

4. Diskussion

4.1. Papaverinwirkung bei Meerschweinchenherzen

4.1.1. Papaverinwirkung auf isoliert arbeitende Meerschweinchenherzen bei 2,5 mMol/l Kalzium (Standardkalziumkonzentration)

Bei Standardbedingungen von 2,5 mMol/l Kalzium im Perfusat gehen mit zunehmender Papaverinkonzentration kontinuierlich steigende Werte der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit ($LVdP/dt_{max}$) einher. Dies ist vereinbar mit einer konzentrationsabhängig zunehmenden positiven Inotropie, die Papaverin auch in Anwesenheit von β -Blockern u.a. an Vorhöfen von Meerschweinchen erzeugt (HOLZMANN *et al.*; KORTH; ENDOH und HONMA). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) steigt jedoch erst signifikant ab der 5. Papaveringabe (entsprechend $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l), bei der das Maximum von $LVdP/dt_{max}$ erreicht ist. Somit ist davon auszugehen, daß der LVEDP keinen Einfluß auf die maximale Anstiegsgeschwindigkeit hat (Frank-Starling-Mechanismus) und die Zunahme von $LVdP/dt_{max}$ auf Papaverin zurückzuführen ist. Bekanntermaßen ist $LVdP/dt_{max}$ dann ein verlässlicher Kontraktilitätsparameter, wenn der enddiastolische Druck nicht ansteigt und der Aortendruck konstant ist.

Das Alkaloid wirkt somit signifikant positiv inotrop.

Papaverin verursacht eine relativ gleichmäßige Herzfrequenzsteigerung um 16 Schläge pro Minute von insgesamt 239 auf maximal 255 Schläge/min. Eine Vermehrung der Herzfrequenz bewirkt das von Bowditch beobachtete Treppenphänomen, welches einen Zuwachs der Kraftentwicklung des Ventrikels beschreibt. Dieses auch als „Frequenzinotropie“ bezeichnete Phänomen könnte auch hier zum Tragen kommen. Der Inotropieanstieg bei einer Frequenzzunahme von lediglich 16 Schlägen/min ist jedoch nur minimal und praktisch zu vernachlässigen. Frequenzinotropie ist hier - wenn überhaupt - von geringer Bedeutung. Eine frequenzsteigernde Wirkung von Papaverin wurde bereits mehrfach beobachtet (KUKOVETZ und PÖCH; CHANG *et al.*; PÉREZ *et al.*) und auf PDE-Hemmung im Sinusknoten zurückgeführt (KOMAS *et al.*).

In ähnlichem Ausmaß wie bei $LVdP/dt_{max}$ führt Papaverin bei Meerschweinchen- und Rattenherzen zu einer Erhöhung der maximalen Erschlaffungsgeschwindigkeit ($LVdP/dt_{min}$). Dieser Effekt wurde hier zum ersten Mal am intakten Herzen festgestellt. Er könnte über eine verstärkte Kalziumsequestration in das sarkoplasmatische Retikulum erfolgen.

Papaverin wirkt somit signifikant positiv lusitrop.

Dieser Befund ist sehr bemerkenswert, da andere PDE-Hemmer praktisch keine positiv lusitrope Wirkung am Ganzherzpräparat von Meerschweinchen zeigen (vergl. auch Abb. 4.4).

Positive Inotropie und Lusitropie sind gut mit der durch Papaverin vermittelten Phosphodiesterase-Hemmung über Änderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration vereinbar (Näheres dazu siehe auch Einleitung 1.2.3). MUBAGWA *et al.* konnten bestätigen, daß Papaverin in Ventrikelmyokardzellen von Meerschweinchen den Kalzium(einwärts)strom (I_{Ca}) durch L-Typ-Kanäle steigert, darüber hinaus die Inaktivierung des I_{Ca} beschleunigt und einen Chloridstrom induziert. Das Alkaloid scheint entsprechend vorgenannten Autoren keinen Effekt auf G_i , welches die Aktivität der Adenylatzyklase reduziert und die G_s -vermittelte Aktivierung der Kalziumkanäle hemmt, auszuüben.

Papaverin genießt den Ruf, einer der potentesten PDE-Hemmer zu sein, besonders was (Koronar)Gefäße betrifft (KUKOVETZ und PÖCH). Gemäß Ergebnissen beider Autoren hemmt Papaverin myokardiale PDE 10 mal und vaskuläre PDE 23 mal stärker als Theophyllin. In dieser Hinsicht ist eine mehr als 100 %-ige Flußsteigerung nicht verwunderlich. Umso auffälliger ist die in der vorliegenden Studie nachgewiesene erheblich geringere inotrope Wirkung von Papaverin verglichen mit den anderen PDE-Hemmern und sogar gegenüber dem Theophyllin, das ebenso wie Papaverin Phosphodiesterase unspezifisch hemmt.

Die Endothel-abhängige Komponente der Gefäßerweiterung ist vermittelt über eine Akkumulation von cGMP nach Phosphodiesterase-Hemmung (MARTIN *et al.*). Ob daneben kalziumantagonistische (s. unten SCHNEIDER; CHANG *et al.*) Eigenschaften von Papaverin eine Rolle spielen, ist ungewiß. Die

koronardilatierende Potenz des Alkaloides

tritt bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} deutlich hervor. Erwartungsgemäß steigt der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck an. Dieses Verhalten erklärt sich durch die überproportionale Zunahme des Koronarflusses (Luxusdurchblutung), welcher ein nahezu unveränderter Sauerstoffverbrauch gegenüber steht. Es bleibt in der Differenz um so mehr Sauerstoff im Koronarperfusat übrig, je stärker der Koronarfluß durch Papaverin-induzierte Koronardilatation ansteigt.

Der Sauerstoffverbrauch korreliert mit dem ATP-Umsatz und wird maßgeblich von der Ventrikelwandspannung, der Herzfrequenz (Frequenzinotropie), der Kontraktilität und von der mechanischen Herzleistung (= äußere Arbeit) bestimmt. Myokardmasse, basaler O_2 -Bedarf und Energie für elektrische Aktivierung sind ebenfalls Sauerstoff konsumierende Faktoren, fallen jedoch durch relativ konstanten O_2 -Bedarf nicht ins Gewicht. Verwunderlich erscheint bei Inotropiezunahme durch Papaverin der ausbleibende Anstieg des Sauerstoffverbrauches, welcher einen unveränderten Sauerstoffbedarf impliziert. Nachstehend sind dazu einige Überlegungen in absteigender Reihenfolge ihrer Bedeutung aufgeführt:

- Der Inotropiezuwachs von maximal ~9 % und der Frequenzanstieg um 16 Schläge pro Minute sind zu gering, als daß sie sich in einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauches bemerkbar machen würden.

- Der konstante LVEDP läßt auf ein gleich bleibendes, enddiastolisches Ventrikelvolumen und damit auf eine unveränderte diastolische Wandspannung schließen, so daß der unter diesem Aspekt betrachtete Teil des gesamten, myokardialen Sauerstoffverbrauches kaum schwankt.
- Positiv lusitrope Wirkung äußert sich als eine Beschleunigung der Myokarderschließung. Damit verlängert sich bezogen auf einen Herzzyklus die Diastolendauer relativ zur Systolendauer, welche durch eine hohe Wandspannung (Sauerstoffverbrauch \uparrow) charakterisiert ist. Es resultiert eine verbesserte Ventrikeldurchblutung aufgrund einer verlängerten Phase mit erniedrigter Wandspannung (Sauerstoffverbrauch \downarrow). Dieser Effekt tritt bei starker Änderung der Herzfrequenz hervor, wie sie in den Versuchen jedoch nicht beobachtet werden kann.
- NEELY *et al.* untersuchten 1967 den Einfluß von Druck- und Schlagvolumenänderungen auf den Sauerstoffverbrauch. Sie beobachteten in zwei experimentellen Versuchsanordnungen A und B, daß eine durch linksatriale, stufenweise Druckerhöhung von 0 auf 20 cm Wassersäule verursachte Steigerung der externen Herzarbeit den O_2 -Verbrauch und damit den Wirkungsgrad *in Abhängigkeit vom Aortendruck* ändert. Im Experiment A wurde der das Aortenperfusat aufnehmende Schlauch derart komprimiert, daß das Auswurfvolumen relativ konstant blieb. Das hatte einen erhöhten Aortendruck, eine Verdopplung der externen Arbeit und einen Anstieg des Sauerstoffverbrauches um 65 % zur Folge. Im zweiten Experiment B wurde der das Aortenperfusat aufnehmende Schlauch wieder dekomprimiert. Das Auswurfvolumen stieg um das Dreifache ohne wesentliche Änderung des Aortendruckes. Die Herzarbeit stieg um das 2,5-fache ohne Änderung des Sauerstoffverbrauches!

Fazit: Der Aortendruck ist somit der den O_2 -Verbrauch bestimmende Faktor. Im Gegensatz zu einer Zunahme des Aortendruckes, welcher in den hier besprochenen Versuchen während der gesamten Versuchsdauer auf 60 mmHg reguliert wurde, führt die beobachtete Zunahme des Auswurfvolumens nach den Ergebnissen von NEELY *et al.* zu einer relativ geringen Erhöhung des Sauerstoffverbrauches.

- Alternative Prozesse zur Energiebereitstellung wie die anaerobe Glykolyse werden bei hypoxämischen Zuständen aktiviert. Sie sind bei den Versuchen nicht zu erwarten.

Bei hoher Papaverinkonzentration geht der Abfall von $LVdP/dt_{max}$ mit einer Verringerung des O_2 -Verbrauches einher. Dieser Befund findet sich regelmäßig bei Minderung kardialer Inotropie.

Der Wirkungsgrad oder auch Nutzleistung ist der in mechanische Arbeit umgesetzte Bruchteil der gesamten aufgewendeten Energie. Er liegt im optimalen Bereich, wenn mit möglichst geringem Sauerstoffverbrauch ein ausreichendes Herzzeitvolumen erreicht wird und beträgt beim suffizienten Herzen des Menschen 15-40 %. Gegen unökonomische Arbeit spricht der stabile bzw. leicht ansteigende Wirkungsgrad, der bei konstantem Sauerstoffverbrauch nur noch von der Herzleistung abhängt. Bei gleicher Arbeitsleistung ist der Wirkungsgrad bei Druckbelastung geringer als bei Volumenbelastung. Druckbelastung wurde, wie oben beschrieben, weitgehend minimiert.

Zur Phosphodiesterase-hemmenden Wirkung von Papaverin könnte die nachstehend näher erläuterte, kalziumantagonistische in Konkurrenz treten. Damit wäre der im Vergleich zu anderen PDE-Inhibitoren geringere Inotropieanstieg und ein Umschlagen in einen negativ inotropen Effekt bei hohen Papaverinkonzentrationen erklärbar.

Bei SCHNEIDER *et al.* sowie REINHARDT *et al.* finden sich Hinweise auf *direkte* kalziumantagonistische Eigenschaften des Papaverins, die ebenfalls bei anderen strukturell ähnlichen Benzylisochinolininen gefunden werden (CHANG *et al.*). Letztgenannte Autoren erwähnen eine mit dem Papaverin vergleichbare Wirkung des unspezifisch wirkenden PDE-Hemmers Trapidil auf Kalziumabhängige, langsame Aktionspotentiale. Danach wirkt Trapidil in niedrigen Konzentrationen aufgrund eines cAMP-Anstiegs stimulierend auf Aktionspotentiale. In höheren Dosen werden diese gehemmt, wofür kalziumantagonistische Effekte wie bei Papaverin (SCHNEIDER *et al.*) verantwortlich gemacht werden.

Vom Papaverin (Abb. 4.a) leiten sich chemisch Phenylalkylamine ab (DOTZER). Diese gehören zu den Kalziumantagonisten. Ein Vertreter ist das Verapamil (Abb. 4.b), welches mit dem Papaverin zwei endständige Dimethoxyphenyl-Ringe gemein hat.

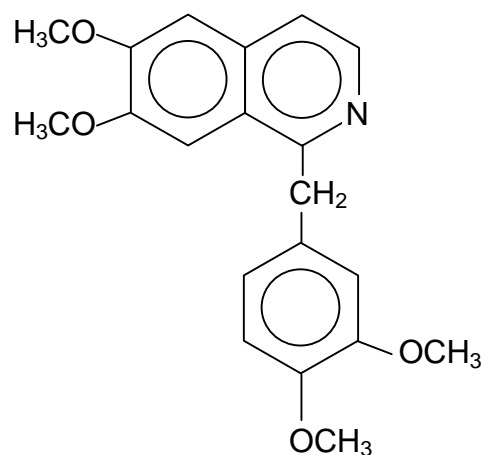


Abb. 4.a Papaverin (6,7-Dimethoxy-1-veratryl-isochinolin)

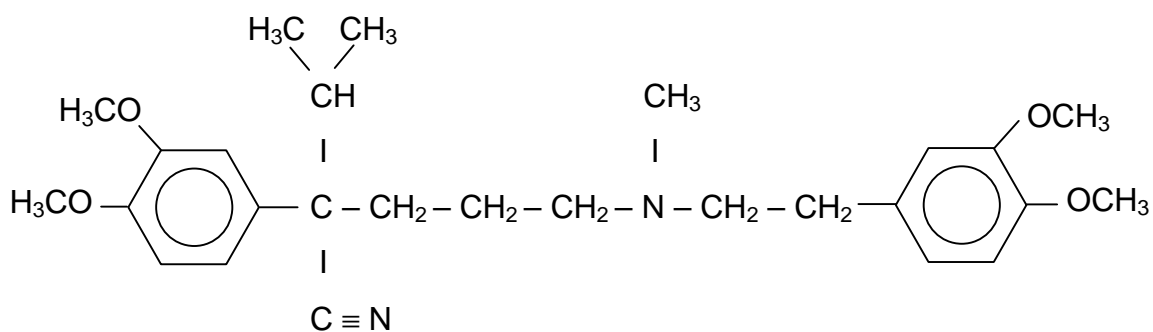


Abb. 4.b Verapamil

Für Kalziumantagonisten wurden spezifische Rezeptoren am langsamen Kalziumkanal nachgewiesen. Phenylalkylamine werden an Rezeptoren gebunden, die an der Innenseite der Zellmembran gelegen sind. Besetzen des Rezeptors hemmt den transmembranären Kalziumeinstrom durch langsame, spannungsabhängige Kalziumkanäle. Neben rezeptorvermittelter Hemmung dieses Ionenstromes scheinen Kalziumantagonisten die Bindung von Kalzium an die Zellmembran zu behindern bzw. Kalzium aus Speichern der Glykokalix zu verdrängen (DOTZER). Frequenzreduktion, periphere Vasodilatation und negative Inotropie am Herzen zeichnen Phenylalkylamine aus.

Letztgenannte Eigenschaften bis hin zur elektromechanischen Entkopplung konnte SCHNEIDER *et al.* mit Papaverin an isolierten Meerschweinchenherzen beobachten. Jedoch bedarf es dabei im Vergleich zu Verapamil weit höherer Dosen Papaverin (4×10^{-4} Mol). Dies entspricht einer Konzentration, welche die in der vorliegenden Arbeit bei 10^{-6} Mol registrierte, maximal positive Papaverinwirkung um 2 Zehnerpotenzen übertrifft (s. Kapitel 3. Ergebnisse sowie Tab. 4.1). CHANG *et al.* bestätigen bis 10^{-5} Mol Papaverin eine Zunahme von Frequenz und isometrischer Spannung, ENDOH *et al.* (1979) eine Abnahme der positiv inotropen Wirkung ab 10^{-4} Mol.

Bei einer Wirkstoffkonzentration von 10^{-6} Mol lassen sich bzgl. Frequenz und Kontraktilität keine Gemeinsamkeiten zwischen Papaverin und Verapamil feststellen (Tab. 4.1). Dadurch wird die Annahme erhärtet, daß der vermutete kalziumantagonistische Effekt des Papaverins konzentrationsabhängig ist bzw. mit steigenden Dosen stärker ins Gewicht fällt.

Tab. 4.1 Positiv chronotrope und inotrope Effekte auf isometrisch kontrahierende Vorhöfe von Meerschweinchen (n = 6-8), nach PÉRES *et al.*

Pharmakon (10^6 Mol)	Änderung der Frequenz	*Änderung von dF/dt_{max}
Papaverin	+ 3 ± 2 %	+ 5 ± 1 %
Theophyllin	+ 2 ± 1 %	+ 3 ± 1 %
Verapamil	-31 ± 5 %	-50 ± 4 %

*maximale Anstiegsgeschwindigkeit der Kraftentwicklung bei einer Schrittmacherfrequenz von 200/min

Die regelmäßig in der vorliegenden Studie zu beobachtende

kardiodepressive Papaverinwirkung bei hohen Konzentrationen

könnte somit durch einen kalziumantagonistischen Effekt erklärbar sein.

Die schon von KUKOVETZ und PÖCH beobachtete Diskrepanz zwischen stark koronardilatierender und mäßig positiv inotroper Papaverinwirkung ist vereinbar mit einem möglichen Kalziumantagonismus. Einerseits ergänzen sich bzgl. Gefäßrelaxation cAMP-vermittelte und kalziumantagonistische Eigenschaften synergistisch. Andererseits könnte der postulierte Kalziumantagonismus einer auf cAMP-Erhöhung beruhenden Kontraktionssteigerung entgegen wirken.

Wechselwirkung zyklischer Nukleotide

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Papaverin relaxiert Rattenaorta unter Versuchsbedingungen, die nach CHANG *et al.* neben der PDE-Hemmung auch einen *indirekten* Kalziumantagonismus vermuten lassen. Als möglichen Mechanismus erwähnen sie, daß eine cGMP-Erhöhung mittels Aktivierung cGMP-stimulierter PDE2 den Effekten von cAMP entgegenwirkt (s. auch SUMII und SPERELAKIS sowie KOMAS *et al.*).

WATANABE *et al.* befaßten sich eingehend mit der Wechselwirkung zyklischer Nukleotide. Alleinige cGMP-Erhöhung ändert die Kontraktilität kaum. Jedoch schwächt cGMP deutlich die Kontraktilität unterschiedlicher Substanzklassen, welche letztlich über cAMP-Steigerung inotrop wirken. Dabei antagonisiert cGMP die *Wirkung*, nicht jedoch die *Bildung* von cAMP. Der cAMP-Anstieg inotroper Substanzen wird also nicht vermindert. Dieser cAMP-antagonistische Effekt scheint nur in Anwesenheit cAMP-steigernder Pharmaka wirksam zu werden. Die kontraktilitätssteigernde Potenz von Substanzen, die wie z.B. das Glykosid Strophantin nicht über cAMP wirken, bleibt dagegen von cGMP unbeeinflusst.

SILVER zitiert, daß ein alleiniger Anstieg von intrazellulärem cAMP positiv inotrop wirkt. Gleichzeitiger Anstieg von cAMP und cGMP reduziere den positiv inotropen Effekt von cAMP allein. NAWRATH (1976) verdeutlicht an isolierten Rattenvorhöfen die negativ inotrope Wirkung von 8-bromo-cGMP.

Nach ENDOH und HONMA erhöht Papaverin allein zwar nicht den cGMP-Spiegel, potenziert jedoch die durch Carbachol hervorgerufene cGMP-Akkumulation um das Vierfache.

SHAH *et al.* kamen dagegen zu der Erkenntnis, die negativ inotrope Wirkung von 8-bromocGMP beruhe auf einer verminderten Empfindlichkeit der Myofilamente gegenüber Kalzium. Daneben existieren jedoch auch Hinweise, wonach cGMP-Erhönungen oder das Verhältnis cAMP zu cGMP keinen Einfluß auf die Kontraktilität zu haben scheinen (WEISHAAR *et al.* 1985). Jedoch besteht eine einhellige Meinung darüber, daß cGMP und cAMP in glatter Muskulatur synergistisch agieren.

Vorstehende Aussagen könnten auf Papaverin zutreffen. Aufgrund des unspezifisch PDE-hemmenden Effektes ist sowohl eine Erhöhung von cAMP als auch cGMP denkbar, jedoch lediglich von KARAKULLUKÇU *et al.* an Rattenherzen, welche nach einer Periode mit Kalzium-freien erneut mit Kalzium-haltigen Medium perfundiert wurden, bestätigt. Demnach würde das Alkaloid seine eigene cAMP-vermittelte inotrope *Wirkung* - nicht dessen Akkumulation - mittels cGMP limitieren.

Resümee

Im Hinblick auf die kardiodepressive Papaverinwirkung bei hohen Konzentrationen oder bei 10 mMol/l Kalzium im Perfusat bleibt unklar, ob und in welchem Umfang kalziumantagonistische Eigenschaften des Alkaloids auf direktem und/oder indirektem Wege zustande kommen. Eine direkte Wirkung könnte auf der oben dargestellten chemischen Verwandtschaft zu Kalziumantagonisten wie Verapamil beruhen, eine indirekte Wirkung in einem teilweise bestehenden Antagonismus zyklischer Nukleotide.

Als weitere Gründe für die kardiale Verschlechterung bei hohen Papaverinkonzentrationen sind die in der Einleitung erwähnten chinidin-artigen (KUKOVETZ *et al.*) Effekte sowie eine unspezifische negativ inotrope Papaverineigenwirkung mit von bisherigen Überlegungen abweichendem, unbekanntem Wirkmechanismus vorstellbar.

4.1.2. Papaverinwirkung auf isoliert arbeitende Meerschweinchenherzen bei 1,25 mMol/l; 2,5 mMol/l und 10 mMol/l Kalzium im Vergleich

Änderungen der extrazellulären Kalziumkonzentration spiegeln sich in Änderungen der Kontraktion wider. Reduktion der Kalziumkonzentration versetzt die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit auf ein niedrigeres Niveau (Kontraktilitätsverschlechterung). Mit 10 mMol/l Kalzium wird ein sehr hohes Ausgangsniveau erzielt (Kontraktilitätsverbesserung). Papaverin bewirkt bei reduzierter und Standardkalziumkonzentration eine

Inotropiesteigerung, welche bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} nicht signifikant und entgegen den Erwartungen geringer ausgeprägt ist als bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} .

Dieser Befund stellt im Vergleich mit beispielsweise Dobutamin, Histamin, Glukagon und Forskolin eine Abweichung dar. Genannte Substanzen wirken bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} stärker positiv inotrop als bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} (Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe).

Bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} steht dem Herzen weniger Kalzium im Perfusat zur Verfügung. Der Kalziumgradient über das Sarkolemm ist kleiner. Weniger Kalziumionen gelangen in das Zellinnere, der Kontraktionsablauf und $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ sind beeinträchtigt. Bis zu einem gewissen Grad ist Papaverin in der Lage - vermutlich durch zusätzliche und/oder längere Öffnung der Kalziumkanäle (KAMEYAMA *et al.*) - den intrazellulären Kalziumspiegel anzuheben. Der $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ nimmt zwar zu, erreicht jedoch bei maximaler Papaverinwirkung noch nicht einmal den Ausgangswert vor Papaveringabe bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} (Abb. 3.6). Forskolin bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} dagegen bewirkt einen zu 2,5 mMol/l Ca^{2+} vergleichsweise steileren Anstieg von $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$, mit dem Ergebnis, daß $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ während *maximaler* Forskolinwirkung den entsprechenden Wert bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} erreicht! Das bedeutet, die durch unterschiedliche Kalziumkonzentration bedingte Differenz beider $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ -Ausgangswerte wird bei Forskolin zusätzlich überwunden, bleibt bei jeder Papaveringabe aber bestehen. Dieser unter Papaverin unerwartet gering ausfallende Inotropieanstieg bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} läßt vermuten, daß speziell dem Alkaloid eigene, Inotropie-mindernde Eigenschaften (vergl. 4.1.1.) relativ in den Vordergrund rücken.

Negative Inotropie ab der ersten Papaverinapplikation bei 10 mMol/l Ca^{2+}

legt die Vermutung nahe, daß die schon maximal mit Kalzium aufgefüllten Myokardzellen durch das Alkaloid mit zusätzlichem Kalzium überladen werden. Dagegen sprechen jedoch die Ergebnisse mehrerer, in unserem Institut durchgeführten Versuchsreihen, in denen statt Papaverin u.a. Glukagon, Histamin, Forskolin und der PDE-Hemmer Enoximon verwendet wurden. Alle Substanzen konnten bei 10 mMol/l Ca^{2+} eine zusätzliche Inotropiesteigerung hervorrufen. Hohe $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ex}}$ bewirken eine Zunahme der $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ und damit der Kontraktilität.

Aufgrund der cAMP-erhöhenden Eigenschaft erwartet man von Papaverin eine aktive Komponente zusätzlich zum passiv verstärkten Kalziumeinwärtstransport bei 10 mMol/l Ca^{2+} . Gemäß dieser Überlegung sollte, nachdem obige Ausführungen gegen eine Kalziumüberladung des Zellinneren sprechen, eine weitere Steigerung der Kontraktilität wie bei Glukagon, Histamin und Forskolin möglich sein. Das Gegenteil ist hier der Fall. Bei 10 mMol/l Ca^{2+} ist nur eine negativ inotrope Papaverinwirkung zu verzeichnen. Die Phosphodiesterasehemmende Wirkung von Papaverin könnte angesichts maximaler extrazellulärer Kalziumkonzentration (zugunsten angenommener negativer Eigenschaften des Papaverins, wie bereits in 4.1.1. diskutiert) in den Hintergrund treten. Sei es, daß ein Kalziumantagonismus (SCHNEIDER *et al.*) mit ins Spiel kommt, sei es, daß die dem Papaverin zugeschriebene Chinidinähnlichkeit (s. Einleitung) für negative Inotropie verantwortlich ist.

HOLZMANN *et al.* fanden heraus, daß Papaverin die Aufnahme von ^{45}K Kalzium fördert, ohne den Netto-Kalziumgehalt im Gewebe zu ändern. Dies sei zurückzuführen auf einen erhöhten Austausch von extrazellulärem mit intrazellulärem Kalzium. Möglicherweise findet ein auf Papaverinwirkung beruhender Kalziumaustausch bei 10 mMol/l Ca^{2+} zwar statt, hat aber bei einem ausgeglichenen Austauschverhältnis keinen Einfluß auf den intrazellulären Kalziumgehalt. Somit bliebe eine positiv inotrope Wirkung aus.

Der anfänglich stärkere Abfall von $\text{LVdP}/\text{dt}_{\text{max}}$ (Abb. 3.15) könnte auf eine zu kurze Wartezeit nach Erreichen von 10 mMol/l Ca^{2+} zurückzuführen sein. Das Herz benötigt eine Pause, um sich an die erhöhte Kalziumkonzentration gewöhnen zu können. Bei ausreichend langer Umstellung hätte der Ausgangswert niedriger ausfallen können, so daß die Differenz zum folgenden Wert geringer gewesen wäre. Möglicherweise liegt hier ein Fehler der Versuchsplanung vor. Dies ändert jedoch nichts an der prinzipiell negativ inotropen Papaverinwirkung, denn auch nach Adaptation bleibt die Kontraktilität bei 10 mMol/l Ca^{2+} ohne weitere Substanzgabe stabil (eigene Beobachtung in der Arbeitsgemeinschaft).

Im Gegensatz zur Inotropie hat eine unterschiedliche Kalziumkonzentration keinen Einfluß auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit.

Der bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} deutlich positiv lusitrope Papaverineffekt ist aber bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} schwächer ausgeprägt

und nur bei den ersten beiden Alkaloiddosen vorhanden, wohingegen andere PDE-Hemmer sowohl bei 2,5 als auch bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} keine positiv lusitrope Wirkung aufweisen. Bei 10 mMol/l Ca^{2+} wird die Erschlaffungsgeschwindigkeit mit jeder Papaverindosis zunehmend verlangsamt, wobei die vorstehend für $\text{LVdP}/\text{dt}_{\text{max}}$ getroffenen Überlegungen zur Erklärung herangezogen werden können.

Papaverin steigert die Herzrate bei allen Kalziumkonzentrationen geringfügig. Hier mag die postulierte kalziumantagonistische Wirkung, welche eine Frequenzsenkung erwarten ließe, hinter der PDE-hemmenden Wirkung auf den Sinusknoten (KOMAS *et al.*) zurücktreten (vergl. auch Frequenzzunahme in Tab. 4.1).

Papaverin steigert den Koronarfluß jeweils maximal auf ca. 20 ml/min, ungeachtet dessen, ob das Ausgangsniveau niedrig oder wie bei 10 mMol/l Ca^{2+} hoch liegt. Dabei scheint die durch Papaverin maximal erzielbare Koronarerweiterung und vielleicht sogar die Grenze einer höchstmöglichen Gefäßdilatation der Koronarien erreicht zu sein. Damit ist die

vasodilatierende Potenz von Papaverin

einmal mehr belegt. Die Gefäßerweiterung ist dosisabhängig. Wie aus Abbildung 3.19 ersichtlich, ist sie jedoch bezüglich ihrer größtmöglichen Wirkung unabhängig von der Kalziumkonzentration. Die Papaverin-bedingte Gefäßerweiterung ist bei 10 mMol/l Ca^{2+} zunächst versteckt, wird aber ab $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin als weitere Dilatation sichtbar.

Bei 1,25; 2,5 und 10 mMol/l Kalzium steigt der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck jeweils an, während der Wirkungsgrad zunächst nur wenig schwankt. Der Sauerstoffverbrauch sinkt im Vergleich zu 2,5 mMol/l Ca^{2+} bereits ab der 3. Papaverindosis entsprechend dem Abfall von $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$, bei maximalem Kalziumgehalt stärker als bei reduziertem.

Die Wirkung des Papaverins zeigt eine Abhängigkeit von der extrazellulären Kalziumkonzentration, wobei bei 2,5 gegenüber 1,25 und 10 mMol/l Ca^{2+} optimale Bedingungen angenommen werden können. Bei einer $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ex}}$ von 1,25 mMol/l ist eine Steigerung des intrazellulären Kalziums erschwert und bei 10 mMol/l Ca^{2+} ist kein positiver Effekt mehr zu erzielen. Möglicherweise dominieren bei 1,25 und 10 mMol/l Ca^{2+} die unter 4.1.1. (s. Wirkungsumkehr) diskutierten Papaverineffekte, so daß die durch cAMP-Akkumulation hervorgerufene Wirkung in den Hintergrund tritt. Dabei ist zu beachten, daß im menschlichen Blut Kalzium zu je 1,25 mMol/l (1,8 mMol/l bei Ratten) in gebundener und in freier Form vorliegt, was den Versuchen bei reduzierter Kalziumkonzentration entspricht.

Nach *vorheriger* Papaverinapplikation (maximal positiv inotrop wirkende Dosis) hat Kalziumgabe einen weiterhin positiven Effekt (Abb. 3.24), wobei allerdings die durch alleinige Kalziumgabe erzeugten maximalen Kontraktilitätswerte nicht erreicht werden. Der bei Meerschweinchenherzen maximal erzeugte $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ betrug bei alleiniger Papaveringabe bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} etwa 2700 mmHg/s (Abb. 3.1). Dieser Wert wurde durch zusätzliches Kalzium um ca. 800 mmHg/s weiter erhöht. Kalzium vermag bei maximal inotroper Papaverinwirkung den $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ noch zu steigern, d.h. Papaverin beeinflusst nicht die inotrope Kalziumwirkung bis 10 mMol/l.

Auffällig bei Papaverin-vorbehandelten Herzen ist die abrupt einsetzende und ausgeprägte Umkehr der Wirkung auf $LVdP/dt_{max}$ bis unter den Ausgangswert bei Kalziumkonzentrationen deutlich über $10 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$. Andere Versuchsreihen unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, daß kumulative Gaben von Kalzium allein ebenfalls ab einer Kalziumkonzentration von mehr als $10 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$ zum Abfall der Kontraktilität führen. Dieser verläuft jedoch wesentlich flacher und erreicht auch nicht so tiefe Werte. Beim Zusammenwirken von Papaverin und Kalzium scheint es nicht von Bedeutung zu sein, welche Substanz als erste verabreicht wurde (s. Abb. 3.15). Die das Herz so stark negativ beeinflussende Konstellation ist wohl auf das gemeinsame Vorhandensein von Kalzium in einer Konzentration von $\geq 10 \text{ mMol/l}$ und Papaverin zurückzuführen. Daß Papaverin einen bedeutsamen Beitrag dazu leistet, geht aus Versuchen mit anderen positiv inotrop wirkenden Substanzen einschließlich PDE-Inhibitoren hervor (s. oben). In denen kann Kalzium z.B. mit und ohne vorheriger Glukagongabe bei Herzen von Meerschweinchen eine positiv inotrope Wirkung *ähnlichen* Ausmaßes erzeugen (SCHÖNFELD). Außerdem findet sich zwar auch ein Wiederabfall von $LVdP/dt_{max}$ bei hohen Kalziumkonzentrationen, aber der ist vergleichbar mit dem bei Kalzium allein, demnach also nicht durch eine Zweitsubstanz bedingt. Wohingegen ein bei $\geq 10 \text{ mMol/l}$ Kalzium einsetzender deutlicher Abfall von $LVdP/dt_{max}$ die

negative Eigenwirkung von Papaverin entlarvt.

Kalzium und Papaverin sind aufgrund völlig unterschiedlicher Mechanismen *einzel*n imstande, den Koronarfluß signifikant anzuheben, Kalzium indirekt durch Steigerung des Sauerstoffbedarfs, Papaverin direkt durch Vasodilation. Folgt die Kalzium- der Papaverin-gabe, wird der durch Papaverin erhöhte Fluß auf Werte gesenkt, welche denen entsprechen, die maximal durch Kalzium hervorgerufen werden konnten. Kalzium wirkt folglich der koronardilatierenden Wirkung von Papaverin entgegen. Dies könnte bedingt sein aufgrund einer Konkurrenz zwischen vermutlich cGMP-vermittelter Gefäßrelaxation durch Papaverin und vasokonstriktorischer, direkter Kalziumwirkung auf glatte Muskelzellen der Koronargefäße.

Die bei alleiniger Kalziumgabe zu beobachtende Flußsteigerung ist vor allem indirekt hervorgerufen. Kontraktilitätszunahme (hier um größer 50 %) führt zu einer Zunahme des Sauerstoffbedarfes. Um diesen zu decken, wird der koronare Durchfluß innerhalb der Koronarreserve autoregulatorisch und auch zusätzlich endothelvermittelt erhöht. Das Herz extrahiert mehr Sauerstoff aus dem Blut - nachvollziehbar am sinkenden venösen Sauerstoffpartialdruck des Koronarperfusates.

Die durch Kalzium erhöhte maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($LVdP/dt_{max}$) geht mit einer Zunahme des maximalen linksventrikulären Druckes (LVP_{max}) um jedoch nur wenige mmHg einher. Dieser Zusammenhang wird aus der Ventrikeldruckkurve (in Abb. 2.4) ersichtlich. Vordehnung, positiv inotrope Pharmaka und Kalzium beschleunigen $LVdP/dt_{max}$. Bei Zunahme der Kontraktilität steht bis zum Erreichen von $LVdP/dt_{max}$ die gleiche bzw. eine etwas kürzere Zeitspanne zur Verfügung. Der ansteigende Schenkel der Ventrikeldruckkurve verläuft um so steiler, je größer der positiv inotrope (Kalzium)Effekt ist. Da sich der Zeitpunkt von LVP_{max} (= Scheitelpunkt der Ventrikeldruckkurve) nicht wesentlich verändert, wird seine Höhe durch die Geschwindigkeit der Druckentwicklung ($LVdP/dt$) bzw. Anstiegssteilheit der Kurve mitbestimmt.

4.2. Papaverinwirkung auf isoliert arbeitende Rattenherzen bei 1,25 mMol/l und 2,5 mMol/l Kalzium im Vergleich

Die Umstellung von 2,5 mMol/l auf 1,25 mMol/l Kalzium erniedrigt bei Rattenherzen die maximale, linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit um etwa 1000 mmHg/s. Wird die extrazelluläre Kalziumkonzentration halbiert, vermindert sich die sarkoplasmatische Kalziumkonzentration. Die Kontraktionskraft sinkt. Damit verbunden ist ein Anstieg des enddiastolischen Druckes. Das pro Herzschlag geförderte Volumen nimmt aufgrund der geringeren Herzkraft ab. Es verbleibt ein größeres Restvolumen im Ventrikel, welches einen höheren LVEDP bedingt.

Papaverin wirkt sich bei 1,25 mMol/l Kalzium geringgradig positiv - jedoch nicht signifikant - auf die Kontraktionskraft aus (Abb. 3.38). Bei 2,5 mMol/l Kalzium bleibt der $LVdP/dt_{max}$ -steigernde Effekt aus.

Papaverin erzeugt somit an Rattenherzen keine bzw. eine geringe, nicht signifikante positiv inotrope Wirkung.

Als vorstellbare Erklärung könnte das in 4.3. ausführlich dargestellte, für Rattenmyokard charakteristische PDE-Enzymmuster dienen.

Eine positiv lusitrope Wirkung ist sowohl bei 2,5 als auch bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} erkennbar. In beiden Fällen ist ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen, welcher bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} prozentual und absolut stärker ausgeprägt ist. Dieses Verhalten deutet auf ein stärkeres Ansprechen der Kalziumkanäle im sarkoplasmatischen Retikulum als der im Sarkolemm lokalisierten hin. Aber auch eine Aufteilung in funktionelle Kompartimente sollte in Betracht gezogen werden wie bei HARRISON *et al.* vorgeschlagen. Danach gibt es Unterschiede im prozentualen Vorkommen einzelner Phosphodiesterase-Typen im Zytosol und als Membranbestandteile. Weiterhin wird postuliert, daß die Fähigkeit zur Spaltung von Phosphodiestern abhängig ist von der Verteilung der Phosphodiesterasen.

Der entscheidende Punkt ist jedoch:

Papaverin ist im Gegensatz zu anderen Phosphodiesterase-Hemmern imstande, die Erschlaffungsgeschwindigkeit bei Ratten zu beschleunigen.

Besonders bemerkenswert ist dabei die Tatsache, daß dies bei den Rattenherzen der Fall ist, obwohl Papaverin nicht bzw. nicht signifikant inotrop wirkt. Das Alkaloid scheint eine für den positiv lusitropen Effekt notwendige Konstellation im Zellinneren zu schaffen. Möglicherweise gelingt ihm das durch ein für Papaverin charakteristisches Zusammenspiel von funktionellen Kompartimenten und Kalziumkanälen.

Papaverin ist ein relativ starker, aber unselektiver PDE-Inhibitor und hat eine ähnliche Affinität zu den PDE-Formen Typ 1, 2 und 3 (HARRISON *et al.*). Auf dieser *unspezifischen* PDE-Inhibition beruht eine Abbauhemmung sowohl von cAMP als auch cGMP. Die Arbeit von BARTEL *et al.* an Kardiomyozyten neonataler Ratten behandelt die cGMP-abhängige Phosphorylierung von Phospholamban. Danach gesellt sich zum cAMP- und Kalzium-Calmodulin-vermittelten ein weiterer synergistischer Mechanismus hinzu, der die Kalzium-sequestrierung in das SR beschleunigt. Diesem positiv lusitropen Effekt von cGMP stehen kardiodepressive gegenüber. Neben einem reduzierten Kalziumeinstrom in die Myokardzelle (SUMII und SPERELAKIS) soll cGMP die Kalziumaffinität zu den Myofibrillen senken (SHAH *et al.*). Diese Überlegungen könnten die hier nur minimale positiv inotrope im Vergleich zur signifikant positiv lusitropen Papaverinwirkung erklären. Allerdings findet sich bei dem anderen unspezifischen PDE-Hemmer, dem Theophyllin, keine positiv lusitrope und auch keine positiv inotrope Wirkung bei Rattenherzen (eigener Befund der Arbeitsgruppe).

Papaverin hat keinen deutlichen Einfluß auf die Herzfrequenz von Rattenherzen, bei Meer-schweinchen ist eine minimale Frequenzzunahme zu verzeichnen (s. S. 74). Der Sinusknoten von Rattenherzen scheint gegenüber Papaverin gänzlich unempfindlich zu sein. Als Ursachen kommen in Frage ein Fehlen oder eine geringere Menge von Phosphodiesterasen oder ungenügende Hemmung derselben durch das Alkaloid.

Erst Konzentrationen über $4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l Papaverin können den Koronarfluß signifikant steigern. Da dies vor allem auf die direkte vasodilatierende Wirkung von Papaverin zurückzuführen ist, ergibt sich ein Anstieg des koronarvenösen Sauerstoffpartialdruckes. Bei den Rattenherzen bewirken niedrige Alkaloiddosen bei 1,25 mMol/l Ca^{2+}

ein geringes, aber signifikantes Absinken des Koronarflusses

Mögliche Gründe dafür sind in 4.3. näher erörtert.

Bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} nimmt der Sauerstoffverbrauch geringfügig zu, obwohl weder eine positiv inotrope noch chronotrope Wirkung zu verzeichnen ist. Der Grund dafür bleibt unklar. Bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} verändert sich der Sauerstoffverbrauch nicht. Da auch $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$, die Herzfrequenz und die Wandspannung (LVEDP) nahezu unverändert bleiben, ist hier auch kein signifikant vermehrter Bedarf an Sauerstoff zu erwarten.

Die bei 1,25 und 2,5 mMol/l Ca^{2+} erhaltenen $\text{LVdP/dt}_{\text{min}}$ -Ausgangswerte differieren um 100 mmHg/s, die entsprechenden Werte von $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ um 1000 mmHg/s. Die Differenzen beider Parameter unterscheiden sich somit um eine Zehnerpotenz. Daraus läßt sich schließen, daß $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ empfindlicher auf Änderungen der extrazellulären Kalzium-

konzentration reagiert als $LVdP/dt_{min}$. Der Kalziueinstrom ist von der Reduktion des extrazellulären Kalziums direkt und indirekt (Kalzium-Calmodulin-abhängige Stimulation der Kalziumpumpe) betroffen. Dagegen werden Phosphorylierungsprozesse wie am Phospholamban vergleichsweise weniger durch absinkende $[Ca^{2+}]_{ex}$ beeinflusst, da sie neben Kalzium-Calmodulin auch durch cAMP und cGMP (s. oben) gefördert werden. Halbierung der $[Ca^{2+}]_{ex}$ wirkt sich daher nur in dem Ausmaß auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit aus, das durch die nachgeschaltete Reduktion von intrazellulärem Ca^{2+} bestimmt ist, welches unerlässlich ist für die Bindung von Kalzium-Calmodulin an die SR-membranständige Phospholambankinase (LE PEUCH *et al.* 1979 und 1982). Daher tritt die positiv lusitrope Papaverinwirkung auf $LVdP/dt_{min}$ bei beiden Kalziumkonzentrationen zwar klar hervor, bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} jedoch etwas schwächer ausgeprägt.

4.3. Papaverinwirkung auf isoliert arbeitende Meerschweinchen- und Rattenherzen im Vergleich

Bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} läßt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Papaverinwirkung auf $\text{LVdP}/\text{dt}_{\text{max}}$ zwischen Ratten und Meerschweinchen feststellen.

Ein Zuwachs der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit findet sich nur bei Meerschweinchen, aber nicht bei Ratten.

Dies entspricht den Befunden mit anderen Phosphodiesterasehemmern. Dafür könnten Unterschiede zwischen beiden Nagern bzgl. der Papaverin-vermittelten *Hemmbarkeit* und/oder der *prozentualen Verteilung* der Phosphodiesterasen im Ventrikel verantwortlich gemacht werden. Aus der nachstehenden Tabelle geht hervor, daß die Phosphodiesterasen 1-5 jeweils in Herzkammern von Ratten, Meerschweinchen, Menschen und Hunden vertreten sind.

Tab. 4.2 Vorkommen verschiedener PDE-Typen als lösliche (lösl.) und membrangebundene (geb.) Form in Ventrikel (V) und Aorta (A) (nach NICHOLSON *et al.*)

PDE	Mensch	Ratte	Meerschwein	Hund
1	lösl. V, lösl. A	lösl. V, lösl. A	lösl. V	lösl. V
2	lösl. V	lösl. V	lösl. V	lösl. V
3	lösl. + geb. V	lösl. V	lösl. V, geb. A	lösl. + geb. V
4	lösl. V, lösl. A	lösl. + geb. V, lösl. A	lösl. + geb. V	lösl. V
5	lösl. A	lösl. A		

Anhand dieses unterschiedlichen Enzymmusters wird im Folgenden versucht aufzuzeigen, warum die an Meerschweinchenherzen beobachtete positiv inotrope Papaverinwirkung bei Ratten ausbleibt.

Die für die Kontraktionskraft am wichtigsten erachtete PDE3 findet sich in Ratten- und Meerschweinchenherzen im Gegensatz zu Hunde- (WEISHAAR *et al.*, KAUFFMANN *et al.*) und Menschenherzen nur als lösliches Enzym (Tab. 4.2). Spezifische Hemmung der PDE3 erzeugt beim Hund ausgeprägte, beim Meerschweinchen mäßige, bei der Ratte keine positiv inotrope Wirkung (WEISHAAR *et al.* 1987). Darauf stützt sich u.a. die Vermutung der Autoren, daß die positiv inotrope Wirkung davon abhängt, ob PDE3 als gebundene oder lösliche Form vorliegt. PDE3 beim Hund (KAUFFMANN *et al.*) und beim Menschen (DE CHEFFOY *et al.*) ist hauptsächlich am sarkoplasmatischen Retikulum (SR) gebunden.

WEISHAAR *et al.* wiesen bei Hunden nur eine lösliche, Rolipram-sensitive Phosphodiesterase – heute bekannt als PDE4 – nach. PDE4 kommt in membrangebundener und löslicher Form im Ventrikel der Ratte und des Meerschweinchens vor.

Die gebundene Form der PDE4 ist *im Rattenmyokard mit ca. 50 %* an der Gesamtaktivität der Phosphodiesterasen beteiligt (in NICHOLSON *et al.*), übertrifft somit die Aktivität der PDE3! PDE3 und 4 katalysieren die Hydrolyse von cAMP. Hemmung dieser Enzyme läßt einen positiv inotropen Effekt aufgrund steigender cAMP-Spiegel erwarten. Eine direkte Regulation positiver Inotropie wird für PDE4 nicht angenommen (SILVER). Jedoch existieren Hinweise darauf, daß beide PDE-Typen verstärkend zusammenwirken können. Nach MULLER *et al.* erzeugt Hemmung der PDE4 nur *in Anwesenheit cAMP-erhöhender Substanzen* einen positiv inotropen Effekt an Meerschweinchenherzen. Auch NICHOLSON *et al.* machten derartige Beobachtungen und bezeichneten sie als *duale Hemmung*: Papillarmuskel vom rechten Ventrikel der Ratte reagierte weder auf Rolipram (PDE4-Inhibitor) noch auf Milrinon (PDE3-Inhibitor) allein, jedoch auf die *Kombination beider*. Beim Kaninchenherzen verstärkte PDE4-Hemmung den positiv inotropen Effekt durch PDE3-Inhibitoren. Die Autoren schlossen daraus, daß ein Mindestanteil der Gesamt-PDE-Aktivität in einem *relevanten* Kompartiment gehemmt werden müßte, um die Zellfunktion zu modulieren.

Das „duale Prinzip“ wurde mit jeweils *spezifischen* Inhibitoren der PDE3 und 4 entdeckt. Es scheint bei Rattenherzen, die wie in der vorliegenden Arbeit mit Papaverin behandelt wurden, gestört bzw. nicht anwendbar zu sein. Dafür könnte die fehlende Spezifität (vergl. Tab. 4.3 nach DE CHEFFOY *et al.* S. 99) des Alkaloids verantwortlich sein. So könnten sich einerseits bei Ratten die der Hemmung der PDEs 1-4 nachgeschalteten Effekte gegenseitig beeinflussen. Das Überwiegen eines Effektes ist u.a. abhängig von der relativen Menge und der Lokalisation der PDEs, deren Empfindlichkeit gegenüber Papaverin und der Erreichbarkeit durch das Alkaloid. Weiterhin ist es von Bedeutung, in welchem Kompartiment und in welchem Ausmaß zyklische Nukleotide akkumulieren. Andererseits könnte die geringe Spezifität des Papaverins dazu führen, daß die *PDE-Hemmung in den für die Kontraktionssteigerung relevanten Kompartimenten unzureichend* ist. Denn wie DE CHEFFOY *et al.* vorschlagen, könnte der Grad der Selektivität eines PDE-Inhibitors bestimmen, an welchem subzellulären Kompartiment die PDE-Hemmung vorrangig entfaltet wird. Demnach vermutet man von einem hochselektiven PDE3-Inhibitor z.B. am menschlichen Herzen eine auf das SR konzentrierte Hemmwirkung mit einem dort lokalisierten Anstieg von cAMP.

Die kontraktionssteigernde Wirkung von PDE3-Inhibitoren ist hinlänglich bekannt (SILVER). MULLER *et al.* nehmen an, daß eine Hemmung der PDE4 bei Meerschweinchen lediglich Inotropie-*verstärkende* Funktion hat. Bedingt durch das Überwiegen von PDE4-Aktivität könnten Ratten dagegen möglicherweise auf die kombinierte Hemmung von PDE3 und 4 angewiesen sein, was Papaverin nicht ausreichend zu leisten vermag. Eine Steigerung von $LVdP/dt_{max}$ bleibt aus.

Auch sollte der oben erwähnte Einfluß des Ausgangswertes berücksichtigt werden (s. 4.2). Die Kontraktionskraft von Rattenherzen könnte bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} bereits so stark sein, daß sie zumindest von Papaverin - wohl aber von anderen inotrop wirkenden Substanzen - nicht mehr gesteigert werden kann. Damit ist die in älterer Literatur zu findende Aussage, nach der Papaverin einer der stärksten Phosphodiesterasehemmer sei (KUKOVETZ und PÖCH 1970), heute nicht mehr aufrecht zu erhalten.

Für einen Einfluß des Ausgangswertes spricht, daß bei reduzierter $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ex}}$ eine - wenn auch nicht signifikante - Steigerung des $\text{LVdP}/\text{dt}_{\text{max}}$ bei Ratten erfolgt. Papaverin könnte die $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$ genügend anheben, um im Gegensatz zu 2,5 mMol/l Ca^{2+} erstmals positiv inotrop wirksam zu werden.

Kalzium-Calmodulin-abhängige Enzyme sind u.a. Ca^{2+} -ATPasen am sarkoplasmatischen Retikulum bzw. Kalziumpumpen der Plasmamembran. Ohne durch Kalzium aktiviert worden zu sein, bindet Calmodulin nicht an die Pumpe, deren Stimulation damit ausbleibt bzw. nicht verstärkt würde. Die Kalziumpumpe des SR scheint bei 2,5 mMol/l Ca^{2+} stärker als bei 1,25 mMol/l Ca^{2+} und bei Ratten stärker als bei Meerschweinchen auf Papaverin anzusprechen. Dabei zeigen sich die Ausgangswerte von $\text{LVdP}/\text{dt}_{\text{min}}$ abhängig von der Spezies, jedoch nicht von der $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ex}}$.

Bei Meerschweinchen und 1,25 mMol Ca^{2+} wird die inotrope Wirkungsumkehr bei einer um eine Stufe niedrigeren Papaverinkonzentration erreicht. Ausdruck einer negativ inotropen Wirkung ist der mit dem Anstieg des LVEDP verbundene Abfall von $\text{LVdP}/\text{dt}_{\text{max}}$. Die negativ inotrope Eigenwirkung von Papaverin überspielt bei 1,25 mMol Ca^{2+} schon bei geringerer Papaverinkonzentration die spezifische, durch Phosphodiesterase-Hemmung verursachte Inotropiesteigerung.

Ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Meerschweinchen und Ratten besteht in der Wirkung des Papaverins auf den Koronarfluß. Unabhängig von der Kalziumkonzentration ist bei Meerschweinchen schon bei geringen Papaverinkonzentrationen ein deutlich koronardilatierender Effekt erkennbar (Abb. 3.54 und 3.55). Hierbei könnte eine synergistische Wirkung beider zyklischer Nukleotide bedeutsam sein (SILVER; MARTIN *et al.*; KUKOVETZ und PÖCH; KARAKULLUKÇU *et al.*). Ein Anstieg nicht nur von cAMP, sondern auch von cGMP nach PDE3-Hemmung scheint für Vasodilatation unabdingbar. Darüber hinaus spielt vermutlich auch die unterschiedliche Existenz von PDE3 in den Gefäßen verschiedener Spezies eine entscheidende Rolle. So läßt sich aus den tabellarischen Übersichten, in denen NICHOLSON *et al.* publizierte Daten zusammengefaßt haben, ersehen, daß PDE3 in der Aorta von Meerschweinchen, nicht aber in Rattenaorta vorhanden ist. Dabei mag auch dem spezies-abhängigen Enzymmuster in der Aorta eine Bedeutung zukommen (s. Tab. 4.2). Mutmaßlich

führt Hemmung der *löslichen* PDE1 und 4 in der Rattenaorta nicht zur Gefäßerweiterung. PDE-Typ, Gewebeverteilung, Bindungszustand sowie die Potenz zur Hydrolyse zyklischer Nukleotide sind demnach Faktoren, welche unterschiedliche Effekte an Ratten- und Meerschweinchenherzen bei gleichen Versuchsbedingungen hervorbringen können. Bei Ratten findet eine Zunahme des Flusses erst ab Papaverinkonzentrationen $\geq 4,3 \times 10^{-6}$ Mol/l statt. Dies bedeutet, daß am ehesten eine Rechtsverschiebung vorliegt, d.h. Rattengefäße sind unempfindlicher.

Kontraktilität, Herzfrequenz und Wandspannung bestimmen die Höhe des Sauerstoffbedarfes. Ist deren Zunahme relativ gering ausgeprägt, hängt der koronarvenöse Sauerstoffpartialdruck hauptsächlich von der Perfusion der Herzkranzgefäße ab. Somit begründet sich die Ähnlichkeit im Kurvenverlauf von Koronarfluß und Sauerstoffpartialdruck.

4.4. Wirkung verschiedener Phosphodiesterasehemmer auf isoliert arbeitende Meerschweinchenherzen

4.4.1. Darstellung einzelner Parameter

Bei den Substanzen handelt es sich einerseits um unspezifische Phosphodiesterasehemmer wie das Methylxanthin Theophyllin und das Alkaloid Papaverin, andererseits um spezifische Phosphodiesterasehemmer wie Enoximon und Amrinon. Die Versuche wurden unter Standardkalziumbedingungen ($2,5 \text{ mMol/l Ca}^{2+}$) durchgeführt. Die auf der Abszisse aufgetragenen Konzentrationen rangieren dem Wirkoptimum der vier Substanzen entsprechend zwischen 10^{-7} und 10^{-3} Mol/l .

LVdP/dt_{max} Papaverin wirkt auf den maximalen linksventrikulären Druck zwar stetig positiv inotrop, jedoch liegen die durch die oben genannten Pharmaka hervorgerufenen Maxima doppelt (Theophyllin ~18 %, Amrinon ~22 %) bis dreifach (Enoximon ~29 %) so hoch. Alle Substanzen zeigen eine Wirkungsumkehr bei hohen Konzentrationen, die aber bei Papaverin am beeindruckendsten ausfällt. (Abb. 4.1)

LVEDP Die Änderung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes beläuft sich auf weniger als 1 mmHg bei allen vier Substanzen. Nur die jeweils letzten beiden Werte nehmen dagegen als Ausdruck der nun erfolgenden Kardiodepression ein Vielfaches der Ausgangsbeträge an, überdimensional bei Papaverin (+14 mmHg), weniger als ca. +5 % bei den übrigen Medikamenten. (Abb. 4.2)

LVdP/dt_{min} Allein Papaverin zeigt einen positiv lusitropen Effekt. Alle anderen PDE-Inhibitoren einschließlich dem unspezifisch hemmenden Theophyllin haben keinen signifikanten Einfluß auf LVdP/dt_{min}. (Abb. 4.3)

Herzfrequenz Papaverin und Enoximon wirken ähnlich stark positiv chronotrop (zwischen 6 % und 7 %). Theophyllin liegt mit einer Herzfrequenzsteigerung von ~41 % an der Spitze. Amrinon erzielt einen Maximalwert von ~13 %. (Abb. 4.4)

Koronarfluß Alle Substanzen zeichnen sich durch eine deutliche Erhöhung des Koronarflusses über 60 % aus. Am stärksten wirkt Papaverin ($+110 \pm 9,83 \%$), es folgen Theophyllin (~ +82 %), Enoximon (~ +70 %), und Amrinon mit ca. +66 %. (Abb. 4.5)

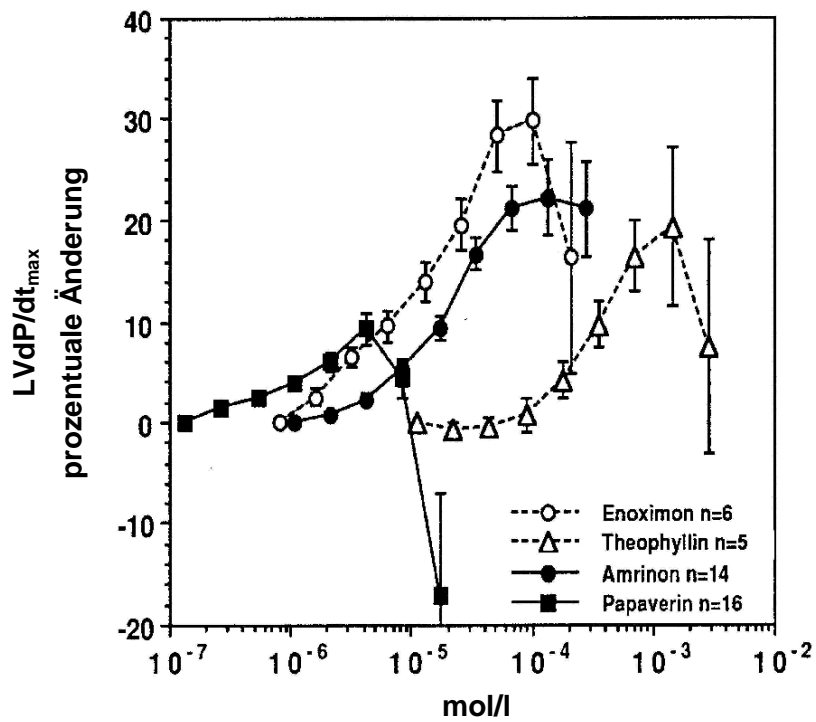


Abb. Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf LVdP/dt_{max} von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM)

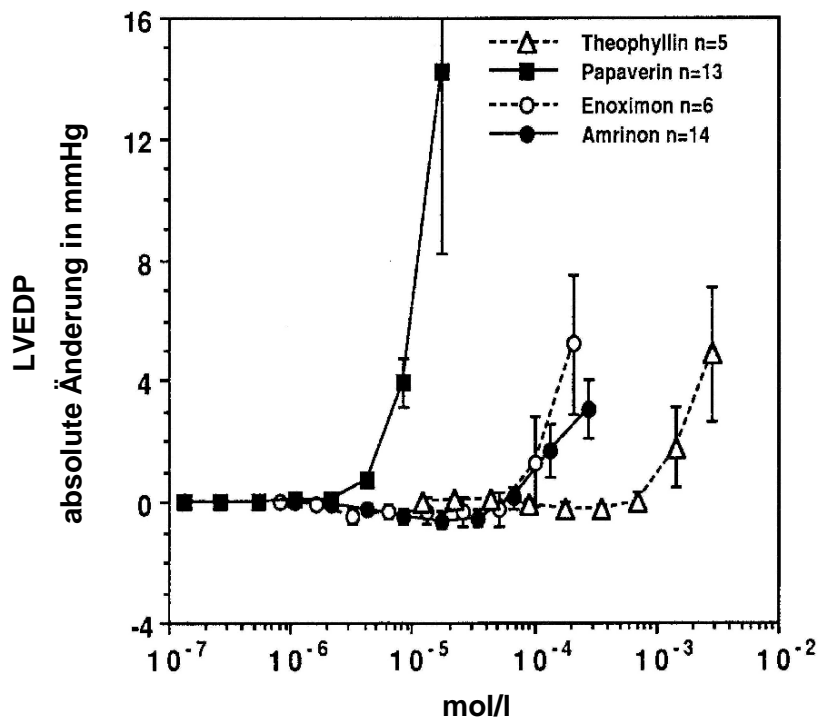


Abb. Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf den linksventrikulären EDP von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM)

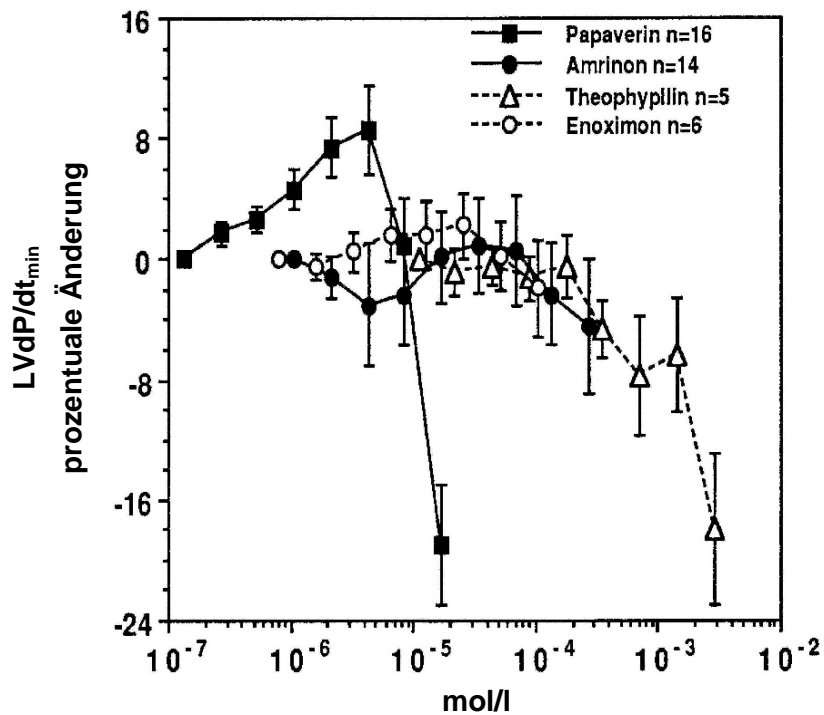


Abb. 4.3 Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf LVdP/dt_{min} von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM)

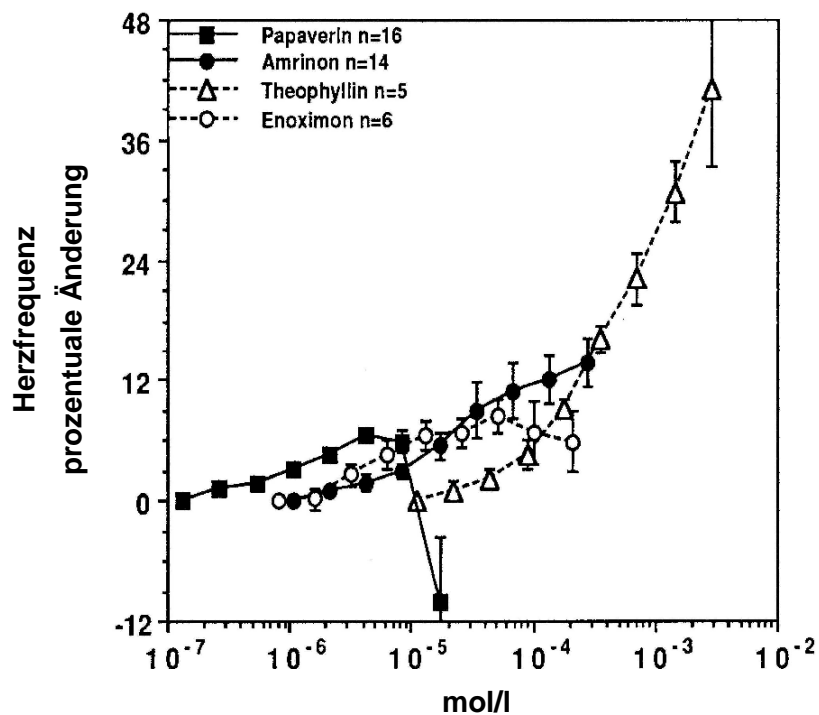


Abb. 4.4 Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf die Herzfrequenz von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte ± SEM)

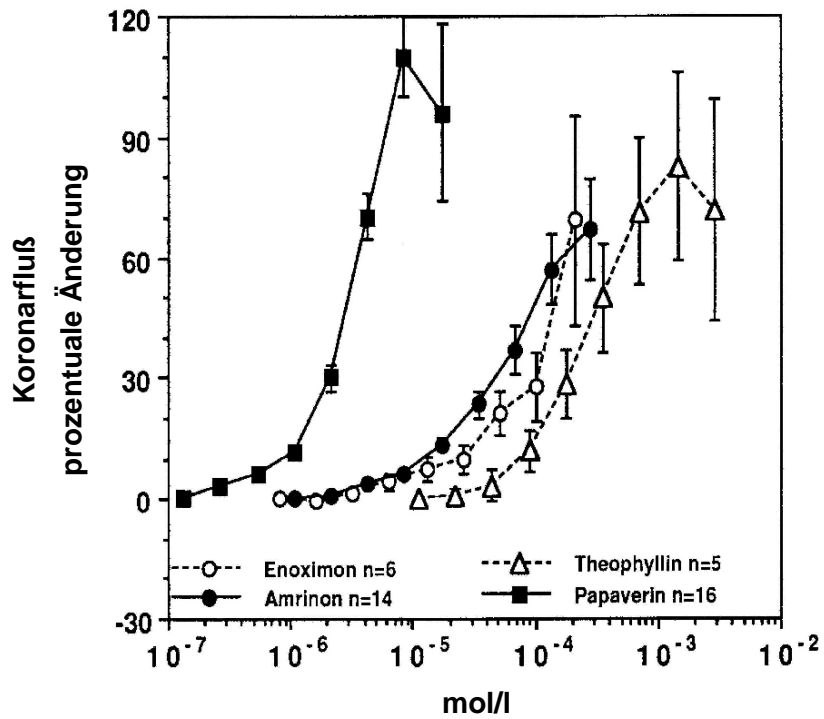


Abb. Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf den Koronarfluß von Meer-
4.5 schweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM)

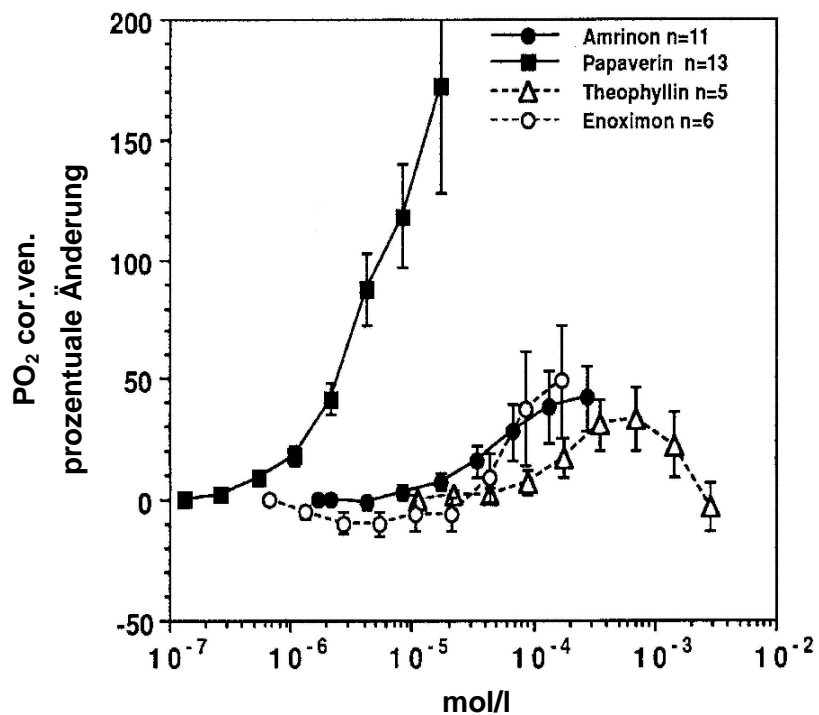


Abb. Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf den koronarvenösen PO₂
4.6 von Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM)

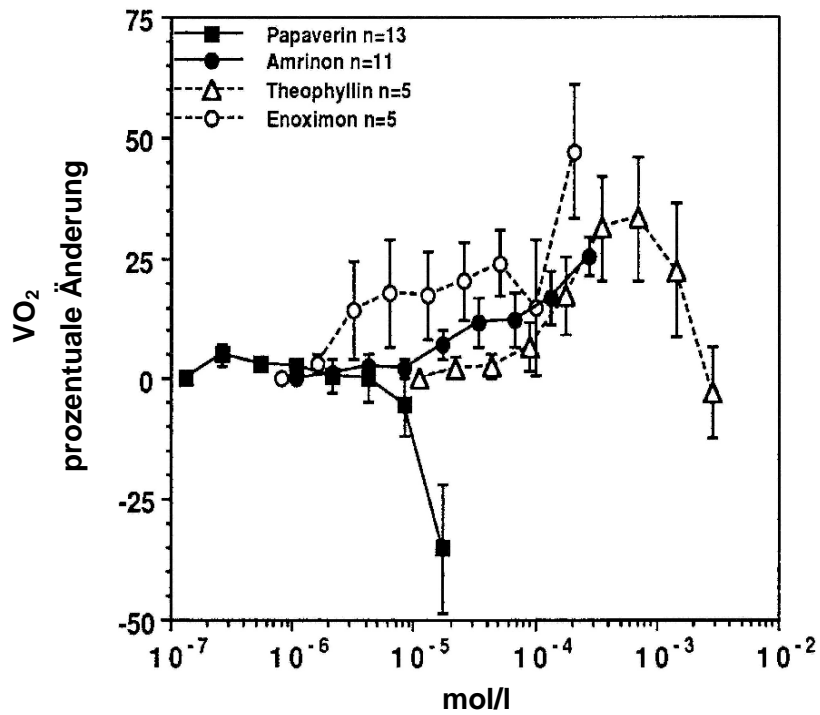


Abb. Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf den Sauerstoffverbrauch von 4.7 Meerschweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM)

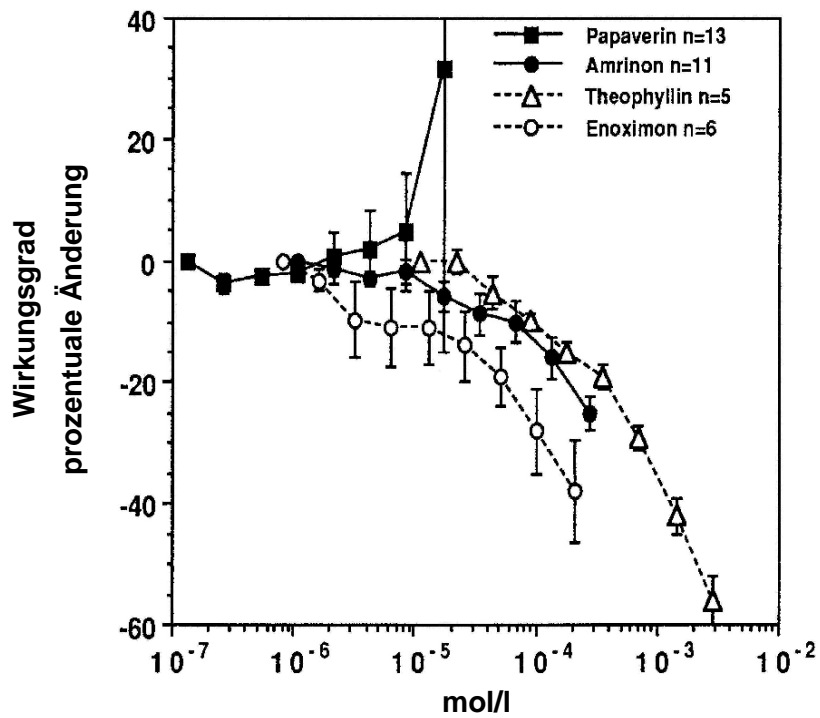


Abb. Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Hemmer auf den Wirkungsgrad von Meer- 4.8 schweinchenherzen bei 2,5 mM Kalzium (Mittelwerte \pm SEM)

PO₂ cor. ven. Von Beginn an erhöhen Papaverin, Theophyllin und Amrinon den koronarvenösen Sauerstoffpartialdruck. Enoximon führt zum Abfall der Werte in den negativen Bereich, um erst bei den letzten 3 Gaben über 0 % anzusteigen. Das von Papaverin verursachte Maximum von $172 \pm 44,7$ % liegt mehr als 3 mal so hoch wie die Maxima der anderen Wirkstoffe (zwischen 30 und 50 %). Die Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten ist folgende: Da Papaverin den Sauerstoffverbrauch nicht erhöht (s. Abb. 4.7), ist die Steigerung des Koronarflusses eine reine Luxusdurchblutung mit entsprechender Abnahme der arteriell-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz, was zu einem entsprechenden Anstieg des koronarvenösen pO₂ führt. Bei den anderen Substanzen nimmt aber der Sauerstoffverbrauch zu, was bei eher geringerer Flußsteigerung (im Vergleich mit Papaverin) dazu führt, daß die Sauerstoffausschöpfung nur wenig abnimmt und der koronarvenöse pO₂ entsprechend nur wenig zunimmt. (Abb. 4.6)

VO₂ Den geringsten Anstieg zeigt die Papaverin-Kurve, deren Maximum bei der 2. Dosis 5 % knapp übersteigt und ab der 7. Dosis deutlich in den Bereich negativer Werte abfällt. Die Höchstwerte der anderen Pharmaka bewegen sich im Bereich von 25 - 50 %. Dabei zeigt Theophyllin nach der 7. Gabe einen deutlichen Abfall des Sauerstoffverbrauches mit gering negativem Endwert. (Abb. 4.7)

Wirkungsgrad Theophyllin, Enoximon und Amrinon senken den Wirkungsgrad von Anfang an unter 0 %, am stärksten Theophyllin bis ungefähr -56 %. Papaverin senkt den Wirkungsgrad bei $2,7 \times 10^{-7}$ Mol/l auf ein Minimum von $3,8 \pm 1,56$ %, bewirkt dann einen flachen Anstieg bis zur 7. Dosis, um mit einem auffällig hohen Endwert von über 30 % abzuschließen. Dabei ist bekannt, daß beim isolierten Herzen eine deutliche kardiale Depression mit einem Anstieg des Wirkungsgrades einhergeht. Eine starke Frequenzzunahme (Theophyllin) dämpft dagegen den Wirkungsgrad (Abb. 4.8)

4.4.2. Vergleich und Interpretation

Amrinon (und Milrinon) hemmt die PDE3 an Herzen und Gefäßen von Meerschweinchen gleich stark (SILVER). Phosphodiesterase-Hemmung auf Herz und Gefäße finden im selben Konzentrationsbereich statt (SILVER). Damit ist eine Vergleichbarkeit mit Papaverin, Enoximon und dem Methylxanthin Theophyllin gegeben.

Enoximon und Amrinon gelten als spezifische Inhibitoren der PDE3, deren Hemmung als hauptverantwortlich für die Kontraktilitätssteigerung angesehen wird (HARRISON *et al.*, SCHOLZ *et al.*). Dafür spricht eine doppelt bis dreifach stärkere Inotropiezunahme (Abb. 4.2)

im Vergleich zu Papaverin, einem unspezifischen Phosphodiesterase-Hemmer (HARRISON *et al.*, BEAVO und REIFSNYDER).

Druck-Volumen-Schleifendiagramme erlauben eine Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilitätsänderung bei weitgehender Lastunabhängigkeit. Mittels Erstellung und Auswertung dieser Diagramme konnte gezeigt werden, daß Amrinon und Enoximon die Ventrikelfunktion nicht nur durch Lastveränderungen aufgrund von Vasodilatation sondern auch durch Kontraktilitätszuwachs verbessern (THORMANN).

Einen Eindruck bezüglich Spezifität von PDE-Inhibitoren vermittelt nachstehende Tabelle. Aus dieser geht hervor, daß Enoximon die Phosphodiesterase 3 selektiver hemmt als die unspezifischen PDE-Inhibitoren Papaverin und Theophyllin. Enoximon zeigt eine *mindestens* 57-fach, Papaverin eine *höchstens* 15-fach höhere Selektivität zur PDE3 als zu den übrigen PDE-Typen.

Tab. 4.3 Wirkung verschiedener Phosphodiesterase-Inhibitoren auf PDE-Typen 1 bis 4 isolierter menschlicher Herzen (nach DE CHEFFOY *et al.*)

	<i>IC₅₀ (µM) bezogen auf cAMP-Aktivität</i>				<i>IC₅₀/IC₅₀-Verhältnis</i>		
	<i>PDE1</i>	<i>PDE2</i>	<i>PDE3</i>	<i>PDE4</i>	<i>PDE 1/3</i>	<i>PDE 2/3</i>	<i>PDE 4/3</i>
Papaverin	50	53	3,7	3,1	14	15	0,8
Theophyllin	372	620	240	295	1,6	2,6	1,2
Enoximon	1000	1000	10	599	95	95	57

Die positiv inotrope Wirkung von Theophyllin, welche bei Konzentrationen von $\geq 10^{-4}$ Mol/l zum Vorschein kommt, reicht nahezu an die von Amrinon. In diesem Dosisbereich ist Theophyllin nach MCNEILL *et al.* in der Lage, den positiv inotropen Effekt von Norepinephrin zu verstärken, im Gegensatz zum Inotropie abschwächenden Papaverin in äquimolarer Dosis. Obwohl auch Theophyllin als unspezifischer PDE-Hemmer gilt, ist die positiv inotrope Wirkung doppelt so hoch wie bei Papaverin, dessen PDE-hemmende Potenz jedoch stärker ist (MCNEILL *et al.*). Diesen scheinbaren Widerspruch kann möglicherweise ein weiterer Wirkmechanismus des Theophyllins beseitigen (s. auch Kap. 1.3.). Theophyllin induziert in höheren Konzentrationen eine Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und gleichzeitig eine Hemmung der Kalziumwiederaufnahme in dasselbe (KORTH). Eine ausgeprägte Zunahme der Herzrate unter Theophyllin sollte den Mechanismus der Frequenzinotropie miteinbeziehen.

Ein Vergleich mit den enddiastolischen Druckwerten (Abb. 4.3) verdeutlicht, daß ein Anstieg des $LVdP/dt_{max}$ nicht aufgrund einer höheren Vordehnung zustande kam. Die Steigerung der Kontraktilität beruht demnach auf einer der jeweiligen Substanz eigenen positiv inotropen Wirkung. Die vorübergehende, leichte Abnahme des LVEDP (nicht bei Papaverin) ist ein zusätzlicher Hinweis auf eine positiv inotrope Substanzwirkung.

Der positiv lusitrope Effekt des Papaverins übertrifft den nicht signifikanten von Enoximon um ein Mehrfaches. Der Wiederabfall von $LVdP/dt_{min}$ erfolgt bei Papaverin abrupt, der Abfall bei den anderen Medikamenten dagegen flacher. Nicht bzw. negativ lusitrop wirken Amrinon und Theophyllin (Abb. 4.4).

HARRISON *et al.* halten bzgl. Phosphodiesterasen und cAMP *funktionelle* Kompartimente für möglich, welche unterschiedlichem Einfluß von Kalzium und cGMP ausgesetzt sind. Anscheinend existieren derartige Kompartimente, welche unterschiedlich auf PDE-Inhibitoren reagieren. Da Papaverin auch den Abbau von cGMP hemmt (ENDO *et al.* 1979), wäre ein Einwirken auf solche funktionellen Kompartimente denkbar. In *ähnlichem* Ausmaß verkürzen dagegen Amrinon (10^{-4} - 10^{-3} Mol/l), Theophyllin (10^{-4} - 10^{-3} Mol/l) und Papaverin (10^{-5} - 10^{-4} Mol/l) die Relaxationszeit am Ventrikelmyokard (rechtsventrikuläre Trabekel) vom Hund in Konzentrationen, welche eine vergleichbare Steigerung der Kontraktionskraft hervorrufen (ENDO *et al.* 1982). Diese zwischen Meerschweinchen und Hunden differierenden Befunde mögen auf *speziesabhängige* Reaktionen auf die betreffenden Pharmaka bzw. aufgrund der in 4.3. beschriebenen Faktoren beruhen. Ventrikuläre PDE3 existiert beim Hund in löslicher und gebundener, beim Meerschweinchen nur in löslicher Form (s. Tab. 4.1). Allerdings sollte nicht außer acht gelassen werden, daß vorgedehnte und mit 0,5 Hz stimulierte rechtsventrikuläre Trabekel anders als intakte linke Ventrikel reagieren können.

Theophyllin verlängert die Relaxationszeit wegen der in höherer Konzentration (zwischen 10^{-3} und 10^{-2} Mol/l) hinzukommenden Hemmung der Kalziumwiederaufnahme (KORTH).

Papaverin und Enoximon wirken ähnlich stark positiv chronotrop (Abb. 4.5). Für Papaverin ist eine PDE-Hemmung auf Schrittmacher-Ebene anzunehmen, wie von KOMAS *et al.* am Sinusknoten des Hundes gezeigt. Die im klinischen Einsatz von Amrinon registrierte positive Chronotropie wird teils als PDE-Hemmung der Schrittmacherzellen (SCHOLZ *et al.*), teils als reaktive Gegenregulation bei systemischer Vasodilatation angesehen. Auch in Versuchen mit isolierten Herzen ohne nervale Innervation findet sich eine deutliche Zunahme der Herzfrequenz. Somit ist eine direkte Beeinflussung des Sinusknotens nicht auszuschließen.

Die stärkste koronardilatierende Potenz weist Papaverin auf, gefolgt von Theophyllin und den ähnlich wirksamen PDE-Hemmern Amrinon und Enoximon (Abb. 4.6). Nach einer

mäßigen Flußsteigerung bis zum dritten Wert sind nur noch 4 Verdopplungen der Papaverindosis notwendig, um das Maximum zu erreichen, welches ca. 30 bis 40 % höher liegt als bei den übrigen Substanzen. Diese benötigen 5 Dosisverdopplungen, bis sie mit steileren Steigungen als zu Beginn zum Maximum gelangen. Durch seine unspezifische, relativ starke Wirkung auf sämtliche Phosphodiesterase-Typen (HARRISON *et al.*, BEAVO und REIFSNYDER) hemmt Papaverin den Abbau sowohl von cAMP als auch von cGMP. Da sich deren Wirkung hinsichtlich Gefäßerweiterung addiert (SILVER, MARTIN *et al.*, KUKOVETZ und PÖCH, KARAKULLUKÇU *et al.*), erklärt sich die Überlegenheit Papaverins.

Bei Amrinon, Enoximon und Theophyllin läßt ein durch ausgeprägt positive Inotropie und Herzfrequenzsteigerung begründeter Mehrbedarf an Sauerstoff den O₂-Gehalt im venösen Koronarperfusat sinken (Abb. 4.7 und 4.8). Die Gefahr einer dadurch induzierten Ischämie bestünde bei einer KHK-bedingten Herzinsuffizienz. Enoximon jedoch ist imstande, die Schrittmacher-induzierte Anginaschwelle heraufzusetzen (THORMANN).

Papaverin bewirkt dagegen nur eine moderate Änderung von Inotropie und Herzfrequenz, so daß der Sauerstoffverbrauch stabil bleibt. Damit begründet sich die Höhe des koronarvenösen Sauerstoffpartialdruckes.

Ein im Verhältnis zur Herzleistung relativ stärker ansteigender Sauerstoffverbrauch senkt den Wirkungsgrad bei allen Pharmaka bis auf Papaverin (Abb. 4.9).

Bezogen auf $LVdP/dt_{max}$ ist Papaverin schwächer wirksam als Enoximon, Amrinon und Theophyllin. Der durch cAMP-Erhöhung vermittelte positiv inotrope Effekt des Papaverins könnte durch cGMP moduliert, d.h. abgeschwächt werden (SILVER), da das Alkaloid dessen Abbau ebenfalls hemmt.

Die Stärke des Alkaloides Papaverin liegt somit in der gefäßerweiternden Wirkung.

4.5. Unterschiedliche Ausprägung eines positiv inotropen Papaverineffektes

Katecholaminfreisetzung Die inotrope Papaverinwirkung war bei den einzelnen Herzen recht unterschiedlich. Bei einigen war lediglich eine kardiodepressive Wirkung gegeben. Bei den anderen war das Ausmaß der positiv inotropen Wirkung verschieden stark ausgeprägt, was die z.T. höheren Standardabweichungen in den Graphiken bedingt. Auch NAWRATH und MEINERTZ verzeichneten sowohl positive, negative oder keinerlei inotrope Papaverineffekte an ventrikulären Herzmuskelfasern (Trabekel) von Katzen und Meerschweinchen. Sie erklären den unvorhersehbaren inotropen Papaverineffekt mit einer möglichen *Mobilisierung* von Katecholaminen aus endogenen Speichern und/oder einer *Wirkungsverstärkung* kleiner Katecholaminmengen, welche durch elektrische Stimulation isolierter Ventrikelfasern freigesetzt werden. Dagegen spricht allerdings die fehlende Steigerung der Herzfrequenz in der vorliegenden Studie.

cAMP-Basalrate ENDOH *et al.* fanden ebenfalls eine große Variabilität bzgl. des positiv inotropen Effektes von Papaverin (1979) und Amrinon (1982 und 1986) auf Ventrikelmyokard von verschiedenen Hunden, während Präparate *desselben* Hundes gleich reagierten. Die Autoren führten ihre Beobachtungen auf eine *niedrige Basalrate im cAMP-Metabolismus* zurück. Diese sei dafür verantwortlich, daß die Reaktion auf die PDE-Hemmung zu schwach ausfällt, um eine nachweisbare Wirkung zu erzeugen. Unterstützt wird diese Annahme durch weitere Versuchsreihen, in denen Papaverin den positiv inotropen Effekt von Isoproterenol auch in jenen Muskelpräparaten verstärkte, die auf Papaverin allein nicht ansprachen. PDE-Inhibitoren steigern den cAMP-Gehalt und positiv inotrope Effekte in Abhängigkeit von der vorherrschenden Basalaktivität der Adenylatzyklase (MUBAGWA *et al.*).

cAMP-Kompartimente HENRY *et al.* untersuchten isovolumetrisch arbeitende Links-herzpräparate von Meerschweinchen bei einer Papaverinkonzentration zwischen 10^{-9} und 10^{-5} M und einer Schlagfrequenz von 300/min. Bei 10^{-5} M Papaverin registrierten sie zwar einen signifikanten cAMP-Anstieg, welcher aber keine Änderung des inotropen Status bewirkte. Möglicherweise ist eine Aufteilung von cAMP in Kompartimente eine Erklärung für die Dissoziation von Nukleotidspiegel und Inotropie. In einem solchen cAMP-Kompartiment, welches nur die Kontraktilität reguliert, könnte der cAMP-Spiegel - vermutlich bedingt durch einen dem Kompartiment eigenen Charakter - unverändert bleiben, obwohl insgesamt ein Anstieg von cAMP außerhalb dieses betrachteten Kompartimentes registriert werden konnte. Auch ENDOH *et al.* (1975) vermuten, daß - ungeachtet des gesamten cAMP-Gehaltes - möglicherweise nur ein einem bestimmten Kompartiment angehörender cAMP-Anteil für den maximal inotropen Effekt benötigt wird. HENRY *et al.* führen Berichte anderer Arbeitsgruppen über eine beobachtete positiv inotrope Wirkung von Papaverin auf einen begleitend

steigenden Koronarfluß, welchen die Autoren in den eigenen Versuchen konstant hielten, zurück. Das würde bedeuten, daß die inotrope Wirkung auf den Gregg-Effekt zurückzuführen wäre. Ob es aber einen Gregg-Effekt wirklich gibt, ist stark umstritten.

Mikropräzipitate Bei mehr als 5×10^{-5} M Papaverin im Perfusat (Krebs-Puffer) ist eine vollständige, stabile Lösung der Substanz nicht mehr gewährleistet (HENRY *et al.*). Eine Alkaloidkonzentration in entsprechender Höhe wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht erreicht, so daß Papaverinmikropräzipitate für die Verschlechterung der Herzleistung gegen Versuchsende wohl keine Bedeutung haben.

chinidinartige Papaverinwirkung Chinidin hemmt den Kalziumaustausch. Viele PDE-Hemmer wie auch Papaverin besitzen lokalanästhetische oder chinidinartige Eigenschaften (KUKOVETZ *et al.* 1975). Diese können sich bei Überdosierung als negativ chronotrope, dromotrope, bathmotrope und inotrope Wirkung äußern. Membranstabilisierende Effekte des Chinidins können die Wirkung von cAMP an der Zellmembran hemmen. Chinidin schwächt den positiv inotropen, jedoch *nicht* den cAMP-erhöhenden Effekt von Isoprenalin.

Die chinidinartige Wirkkomponente von Papaverin konnten KUKOVETZ *et al.* 1975 mit folgender Versuchsanordnung aufzeigen: Chinidin (50 µg/min) verringert die Kontraktionsamplitude isolierter Meerschweinchenherzen um ca. 50 %. Zusatz von Papaverin zum Chinidin-haltigen Perfusat verursacht eine biphasische Änderung der Kontraktionsamplitude. In der ersten Phase reduziert Papaverin dosisabhängig die bereits durch Chinidin verminderte Kontraktionsamplitude noch weiter. Die folgende Phase ist charakterisiert durch eine ebenfalls dosisabhängige Zunahme der Kontraktionsamplitude, welche letztendlich größer ist als die bei Chinidin allein erhaltene, aber immer noch kleiner als die der Kontrollherzen ohne jeglichen Zusatz eines Pharmakons im Perfusionsmedium. Die Autoren führen die initiale Abnahme auf eine vermutete chinidinartige Wirkkomponente des Papaverins, welche den negativ inotropen Chinidineffekt verstärkt, zurück. Die folgende, mit erhöhten cAMP-Werten einhergehende Zunahme demaskiert durch das gleichzeitige Vorhandensein von Chinidin den positiv inotropen Papaverineffekt. Insgesamt resultiert netto eine positiv inotrope Wirkung.

Frequenzabhängigkeit REINHARDT *et al.* fanden an linken Vorhöfen von Meerschweinchen, daß Papaverin bei niedriger Schlagfrequenz (0,5 Hz) eine dosisabhängige, positiv inotrope Wirkung hat, welche bei höherer Frequenz (2 Hz) abgeschwächt wird und auf einen engeren Konzentrationsbereich (bis 10^{-6} Mol) beschränkt ist. Ab 3×10^{-5} Mol verkleinert sich die Kontraktionsamplitude. Durch seine Eigenschaft, Natrium- und Kalziumkanäle zu blockieren (SCHNEIDER *et al.*), welche mit steigender Frequenz zunehmend Bedeutung erlangt, limitiert Papaverin frequenzabhängig seine eigene positiv inotrope Potenz.

Papaverin kehrt in diesem Sinn die Gesetzmäßigkeit der Frequenzinotropie um, welche auf steigende intrazelluläre Kalziumspiegel beruht.

Kritisch anzumerken ist, daß die genannten Frequenzen von 0,5 und 2 Hz unphysiologisch sind und mit den Frequenzen in dieser Arbeit daher nicht verglichen werden können.

Allgemeine Überlegungen zur unterschiedlichen Ausprägung der Papaverinwirkung:

Papaverin beeinflusst stimulatorische und inhibitorische Eigenschaften kardialer Proteine, indem es durch Hemmung von Phosphodiesterasen deren cAMP-vermittelten Phosphorylierungszustand ändert. Es greift damit in das an sich schon komplexe Zusammenspiel der bei Phosphorylierungsvorgängen beteiligten Komponenten ein. Somit werden aufgrund der unspezifischen Hemmwirkung erwünschte und unerwünschte Effekte hervorgerufen, welche nur zu einem geringen Teil bekannten Mechanismen zugeordnet werden können. Erschwerend kommt hinzu, daß Proteinphosphorylierung prinzipiell an ≥ 1 Molekülrest durch verschiedene Proteinkinasen stattfinden kann. Dabei kann ein einziges Protein gleichsinnig beeinflusst werden. Andererseits kann, wie bei der Vermittlung sowohl positiver als auch negativer Inotropie durch Phospholemman, Phosphorylierung an unterschiedlichen Resten zu gegenteiligen Effekten führen.

Die Wirkung von Papaverin auf die Herzfunktion einzuschätzen und zu interpretieren wird darüber hinaus beeinträchtigt durch die neben dieser unspezifischen PDE-Hemmung bestehenden, bekannten und vermuteten Eigenschaften: möglicher Kalziumantagonismus, chinidinartige Wirkung mit Natriumkanalblockade, Blockade des Kaliumauswärtsstromes und einer bei höheren Konzentrationen auftretenden kardiodepressiven Papaverineigenwirkung.

Trifft eine solche, über mehrere Wirkmechanismen agierende Substanz wie Papaverin auf ein auf zellulärer Ebene kompliziertes und noch nicht vollständig erschlossenes System wie das kardiovaskuläre, sind Interaktionen nur eingeschränkt vorhersehbar. Auch solche Gegebenheiten wie die dem Versuch vorausgehende, durch den Starling-Vortest beurteilbare, kontraktile Situation des verwendeten isolierten Herzens beeinflusst die Reaktivität gegenüber der applizierten Substanz und ist von einer Vielzahl vorbestehender, intrazellulärer (Funktions-)Zustände abhängig. Letztere sind z.B. charakterisiert durch das Ausmaß der Phosphorylierung und Aktivität funktioneller, kontraktiler und struktureller Proteine sowie anderen, der Homöostase dienenden Prozessen. Letztlich fließen sowohl seitens des Papaverins als auch seitens des aktuellen kardialen Status eine Anzahl von Unbekannten ein, die das Zusammenwirken im voraus nur bedingt ermessen lassen.

Insgesamt wird Papaverin als Monotherapie den Anforderungen an ein sicheres Arzneimittel mit günstigem Wirk- und Nebenwirkungsprofil zur Steigerung der Kontraktilität am Herzen nicht gerecht. Aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite ist sein Einsatz begrenzt als Mittel der 3. Wahl bei Versagen vorrangiger Medikamente. Seine Verwendung als Referenzsubstanz zu Studienzwecken ist etabliert, besonders wenn es sich um Vergleiche vasodilatativer Potenz oder der Erzeugung unspezifischer Phosphodiesterasehemmung handelt.

Ausblick Die Entwicklung besser verträglicher PDE-Hemmer ist Gegenstand vieler Forschungsprojekte. Um deren unerwünschte Wirkungen zu minimieren und die therapeutische Effizienz zu steigern, ist die Kombination mit Cyclase-Agonisten oder Substanzen, welche mit cAMP und cGMP synergistisch wirken, zu überlegen. Daneben lassen Unterschiede in Struktur, Funktion und Regulation der PDE-Isoenzyme darauf hoffen, therapeutisch nutzbare Inhibitoren und Aktivatoren entwickeln zu können. Interessante Therapieoptionen könnten PDE-Hemmer mit folgenden zusätzlichen Wirkungen bieten:

1. direkter kalziumsensitivierender Effekt auf die Myokardfaser durch Pimobendan (SCHOLZ *et al.*, VAN MEEL), Org 30029 (MILLER und STEELE) und OPC-18790 (BEAVO *et al.*). Bei Kalziumsensitizern ist durch die verzögerte Abgabe von Kalzium vom Troponin C fast immer eine negativ lusitrope Wirkung zu verzeichnen. In dieser Hinsicht ist Papaverin vorteilhafter und könnte eventuell als Kombinationspartner eingesetzt werden.
2. PDE-Hemmer, die das Schließen von Natriumkanälen verzögern wie OPC-8212 (LATHROP und SCHWARTZ);
3. duale Inhibition von PDE3 und PDE4, um den positiv inotropen Effekt zu potenzieren durch Org 30029 (SHAHID *et al.*), EMD 54 622 (KLOCKOW und JONAS), Zardaverin (GALVAN und SCHUDT) und OPC-18790 (BEAVO *et al.*).