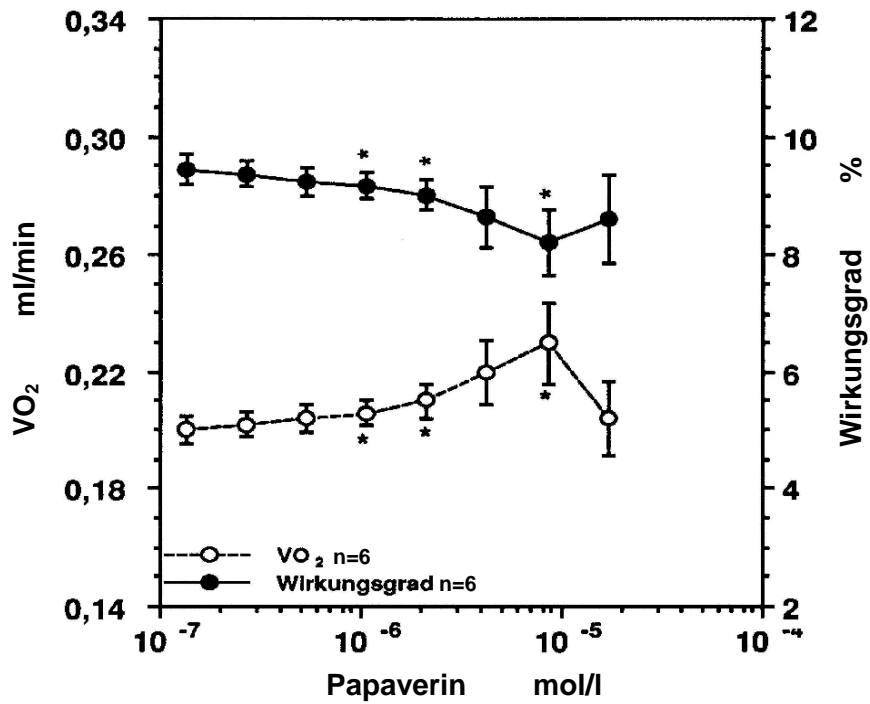


Abb. Papaverinwirkung auf Sauerstoffverbrauch und Wirkungsgrad von Rattenherzen bei 3.36 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

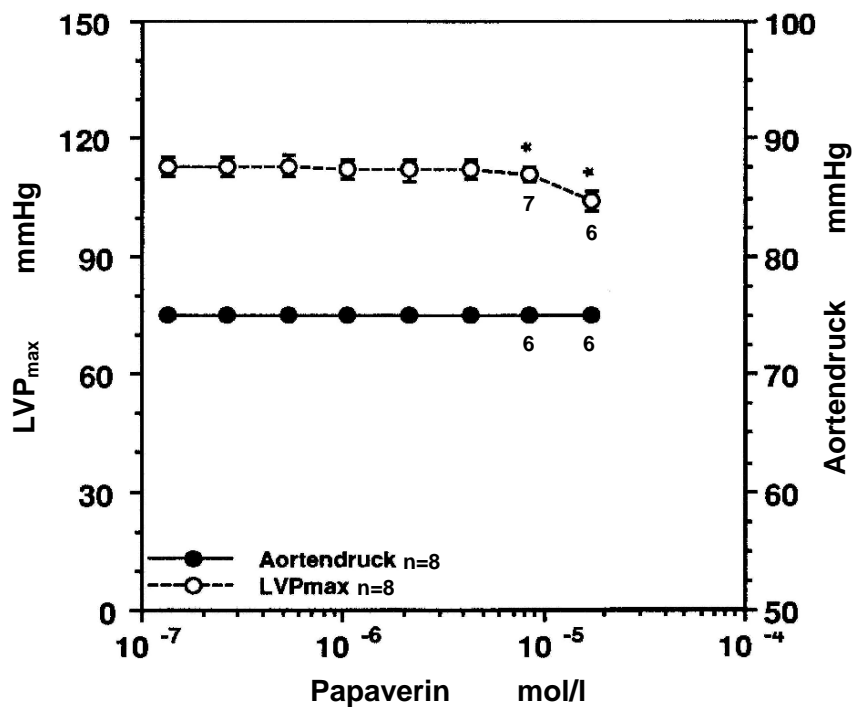


Abb. Papaverinwirkung auf Aortendruck und maximalen LVP von Rattenherzen bei 3.37 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

3.6. Papaverinwirkung auf isolierte Rattenherzen bei 1,25 mMol/l Kalzium (reduzierte Kalziumkonzentration)

Die hier beschriebenen Ergebnisse basieren auf Untersuchungen von isoliert schlagenden Rattenherzen, in deren Perfusionsmedium nur die Hälfte der Standardkalziumkonzentration enthalten ist, also 1,25 mMol/l Kalzium. Der Einfluß von Papaverin wird bildlich als absolute Änderung bezogen auf den Ausgangswert dargestellt. Als Vergleich dienen Rattenherzen, die bei Standardkalziumkonzentration (2,5 mMol/l Ca^{2+}) arbeiten. Das Herzzeitvolumen wird mit 39 ml/min während der gesamten Versuchsdauer konstant gehalten.

LVdP/dt_{max} Papaverin führt ausgehend von 3537 ± 170 mmHg/s bis zu einer Konzentration von $2,1 \times 10^{-6}$ Mol/l (5. Wert) zu einem nicht signifikanten Anstieg der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit um $5,7 \pm 2,5$ %. Anschließend setzt die Wirkungsumkehr ein. Der bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} erreichte Maximalwert von 3729 ± 170 mmHg/s liegt jedoch noch um ~ 700 mmHg/s unter dem Ausgangswert bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} . (Abb. 3.38)

LVEDP Reduktion von Kalzium im Perfusat hat gegenüber 2,5 mMol/l Ca^{2+} eine Verdopplung des Ausgangswertes des enddiastolischen Druckes auf $3,88 \pm 0,53$ mmHg zur Folge. Papaverin läßt bei beiden Kalziumkonzentrationen diesen Parameter in gleicher Weise bei niedriger Konzentration leicht, bei höherer erheblich ansteigen. (Abb. 3.39)

LVdP/dt_{min} Unabhängig vom Kalziumgehalt im Perfusat bewirkt Papaverin bei vergleichbaren Ausgangswerten von 1,25 mMol/l Ca^{2+} ($2462 \pm 80,9$ mmHg/s) und 2,5 mMol/l Ca^{2+} (2375 ± 183 mmHg/s) jeweils eine signifikante Zunahme der Relaxationsgeschwindigkeit, welche bei reduzierter Kalziumkonzentration allerdings etwas schwächer (maximal $+8,9 \pm 1,8$ % vs. $+15,9 \pm 5,6$ %) ausgeprägt ist. (Abb. 3.40)

Herzfrequenz Bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} wird die anfangs um 268 Schläge pro Minute konstante Herzfrequenz von höheren Papaverinkonzentrationen um etwa 8 Schläge verlangsamt, was einer Reduktion von ca. -4 % entspricht. (Abb. 3.41)

Koronarfluß Bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} senkt Papaverin bis $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l den Koronarfluß geringgradig, aber signifikant unter den Anfangswert von $10,3 \pm 0,6$ ml/min, um ab einer Konzentration von $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l den Fluß signifikant auf $13,1 \pm 0,8$ ml/min ($+27,3 \pm 4,4$ %) zu steigern. (Abb. 3.42)

PO₂ cor. ven. Beide Kurven zeigen ein sehr ähnliches Verhalten bezüglich des Verlaufes. Der koronarvenöse PO₂ bei 1,25 mMol/l Ca²⁺ erreicht mit $22,9 \pm 3,8$ kPa seinen Tiefpunkt ($3,5 \pm 0,9$ kPa weniger als der Anfangswert) bei $1,06 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin und steigt anschließend zunehmend stärker (auf $41,2 \pm 5,2$ kPa, $\sim +67,1 \pm 21,8$ %). (Abb. 3.43)

VO₂ Bis zur vorletzten Alkaloidapplikation bleibt der Sauerstoffverbrauch bei 1,25 mMol/l Ca²⁺ um 0,135 ml/min stabil. Erst ab $1,7 \times 10^{-5}$ Mol/l Papaverin nimmt er deutlich ab, während er bei 2,5 mMol/l Ca²⁺ ansteigt. (Abb. 3.44)

Wirkungsgrad Einen ähnlichen Kurvenverlauf wie bei VO₂ beschrieben zeigt der Wirkungsgrad bei 1,25 mMol/l Ca²⁺ mit gering ausgeprägten Schwankungen unter 1 % bei recht stabilen Werten um 13,9 %. Ein wesentlicher Unterschied zur Papaverinwirkung bei 2,5 mMol/l Ca²⁺ ist nicht erkennbar. (Abb. 3.45)

LVP_{max} Wenig beeinflusst von steigenden Papaverinkonzentrationen bleibt der maximale linksventrikuläre Druck besonders im mittleren Kurvenverlauf bei Werten um 100 mmHg. Als Hinweis auf Überdosierung setzt mit den letzten beiden Alkaloidgaben ein rapider Druckabfall ein. Hier ergibt sich kaum ein Unterschied zur Papaverinwirkung bei 2,5 mMol/l Ca²⁺. (Abb. 3.46)

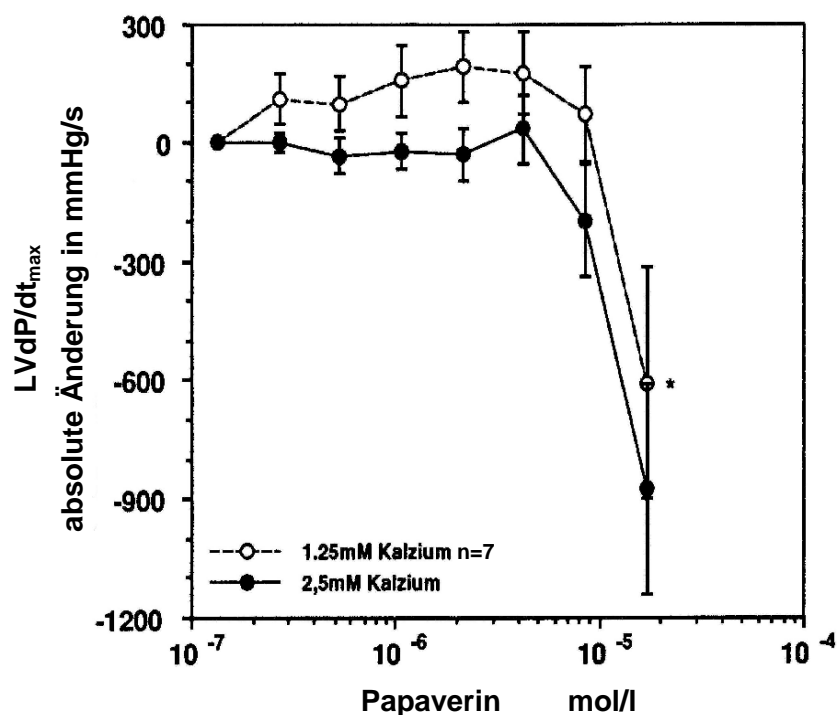


Abb. 3.38 Papaverinwirkung auf $LVdP/dt_{max}$ von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ}/^{\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^*/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

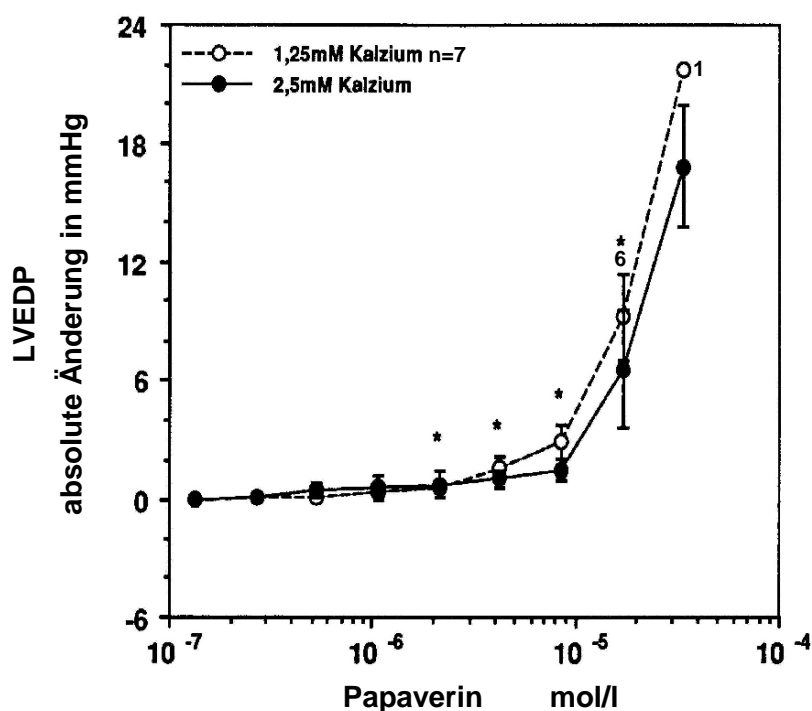


Abb. Papaverinwirkung auf LVEDP von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) 3.39 Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ\circ\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^{*}/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

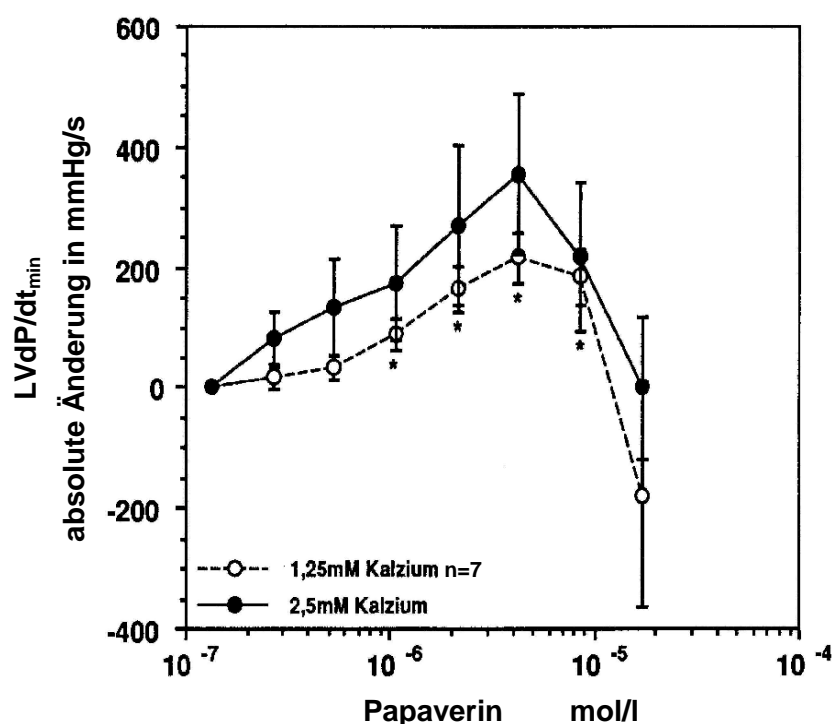


Abb. Papaverinwirkung auf $LVdP/dt_{min}$ von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) 3.40 Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ}p < 0,01$. $^{\circ\circ\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^{*}/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

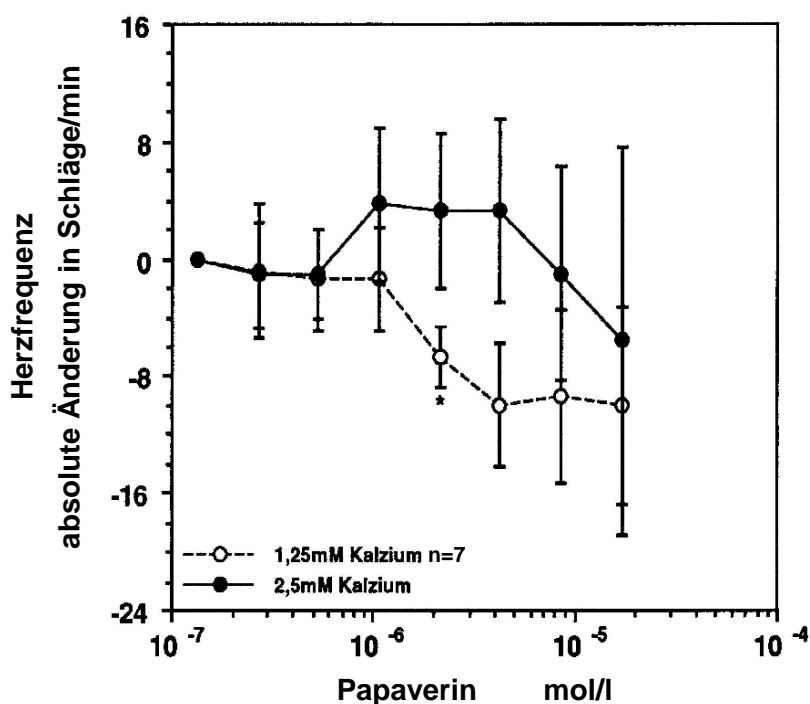


Abb. Papaverinwirkung auf die Herzfrequenz von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM 3.41 (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und *** $p < 0,01$. °/° Vergleich beider Stichproben, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

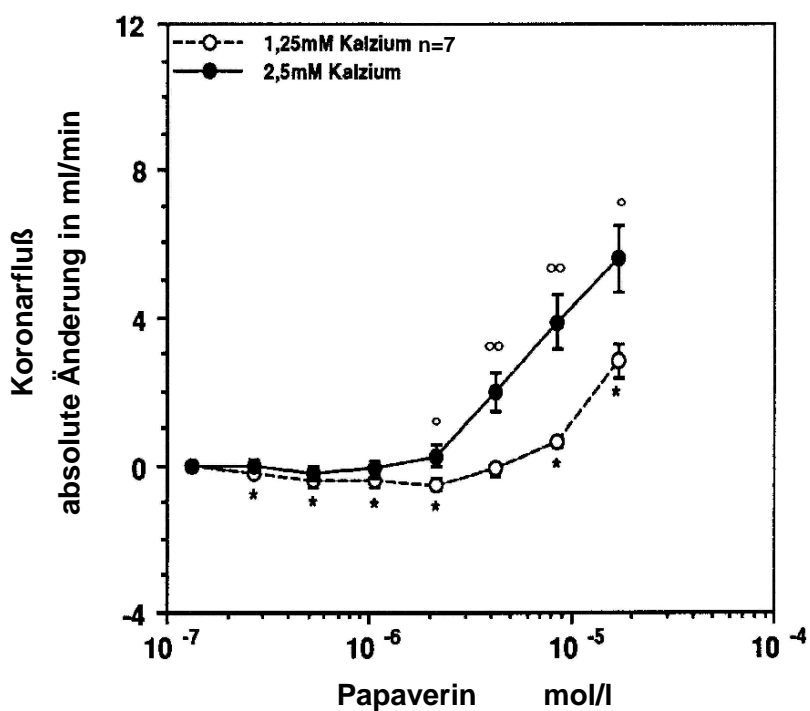


Abb. Papaverinwirkung auf den Koronarfluß von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM 3.42 (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). * $p < 0,05$ und *** $p < 0,01$. °/° Vergleich beider Stichproben, */** Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

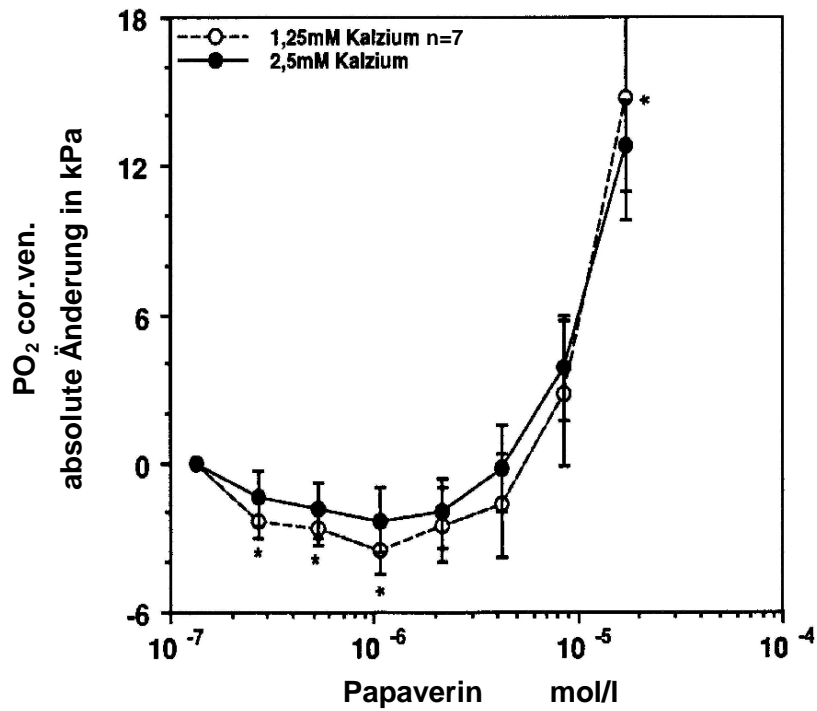


Abb. 3.43 Papaverinwirkung auf den venösen PO_2 von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{*}p < 0,05$ und $^{***}p < 0,01$. $^{°/°}$ Vergleich beider Stichproben, $^{*/**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

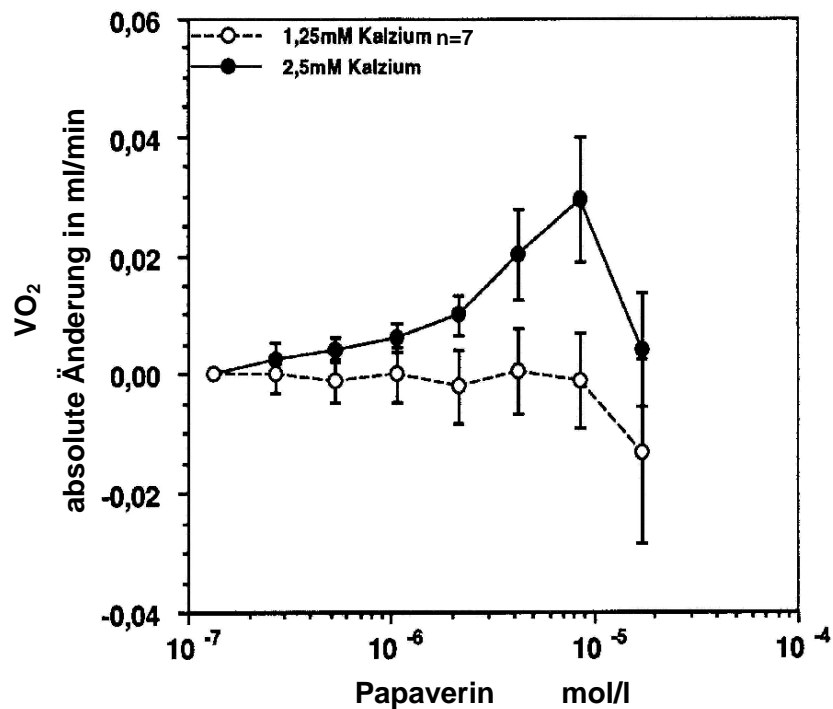


Abb. 3.44 Papaverinwirkung auf den O_2 -Verbrauch von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{*}p < 0,05$ und $^{***}p < 0,01$. $^{°/°}$ Vergleich beider Stichproben, $^{*/**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

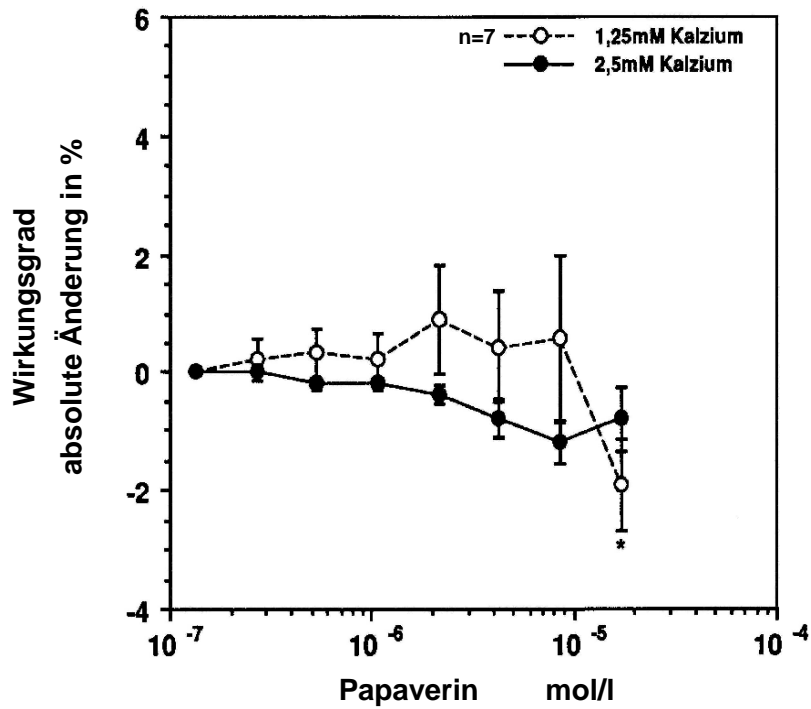


Abb. 3.45 Papaverinwirkung auf den Wirkungsgrad von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{*}p < 0,05$ und $^{***}p < 0,01$. $^{\circ/\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^{*}/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

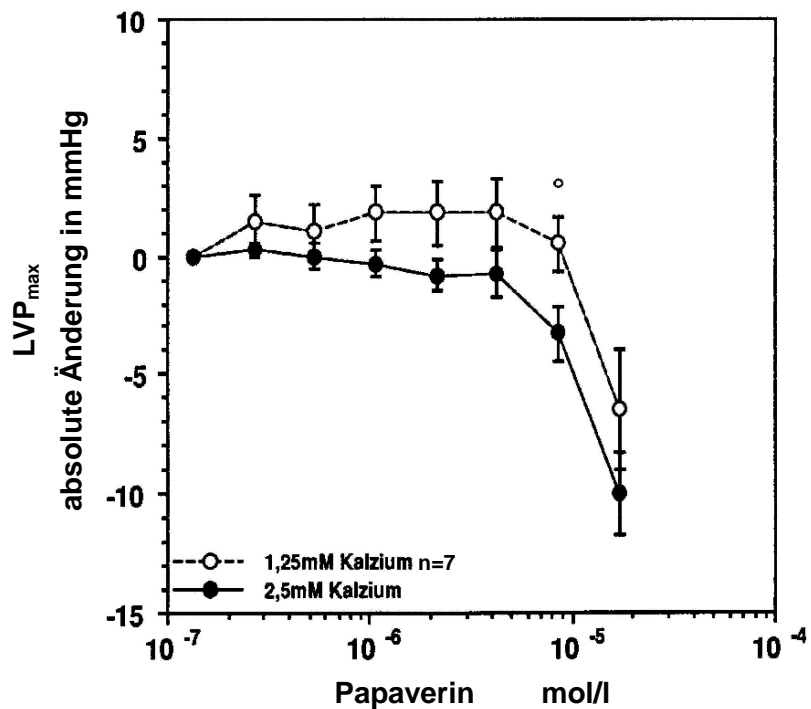


Abb. 3.46 Papaverinwirkung auf den maximalen LVP von Rattenherzen bei 1,25 und 2,5 mM (= Kontrolle) Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). $^{*}p < 0,05$ und $^{***}p < 0,01$. $^{\circ/\circ}$ Vergleich beider Stichproben, $^{*}/^{**}$ Vergleich der Paardifferenzen bei 1,25 mM Kalzium

3.7. Papaverinwirkung im Vergleich bei isolierten Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 1,25 mMol/l und 2,5 mMol/l Kalzium

Die Graphiken zeigen den Einfluß des Alkaloides Papaverin bei 1,25 mMol/l und 2,5 mMol/l Kalzium auf Meerschweinchen- und Rattenherzen in Prozent des Ausgangswertes mit Ausnahme des LVEDP (Darstellung als absolute Änderung bezogen auf den Ausgangswert).

Herzfrequenz Insgesamt hat das Alkaloid nur eine gering chronotrope Wirkung. Die Veränderungen betragen bei beiden Spezies und beiden Kalziumkonzentrationen maximal ± 5 %. (Abb. 3.47)

LVdP/dt_{max} Papaverin verursacht bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} an Rattenherzen einen geringen, nicht signifikanten, bei Meerschweinchenherzen einen signifikanten, deutlichen Anstieg bis maximal $9,3 \pm 1,5$ %. Die Werte bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} steigen bei beiden Spezies um etwa +5 %, bevor ein steiler Abfall einsetzende kardiale Depression anzeigt. (Abb. 3.48/49)

LVEDP Bis zu einer Papaverinkonzentration von $2,1 \times 10^{-6}$ Mol/l liegen alle absoluten Änderungen des enddiastolischen Druckes unter 1 mmHg. Die letzten Alkaloidapplikationen führen zu deutlichen Druckerhöhungen, welche bei den Meerschweinchen sowohl bei 1,25 mMol/l und 2,5 mMol/l Ca^{2+} eher und stärker erfolgen als bei den Ratten. (Abb. 3.50/51)

LVdP/dt_{min} Die höchste Steigerung der Relaxationsgeschwindigkeit findet sich bei Ratten und 2,5 mMol/l Ca^{2+} mit einem Maximum von $15,9 \pm 5,5$ %. Meerschweinchenherzen mit 2,5 mMol/l Ca^{2+} und Rattenherzen mit 1,25 mMol/l Ca^{2+} zeigen eine ähnliche Zunahme von etwa 8 %. Abweichend von den übrigen fällt die Kurve der Meerschweinchen bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} frühzeitig in den negativen Bereich. (Abb. 3.52/53)

Koronarfluß Die Meerschweinchenherzen reagieren sowohl bei 2,5 als auch bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} mit einer starken Koronarflußsteigerung um maximal 110 % bei $8,5 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin. Dagegen drosselt das Alkaloid bei den Ratten anfänglich etwas den Fluß, um erst bei höheren Dosen flußsteigernd zu wirken (Ratten mit 2,5 mMol/l Ca^{2+} : $+40,3 \pm 6,97$ % und Ratten mit 1,25 mMol/l Ca^{2+} : $+27,3 \pm 4,38$ %). (Abb. 3.54/55)

PO₂ cor. ven. Der Verlauf aller Kurven des koronarvenösen Sauerstoffpartialdruckes beider Tierspezies ähnelt dem des Koronarflusses. (Abb. 3.56/57)

VO₂ Eine kontinuierliche Steigerung des Sauerstoffbedarfes auf $14,4 \pm 5,1$ % ist lediglich bei Ratten unter Standardkalziumbedingungen ($2,5 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$) ersichtlich, während bei $1,25 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$ Schwankungen um leicht negative Werte zu verzeichnen sind. Bei den Meerschweinchen folgt einem initialen Anstieg sogleich ein Abfall beider Kurven, jedoch steiler bei reduziertem Kalzium als bei $2,5 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$. (Abb. 3.58/59)

Wirkungsgrad Bei $1,25 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$ schwankt der Wirkungsgrad von Meerschweinchenherzen um -4 % und bei Rattenherzen um $1-2$ %. Bei $2,5 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$ steigt der Wirkungsgrad von Meerschweinchenherzen nach anfänglichem Sinken um wenige Prozent bei stark zunehmenden SEM-Beträgen. Die Kurve bei Ratten fällt dagegen stetig bis auf $-13 \pm 3,85$ % ab. (Abb. 3.60/61)

LVP_{max} Bei Ratten finden sich gering schwankende Ventrikeldruckwerte um $-0,5$ % bei $2,5 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$ und $+1,8$ % bei $1,25 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$. In Meerschweinchenventrikeln steigt LVP_{max} bei $2,5 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$ um maximal $3,6 \pm 1,1$ % und sinkt dagegen bei $1,25 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$ um $-6,2 \pm 3,6$ %. Die jeweils letzten beiden Alkaloidgaben bewirken bei allen 4 Kurven eine Wirkungsumkehr. (Abb. 62/63)

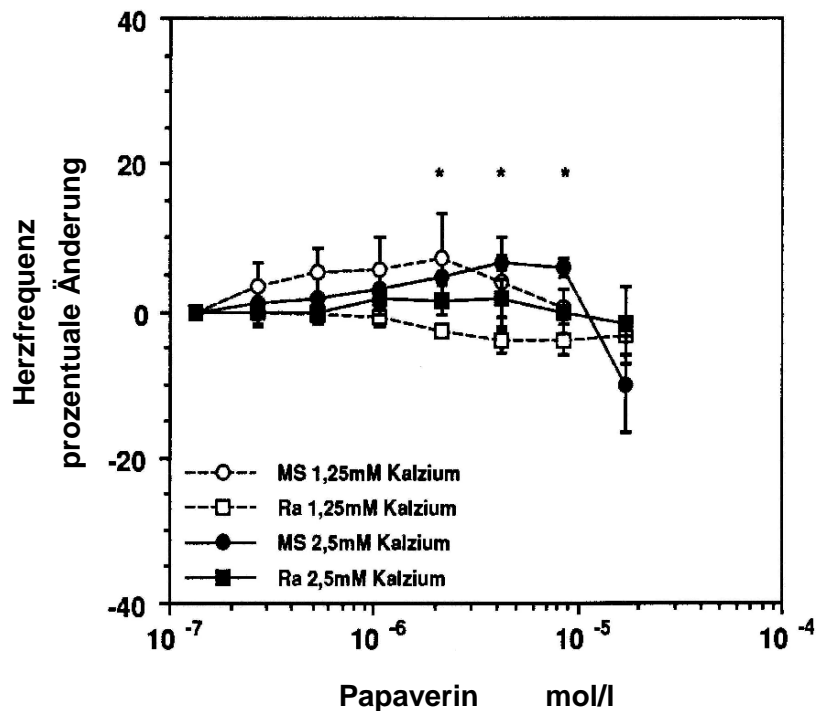


Abb. 3.47 Papaverinwirkung auf die Herzfrequenz von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei $1,25$ und $2,5 \text{ mM}$ Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). Vergleich zwischen Meerschwein und Ratte bei $1,25 \text{ mM}$ $^{\circ}/^{\circ}$ und $2,5 \text{ mM}$ $^{*}/^{**}$ Kalzium. $^{\circ}p < 0,05$ und $^{\circ\circ}p < 0,01$

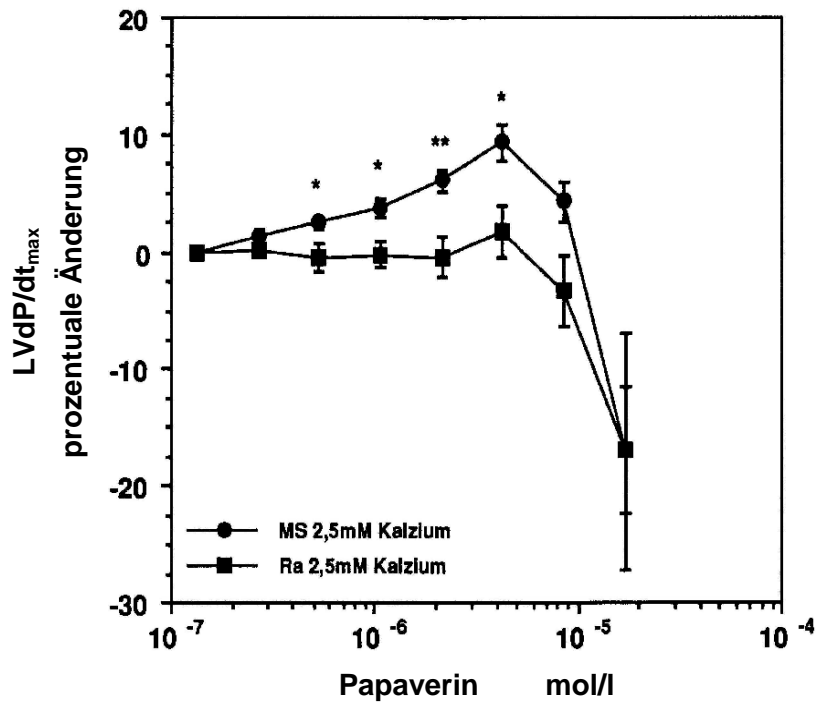


Abb. Papaverinwirkung auf $LVdP/dt_{max}$ von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 2,5 3.48 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). */** Vergleich beider Kurven. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

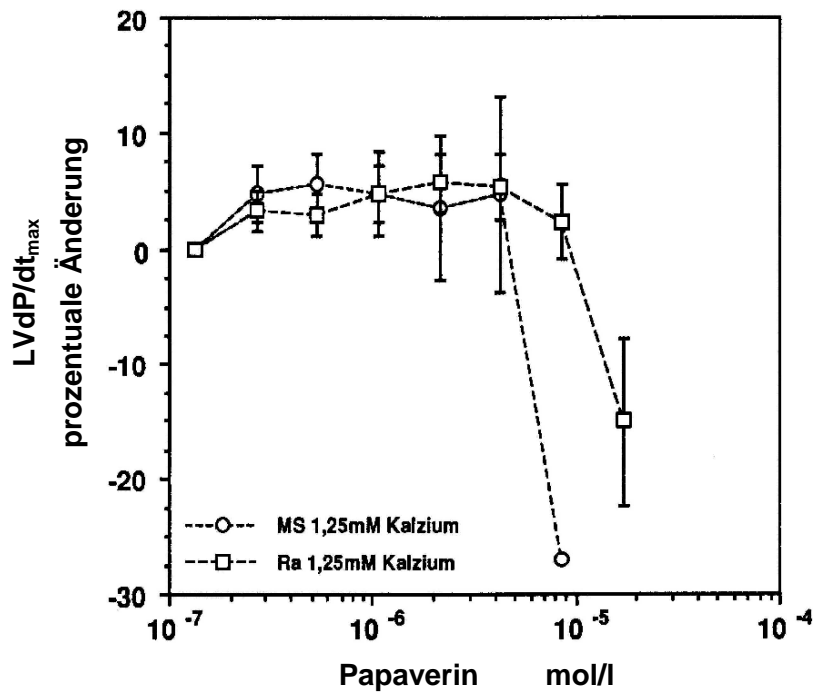


Abb. Papaverinwirkung auf $LVdP/dt_{max}$ von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 1,25 3.49 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °/°° Vergleich beider Kurven. ° $p < 0,05$ und °° $p < 0,01$

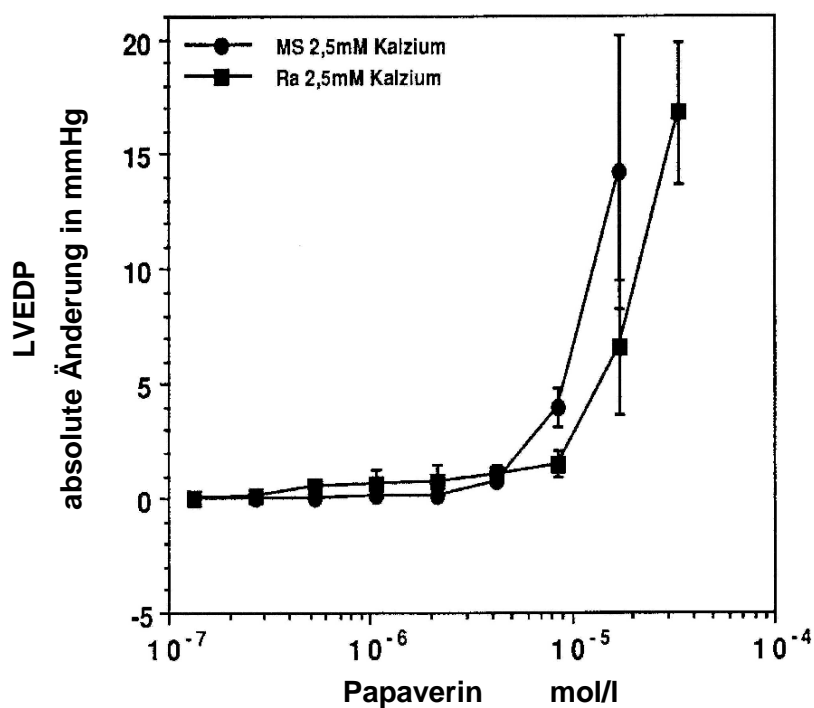


Abb. Papaverinwirkung auf LVEDP von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 2,5 mM 3.50 Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). */** Vergleich beider Kurven. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

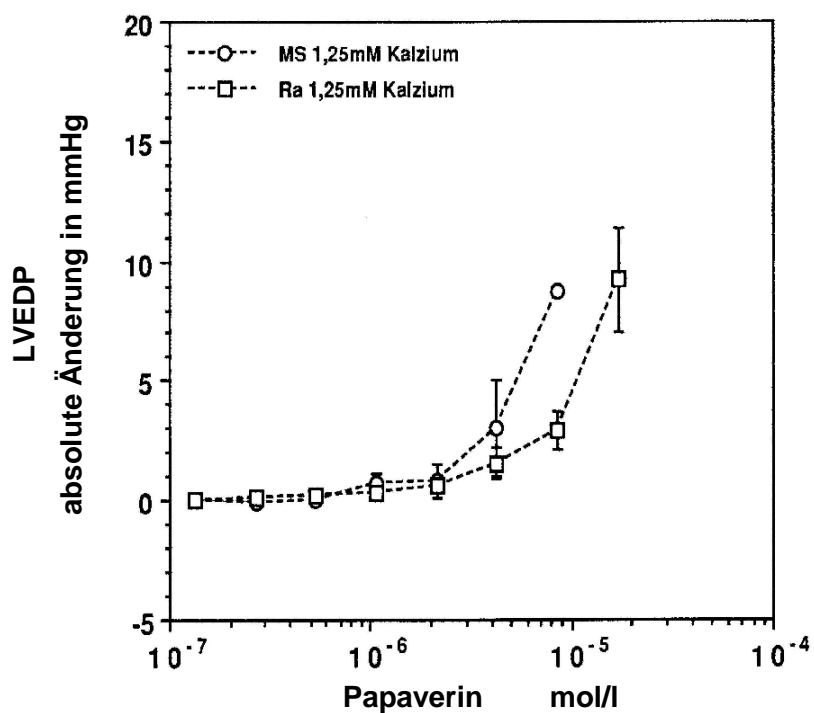


Abb. Papaverinwirkung auf LVEDP von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 1,25 mM 3.51 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °/° Vergleich beider Kurven. ° $p < 0,05$ und °° $p < 0,01$

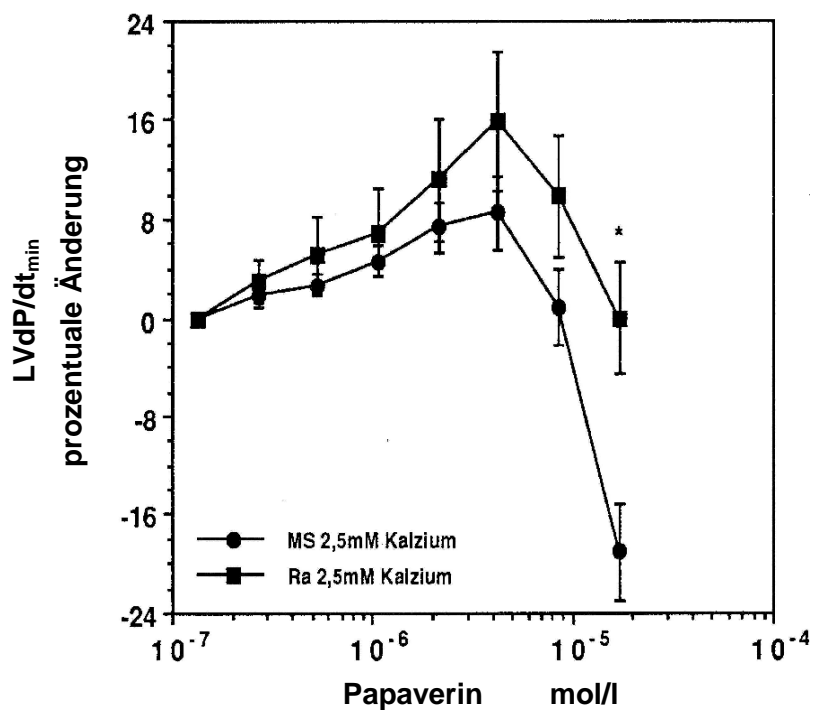


Abb. 3.52 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{min} von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). */** Vergleich beider Kurven. *p<0,05 und **p<0,01

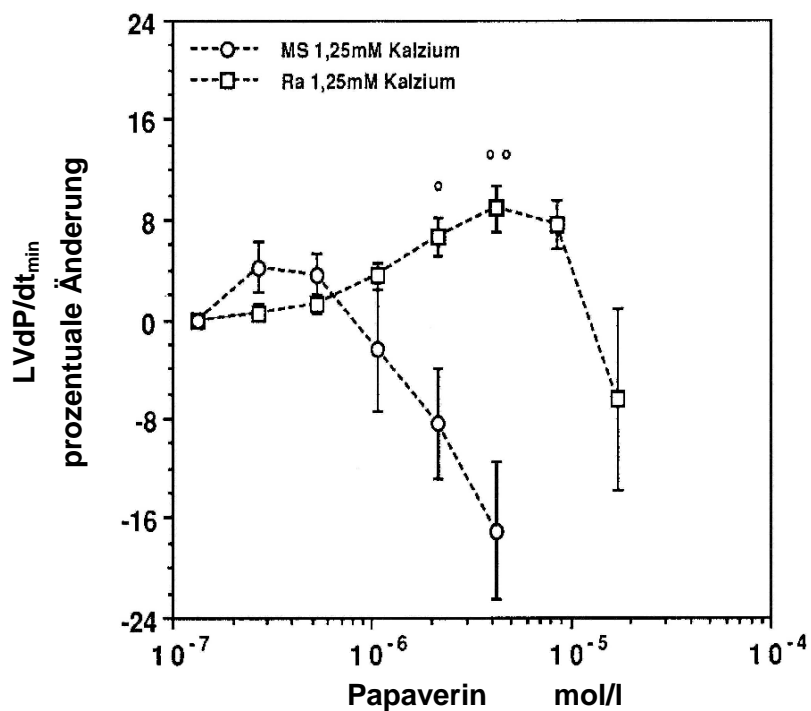


Abb. 3.53 Papaverinwirkung auf LVdP/dt_{min} von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM). °/° Vergleich beider Kurven. °p<0,05 und °°p<0,01

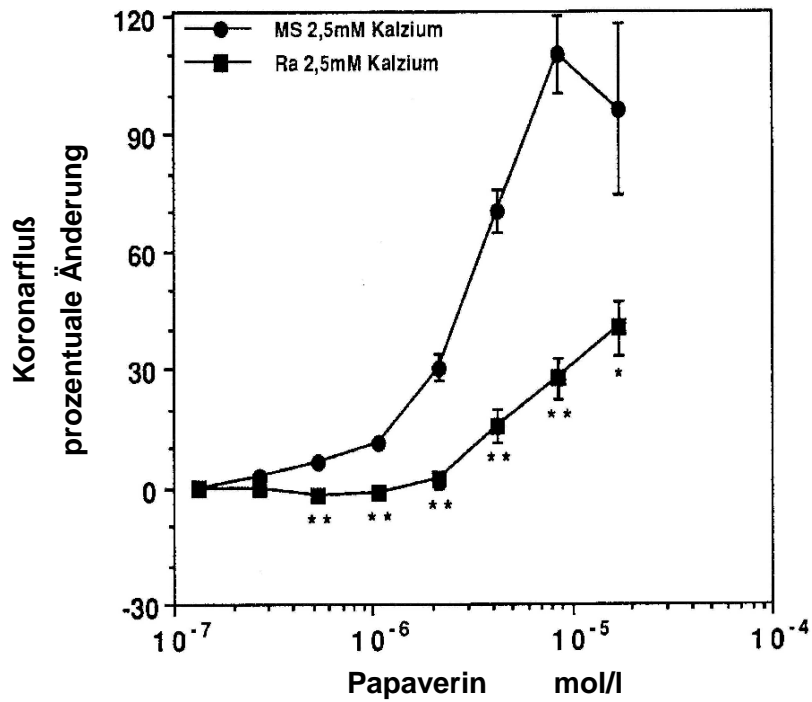


Abb. Papaverinwirkung auf den Koronarfluß von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 3.54 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). */** Vergleich der Kurven. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

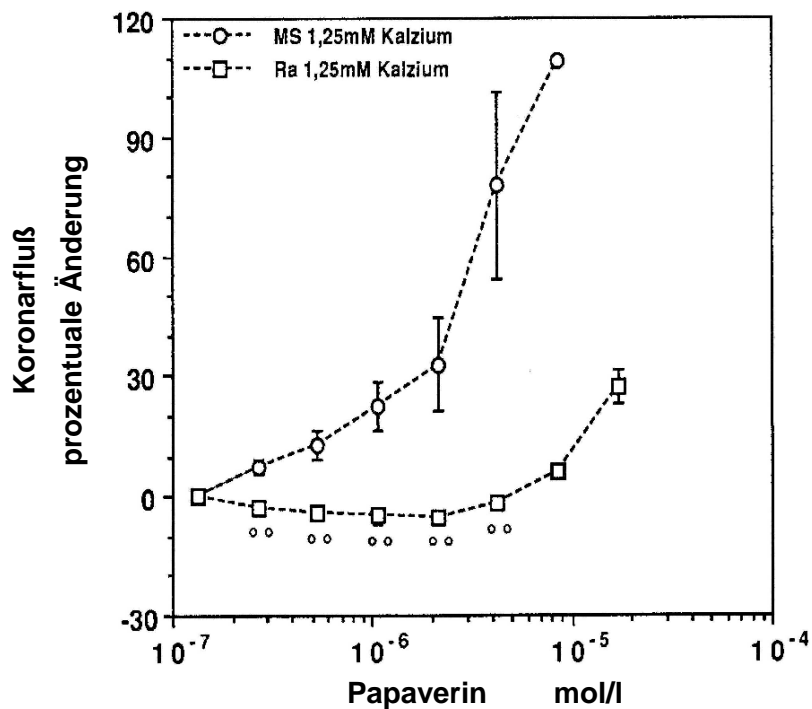


Abb. Papaverinwirkung auf den Koronarfluß von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 3.55 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °° Vergleich der Kurven. ° $p < 0,05$ und °° $p < 0,01$

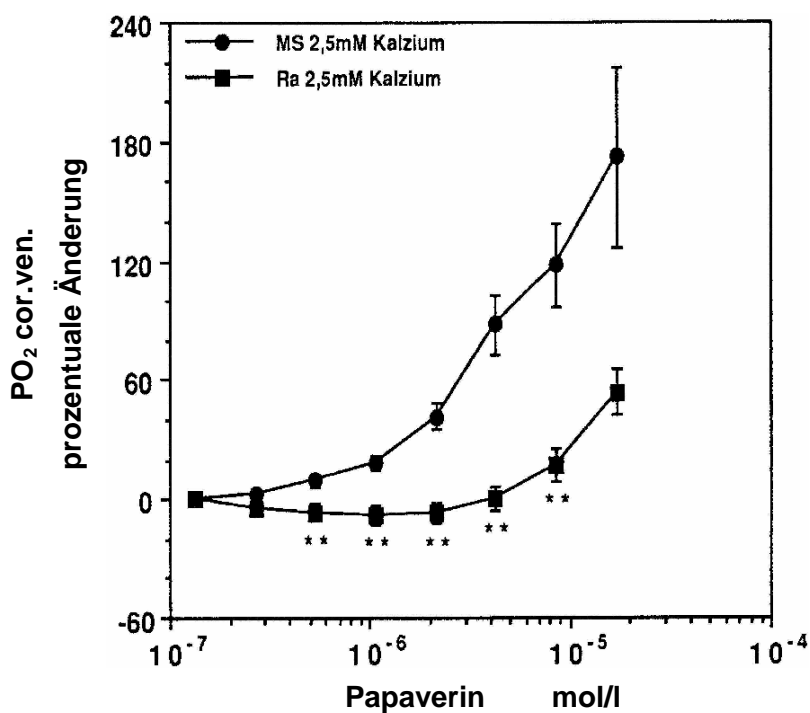


Abb. 3.56 Papaverinwirkung auf den koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). **/° Vergleich beider Kurven. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

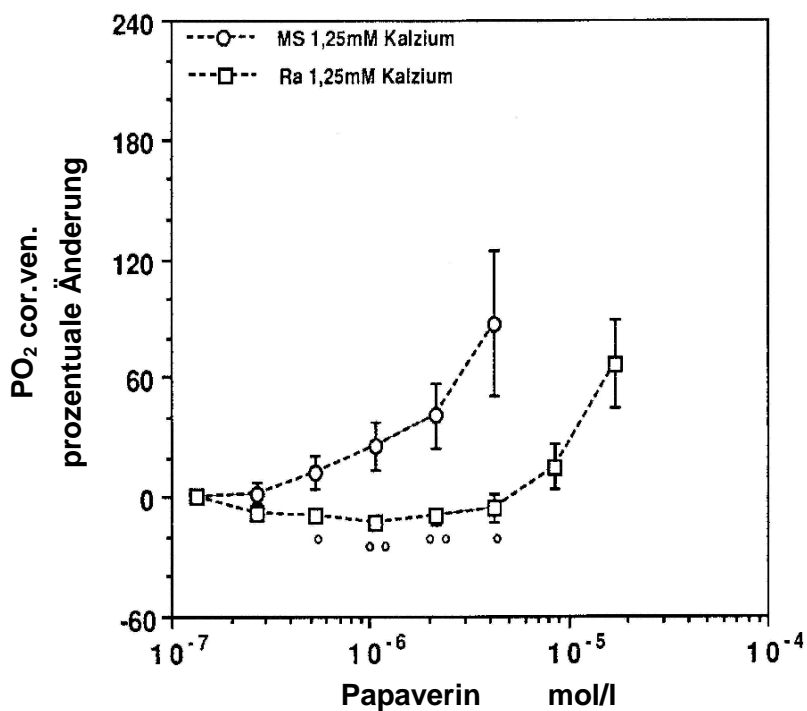


Abb. 3.57 Papaverinwirkung auf den koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °°/° Vergleich beider Kurven. ° $p < 0,05$ und °° $p < 0,01$

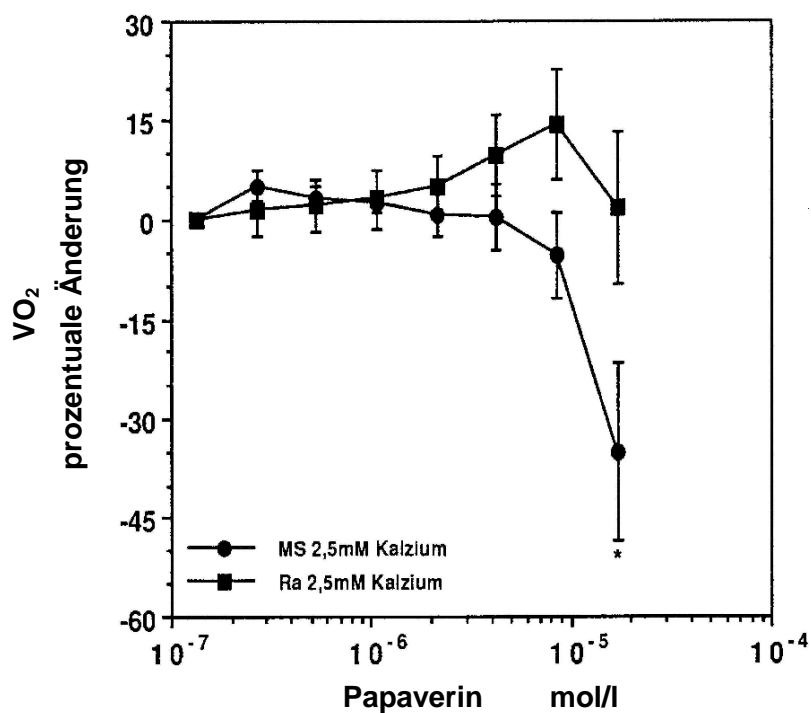


Abb. 3.58 Papaverinwirkung auf den Sauerstoffverbrauch von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). */** Vergleich beider Kurven. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

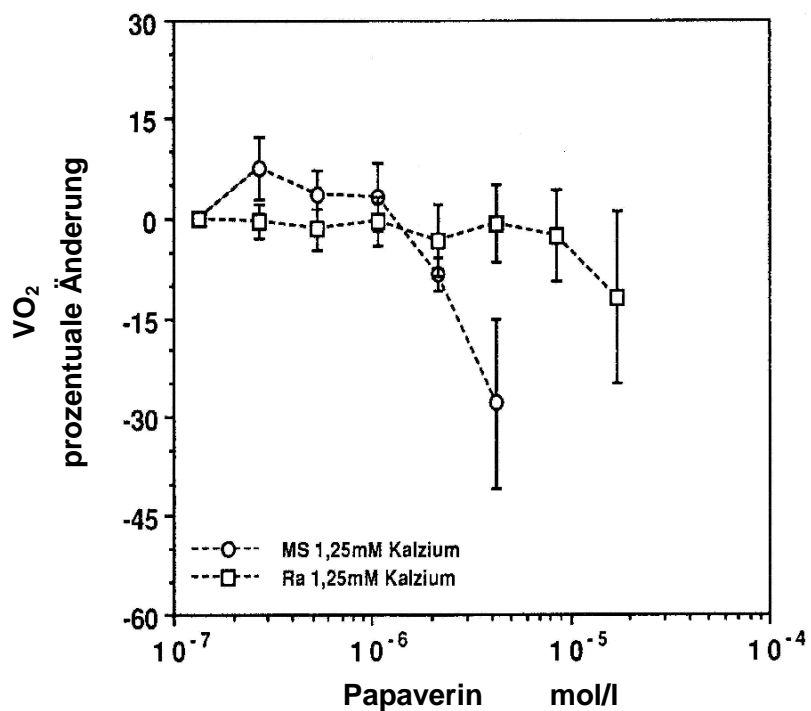


Abb. 3.59 Papaverinwirkung auf den Sauerstoffverbrauch von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °/° Vergleich beider Kurven. ° $p < 0,05$ und °° $p < 0,01$

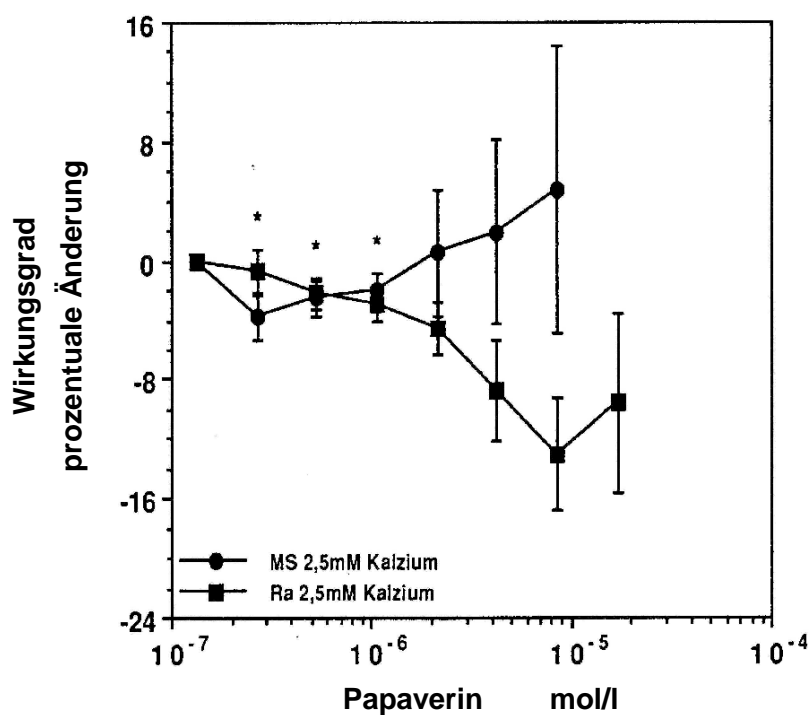


Abb. Papaverinwirkung auf den Wirkungsgrad von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 3.60 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). */** Vergleich der Kurven. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

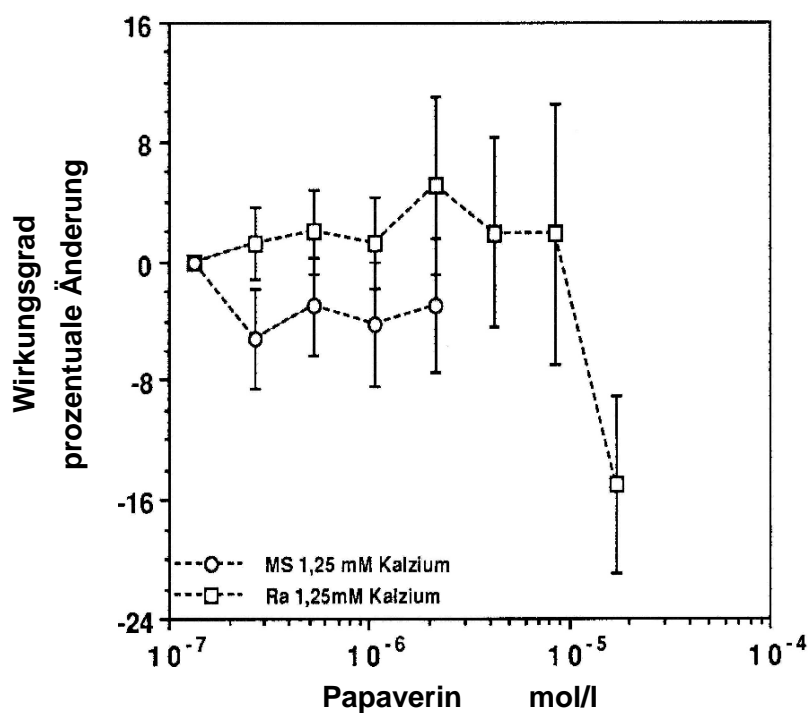


Abb. Papaverinwirkung auf den Wirkungsgrad von Meerschweinchen- und Rattenherzen bei 3.61 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °/° Vergleich der Kurven. ° $p < 0,05$ und °° $p < 0,01$

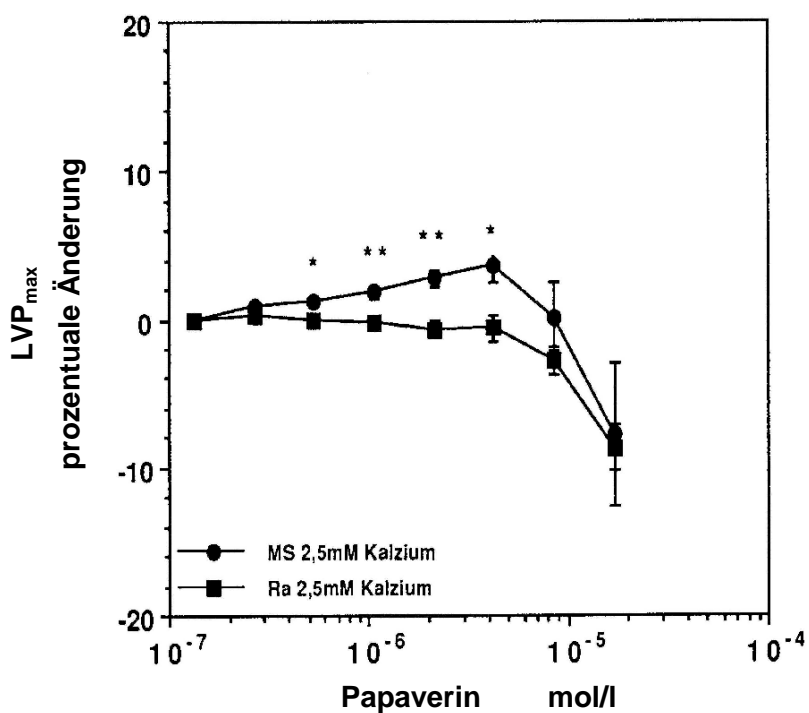


Abb. Papaverinwirkung auf den maximalen LVP von Meerschweinchen- und Rattenherzen 3.62 bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). */** Vergleich der Kurven. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$

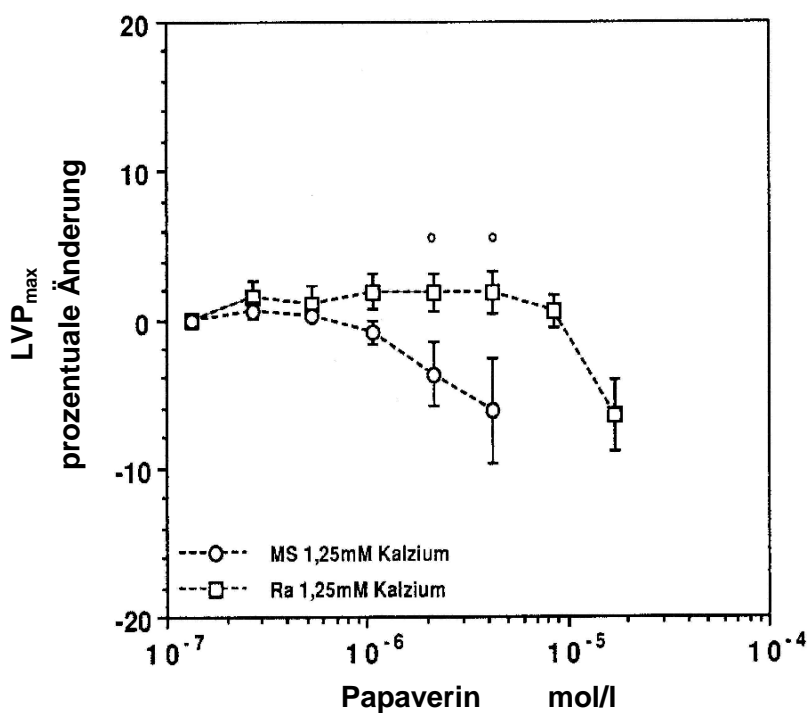


Abb. Papaverinwirkung auf den maximalen LVP von Meerschweinchen- und Rattenherzen 3.63 bei 1,25 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM). °/°° Vergleich der Kurven. ° $p < 0,05$ und °° $p < 0,01$