

PHARMAKODYNAMISCHE BEEINFLUSSUNG DES KREISLAUFES UND DER HERZFUNKTION

VON O. KRAUPP

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Ruhr-Universität, Bochum, BRD

Jeder pharmakodynamischen Betrachtung liegen Dosis-Wirkungszusammenhänge dergestalt zu Grund, daß spezifische Substanzen in bestimmten Dosenbereichen ein charakteristisches Wirkungsspektrum entfalten. Im vorliegenden Falle handelt es sich nun um die Einwirkungen auf ein sehr komplexes biologisches System, dessen Gesamtfunktionszustand durch eine große Zahl untereinander vernetzter Teilwirkungen bestimmt ist. Der Kreislauf stellt ein hydromechanisches System dar mit der Aufgabe der funktionellen Anpassung der Durchblutung der einzelnen Gewebe des Gesamtorganismus, wobei die Sauerstoffversorgung, die Substratverteilung und der Abtransport der gebildeten CO_2 wie der einzelnen Stoffwechsel- und Ausscheidungsprodukte zu und von den einzelnen Geweben gewährleistet werden. Demnach ist das Wirkungsobjekt der vorliegenden pharmakodynamischen Betrachtung ein biochemisches Transportsystem zur raschen funktionellen Zusammenschaltung der einzelnen Organe und Gewebe. In diesem hydromechanischen System fungiert das Herz als Pumpe, die Arterien als Verteilersysteme, die Arteriolen als Regulierventile, die Kapillaren als Austauschstrecken und die Venolen und Venen als Blutspeicher und Rückflußleitungen. Eine pharmakodynamische Betrachtung kann an einem solchen System zunächst nur analytisch, d.h. unter Aufgliederung in Teilwirkungsfunktionen beginnen.

Die wichtigste Grundfunktion ist die Organdurchblutung (F), wobei die durch ein einzelnes Organ in der Zeiteinheit hindurchströmende Blutmenge einerseits direkt vom Perfusionsdruck an den zuführenden Arterien und verkehrt proportional vom hämodynamischen Widerstand der Organgefäße abhängt. Wir kommen dabei zu einer Beziehung, die dem Ohm'schen Gesetz der Elektrizitätslehre formal gleich ist, d.h.

$$F = P/W$$

wobei (P) der allgemeine Blutdruck im arteriellen System und (W) den hämodynamischen Widerstand bedeuten, der hinwiederum mit der Gefäßlänge und der Viskosität des Blutes zunimmt, hingegen mit dem Gefäßdurchmesser in vierter Potenz abnimmt. Im Rahmen der Gesamtfunktion des Kreislaufes sind die einzelnen Organdurchblutungen jedoch keine unabhängigen und konstanten Größen, sondern dem Funktionszustand der durchbluteten Organe, zeitlich wechselnd, angepaßt. Die einzelnen Organkreisläufe sind dabei parallel geschaltet und die Durchblutungsgrößen im wesentlichen durch die Organgefäßwiderstände einreguliert. Unter physiologischen Bedingungen erweist sich der Blutdruck bzw. die Blutdruckamplitude (zwischen diastolischem und systolischem Blutdruck) und

damit der Perfusionsdruck für die einzelnen Organe als konstant einregulierte Größe. Damit gewinnt als zweiter, wesentlicher Gesichtspunkt neben der Einregulierung der Organdurchblutung, die Einregulierung des Blutdrucks, an Interesse. Eine Umformung der o.a. Gleichung ergibt

$$P = F \cdot W$$

wobei in diesem besonderen Falle (F) den Gesamteinstrom in den Kreislauf— identisch mit der Auswurfleistung des Herzens (Herzzeitvolumen; HZV)— und (W) den peripheren Gesamtgefäßwiderstand des Organismus bedeuten.

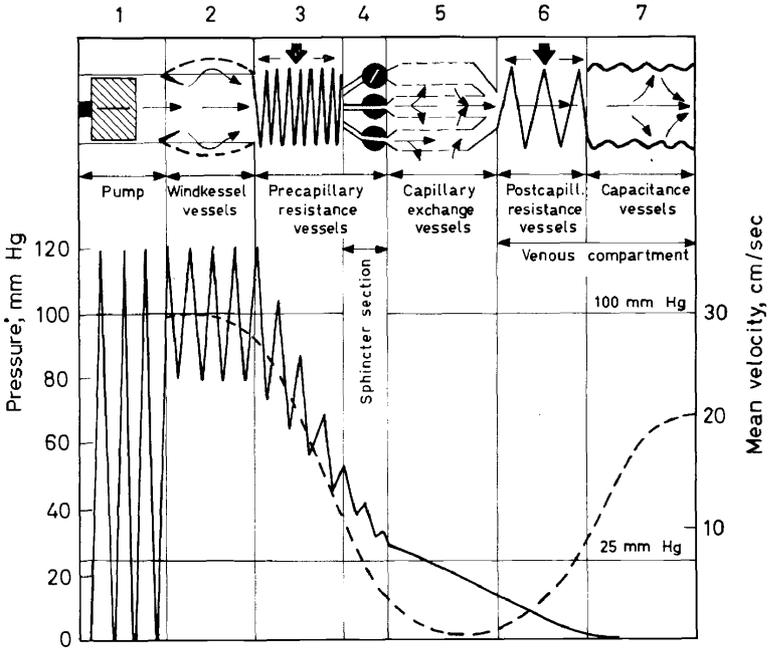


Abbildung 1. Schematische Darstellung der einzelnen Kreislaufabschnitte sowie der darin vorherrschenden Druckverhältnisse (nach Mellander; *Cirkulationen i Skelettmuskulatur, Nord. Med.* 72, 1311).

Da nun im Verlauf der verschiedenen Erfordernisse der Kreislaufsituation (W) erheblichen Schwankungen unterworfen sein kann, ergibt sich aus der o.a. Beziehung, daß die Auswurfleistung des Herzens zur Aufrechterhaltung der Blutdruckgröße ebenfalls verändert, d.h. angepaßt werden muß. Wir haben also demnach als zusätzlichen Gesichtspunkt der Kreislaufregelung neben der Widerstandsregelung der Organdurchblutung, die Minuten- volumensregelung zur Aufrechterhaltung eines konstanten Perfusionsdruckes zu beachten. Für die entscheidenden Fragen der pharmakodynamischen Einflüsse auf Teilregelvorgänge bzw. auf die resultierende Gesamtregelung erscheint es didaktisch zweckmäßig, eine Einteilung und Kennzeichnung der einzelnen Kreislauffunktionen in der Sprache der Regeltechnik vorzunehmen. Demnach stellen Herzminutenvolumen und die hämodynamischen Widerstandsgrößen Stellglieder, der Blutdruck die Regelgröße

und spezifische Druckrezeptoren an bestimmten Stellen des arteriellen Systems (Barorezeptoren im Aortenbogen und in der Carotisgabelung) die Föhler, und die corticalen, hypothalamischen, medullären und spinalen Kreislaufzentren die Regler dar. Die Regelimpulse verlaufen dabei über das efferente, autonome Nervensystem, vornehmlich im sympathischen Anteil. Für das Verständnis der meist an verschiedenen Punkten der Gesamtregelung angreifenden pharmakodynamischen Wirkungen ist die Kenntnis bestimmter Reaktionsmuster der Kreislaufregelung unter bestimmten physiologischen Bedingungen von großem Vorteil.

Orthostatische Kreislaufregelung

Hierbei handelt es sich um die Aufrechterhaltung des Blutdruckes gegenüber Veränderungen des Einflusses der Schwerkraft auf die hydrostatischen Druckverhältnisse, wie sie z.B. beim plötzlichen Aufrichten in die senkrechte Lage auftreten. Ein dadurch bedingtes primäres Absinken des Blutdruckes führt zur Erregung der Barorezeptoren und unter Zwischenschaltung der Kreislaufzentren durch Erregung sympathischer, konstriktorischer Fasern zur Engstellung peripherer Gefäße und damit zur Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes, wobei bei gleicher oder auch durch sympathische Erregung gesteigerter Herzleistung es zu einer Normalisierung des Blutdruckes kommt. Ein Versagen dieser Regulation führt zum orthostatischen Kolaps, d.h. zum kritischen Absinken des Blutdruckes, wie er gelegentlich bei konstitutionell disponierten Personen nach längerem Stehen auftreten kann.

Kreislaufregelung bei Leistungssteigerungen einzelner Organe oder des Gesamtorganismus

Hier muß als erstes die lokale Einregelung einzelner Organe durch den Organstoffwechsel, die sogenannte endogene, metabolische Regelung, angeführt werden. Diese ist vor allem für die Durchblutung des Herzens, des Gehirns, der Skelettmuskulatur und der Niere von Bedeutung. Da die Funktionsfähigkeit dieser Organe für den gesamten Organismus lebensnotwendig ist, muß jede Leistungssteigerung und der damit verbundene Mehrverbrauch an Sauerstoff und Substraten von einer sofort einsetzenden Zunahme der Blutzufuhr begleitet sein. Es ist daher verständlich, daß der Organstoffwechsel selbst auf dem Wege über vasoaktive Metaboliten die Blutzufuhr einreguliert. Ein typisches Beispiel ist die Gehirndurchblutung, die außerordentlich empfindlich auf die Freisetzung von metabolisch entstandenem CO_2 bzw. auf lokale Änderungen des Kohlensäuredruckes reagiert. Andere vasoaktive Stoffwechselprodukte sind die Milchsäure und Abbaustufen des Adenosintri-phosphats, die vor allem bei der Autoregulation der Herzdurchblutung eine Rolle spielen sollen.

Ein zweiter Gesichtspunkt ist die Kreislaufregelung der Leistungssteigerung des Gesamtorganismus, wie sie etwa der Stressreaktion zu Grunde liegt. Hier tritt eine gewisse Rangordnung der einzelnen Organdurchblutungen in Erscheinung, insbesondere steht die Durchblutung von Gehirn, Herz und Skelettmuskulatur im Vordergrund, während andere—in der

Augenblickssituation nicht lebenswichtige Organe—in ihrer Durchblutung gedrosselt werden. Eine solche Simultanregulation, die überdies von entsprechenden Umstellungen des Organstoffwechsels begleitet ist, wird vom Organismus auf hormonellem Wege, d.h. durch Einwirkung kreislauf und herzaktiver Stoffe auf dem Blutwege erreicht. Im wesentlichen steht hier die Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark im Vordergrund, dessen unterschiedliche Wirkung auf die glatte Muskulatur der verschiedenen Gefäßsysteme zusammen mit einer Steigerung der Pumpleistung des Herzens zu einer der Notstandssituation angepaßten Mehrdurchblutung bzw. Änderung der Blutverteilung in die einzelnen Organe führt.

Die Beurteilung pharmakodynamischer Einwirkungen auf den Gesamtkreislauf wird nun dadurch erschwert, daß fast alle Eingriffe in einen der Teilvorgänge zu Rückkoppelungsphänomenen auf andere Teilsysteme führen. Dies sei am folgenden Beispiel erläutert: Eine isolierte, pharmakodynamisch bedingte, periphere Widerstandserhöhung oder Erniedrigung führt zunächst zu entsprechenden Blutdruckveränderungen, die hinwiederum über entsprechende Erregungsänderungen an den Barorezeptoren über die Kreislaufzentren entsprechende Anpassungsreaktionen des Herzminutenvolumens (Frequenzänderungen, Schlagvolumsänderungen) auslösen. Es wird daher in der Folge notwendig sein, zunächst die primären Angriffspunkte besonders zu diskutieren und die sekundär ausgelösten Kreislaufreaktionen als solche anzuführen. Entsprechend dem oben skizzierten Regelschema sind nun die folgenden pharmakodynamischen Wirkungen bzw. Angriffspunkte denkbar: (1) Angriffspunkte an den Stellgliedern; (2) an den Reglern; (3) an den Regelkreisen.

1. Pharmakodynamische Wirkungen an den Stellgliedern (peripherer Gefäßwiderstand und Auswurfleistung des Herzens)

(A) *Wirkungen auf den Gefäßwiderstand.* Hier sei als erstes die spezifische Beeinflussung des Gefäßwiderstandes in peripheren Gefäßbezirken aber auch in einzelnen bestimmten Zentralorganen abgehandelt. Entsprechend der Abhängigkeit des Gefäßwiderstandes vom Gefäßquerschnitt läuft eine solche Wirkung auf eine Änderung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur hinaus. Allerdings verhalten sich hier die einzelnen Gefäßstrecken nicht gleichsinnig. Reine Widerstandsänderungen werden vor allem durch Änderungen des Gefäßdurchmessers in den Arterien bzw. Arteriolen und in den präkapillaren Sphinkterbezirken (Widerstandsgefäße) erhalten. Änderungen des Muskeltonus der Venolen und abführenden Venen (Kapazitätsgefäße) führen weniger zu Widerstandsänderungen als vielmehr zu Änderungen der Blutspeicherung bzw. des venösen Rückstromes zum Herzen. Wir unterscheiden zunächst zwischen tonuserhöhenden (vasokonstriktorischen) und tonuserniedrigenden (vasodilatatorischen) pharmakodynamischen Gefäßwirkungen.

Substanzen mit reinen *konstriktorischen*, peripheren Gefäßwirkungen sind selten. Eine ausschließlich konstriktorische Wirkung an allen Gefäßgebieten ist dem Vasopressin, einem Peptidhormon aus dem Hypophysenhinterlappen zu eigen. An Menschen wie auch an allen untersuchten Tieren

PHARMAKODYNAMISCHE BEEINFLUSSUNG DES KREISLAUFES

besitzt Vasopressin eine erregende Wirkung auf die gesamte glatte Gefäßmuskulatur, so daß zunächst aufgrund einer dosisabhängigen, peripheren Gesamtwiderstandserhöhung der Blutdruck lang und andauernd ansteigt. Allerdings wird dieser primäre Effekt auf die Regelgröße durch sekundäre Wirkungen bei kleinen Dosen nahezu aufgehoben, bei großen Dosen zumindest abgeschwächt. Solche Sekundärwirkungen betreffen die Erregung der Barorezeptoren mit einer von ihnen ausgelösten, über den N. vagus

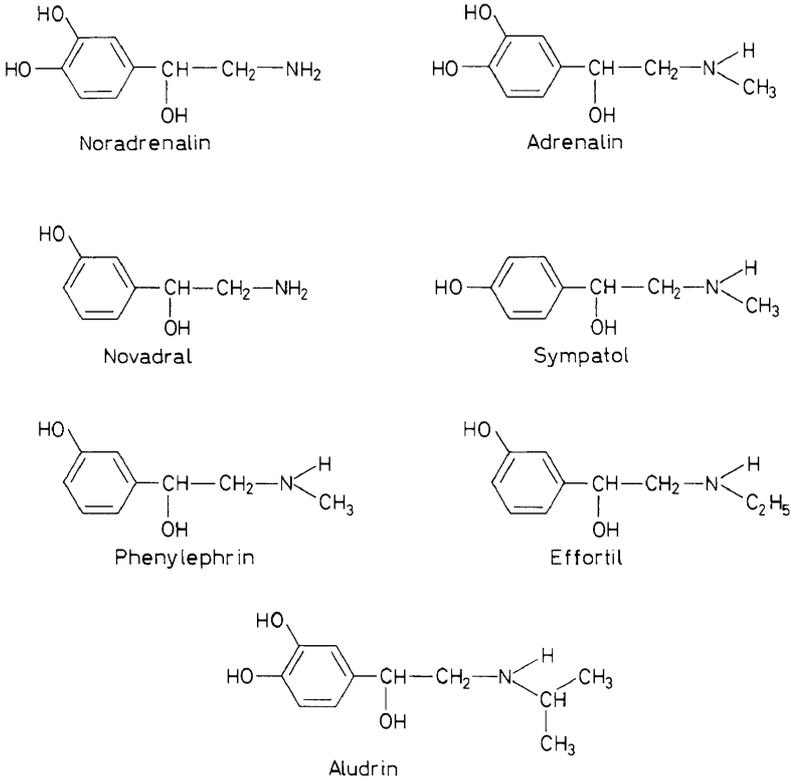


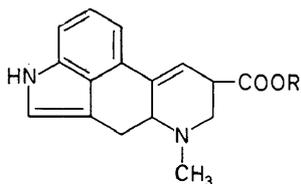
Abbildung 2.

verlaufenden Herzbremmung und ein Absinken der Herzleistung, hervorgerufen durch Anoxie auf der Basis einer Konstriktion der Coronargefäße. Vasokonstriktorische Wirkungen sind auch allen Katechinaminen (Abb. 2), angefangen von Adrenalin und Noradrenalin bis zu den synthetischen Analogon dieser beiden Verbindungen zu eigen. Allerdings ist diese konstriktorische Wirkung nur auf bestimmte Gefäßsysteme bzw. auf bestimmte Gefäßwandrezeptoren (sogenannte α -Rezeptoren) beschränkt, während gleichzeitig durch diese Substanzen an anderen Gefäßrezeptortypen (β -Rezeptoren) vasodilatatorische Wirkungen ausgelöst werden können. Am reinsten ist die α -konstriktorische Wirkung beim Noradrenalin sowie bei den beiden meta-Hydroxy-Phenylverbindungen Adrianol® (Phenylephrin) und

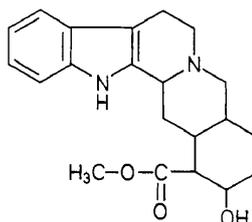
Novadral® ausgeprägt. Dementsprechend wirken diese Substanzen in weiten Dosenbereichen durch Widerstandserhöhung blutdrucksteigernd. Dieser Effekt wird außerdem dadurch verstärkt, daß diese Substanzen auch an den Kapazitätsgefäßen den Tonus und damit den venösen Rückstrom zum Herzen erhöhen. Auch hier treten Rückkoppelungswirkungen über

Sympatholytika

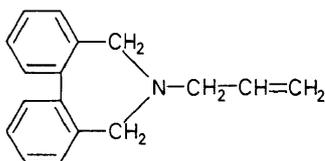
Blockierung der α -Rezeptoren



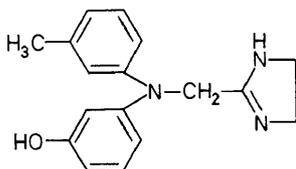
Lysergsäure-Derivate
(Mutterkornalkaloide)



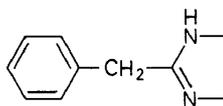
Yohimbin*



Ilidar®



Phentolamin
(Regitin®)



Tolazolin
(Priscol®)

Abbildung 3. α -Rezeptorenblocker.

die Barorezeptoren mit Bradykardie und Absinken des Minutenvolumens auf. Die α -konstriktorische Katechinaminwirkung kann durch spezifisch, blockierende Substanzen wie Dibenamin, Dibenzylin, Regitin sowie Ergotamin aufgehoben werden (α -Blocker) (Abb. 3).

Eine reine vasodilatatorische Wirkung besitzen die Nitrite bzw. die Salpeter- und Salpetrige-Säureester von ein- und mehrwertigen Alkoholen sowie Substanzen, denen eine unspezifische, dämpfende Wirkung auf die Membran erregbarer Gewebe (Nerv, glatte Muskulatur, Herzmuskulatur) zu eigen ist (Papavarin, Lokalanästhetika). Das Wirkungsspektrum dieser Substanzen ist daher als erstes durch eine primäre Widerstandserniedrigung mit Absinken des Blutdruckes gekennzeichnet. Diese Wirkung wird durch

den Tonusverlust der Kapazitätsgefäße mit Absinken des venösen Rückstromes noch verstärkt. Kompensatorisch werden auch hier, vor allem bei höheren Dosen, Frequenzsteigerungen des Herzens beobachtet. Vor allem bei den Nitriten ist die Drosselung des venösen Rückstromes zum Herzen sehr ausgeprägt, wobei es zu einem Rückgang der systolischen Blutfüllung bzw. Abnahme des Ventrikeldurchmessers des Herzens kommt. Zusammen mit der durch das Absinken des Blutdruckes bedingten Verminderung der Herzarbeit, führt die verringerte Ventrikelfüllung zu einer Abnahme des Sauerstoffverbrauches des Herzens, ein Gesichtspunkt, der in der Situation der akuten Herzanoxie von ausschlaggebender Bedeutung zu sein scheint. Obwohl auch die Coronargefäße an der gefäßerweiternden Wirkung der Nitrite teilhaben, verhindert das gleichzeitige Absinken des Perfusionsdruckes an den Ostien eine nennenswerte pharmakodynamischbedingte Durchflußsteigerung, so daß zur Zeit bei der Erklärung der coupierenden Wirkung der Nitrite beim Angina pectoris Anfall die energetische Entlastung des Herzens im Vordergrund steht.

Gefäßerweiternde Wirkungen wurden auch an einzelnen Gefäßgebieten für die Katechinamine nachgewiesen. Es handelt sich hier um die Gefäßwandrezeptoren (β -Rezeptoren), die vor allem in Muskelgefäßen und in der Coronarstrombahn vorhanden sein sollen. Das Verhältnis der konstriktorischen α -Komponente zu der vasodilatatorischen β -Wirksamkeit ist bei den einzelnen Katechinaminen sehr verschieden. N_2 -Substituierung am Noradrenalin Stickstoff führt zur Abnahme der α - und Zunahme der β -Wirksamkeit, so daß schon bei Adrenalin in der Regel die β -Wirkungen die α -Wirkungen überwiegen. Schon beim Isopropyl-Noradrenalin (Aludrin®) sind fast keine α -Wirkungen mehr nachweisbar, so daß von einem reinen β -Stimulator gesprochen werden kann. Das gemeinsame Auftreten von α - und β -Wirkungen im Molekül des Adrenalins bewirkt, daß nach Freisetzung von Adrenalin ein typisches Blutverteilungsmuster, gekennzeichnet mit Zunahme der Durchblutung der Skelettmuskulatur sowie des Herzens bzw. durch Drosselung der Blutzufuhr zu Haut- und Darmgefäßen entsteht. Ergänzt wird diese physiologisch äußerst wichtige Kreislaufwirkung noch durch eine entsprechende positive Wirkung auf die Auswurfleistung des Herzens (als β -Wirkung auf das Herz bezeichnet), so daß bis zu mittleren Dosenbereichen ein Überwiegen der β -Wirkung wegen der gegensinnigen Bewegung von peripheren Widerstandsänderungen und Herzminutenvolumszunahmen noch zu keinem nennenswerten Absinken des Blutdruckes führt. Die meisten der in der Pharmakotherapie verwendeten Katechinamine, wie Effortil®, Sympatol®, Corbasil® u.a.m. (Abb. 2) zeigen gemischte (α - und β -) Wirkungen. Ihre Anwendung bei hypotonen Zustandsformen dient mehr einer sinnvollen Änderung der Blutverteilung als einer Steigerung des Blutdruckes. Auch die β -stimulatorische Wirkung kann an den Rezeptoren durch spezifische, strukturell den Katechinaminen nahestehende Hemmsubstanzen dosisabhängig abgeschwächt bis aufgehoben werden (β -Blocker).

Eine pharmakodynamische Sonderstellung nehmen jene Gefäßgebiete ein, in denen der Widerstand vornehmlich aus dem Organstoffwechsel heraus einreguliert wird, wie z.B. beiden Coronar und Gehirngefäßen. Diese Gefäße sind von der allgemeinen Kreislaufregulation weitgehend

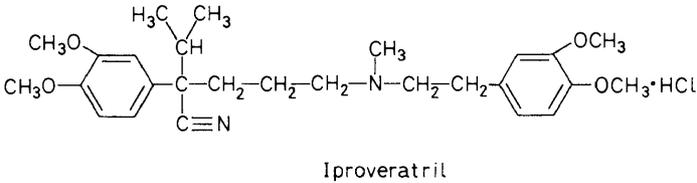
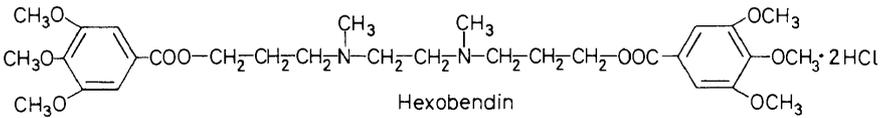
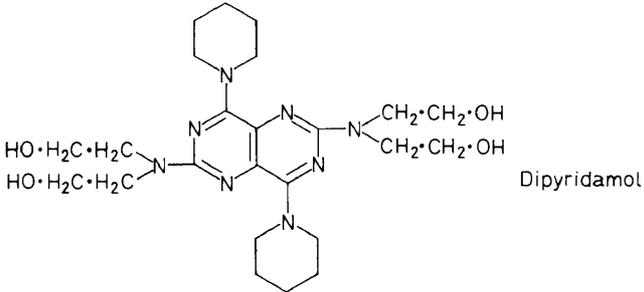
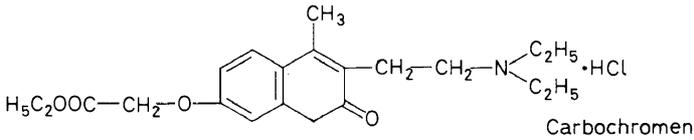


Abbildung 4. Chemische Struktur von Langzeitkoronardilatoren.

ausgenommen, d.h. ein sympathischer, konstriktorischer Einfluß ist nur gering—wenn überhaupt—ausgeprägt, und Veränderungen des Stoffwechsels spielen eine primäre Rolle. So ist z.B. ist der Coronarwiderstand in außerordentlich empfindlichem Ausmaß von dem arteriellen Sauerstoffgehalt abhängig und schon geringfügige Erniedrigungen der arteriellen Sauerstoffspannung führen wahrscheinlich über ein Anklagen des anoxischen Stoffwechsels zur Freisetzung vasodilatatorisch wirkender Metaboliten und damit zur Zunahme der Herzdurchblutung. Auch metabolisch-acidotische Veränderungen mit Erhöhung der intracardialen Wasserstoffionen- und CO_2 -Konzentration führen zur Erniedrigung des Coronarwiderstandes. Die vasoregulatorische Tätigkeit der CO_2 -Gewebspennung, ist in einem noch weit empfindlicherem Ausmaß bei der Gehirndurchblutung nachzuweisen. Es war daher nicht zu verwundern, daß die meisten untersuchten Vasodilatoren—darunter auch die β -stimulatorisch wirkenden Katechinamine—nur relativ schwache und flüchtige Wirkungen auf den Gefäßwiderstand der Hirn und Coronarstrombahn zeigten. Erst in letzterer Zeit wurden Substanzen beschrieben, die wie Dipyridamol (Persantin®),

Carbochromen (Intensain[®]), Iproveratril (Isoptin[®]) und Hexobendin (Ustimon[®]) (Abb. 4) schon im niederen Dosenbereich eine bis zu mehrere Stunden anhaltende Widerstanderniedrigung in der Coronarstrombahn, und bei Hexobendin auch in der Hirnstrombahn hervorriefen. Diese Wirkungen waren nicht nur an isolierten Herzen, sondern vor allem an intakten Tieren in situ nachweisbar, wobei die beobachteten spezifischen Coronarwiderstandsänderungen im geeigneten Dosenbereich ohne periphere Gefäßwirkungen bzw. Änderungen des Blutdruckes vor sich gingen. Es tritt daher bei diesen Substanzen nicht nur eine langdauernde Durchblutungssteigerung des Herzens, sondern wegen der Konstanz der Herzenergetik und damit des Sauerstoffverbrauches auch ein entsprechender Anstieg des Verhältnisses der Sauerstoffzufuhr zum Sauerstoffverbrauch des Herzens (Absinken der coronaren AVD-O₂) (Abb. 5) in Erscheinung. Hinsichtlich des Mechanismus dieser Wirkung konnte zunächst nachgewiesen werden, daß die Widerstanderniedrigung vor allem an der arteriellen Endstrombahn auftritt, so daß hier auch auf eine primäre metabolische Wirkung mit sekundärer Rückwirkung auf den coronaren Gefäßwiderstand geschlossen wurde. In Verfolgung dieser Annahme werden zur Zeit zwei Theorien experimentell überprüft: (1) Die Annahme einer Abbauhemmung bzw. Rückstaus energiereicher Phosphate im Herzen unter Einwirkung von Persantin[®], wobei als Stütze der experimentelle Befund einer Potenzierung der Coronarwirkung von Adenosin durch Vorbehandlung mit Persantin[®] sowie der Nachweis einer Hemmung des Adenosinabbaus durch Erythrozyten unter Persantineinwirkung herangezogen wird. (2) Die Annahme eines primären Angriffspunktes am Substratstoffwechsel des Herzens, vor allem durch Steigerung der myocardialen Aufnahme und des oxydativen Abbaus freier Fettsäuren mit sekundärer Citrat- und Malatakkumulation und -freisetzung und dadurch bedingter metabolischer Acidose im Bereich der terminalen Coronarstrombahn. Experimentelle Stützen für diese Theorie wurden durch den Nachweis einer verstärkten Aufnahme von freien Fettsäuren in das Herz normaler Hunde (Abb. 6) sowie einer Zunahme der myocardialen Extraktion freier Fettsäuren und beider Ketonkörper an alloxandiabetischen Hunden nach i.v. Darreichung von Hexobendin erbracht. In Übereinstimmung damit wurde an Ratten mittels Gefrierstop-Versuchen der Nachweis einer im Anschluß an eine i.v. Hexobendinzufuhr auftretende, vorübergehende intracelluläre Akkumulation von Citrat und Malat im Herzen erbracht (Abb. 7). Erst in jüngster Zeit konnte der Nachweis geführt werden, daß die coronargefäßerweiternde Wirkung des Hexobendins stets von einer Freisetzung von CO₂ und Wasserstoffionen aus dem Herzen begleitet ist. Es erscheint somit sicher, daß die Wirkung der o.a. angeführten Langzeitcoronardilatoren auf einer primären Wirkung auf den Herzstoffwechsel beruht. Die langdauernde Widerstanderniedrigung in der arteriellen, terminalen Strombahn des Herzens, die unter diesen Substanzen auftritt, führt schließlich auch zu einer Erweiterung des kapillar angelegten Collateralnetzes, wie Kranzgefäß-Ausgußpräparate an mit Persantin[®] bzw. Intensain[®] und Hexobendin[®] vorbehandelten Hunden ergaben. Klinisch wichtig erscheint, daß die unter Dauermedikation mit metabolisch wirkenden Koronardilatoren auftretende Kollateralgefäßausweitungen einen gewissen Schutz gegen die Auswirkungen eines Coronarverschlusses

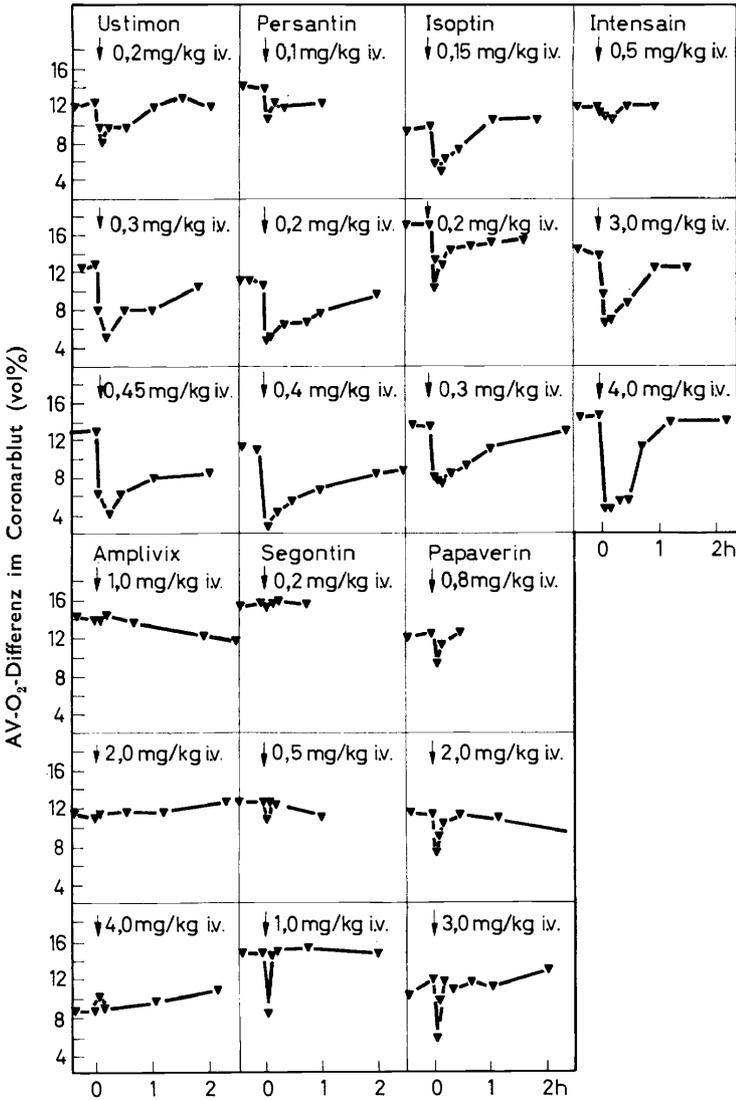


Abbildung 5. Zeitlicher Verlauf der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz im Coronarblut von Hunden mit uneröffnetem Thorax vor und nach je 3 Einzeldosen verschiedener Koronardilatoren [nach Heistracher *et al.* *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 1098 (1964)].

bewirken kann. Daraus leitet sich von allem eine Indikation zur Durchführung einer langdauernden klinischen Präventiv- und Intervalltherapie von Patienten mit Stenocardien sowie mit überlebten und drohenden Herzinfarkten ab. Auch am Gehirn konnte unter Einwirkung von Hexobendin eine Wasserstoffionen bzw. CO_2 -Freisetzung nachgewiesen werden, so daß die unter dieser Substanz auftretende Hirndurchblutungssteigerung ebenfalls metabolisch erklärt werden kann.

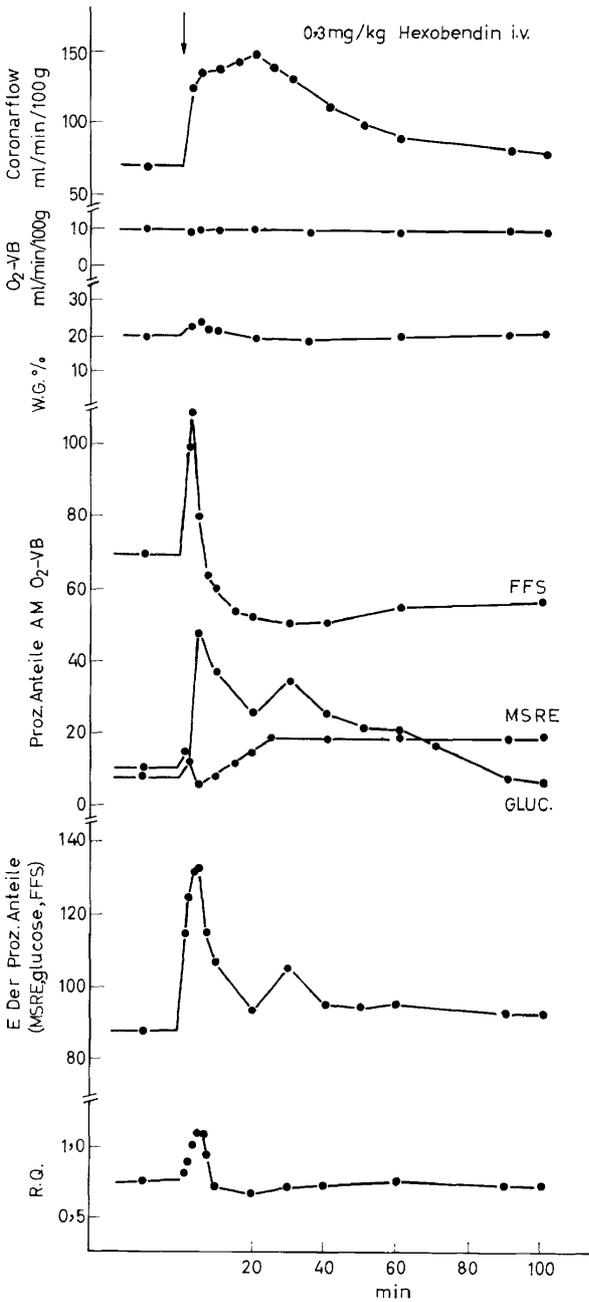


Abbildung 6. Koronardurchfluß, Sauerstoffverbrauch, aerober Wirkungsgrad, prozentuelle Anteile der einzelnen Substrate am aeroben Herzstoffwechsel sowie respiratorischer Quotient von Hunden vor und nach i.v. Verabreichung von Hexobendin [Mittelwertskurve aus 5 Versuchen; nach Kraupp *et al. Arzneimittel-Forsch.* **16**, 692 (1966)].

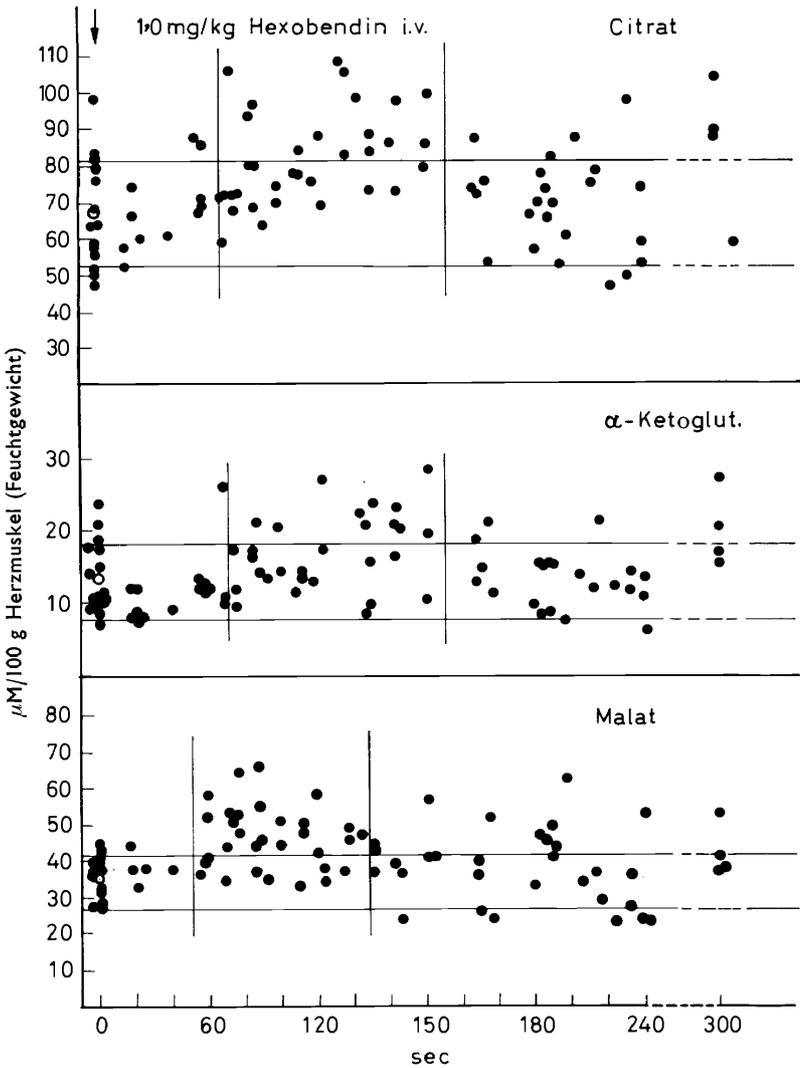


Abbildung 7. Zitrat, α -Ketoglutarat und Malat—Gehalt des Rattenherzens *in vivo* vor und nach i.v. Verabreichung von Hexobendin [nach Kraupp *et al. Europ. J. Pharmacol.* **1**, 140 (1967)].

(B) *Wirkungen auf die Herzfunktion.* Isolierte, pharmakodynamische Einwirkungen sind selten, da das Herz, entwicklungsgeschichtlich aus der Gefäßmuskulatur entstanden, auch pharmakodynamisch viele Gemeinsamkeiten mit der Gefäßmuskulatur aufweist. So sind den im vorigen Abschnitt erwähnten β -stimulatorisch wirkenden Substanzen bzw. allen membrandämpfenden Verbindungen auch wesentliche Wirkungen auf die Herzfunktion zu eigen. Pharmakodynamische Wirkungen auf die Herzfunktion können einerseits die Erregungsbildung sowie-Weiterleitung (Bathmo-

dromo- und chronotrope Wirkungen) sowie andererseits die mechanische Herzleistung (inotrope Wirkung) betreffen. In der Regel treten solche Wirkungen gemeinsam auf, wie dies das Wirkungsspektrum autonomer nervöser Einflüsse bzw. die pharmakodynamische Einwirkung der autonomen Transmittersubstanzen kennzeichnet. So tritt unter Adrenalin bzw. Aludrin® immer eine Koppelung einer positiven Wirkung auf die Schrittmacherfrequenz bzw. die Erregungsüberleitung im AV-Knoten mit einer positiv inotropen Wirkung, begleitet von stimulierenden Wirkungen auf den Herzstoffwechsel, in Erscheinung. Die typische inotrope Katechinaminwirkung am Herzen ist somit durch eine Frequenz-, Herzkraft- und Minutenvolumssteigerung gekennzeichnet und ist die Grundlage für die Steigerung der Sauerstoff- und Substratanlieferung in der adrenergen Kreislaufsituation. Die unter der β -stimulatorischen Wirkung auftretende Steigerung der Herzfunktion betrifft nicht nur die Parameter der Erregungsüberleitung sowie die elektromechanische Koppelung, sondern darüber hinaus auch die Bereitstellung von Stoffwechselenergie zur Deckung der energetischen Mehrleistung der Herzmuskulatur. Aus den Fettgeweben werden unter der Einwirkung von Adrenalin und Noradrenalin freie Fettsäuren ins Blut abgegeben, so daß dieser Hauptsubstratstoff des Herzstoffwechsels in höherer Konzentration zur Verfügung steht. Im Herzen selbst wird unter der Katechinamineinwirkung vermehrt 3,5-AMP gebildet, das seinerseits wiederum zur Aktivierung der Phosphorylase und damit zum vermehrten Abbau von Glykogen und damit zur Steigerung des Kohlehydratstoffwechsels führt (*Abb. 8*). Auch andere pharmakodynamische Wirkungen lassen sich teilweise durch einen Angriff an diesen biochemischen Vorgängen erklären. So führen verschiedene Xanthinderivate, vor allem Theophyllin und Coffein—ähnlich wie die Katechinamine—zu einer Steigerung der Frequenz und Auswurfleistung des Herzens, wobei gleichzeitig biochemisch bei diesen Substanzen eine Hemmung des fermentativen Abbaus von 3,5-AMP und damit eine Verlängerung der Einwirkung dieses intracellulären, äußerst wichtigen Transmitterstoffes erfolgt (*Abb. 8*). Sowohl Katechinamine, wie deren Homologe, wie auch die eben angeführten Xanthin-Derivate beeinflussen die Gesamtkreislaufsituation durch eine Erhöhung der Auswurfleistung des Herzens, wobei in beiden Fällen gleichzeitig erfolgende Wirkungen auf den peripheren Gefäßwiderstand stärkere Blutdruckänderungen in der Regel verhindern.

Dämpfende Wirkungen auf die Herzfunktion greifen in erster Linie an der Erregungsbildung bzw. -weiterleitung und -ausbreitung an. Es kommt dabei der Reihe nach zur Herabsetzung der Schrittmacherfrequenz sowie zur Verlängerung der atrio-ventriculären Erregungsüberleitung. Bei höheren Dosen tritt schließlich Block auf, und Kammerautomatien verschiedener Frequenz können das weitere Bild beherrschen. Die klassische Wirkung auf die Vorhoffrequenz ist die der Vagusreizung bzw. des Vagus-Überträgerstoffes Acetylcholin. Unter der Einwirkung von Acetylcholin kommt es zu einer Erhöhung des Ruhepotentials der Schrittmacherzellen, so daß die kritische Depolarisation später erreicht wird und damit die Schlagfrequenz sinkt (*Abb. 9, 10*). Die allgemein dämpfende Wirkung auf die Erregungsparameter der Vorhof- und Kammermuskulatur sowie des Reizleitungssystems wird als chinidinartige Wirkung bezeichnet, da

bei Chinidin diese Wirkung zuerst durchuntersucht und der Stoff in der Folge ausgedehnt klinisch untersucht wurde. In der Folge wurden allerdings zahllose Stoffe mit einer chinidinartigen Herzwirkung beschrieben, von denen einige—wie Procainamid und Ajmalin—auch klinische Verwendung fanden. Untersolchen Stoffen kommt es zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit der Vorhof- und Kammermuskulatur, ferner zu einer Verlängerung

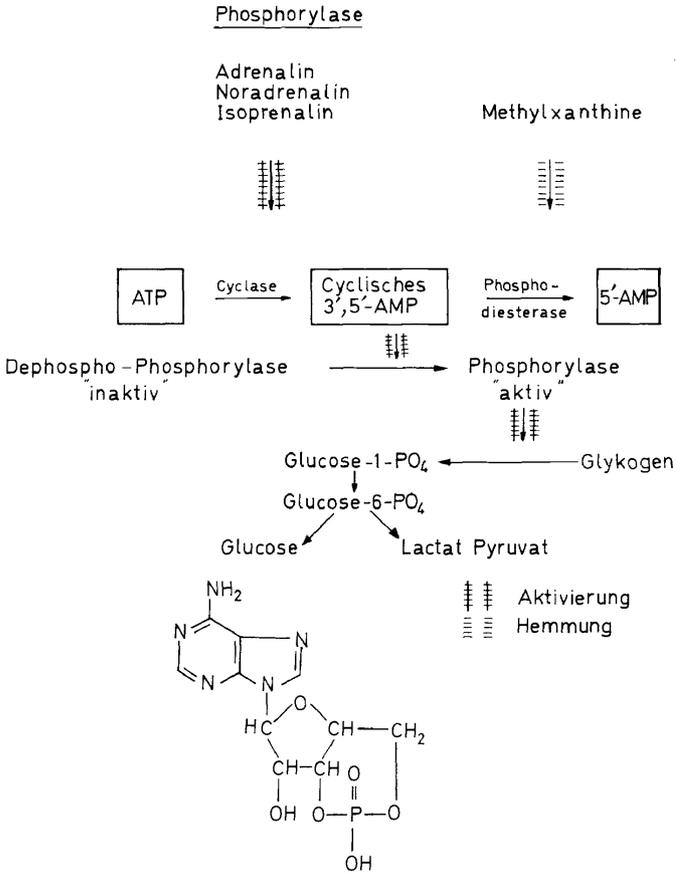


Abbildung 8. Schematische Darstellung der Wirkung der Katechinamine sowie der Methylxanthine auf die Aktivierung der Phosphorylase des Herzens durch 3,5-Adenosinmonophosphat (nach Lembeck, Vorlesungstafeln, Tübingen 1953).

der Refraktärzeit und der Leitungsgeschwindigkeit. Aufgrund dieser Eigenschaften werden diese Substanzen bei Erregungsstörungen des Herzens, vor allem bei Vorhofflattern und -flimmern angewendet. Es gelingt dabei zumeist, die zyklischen Erregungsprozesse zu durchbrechen und damit eine normale Herzrhythmik wieder herzustellen, wobei auch durch Verlängerung bzw. Blockierung der atrio-ventriculären Erregungsüberleitung die Kammermuskulatur vor der hohen Reizfrequenz des

Vorhofs geschützt wird. In neuester Zeit wurde auch bei den sogenannten β -blockierenden Substanzen neben einer spezifischen, antagonistischen Wirkung gegenüber der Adrenalinwirkung auf den AV-Knoten eine starke chinidinartige Wirkungskomponente nachgewiesen. Unter diesen β -Blockern besitzt vor allem Propranolol (Inderal) eine starke antifibrillatorische Wirkung, die auch gegenüber toxisch bedingten Kammer-rhythmusstörungen (Digitalisvergiftung) klinisch erfolgreich verwendet wurde.

Die Diskussion über die pharmakodynamische Beeinflussung der Herzfunktion kann nicht ohne eine eingehendere Erwähnung der Wirkung der verschiedenen Herzglykoside (Digitalis-, Strophanthus-, Scilla-Maritima-, Convallaria-Glykoside u.a.) (*Abb. 11*) abgeschlossen werden. Die Grundwirkungen dieser Substanzklasse sind sowohl an der Erregungsbildung wie -ausbreitung, wie auch an der Herzmechanik—im speziellen an der elektromechanischen Koppelung—ausgeprägt.

Die seit Jahrhunderten bekannte klinische Wirksamkeit der Digitalisglykoside bei der Behebung der Herzinsuffizienz ist erst in neuerer Zeit durch eine entsprechende pharmakodynamische Analyse ergänzt worden. Die Grundlage der klinischen Wirksamkeit liegt in einer direkten Wirkung auf den Kontraktionsablauf der Kammermuskulatur, die schon an isolierten Herzstreifen nachweisbar ist, und die vor allem in einer Erhöhung der Verkürzungsgeschwindigkeit sowie der isometrischen wie isotonischen Kontraktionskraft des Herzens besteht. Hinsichtlich des Mechanismus dieser Wirkung konnte erst in neuester Zeit ein gewisser Einblick gewonnen werden. Bei der Übertragung der elektrischen Veränderungen an der Oberfläche der Herzmuskelfasern auf das im Inneren der Fasern befindliche kontraktile System (elektromechanische Koppelung) spielen die Calcium-Ionen eine entscheidende Rolle. Calcium-Ionen werden bei der Erregung der Faser im endoplasmatischen Retikulum der Herzmuskelzellen aus einer cellulären Bindung in Freiheit gesetzt und bewirken eine Aktivierung der Myofibrillen ATPase mit nachfolgender ATP-Spaltung und Freisetzen von Kontraktionsenergie. Unmittelbar nach Abklingen der Erregung werden die Calcium-Ionen wieder zurückgebunden. Der zeitliche Verlauf der freien Calcium-Ionen-Konzentration an den Myofibrillen bestimmt somit auch die Kinetik des Kontraktionsablaufes. Es konnte nunmehr gezeigt werden, daß unter Einwirkung von Digitalisglykosiden die Calcium-Rückbindung verzögert und damit der Kontraktionsablauf verstärkt und verlängert wird. Damit in Übereinstimmung stehen ältere Befunde, wonach an isolierten Herzen eine Erhöhung der extracellulären Calcium-Ionen-Konzentration die Digitaliswirkung verstärkt. Dieser Wirkungsmechanismus dürfte allen Herzglykosiden zugrunde liegen. Die beobachteten Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit der einzelnen Glykoside, sind auf Unterschiede in der Lipoidlöslichkeit und damit der Resorbierbarkeit sowie der Blut-Eiweiß-Bindung und dem Eindringen in die Herzmuskelfaser zurückzuführen. Schwächer polare Glykoside wie etwa Digitoxin werden vom Darm her ausgezeichnet resorbiert und in hohem Ausmaß an Bluteiweiß gebunden. Als Folge dieser Bindung tritt ein langsames Anklingen der Herzwirkung, verbunden mit einer verzögerten Ausscheidung und Kumulationsgefahr in Erscheinung. Stärker polare Glykoside wie Strophanthin

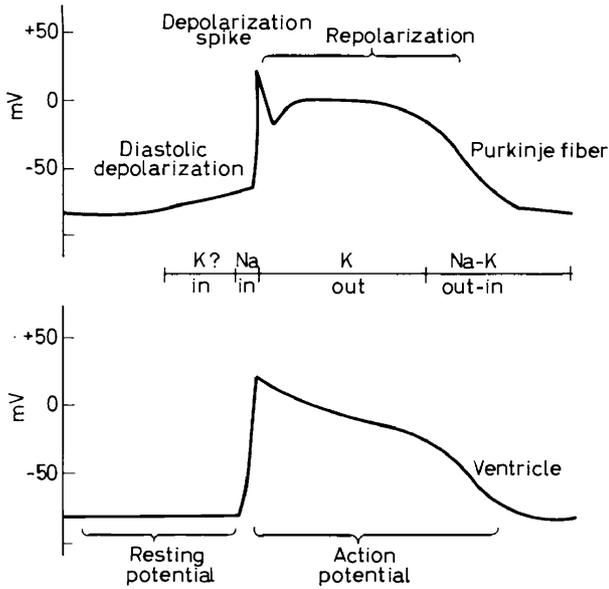


Abbildung 9. Graphische Darstellung des Verlaufes des Membranpotenzials von Reizleitungsgewebe (bzw. Schrittmacherzellen) und Herzmuskelfasern (untere Kurve) während eines Herzschlages [nach Conn et al. *Am. J. Med.* **37**, 685 (1964)].

werden zwar sehr schlecht resorbiert, ihre Wirkung tritt jedoch bei i.v. Verabreichung wesentlich rascher ein und klingt auch rascher ab. Andere Glykoside wie Digoxin, Lanataglykosid-C, α -Acetyldigoxin und Convallaria-Glykoside nehmen hier eine Mittelstellung ein. Neben dieser Hauptwirkung auf die Kontraktionskraft des Herzens, und damit vor allem am insuffizienten Herz auch auf die Auswurfleistung, besitzen die Digitalisglykoside auch eine ausgeprägte Wirkung auf die Erregungsbildung sowie Ausbreitung der Erregung im Reizleitungssystem.

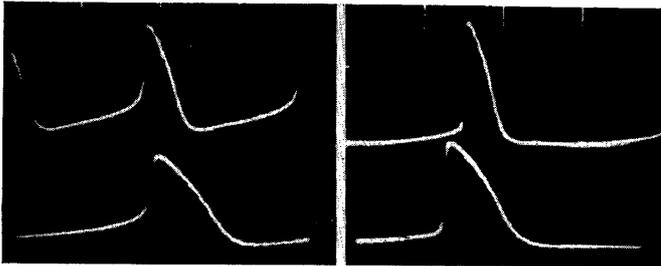


Abbildung 10. Membranpotentiale einer Einzelfaser im Sino-Atrical-Knoten eines Kaninchenherzens vor (linke Hälfte) bzw. unter Einwirkung von Acetylcholin (rechte Hälfte); beachte die Erhöhung des Ruhepotenzials (zur negativeren Werten verschoben) und die Abschwächung der diastolischen Depolarisation [nach Hoffman et al. *Am. J. Med.* **37**, 670 (1964)].

Am Vorhof tritt dabei eine acetylcholinähnliche Wirkung auf, die in einer Verlangsamung der diastolischen Depolarisation und damit Auftreten von Bradycadie besteht. Diese Wirkung läuft der Wirkung auf die Herzkontraktionskraft parallel und kann daher klinisch zur Beurteilung des

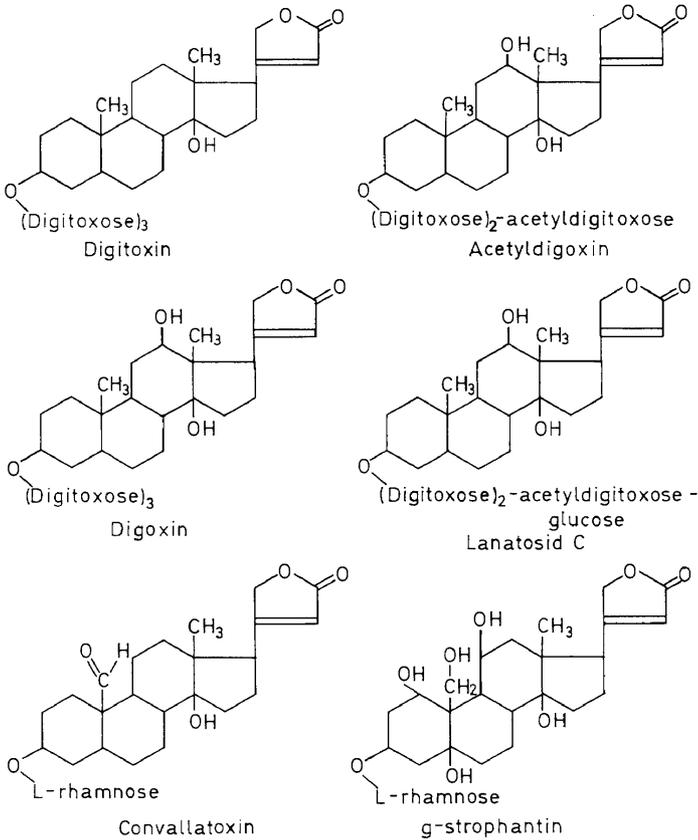


Abbildung 11. Formeln von sechs Digitalisglykosiden, die von links oben nach rechts unten in der Reihenfolge steigender Polarität angeordnet wurden.

Eintretens einer Volldigitalisierung verwendet werden. Höhere Dosen führen zu Block und Auftreten von Kammerrhythmusstörungen als deren Endpunkt Kammerflimmern als der typische Digitalistod eintritt.

2. Pharmakodynamische Wirkungen an den Reglern (Kreislaufzentren)

Der Nachweis spezifischer, pharmakodynamisch erregender Wirkungen auf die Kreislaufzentren, ist aus methodischen Gründen außerordentlich schwer zu erbringen. Infolge der funktionellen Zugehörigkeit der medullären und spinalen Kreislaufzentren zu den retikulären Systemen, ist eine solche Wirkung am ehesten bei solchen Substanzen zu erwarten, die entweder durch Beseitigung der zentralen Hemmung (Strychnin, Pikrotoxin) oder

durch direkte zentrale, depolarisierende Wirkungen (Cardiazol) an diesen Systemen erregend angreifen. Tatsächlich sind aber die reinen Kreislaufwirkungen bei diesen Substanzen sehr gering ausgeprägt und von anderen zentral erregenden Wirkungen (Motorik, Atmung) völlig in den Hintergrund gedrängt. Eine allgemein, zentral erregende Wirkung an sämtlichen funktionellen Systemen des Gehirns, wie z.B. die Wirkung einer Erhöhung der CO₂-Konzentration im Hirngewebe, führt auch zu einer Stimulierung der Kreislaufzentren mit entsprechenden Rückwirkungen auf den peripheren Widerstand und die Auswurfleistung des Herzens.

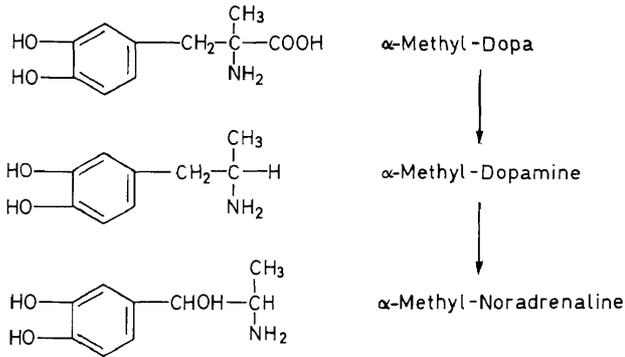


Abbildung 12.

Zentral dämpfende Kreislaufwirkungen werden in der Regel durch Vergleich der Wirkungen auf Blutdruck und Herzfunktion bei i.v. Verabreichung gegenüber einer Einbringung in die Arteria vertebralis bzw. in den Liquorraum untersucht. Solche Untersuchungen spielen bei der pharmakodynamischen Analyse moderner, blutdrucksenkender Substanzen eine große Rolle. Mehrere Mechanismen solcher zentraler, dämpfender Kreislaufwirkungen werden diskutiert. Als erstes ist hier die Wirkung des Reserpins—einem Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina*—anzuführen. Reserpin bewirkt sowohl in verschiedenen Anteilen des zentralen Nervensystems als auch in den peripheren Endigungen des sympathischen Nervensystems eine Freisetzung gespeicherter Amine (Noradrenalin, Hydroxytyramin und Serotonin). Man nimmt nun an, daß die Entleerung der zentralen Katechinaminspeicher zu einer Abdämpfung der Impulsübertragung in den Schaltzellen des ZNS, darunter auch in denen der Kreislaufregulation, führt. Da Reserpin aber auch gleichzeitig in der Peripherie die sympathische Kreislaufregulation weitgehend abschwächt, ist der zentrale Anteil der blutdrucksenkenden Wirkung des Reserpins schwer abzuschätzen. Als zweites ist hier die blutdrucksenkende Wirkung von α-Methyl-dopa anzuführen, einer Substanz, die im Organismus durch Decarboxylierung und Hydroxylierung in α-Methyl-Noradrenalin (Abb. 12) übergeführt und in die sympathischen, zentralen und peripheren Speicher eingelagert wird. α-Methyl-Noradrenalin (Corbasil®) ist in seiner Kreislaufwirkung wesentlich schwächer als Noradrenalin und man nimmt an, daß auch die Transmitterwirkung bei Freisetzung aus den sympathischen Speichern wesentlich

schwächer als die der physiologischen Transmittersubstanz Noradrenalin ist. Es leitet sich daraus das Konzept der sogenannten falschen Transmitterstoffe ab, aufgrund dessen versucht wird, Noradrenalin in den Speichern durch ähnlich gebaute aber biologisch unwirksame Amine zu ersetzen und so die Erregungsüberleitung und damit den Tonus des sympathischen Nervensystems herabzumindern. Tatsächlich führten eine Reihe solcher Stoffe beim experimentellen Hochdruck von Nagetieren zu einer oft beträchtlichen und langdauernden Herabsetzung der erhöhten Druckwerte. Ein drittes Konzept ist die Dämpfung der Kreislaufzentren durch spezifisch blockierende Substanzen, wobei—wie bei den Phenothiazinen—auch noch andere zentral dämpfende Wirkungen in der Regel mitauftreten. Auch bei den hydrierten Mutterkornalkaloiden ist eine zentral bedingte Abschwächung der Kreislaufreflexe, wie z.B. des Carotis-Sinus-Reflexes (Blutdruckanstieg bei Abklemmung der Arteria carotis) nachgewiesen worden. Neuerdings wurde im Katapresan® eine Substanz aufgefunden, die bei relativ geringer peripherer Kreislaufwirkung eine ziemlich spezifische, zentral dämpfende Wirkung auf die Blutdruckregulation aufweist, wobei auch hier als Beweis die wesentlich höhere Wirksamkeit der Applikation in den Liquorraum bzw. in die Arteria vertebralis gegenüber der i.v. Applikation angeführt wird.

3. Pharmakodynamische Wirkungen an den Regelkreisen (Blockade der efferenten sympathischen Bahnen)

Die Impulsübertragung von den Zentren auf die peripheren Stellglieder—Herz- und Gefäßmuskulatur—verläuft im wesentlichen über das sympathische Nervensystem. Hier sind fast ausschließlich blockierende und dämpfende Wirkungen von pharmakotherapeutischem Interesse. Prinzipiell sind hier drei solche Möglichkeiten zu diskutieren: (1) Eine Herabsetzung bzw. Blockade der Erregungsüberleitung in den sympathischen Schaltganglien. (2) eine Hemmung der Freisetzung von gespeichertem Noradrenalin an den sympathischen Nervenendigungen bzw. eine Entleerung dieser Speicher und (3) eine spezifische Hemmung der Wirkung des freigesetzten Noradrenalins an den Rezeptoren.

Die Hemmung der ganglionären Erregungsüberleitung kann durch eine Reihe von Substanzen hervorgerufen werden, deren typische Vertreter die quartären Ammoniumbasen Pentamethonium, Hexamethonium und Pendiomid® sowie als tertiäres Amin Mekamylamin® sind. Bei vollständiger Ganglienblockade durch diese Substanzen bricht die Kreislaufregulation weitgehend zusammen, insbesondere tritt keine orthostatische Kreislaufregelung mehr auf, so daß z.B. bei Patienten plötzliches Aufrichten Ohnmacht infolge kritischen Absinkens des Blutdruckes hervorrief. Unter dieser pharmakodynamischen Situation ist weder eine Anpassung des peripheren Widerstandes noch der Herzauswurfleistung im Verlaufe von Änderungen der Gesamtdurchblutung und damit des Blutdruckes möglich. Es wird zwar in der Regel ein pathologisch erhöhter Blutdruck durch eine pharmakodynamische Ganglienblockade erniedrigt, doch erwies sich seine Einregulierung zur Aufrechterhaltung einer genügenden Organdurchblutung (vor allem Nierendurchblutung) als kaum durchführbar. Eine ähnliche, wenn auch nicht so drastische Wirkung kommt Stoffen zu, die wie Brethylum

und Guanethidin die Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Speichern blockieren. Auch hier steht am Gesamttier das Absinken des Blutdrucks im Vordergrund. Klinisch gelingt es dabei, in bestimmten, ausgewählten Fällen von pathologischem Hochdruck, über längere Dauer eine Stabilisierung auf einem niedrigeren, physiologisch noch tolerierbaren Niveau zu erreichen.

Als letzte Möglichkeit einer Abblockung der peripheren Kreislauforgane gegenüber dem neuralen sympathischen Einstrom bzw. auch humoral angreifenden sympathischen Transmittersubstanzen verbleibt die Blockade der im Herzen bzw. in verschiedenen Gefäßabschnitten lokalisierten sympathischen β -Rezeptoren. Der Ausdruck stammt von Ahlquist, der auf der

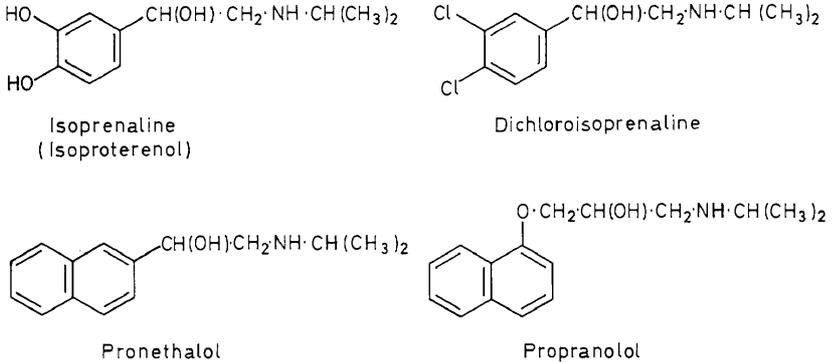


Abbildung 13.

Basis experimenteller Studien zwei grundsätzlich verschiedene Reaktionsformen sympathisch innervierter Organe gegenüber verschiedenen sympathomimetisch wirkenden Substanzen unterschied: α -Wirkungen (Kontraktion der glatten Muskulatur der Haut- und Splanchnikusgefäße) und β -Wirkungen, charakterisiert durch hemmende Wirkungen auf die glatte Muskulatur der Muskel- und Herzkranzgefäße und des Darmes sowie durch erregende Wirkungen auf die Schlagfolge, Schlagkraft, Arbeitsleistung und Stoffwechsel des Herzens mit Isoproterenol (Aludrin®) als typischem Erregerstoff. Substanzen mit einer spezifischen Hemmwirkung an den β -Rezeptoren wurden durch Variation des Aludrinmoleküls erhalten (Abb. 13), wobei in der Struktur des Propranolols (Inderal®) ein vorläufiges Wirkungsmaximum erreicht wurde. Tatsächlich vermag diese Substanz in geeigneter Dosierung sämtliche Wirkungen von β -Stimulatoren (Tachycardie, HZV-Steigerung, periphere Vasodilation) völlig aufzuheben. In höheren Dosenbereichen zeigt Propranolol außerdem eine sehr starke, dämpfende Eigenwirkung sowohl auf den Erregungsablauf als auch auf den Tonus und die Kontraktionskraft des Herzens. Solche β -blockierende Substanzen werden zur Zeit in der modernen Hochdrucktherapie und bei der Therapie der Coronarerkrankung ausprobiert. Bei Hochdruckkranken konnte dabei die Beobachtung gemacht werden, daß durch β -Blockade vor allem erhöhte Herzminutenvolumina rasch normalisiert werden und dadurch ein durch

eine vermehrte Herzauswurfleistung verursachter Hochdruck längere Zeit normalisiert werden konnte. Der Anwendung von β -Blockern bei Coronarerkrankungen liegt die Annahme zugrunde, daß das Herz von KA-bedingten Leistungssteigerungen und O_2 -Verbrauchssteigerungen geschützt wird. Am gesunden Herz erfolgt die durch KA hervorgerufene O_2 -Verbrauchssteigerung in genauer Relation zur gleichzeitig auftretenden mechanischen Mehrleistung des Herzens. Anders allerdings liegt die Situation, wenn einzelne Gefäßabschnitte im Herzen infolge Verlust der Regulationsfähigkeit (sklerotisierende Wandprozesse) eine in Korrelation zur Leistungssteigerung erfolgende Widerstanderniedrigung nicht mitmachen können und daher in den von ihnen versorgten Myocardbezirken Steigerungen im Verhältnis O_2 -Verbrauch zu O_2 -Versorgung auftreten. In solchen Fällen wäre es auch aus den Ergebnissen der pharmakologischen Forschung denkbar, daß eine β -Rezeptorenblockade zu einer Verringerung der Gefahr des Auftretens lokaler Anoxien im Herzen führt. In Fällen, in denen infolge einer ungenügenden Herzdynamik Durchblutungsstörungen auftreten—wie etwa bei der hypoxischen Innenschichtinsuffizienz des linken Ventrikels—erscheinen die β -Blocker wegen ihrer negativ inotropen Wirkung ebenso kontraindiziert, wie bei allen Zuständen der beginnenden Herzinsuffizienz oder des drohenden hämodynamischen Kollapses.