

Aus dem Zentrum für Operative Medizin I
Forschungsgruppe Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E. Gams

**Effekte des I_r-Kanal-Inhibitors Ivabradin auf humanes atriales Myokard
im Vergleich zum β -Blocker Metoprolol**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Marc-Christian Leder

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität
Düsseldorf

gez.: Univ-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. Jochen D. Schipke

Korreferent: Prof. Dr. Axel Gödecke

Meinen Eltern gewidmet
In Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

2 Material und Methoden

2.1	Studiendesign	3
2.1.1	Präparate	3
2.1.2	Organmontage	4
2.1.3	Versuchsprotokoll	4
2.2	Versuchsapparatur und Datenregistrierung	8
2.2.1	Isolierte Organapparatur (IOA - 5301)	8
2.2.2	Datenerfassung und Speicherung	11
2.2.3	Daten und Werte	13
2.3	Pharmaka und Lösungen	14
2.3.1	Tyrode-Lösung	14
2.3.2	Ivabradin	14
2.3.3	Metoprolol	15
2.4	Dynamiken der Placebo-Reihe: 'run-down'	16
2.5	Berechnung und Statistik	19

3 Ergebnisse

3.1	Spontane Dynamik der Placebo-Reihen	20
3.1.1	Übersicht: Werte der Placebo-Reihen	20
3.1.2	Maximum-Force (Fmax)	22
3.1.3	Minimum-Force (Fmin)	22
3.1.4	developed-Force (Fdev)	23
3.1.5	Time-to-Peak-Force (TPF)	24
3.1.6	Time-to-half-Relaxation (THR)	24
3.2	Ivabradin-Reihen	26
3.2.1	Übersicht: Werte der Ivabradin-Reihen	26
3.2.2	Maximum-Force (Fmax)	29
3.2.3	Minimum-Force (Fmin)	30
3.2.4	developed-Force (Fdev)	31
3.2.5	Time-to-Peak-Force (TPF)	32
3.2.6	Time-to-half-Relaxation (THR)	33
3.2.7	Besonderheiten bei 10^{-5} M und 10^{-4} M	34

3.3	Metoprolol-Reihen	35
3.3.1	Übersicht: Werte der Ivabradin-Reihen	35
3.3.2	Maximum-Force (Fmax)	38
3.3.3	Minimum-Force (Fmin)	39
3.3.4	developed-Force (Fdev)	40
3.3.5	Time-to-Peak-Force (TPF)	41
3.3.6	Time-to-half-Relaxation (THR)	42

4 Diskussion

4.1	Herzfrequenz und Mortalität	43
4.2	Kardiales Aktionspotential und Erregungsbildung	45
4.2.1	Aktionspotentiale im Arbeitsmyokard	45
4.2.2	Erregungsbildungs- und Leitungssystem des Herzens	47
4.3	funny-Kanäle	49
4.4	Ivabradin	54
4.4.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	54
4.4.2	Effekte auf den f-Kanal	54
4.4.3	Ivabradin in verschiedenen Studien	57
4.4.4	Ivabradin: Nebenwirkungen	59
4.4.5	Zusammenfassung	59
4.5	Ivabradin vs. Metoprolol	61
4.5.1	Maximum-Force (Fmax)	62
4.5.2	Minimum-Force (Fmin)	63
4.5.3	developed-Force (Fdev)	64
4.5.4	Time-to-Peak-Force (TPF)	65
4.5.5	Time-to-half-Relaxation (THR)	66
4.6	Ergebnisse	67
4.6.1	Maximum-Force (Fmax)	67
4.6.2	Minimum-Force (Fmin)	67
4.6.3	developed-Force (Fdev)	68
4.6.4	Inotropie: Zusammenfassung	69
4.6.5	Time-to-Peak-Force (TPF)	69
4.6.6	Time-to-half-Relaxation (THR)	70
4.6.7	Besonderheiten der Ivabradin-Reihen bei 10^{-5} M und 10^{-4} M	71
4.6.8	Die Effekte unter Berücksichtigung der negativen Chronotropie	71

4.7	Kritik der Methode	73
4.7.1	Isolierte Organapparatur	73
4.7.2	Vorhofpräparate	74
5	Zusammenfassung und Schlußfolgerung	78
6	Literaturverzeichnis	80
	Abbildungsverzeichnis	103
	Tabellenverzeichnis	105
	Publikationen	106
	Danksagung	107
	Curriculum vitae	108
	Abstract	109

1 Einleitung

Aus Sicht der Medizin hätte eine ideale Krankheit eine einzelne auszumachende Hauptursache, für welche eine nebenwirkungsarme kurative Behandlungsmöglichkeit besteht – vorzugsweise mittels einer kleinen Tablette. Ein Paradebeispiel stellt das Ulcus ventriculi dar. Bis vor einigen Jahren war dies noch eine Indikation zur Magenteilresektion, welche heute in der Ulkustherapie nur noch bei Komplikationen zum Einsatz kommt. Mit der Identifikation des Bakteriums *Helicobacter pylori* (H.p.) als Hauptverursacher (Typ-B-Gastritis: 85 % der chronischen Gastritiden [1]) änderte sich die Therapie radikal. Heute wird ein Tabletten-Cocktail über ein paar Tage eingenommen (Eradikations-Therapie bei H.p.-Befall), was in 90 % der Fälle zum Erfolg führt [1]. Wollte man es romantischer ausdrücken, könnte man nicht von 'Idealvorstellungen', sondern von Träumereien reden, die in diesem Fall wahr geworden sind. Nichts desto trotz träumt man in der Medizin von weiteren Erfolgsmodellen nach dem Typus H.p.-Gastritis. Zumal die genannte Entdeckung aus dem Beispiel letztlich nobelpreiswürdig war (Barry Marshall & J. Robin Warren in 2005).

Eine Hoffnung ruht auf der Entwicklung s.g. spezifisch-bradykarder Substanzen. Der Namensbestandteil 'bradykard' ist sicherlich unglücklich gewählt, bezieht sich dieser im Allgemeinen nicht auf ein Medikament, sondern beim Menschen auf das mit weniger als 60 min^{-1} schlagende Herz. In Bezug auf ein Medikament wäre der Begriff 'negativ chronotrop' treffender. 'I_f-Kanal-Inhibitoren' ist eine weitere, mittlerweile gebräuchlichere Bezeichnung.

Was macht diese Medikamentengruppe so interessant? In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz (HF) und einer gesteigerten Morbidität und Mortalität gezeigt. Mit der Identifikation der kardialen funny-Kanäle und deren Funktion als Hauptmechanismus der repetitiven Erregungsbildung am Herzen schien eine direkte Einflußnahme auf die Herzfrequenz mit einer Inhibition dieser Kanäle möglich. Ist der Namensbestandteil 'spezifisch' eventuell ebenfalls unglücklich gewählt? Dieser beschreibt die Eigenschaft dieser Medikamente, ausschließlich auf die I_f-Kanäle zu wirken und soll damit von anderen Medikamenten abgrenzen, die zwar auch die HF senken, aber zusätzlich auch eine negativ inotrope Wirkung entfalten.

Die HF ist eine Hauptdeterminate kardialer Morbidität und Mortalität, die eventuell gezielt mit spezifisch-bradykarden-Substanzen behandelt werden kann, ohne weitere schwerwiegende Effekte auf den Organismus oder auf das Herz auszuüben. Ist das Träumerei oder ein weiteres Beispiel eines Krankheitskomplexes der Idealvorstellungen entsprechen kann? Ein neues Erfolgsmodell? Der bisher erfolgreichste Vertreter dieser Gruppe ist das Medikament Ivabradin, das seit 2005 in Deutschland für die symptomatische Behandlung von Tachykardien bei Patienten, bei denen β -Blocker kontraindiziert sind, zugelassen ist.

Verschiedene Studien haben sich in den letzten Jahren mit diesem Pharmakon auseinandergesetzt. So soll Ivabradin außer des negativ chronotropen Effekts keine weiteren Wirkungen auf das Herz haben. Die bisher erfolgreich eingesetzten β -Blocker haben z.B. den Nachteil, negativ inotrop zu wirken. Da Ivabradin diese Eigenschaft nicht haben soll, wird unter anderem dies als ein möglicher Vorteil des Ivabradins gegenüber β -Blockern genannt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage gestellt, welche Effekte Ivabradin auf die Kontraktionskraft und das Kontraktionsmuster an humanem, atrialem Gewebe hat und wie sich diese im Vergleich zu den Effekten des weit verbreiteten β -Blockers Metoprolol verhalten. Bis jetzt liegt keine Arbeit zu dieser Fragestellung vor.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Präparate

Für die Versuchsreihen wurden einzelne Mm. pectinati aus Vorhofpräparaten (Atrium dextrum cordis) als Versuchpräparate gewonnen. Die Vorhofpräparate stammten aus kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (Extrakorporale Zirkulation; EKZ). Es handelte sich dabei um Operationen zur Herstellung eines koronararteriellen Bypasses, um Herzklappenrekonstruktionen oder um einen Herzklappenersatz (Tab. 1). Die Herztätigkeit wird während solcher Operationen mittels einer kardioplegischen Lösung stillgelegt (Kardioplegie). Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) übernimmt dann sowohl die Pumpfunktion des Herzens als auch die Oxygenierungs-Funktion der Lungen. Vor Beginn der EKZ wird das Blut des Patienten antikoaguliert (hier mit unfraktioniertem Heparin, Liquemin[®], Roche, Basel, CH). Das Blut wird extrakorporal über Schläuche aus dem rechten Atrium zur HLM geführt. Um den Schlauch in das Atrium einzubringen, wird ein Teil des rechten Herzohres (Auricula dextra) des Atrium dextrum exzidiert. Es wurde Vorhofmaterial von konsekutiven Patienten verwendet (Tab. 1). Die Verwendung des Vorhofmaterials für die vorliegende Fragestellung war von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt.

Nach Exzision der Vorhofpräparate wurden diese umgehend in eine carbogen-gesättigte und auf 37 °C erwärmte Tyrodelösung überführt. Der Transport aus der Herzchirurgie zum Labor dauerte insgesamt maximal 15 min.

Tab. 1 *Patientendaten; BMI: Body-Maß-Index*

Patienten; Frauen / Männer	30; 9 / 21
Altersspanne [Jahre]	44 - 83
Mittelwert [Jahre]	65
Operateure	8
Bypassoperationen	21
Klappenoperationen	5
beides	3
sonstige	1
Raucher	4
Diabetes	10
Normalgewicht (BMI 20 bis <25)	8
Praeadipositas (BMI 25 bis <30)	14
Adipositas (BMI >30)	7

2.1.2 Organmontage

Die Präparation der Mm. pectinati erfolgte bei Raumtemperatur. Diese wurden vorsichtig mit einer Pinzette und einer Präparierschere herauspräpariert (Abb. 2d). Das Präparat befand sich während der gesamten Präparation in einer mit Carbogen gesättigten Tyrodelösung (37 °C) gefüllten Petrischale (Durchmesser: 19 cm, Höhe: 2,5 cm, Inhalt: ca. 700 ml), diese stand zur Wärmeisolation auf einer mehrschichtigen Papierunterlage.

Die Präparate aus den Mm. pectinati waren 0,6 bis 1,0 cm lang und 0,1 bis 0,2 cm dick. Diese Muskelstreifen wurden durch OP-Nahtmaterial (Mersilene®, 5-0 geflochtener Faden; Fa. Ethicon) mit jeweils vier einfachen chirurgischen Knoten am oberen Ende mit einem Goldkettchen und am unteren Ende am Adapterhäkchen der Organarme der IO-Apparatur (Isolierte Organapparatur, siehe Kapitel 2.2.1) verbunden (Abb. 2c).

Der Organarm wurde am Positionierelement der IO-Apparatur angebracht. Um Strukturverletzungen des Muskelgewebes zu verhindern, wurde dabei darauf geachtet, daß kein Zug auf den präparierten Muskelstreifen, etwa durch das anhängende Goldkettchen, ausgeübt wurde. Das Goldkettchen seinerseits wurde am Transducer eingehängt. Über die Positionierungselemente wurden die Organarme in die Organbäder abgesenkt. Die Organbäder waren mit Tyrodelösung gefüllt, welche ständig mit Carbogen begast wurde. Des weiteren wurde die Lösung auf einer konstanten Temperatur von 37 °C gehalten. Über ein Feingewinde wurden das Goldkettchen und das Organpräparat vorsichtig aufgerichtet, sodaß das Präparat aufrecht und mittig zwischen den Stimulationselektroden positioniert war. (Abb. 2c und 3).

Die Präparation eines Muskelstreifens inklusive Organmontage nahm pro Präparat ca. 10 min in Anspruch. In der Regel wurden vier bis acht Organpräparate montiert. Die Tyrodelösung in der Präparierschale wurde alle 15 min durch frische Lösung ersetzt.

2.1.3 Versuchsprotokoll

Nach Abschluß der Organmontage begann die Äquilibrierungsphase. Dabei wurde über das Feingewinde vorsichtig und fraktioniert auf die einzelnen Muskelpräparate Zug ausgeübt (Abb. 3), auf welchen die Muskelstreifen jeweils mit einer andauernden Tonus-erhöhung reagierten und sich dann nach einigen Minuten wieder entspannten. Bei Erreichen einer definierten Zugkraft blieb die Muskelspannung und Länge der Präparate konstant (isometrische Kontraktion). Es war somit eine funktionelle Stabilität und optimale Vorspannung der Präparate erreicht. Darüber hinaus diente diese Äquilibrierungsphase dem Auswaschen eventuell vorhandener Restsubstanzen im Muskelgewebe. Diese Phase dauerte ca. 45 - 60 min. Die nun vom Muskelpräparat aufgebrachte Kraft entsprach

dem ausgewerteten Parameter „Minimum Force“ ($F_{\min}$). Sie lag bei unseren Versuchsreihen zwischen 1,9 mN und 27,7 mN (Mittelwert $\pm$ SD: $15,3 \pm 4,8$ mN).

Die Muskelstreifen wurden über die Elektroden elektrisch stimuliert (60 min^{-1} , Pulsdauer 5 ms, bei 10 bis 125 mA). Kam es während der Stimulation zu regelmäßigen und stabilen Kontraktionen (Wartezeit ≥ 15 min), konnte mit dem Protokoll begonnen werden.

Die Tyrodelösung in den Organbädern wurde während der Äquilibration mehrfach erneuert. Um zu gewährleisten, daß sich die Organpräparate durchgehend in der Tyrodelösung befinden, wurde dazu die Füllfunktion der semiautomatischen Spülung ohne eine vorhergehende Absaugung der gebrauchten Lösung genutzt.

Es gab drei Versuchsreihen. In einer Ivabradin- und einer Metoprolol-Reihe wurden in den Organbädern verschiedene Konzentrationen der jeweiligen in Aqua destillata gelösten Pharmaka hergestellt. Die Konzentrationen wurden kumuliert. D.h. nach Zugabe einer Konzentration des Pharmakons wurde nach 30 min in Zehner-Potenzen auf die nächst höhere Konzentration aufdosiert. In der Placebo-Reihe (= run-down-Reihe) wurden die Kontraktionen im Zeitverlauf beobachtet. Um die Bedingungen identisch zu halten, wurden hierbei anstelle des Pharmakons den Organbädern die entsprechende Menge Aqua destillata zugeführt.

Es wurde zu verschiedenen Zeitpunkten (t_x) in 30-min-Intervallen (t_0 , t_{30} , t_{60} , t_{90} , t_{120} und t_{150}) variable Konzentrationen (c) von Ivabradin oder Metoprolol hergestellt (c_x : 10^{-x} mmol). Die Anfangskonzentration wurde variiert, um Konzentrationen und Applikationszeiten zu variieren (verschiedene c_x zu verschiedenen t_x). Die Konzentrationen lagen sowohl bei Ivabradin als auch bei Metoprolol zwischen 10^{-9} mmol/l und 10^{-4} mmol/l. Klinisch relevante Konzentrationen von Ivabradin liegen bei ca. 10^{-8} mmol/l [45], die von Metoprolol bei ca. 10^{-6} mmol/l [232]. Aufgrund von Erfahrungswerten aus der Präversuchsphase (Dauer der stabilen Kontraktionen der Präparate) und der Halbwertszeit von Metoprolol (3 - 5 h) wurde das Protokoll auf ≤ 180 min limitiert (Ivabradin-Halbwertszeit ~ 11 h).

Tab. 2 *Patientendaten der Placebo-(= run-down)-Reihe;*
BMI: Body-Maß-Index

Patienten; Frauen / Männer	9; 3 / 6
Altersspanne [Jahre]	44 - 76
Altersdurchschnitt [Jahre]	63
Operateure	5
Bypassoperationen	7
Klappenoperationen	1
beides	2
sonstige.	./.
Raucher	2
Diabetes	2
normalgewichtig (BMI 20 bis <25)	./.
Praeadiopositas (BMI 25 bis <30)	6
Adipositas (BMI >30)	3

Tab. 3 *Patientendaten der Ivabradin-Reihe;*
BMI: Body-Maß-Index

Patienten; Frauen / Männer	19; 6 / 13
Altersspanne [Jahre]	57 - 78
Altersdurchschnitt [Jahre]	66
Operateure	7
Bypassoperationen	13
Klappenoperationen	2
beides	3
sonstige.	1
Raucher	1
Diabetes	6
Normalgewichtig (BMI 20 bis <25)	6
Praeadiopositas (BMI 25 bis <30)	9
Adipositas (BMI >30)	4

Tab. 4 *Patientendaten der Metoprolol-Reihe;*
BMI: Body-Maß-Index

Patienten; Frauen / Männer	7; 1 / 6
Altersspanne [Jahre]	52 - 83
Altersdurchschnitt [Jahre]	68
Operateure	4
Bypassoperationen	4
Klappenoperationen	2
beides	1
sonstige	./.
Raucher	1
Diabetes	4
Normalgewichtig (BMI 20 bis <25)	2
Praeadiositas (BMI 25 bis <30)	4
Adipositas (BMI >30)	1

Tab. 5 / 6 / 7: Von jedem Patienten wurde ein Vorhofpräparat gewonnen (OP). Aus jedem Vorhofpräparat konnten mindestens ein, meistens aber mehrere Muskelpreparate gewonnen werden. Die Tabellen zeigen, wieviel Muskelpreparate von wie vielen Patienten verwendet wurden.

Tab. 5 *Placebo- = run-down-Reihe*

	Patienten	Präparate	Zeit [min]					
			0	30	60	90	120	150
n =	9	15	15	15	8	5	3	1

Tab. 6 *Ivabradin-Reihe*

	Patienten	Präparate	Konzentration [mmol/l]					
			10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
n =	19	31	9	10	10	7	10	5

Tab. 7 *Metoprolol-Reihe*

	Patienten	Präparate	Konzentration [mmol/l]					
			10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
n =	7	17	2	8	6	8	7	3

2.2 Versuchsapparatur und Datenregistrierung

2.2.1 Isolierte Organapparatur (IOA)

Beim Studium des Versuchprotokolles wird deutlich, daß zwischen Exzision des Vorhofpräparates und Beginn der Versuchsreihen mindestens 2 h lagen. Bereits einen großen Teil dieser Vorbereitungszeit befinden sich die isolierten Muskelpräparate in der IOA. Die Präparate müssen also über einen entsprechend langen Zeitraum lebens- und funktionsfähig gehalten werden. Die Apparatur muß daher folgendes leisten:

1. Bereitstellung einer konstanten Menge Tyrodelösung,
2. Aufrechterhaltung einer konstanten Temperatur,
3. Begasung mit Carbogen zur Sauerstoffversorgung,
4. Fixierung des Organpräparates,
5. Stimulation,
6. Kraftmessung.

Für die vorliegenden Versuche wurde eine isolierte Organapparatur (IOA - 5301; Fa. Föhr Medical Instruments GmbH; Seeheim / Ober-Beerbach, D) benutzt. Diese Anlage wird z.B. auch für Untersuchungen an glattmuskulären Organpräparaten wie z.B. Darmabschnitten, Gefäßringen, Uterus- und Blasenstreifen, Zwerchfellpräparaten und an Herzmuskelpräparaten wie Papillarmuskeln und Herzmuskelstreifen verwendet (siehe Abb. 1 und 2).

Die zwei gekoppelten IOA-Einheiten hatten jeweils vier Organbäder, Organarme und Transducer. Es gab zusätzlich acht Verstärker, eine Versorgungseinheit, einen Vorwärmzylinder und ein Handschaltpult (siehe Abb. 1 und 2).

Die Organbäder hatten ein Fassungsvermögen von je 10 ml. Jedes Organbad hatte eine Doppelduranglaswand. In diesem Zwischenraum befand sich der Wärmekreislauf, der eine konstante Temperatur aufrecht erhielt. Über vibrationsgedämpfte Schlauchklemmventile wurde das Spülen der Organbäder gesteuert. Das Mikroprozessor-Handschaltpult steuerte einzeln oder gleichzeitig alle Steuerventile und darüber hinaus die Flüssigkeitsförderpumpe für die Tyrodelösung und die Vakuumanlage zur Badentleerung oder Füllung des Systems.

Die Oxygenierung der Tyrodelösung im Organbad erfolgte durch eine feinporige Fritte aus Sintermetall (V4A), durch welche hinter dem Organpräparat Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) durch die Tyrodelösung perlte (siehe Abb. 3).

Das Organpräparat lag dabei außerhalb dieses Blasenstromes, um eine störungsarme Messung der Kontraktion zu ermöglichen.

Die Organarme befanden sich zusammen mit den Transducern innerhalb eines gemeinsamen Aufnahmeblockes. Diese lagerten auf stufenlos höhenverstellbaren Schiebe-Elementen mit Prismenlagerung. Sie verfügten über einen Feststeller und einen variablen unteren Anschlagpunkt. Die Organarme konnten aus der IOA separiert werden, wodurch eine Organmontage außerhalb des Bades und der IOA möglich war. Die Vorspannung konnte an den Organarmen über einen Spindelbetrieb mit Feingewinde präzise justiert werden. Die Organarme waren 0,5 cm breite und 11 cm lange Plexiglasrohre mit einem endständigen Adapterhäkchen. An diesem unteren Teil verfügten die Organarme über zwei Platin-Stimulationselektroden (Durchmesser: 1 mm; Länge 10 mm; siehe Abb. 2 und 3)

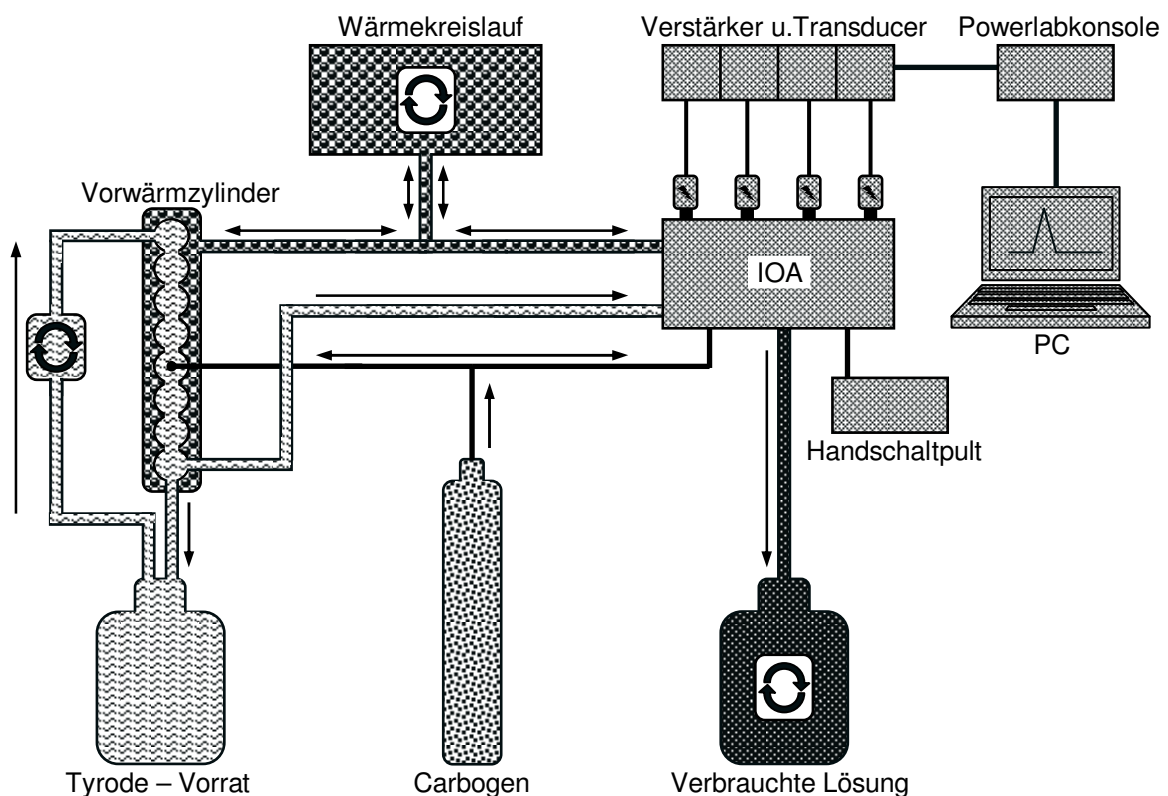


Abb. 1 *Isolierte Organapparatur (IOA) mit Versorgungselementen*

Schematischer Versuchsaufbau mit einer IOA und den entsprechenden Versorgungselementen. Die IOA wird mit vorgewärmter und oxygenierter Tyrode-Lösung aus dem Vorwärmzylinder versorgt. Dieser ist über eine Förderpumpe mit dem Tyrode-Vorrat verbunden. Vorwärmzylinder und IOA sind mit dem Wärmekreislauf und der Carbogen-Zufuhr verbunden. Verbrauchte Lösung wird entsorgt (Vakuumpumpe). Die IOA ist mit dem Mikroprozessor-Handschaltgerät verbunden. Die Transducer / Verstärker leiten die gemessenen Signale über die Powerlabkonsole an einen PC weiter. Umgekehrt wird so die Stimulation der Präparate gesteuert.

Die Versorgungseinheit der IOA hatte einen 10 l PE-Vorratsbehälter für die Tyrodelösung. Dieser war mit einer Pumpe verbunden. Diese Flüssigkeitspumpe war für korrosive, salzhaltige Lösungen geeignet und mit dem Vorwärmzylinder und dem Handschildpult verbunden. Der Vorwärmzylinder verfügte über einen Tyrode- und einen

davon getrennten Wärmekreislauf (Doppelverglasung). Darüber hinaus wurde die Tyrodelösung bereits im Vorwärmzylinder mit Carbogen begast. Mit einer ebenfalls korrosionsfesten Teflon-Membran-Vakuumpumpe wurde die Flüssigkeitsmenge abgesaugt, die während des Versuchsablaufes das Organbadsystem durchflossen hat.

Zur Messung der Kontraktionskraft wurde ein isometrischer Transducer TIM-1020 (Speisung 5 V DC typisch, aufgesteckte Teflon-Hülse mit S-förmigem Häkchen für das Anhängen des Goldkettchens; Eigenverformung pro Gramm / 10 mN: 2 μ m; Meßbereich: $\pm$ 30 g) verwendet.

Als Meßverstärkersystem wurde ein Meßverstärker für isolierte Organe, MIO-0500 (1- bis 10.000fache Verstärkung, entsprechend bei 1 mV Eingangsspannung und max. 10 V Ausgangsspannung) benutzt (siehe Abb. 1 und 3).

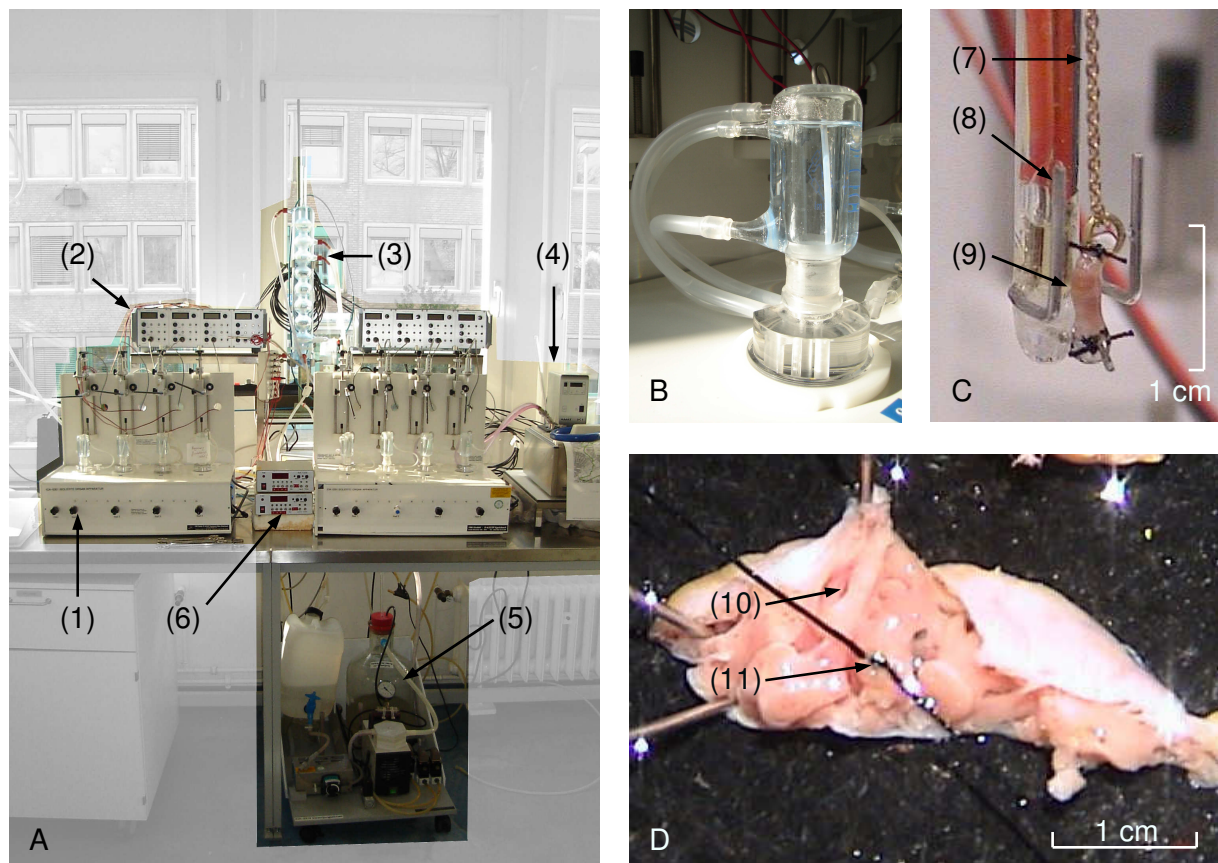


Abb. 2 **Isolierte Organapparatur (IOA) - Präparation und Organmontage**

Die Bilder A – C zeigen die IOA und die Organpräparation. Bild A zeigt die IOA mit Versorgungseinheiten: (1) IOA mit jeweils vier Organbädern, (2) Verstärker, (3) Vorwärmzylinder, (4) Thermostat des Wärmekreislaufs, (5) Versorgungseinheit mit Tyrodevorrat, Pumpen usw., (6) Handschaltpult. Bild B zeigt ein Organbad mit den Zugängen für den Wärmekreislauf (Ein- und Ausgang), Überlauf und Absaugung. Bild C zeigt einen präparierten Muskel am Organarm: (7) Goldkettchen, (8) Elektrode, (9) Muskelpräparat.

Bild D zeigt ein Vorhofpräparat. Zu erkennen sind Muskelstränge (Mm. pectinati (10)). (11) markiert einen Muskelstrang, der bereits an einem Ende präpariert und durch einen Faden fixiert wurde.

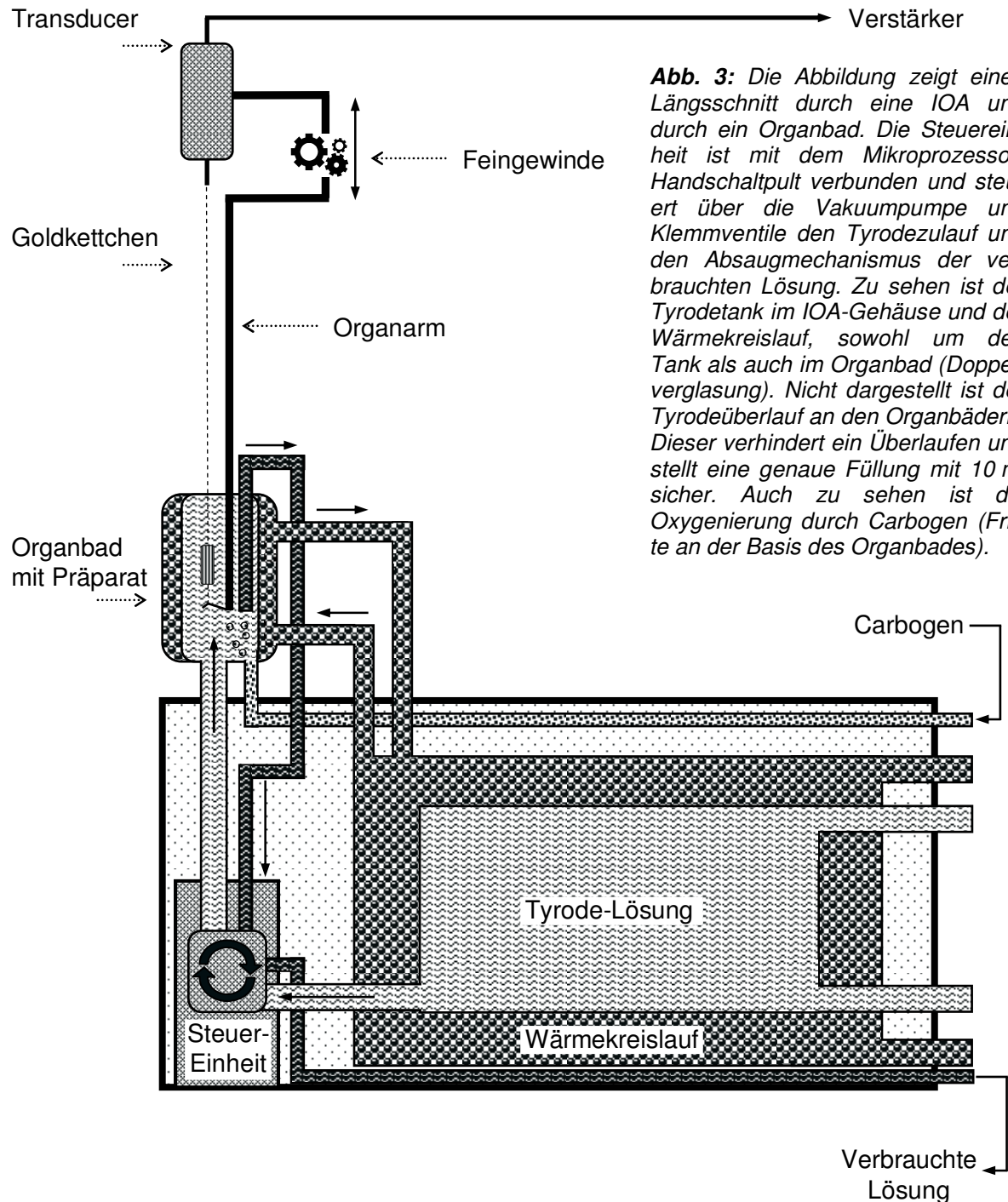


Abb. 3 **Isolierte Organapparatur (IOA) - Längsschnitt**

2.2.2 Datenerfassung und Speicherung

Die Meßdaten von max. 8 Trabekeln wurden online mit Powerlab Chart5 (ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista NSW, AUS) akquiriert. Dieses Programm ist PC-kompatibel und gestattet zunächst parallel zur Präsentation (Monitor), die Akquisition, Protokollierung und Speicherung der Daten. Die im ASCII-Format gespeicherten Daten lassen sich weiter auswerten und in Excel-Dateien (Excel 2002, Microsoft) überführen.

Aufgezeichnet wurden die Kontraktionskurven der Muskelpräparate im Zeitverlauf (siehe Abb. 4 und 5).

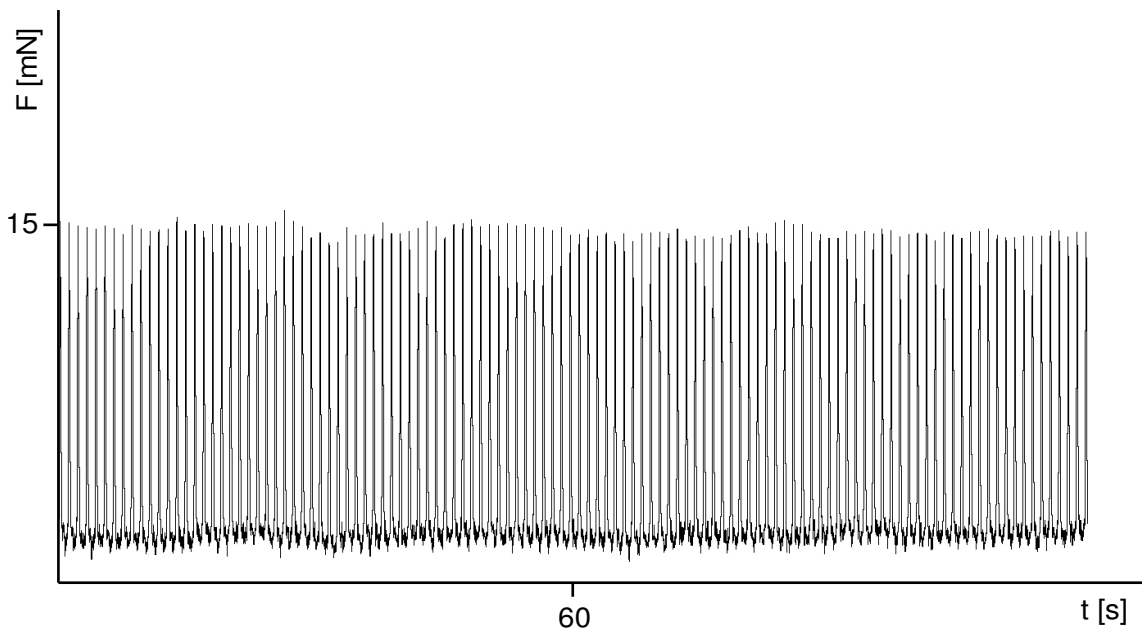


Abb. 4 Kontraktionen im Zeitverlauf – Beispiel 1

Die Abbildung zeigt beispielhaft Kontraktionen eines Muskelpräparats über einen Zeitraum von ca. 120 s.

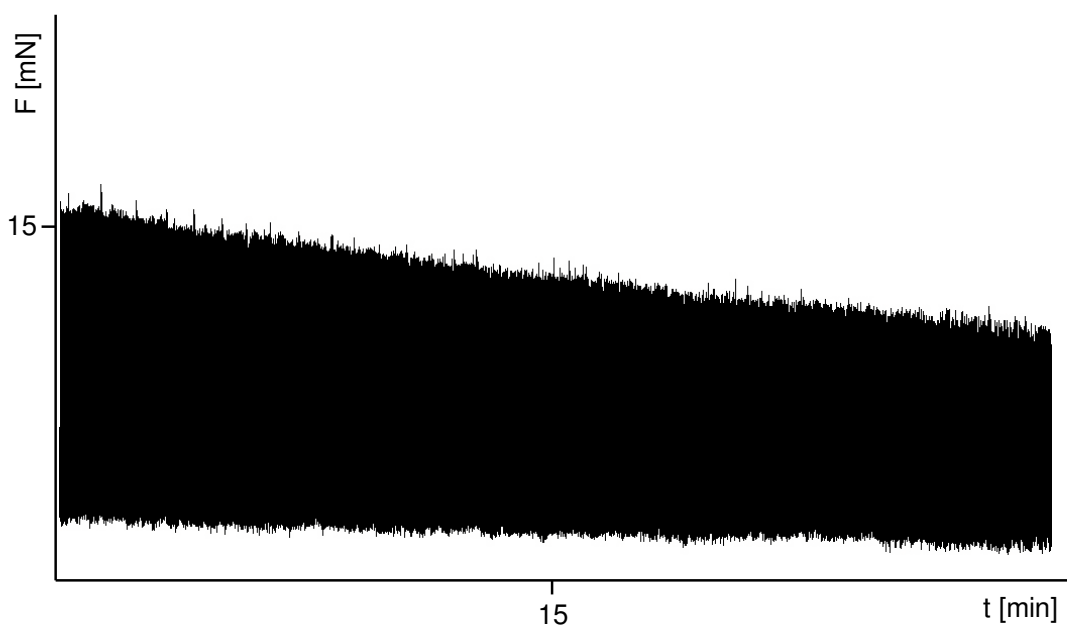


Abb. 5 Kontraktionen im Zeitverlauf – Beispiel 2

Die Abbildung zeigt beispielhaft Kontraktionen desselben Muskelpräparats wie in Abb. 4. Der Zeitraum beträgt ca. 30 min.

2.2.3 Daten und Werte

Tab. 8 und Abb. 6 geben Auskunft über die erhobenen Werte.

Tab. 8 | **erhobene Parameter**

Wert	Abk.	Parameter für
Maximum Force	$F_{\max}$	Inotropie
Minimum Force	$F_{\min}$	Inotropie
developed Force	F_{dev}	Inotropie
Time-to-Peak-Force	TPF	Kontraktionsphase
Time-to-half-Relaxation	THR	frühe Relaxationsphase

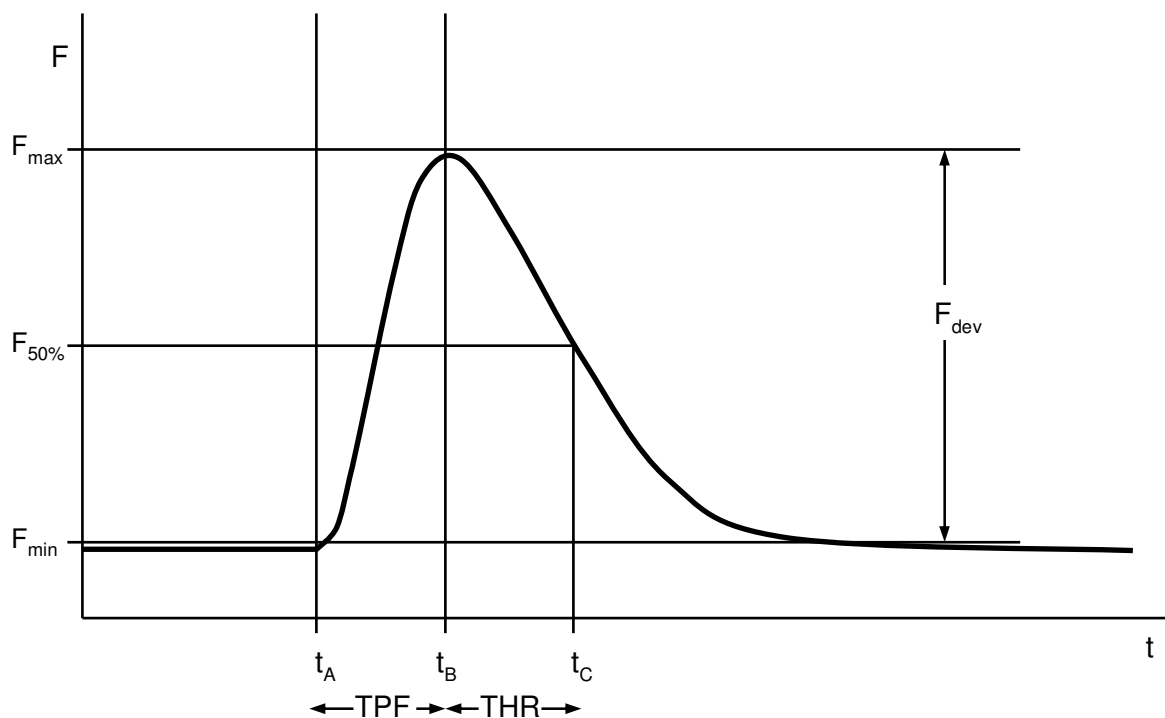


Abb. 6 | **Kontraktionskurve**

Die Abbildung zeigt beispielhaft eine isolierte Kontraktionskurve eines Muskelpräparates. Auf der Y-Achse sind die Werte $F_{\max}$, $F_{\min}$ und $F_{50\%}$ markiert. Es gilt: $F_{\text{dev}} = F_{\max} - F_{\min}$. t_A markiert den Beginn der Kontraktion. t_B markiert den Zeitpunkt der maximalen Kontraktion. $F_{50\%}$ definiert den Wert $F_{\max} / 2$, also gleichzeitig den Wert der halben Relaxation. Dieser Wert definiert t_C . Es gilt: $TPF = t_B - t_A$ und $THR = t_C - t_B$.

2.3 Lösungen und Pharmaka

2.3.1 Tyrode-Lösung

Als Perfusionsmedium während der Versuche, der Organpräparation und des Transportes der Vorhofpräparate aus dem OP in das Labor wurde carbogengesättigte (95% O₂ und 5% CO₂) Tyrodelösung für Kontraktionskraftversuche verwendet. Es handelt sich dabei um eine physiologische Lösung von Elektrolyten auf Wasserbasis (zur Zusammensetzung siehe Tab. 9).

Die Tyrode-Lösung wurde für die Versuchsreihen mittels des Vorwärmzylinders der IOA auf 37°C und mit Carbogen oxygeniert. Diese Temperatur wurde konstant gehalten. Der pH-Wert wurde auf Werte zwischen 7,2 und 7,4 eingestellt. Die Tyrode-Lösung wurde für die Versuche frisch angesetzt.

**Tab. 9 Tyrodelösung:
Zusammensetzung**

Substanz	Menge in g/l
NaCl	7
KCl	0,4
CaCl ₂	6,6
MgCl ₂	5,3
NaHCO ₃	1,9
NaH ₂ PO ₄	0,058
Glukose	1,00
Ascorbinsäure	0,05
Titriplex II	0,0186

2.3.2 Ivabradin

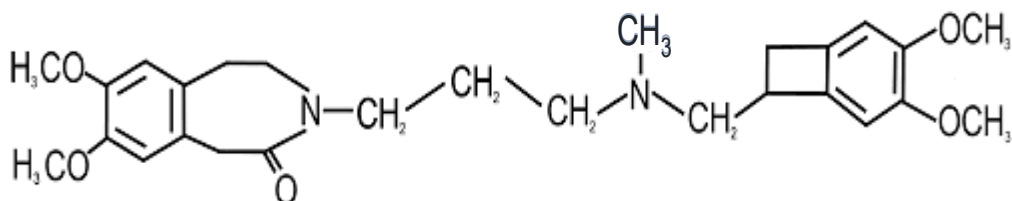


Abb. 7 Ivabradin - Strukturformel

Das für die vorliegende Arbeit verwendete Ivabradin (Summenformel: $C_{27}H_{36}N_2O_5$; 3-{3-[(S)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ylmethyl)methylamino]propyl; molare Masse: $468,59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) wurde durch das Pharmaunternehmen Servier GmbH, Neuilly-sur-Seine / F zur Verfügung gestellt. Es handelte sich dabei um ein weißes, kristallines Pulver. Dieses wurde für die Versuchsdurchführung in Aqua destilata gelöst.

2.3.3 Metoprolol

Bei Metoprolol (auch: $(\pm)$ -1-(Isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)-phenoxy]-propan-2-ol; Summenformel: $C_{15}H_{25}NO_3$; molare Masse: $267,36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) handelt es sich um ein Pharmakon aus der Gruppe der selektiven β_1 -Adrenorezeptoren-Blocker (auch: Beta-Blocker) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Die ungewünschte negativ inotrope Wirkung [218] stand im Vordergrund dieser Arbeit.

Das für die Studie benutzte Metoprolol wurde von Astra Zeneca, London / GB und Södertälje / S bezogen. Es handelte sich dabei um Beloc[®] i.v. Ampullen zu 5 ml mit je 5 mg Metoprololtartrat.

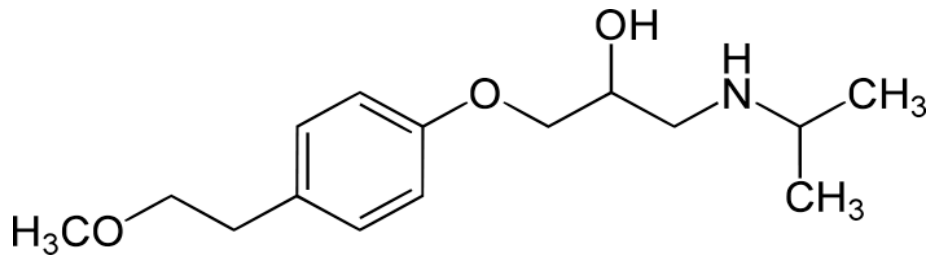


Abb.8

Metoprolol - Strukturformel

2.4 Spontane Dynamik der Placebo-Reihe: run-down

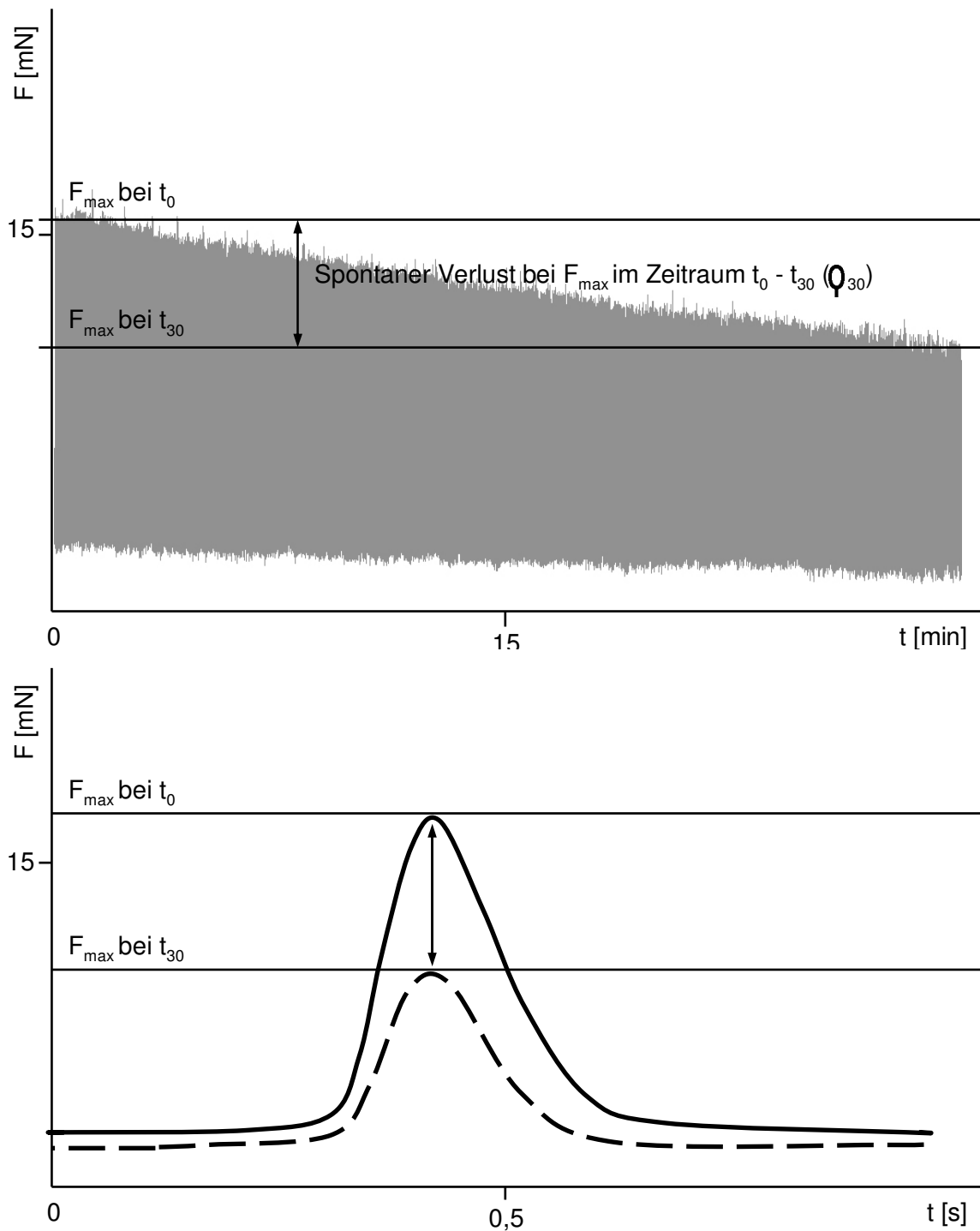


Abb. 9 run-down – Beispielkurven

oben: Kontraktionen einer Placebo-Reihe über einen Zeitraum von 30 min. Deutlich ist ein Verlust bei $F_{\max}$ zu erkennen.

unten: eine isolierte Kontraktionskurve bei t_0 (durchgezogene Linie) und bei t_{30} (gestrichelte Linie). Auch hier wird der Verlust bei $F_{\max}$ deutlich. Ähnliche spontane Verluste zeigen sich jedoch auch bei F_{dev} und, weniger ausgeprägt, bei F_{min} .

In der Präversuchsphase zeigte sich, daß die Kontraktionen der Muskelpräparate im Zeitverlauf nicht konstant blieben. Die Muskelkraft nahm also offensichtlich auch ohne Zugabe eines Pharmakons spontan ab (s. Abb. 5 und 9). Für dieses Phänomen wird der Begriff 'run-down' benutzt. Um neben dem offensichtlichen Einfluß des run-down auf die Kontraktionskraft auch die Placebodynamik in Bezug auf das Kontraktionsmuster zu quantifizieren, wurde für alle Parameter jeweils auch eine Reihe für die Placebodynamik als 'Placebo-Reihe' durchgeführt. So wurden den Organbädern der Placebo-Reihe in Abständen von 30 min (t_0 , t_{30} , t_{60} , t_{90} , t_{120} , t_{150}) die gleiche Menge Aqua destillata verabreicht, wie sie bei den Ivabradin- oder Metoprolol-Reihen verwendet wurden.

Der Dynamik der Placebo-Reihe wurde der Altgriechische Buchstabe Koppa (Φ) zugeordnet. In den Ivabradin- und Metoprolol-Reihen wurde die Wirkung dieser Pharmaka bei verschiedenen Konzentrationen getestet und um den spontanen run-down Φ_x korrigiert. Abbildung 10 zeigt die Abnahme der Kontraktionskraft (hier am Beispiel developed-Force, F_{dev}) und damit einhergehend eine Zunahme der spontanen Funktionsverschlechterung (= run-down; Φ). Es wird deutlich, daß F_{dev} zu verschiedenen t_x einen entsprechenden Verlust Φ_x zum Ausgangswert (= 100 % bei t_0) aufweist. Der run-down (Φ) ist in diesem Beispiel definiert als $\Phi_x = [F_{dev} \text{ bei } t_0] - [F_{dev} \text{ bei } t_x]$.

Es ist davon auszugehen, daß der run-down Φ_x auch bei den Versuchsreihen mit Ivabradin und Metoprolol auftrat. Dies bedeutet, daß ein Verlust von F_{dev} bei t_x gegenüber den Ausgangsbedingungen bei t_0 sowohl die Pharmakonwirkung als auch den run-down bei t_x (Φ_x) beinhaltet (Abb. 11).

Würde man also bei den in Abb. 10 dargestellten Werten (es handelte sich hierbei um eine Placebo-Reihe) die jeweiligen run-down-Werte (Φ_x) ignorieren, würde eine Grafik mit konstanten Werten von F_{dev} entstehen. Alle Werte lägen bei 100%, da $[F_{dev} \text{ bei } t_x] + \Phi_x = [F_{dev} \text{ bei } t_0] = 100\%$. Wenn man nun die unter Einfluß eines Pharmakons gemessenen Werte ($F_{dev} \text{ bei } t_x$) um den jeweiligen Wert Φ_x korrigiert, erhält man die bereinigten Werte, die die eigentliche Wirkung des Pharmakons darstellen (Abb. 11). Dazu folgendes Beispiel: Würde der positiv inotrope Effekt eines Pharmakons kleiner als der run-down-Verlust sein, müßte man ohne run-down-Bereinigung die ermittelten Werte so interpretieren, daß die Wirkung des Pharmakons negativ inotrop sei.

Darüber hinaus würde die Wirkung eines Pharmakons bei einer bestimmten Konzentration, gemessen zu verschiedenen Zeiten (t_x) ohne Korrektur abweichende Werte produzieren, auch wenn die Wirkung derselben Konzentration immer identisch wäre. Im Kapitel 'Ergebnisse' werden daher die Werte sowohl mit als auch ohne diese Korrektur angegeben. Die spätere Interpretation und Diskussion der Ergebnisse orientiert sich jedoch gänzlich an den bereinigten Werten.

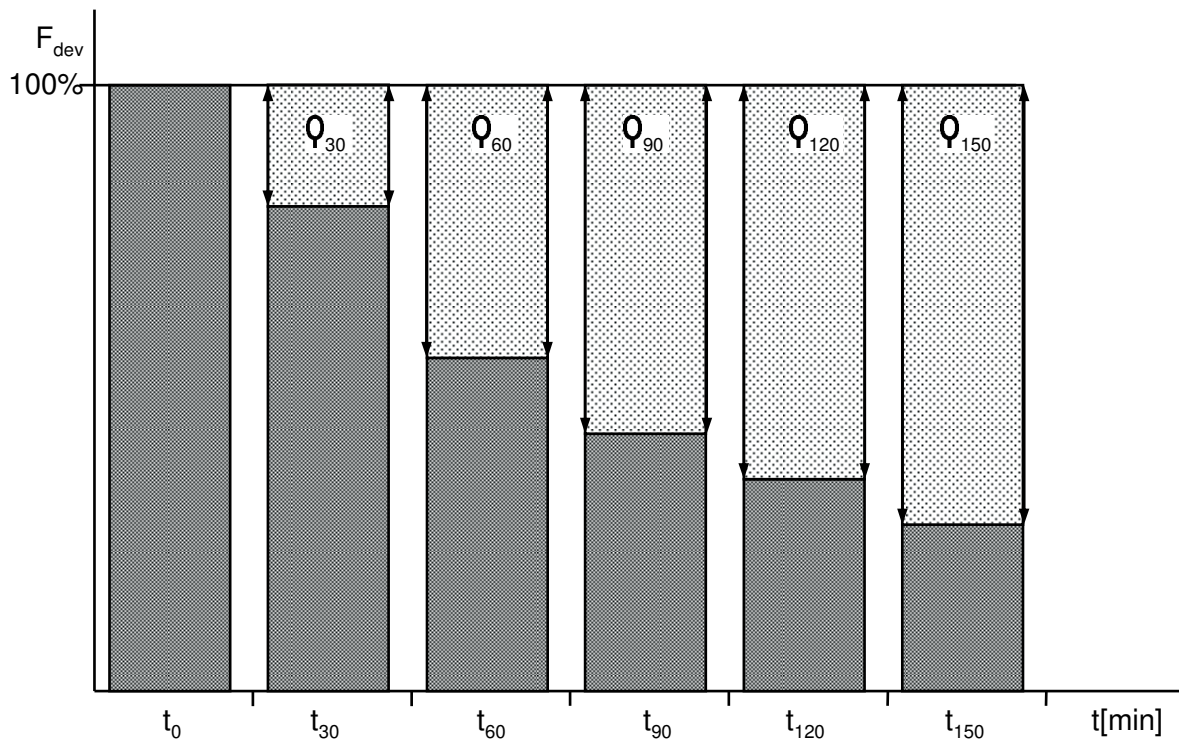


Abb. 10 run-down am Beispiel von F_{dev}

Die Abbildung zeigt die Kraftentwicklung bei F_{dev} in Abhängigkeit von t (Intervalle von 30 min) in einer Placebo-Reihe. Markiert ist der run-down bei den jeweiligen Intervallen.

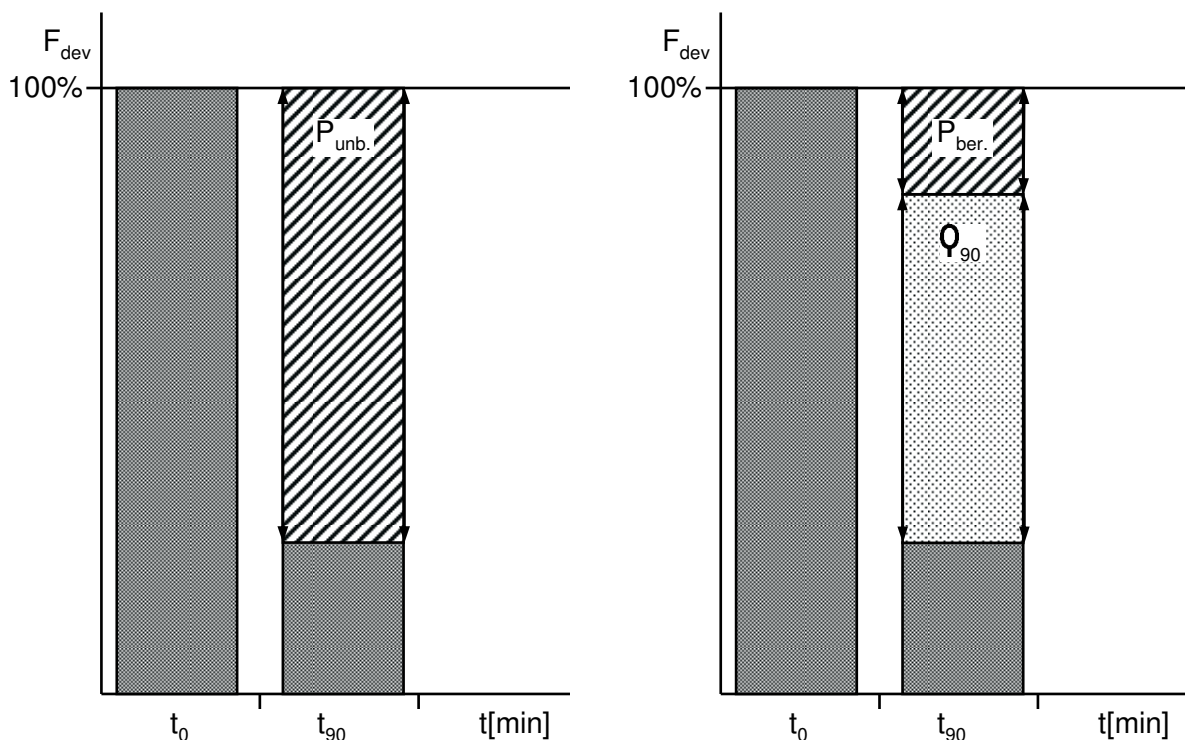


Abb. 11 Pharmakoneffekte am Beispiel von F_{dev}

links: Kraftverlust (P_{unb}) bei F_{dev} unter Wirkung eines negativ inotropen Pharmakons (P) bei t_0 und t_{90} . Der Wert ist nicht um den run-down-Effekt bereinigt (daher: P_{unb}).

rechts: Berücksichtigung der spontanen Placebo-Dynamik bei t_{90} , also des spontanen Verlustes, der nach 30 min auch ohne Pharmakonwirkung auftreten würde (Q_{90}). Dieser um den run-down-Effekt bereinigte Wert (P_{ber}) entspricht der eigentlichen Pharmakonwirkung ($P_{unb} - Q_{90} = P_{ber}$).

2.5 Berechnungen und Statistik

Die von Chart5 akquirierten Dateien wurden in eine Excel-Tabelle (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) übertragen. Die Werte Maximum-Force ($F_{\max}$), Minimum-Force ($F_{\min}$), developed-Force (F_{dev}), Time-to-Peak-Force (TPF), Time-to-half-Relaxation (THR) wurden manuell aus den Kurven abgelesen.

Mittels Excel wurden die absoluten Werte in relative Werte umgerechnet. Mittels der deskriptiven Statistik wurden die statistischen Kenngrößen Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Die graphische Darstellung erfolgte mit Excel-Diagrammen, die mit den Programmen Photoshop, Illustrator (beides Adobe Corp., San Jose, CA, USA) oder Powerpoint (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) bearbeitet wurden.

Die Werte werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Dazu werden auch die jeweiligen Maximal- und der Minimalwerte gezeigt. Darüber hinaus werden die Ergebnisse einmal ohne Korrektur durch die beschriebenen Placebo-Dynamiken und einmal mit Korrektur präsentiert. Zur Verdeutlichung dieser Effekte erfolgt zunächst eine Darstellung der spontanen Dynamiken in den Placebo-Reihen. Die Werte der Ivabradin- und der Metoprolol-Reihen werden einmal um diese Dynamiken korrigiert und einmal unkorrigiert dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programmes SPSS (Schweiz AG, CH). Zunächst wurden mit Hilfe einer Ein-Wege-Varianzanalyse Unterschiede innerhalb eines Protokolles geschätzt. Ergab die Analyse mit $p < 0,05$ gesicherte Unterschiede, wurde ein post-hoc Test nach Bonferroni durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Spontane Dynamiken der Placebo-Reihen

3.1.1 Übersicht: Werte der Placebo-Reihen

Zunächst werden die spontanen, zeitlichen Verläufe der erfaßten Parameter als absolute Werte (Tab. 10) und als relative Werte (Tab. 11) angegeben.

Tab. 10 Placebo-Reihen: Absolutwerte / Übersicht

erfaßte Parameter in Abhängigkeit von der Versuchszeit. Sekunden wurden in Millisekunden umgerechnet. min = kleinster Wert, max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

t [min] =		0	30	60	90	120	150
n =		15	15	8	5	3	1
Parameter							
F_{max} [mN]	min	11,7	11,5	14,1	13,4	20,2	19,9
	max	33,9	32,2	30,0	27,0	23,2	19,9
	Mittel	23,3	21,7	23,2	21,2	21,2	19,9
	SD	6,7	6,4	4,9	5,1	1,7	
F_{min} [mN]	min	10,2	10,0	12,6	12,4	18,8	18,8
	max	21,2	19,9	19,5	19,7	19,5	18,8
	Mittel	15,7	15,4	15,6	16,6	19,1	18,8
	SD	3,1	2,9	2,9	3,3	0,3	
F_{dev} [mN]	min	0,8	0,6	1,3	1,0	0,7	1,1
	max	18,4	17,2	16,2	13,1	4,4	1,1
	Mittel	7,7	6,4	7,6	4,6	2,1	1,1
	SD	6,0	5,7	6,0	5,2	1,9	
TPF [ms]	min	90	80	90	90	90	80
	max	250	190	140	130	130	80
	Mittel	130	120	100	110	110	80
	SD	40	30	20	10	20	. / .
THR [ms]	min	60	70	70	60	60	60
	max	120	120	110	80	100	60
	Mittel	90	90	80	80	80	60
	SD	20	10	10	10	20	. / .

Tab. 11 Placebo-Reihen: relative Werte / Übersicht

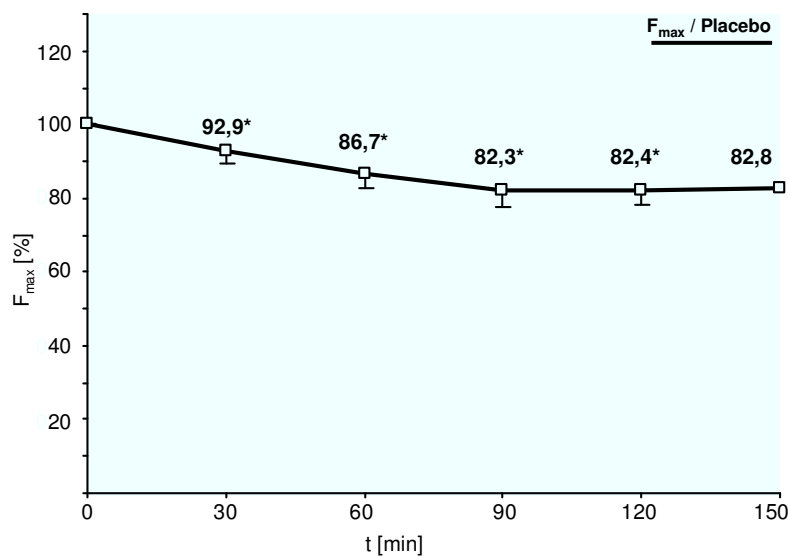
erfaßte Parameter in Abhängigkeit von der Versuchszeit. min = kleinster Wert, max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung, *: $p \leq 0,05$ (Unterschied ist statistisch signifikant).

t [min] =		0	30	60	90	120	150
n =		15	15	8	5	3	1
Parameter							
F_{max} [%]	min	100,0	86,2	81,4	77,4	77,9	82,8
	max	100,0	98,6	92,1	87,1	84,7	82,8
	Mittel	100,0	92,9*	86,7*	82,3*	82,4*	82,8
	SD	0,0	3,2	4,0	4,4	3,9	
F_{min} [%]	min	100,0	94,0	89,1	89,7	91,9	94,1
	max	100,0	103,5	104,7	104,1	107,7	94,1
	Mittel	100,0	97,9*	96,7*	95,1*	98,2	94,1
	SD	0,0	2,3	5,3	5,1	8,4	
F_{dev} [%]	min	100,00	27,9	38,2	24,1	26,8	26,8
	max	100,00	93,8	88,3	71,2	35,5	26,8
	Mittel	100,00	74,5*	63,9*	45,7*	31,8*	26,8
	SD	0,00	18,9	20,1	16,9	4,5	
TPF [%]	min	100,0	69,3	53,5	51,2	52,8	81,6
	max	100,0	107,8	103,8	96,2	95,1	81,6
	Mittel	100,0	94,2*	89,3*	83,9*	79,9*	81,6
	SD	0,0	10,0	15,3	18,8	23,6	
THR [%]	min	100,0	88,5	77,1	76,9	83,3	81,1
	max	100,0	120,7	95,6	95,5	92,3	81,1
	Mittel	100,0	100,7*	89,2*	84,8*	87,4*	81,1
	SD	0,0	8,3	6,0	8,1	4,6	

3.1.2 Maximum-Force ($F_{\max}$)

$F_{\max}$ [mN] beschreibt die maximal aufgebrachte Kraft der Muskelpräparate während einer Kontraktion. Für die Auswertung wurden relative Werte gebildet. In der Placebo-Reihe zeigte sich gegenüber der Kontrolle ein ausgeprägter, statistisch signifikanter Abfall von $F_{\max}$ innerhalb der ersten 60 min (~25 %) (s. Abb. 12 und Tab. 11). Danach sank $F_{\max}$ nur leicht ab und blieb dann bei einem Wert von ca. 83 % relativ stabil.

Abb. 12 *Placebo-Reihe: Maximum Force*



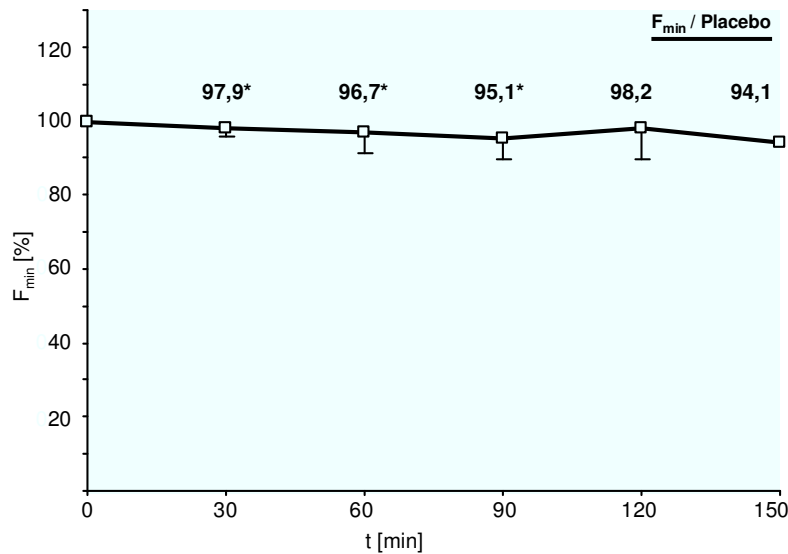
$F_{\max}$ [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

0 = Kontrolle.

* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).

3.1.3 Minimum-Force ($F_{\min}$)

$F_{\min}$ [mN] ist die minimale Kraft, welche die Muskelpräparate aufgebracht haben. Es handelt sich dabei um die minimale diastolische Kraft. $F_{\min}$ zeigte sich im Gegensatz zu $F_{\max}$ relativ konstant. Der t_{90} -Wert zeigte mit ca. 95 % des Ausgangswertes den stärksten statistisch signifikanten Abfall (s. Abb. 13 und Tab. 11).

Abb. 13 *Placebo-Reihe: Minimum Force*

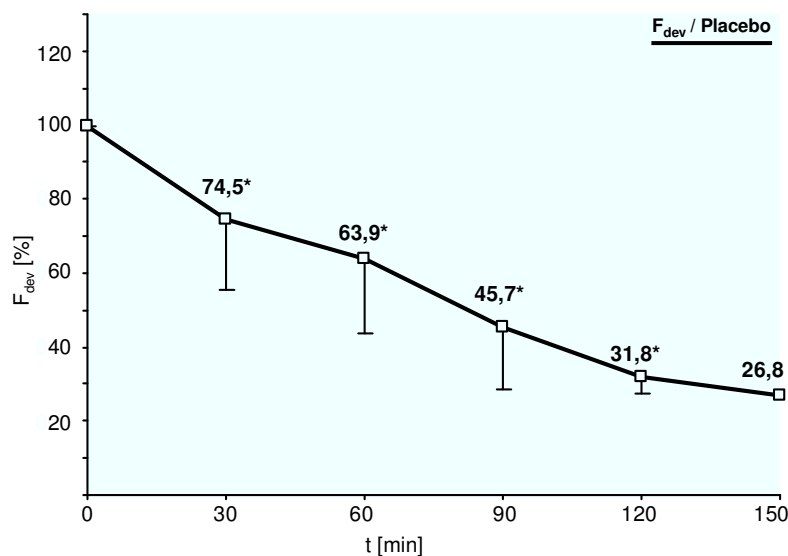
$F_{min} [\%]$ in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

0 = Kontrolle.

* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).

3.1.4 developed-Force (F_{dev})

F_{dev} [mN] ist die Differenz zwischen F_{max} und F_{min} . Bei F_{dev} fallen die Werte im Zeitverlauf deutlich ab (s. Abb. 14 und Tab. 11). t_{30} markiert den deutlichsten Verlust (ca. 25 %) des Ausgangswertes. Nach 150 min weist F_{dev} nur noch ca. 27 % des Ausgangswertes auf. Diese Abnahme ist wesentlich durch die Abnahme von F_{max} zu erklären. Der Abfall gegenüber der Kontrolle war statistisch signifikant.

Abb. 14 *Placebo-Reihe: developed Force*

$F_{dev} [\%]$ in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

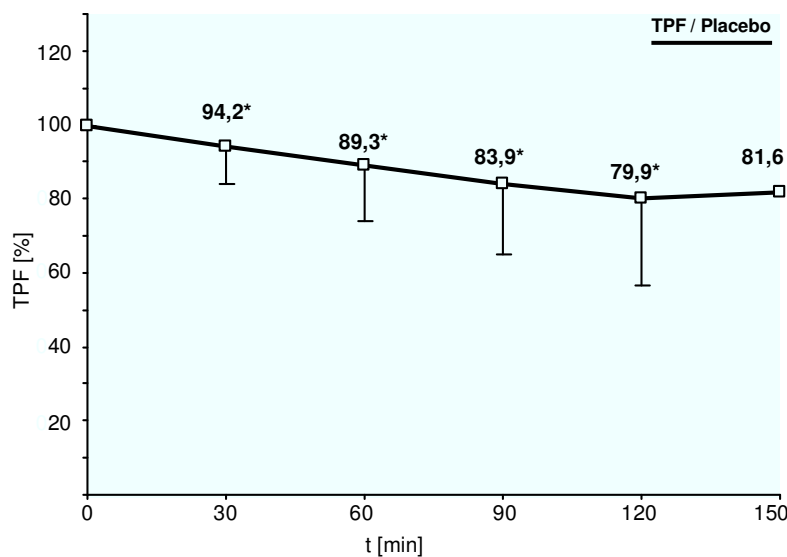
0 = Kontrolle.

* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).

3.1.5 Time-to-Peak-Force (TPF)

Die absoluten Werte von TPF wurden ebenfalls in relative Werte überführt. TPF fiel über einen Zeitraum von 150 min auf ca. 80 % des Ausgangswertes. Von t_0 an wurde TPF pro 30-min-Intervall um ca. 5% und blieb ab t_{120} bei ca. 80 % stabil (s. Abb. 15 und Tab. 11). Die Verkürzung der TPF resultierte zu einem wesentlichen Anteil aus der im Zeitverlauf geringeren $F_{\max}$.

Abb. 15 Placebo-Reihe: Time-to-Peak-Force



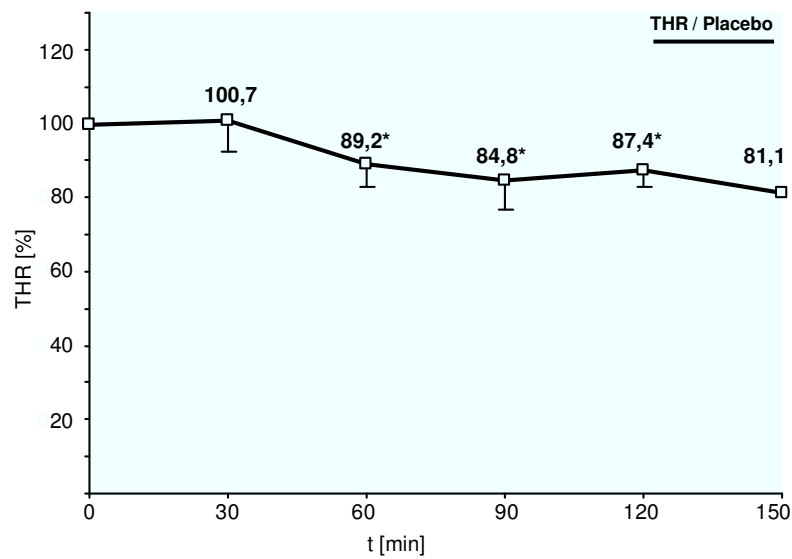
TPF [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

0 = Kontrolle.

* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).

3.1.6 Time-to-half-Relaxation (THR)

THR definiert den Zeitraum zwischen dem Kontraktionsmaximum bis zum Erreichen des $F_{\max} / 2$ -Wertes (halbe Relaxation). Die absoluten Werte wurden in Millisekunden gemessen und zur Auswertung in relative Werte überführt. Bei THR kam es erst nach 60 min zu statistisch signifikanten Veränderungen und zu einer Verkürzung auf ca. 90 % des Ausgangswertes. Die Reduzierung wurde ab t_{90} deutlicher, schwankte aber im Zeitraum t_{90} und t_{150} zwischen ca. 12 und ca. 19 Prozentpunkten in Bezug auf den Ausgangswert (s. Abb. 16 und Tab. 11). Auch für THR besteht ein wesentlicher Einfluß der im Zeitverlauf verminderten $F_{\max}$ (s. Abb. 16 und Tab. 11).

Abb. 16 *Placebo-Reihe: Time -to-half-Relaxation*

THR [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

0 = Kontrolle.

* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).

3.2 Ivabradin-Reihe

3.2.1 Übersicht: Werte der Ivabradin-Reihen

Im Gegensatz zu der Placebo-Reihe werden in den Pharmakon-Reihen die erfaßten Werte in Abhängigkeit von der Pharmakon-Konzentration angegeben. Da mit der kumulativen Ivabradin-Gabe auch der Zeitverlauf einen Einfluß auf die Ergebnisse nehmen sollte, werden erneut die absoluten Werte (Tab. 12) in relative Werte (Tab. 13) umgerechnet und dann diese Werte um spontane - also zeitabhängige - Veränderungen bereinigt (Tab. 14).

Tab. 12 Ivabradin-Reihen, nicht korrigierte Absolutwerte

erfaßte Parameter in Abhängigkeit von der Konzentration. Sekunden wurden in Millisekunden umgerechnet. min = kleinster Wert, max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

c [M] =		0	10⁻⁹	10⁻⁸	10⁻⁷	10⁻⁶	10⁻⁵	10⁻⁴
n =		31	9	10	10	7	10	5
Parameter								
F_{max} [mN]	min	8,4	11,9	10,9	10,4	9,6	5,9	12,9
	max	39,1	27,1	23,8	28,8	27,9	26,4	29,8
	Mittel	21,6	21,2	18,6	16,1	16,2	18,0	20,2
	SD	6,6	5,1	4,0	5,3	6,0	5,9	6,5
F_{min} [mN]	min	3,2	9,8	9,4	8,9	8,8	3,4	12,7
	max	25,0	21,0	18,9	18,4	18,4	24,6	21,1
	Mittel	15,8	15,1	13,7	13,1	14,2	16,0	17,4
	SD	4,4	3,5	2,8	3,0	3,4	5,9	3,1
F_{dev} [mN]	min	0,7	2,1	1,3	0,3	0,3	0,5	0,1
	max	17,4	13,0	13,4	10,3	9,5	4,1	8,7
	Mittel	5,9	6,1	4,9	3,0	2,0	2,0	2,8
	SD	4,5	3,9	4,0	2,9	3,3	1,1	3,7
TPF [ms]	min	90	80	80	100	90	90	100
	max	290	190	200	220	230	230	110
	Mittel	140	120	140	150	150	130	100
	SD	60	30	40	40	60	50	10
THR [ms]	min	60	70	70	60	50	70	60
	max	190	150	140	120	170	100	110
	Mittel	100	90	90	90	90	80	90
	SD	30	30	20	20	40	10	20

Tab. 13

Ivabradin-Reihen: nicht korrigierte relative Werte

erfaßte Parameter in Abhängigkeit von der Konzentration. min = kleinster Wert, max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung,
 * : $p \leq 0,05$ (Unterschied ist statistisch signifikant).

c [M]		0	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
n		31	9	10	10	7	10	5
Parameter								
F_{max} [%]	min	100,0	86,3	76,8	56,9	70,2	68,6	61,4
	max	100,0	95,9	94,5	97,5	96,3	94,2	91,2
	Mittel	100,0	92,6*	85,6*	81,3*	86,2*	86,4*	80,3*
	SD	0,0	2,7	5,9	13,4	9,6	9,2	12,0
F_{min} [%]	min	100,0	93,6	90,4	89,0	89,4	92,6	94,3
	max	100,0	100,9	103,1	101,1	99,4	106,7	101,8
	Mittel	100,0	97,5*	97,4*	95,3*	94,9*	99,0	97,5*
	SD	0,00	2,1	4,1	4,2	4,4	3,7	3,0
F_{dev} [%]	min	100,0	67,9	30,7	26,0	16,5	19,2	5,1
	max	100,0	99,6	90,4	103,4	95,6	71,1	56,6
	Mittel	100,0*	79,7*	58,5*	49,7*	43,4*	46,8*	28,6*
	SD	0,00	9,7	16,9	21,5	29,1	17,3	23,6
TPF [%]	min	100,0	92,3	62,2	51,6	48,5	31,4	44,8
	max	100,0	114,6	168,8	181,3	243,8	205,4	106,0
	Mittel	100,0	103,3	108,5	123,3*	129,8	97,5	80,7*
	SD	0,0	8,4	27,1	41,5	63,3	44,0	24,9
THR [%]	min	100,0	77,9	74,7	72,4	55,2	74,5	52,0
	max	100,0	109,1	115,0	110,0	202,3	124,4	101,8
	Mittel	100,0	95,0*	97,2	96,9	110,4	92,8	80,1*
	SD	0,0	8,3	13,3	13,3	44,8	13,6	20,4

Tab. 14 Ivabradin-Reihen: korrigierte relative Werte

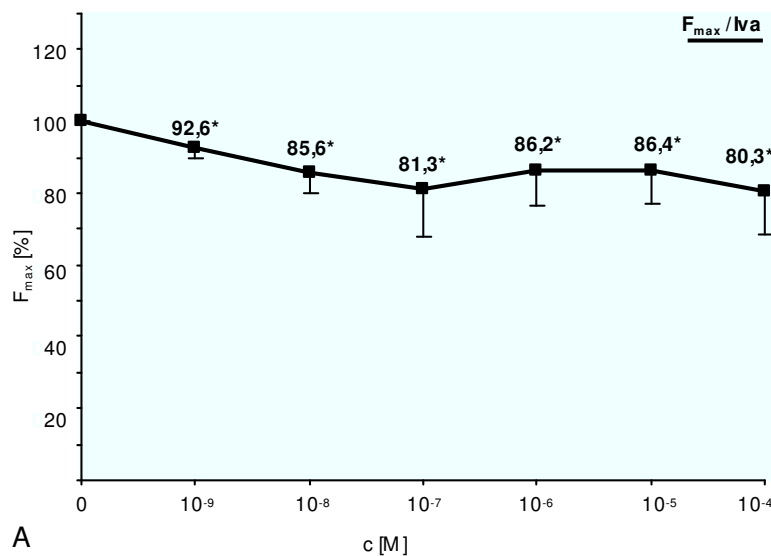
erfaßte Parameter in Abhängigkeit von der Konzentration. min = kleinster Wert, max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung, *: $p \leq 0,05$ (Unterschied ist statistisch signifikant).

c [M]		0	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
n		31	9	10	10	7	10	5
Parameter								
F_{max} [%]	min	100,0	98,6	91,8	74,6	87,9	76,9	68,5
	max	100,0	111,0	106,0	104,6	108,0	108,7	98,3
	Mittel	100,0	105,2*	99,2	94,3*	99,9	95,6	87,4*
	SD	0,0	4,8	4,5	9,4	7,2	8,6	12,0
F_{min} [%]	min	100,0	96,9	93,7	90,8	91,5	94,4	96,4
	max	100,0	105,7	106,4	106,0	104,3	108,8	103,9
	Mittel	100,0	101,1	100,6	98,4	98,0	101,3	99,6
	SD	0,0	2,8	3,9	4,9	4,9	4,0	3,0
F_{dev} [%]	min	100,0	96,7	56,2	70,2	60,8	65,5	30,6
	max	100,0	141,7	126,7	128,9	131,8	96,6	82,2
	Mittel	100,0	120,5*	105,2	95,4	85,2*	79,5*	54,1*
	SD	0,0	16,9	21,0	20,4	23,8	11,0	23,6
TPF [%]	min	100,0	98,1	68,0	57,3	59,1	37,2	50,6
	max	100,0	130,6	179,4	197,3	263,9	211,1	111,8
	Mittel	100,0	114,4*	121,4*	135,7*	141,8*	105,7	86,5*
	SD	0,00	9,8	28,5	43,2	67,2	43,6	24,9
THR [%]	min	100,0	77,2	82,1	80,7	70,4	73,8	51,3
	max	100,0	124,3	133,9	125,3	213,1	139,6	101,1
	Mittel	100,0	103,9	106,6	105,2	120,5	95,1	79,4*
	SD	0,0	13,4	16,6	14,5	44,2	18,4	20,4

3.2.2 Maximum-Force ($F_{\max}$)

In der Ivabradin-Reihe zeigten sich bei den unkorrigierten Werten statistisch signifikante $F_{\max}$ -Abnahmen bei Konzentration $\geq 10^{-9}$ M. Die korrigierten Werte waren dagegen relativ stabil. Erst in der Konzentration 10^{-4} M war der Abfall der Kraft mit ca. 13 % deutlich und signifikant. Bei 10^{-9} M war sogar ein signifikanter Kraftanstieg (+ 5 %) zu sehen, und bei 10^{-8} M erreichten die Werte immer noch ca. 99 % des Ausgangswertes (s. Abb. 17 und Tab. 14).

Abb. 17 *Ivabradin: Maximum Force*



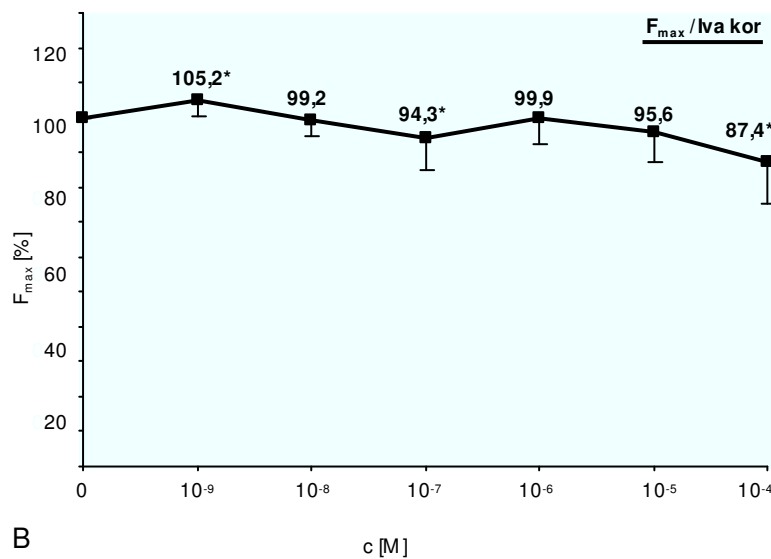
$F_{\max}$ [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;

Abb. B: korrigierte Werte.

0 = Kontrolle.

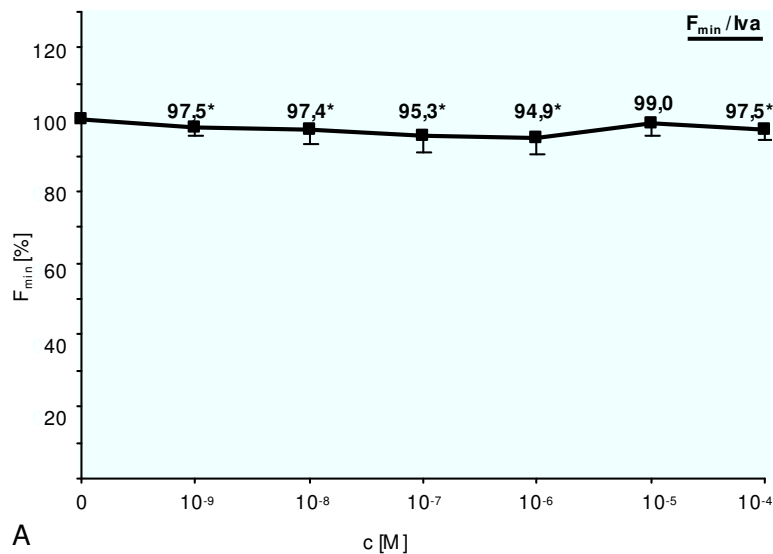
* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.2.3 Minimum-Force ($F_{\min}$)

Die unkorrigierten und die korrigierten Werte für $F_{\min}$ blieben in allen Konzentrationen relativ konstant. Kein Wert der korrigierten Reihe zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zur Kontrolle (s. Abb. 18 und Tab. 14). Damit beeinflusst Ivabradin die spätdiastolischen Eigenschaften offenbar nicht.

Abb. 18 *Ivabradin: Minimum Force*

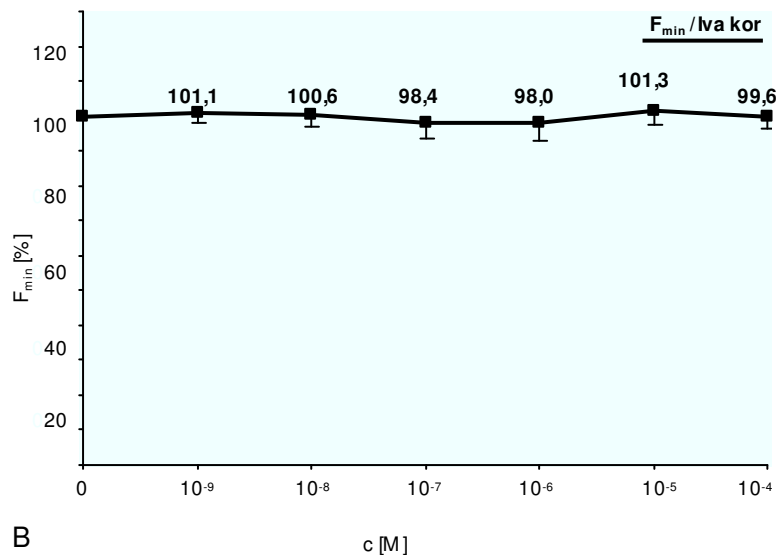


$F_{\min}$ [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;
Abb. B: korrigierte Werte.

0 = Kontrolle.

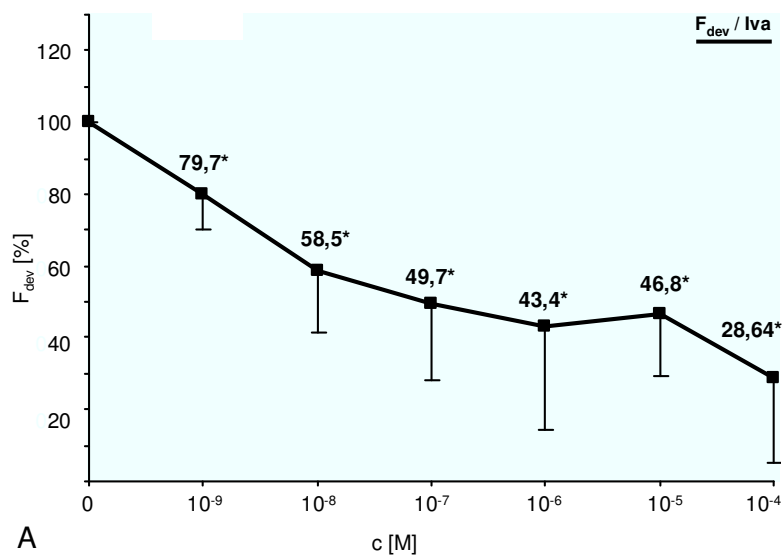
*: $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.2.4 developed-Force (F_{dev})

Bei 10^{-9} M zeigt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Kraft um ca. 21 %. Dagegen ist bei Konzentrationen von 10^{-8} M und 10^{-7} M kein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrolle zu erkennen. Zu einer statistisch signifikanten Kraftminderung kommt es erst ab einer Konzentration von 10^{-6} M (um ca. 15 %). Bei 10^{-4} M erreicht die Kraft nur noch einen Wert von ca. 54 % des Ausgangswertes (s. Abb. 19 und Tab. 14).

Abb. 19 *Ivabradin: developed-Force*

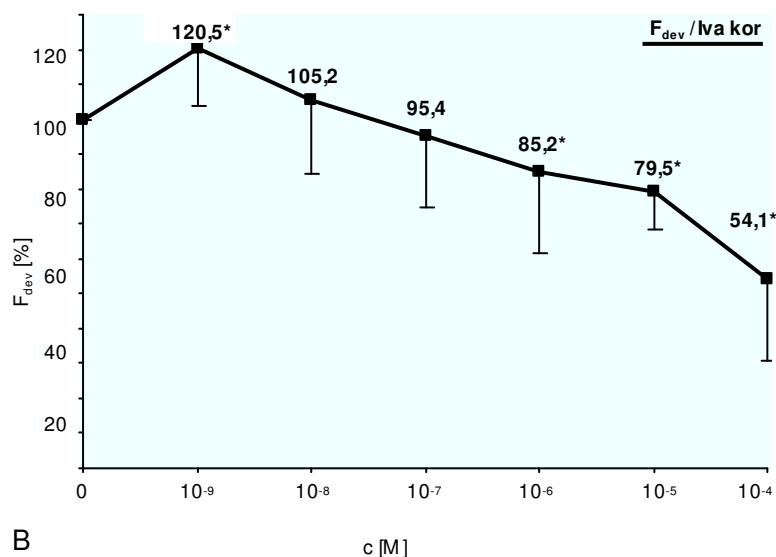


F_{dev} [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;
Abb. B: korrigierte Werte.

0 = Kontrolle.

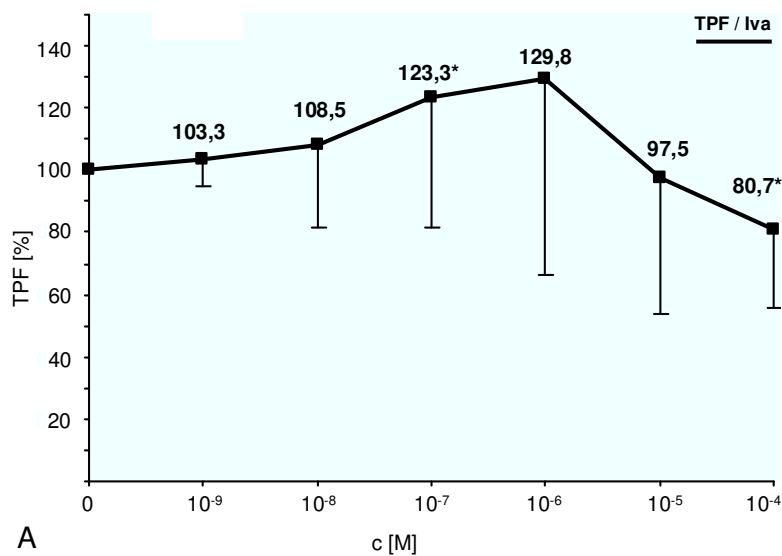
*: $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.2.5 Time-to-Peak-Force (TPF)

In der Ivabradin-Reihe stiegen die korrigierten TPF-Werte in den Konzentrationen zwischen 10^{-9} M und 10^{-6} M bis auf 141 % stetig an. Diese Verlängerung waren statistisch signifikant. Die Werte bei 10^{-5} M zeigten keinen signifikanten Unterschied zur Kontrolle. Bei 10^{-4} M zeigte sich eine statistisch signifikante Verkürzung der TPF auf ca. 87 % des Ausgangswertes (s. Abb. 20 und Tab. 14).

Abb. 20 *Ivabradin: Time-to-Peak-Force*

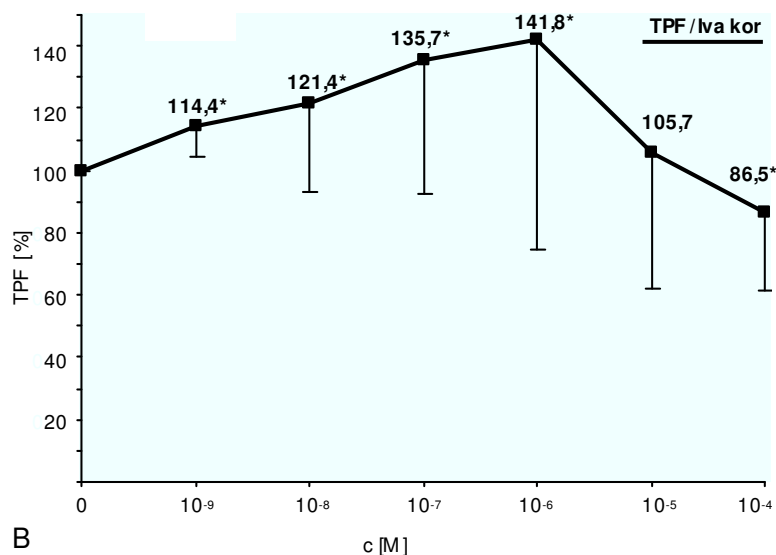


TPF [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;
Abb. B: korrigierte Werte.

0 = Kontrolle.

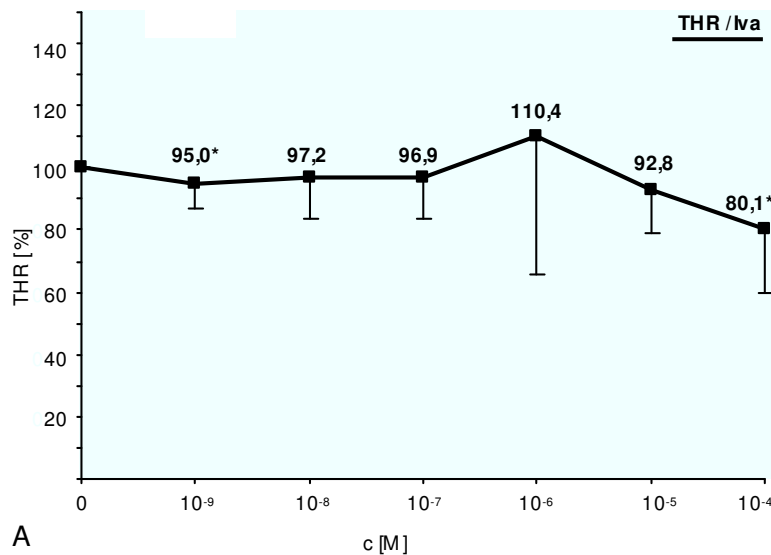
* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.2.6 Time-to-half-Relaxation (THR)

Die korrigierten THR-Werte blieben bei Konzentrationen von 10^{-9} M bis 10^{-5} M im Wesentlichen unverändert. Bei 10^{-4} M verkürzte sich THR statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert um ca. 20 % (s. Abb. 21 und Tab. 14).

Abb. 21 *Ivabradin: Time-to-half-Relaxation*



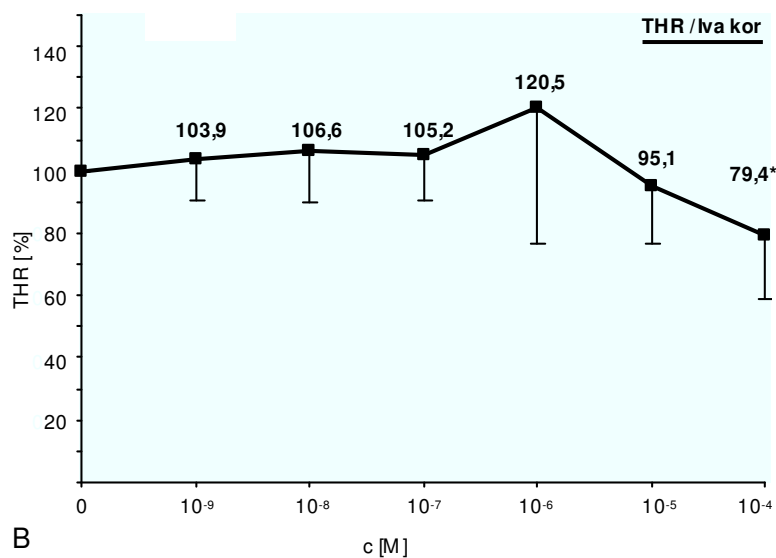
THR [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;

Abb. B: korrigierte Werte.

0 = Kontrolle.

* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.2.7 Besonderheiten bei 10^{-5} M und 10^{-4} M

Es wurden nur solche Muskelpräparate in die Untersuchungen eingeschlossen, bei denen es zu stabilen Kontraktionen kam. Die Konzentrationen 10^{-5} M und 10^{-4} M wiesen dabei eine Besonderheit auf. Trotz gleichwertiger Muskelpräparate kam es vor Ablauf von 30 min bei diesen hohen Konzentrationen bei einigen Präparaten zu einem massiven Einbruch der Kontraktionstätigkeit. Es konnten also keine Werte erhoben werden. Dieses Phänomen war bei 10^{-4} M deutlich ausgeprägter als bei 10^{-5} M.

Während bei 10^{-5} M zehn Werte bei drei Ausfällen gemessen werden konnten (Ausfallrate: 23 %), lag das Verhältnis bei 10^{-4} M bei fünf gemessenen Werten und zwölf Ausfällen (Ausfallrate: 71 %).

Tab. 30 zeigt einen Überblick über Ausfälle von Muskelpräparaten nach Ivabradin-Gabe in den Konzentrationen 10^{-5} M und 10^{-4} M, nachdem diese initial stabile Kontraktionen aufwiesen. Dargestellt sind die $F_{\max}$ -Werte der Präparate vor der Medikamentenapplikation.

**Tab. 15 Ivabradin-Reihen:
Ausfälle bei hohen Ivabradin-Konzentrationen**

min = kleinster Wert, max = größter Wert,
Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung

c [M]	10^{-5} M	10^{-4} M
min	4,8	1,9
max	26,6	27,7
Mittel	15,1	14,2
SD	11,0	7,5
n	3	12
Patienten	3	11

3.3 Metoprolol-Reihe

3.3.1 Übersicht: Werte der Metoprolol-Reihen

Vergleichbar mit der Ivabradin-Reihe werden die erfaßten Werte in Abhängigkeit von der Konzentration angegeben. Da mit der kumulativen Metoprolol-Gabe auch der Zeitverlauf einen Einfluß auf die Ergebnisse nehmen sollte, werden erneut die absoluten Werte (Tab. 23) in relative Werte (Tab. 24) umgerechnet und dann diese Werte um spontane - also zeitabhängige - Veränderungen bereinigt (Tab. 25).

Tab. 16 Metoprolol-Reihen: unkorrigierte Absolutwerte / Übersicht

*erfaßte Parameter in Abhängigkeit von der Konzentration. min = kleinster Wert, max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung, * : $p \leq 0,05$ (Unterschied ist statistisch signifikant).*

c [M] =		0	10⁻⁹	10⁻⁸	10⁻⁷	10⁻⁶	10⁻⁵	10⁻⁴
n =		17	2	8	6	8	7	3
Parameter								
F_{max} [mN]	min	12,7	26,5	15,3	14,8	11,9	13,5	13,3
	max	34,6	28,0	29,6	25,4	22,9	21,5	28,3
	Mittel	21,1	27,3	21,0	19,0	17,4	17,2	23,2
	SD	7,0	1,0	5,5	4,2	3,9	3,4	8,6
F_{min} [mN]	min	10,1	15,5	13,8	12,5	10,4	12,9	9,8
	max	21,3	18,8	19,0	20,0	20,8	20,4	16,4
	Mittel	15,0	17,2	15,7	15,9	15,7	16,0	13,8
	SD	3,0	2,3	2,0	2,9	3,5	3,3	3,5
F_{dev} [mN]	min	1,0	7,7	0,6	0,7	0,2	0,3	3,5
	max	17,9	12,5	11,5	5,4	3,7	2,7	12,9
	Mittel	6,1	10,1	5,2	3,1	1,7	1,2	9,3
	SD	5,1	3,3	4,1	1,7	1,3	1,0	5,1
TPF [ms]	min	100	100	90	100	90	80	140
	max	180	160	180	220	140	230	150
	Mittel	140	130	130	130	110	130	150
	SD	30	50	30	50	20	50	10
THR [ms]	min	80	80	70	80	70	60	100
	max	160	150	120	110	100	100	130
	Mittel	110	110	90	90	80	80	110
	SD	20	50	20	10	10	20	20

Tab. 17 Metoprolol-Reihen: unkorrigierte relative Werte / Übersicht

erfaßte Parameter in Abhängigkeit von der Konzentration. min = kleinster Wert, max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung, *: $p \leq 0,05$ (Unterschied ist statistisch signifikant).

c [M] =		0	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
n =		17	2	8	6	8	7	3
Parameter								
F_{max} [%]	min	100,0	94,6	80,3	73,2	68,0	64,3	81,7
	max	100,0	98,0	97,6	92,8	94,1	96,1	96,2
	Mittel	100,0	96,3*	92,4*	83,2*	82,9*	79,6*	89,9*
	SD	0,0	2,4	5,9	6,9	10,3	13,5	7,4
F_{min} [mN]	min	100,0	94,9	93,7	93,4	89,8	85,4	91,9
	max	100,0	98,7	103,0	104,5	101,5	101,4	97,5
	Mittel	100,0	96,8*	99,2	100,2	97,6*	96,5*	94,8*
	SD	0,0	2,6	3,2	3,7	3,7	5,3	2,8
F_{dev} [mN]	min	100,0	85,9	40,2	21,7	11,1	3,0	72,2
	max	100,0	102,1	94,2	72,8	78,7	66,9	98,3
	Mittel	100,0	94,0*	70,3*	43,9*	37,0*	30,1*	82,9*
	SD	0,0	11,5	21,2	17,2	24,8	21,9	13,7
TPF [s]	min	100,0	93,1	81,6	67,1	58,8	57,1	88,8
	max	100,0	94,2	116,7	174,6	118,4	126,1	115,2
	Mittel	100,0	93,7*	98,3	100,9	86,0*	86,4	100,5
	SD	0,0	0,8	10,9	37,8	19,3	25,0	13,5
THR [s]	min	100,0	89,0	70,2	69,5	57,3	62,2	90,9
	max	100,0	97,6	100,0	90,9	97,4	96,2	97,1
	Mittel	100,0	93,3*	89,0*	80,2*	78,3*	80,9*	93,2*
	SD	0,0	6,0	11,1	8,9	14,9	13,5	3,4

Tab. 18 Metoprolol-Reihen: korrigierte relative Werte / Übersicht

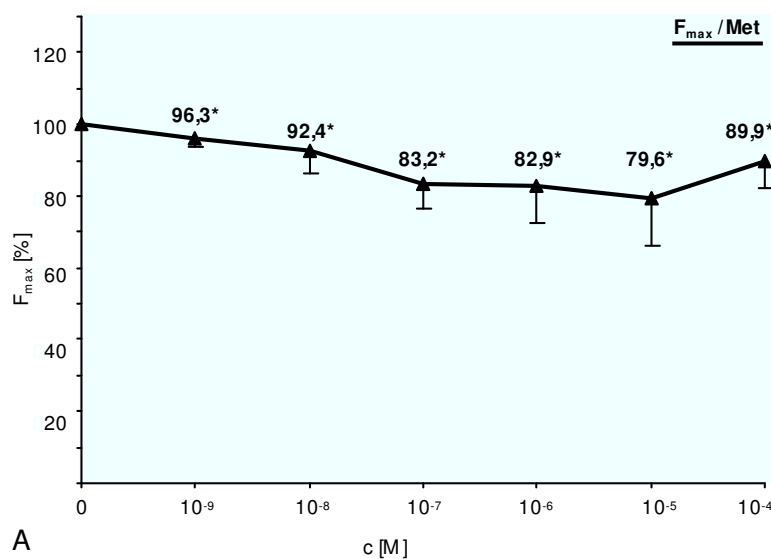
Parameter in Abhängigkeit von der Versuchszeit. min = kleinster Wert,
max = größter Wert, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

c [M] =		0	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
n =		17	2	8	6	8	7	3
Parameter								
F_{max} [%]	min	100,0	101,6	87,4	86,5	85,65	82,0	88,8
	max	100,0	105,1	107,2	106,	107,68	103,2	103,3
	Mittel	100,0	103,4*	101,0	96,2	96,60	93,5*	97,0
	SD	0,0	2,4	6,0	6,8	7,0	9,0	7,4
F_{min} [%]	min	100,0	97,0	97,1	96,8	94,7	87,2	94,0
	max	100,0	100,8	105,1	107,8	106,4	103,1	99,6
	Mittel	100,0	98,9	101,6	103,6*	101,0	99,2	96,9*
	SD	0,0	2,6	3,0	3,7	4,1	5,5	2,8
F_{dev} [%]	min	100,0	111,4	65,7	57,8	49,9	55,7	97,7
	max	100,0	127,6	130,3	108,9	111,9	110,5	123,8
	Mittel	100,0	119,5*	98,4	81,3*	82,2*	82,2*	108,4*
	SD	0,0	11,5	22,7	17,7	21,4	18,4	13,7
TPF [%]	min	100,0	98,87	92,3	77,71	71,5	67,8	94,5
	max	100,0	100,0	122,4	180,4	124,1	131,9	120,9
	Mittel	100,0	99,4*	105,3	111,6	98,7	100,8	106,2
	SD	0,0	0,8	9,2	35,4	18,0	23,7	13,4
THR [%]	min	100,0	88,3	69,5	81,0	70,0	79,3	90,2
	max	100,0	96,9	99,3	101,7	99,3	108,9	96,4
	Mittel	100,0	92,6*	91,1*	89,7*	87,2*	90,3*	92,5*
	SD	0,0	6,0	9,7	7,2	10,3	9,7	3,4

3.3.2 Maximum-Force ($F_{\max}$)

Die unkorrigierten $F_{\max}$ -Werte fielen mit steigenden Metoprolol-Konzentrationen ab. Die Abnahmen waren in allen Konzentration signifikant. Nach run-down-Korrektur nahm $F_{\max}$ nur noch in der Konzentration 10^{-5} M statistisch signifikant ab. Bei 10^{-9} M kam es sogar zu einer signifikanten Steigerung um 3,4 % (s. Abb. 22 und Tab. 18). Allerdings verfügt die Studie bei 10^{-9} M und bei 10^{-4} M über nur kleine Fallzahlen ($n = 2$ bzw. 3). Die Werte lassen sich also so interpretieren, daß Metoprolol in höheren Konzentrationen $F_{\max}$ senkt.

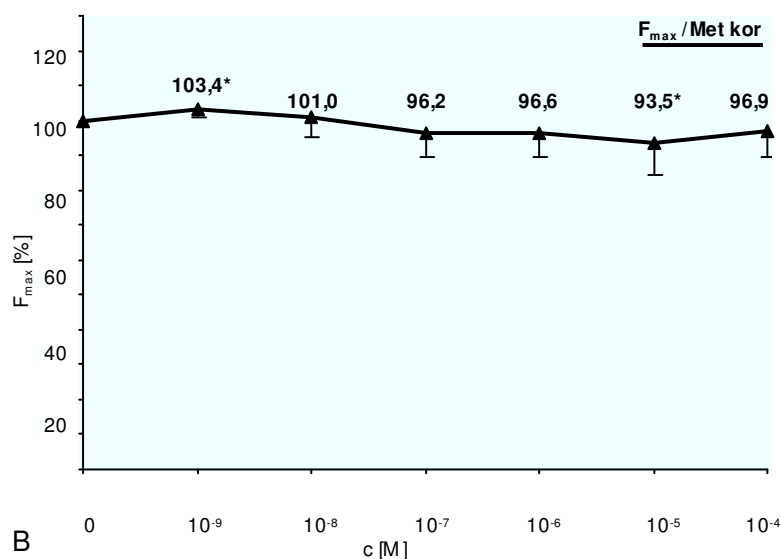
Abb. 22 *Metoprolol: Maximum Force*



$F_{\max}$ [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;
Abb. B: korrigierte Werte.
0 = Kontrolle.

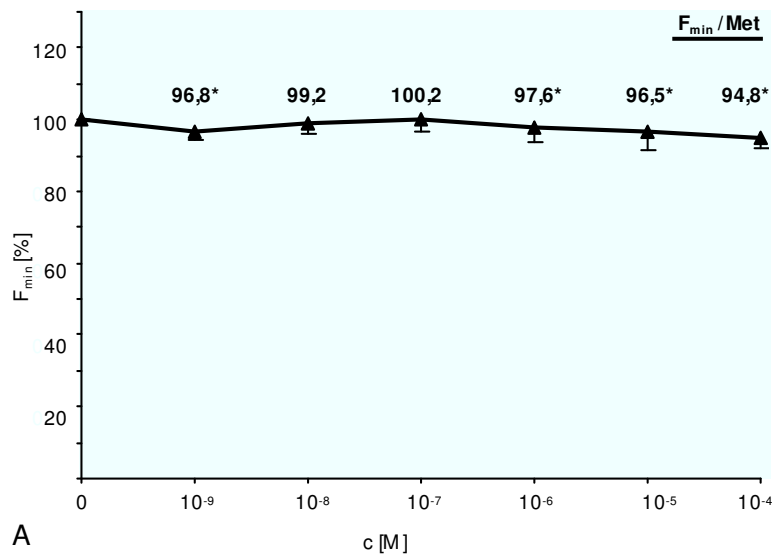
* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.3.3 Minimum-Force ($F_{\min}$)

Die $F_{\min}$ -Werte blieben in der Metoprolol-Reihe relativ konstant und zwar unabhängig davon, ob die Werte korrigiert waren oder nicht. Ein signifikanter Abfall von ca. 3 % trat bei 10^{-4} M ($n = 3$) auf (s. Abb. 23 und Tab. 18). Metoprolol hatte also keinen wesentlichen Einfluß auf die späte Relaxation.

Abb. 23 *Metoprolol: Minimum Force*



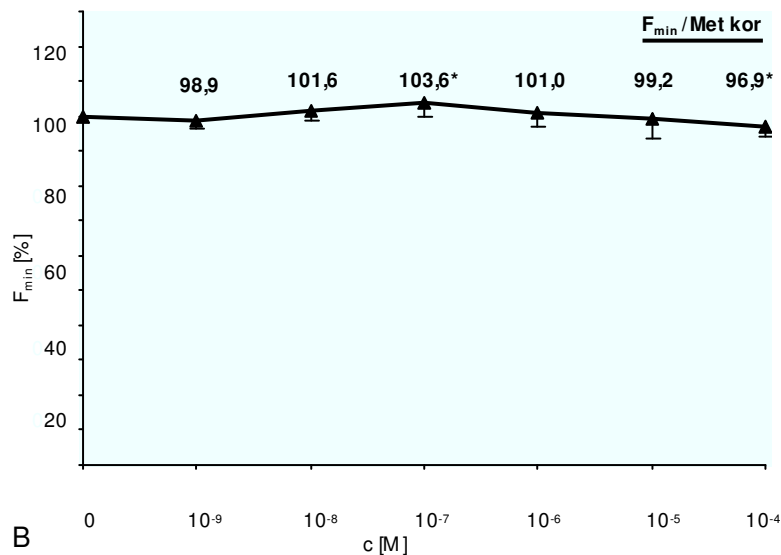
$F_{\min}$ [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;

Abb. B: korrigierte Werte.

0 = Kontrolle.

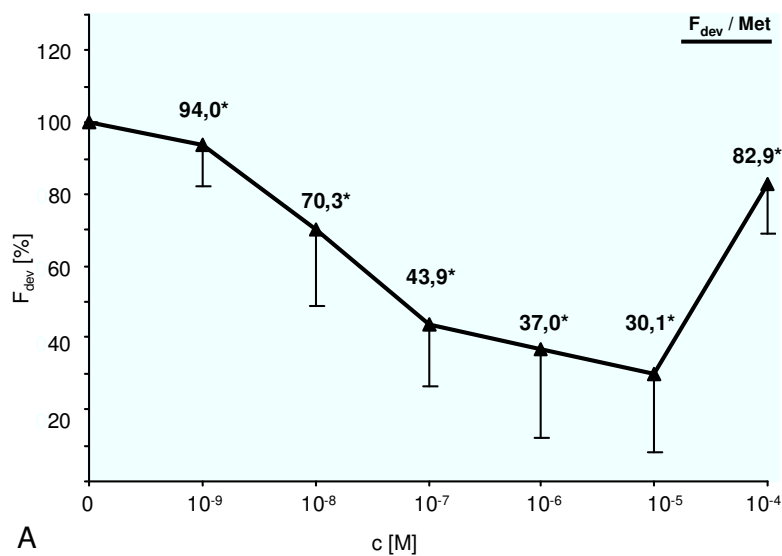
*: $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.3.4 developed-Force (F_{dev})

F_{dev} nahm bei Konzentrationen von 10^{-8} M bis 10^{-5} M dosisabhängig ab. Die Reduktionen waren in den Konzentrationen zwischen 10^{-7} M bis 10^{-5} M signifikant (s. Abb. 24 und Tab. 18). Zunächst stieg F_{dev} bei 10^{-9} M allerdings auf ca. 120 % und bei 10^{-4} M auf ca. 108 % des Ausgangswertes an (statistisch signifikant bei $n = 2$ bzw. 3). Insgesamt zeigte Metoprolol also eher eine negativ inotrope Wirkung bei F_{dev} .

Abb. 24 *Metoprolol: developed Force*

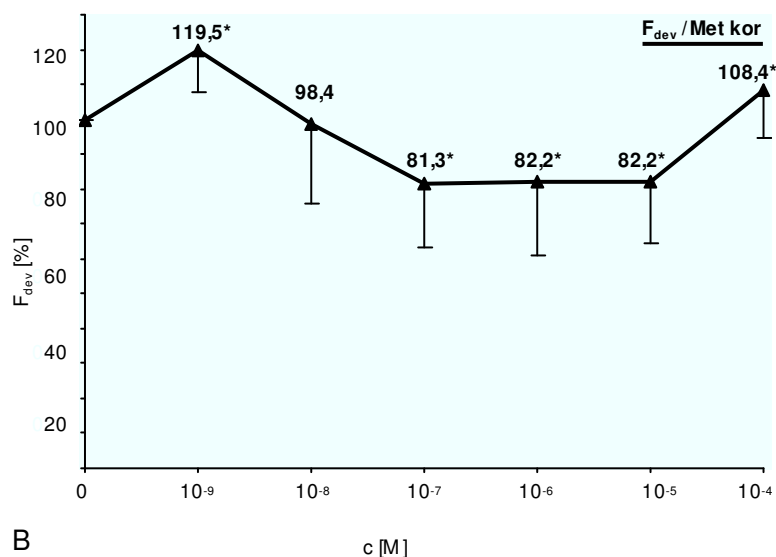


F_{dev} [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;
Abb. B: korrigierte Werte.

0 = Kontrolle.

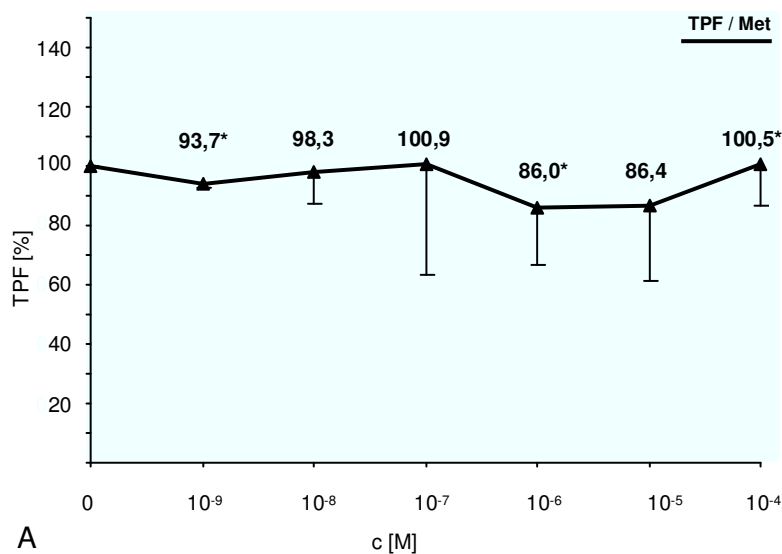
*: $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.3.5 Time-to-Peak-Force (TPF)

Die Werte für TPF blieben weitgehend stabil. Die Aussage gilt sowohl für die unkorrigierten als auch für die korrigierten Werte (s. Abb. 25 und Tab. 18). Bei den letzteren war der höchste Wert bei 10^{-7} M (112 %) nicht signifikant erhöht. Metoprolol hatte keinen wesentlichen, signifikanten Einfluß auf die TPF. Bei diesem Ergebnis ist zu berücksichtigen, daß die maximale Kraft ebenfalls im Wesentlichen unverändert geblieben war.

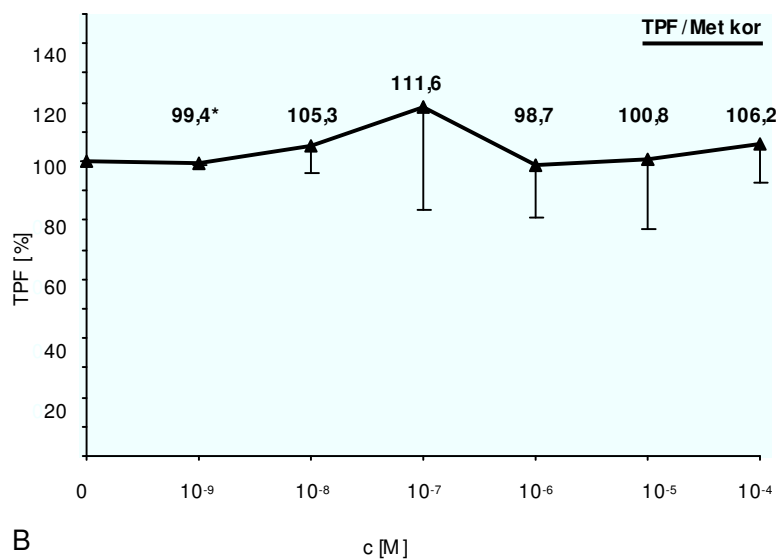
Abb. 25 *Metoprolol: Time-to-Peak-Force*



TPF [%] in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Placebo-Reihe.

Abb. A: nicht korrigierte;
Abb. B: korrigierte Werte.
0 = Kontrolle.

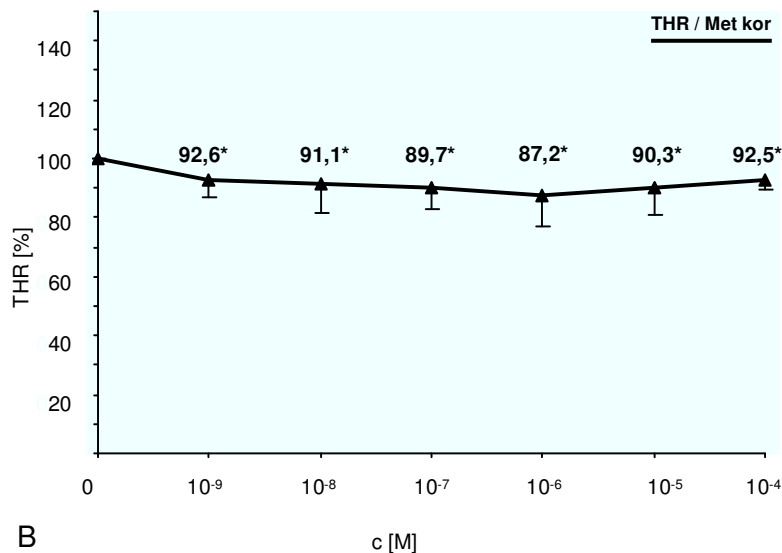
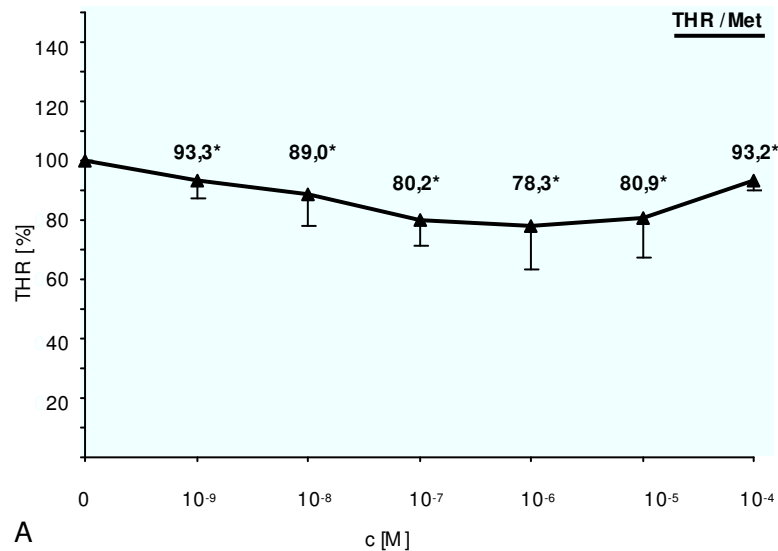
* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur Kontrolle ist statistisch signifikant).



3.3.6 Time-to-half-Relaxation (THR)

THR fiel sowohl in der unkorrigierten als auch in der korrigierten Metoprolol-Reihe in allen Konzentration signifikant ab. In der korrigierten Reihe nahm diese in allen Konzentrationen um ca. 10 % ab (s. Abb. 26 und Tab. 18). Die frühe Relaxation wurde also durch Metoprolol gleichmäßig verkürzt.

Abb. 26 *Metoprolol: Time-to-half-Relaxation*



4 Hintergrund und Diskussion

4.1 Herzfrequenz und Mortalität

Was könnte eine Maus und ein Wal gemeinsam haben? Die Herzen dieser Säugetiere schlagen in ihrem Leben ca. 320 Millionen mal. Für Säugetiere zeigt sich in der Tat eine lineare, umgekehrt proportionale, semilogarithmische Beziehung zwischen HF und Lebenserwartung [2].

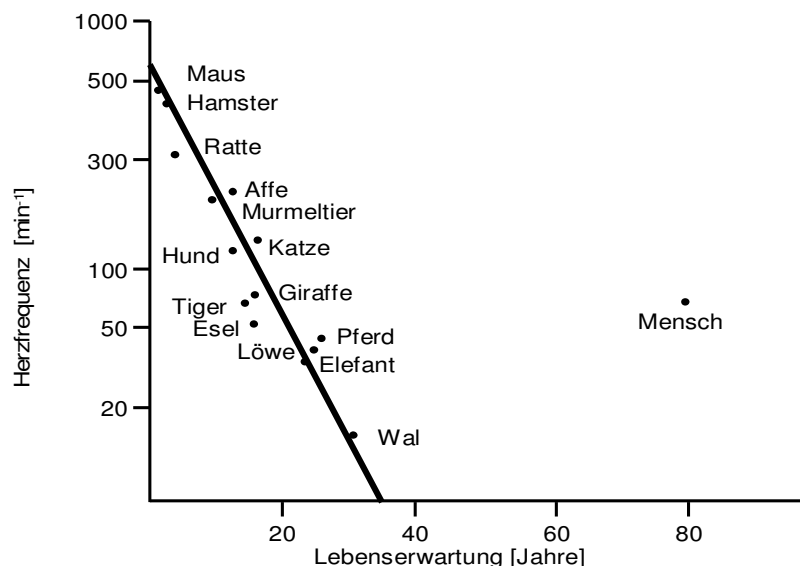


Abb. 27 Ruheherzfrequenz und Lebenserwartung

Lineare, umgekehrt proportionale, semilogarithmische Beziehung zwischen HF und Lebenserwartung von Säugetieren und Mensch. Bis ca. 1900 galt diese Beziehung auch für den Menschen. Eventuell löste sich dieser durch den Fortschritt von Medizin, Hygiene, Wissenschaft und Industrialisierung aus dieser Beziehung [2][220].

Eine Übersichtsarbeit von Crozatier von 1998 [3] beschäftigte sich mit verschiedenen Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Herzfrequenz und verminderter Inotropie bzw. Kontraktilität zeigten. Verschiedene Langzeitstudien der letzten 30 Jahre zeigten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten HF und dem Auftreten verschiedener Ereignisse kardialer Morbidität sowie kardialer und auch nicht-kardialer Mortalität bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Amerika, Europa und auch in Asien [4-16][34][47]. Dies traf auch auf sog. Low-risk-Gruppen zu [17]. Besonders bei der Herzinsuffizienz (HI) scheint eine erhöhte HF die Prognose zu verschlechtern [18][19][20]. Bei einigen Studien standen vor allem die Auswirkungen der HF auf Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) im Vordergrund. Diese zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhter HF und Prognose bei Patienten mit AMI [21-28].

Unter den aufgeführten Literaturangaben sind nun einige, welche die positiven Effekte der β -Blocker auf den Verlauf von AMI und HI darstellen. Über die Frage, inwieweit

diese positiven Effekte von der negativ chronotropen Wirkung dieser Medikamente ausgehen, wird nicht nur in diesen Arbeiten diskutiert. Jedoch sind diese Gedanken noch relativ jung und dieser Frage wird weiter nachgegangen. So zeigte sich, daß β -Blocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität keine positiven Auswirkungen auf Patienten mit AMI haben [20]. Nagatsu et al. legte 2000 eine Studie [29] vor, die nahelegte, daß die HF-Reduktion der Hauptmechanismus der positiven Effekte von β -Blockern auf die Wiederherstellung kontraktile Funktionen bei linksventrikulären Funktionsstörungen sein könnte. Andere Studien zeigten einen direkten positiven Effekt einer reduzierten HF auf die linksventrikuläre Funktion [30][31], einen möglichen Zusammenhang zwischen HF-Steigerung und dem Risiko an einer KHK (bzw. Arteriosklerose) zu erkranken [32-43] und einen Zusammenhang zwischen erhöhter HF und Plaquerupturen bei KHK [44]. Plaquerupturen sind eine Hauptdeterminante für das Akute Koronarsyndrom und für eine weitere Verschlechterung der KHK [32][45]. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß bei KHK-Patienten eine erhöhte HF paradoxerweise zu einer Konstriktion der Koronargefäße führt [46]. Weitere positive Effekte der HF-Reduktion sind im Kapitel 4.3 und 4.4 dargestellt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß eine Reduktion der Herzfrequenz bzw. einer erhöhten Herzfrequenz zu einem positiven präventiven Effekt gegenüber kardiologischen Erkrankungen wie HI und KHK und zu anderen kurativen Effekten für einen besseren Verlauf bei diesen Erkrankungen, sowie im Verlauf bei AMI haben kann.

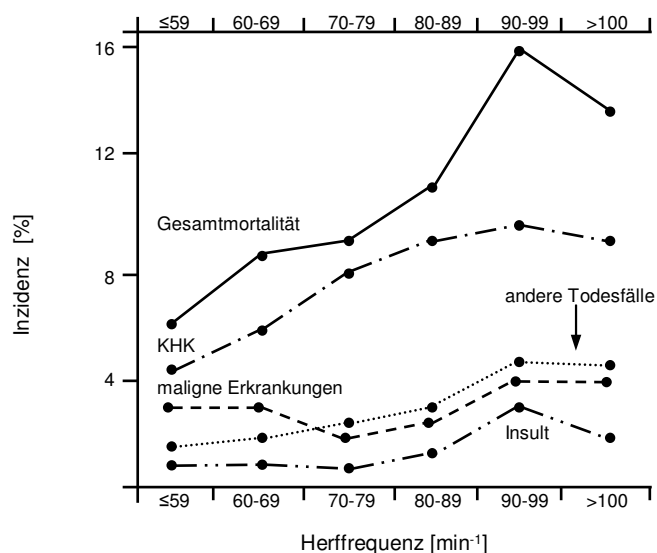


Abb. 28: Sterblichkeit und Herzfrequenz

Gesamtsterblichkeit und einzelne Todesursachen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz. (Mod. nach [47])

4.2 Kardiales Aktionspotential und Erregungsbildung

4.2.1 Aktionspotentiale im Arbeitsmyokard

Das Ruhemembranpotential eines Kardiomyozyten liegt bei ca. -90 mV. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um ein Kaliumpotential, welches durch die Aktivität der K_1 -Kanäle erzeugt wird (Abb. 28-A). Dies ist ein Kalium-Kanal, der während der Depolarisation inaktiviert ist, aber während der Repolarisation zunehmend aktiv wird und so auch an dieser mitwirkt. Seine Hauptaktivität besteht jedoch in der Ausbildung des Ruhemembranpotentials in der Arbeitsmuskulatur und im Erregungsleitungssystem des Herzens (Abb. 28-C).

Nach Erreichen des Schwellenwertes (ca. -60 mV) erfolgt der schnelle Aufstrich, welcher in Form des Overshoot über den Nullwert hinausgeht (ca. +30 mV). Der Aufstrich dauert dabei nur wenige Millisekunden. Dieser wird durch die Na^+ -Kanäle (schnelle Natrium-Kanäle) erzeugt, die durch Depolarisation aktiviert und durch andauernde Depolarisation, ab ca. -40 mV, deaktiviert werden (Abb. 28-B).

Bis dahin unterscheidet sich das Aktionspotential (AP) eines Kardiomyozyten nicht von dem eines Neurons. Auch beim Herzaktionspotential ist die hohe Leitfähigkeit der Na^+ -Kanäle nur von kurzer Dauer (Abb. 28-A). Ein Charakteristikum des Herzaktionspotentials ist die lange Plateauphase: der im Vergleich zum neuronalen AP lange Zustand der Depolarisation (Abb. 28-A). Diese wird durch die Ca^{2+} -L-Typ-Kanäle erzeugt, welche verzögert aktiviert und nur langsam wieder inaktiviert werden (Abb. 28-B). Die Aktivierungsschwelle dieser Kanäle wird später erreicht als die der Na^+ -Kanäle. Der Schwellenwert liegt bei ca. -30 mV. Der erwähnte inaktivierte Zustand der K_1 -Kanäle während der Phase der Depolarisation ist der zweite Mechanismus, der an der Ausbildung der Plateauphase mitwirkt (Abb. 28-C).

Die Repolarisation wird durch drei Mechanismen erzeugt. Zum einen lässt der Ca^{2+} -Einwärtsstrom (I_{Ca}) nach. Zum anderen steigt die Aktivität der K_1 -Kanäle wieder an. Hauptsächlich ist jedoch ein weiterer K^+ -Strom für diese verantwortlich: der I_K , welcher durch die entsprechenden K^+ -Kanäle erzeugt wird. Insgesamt dauert ein solches Herzaktionspotential ca. 200 – 400 ms.

Ein Kardiomyozyt erzeugt ein solches AP durch Zuleitung. Durch Gap-Junctions bilden die Herzmuskelzellen ein funktionelles Synzytium. Ein AP wird von Zelle zu Zelle weitergeleitet und wandert auf diese Weise durch das gesamte Myokard. Jedoch ist immer ein durch externen Einfluss bewirktes unterschreiten des Schwellenwertes notwendig. Ohne diesen erzeugt eine Zelle des Arbeitsmyokards kein AP. Dies ist in den spezialisierten Kardiomyozyten des Erregungsbildungs- und Leitungssystems anders.

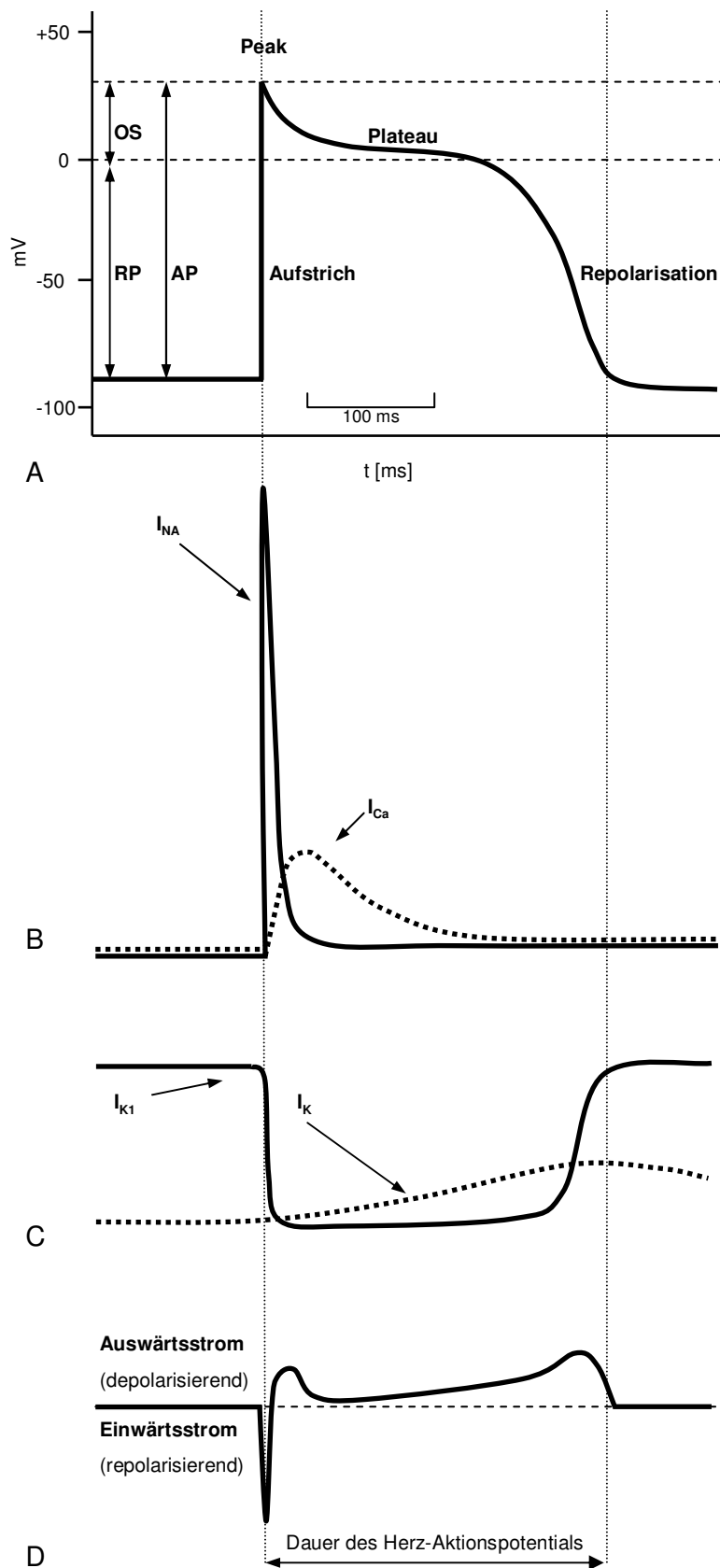


Abb. 29:
Herzaktionspotential und Ionenströme

Abb. A zeigt das zeitabhängige AP der Arbeitsmuskulatur des Herzens

OV = Overshoot,

RP = Ruhepotential,

AP = Aktionspotential.

In B sind die depolarisierenden, in C die repolarisierenden Ionenströme im selben Zeitverlauf dargestellt. D zeigt den Nettomembranstrom (Mod. nach [48]).

4.2.2 Erregungsbildungs- und Leitungssystem des Herzens

Das Herz verfügt über ein autonomes Herzerregungssystem. Erzeugt und geleitet werden die Herzaktionspotentiale im kardialen Erregungsbildungs- und Leitungssystem. Dies besteht anatomisch und funktionell aus verschiedenen Einheiten. Deren Zellen, spezialisierte Kardiomyozyten, besitzen als Besonderheit die Fähigkeit zur autonomen Bildung eines Aktionspotentials. Man unterscheidet den Sinusknoten (Nodus sinoatrialis), den AV-Knoten (Nodus atrioventricularis), das HIS-Bündel, die Tawara-Schenkel und die Purkinje-Fasern [48][49].

Die Fähigkeit der spezialisierten Kardiomyozyten im Sinusknoten, autonom Aktionspotentiale zu bilden, begründet sich in einem quantitativ und qualitativ anderen Aufbau der Zytomembran in Bezug auf die Ionenkanäle. Abbildung 31-A zeigt ein Aktionspotential in Zellen des Sinusknotens. Es zeigt sich, daß dieses eine andere Morphologie als das AP in der Arbeitsmuskulatur aufweist. Zum einen liegt in den Schrittmacherzellen eine niedrigere Polarisierung vor, zum anderen liegen die Schwellenpotentiale bei den Schrittmacherzellen in weniger polarisierten Bereichen. Diese Differenzen begründen sich ebenfalls durch Unterschiede in den Ionenströmen [48][49].

Diese Unterschiede sind zwischen Zellen des Sinusknotens und des Arbeitsmyokards am stärksten ausgeprägt und werden im Verlauf des Leitungssystems geringer. Die Übergänge sind dabei fließend. Zum einen fehlt in den Schrittmachern weitgehend der Kaliumstrom I_{K1} , welcher in der Arbeitsmuskulatur ein stabiles Ruhemembranpotential bildet. Es besteht eine hohe Hintergrundleitfähigkeit für Na^+ . Dies sorgt für ein verhältnismäßig niedriges Niveau des Membranpotentials nach der Repolarisation. Die schnellen Na^+ -Kanäle, wie sie im Arbeitsmyokard vorkommen, sind im Sinusknoten funktionell nicht vorhanden [48][49]. Ein Aktionspotential bildet sich, wenn die Schwelle der langsamen Ca^{2+} -L-Typ-Kanäle erreicht wird. Diese erzeugen in den Schrittmachern den Aufstrich, welcher im Herzaktionspotential durch Na^+ -Kanäle gebildet wird [48][49][50].

Die Besonderheit, welche die autorhythmische Erregung bildet, liegt im Wesentlichen in dem Vorhandensein von funny-Kanälen (f-Kanäle) (s. Kapitel 4.3). Ist ein Grad an Polarisierung erreicht (Hyperpolarisation), werden diese Kanäle aktiviert und sorgen für einen I_{Na} (Natrium-Strom). Jedoch leiten diese Kanäle auch K^+ und haben sogar eine Präferenz für diese. Dieser Ionenstrom wird nach seinem Kanal I_f genannt [48][49][50].

Zusammenfassend unterliegt ein Aktionspotential im Sinusknoten folgenden Vorgängen:

- Ein wirkliches Ruhemembranpotential existiert aufgrund der fehlenden stabilisierenden Kaliumleitfähigkeit nicht. Die instabilen Phasen der Repolarisation erreichen durch I_{Na} eine geringere Polarisation als im Arbeitsmyokard.
- Ist ein Grad an Polarisation erreicht (Hyperpolarisation, ca. -50 mV) werden f-Kanäle aktiviert, welche einen I_{Na} erzeugen (I_f).
- Es tritt eine langsame Depolarisation ein. Erreicht diese die Schwelle der Ca^{2+} -L-Kanäle (ca. -30 mV) erzeugen diese Kanäle einen I_{Ca} . Es erfolgt die Depolarisation.
- Die Depolarisation aktiviert die I_K -Kanäle. Es erfolgt die Repolarisation [48][49][50].

4.3 funny-Kanäle

Der durch Hyperpolarisation aktivierte Ionenstrom I_f (auch: I_h oder I_q) ist eine wichtige Regulations- und Funktionsgröße in verschiedenen biologischen Vorgängen. Im Herzen ist er für die autonome, repetitive Erregungsbildung und auch für die Besonderheiten der Erregungsfortleitung (Bsp.: Überleitungsverzögerung im AV-Knoten) verantwortlich [51]. Die dazugehörigen Kanäle sind die sog. funny-Kanäle (f-Kanäle). Darüber hinaus spielen diese Kanäle z.B. eine wichtige Rolle beim Wach-Schlaf-Zyklus [52], der Transduktion der sauren Geschmacksqualität [53] und bei der synaptischen Verarbeitung [54]. Seine Rolle im Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen wird diskutiert [55].

Die f-Kanäle gehören zur noch jungen Familie der hyperpolarisation-activated cyclic nucleotid-gated channels (HCN-Kanäle). Der Name ist in diesem Fall Programm und beschreibt die bemerkenswerten, weil ungewöhnlichen, Eigenschaften dieser Kanäle: durch Hyperpolarisation werden sie aktiviert und durch cAMP moduliert. Die f-Kanäle waren die ersten Kanäle mit diesen Eigenschaften, die beschrieben worden sind [56]. Eine weitere jedoch ebenfalls ungewöhnliche Eigenschaft ist die Leitfähigkeit sowohl für K^+ - als auch für Na^+ -Ionen [56-58]. Bis jetzt sind vier Isoformen der HCN-Kanäle bekannt. Die f-Kanäle sind deren Vertreter im Herzen mit den beschriebenen Eigenschaften. Darüber hinaus haben andere HCN-Kanäle verschiedene Aufgaben im Zentralen Nervensystem (s.o.).

Ein neues Mitglied sorgt für Diskussionen. Diskutiert wurde ihre Funktion und in diesem Zusammenhang ihre Relevanz und auch ihr Vorkommen. Nachdem nachgewiesen wurde, dass HCN-Kanäle unter bestimmten Umständen (physiologische wie auch pathologische) auch im Arbeitsmyokard vorkommen (s.u), wird über deren Funktion und Relevanz an diesen Orten, sei sie physiologisch oder pathologisch, diskutiert. Doch bleiben wir chronologisch:

Als f-Kanäle Anfang der 80er Jahre von Di Francesco [56] das erste Mal beschrieben wurden, war noch vieles unklar. Noch Mitte der 90er Jahre wurde über ihre grundsätzliche Rolle widersprüchlich diskutiert:

DiFrancesco: **The pacemaker current (I_f) plays an important role in regulating SA node pacemaker activity**, *Cardiovasc Res.* 1995 [59]

Vassalle: **The pacemaker current (I_f) does not play an important role in regulating SA node pacemaker activity**, *Cardiovasc Res.* 1995;30 [60]

Tiefergehende Erkenntnisse / Literatur ist erst seit dieser Zeit verfügbar. So wundert es nicht, daß diese Kanäle erst langsam Zugang zu den Lehrbüchern fanden. Die

ungewöhnliche Terminierung erfolgte aufgrund der 'lustigen' bereits genannten Eigenschaften [61]. Zum einen ist die Spannungsabhängigkeit ('hyperpolarisation-activated') ungewöhnlich. Die f-Kanäle werden im Sinusknoten bei einer Hyperpolarisation von ca. -40 bis -50 mV aktiviert [57] (Abb. 29 u. 30).

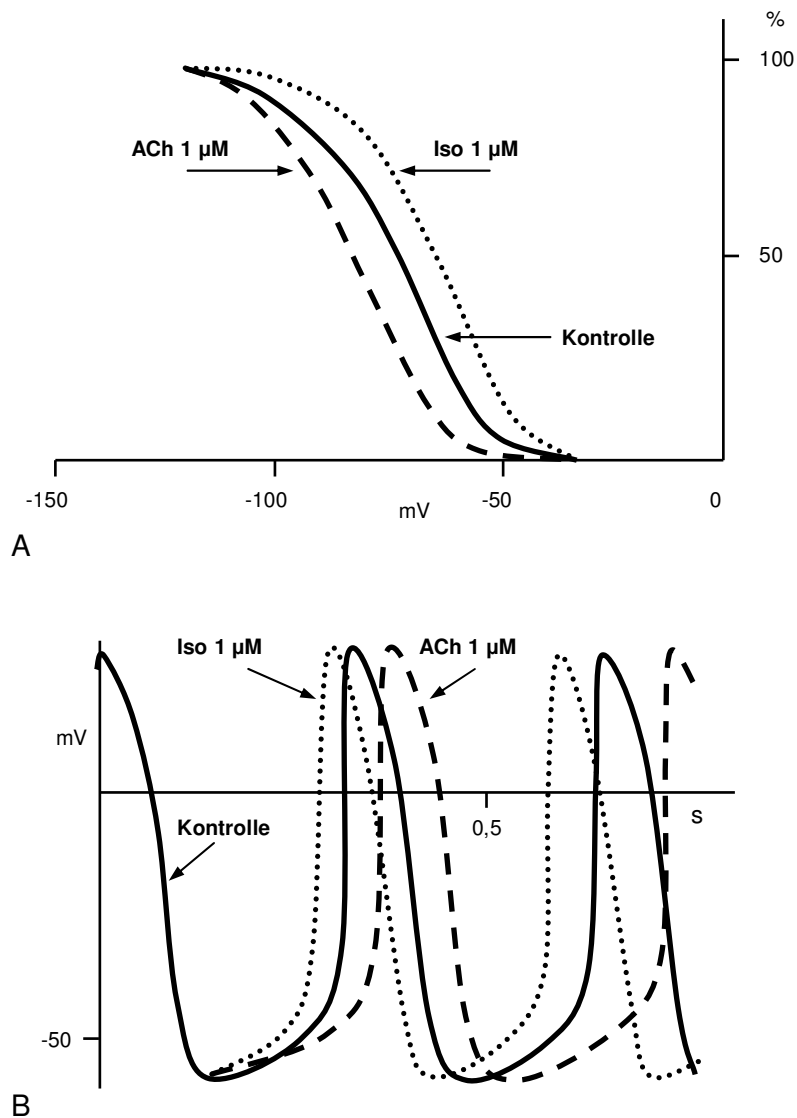


Abb. 30 **Spannungsabhängige Aktivität der f-Kanäle**

A: Aktivität der f-Kanäle (Anteil geöffneter gegenüber geschlossener f-Kanäle in Prozent) in Abhängigkeit von der Spannung. Gezeigt wird die Kontrollkurve und die Veränderungen durch Agonisten des vegetativen Nervensystems. Isoprenalin (Iso) bewegt die Kurve in den positiveren Bereich, während Acetylcholin (ACh) die Kurve in den negativeren Bereich verschiebt. Unter Iso kommt es also bei einer geringeren Spannung zu einer stärkeren Aktivität der f-Kanäle. B: Wirkung von Iso und ACh auf die APs im Sinusknoten. Es resultiert eine Frequenzsenkung bei ACh und eine Frequenzsteigerung bei Iso. (Mod. nach [57]).

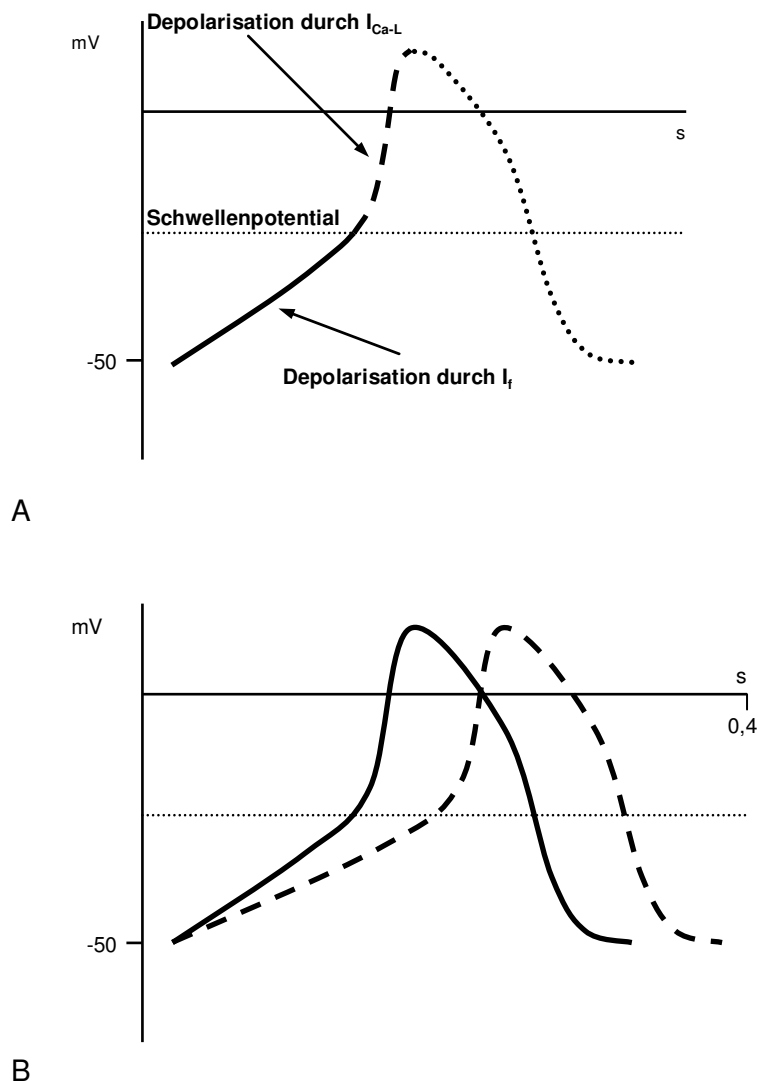


Abb. 31 Aktionspotentiale im Sinusknoten

Schematische Darstellung von APs im Sinusknoten. A: Erste Phase der Depolarisation durch I_f . Nach Erreichen des Schwellenwertes wird I_{Ca-L} aktiv und bildet die zweite Phase. B: Durch Modulation von I_f (hier ACh, gestrichelt) verlängert sich die I_f -Phase (Kurve verliert Steilheit). Der Rest des AP bleibt unberührt. Insgesamt wird das AP länger. Die Abstände der AP-Peaks verlängern sich, was eine Frequenzverlangsamung bewirkt. (Mod. nach [48][57])

Die volle Aktivität der f-Kanäle vermindert sich spannungsabhängig in einem Bereich von ca. -20 bis -10 mV (in physiologischen Lösungen). Im Spannungsbereich von ca. -50 bis -10 mV sind diese Kanäle also vornehmlich aktiv und geöffnet. Damit sorgen diese Kanäle über die von ihnen generierten I_f -Ionenströme (Permeabilität für Na^+ und K^+) für die diastolische Depolarisation und gehen damit wahrscheinlich der Ca^{2+} -Kanalaktivität voraus [57][61]. Die Spannungsabhängigkeit der f-Kanäle wird durch das Vegetative Nervensystem moduliert (Abb. 29). Es kommt zu einer Veränderung der AP-Kurven.

1997 entdeckten Santoro et al. [62] eine neue Familie von Ionen-Kanälen in Mäusegehirnen, die Ähnlichkeiten zu den kardialen f-Kanälen und den entsprechenden neuronalen h-Kanälen aufwiesen. Diese Kanäle prägten den Namen HCN-Kanäle, von denen mittlerweile vier Isoformen bei Säugetieren entdeckt worden sind (HCN₁₋₄). Die Eigenschaften der Isoformen unterscheiden sich lediglich quantitativ. Alle sind hyperpolarisationsaktivierbar, permeabel für von K⁺ und Na⁺, blockierbar durch Cs⁺ und auf der zytoplasmatischen Seite durch cAMP modulierbar [63-69]. Letztlich wurden alle vier Isoformen in verschiedener Anzahl in allen Anteilen des Myokards (z.B. Sinusknoten, Ventrikelmuskulatur, Vorhofmuskulatur, Purkinje-Fasern) in verschiedenen Säugetieren nachgewiesen [37][63][69-77]. Darüber hinaus ist bekannt, daß Heteromultimere aus verschiedenen HCN-Kanälen mit veränderten Kinetiken existieren [78-81]. Eventuell ist der sinuatriale I_f-Strom ein Ergebnis, das aus dem Vorhandensein solcher Heteroisomere im Sinusknoten resultiert. Die Isomere der HCN₁- und HCN₄-Kanäle wurden dort in einer hohen Anzahl gefunden [72] und es wurde diskutiert, daß Heteroisomere aus diesen Isoformen die für die wahre Schrittmacherfunktion nötige Kinetik aufweisen könnten [57].

Wie auch immer, welche Isoformen oder Heteromultimere nun genau verantwortlich sind, ist für die vorliegende Arbeit irrelevant. Relevant ist, daß nun seit einigen Jahren die Rolle der HCN-Kanäle für den I_f-Strom und die Rolle derer für die Erregungsbildung im Herzen nicht mehr ernsthaft in Frage gestellt wird [50][79][82-84]. In Bezug auf die vorgenannten verschiedenen Rollen einer (pathologisch) erhöhten HF in den Pathophysiologien verschiedener kardialer Erkrankungen und Mortalität, wird nun deutlich, daß die Einwirkung auf den I_f-Ionenstrom die zentrale Determinante zur Beeinflussung der HF darstellt und damit ein wichtiger Faktor in verschiedenen kardialen Erkrankungen sein könnte. Aus dieser Überlegung speisen die I_f-Inhibitoren ihre Relevanz. Eben diese Relevanz könnte bedeutender sein, als ursprünglich gedacht, nachdem unter pathologischen Bedingungen eine erhöhte Expression dieser Kanäle nachgewiesen wurde. So wurde gezeigt, daß verschiedene pathologische Veränderungen am Herzen, wie hypertrophe bzw. insuffiziente Ventrikel (bei Menschen und anderen Säugetieren) u.a. eine erhöhte Dichte dieser Kanäle aufweisen und die Frage nach deren Rolle z.B. bei kardialen Arrhythmien oder dem plötzlichen Herztod wurden diskutiert [75][76][79][85-97]. Lai et al wiesen 1999 eine erhöhte Dichte von HCN-mRNA bei Patienten mit Vorhofflimmern nach und zeigten, daß die Dichte dieser mRNA bei herzinsuffizienten Patienten mit dem Ausmaß der Herzinsuffizienz korrelierte [98]. Chemaly et al zeigten 2007, daß sich auch die Aktivität der unter pathologischen Bedingungen im Atrium vorkommenden f-Kanäle mit Ivabradin inhibieren läßt [99]. Darüber hinaus ist interessant, daß eine ähnliche Überexpression der HCN-Kanäle auch in embryonalen und neonatalen Kardiomyozyten vorliegen [79][90][96][100]. Alles in

allem ist die Präsenz von f-Kanälen in ventrikulären Kardiomyozyten interessant und scheint eher zur Pathophysiologie als zur Physiologie zu gehören [45].

Seit kurzem wird darüber diskutiert, ob und inwiefern HCN-Kanäle auch permeabel für Ca^{2+} sind [101][102]. Michels et al wiesen diese Ca^{2+} -Permeabilität für HCN_2 -Kanäle in 2008 das erste Mal nach. Eventuell spielt auch dies eine Rolle in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz [103].

Schulze-Bahr et. al. veröffentlichen 2003 eine Arbeit, welche die wichtige Rolle der f-Kanäle bei der autonomen HF-Regulation verdeutlichte und die vorhergehenden Annahmen zu sichern scheint. Berichtet wurde von einem Patienten mit einer Mutation im HCN_4 -Gen, wodurch dieser Patient die Fähigkeit zur belastungsinduzierten HF-Steigerung verlor (chronotropic incompetence) [104]. Für die familiäre asymptotische Bradykardie konnte ebenfalls eine Mutation im HCN_4 -Kanal verantwortlich gemacht werden [86]. Hinzu kommt das f-Kanäle die ersten Ionenkanäle darstellen, die in Bezug auf Schrittmacheraktivität am Herzen Ziel eines therapeutisch eingesetzten Pharmakons wurden (Ivabradin) [50].

4.4 Ivabradin

4.4.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

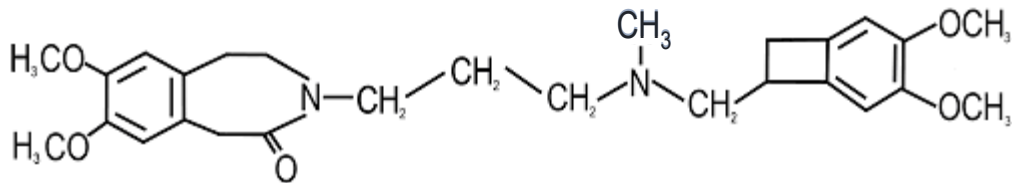


Abb. 7 *Ivabradin - Strukturformel*

Ivabradin gehört zur Gruppe der Benzazepinone und ist mit dem Ca²⁺-Kanal-Antagonisten Verapamil verwandt. Es wurde zur Behandlung myokardialer Ischämien entwickelt [32][105]. Nach oraler Applikation wird Ivabradin schnell absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird unabhängig von der Dosis nach einer Stunde erreicht. Ivabradin weist eine orale Bioverfügbarkeit von 40 % und ein durchschnittliches Verteilungsvolumen von 1,4 l / kg auf. Es ist zu 70 % an Plasmaproteine gebunden. Die durchschnittliche Plasmakonzentration liegt bei 10 ng / ml (Herstellerangabe) [45]. Ivabradin wird in der Leber über Cytochrom CYP450 3A4 metabolisiert. Studien über die Medikamenten-Wechselwirkungen mit Ivabradin zeigten keinen inhibitorischen Effekt auf andere Substrate für CYP3A4. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Ivabradin und dem starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol kommt es zu einem Ansteigen der Maximalkonzentration von Ivabradin. Im Gegenzug führt eine gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-induzierenden Medikamenten zu einer Konzentrationsabnahme. Bei zweimal täglicher Applikation hat Ivabradin eine effektive Halbwertszeit von 11 Stunden. Ivabradin wird schnell eliminiert und gleichmäßig über Urin und Faeces ausgeschieden [45].

4.4.2 Effekte auf den f-Kanal

Ivabradin (S16257) ist seit 2005 der erste I_f-Inhibitor auf dem deutschen Markt (Procoralan[®], Servier), welcher über eine Bindung an die f-Kanäle den I_f-Ionenstrom konzentrationsabhängig spezifisch hemmen und auf diese Weise die HF senken soll [106] (s. Abb. 32). Ivabradin wirkt an der intrazellulären Seite. Dorthin gelangt es durch den bei Hyperpolarisation geöffneten f-Kanal [107][108]. Ivabradin wird also über den aktiven, geöffneten Kanal, über den Ionen-Einwärtsstrom in den Intrazellulärraum gezogen (Abb. 33). Daraus läßt sich folgern, daß die Inhibitionsintensität auf die f-Kanäle von eben diesem Fluß

und damit von der Aktivität der f-Kanäle selber abhängt. Dies hat zur Folge, daß die Potenz Ivabradins abhängig von der Aktivität der f-Kanäle ist. Die daraus resultierende therapeutische Konsequenz liegt darin, daß die Wirkung dieses Medikamentes bei hohen HF effektiver ist, also genau dann, wenn eben diese Wirkung auch nötig und gefordert ist [45][230]. Daraus resultiert eine verminderte Steigung des Aktionspotentials (Schrittmacherzellen) während der diastolischen Depolarisation und damit ein vergrößerter Abstand des folgenden APs zum Vorausgegangenen. Dies führt zu einer Abnahme der HF. Dieser Effekt ist morphologisch vergleichbar mit der Wirkung des Parasympathikus auf die Schrittmacherpotentiale [45][109] (Abb. 34).

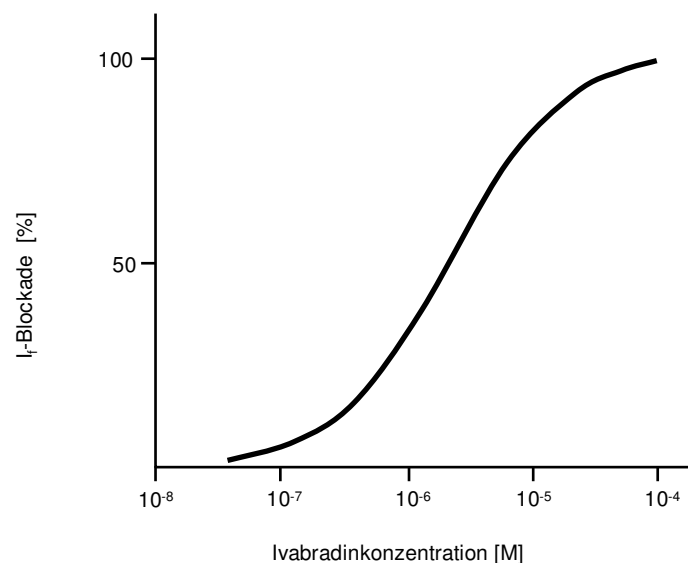


Abb. 32 *Ivabradin: Konzentrationsabhängige Wirkung auf f-Kanäle*

Schematische Darstellung der Wirkung Ivabradins auf f-kanäle (Ionenfluß I_f) in verschiedenen Konzentrationen. (Mod. nach [45])

Um Erkenntnisse über die Spezifität Ivabradins zu erlangen, wurden hauptsächlich dessen Effekte auf K^+ -Kanäle, Ca^{2+} -T- und Ca^{2+} -L-Kanäle bis zu Konzentrationen von 10^{-5} M untersucht. Allerdings liegt diese Konzentration 140 - 470-fach höher als bei der durchschnittlichen, therapeutischen Plasmakonzentration [45]. Auch in diesen Konzentrationen konnte kein signifikanter Einfluß auf die vorgenannten Kanäle wie auch auf Na^+ -Kanäle, mit Ausnahme der Ca^{2+} -L-Kanäle festgestellt werden. Hier wurde eine geringfügige Blockade (18 %) bei 10^{-5} M, also ebenfalls in vielfach höheren Dosen als therapeutisch notwendig, festgestellt. Allein dies macht einen Einfluß Ivabradins auf die Aktionspotentialdauer unwahrscheinlich. In der Tat zeigte sich anfänglich, daß Ivabradin z.B. keine QT-Zeit-Verlängerung verursachte [109][110] (siehe Kapitel 4.4.4). Jedoch zeigten jüngere Studien durchaus eine dosisabhängige QT-Verlängerung, die jedoch keine

torsadogene Potenz aufweisen würden [111][112]. Diese Ergebnisse scheinen insgesamt die Annahme der Spezifität von Ivabradin zu bestätigen [45][113][114].

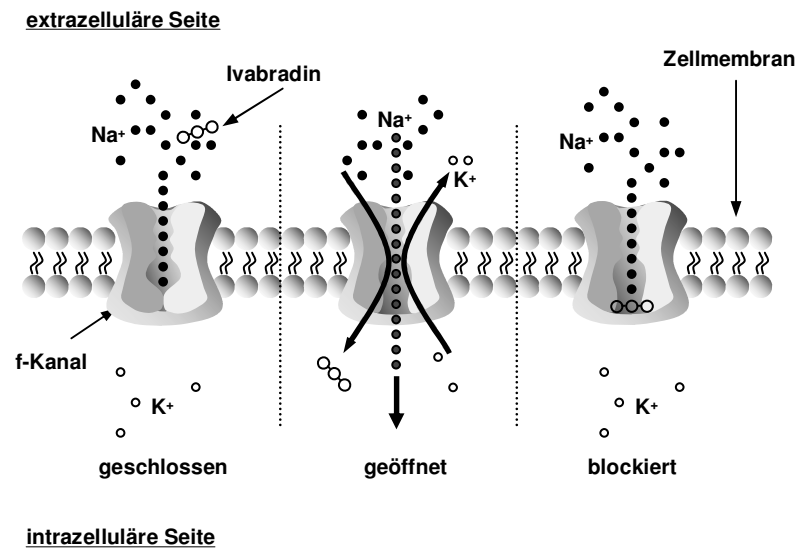


Abb. 33 *Ivabradin: Interaktion mit dem f-Kanal*

Ivabradin dringt über den geöffneten f-Kanal in die Schrittmacherzelle ein und wirkt auf der intrazellulären Seite inhibitorisch. (Mod. nach [45])

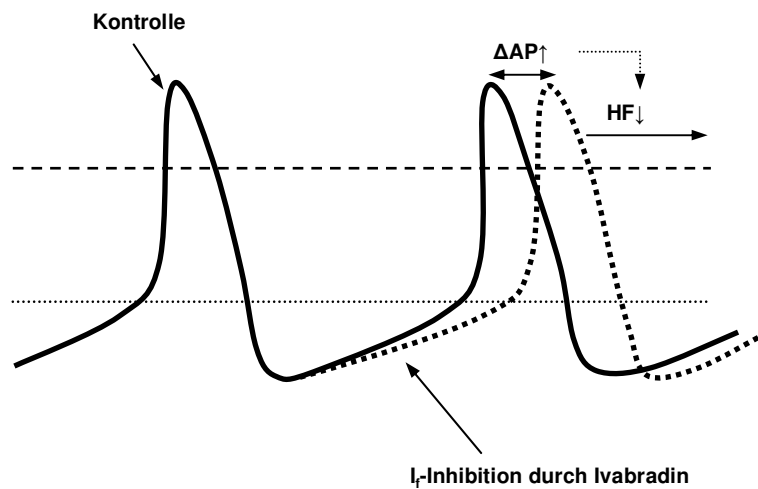


Abb. 34 *Herzfrequenzänderung durch Ivabradin*

Ivabradin bewirkt eine Vergrößerung des AP-Abstandes ($\Delta AP \uparrow$) und damit eine Herzfrequenzsenkung ($HF \downarrow$). (Mod. nach [45])

4.4.3 Ivabradin in verschiedenen Studien

In mehreren Studien an verschiedenen Säugetieren und am Menschen hat sich gezeigt, daß Ivabradin die Schrittmacher-Aktivität senkt, ohne die elektrophysikalischen Parameter zu verändern [105-111][113-127]. Weder in Ruhe noch unter Belastung zeigten sich durch Ivabradin ausgelöste negativ inotrope oder lusitrope Effekte [112][115][116][119-121][123][124][126-130][233]. Es zeigten sich positive Effekte auf die globale myokardiale Kontraktilität [112][114][117][120-123][127][128][138]. Im Zusammenspiel von Erhaltung der Kontraktilität und HF-Reduktion kommt es zu einem merklich erhöhten Schlagvolumen und dadurch zu einem Aufrechterhalten des kardialen Auswurfs [45][121][131]. Ivabradin verlängert die diastolische Perfusionszeit, welche einen direkten Einfluß auf die links-ventrikuläre Füllung und die Koronarperfusion hat. Diese ist daher ein wichtiger Parameter für den Schutz vor myokardialen Ischämien [7][45][105][118][120][126][131][133]. Ebenfalls konnte eine Reduktion der Infarktgröße an Kaninchen [134] und Schweinen [135] gezeigt werden. Mulder et al [30] erklärten 2004, daß Ivabradin myokardiales Remodelling verhindere. Maczewski et al widersprachen dem in einer Studie in 2008 [115]. Demnach würde Ivabradin das Remodelling, welches einen Risikofaktor für kardiovaskulären Tod darstellt, nicht verhindern. Es wurden darüber hinaus keine ventrikuläre Dilatation, keine ventrikuläre Hypertrophie, keine chronotrope Inkompetenz und keine proarrhythmische Überaktivität nach Myokardinfarkt durch Ivabradin verhindert. Ciobotaru et al kam in 2008 an Ratten zu ähnlichen Ergebnissen [136]. Sehr wohl wurde aber eine verbesserte diastolische Relaxation nachgewiesen. Ivabradin senkt über die HF-Reduktion oxidativen Streß, arthereosklerotische Plaquerupturen und verbessert die endotheliale Funktion bei Mäusen mit Hyperlipidämie [116][137]. Auch nach längeren Behandlungszeiträumen kam es zu keiner Toleranzentwicklung bei Ivabradin [138][118].

2003 erschien die erste große randomisierte, doppel-blinde, multicenter, placebo-kontrollierte Studie über antianginale und antiischämische Effekte von Ivabradin auf Patienten (n = 360) mit chronischer, stabiler Angina pectoris [120]. Es folgte in 2004 eine weitere Studie mit 4000 Patienten [119], welche ebenfalls die HF-reduzierende Ivabradin-Wirkung und die daraus resultierenden positiven Wirkungen für die Angina-Prophylaxe zeigten. Ebenfalls zeigte sich, daß ein Absetzen Ivabradins sicher ist und kein Rebound-Phänomen verursacht wird.

Die umfangreichste Studie liegt seit 2008 mit der BEAUTIFUL-Study vor (Morbidity – mortality Evaluation of the I_f-inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [139-141]. Die Studie beobachtete in 33 Ländern (an 781 Krankenhäusern) 10.917 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Linksherzinsuffizienz, die Ivabradin als Zusatzmedikation zur bisher als Standard empfohlenen Therapie erhielten.

Untersucht wurde eine Applikation mit einer Dauer von durchschnittlich 19 Monaten (längste Anwendung 35 Monate).

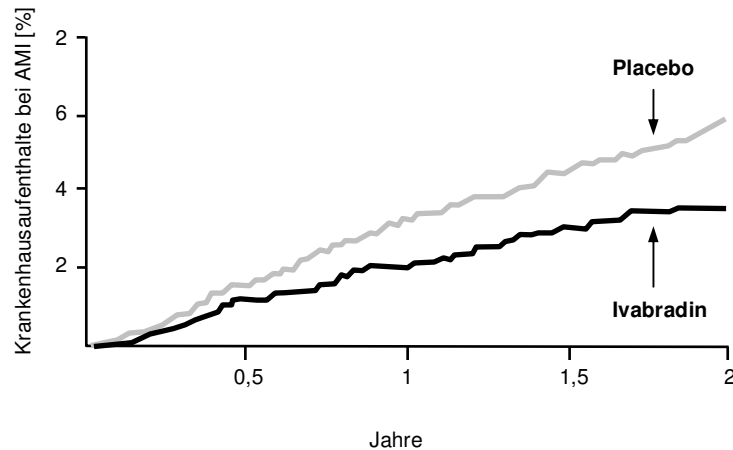


Abb. 35 **BEAUTIFUL-Studie: Ivabradin und Herzinfarkt**

Ergebnisse aus der BEAUTIFUL-Studie. Beobachtung an Patienten ($HF > 70 \text{ min}^{-1}$), die zusätzlich zu ihrer Standardmedikation Ivabradin erhalten haben, im Vergleich zum Placebo. Gezeigt sind Krankenhausaufenthalte bei akutem Myokardinfarkt. Es zeigte sich eine 36 %ige Verringerung nach 2 Jahren in der Ivabradin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. (Mod. nach [Fox K et al][142])

Nicht alle Resultate ergeben eine endgültige statistische Signifikanz. Trotzdem findet die Studie große Beachtung, da sie Hinweise auf mögliche neue Therapieansätze bei KHK-Patienten geben kann. So zeigte die Studie, daß KHK-Patienten mit einer Ruhefrequenz $> 70 \text{ min}^{-1}$ unabhängig von den Komorbiditäten ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, Krankenhausaufenthalte für Herzinsuffizienz oder aufgrund Akuter Myokardinfarkte) aufwiesen. Dieses Risiko war umso größer, je höher die Herzfrequenz lag. Demnach würden KHK-Patienten mit einer Ruhefrequenz $> 70 \text{ min}^{-1}$ von einer Behandlung mit Ivabradin profitieren. Nach Angaben in dieser Studie würden mehr als die Hälfte der KHK-Patienten eine solche Herzfrequenz aufweisen [139][142] (Abb. 35). Diese und weitere Studien diskutieren aktuell einen positiven Effekt von Ivabradin bei Patienten mit Herzinsuffizienz [117][143].

4.4.4 Ivabradin: Nebenwirkungen

Savelina und Camm legten 2006 eine Übersichtsarbeit über die Nebenwirkungen von Ivabradin vor [112]. Es handelte sich dabei um Ergebnisse vorausgegangener und aktueller eigener Studien. Es folgt eine kurze Zusammenfassung:

- Sinusbradykardie, als erwartete ungewünschte Wirkung, trat bei 3.2 % der Patienten auf. Diese wurde allgemein jedoch gut toleriert und war nicht mit schädlichen Arrhythmien verbunden.
- Ivabradin zeigte sehr wohl eine QT-Verlängerung, welche allerdings keine Torsaden auslösen würde und generell keine proarrhythmogene Potenz hätte.
- Im Elektoretinogramm zeigten sich Änderungen im HCN₁-Kanal-vermittelten I_h-Ionenstrom, welcher hauptsächlich im Stäbchensystem der Retina vorkommt. Dort ist dieser für die Verarbeitung von hellen Lichtstimuli mitverantwortlich [120][133]. Es wurden jedoch keine histologischen Veränderungen an der Retina gefunden. Jedoch traten visuelle Effekte, in Form von Lichtblitzen bei 3.4 % der Patienten auf [120][144]. Diese Effekte traten im Durchschnitt nach 25 d auf und waren dosisabhängig. Meistens traten sie in Situationen von deutlichen Veränderungen der Lichtverhältnisse auf (meistens während der Morgen- bzw. Abenddämmerung). Diese waren jedoch in 80 – 90 % mild, woraufhin in den meisten Fällen die Behandlung weitergeführt werden konnte. Auch wurde das Fahrverhalten nicht beeinflusst (Studien an Fahrsimulatoren [112]).

4.4.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigten diese Studien einen antiischämischen Effekt Ivabradins durch

- eine HF-Reduktion,
- eine Aufrechterhaltung der Koronarvasodilatation unter Belastung [126],
- Erhaltung der Inotropie,
- Erhaltung der kardialen Kontraktilität,
- Erhaltung der ATP-Konzentration [128],
- Verringerung der linksventrikulären Wanddicke [128] und
- eventuell eine Reduktion des myokardialen Remodellings [30].

Unter der Berücksichtigung der Wirkung der HF (Kapitel 4.1) auf die aufgelisteten Parameter muß die HF-Reduktion als die therapeutische Hauptwirkung Ivabradins betrachtet werden. Umgekehrt ist bekannt, daß eine erhöhte HF im Zusammenhang mit einer verschlechterten linksventrikulären Füllung, einem Abfall der myokardialen Perfusion und einem Anstieg des myokardialen O₂-Bedarfs steht, wie es aus der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bekannt ist [145][146]. Gerade die durch die gesenkte HF verbesserte Koronarperfusion könnte für die positiven Langzeiteffekte verantwortlich sein [147]. Es ist bekannt, daß eine verminderte Koronarperfusion verschiedene pathophysiologische Mechanismen triggert (vermittelt durch endotheliale Dysfunktion, Zytokine, freie Radikale, Endothelin usw.) [147][148][149][150][151][152]. So senkt das verbesserte myokardiale O₂-Angebot die Sympathikusaktivität, was durch sinkende Noradrenalin-Spiegel im Plasma nachvollzogen werden kann [30].

Aktuell zeigt die BEAUTIFUL-Studie mögliche weitere Anwendungsgebiete für Ivabradin. Daß bei dieser Studie signifikante, positive Effekte durch Ivabradin nur bei Patienten mit einer Ruhfrequenz > 70 min⁻¹ gezeigt wurden, weist ebenfalls darauf hin, daß in der HF-reduzierenden Wirkung der Hauptmechanismus Ivabradins liegt. Dies verwundert auch nicht vor dem Hintergrund, daß Ivabradin bekanntlich erst in höheren Frequenzen seine volle Wirkung entfalten kann. Die Daten der verschiedenen Studien an Patienten deuten an, daß die durch Ivabradin generierte HF-Reduktion gut toleriert wird. Dies steht im Gegensatz zu den ungewünschten Wirkungen bei ebenfalls negativ chronotrop wirkenden Medikamenten wie β -Blocker oder Ca²⁺-Kanal-Blocker [153]. Einige dieser Wirkungen führen zu einer Intoleranz bei Patienten und oft zu einem Incompliance-Problem. Diese sind bei β -Blockern z.B. eine Verschlechterung der Claudicatio bei Patienten mit pAVK (periphere Arterielle Verschußkrankheit) [153], der Symptome bei obstruktiver Lungenerkrankung [154], metabolische Komplikationen bei Diabetes mellitus [155] oder Hyperlipidämie [156] und sexuelle Dysfunktion. Bei Ca²⁺-Kanal-Blockern führen vor allem periphere Ödeme, Gingiva-hyperplasie und Darmträgheit zu Compliance-Problemen [153]. Ebenso liegt es auf der Hand, daß negativ inotrope Effekte an ischämisch vorgeschädigten Ventrikeln ungewünscht sind.

Auch wenn die ersten Resultate ein positives Licht auf die Wirkung Ivabradins werfen, werden erst die folgenden Jahre zeigen, ob sich dieses Medikament bewähren oder sogar einen gänzlich neuen Impuls in der Behandlung verschiedener kardialer Erkrankungen geben kann.

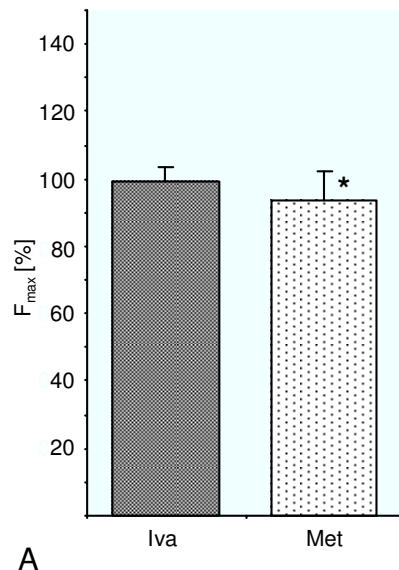
4.5 Ivabradin vs. Metoprolol

Die folgenden Grafiken stellen die Effekte von Ivabradin und Metoprolol in den jeweiligen therapeutischen Konzentrationen (Ivabradin: 10^{-8} M, Metoprolol: 10^{-5} M) gegenüber. Die dargestellten Werte entsprechen den korrigierten Werten der jeweiligen Reihen.

Gezeigt wird jeweils ein Diagramm, in dem die Kurven beider Pharmaka-Reihen zum jeweiligen Parameter dargestellt sind. In einem weiteren Diagramm sind die Wirkungen der Pharmaka auf die Parameter in den therapeutischen Konzentrationen gegenübergestellt. Eine Tabelle zeigt die dazu gehörenden Werte.

Die Ergebnisse sind für sich bereits in den Kapiteln 3.2 und 3.3 erläutert worden. Die gegenübergestellten Ergebnisse werden in Kapitel 4.6 diskutiert.

4.5.1 Maximum-Force ($F_{\max}$)



Tab. 19

	Iva	Met
c [M]	10^{-8}	10^{-5}
Mittel [%]	99,2	93,9*
SD	4,5	9,0
n	10	7
p	$\leq 0,05$	

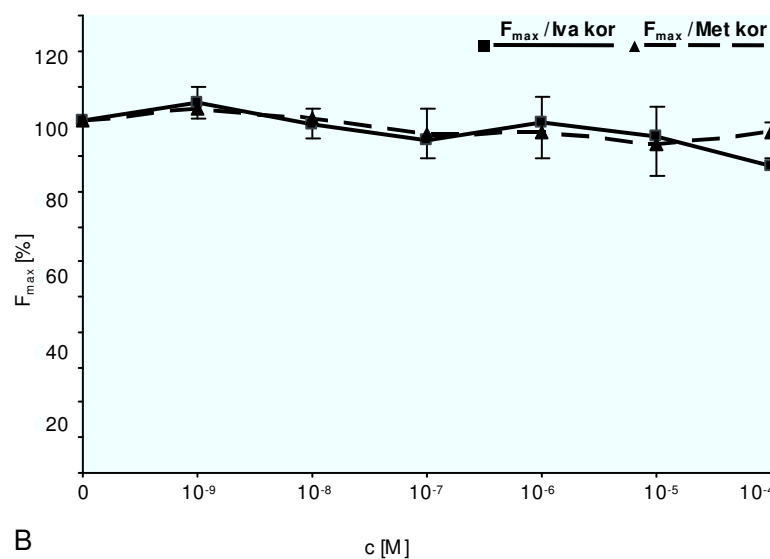
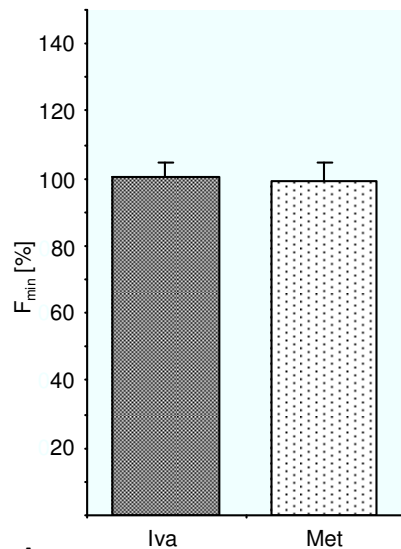


Abb. 36 / Tab. 19 Ivabradin vs Metoprolol: Maximum Force

$F_{\max}$ [%] in Abhängigkeit von der Konzentration c [M]. Abb. A: Ausschnitt aus Abb. B; Parameter dargestellt als Säulendiagramm. Tab. 19 zeigt die Werte zu Abb. A: c = therapeutische Konzentration, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Abb. B: Ivabradin vs. Metoprolol mit Korrektur; dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. 0 = Kontrolle. Es handelt sich um relative Werte zur Kontrollmessung (t_0). Pharmaka in den jeweiligen therapeutischen Konzentrationen
 *: $p \leq 0,05$ (Unterschied zur jeweiligen Kontrolle ist statistisch signifikant). $p \leq 0,05$ (Unterschied zwischen Iva und Met ist statistisch signifikant)

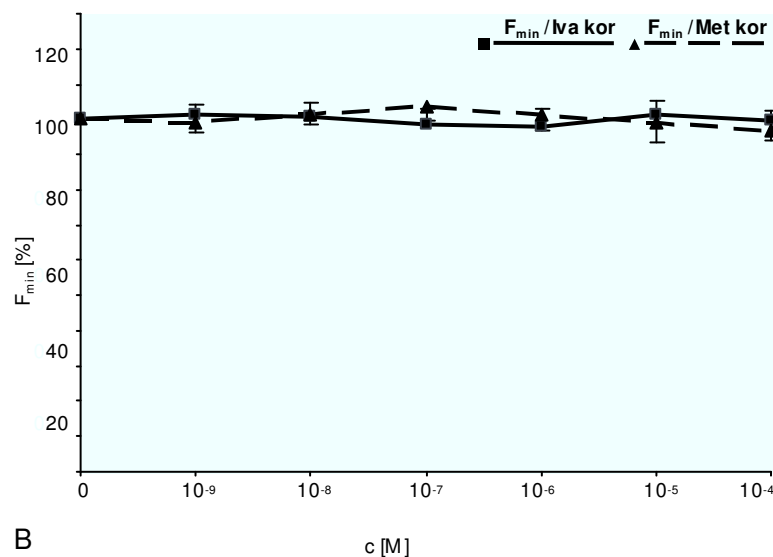
4.5.2 Minimum-Force ($F_{\min}$)



A

Tab. 20

	Iva	Met
c [M]	10^{-8}	10^{-5}
Mittel [%]	100,6	99,2
SD	3,9	4,0
n	10	7
p	> 0,05	

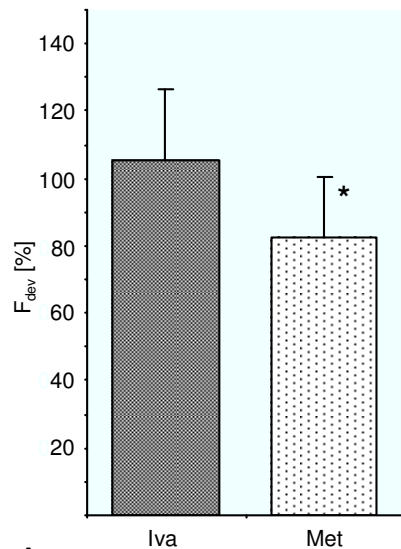


B

Abb. 37 / Tab. 20 Ivabradin vs Metoprolol: Minimum Force

$F_{\min}$ [%] in Abhängigkeit von der Konzentration c [M]. Abb. A: Ausschnitt aus Abb. B; Parameter dargestellt als Säulendiagramm. Tab. 20 zeigt die Werte zu Abb. A: c = therapeutische Konzentration, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Abb. B: Ivabradin vs. Metoprolol mit Korrektur; dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. 0 = Kontrolle. Es handelt sich um relative Werte zur Kontrollmessung (t_0). Pharmaka in den jeweiligen therapeutischen Konzentrationen
 * : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur jeweiligen Kontrolle ist statistisch signifikant). $p > 0,05$ (Unterschied zwischen Iva und Met ist statistisch nicht signifikant)

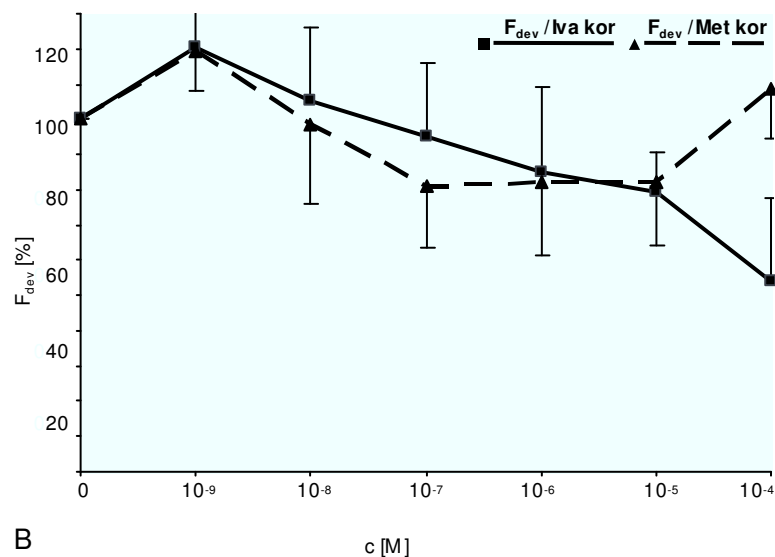
4.5.3 developed-Force (F_{dev})



A

Tab. 21

	Iva	Met
c [M]	10^{-8}	10^{-5}
Mittel [%]	105,2	82,2*
SD	21,0	18,1
n	10	7
p	$\leq 0,05$	

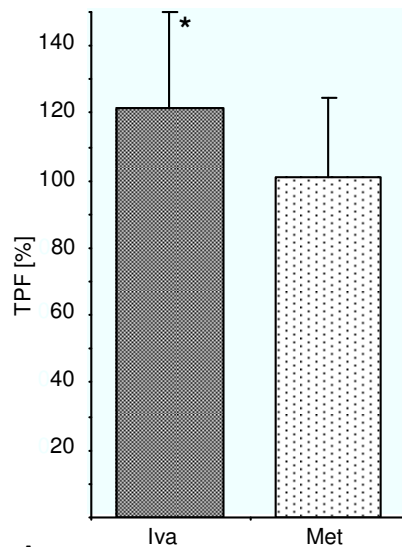


B

Abb. 38 / Tab. 21 Ivabradin vs Metoprolol: developed Force

F_{dev} [%] in Abhängigkeit von der Konzentration c [M]. Abb. A: Ausschnitt aus Abb. B; Parameter dargestellt als Säulendiagramm. Tab. 21 zeigt die Werte zu Abb. A: c = therapeutische Konzentration, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Abb. B: Ivabradin vs. Metoprolol mit Korrektur; dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. 0 = Kontrolle. Es handelt sich um relative Werte zur Kontrollmessung (t_0). Pharmaka in den jeweiligen therapeutischen Konzentrationen
 * : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur jeweiligen Kontrolle ist statistisch signifikant). $p \leq 0,05$ (Unterschied zwischen Iva und Met ist statistisch signifikant)

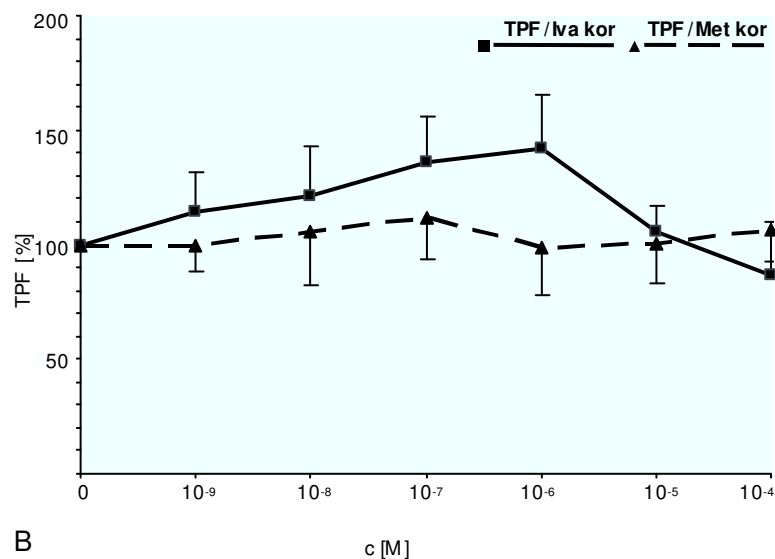
4.5.4 Time-to-Peak-Force (TPF)



A

Tab. 22

	Iva	Met
c [M]	10^{-8}	10^{-5}
Mittel [%]	121,4*	100,8
SD	28,5	23,7
n	10	7
p	> 0,05	



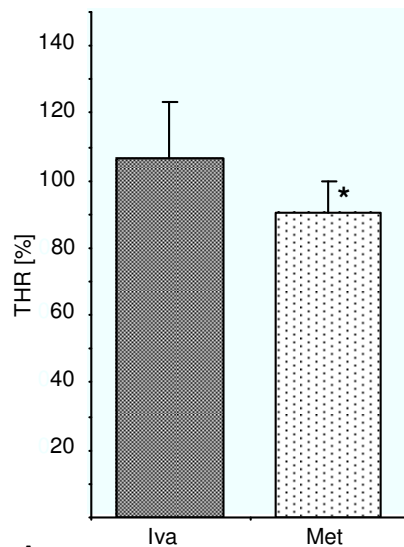
B

Abb. 39 / Tab. 22 Ivabradin vs Metoprolol: Time-to-Peak- Force

TPF [%] in Abhängigkeit von der Konzentration c [M]. Abb. A: Ausschnitt aus Abb. B; Parameter dargestellt als Säulendiagramm. Tab. 22 zeigt die Werte zu Abb. A: c = therapeutische Konzentration, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Abb. B: Ivabradin vs. Metoprolol mit Korrektur; dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. 0 = Kontrolle. Es handelt sich um relative Werte zur Kontrollmessung (t_0). Pharmaka in den jeweiligen therapeutischen Konzentrationen

* : $p \leq 0,05$ (Unterschied zur jeweiligen Kontrolle ist statistisch signifikant). $p \leq 0,05$ (Unterschied zwischen Iva und Met ist statistisch nicht signifikant)

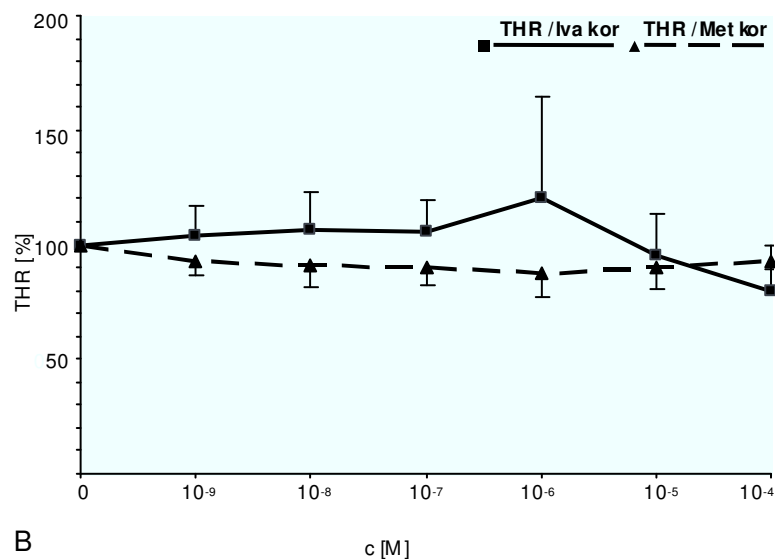
4.5.5 Time-to-half-Relaxation (THR)



A

Tab. 23

	Iva	Met
c [M]	10^{-8}	10^{-5}
Mittel [%]	106,6	90,3*
SD	16,60	9,67
n	10	7
p	$\leq 0,05$	



B

Abb. 40 / Tab. 23 Ivabradin vs Metoprolol: Time-to-half-Relaxation

THR [%] in Abhängigkeit von der Konzentration c [M]. Abb. A: Ausschnitt aus Abb. B; Parameter dargestellt als Säulendiagramm. Tab. 23 zeigt die Werte zu Abb. A: c = therapeutische Konzentration, Mittel = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Abb. B: Ivabradin vs. Metoprolol mit Korrektur; dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. 0 = Kontrolle. Es handelt sich um relative Werte zur Kontrollmessung (t_0). Pharmaka in den jeweiligen therapeutischen Konzentrationen
 *: $p \leq 0,05$ (Unterschied zur jeweiligen Kontrolle ist statistisch signifikant). $p > 0,05$ (Unterschied zwischen Iva und Met ist statistisch nicht signifikant)

4.6 Ergebnisse

4.6.1 Maximum-Force ($F_{\max}$)

Die Placebo-Reihe zeigte einen deutlichen, statistisch signifikanten Inotropieverlust im Zeitverlauf. Der stärkste Verlust trat mit ca. 7 % bereits nach 30 min auf. Nach 90 min erreichte die maximale Kontraktionskraft nur noch 82,4 % des Ausgangswertes. Dieser Wert bleibt dann jedoch relativ konstant (s. Abb. 12 und Tab. 11). Es wird deutlich, daß auch ohne Zugabe eines auf die Inotropie wirkenden Pharmakons die Kontraktionskraft im Zeitverlauf abnimmt. Dies zeigt bereits bei dem ersten Parameter die Notwendigkeit einer Placebo-Korrektur. Nicht nachvollziehen läßt sich, ob dieser Verlust ein Ergebnis der andauernden Kontraktionen ist (Ermüdung), oder ob dies eine Momentaufnahme eines Verfallprozesses ist, der bereits mit der Entnahme des Präparates begann (sterbendes Präparat).

In der Ivabradin-Reihe ließen sich zunächst keine Effekte auf die Inotropie finden. Erst die Resultate bei einer Konzentration von 10^{-4} M zeigten eine statistisch signifikante, negativ inotrope Wirkung. Es kam zu einem Kraftverlust von ca. 12,6 % bei einer SD von 11,97. Allerdings lag diese Konzentration um fünf Zehnerpotenzen über der therapeutischen Plasmakonzentration (s. Abb. 17 und Tab. 14).

Die Metoprolol-Reihen zeigten relativ stabile Werte. Erst in einer Konzentration von 10^{-7} M waren diskrete negativ inotrope Effekte zu sehen, welche bei 10^{-5} M statistisch signifikant waren (s. Abb. 22 und Tab. 18). Insgesamt lagen die Resultate in der maximalen Kraftentwicklung bei beiden Pharmaka dicht beieinander. In den jeweiligen therapeutischen Konzentrationen fanden sich bei Ivabradin keine negativ inotropen Effekte, während Metoprolol sehr wohl negativ inotrope Effekte bewirkte (93,5 %; $p \leq 0,5$). Letztlich war der Unterschied zwischen Ivabradin und Metoprolol in den therapeutischen Konzentrationen statistisch signifikant unterschiedlich (s. Abb. 36 und Tab. 19).

4.6.2 Minimum-Force ($F_{\min}$)

In der Placebo-Reihe konnte kein deutlicher Kraftverlust im Zeitverlauf ausgemacht werden. Sollte es zu einem Verlust der Inotropie gekommen sein, war dieser sehr gering (maximal um 4,9 %-Punkte auf 95,1 % des Ausgangswertes nach 90 min, SD 5,4; s. Abb. 13 und Tab. 11). So kam es, daß sich bei Ivabradin und Metoprolol die bereinigten und unbereinigten Werte sehr ähnelten.

Bei Ivabradin kam es bei allen Konzentrationen zu keinem Verlust der Inotropie bei $F_{\min}$ (s. Abb. 18 und Tab. 14). Dies galt fast ebenso für Metoprolol. Hier kam es nur bei einer Konzentration von 10^{-4} M zu einem geringfügig negativ inotropen Effekt von 3,1 %-

Punkten ($p \leq 0,5$; s. Abb. 23 und Tab. 18). In den therapeutischen Konzentrationen kommt es weder bei Ivabradin noch bei Metoprolol zu irgendwelchen statistisch signifikanten Effekten auf die $F_{\min}$ (s. Abb. 37 und Tab. 20).

4.6.3 developed-Force (F_{dev})

Bei den Resultaten zur developed-Force zeigte sich in der Placebo Reihe ein sehr deutlicher Kraftverlust im Zeitverlauf. Die Kontraktionskraft fiel kontinuierlich ab und erreichte nach 150 min schließlich nur noch 26,8 % des Ausgangswertes bzw. nach 120 min 31,8 % ($p \leq 0,5$) des Ausgangswertes (s. Abb. 14 und Tab. 11). Daher zeigten sich bei den F_{dev} -Werten auch die deutlichsten Unterschiede zwischen korrigierten und unkorrigierten Werten bei Ivabradin und Metoprolol.

Bei Ivabradin entwickelte sich in einer Konzentration von 10^{-9} M sogar ein positiv inotroper Effekt (120,5 %, $p \leq 0,5$). Bei 10^{-8} M konnte keine statistisch signifikante Wirkung ausgemacht werden. Statistisch signifikante, negativ inotrope Effekte traten erst ab einer Konzentration von 10^{-6} M auf (85,2 %, SD 23,8). Bei 10^{-4} M war dieser Effekt am deutlichsten ausgeprägt. Die Kontraktionskraft kam hier nur noch auf 54,1 % des Ausgangswertes (SD 23,6, $p \leq 0,5$; s. Abb. 19 und Tab. 14).

Bei der Metoprololanwendung zeigte sich ebenfalls bei 10^{-9} M und überraschenderweise bei 10^{-4} M ein positiv inotroper Effekt (120 % bzw. 108 %, $p \leq 0,5$). Ab Konzentrationen von 10^{-7} M zeigten sich jedoch statistisch signifikante, negativ inotrope Effekte des Medikamentes an den Muskelpräparaten. Bei 10^{-5} M wies Metoprolol einen negativ inotropen Effekt von ca. 17,8%-Punkten auf (82 % des Ausgangswertes, $p \leq 0,5$). Sicherlich fällt der Mittelwert von 10^{-4} M aus der Reihe. Schließlich zeigten sich in den niedrigeren Konzentrationen bereits statistisch signifikante, negativ inotrope Wirkungen, welche sich im übrigen mit der Literatur decken. Sicherlich muß daher bei der Interpretation des Ergebnisses für 10^{-4} M die sehr geringe Anzahl der Präparate ($n = 3$) berücksichtigt werden (s. Abb. 24 und Tab. 18).

Bei den Inotropieparametern zeigte sich bei F_{dev} der deutlichste Unterschied zwischen Ivabradin und Metoprolol. In den therapeutischen Konzentrationen wies Ivabradin keinen negativ inotropen, eher noch einen geringfügig positiv inotropen Effekt auf. Dahingegen kam es bei Metoprolol zu einem Absinken der Kontraktionskraft auf ca. 82,2 % des Ausgangswertes (SD 18,1). Die Metoprolol-Reihe erreichte also nur 78 % der Kontraktionskraft der Ivabradinreihe (s. Abb. 38 und Tab. 21).

4.6.4 Inotropie: Zusammenfassung

Die Resultate für $F_{\max}$ können als die Kraft interpretiert werden, die vom Herzen während einer Kontraktion in der Systole aufgebracht wird, während in dieser Annahme $F_{\min}$ der Kraftentwicklung in der Diastole entspricht. $F_{\min}$ blieb in den therapeutischen Konzentrationen sowohl von Ivabradin, als auch von Metoprolol unbeeinflusst. $F_{\min}$ entspricht nun der Kraft, die das Muskelpräparat im Versuch unter der optimalen Vorspannung aufbrachte. Da diese durch beide Pharmaka nicht beeinflusst wurde, kann dies so interpretiert werden, daß die diastolische Spannung des atrialen Myokards ebenfalls nicht beeinflusst wird. Auf die Funktionen des Ventrikels übertragen ist dies insofern wichtig, als daß die dem Frank-Starling-Phänomen zugrunde liegenden Mechanismen von beiden Medikamenten scheinbar nicht beeinträchtigt werden [48][49].

Ivabradin hatte ebenfalls keinen verminderten Einfluß auf $F_{\max}$ und F_{dev} . Damit können negativ inotrope Effekte des Ivabradin ausgeschlossen werden. Dagegen verminderte Metoprolol $F_{\max}$ und damit die Amplitude der Kontraktion (F_{dev}). Unter Metoprolol wurde nur noch 82,2 % des Ausgangswertes erreicht. Übertragen auf die Arbeit des linken Ventrikels würde dies bedeuten, daß die Kraftamplitude zwischen Diastole und Systole vermindert wäre, was sicherlich zu einem verminderten Schlagvolumen führt. Dies entspricht einem negativ inotropen Effekt des Metoprolol, wie er auch beschrieben und hinlänglich bekannt ist. Dieser wäre jedoch im Vergleich zu einigen Studien deutlicher zu erwarten gewesen [157]. Einige Studien beschreiben den negativ inotropen Effekt Metoprolols allerdings als eher moderat [158].

4.6.5 Time-to-Peak-Force (TPF)

Die TPF markiert die eigentliche Kontraktionsphase während einer Muskelkontraktion. In der Placebo Reihe verkürzte sich die TPF und blieb nach 90 min bei Werten um 80 % des Ausgangswertes relativ stabil. Dies bedeutet, daß sich in der Placebo Reihe die Kontraktionszeit stetig verkürzte (s. Abb. 15 und Tab. 11).

In der Ivabradin-Reihe fand eine stetige Verlängerung der Kontraktionszeit statt. Während sich diese Zeit bis zur Konzentration von 10^{-6} M kontinuierlich zu verlängern schien, vergrößert sich jedoch auch die Standardabweichung deutlich (141,8 % bei 10^{-6} M, SD 67,0). In dieser Konzentration lagen der kleinste Wert bei 59,1 % und der höchste Wert bei 263,9 % des Ausgangswertes. Auch wenn man bei diesen Resultaten die Extremwerte zur Interpretation ignorierte, deutete sich ein ähnliches Bild an. Es kam bis zu einer Konzentration von 10^{-6} M zu einer Verlängerung der Kontraktionszeit. Dieser

Trend kehrte sich dann um, sodaß es ab einer Konzentration von 10^{-5} M zu einer Verkürzung der Kontraktionszeit kam (s. Abb. 20 und Tab. 14).

Metoprolol schien keinen Einfluß auf die Kontraktionszeit zu haben. Der Wert bei dem sich eine Verlängerung andeutete (111,6 % des Ausgangswertes bei einer Konzentration von 10^{-7} M) zeigte gleichzeitig auch die größte Standardabweichung (SD 35,4 %) und war nicht statistisch signifikant. Verantwortlich ist ein Extremwert (180,4 % des Ausgangswertes als Höchstwert). Wahrscheinlich lag also kein Effekt auf die Kontraktionszeit vor. Wenn doch, dann wäre dieser bei 10^{-7} M mit den genannten 111,6 % (SD 35,4) am stärksten ausgeprägt gewesen. Bei den anderen Konzentrationen ließ sich kein, allenfalls ein geringer Effekt, ausmachen (s. Abb. 25 und Tab. 18).

Im Vergleich der therapeutischen Plasmakonzentrationen kann festgehalten werden, daß Ivabradin bei einer Konzentration von 10^{-8} M eine Tendenz zu einer Verlängerung der Kontraktionszeit (TPF) hatte (121,4 % des Ausgangswertes, SD 28,5), während ein Effekt von Metoprolol auf diese unwahrscheinlich ist (s. Abb. 39 und Tab. 22).

4.6.6 Time-to-half-Relaxation (THR)

THR ist ein Parameter für die frühe Relaxationsphase einer Muskelkontraktion. Während in der Placebo-Reihe die THR in den ersten 30 min unverändert blieb, kam es nach 60 min zu einer Verkürzung um ca. 10,8 %. Die Werte für den Zeitraum 90 – 150 min schwankten um einen Wert von ca. 84 % des Ausgangswertes. Insgesamt kam es also im Zeitverlauf zu einer Verkürzung der frühen Relaxationszeit (s. Abb. 16 und Tab. 11).

Ivabradin schien wenn überhaupt einen nur geringen Effekt auf die frühe Relaxation zu haben. Es kam zu diskreten Verlängerungen der THR bei Konzentrationen zwischen 10^{-9} M und 10^{-7} M um bis zu 6,6 % (106,6 % des Ausgangswertes bei 10^{-8} M, SD 16,6). Bei einer Konzentration von 10^{-6} M deutete sich ein stärkerer Effekt an (120,5 % des Ausgangswertes, SD 44,2). Dieser Wert resultierte jedoch aus einem Extremwert (Höchstwert 213,1 % des Ausgangswertes). Wurde dieser Wert ignoriert, entsprach auch der Wert bei 10^{-6} M denen der Konzentrationen von 10^{-9} M bis 10^{-7} M. Eventuell hatte Ivabradin also einen sehr diskreten, verlängernden Effekt auf die THR bis zu einer Konzentration von 10^{-6} M. In stärkeren Konzentrationen verkürzte Ivabradin die frühe Relaxationszeit. Ist diese Verkürzung bei 10^{-5} M noch diskret (95,1 % des Ausgangswertes, SD 18,4), wird sie bei 10^{-4} M sehr deutlich und statistisch signifikant (79,4 % des Ausgangswertes, SD 20,4). Ivabradin hatte also erst in sehr hohen

Konzentrationen einen deutlichen Effekt auf die frühe Relaxationsphase (s. Abb. 21 und Tab. 14).

Die Wirkung von Metoprolol auf die frühe Relaxation war relativ homogen. In allen gemessenen Konzentrationen verkürzt das Medikament die THR um ca. 10 % (s. Abb. 26 und Tab. 18). Im direkten Vergleich in den therapeutischen Konzentrationen verlängert Ivabradin die frühe Relaxation diskret auf 106,6 % des Ausgangswertes (SD 16,6), während Metoprolol die THR auf ca. 90,3 % (SD 9,7) reduziert (s. Abb. 40 und Tab. 23). Eine verbesserte diastolische Funktion durch Ivabradin wurde bereits gezeigt [115].

Die frühe Relaxationsphase hat ein Einfluß auf die Dauer der Diastole. Während der Diastole finden zum einen die Ventrikelfüllung und zum anderen die Koronarperfusion statt. Die Diastolendauer ist daher klinisch-pharmakologisch ebenfalls ein wichtiger Parameter zur Behandlung myokardialer Ischämien [159]. Einer Verkürzung der Diastole hat demnach negative, eine Verlängerung eher positive Effekte auf Ventrikelfüllung und Koronarperfusion. Von daher sind die Effekte Metoprolols auf THR als eher negativ zu bewerten, während Ivabradin diese kaum beeinflusst, wenn überhaupt, diese eher verlängert. Insgesamt verlängert Ivabradin die Dauer der Diastole [159]. Dies resultierte allerdings aus einer Reduktion der HF.

4.6.7 Besonderheiten der Ivabradin-Reihe bei 10^{-5} M und 10^{-4} M

In den Konzentration 10^{-5} M haben 23,1 %, bei 10^{-4} M sogar 70,6 % der Muskelpräparate innerhalb von 30 min ihre Kontraktionsfähigkeit verloren. Dies deutet auf einen toxischen Effekt Ivabradins in diesen sehr hohen Konzentrationen hin und relativiert auch die Ergebnisse Ivabradins in den Konzentrationen 10^{-5} M und 10^{-4} M. Schließlich sind diese Totalausfälle nicht in die Auswertung mit eingegangen. Die Effekte von Ivabradin in diesen Konzentrationen im Sinne einer verringerten Inotropie und einer verkürzten Kontraktions- sowie frühen Relaxationszeit sind daher wohl als deutlich ausgeprägter anzusehen als es die Resultate in der Ivabradinreihe zeigten.

4.6.8 Die Effekte unter Berücksichtigung der negativen Chronotropie

Bei der Interpretation der Ergebnisse muß sicherlich auch berücksichtigt werden, daß ein wesentlicher Effekt beider Pharmaka, die der Herzfrequenzsenkung, im Versuch nicht zum tragen kam. Die Muskelpräparate wurden während der Versuche stimuliert. Wie teilweise bereits dargelegt, ist die HF eine wichtige Determinante z.B. für den myokardialen Blutfluß. Aber auch die Inotropie wird durch sie beeinflusst. Im übrigen

deuten, wie erwähnt, bisherige Studien darauf hin, daß zum einen der Haupteffekt Ivabradins in der HF-Reduktion liegt, und zum anderen Ivabradin seine Wirkung erst in hohen Frequenzen entwickelt. Daher sollte Ivabradin in der vorliegenden Fragestellung in der Tat keine Effekte auf das Myokard haben. Dem kann tendentiell gefolgt werden, da deutliche Effekte erst in hohen, die therapeutische Plasmakonzentration um ein vielfaches überschreitenden, Konzentrationen auftraten.

Des weiteren wird mit einer ansteigenden HF auch die Diastolendauer verkürzt und damit der koronare Blutfluß vermindert [160][159]. Während Metoprolol die THR in der vorliegenden Arbeit bei konstanter HF verkürzt hat, hat es im klinischen Einsatz über seine HF-reduzierende Wirkung einen positiven Effekt auf die Diastolendauer. Diese ist allerdings nicht so ausgeprägt, wie man es erwarten würde, was wiederum ein greifbarer Nachteil in der β -Blocker-Therapie ist [160].

4.7 Kritik der Methode

4.7.1 Isolierte Organapparatur

Die Verwendung einer Isolierten Organapparatur für die vorliegende Fragestellung hat deutliche Vor- aber auch nicht abstreitbare Nachteile. Die IOA ermöglicht es, ein isoliertes Organ, wie hier die atrialen Mm. pectinati, unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen. Die Vorteile liegen darin, daß sich störende Größen aus dem Organismus wie neurohumorale Einflüsse, Organinteraktionen oder Einflüsse über den peripheren Kreislauf durch andere Hormone, Druck etc. ausschließen lassen. Für die Präparatgewinnung wurden weder der Proband aber auch keine Versuchstiere geschädigt. Das Präparat konnte unter konstanten Umgebungsparametern wie Temperatur, pH-Wert, O₂-Angebot, Stimulationsfrequenz und Zusammensetzung der Perfusionslösung untersucht werden. Somit waren die Versuchsbedingungen standardisiert und die unmittelbaren Einflüsse der untersuchten Parameter Zeit und Pharmakakonzentration auf die Muskelpräparate konnten beobachtet werden.

Allgemein werden solche Versuchsaufbauten mit isolierten Organen in Organbädern aufgrund dieser Vorteile häufig eingesetzt (Pubmedtreffer unter 'isolated organ perfusion': 24, unter 'tissue bath' 107 und unter "'in vitro'+atrium' 440 Treffer für die letzten fünf Jahre) [125][161-180]. Zusammenfassend ist zu sagen, daß es sich bei den In-Vitro-Versuchen mit Organbädern um etablierte Routineverfahren handelt.

Gleichzeitig sind die Vorteile der IOA auch deren Nachteile. Wie lassen sich die am isolierten Präparat gewonnenen Ergebnisse auf den Gesamtorganismus übertragen? Völlig unbestritten ist, daß eine Tyrode-Lösung das Präparat qualitativ nicht genauso versorgen kann wie Blut. Die Versorgung über die Lösung erfolgt nicht durch arterielle Perfusion, sondern durch Diffusion. Gerade vor dem Hintergrund, daß es sich bei der vorliegenden Fragestellung um stoffwechselintensives, kontraktiles Gewebe handelt, stellt dies sicher einen Nachteil dar. Daher wurde in einigen Arbeiten auch bei In-Vitro-Verfahren anstelle von Lösungen Blut verwendet [181-184].

Unbestritten ist also, daß das Präparat in einer IOA nur annäherungsweise physiologische Verhältnisse vorfindet. Jedoch verfolgte die Fragestellung dieser Arbeit eine isolierte Betrachtung der Ivabradin-Effekte auf Inotropie und Kontraktionsmuster. Die Verwendung der IOA ist in diesem Fall also ein probates Mittel, solange die Nachteile bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden. Labow et al beschäftigte sich in einer Studie mit der Validität der Resultate aus Versuchen mit atrialem Gewebe in IOAs in Bezug auf Inotrop wirkende Substanzen. Man kam zu dem Ergebnis, daß obwohl menschliche Ventrikelmuskulatur für diese Fragestellung besser geeignet ist, um Ergebnisse auf das gesamte Herz zu übertragen, diese aber unter regulären Bedingungs-

en schwer zu beschaffen sind. Ihre Ergebnisse zeigten, daß atriale Trabekel (Mm. pectinati) jedoch eine akzeptable Alternative darstellen [185].

4.7.2 Vorhofpräparate

Bereits die Qualität der Vorhofpräparate war sehr heterogen. So war es möglich, daß in den Vorhofpräparaten keine isolierbaren Muskelstränge zu finden waren. Aus 70 von 80 Vorhofpräparaten konnten einzelne Mm. pectinati präpariert werden. Bei den anderen zehn waren die Präparate unbrauchbar. Es muß deutlich gemacht werden, daß anhand der Äußerlichkeiten der Mm. pectinati keine Möglichkeit zur Prognose über die Qualität der Präparate getätigt werden konnte. So hatten z.B. Größe und Durchmesser keinen deutlichen Einfluß auf die spätere Aktivität des Muskelpräparates. Daher hat vor Beginn der Versuche keine Selektion anhand der Inspektion der Muskelpräparate stattgefunden. Die einzige selektive Größe war das Entwickeln stabiler Kontraktionen nach der Äquilibration und der Stimulation. Von den 70 Vorhofpräparaten, aus denen Muskelstreifen gewonnen werden konnten, erfüllten bei 44 Vorhofpräparaten die gewonnenen Muskelstreifen diese Bedingung (30 Patienten bei denen Werte gemessen werden konnten und einmal 3 (bei 10^{-5} M) und einmal 11 (bei 10^{-4} M) bei denen Ivabradin toxisch wirkte; siehe Kapitel 3.2.6). Warum die Muskelstreifen aus 34 % der Vorhofpräparate keine oder nur eine ungenügende Aktivität zeigten, blieb ungeklärt. Es wurde bereits darauf eingegangen, daß die Kraft, die von den Muskelpräparaten aufgebracht worden ist, sehr variierte (zwischen 1,9 und 27,7 mN; Mittelwert 15,3 mN; SD 4,8). Auch konnten Muskelpräparate desselben Patienten völlig unterschiedliche Aktivitäten zeigen. Es stellt sich die Frage nach den Gründen dieser Variationen. In grober Einteilung können vier Ursachenbereiche unterschieden werden:

1. Prädisposition bzw. Morbidität des Patienten,
2. Einwirkung durch den Operateur,
3. Auswirkungen durch den Transport bzw. Lagerung und
4. Einwirkungen durch den Präparator.

Zu 1.) Bei den Patienten handelte es sich fast ausschließlich um multimorbide, ältere Patienten (s. Tab. 1). Allerdings stellen solche Patienten auch eine große Gruppe der Personen, die für die Medikamente, die in der vorliegenden Arbeit getestet wurden, Indikationen aufweisen [186]. Umgekehrt ist es eher fraglich, Ergebnisse junger, gesunder Menschen auf die betroffenen älteren, multimorbiden Patienten zu übertragen.

80 % der Patienten litten an einer OP-indizierenden Koronaren Herzkrankheit (KHK), 27 % an Herzklappenstenosen bzw. Insuffizienzen weitere 33 % zusätzlich an Diabetes mellitus. 70 % der Patienten waren adipös (BMI >25). Dies alles sind Erkrankungen mit meist schwerwiegenden Komplikationen. Es kann davon ausgegangen werden, daß alle Patienten aufgrund ihrer Morbidität mindestens ischämisch geschädigt sind bzw. gering- und auch höhergradige Herzinsuffizienzen aufwiesen. Der Circulus vitiosus aus Adipositas, KHK, Diabetes mellitus, Herzklappenstenosen und Herzklappeninsuffizienzen ist hinreichend geklärt [187-201][205][207]. Die KHK ist mit bis zu 75 % Hauptverursacher der Herzinsuffizienz, gefolgt von der Dilatativen Kardiomyopathie (15 %), Klappeninsuffizienzen und Stenosen usw. [1].

Myokardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathien verursachen verschiedene molekulare Veränderungen des Myokards [58][89][134-136][145-147][150-152][202-217]. Es kann also davon ausgegangen werden, daß das Myokard einiger Patienten deutlich geschädigt war. Hier liegen sicherlich ebenfalls Gründe für die variierenden Resultate. So kam es bei einigen Präparaten zu autonomen, teilweise völlig konstanten, stabilen Kontraktionen. Dies weist auf eine autonome Schrittmacheraktivität innerhalb dieser Präparate hin, was für eine pathologische Veränderung des Gewebes spricht.

Darüber hinaus haben die Patienten in unterschiedlichen Ausprägungen andauernden Medikamentengebrauch hinter sich. Es ist davon auszugehen, daß fast alle Patienten (besonders diejenigen mit KHK (80 % der Patienten)) mit β -Blockern behandelt wurden. Von diesen ist bekannt, daß sie negativ inotrop wirken [218]. Es ist fraglich, wieviel der im Gewebe vorhandenen Medikamente in der Äquilibrationsphase ausgewaschen wurden. Zu dem führt ein chronischer Gebrauch von β_1 -Rezeptor-Antagonisten wie Metoprolol zu einer veränderten Expression und Sensitivität verschiedener Rezeptoren des vegetativen Nervensystems [219].

Zu 2.) Während das Augenmerk des Autors voll und ganz auf die Vorhofpräparate gerichtet war, liegt die Sorge des Operateurs natürlich mehr auf dem Wohl des Patienten als auf der Präparatgewinnung für den Doktoranden. Dies wird natürlich vom Autor nicht in Frage gestellt. Aufgrund verschiedener Operateure gab es kein einheitliches Vorgehen bei der Exzision und Präparation. Daraus resultierte eine unterschiedliche Qualität der Vorhofpräparate.

Zu 3.) Wie bereits dargestellt, sind zwischen Gewinnung der Vorhofpräparate und Versuchsbeginn mind. zwei Stunden vergangen. Es ist anzunehmen, daß ein Zusammen-

hang zwischen Aktivität in den Versuchen und Transport- bzw. Lagerungszeit besteht. In ähnlichen Versuchsaufbauten gab es den Ansatz, die Präparate in kalter Lösung (ca. 4° C) zu transportieren [125][167][170][171][174][224]. Hier fanden sich keine Angaben darüber, wie viele vitale, aktive Muskelpräparate aus den Herzpräparaten gewonnen werden konnten.

Zu 4.) Aufgrund der standardisierten Vorgehensweise sind hier wahrscheinlich die wenigsten Gründe für die Variationen der Präparate zu finden. Nicht standardisiert war jedoch, wie bereits erwähnt, die Auswahl und vor allem Zuordnung der Muskelpräparate in die Versuchsreihen. Es gab keine objektive Möglichkeit, die Muskelpräparate zu qualifizieren. Die Größe und auch der Durchmesser der Präparate korrelierten nicht mit deren später im Versuch entwickelten Kraft, obwohl man dies vermuten würde. Eventuell liegt ein Grund darin, daß mit der Größe bzw. vor allem mit dem Durchmesser eines Muskelpräparates zwar die leistungserbringende Muskelmasse aber auch die über Diffusion zu versorgende Masse ebenfalls zunahm. Auch frühere Arbeiten zeigten, daß die Masse der Muskelpräparate praktisch keinen Einfluß auf die spätere entwickelte Kraft hatte [221]. Daher wurde ebenfalls in früheren Arbeiten teilweise auf das Vorgehen zurückgegriffen, die entwickelte Kraft auf den Querschnitt der Muskelpräparate zu beziehen [222]. So würde dann nicht die entwickelte Kraft, sondern die Spannung ermittelt. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Vorgehensweise nicht gewählt. Bei der Präparation der Muskelstreifen wurde auf ähnliche Größe und Dicke geachtet. Wenn sich nach der Äquilibrationsphase zeigte, daß Muskelpräparate zwar stabile aber qualitativ unterschiedliche Kontraktionen zeigten, wurden diese gleichmäßig auf die Versuchsreihen verteilt.

Es läßt sich natürlich auch die Frage stellen, in wieweit die gewählte Vorgehensweise auch eine Selektion unter den Präparaten darstellte. So ist es nicht unwahrscheinlich, daß letztlich überhaupt nur die widerstandsfähigsten Präparate lang genug zu Aktivitäten fähig waren. Dies ist jedoch reine Spekulation. Im Allgemeinen ist wie dargestellt die Verwendung von Vorhofmaterial ein übliches Verfahren.

Direkte Studien an linksventrikulärem Myokard sind meist nur post mortem z.B. an verworfenen insuffizienten Herzen von Patienten nach einer Herztransplantation möglich. Hier handelt es sich jedoch immer um hochgeschädigtes Gewebe. Vorhofmaterial bietet den Vorteil, daß es routinemäßig bei kardiochirurgischen Operationen unter Einsatz der EKZ gewonnen wird.

Schwerwiegender ist die Tatsache, daß an atrialem Gewebe gewonnene Resultate nicht ohne weiteres auf die Funktionen des linksventrikulären Myokards übertragen

werden können. So ist belegt, daß atriales und ventrikuläres Myokard auf dieselben Medikamente unterschiedlich reagieren können [178-180][223-225]. Darüber hinaus ist ebenfalls bekannt, daß sich atriales und ventrikuläres Myokard in der Dichte der β_1 - und β_2 -Rezeptoren unterscheiden [115][226-229]. Varma et al legte 1999 eine Studie zu verschiedenen auf die Inotropie wirkenden Pharmaka auf myokardiales Gewebe aus rechtem und linkem Atrium sowie rechtem und linkem Ventrikel vor. Unter den getesteten Pharmaka war auch Metoprolol. Die Ergebnisse ähnelten sich qualitativ, unterschieden sich jedoch quantitativ in der Ausprägung [157].

Wie eingangs der Diskussion erwähnt, ist die Benutzung atrialen Gewebes für Fragestellungen an humanem Myokard jedoch ein probates Mittel [185]. Hinzu kommt, daß auch Tierversuchsmodelle mit zusätzlich untersuchtem ventrikulärem Gewebe und Kreislaufmodellen zur Frage nach inotropen Effekten von Ivabradin und / oder Metoprolol zum Vergleich zur Verfügung stehen [30][124][125][128] [129][181][226].

4.8 Zusammenfassung und Schlußfolgerung

β -Blocker haben im langjährigen klinischen Alltag ihre Bedeutung in der Behandlung myokardialer Ischämien und Arrhythmien unter Beweis gestellt. Sie reduzieren Morbidität und Mortalität [1][115][231]. Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Herzfrequenz und den Ereignissen bzw. der Prognose vieler kardialer Morbiditäten und kardialer Mortalität ist hinreichend belegt. Mit der Entdeckung der funny-Kanäle und der Entwicklung erster I_f -Inhibitoren ergab sich eine Möglichkeit zur direkten Einflußnahme auf die Herzfrequenz. Mit Ivabradin ist seit 2005 der erste Vertreter dieser Substanzklasse auf dem deutschen Markt.

In verschiedenen klinischen und präklinischen Studien zeigte Ivabradin keinen Einfluß auf Inotropie oder andere kardiale Parameter außer der Chronotropie. Es traten nur wenige, gut zu tolerierende Nebenwirkungen auf. Die vorliegende Arbeit ging in einer Versuchsreihe an atrialem Gewebe von Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff mittels extrakorporaler Zirkulation unterzogen haben ($n = 30$), der Frage nach, in wie weit Ivabradin im Vergleich zum β -Blocker Metoprolol Effekte auf die Inotropie und das Kontraktionsmuster der Herzmuskulatur aufweist. Es wurde eine Placebo-Reihe durchgeführt, um den natürlichen 'run-down' zu ermitteln. Mit diesem wurden die Ergebnisse für Ivabradin und Metoprolol korrigiert. Gemessen wurde $F_{\max}$ (systolische Kraft), $F_{\min}$ (diastolische Kraft) und die Amplitude beider, F_{dev} . Als Parameter für die Kontraktionsphase (Systole) wurde Time-to-Peak-Force (TPF) und für die frühe Relaxationsphase (Diastole) Time-to-half-Relaxation gemessen (THR).

In therapeutischer Konzentration zeigte Ivabradin keine nennenswerten Effekte auf die Inotropie, während Metoprolol einen negativ inotropen Effekt aufwies. TPF blieb durch beide Pharmaka unbeeinflußt und wurde durch Ivabradin etwas verlängert. Auch verlängerte Ivabradin die THR. Dieser Parameter wurde durch Metoprolol verkürzt. Ivabradin scheint also einen positiven Effekt auf die diastolische Relaxation zu haben. Es stellt sich die Frage, wie dieser Effekt vermittelt wurde, da das eigentliche Wirkungsziel, die Herzfrequenz, nicht beeinflubar war, weil die Muskelpräparate elektrisch stimuliert wurden. Bekannt ist eine wahrscheinlich pathologische Expression von HCN-Kanälen in ischämisch geschädigtem Myokard (Kapitel 4.3). Jüngst wurde eine Permeabilität für Ca^{2+} für diese Kanäle nachgewiesen (Kapitel 4.3). HCN-Kanäle sind während der Diastole geöffnet. Ivabradin könnte also in dieser Phase einen Effekt auf diese Kanäle und damit auf den von diesen vermittelten $I_{\text{HCN-Ca}^{2+}}$ -Ionenfluß haben. Das könnte diese Verlängerung erklären, ist aber reine Spekulation.

Insgesamt reiht sich diese Arbeit in die Ergebnisse der bereits vorgelegten Studien ein, in dem sie zeigt, daß auch auf das atriale Myokard keine negativ inotropen Effekte zu

erwarten sind. Diese wurde bisher am Atrium nicht nachgewiesen. In Anbetracht dessen, daß das Atrium durch vorzeitige Kontraktion immerhin fast 10 % der diastolischen Ventrikelfüllung ausmacht, ist diese Erkenntnis nicht unerheblich.

Insgesamt wird Ivabradin in den nächsten Jahren zeigen müssen, ob die hohen Erwartungen an das Medikament gerechtfertigt sind. Erste Ergebnisse aus der BEAUTIFUL-Studie stimmen positiv. Sollten sich diese Resultate weiter bestätigen, ist eine Erweiterung der Indikation für Ivabradin als Standardmedikation bei Patienten mit erhöhten Herzfrequenzen einerseits und KHK oder Herzinsuffizienz andererseits möglich. Auch ein Einsatz zur Prävention gegenüber malignen Tachyarrhythmien und dem plötzlichen Herztod sind denkbar. Hier ist Vieles aber noch Spekulation. Darüber hinaus wird ein Einsatz Ivabradins zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen diskutiert.

Positiv ist hervorzuheben, daß Ivabradin bis jetzt keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigte, sodaß über versuchsweise Einsätze in solchen Fragestellungen nachgedacht werden kann. Auch sind mehr Ergebnisse zu den Wirkungen Ivabradins auf ischämisch geschädigtes Myokard nötig. Hat es letztlich nun positive oder negative Effekte? Davon wird sicherlich abhängen, ob sich dort ein weiteres Indikationsfeld (z.B. Herzinsuffizienz) für Ivabradin eröffnet.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Herold G et al.
Herold - Innere Medizin
Herausgeber: Gerd Herold, 2004
- 2 Levine HJ
Rest heart rate and life expectancy
J Am Coll Cardiol. 1997 Oct;30(4):1104-6
- 3 Crozatier B
Force-frequency relations in nonfailing and failing animal myocardium
Basic Res Cardiol. 1998;93 Suppl 1:46-50
- 4 Palatini P
Heart rate as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence and basic mechanisms
Drugs. 2007;67 Suppl 2:3-13
- 5 Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P
Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death
N Engl J Med. 2005 May 12;352(19):1951-8
- 6 Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC
Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease
Eur Heart J. 2005 May;26(10):967-74
- 7 Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, Giudicelli JF, Berdeaux A
Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Feb;284(2)
- 8 Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, Giampaoli S; Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche Istituto Superiore di Sanita Project
Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project
Am J Public Health. 2001 Aug;91(8):1258-63
- 9 Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L
Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure
Hypertension. 1999 Jan;33(1):44-52
- 10 Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S
Hebrew Hospital Home, Bronx, New York, USA
Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm
Am J Cardiol. 1996 Nov 15;78(10):1175-6

- 11 Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE
Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation
Circulation. 1993 May;87(5):1442-50
- 12 Filipovský J, Ducimetière P, Safar ME
Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men
Hypertension. 1992 Sep;20(3):333-9
- 13 Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ
Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study
Am Heart J. 1991 Jan;121(1 Pt 1):172-7
- 14 Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H, Pennert K, Vedin A, Wilhelmsson C, Werkö L
The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden
Eur Heart J. 1986 Apr;7(4):279-88
- 15 Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, Lepper M, Schoenberger JA, Lindberg HA
Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies
Am J Epidemiol. 1980 Dec;112(6):736-49
- 16 Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB
Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study
Am Heart J. 1993 Apr;125(4):1148-54
- 17 Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Imaizumi T
Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study
J Clin Epidemiol. 2001 May;54(5):495-500
- 18 CIBIS-II Investigators and Committees:
The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial
Lancet 1999;353;9-13
- 19 Merit-HF study group:
Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF)
Lancet 1999;2001-2007
- 20 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison
beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis
BMJ. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7
- 21 Mauss O, Klingenhöfen T, Ptaszynski P, Hohnloser SH
Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function
J Electrocardiol. 2005 Apr;38(2):106-12

- 22 Steffenino G, Santoro GM, Maras P, Mauri F, Ardissino D, Violini R, Chiarella F, Lucci D, Marini M, Baldasseroni S, Maggioni AP et al
In-hospital and one-year outcomes of patients with high-risk acute myocardial infarction treated with thrombolysis or primary coronary angioplasty
Ital Heart J. 2004 Feb;5(2):136-45
- 23 Zuanetti G, Mantini L, Hernández-Bernal F, Barlera S, di Gregorio D, Latini R, Maggioni AP
Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study
Eur Heart J. 1998 Jun;19 Suppl F:F19-26
- 24 Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM
Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation
Circulation. 1997 Jun 17;95(12):2660-7
- 25 Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S
The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial
J Clin Epidemiol. 1995 Oct;48(10):1197-205
- 26 Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J Jr
Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction
Am J Cardiol. 1990 Mar 1;65(9):547-53
- 27 Hillis LD, Forman S, Braunwald E
Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-Investigators
J Am Coll Cardiol. 1990 Aug;16(2):313-5
- 28 Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM
Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators
Circulation. 1995 Mar 15;91(6):1659-68
- 29 Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, Tagawa H, DeFreitas G, Cooper G 4th, Carabello BA
Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction
Circulation. 2000 Feb 15;101(6):653-9
- 30 Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F, Renet S, Lerebours G, Mahlberg-Gaudin F, Thuillez C
Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure
Circulation. 2004 Apr 6;109(13):1674-9

- 31 Shinke T, Takeuchi M, Takaoka H, Yokoyama M
Beneficial effects of heart rate reduction on cardiac mechanics and energetics in patients with left ventricular dysfunction
Jpn Circ J. 1999 Dec;63(12):957-64
- 32 Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators
Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial
Lancet. 2008 Sep 6;372(9641):817-21
- 33 Drouin A, Gendron ME, Thorin E, Gillis MA, Mahlberg-Gaudin F, Tardif JC
Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice
Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(4):749-57. Epub 2008 Apr 14
- 34 Tardif LC, Gregoire J, L'Allier PL, Joyal M
Chronic heart reduction with ivabradine an prevention of artherosklerosis progression assesse using intravascular ultrasound.
Eur Heart J 2003;5(suppl 6):646-651
- 35 Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G
Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS)
Circulation. 2001 Apr 3;103(13):1721-6.
- 36 Beere PA, Glagov S, Zarins CK
Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate
Arterioscler Thromb. 1992 Nov;12(11):1245-53
- 37 Perski A, Olsson G, Landou C, de Faire U, Theorell T, Hamsten A
Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age
Am Heart J. 1992 Mar;123(3):609-16
- 38 Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Manuck SB, Schwenke DC, Hansson GK, Shively CA, Clarkson TB
Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys
Circ Res. 1991 May;68(5):1270-9
- 39 Skantze HB, Kaplan J, Pettersson K, Manuck S, Blomqvist N, Kyes R, Williams K, Bondjers G
Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation
Atherosclerosis. 1998 Jan;136(1):153-61
- 40 Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T
Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young post-infarction patients
Am Heart J. 1988 Nov;116(5 Pt 1):1369-73

- 41 Beere PA, Glagov S, Zarins CK
Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis
Science. 1984 Oct 12;226(4671):180-2
- 42 Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S
Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis
J Vasc Surg. 1994 Mar;19(3):426-34
- 43 Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB
The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis
J Cardiovasc Pharmacol. 1987;10 Suppl 2:S100-2; discussion S103
- 44 Heidland UE, Strauer BE
Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption
Circulation. 2001 Sep 25;104(13):1477-82
- 45 Cargnoni A, Ceconi C, Stavroula G, Ferrari R
Heart rate reduction by pharmacological If current inhibition
Adv Cardiol. 2006;43:31-44
- 46 Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P
Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate
Circulation. 1990 Mar;81(3):850-9
- 47 Hoppe UC
Herzfrequenzsenkung als Therapieziel: neue Möglichkeiten
Internist 2006; 48: 1289-1294, 2006
- 48 Robert F. Schmidt, Gerhard Thews, und Florian Lang
Physiologie des Menschen
Springer Verlag, 29. Ausgabe, 2000
- 49 Klinke R, Silbernagel S
Lehrbuch der Physiologie
Thieme; 3. Auflage, 2001
- 50 Mangoni ME, Marger L, Nargeot J
If current inhibition: cellular basis and physiology
Adv Cardiol. 2006;43:17-30, 2006
- 51 Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D
Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ('funny') current
Pharmacol Ther. 2005 Jul;107(1):59-79
- 52 McCormick DA, Bal T
Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms
Annu Rev Neurosci. 1997;20:185-215

- 53 Stevens DR, Seifert R, Bufe B, Müller F, Kremmer E, Gauss R, Meyerhof W, Kaupp UB, Lindemann B
Hyperpolarization-activated channels HCN1 and HCN4 mediate responses to sour stimuli
Nature. 2001 Oct 11;413(6856):631-5
- 54 Jack Mellor, Roger A. Nicoll, Dietmar Schmitz
Mediation of Hippocampal Mossy Fiber Long-Term Potentiation by Presynaptic Ih Channels
Science 4 January 2002;295. no. 5552, pp. 143 – 147
- 55 Brown SM, Dubin AE, Chaplan SR
The role of pacemaker currents in neuropathic pain
Pain Pract. 2004 Sep;4(3):182-93
- 56 DiFrancesco D
A study of the ionic nature of the pace-maker current in calf Purkinje fibres
J Physiol. 1981 May;314:377-93
- 57 E. A. Accili³, C. Proenza³, M. Baruscotti¹, D. DiFrancesco^{1,2}
From Funny Current to HCN Channels: 20 Years of Excitation
News Physiol Sci 17: 32-37, 2002; 1548-9213/02
- 58 DiFrancesco D, Tortora P
Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP
Nature. 1991 May 9;351(6322):145-7
- 59 DiFrancesco D
The pacemaker current (I_f) plays an important role in regulating SA node pacemaker activity
Cardiovasc Res. 1995 Aug;30(2):307-8
- 60 Vassalle M
The pacemaker current (I_f) does not play an important role in regulating SA node pacemaker activity
Cardiovasc Res. 1995 Aug;30(2):309-10
- 61 DiFrancesco D
Pacemaker mechanisms in cardiac tissue
Annu Rev Physiol. 1993;55:455-72
- 62 Santoro B, Grant SG, Bartsch D, Kandel ER
Interactive cloning with the SH3 domain of N-src identifies a new brain specific ion channel protein, with homology to eag and cyclic nucleotide-gated channels
Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 23;94(26):14815-20
- 63 Kaupp UB, Seifert R
Molecular diversity of pacemaker ion channels
Annu Rev Physiol. 2001;63:235-57
- 64 Altomare C, Bucchi A, Camatini E, Baruscotti M, Viscomi C, Moroni A, DiFrancesco D
Integrated allosteric model of voltage gating of HCN channels
J Gen Physiol. 2001 Jun;117(6):519-32

- 65 Moroni A, Barbuti A, Altomare C, Viscomi C, Morgan J, Baruscotti M, DiFrancesco D
Kinetic and ionic properties of the human HCN2 pacemaker channel
Pflugers Arch. 2000 Mar;439(5):618-26
- 66 Vaccari T, Moroni A, Rocchi M, Gorza L, Bianchi ME, Beltrame M, DiFrancesco D
The human gene coding for HCN2, a pacemaker channel of the heart
Biochim Biophys Acta. 1999 Sep 3;1446(3):419-25
- 67 Ishii TM, Takano M, Xie LH, Noma A, Ohmori H
Molecular characterization of the hyperpolarization-activated cation channel in rabbit heart sinoatrial node
J Biol Chem. 1999 Apr 30;274(18):12835-9
1999
- 68 Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, Hofmann F, Biel M
A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels
Nature. 1998 Jun 11;393(6685):587-91
1998
- 69 Santoro B, Liu DT, Yao H, Bartsch D, Kandel ER, Siegelbaum SA, Tibbs GR
Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain
Cell. 1998 May 29;93(5):717-29
- 70 Mangoni ME, Nargeot J
Properties of the hyperpolarization-activated current (I(f)) in isolated mouse sino-atrial cells
Cardiovasc Res. 2001 Oct;52(1):51-64
- 71 Moosmang S, Stieber J, Zong X, Biel M, Hofmann F, Ludwig A
Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues
Eur J Biochem. 2001 Mar;268(6):1646-52
- 72 Moroni A, Gorza L, Beltrame M, Gravante B, Vaccari T, Bianchi ME, Altomare C, Longhi R, Heurteaux C, Vitadello M, Malgaroli A, DiFrancesco D
Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1 is a molecular determinant of the cardiac pacemaker current I(f)
J Biol Chem. 2001 Aug 3;276(31):29233-41
- 73 Shi W, Wymore R, Yu H, Wu J, Wymore RT, Pan Z, Robinson RB, Dixon JE, McKinnon D, Cohen IS.
Distribution and prevalence of hyperpolarization-activated cation channel (HCN) mRNA expression in cardiac tissues
Circ Res. 1999 Jul 9;85(1):e1-6
- 74 Ludwig A, Zong X, Stieber J, Hullin R, Hofmann F, Biel M
Two pacemaker channels from human heart with profoundly different activation kinetics
EMBO J. 1999 May 4;18(9):2323-9

- 75 Hoppe UC, Beuckelmann DJ
Characterization of the hyperpolarization-activated inward current in isolated human atrial myocytes
Cardiovasc Res. 1998 Jun;38(3):788-801
- 76 Cerbai E, Pino R, Porciatti F, Sani G, Toscano M, Maccherini M, Giunti G, Mugelli A
Department of Pharmacology, University of Firenze, Italy
Characterization of the hyperpolarization-activated current, $I(f)$, in ventricular myocytes from human failing heart
Circulation. 1997 Feb 4;95(3):568-71
- 77 Yu H, Chang F, Cohen IS
Pacemaker current exists in ventricular myocytes
Circ Res. 1993 Jan;72(1):232-6
- 78 Much B, Wahl-Schott C, Zong X, Schneider A, Baumann L, Moosmang S, Ludwig A, Biel M
Role of subunit heteromerization and N-linked glycosylation in the formation of functional hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels
J Biol Chem. 2003 Oct 31;278(44):43781-6
- 79 Er F, Larbig R, Ludwig A, Biel M, Hofmann F, Beuckelmann DJ, Hoppe UC
Dominant-negative suppression of HCN channels markedly reduces the native pacemaker current $I(f)$ and undermines spontaneous beating of neonatal cardiomyocytes
Circulation. 2003 Jan 28;107(3):485
- 80 Ulens C, Tytgat J
Functional heteromerization of HCN1 and HCN2 pacemaker channels
J Biol Chem. 2001 Mar 2;276(9):6069-72
2001
- 81 Chen S, Wang J, Siegelbaum SA
Properties of hyperpolarization-activated pacemaker current defined by co-assembly of HCN1 and HCN2 subunits and basal modulation by cyclic nucle
J Gen Physiol. 2001 May;117(5):491-504
- 82 DiFrancesco D, Borer JS
The funny current: cellular basis for the control of heart rate
Drugs. 2007;67 Suppl 2:15-24
- 83 Méry A, Aimond F, Ménard C, Mikoshiba K, Michalak M, Pucéat M
Initiation of embryonic cardiac pacemaker activity by inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent calcium signaling
Mol Biol Cell. 2005 May;16(5):2414-23
- 84 Stieber J, Herrmann S, Feil S, Löster J, Feil R, Biel M, Hofmann F, Ludwig A
The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Dec 9;100(25)

- 85 Stillitano F, Sartiani L, DePaoli P, Mugelli A, Cerbai E
Expression of the hyperpolarization-activated current, I(f), in cultured adult rat ventricular cardiomyocytes and its modulation by hypertrophic factors
Pharmacol Res. 2008 Feb;57(2):100-9. Epub 2008 Feb 5
- 86 Milanesi R, Baruscotti M, Gneccchi-Ruscone T, DiFrancesco D
Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel
N Engl J Med. 2006 Jan 12;354(2):151-7
- 87 Fernández-Velasco M, Goren N, Benito G, Blanco-Rivero J, Boscá L, Delgado C
Regional distribution of hyperpolarization-activated current (I_f) and hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel mRNA expression in ventricular cells from control and hypertrophied rat hearts
J Physiol. 2003 Dec 1;553(Pt 2):395-405. Epub 2003 Sep 26
- 88 Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P, Pino R, Maccherini M, Bizzarri F, DiCiolla F, Davoli G, Sani G, Mugelli A
The properties of the pacemaker current I(F) in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease
J Mol Cell Cardiol. 2001 Mar;33(3):441-8
- 89 Stilli D, Sgoifo A, Macchi E, Zaniboni M, De lasio S, Cerbai E, Mugelli A, Lagrasta C, Olivetti G, Musso E
Myocardial remodeling and arrhythmogenesis in moderate cardiac hypertrophy in rats
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Jan;280(1):H142-50
- 90 Qu J, Barbuti A, Protas L, Santoro B, Cohen IS, Robinson RB
HCN2 overexpression in newborn and adult ventricular myocytes: distinct effects on gating and excitability
Circ Res. 2001 Jul 6;89(1):E8-14
- 91 E, Pino R, Rodriguez ML, Mugelli A
Modulation of the pacemaker current I_f by beta-adrenoceptor subtypes in ventricular myocytes isolated from hypertensive and normotensive rats
Cardiovasc Res. 1999 Apr;42(1):121-9
- 92 Cerbai E, Pino R, Sartiani L, Mugelli A
Influence of postnatal-development on I(f) occurrence and properties in neonatal rat ventricular myocytes
Cardiovasc Res. 1999 May;42(2):416-23
- 93 Workman AJ, Rankin AC
Serotonin, I(f) and human atrial arrhythmia
Cardiovasc Res. 1998 Dec;40(3):436-7
- 94 Opthof T
The membrane current (I(f)) in human atrial cells: implications for atrial arrhythmias
Cardiovasc Res. 1998 Jun;38(3):537-40

- 95 Hoppe UC, Jansen E, Südkamp M, Beuckelmann DJ
Hyperpolarization-activated inward current in ventricular myocytes from normal and failing human hearts
Circulation. 1998 Jan 6-13;97(1):55-65
- 96 Cerbai E, Barbieri M, Mugelli A
Occurrence and properties of the hyperpolarization-activated current I_f in ventricular myocytes from normotensive and hypertensive rats during aging
Circulation. 1996 Oct 1;94(7):1674-81
- 97 Cerbai E, Barbieri M, Mugelli A
Characterization of the hyperpolarization-activated current, $I(f)$, in ventricular myocytes isolated from hypertensive rats
J Physiol. 1994 Dec 15;481 (Pt 3):585-91
- 98 Lai LP, Su MJ, Lin JL, Tsai CH, Lin FY, Chen YS, Hwang JJ, Huang SK, Tseng YZ, Lien WP
Measurement of funny current ($I(f)$) channel mRNA in human atrial tissue: correlation with left atrial filling pressure and atrial fibrillation
J Cardiovasc Electrophysiol. 1999 Jul;10(7):947-53
- 99 El Chemaly A, Magaud C, Patri S, Jayle C, Guinamard R, Bois P
The heart rate-lowering agent ivabradine inhibits the pacemaker current $I(f)$ in human atrial myocytes
J Cardiovasc Electrophysiol. 2007 Nov;18(11):1190-6
- 100 Song GL, Tang M, Liu CJ, Luo HY, Liang HM, Hu XW, Xi JY, Gao LL, Fleischmann B, Hescheler J
Developmental changes in functional expression and beta-adrenergic regulation of $I(f)$ in the heart of mouse embryo
Cell Res. 2002 Dec;12(5-6):385-94
- 101 Xiao Y, XW Chen, P Zhou, L Yao, Liu, B Zhang,
Calcium influx through I_f channels in rat ventricular myocytes
Am J Physiol Cell Physiol 292: C1147-C1155, 2007
- 102 Xi Yu , KL Duan , CF Shang, HG Yu, Z Zhou
Calcium influx through hyperpolarization-activated cation channels (I_h channels) contributes to activity-evoked neuronal secretion
Proc Natl Acad Cell Physiol 2007; 292:C1147-C1155
- 103 Michels G, Brandt MC, Zagidullin N, Khan IF, Larbig R, van Aaken S, Wippermann J, Hoppe UC
Direct evidence for calcium conductance of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and human native I_f at physiological calcium concentrations
Cardiovasc Res. 2008 Jun 1;78(3):466-75
- 104 Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, Kaupp UB, Breithardt G, Pongs O, Isbrandt D
Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease
J Clin Invest. 2003 May;111(10):1537-45

- 105 DiFrancesco D, Camm JA
Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease
Drugs. 2004;64(16):1757-65
- 106 Roberto Ferrari, Gianluca Campo, Elisa Gardini, Giovanni Pasanisi, Claudio Ceconi
Specific and selective If inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients
Eur Heart J 2005;7: H16-H21
- 107 Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D
Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I(f) channels by ivabradine
J Gen Physiol. 2002 Jul;120(1):1-13
- 108 Singh BN
Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate
J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2001 Oct;6(4):313-31
- 109 Thollon C, Bidouard JP, Cambarrat C, Lesage L, Reure H, Delescluse I, Vian J, Peglion JL, Vilaine JP
Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257
Eur J Pharmacol. 1997 Nov 19;339(1):43-51
- 110 Camm AJ, Lau CP
Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology
Drugs R D. 2003;4(2):83-9
- 111 Savelieva I, Camm AJ
I f inhibition with ivabradine : electrophysiological effects and safety
Drug Saf. 2008;31(2):95-107
- 112 Savelieva I, Camm AJ
Novel If current inhibitor ivabradine: safety considerations
Adv Cardiol. 2006;43:79-96
- 113 Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N, et al
Procoralan, a new selective I_f current inhibitor
Eur Heart J 2003;5:G26-G35
- 114 Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J
Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells
Br J Pharmacol. 1996 Jun;118(4):1051-7
- 115 Maczewski M, Mackiewicz U
Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca²⁺ handling in the post-infarction rat heart
Cardiovasc Res. 2008 Jul 1;79(1):42-51

- 116 Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Böhm M, Laufs U
Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice
Circulation. 2008 May 6;117(18):2377-87
- 117 De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertoletti A, Lettino M, Campana C, Schwartz PJ, Tavazzi L
Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure
Eur J Heart Fail. 2008 Jun;10(6):550-5.
- 118 López-Bescós L, Filipova S, Martos R
Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina
Cardiology. 2007;108(4):387-96
- 119 Borer JS
Drug insight: If inhibitors as specific heart-rate-reducing agents
Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2004 Dec;1(2):103-9
- 120 Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group
Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial
Circulation. 2003 Feb 18;107(6):817-23
- 121 Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, Reure H, Péglion JL
Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs
J Cardiovasc Pharmacol. 2003 Nov;42(5):688-96
- 122 Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W
A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction
Cardiology. 2003;100(3):149-55
- 123 Albaladejo P, Carusi A, Apartian A, Lacolley P, Safar ME, Bénétos A
Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats
J Vasc Res. 2003 Jul-Aug;40(4):320-8. Epub 2003 Jul 29
- 124 Monnet X, Ghaleh B, Colin P, de Curzon OP, Giudicelli JF, Berdeaux A
Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning
J Pharmacol Exp Ther. 2001 Dec;299(3):1133-9
- 125 Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP.
Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49
Br J Pharmacol. 1994 May;112(1):37-42

- 126 Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A
Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs
J Pharmacol Exp Ther. 1995 Nov;275(2):659-66
- 127 Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T
Acute and chronic cardiac and regional haemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S16257, in conscious rats
Br J Pharmacol. 1995 Jun;115(4):579-86
- 128 Monnet X, Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, Giudicelli JF, Berdeaux A
Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning
Eur Heart J. 2004 Apr;25(7):579-86
- 129 Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, Monnet X, Slama M, Giudicelli JF, Berdeaux A
Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 Feb;282(2):H672-9
- 130 Moore N, Joannides R, Iacob M, Compagnon P, Violet I, Lerebours G, Thuillez C
Effects of a pure bradycardic agent, S16257, at rest and during exercise in healthy volunteers: comparison with propranolol
British Journal of Clinical Pharmacology. 45(2):188P-189P, February 1998
- 131 Heusch G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, Schilawa D, Schulz R
Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction
Eur Heart J. 2008 Sep;29(18):2265-75
- 132 Ciobotaru V, Heimbürger M, Louedec L, Heymes C, Ventura-Clapier R, Bedossa P, Escoubet B, Michel JB, Mercadier JJ, Logeart D
Effect of long-term heart rate reduction by If current inhibition on pressure overload-induced heart failure in rats
J Pharmacol Exp Ther. 2008 Jan;324(1):43-9. Epub 2007 Sep 27
- 133 Demontis GC, Longoni B, Barcaro U, Cervetto L
Properties and functional roles of hyperpolarization-gated currents in guinea-pig retinal rods
J Physiol. 1999 Mar 15;515 (Pt 3):813-28
- 134 Brodde OE
Beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure
Pharmacol Rev. 1991 Jun;43(2):203-42
1991
- 135 Brodde OE, Leifert FJ, Krehl HJ
Coexistence of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the rabbit heart: quantitative analysis of the regional distribution by (-)-3H-dihydroalprenolol binding
J Cardiovasc Pharmacol. 1982 Jan-Feb;4(1):34-43

- 136 Murphree SS, Saffitz JE
Delineation of the distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in canine myocardium
Circ Res. 1988 Jul;63(1):117-25
- 137 Drouin A, Gendron ME, Thorin E, Gillis MA, Mahlberg-Gaudin F, Tardif JC
Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice
Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(4):749-57
- 138 Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM
Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial
Drugs. 2007;67(3):393-405
- 139 Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators
Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial
Lancet. 2008 Sep 6;372(9641):
- 140 Beautiful Study Group, Ferrari R, Ford I, Fox K, Steg PG, Tendera M
The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction - baseline characteristics of the study population
Cardiology. 2008;110(4):271-82
- 141 Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I; BEAUTIFUL Steering Committee
Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAIUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study
Am Heart J. 2006 Nov;152(5):860-6
- 142 BEAUT-I_f-UL Homepage
<http://www.beautiful-study.com>
- 143 Lucats L, Ghaleh B, Colin P, Monnet X, Bizé A, Berdeaux A
Heart rate reduction by inhibition of If or by beta-blockade has different effects on postsystolic wall thickening
Br J Pharmacol. 2007 Feb;150(3):335-41
- 144 Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators
Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina
Eur Heart J. 2005 Dec;26(23):2529-36
- 145 Spinale FG, Zellner JL, Tomita M, Crawford FA, Zile MR
Relation between ventricular and myocyte remodeling with the development and regression of supraventricular tachycardia-induced cardiomyopathy
Circ Res. 1991 Oct;69(4):1058-67

- 146 Spinale FG, Tomita M, Zellner JL, Cook JC, Crawford FA, Zile MR
Collagen remodeling and changes in LV function during development and recovery from supraventricular tachycardia
Am J Physiol. 1991 Aug;261(2 Pt 2):H308-18
- 147 Mulder P, Thuillez C
Heart rate slowing for myocardial dysfunction/heart failure
Adv Cardiol. 2006;43:97-105
- 148 Luyt CE, Lepailleur-Enouf D, Gaultier CJ, Valdenaire O, Steg G, Michel JB
Involvement of the endothelin system in experimental critical hind limb ischemia
Mol Med. 2000 Nov;6(11):947-56
- 149 Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Suematsu N, Hayashidani S, Ichikawa K, Utsumi H, Machida Y, Egashira K, Takeshita A
Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium
Circ Res. 2000 Feb 4;86(2):152-7
- 150 Kapadia SR
Cytokines and heart failure
Cardiol Rev. 1999 Jul-Aug;7(4):196-206
- 151 Varin R, Mulder P, Richard V, Tamion F, Devaux C, Henry JP, Lallemand F, Lerebours G, Thuillez C
Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress
Circulation. 1999 Jun 8;99(22):2951-7
- 152 Nadaud S, Philippe M, Arnal JF, Michel JB, Soubrier F
Sustained increase in aortic endothelial nitric oxide synthase expression in vivo in a model of chronic high blood flow
Circ Res. 1996 Oct;79(4):857-63#
- 153 Borer JS
Clinical effect of 'pure' heart rate slowing with a prototype If current inhibitor: placebo-controlled experience with ivabradine
Adv Cardiol. 2006;43:54-64
- 154 Tattersfield AE
Respiratory function in the elderly and the effects of beta blockade
Cardiovasc Drugs Ther. 1991 Jan;4 Suppl 6:1229-32
- 155 Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, Haenni A, Byberg L, Lithell H
Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril
J Hum Hypertens. 2000 Mar;14(3):175-80
- 156 Krone W, Nägele H
Effects of antihypertensives on plasma lipids and lipoprotein metabolism
Am Heart J. 1988 Dec;116(6 Pt 2):1729-34

- 157 Varma DR, Shen H, Deng XF, Peri KG, Chemtob S, Mulay S
Inverse agonist activities of beta-adrenoceptor antagonists in rat myocardium
Br J Pharmacol. 1999 Jun;127(4):895-902
- 158 Ritchie RH, Zeitz CJ, Wuttke RD, Hii JT, Horowitz JD
Attenuation of the negative inotropic effects of metoprolol at short cycle lengths in humans: comparison with sotalol and verapamil
J Am Coll Cardiol. 2006 Sep 19;48(6):
- 159 Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A
Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs
J Pharmacol Exp Ther. 2004 Jan;308(1):236-40
- 160 Heusch G
Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents
Br J Pharmacol. 2008 Apr;153(8):1589-601
- 161 Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, Kettlewell S, Werner C, Raddatz D, Elgner A, Tenderich G, Pieske B, Ramadori G, Schöndube FA, Kögler H, Kockskämper J, Maier LS, Schwörer H, Smith GL, Hasenfuss G.
Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits: evaluation of mechanisms
Circulation. 2007 Jul 3;116(1):57-66
- 162 Maupoil V, Bronquard C, Freslon JL, Cosnay P, Findlay I
Ectopic activity in the rat pulmonary vein can arise from simultaneous activation of alpha1- and beta1-adrenoceptors
Br J Pharmacol. 2007 Apr;150(7):899-905. Epub 2007 Feb 26
- 163 Cano-Martínez A, Vargas-González A, Guarner-Lans V
Temperature effect on contractile activity of the *Ambystoma dumerilii* heart previously treated with isoproterenol
Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2007 Jul;147(3):743-9
- 164 Varma DR, Xia Z, Ozgoli M, Chemtob S, Mulay S
Field stimulation-induced tetrodotoxin-resistant vasorelaxation is mediated by sodium hypochlorite
Can J Physiol Pharmacol. 2006 Nov;84(11):1097-105
- 165 Koomen JM, Wilson CR, Guthrie P, Androlewicz MJ, Kobayashi R, Taegtmeyer H
Proteome analysis of isolated perfused organ effluent as a novel model for protein biomarker discovery
J Proteome Res. 2006 Jan;5(1):177-82
- 166 Yildiz O, Nacitarhan C, Seyrek M
Potassium channels in the vasodilating action of levosimendan on the human umbilical artery
J Soc Gynecol Investig. 2006 May;13(4):312-5

- 167 Deja MA, Golba KS, Malinowski M, Widenka K, Biernat J, Szurlej D, Woś S
Diazoxide provides maximal KATP channels independent protection if present throughout hypoxia
Ann Thorac Surg. 2006 Apr;81(4):1408-16
- 168 Deja MA, Golba KS, Kolowca M, Widenka K, Biernat J, Woś S
Diazoxide provides protection to human myocardium in vitro that is concentration dependent
Ann Thorac Surg. 2004 Jan;77(1):226-32
- 169 Straumann D, Chatterjee S, Statkow P.
Comparison of the effects of an alcoholic St. John's wort extract on various isolated organs
Pharmacopsychiatry. 2001 Jul;34 Suppl 1:S143-5
- 170 Saetrum Opgaard O, Hasbak P, de Vries R, Saxena PR, Edvinsson L.
Positive inotropy mediated via CGRP receptors in isolated human myocardial trabeculae
Eur J Pharmacol. 2000 Jun 2;397(2-3):373-82
- 171 Zimmermann N, Nacke PR, Neumann J, Winter J, Gams E
Inotropic effects of diadenosine monophosphate (AP1A) in isolated human cardiac preparations
J Cardiovasc Pharmacol. 2000 Jun;35(6):881-6
- 172 Cinel I, Gür S
Direct inotropic effects of propofol and adenosine on rat atrial muscle: possible mechanisms
Pharmacol Res. 2000 Aug;42(2):123-8
- 173 Vahlensieck U, Bokník P, Gombosová I, Huke S, Knapp J, Linck B, Lüss H, Müller HL, Neumann J, Deng MC, Scheld HH, Jankowski H, Schlüter H, Zidek W, Zimmermann N, Schmitz W.
Inotropic effects of diadenosine tetraphosphate (AP4A) in human and animal cardiac preparations
J Pharmacol Exp Ther. 1999 Feb;288(2):805-13
- 174 Neumann J, Meissner A, Bokník P, Gombosová I, Knapp J, Lüss H, Müller FU, Schlüter H, Zidek W, Rolf N, Van Aken H, Vahlensieck U, Schmitz W.
Inotropic effects of diadenosine tetraphosphate in isolated canine cardiac preparations
J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Jan;33(1):151-6
- 175 Saetrum Opgaard O, de Vries R, Tom B, Edvinsson L, Saxena PR.
Positive inotropy of calcitonin gene-related peptide and amylin on porcine isolated myocardium
Eur J Pharmacol. 1999 Dec 3;385(2-3):147-54
- 176 Ikeda T, Czer L, Trento A, Hwang C, Ong JJ, Hough D, Fishbein MC, Mandel WJ, Karagueuzian HS, Chen PS
Induction of meandering functional reentrant wave front in isolated human atrial tissues
Circulation. 1997 Nov 4;96(9):3013-20

- 177 Lin TC, Lee FY, Lin CI
Comparative effects of strophanthidin in tilapia and human heart tissues
Chin J Physiol 1995;38(4):265
- 178 Schoemaker RG, Du XY, Bax WA, Saxena PR
5-Hydroxytryptamine increases contractile force in porcine right atrium but not in left ventricle
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1992 Nov;346(5):486-9
- 179 Schoemaker RG, Du XY, Bax WA, Bos E, Saxena PR
5-Hydroxytryptamine stimulates human isolated atrium but not ventricle
Eur J Pharmacol. 1993 Jan 5;230(1):103-5
- 180 Jahnel U, Rupp J, Ertl R, Nawrath H
Positive inotropic response to 5-HT in human atrial but not in ventricular heart muscle
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1992 Nov;346(5):482-5
- 181 Dr. Mareike Brockert
Einfluss von If-Kanalinhhibitoren (Ivabradin) im Vergleich zu β -Blockern (Metoprolol) auf die kardiale Funktion nach akutem Myokardinfarkt beim Kaninchen
Dissertation 2006
- 182 Dr. Judith Gallmann-Nana Djiepmo
Über den Einfluss der Nachlastbedingungen auf die Eigenschaften des stunned Myokard
Dissertation 2004
- 183 Dr. Frank Nickel
Über die kardioprotektive Wirkung eines delta -Opioid Agonisten auf das ischämisch/reperfundierte Myokard in Abhängigkeit von freien Radikalen
Dissertation 2004
- 184 Dr. Burkhard Stoffels
Postischämisch reperfundiertes Myokard, besserer Schutz durch eine spezifisch bradykarde Substanz (Cilobradin) als durch einen Ca²⁺-Antagonisten (Verapamil)
Dissertation 2001
- 185 Labow RS, Desjardins S, Keon WJ
Validation of a human atrial trabecular preparation for evaluation of inotropic substances
J Pharmacol Methods. 1991 Dec;26(4):257-68
- 186 Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R
Workload at the heart rate of 100 beats/min and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease
Heart. 2008 Apr;94(4):e14.
- 187 Stratmann B, Tschoepe D.
Sweet heart - contributions of metabolism in the development of heart failure in diabetes mellitus
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Sep;116 Suppl 1:S40-5

- 188 Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, Coresh J
HbA(1c) as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study
Diabetologia. 2008 Dec;51(12):2197-204
- 189 Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO
The obesity paradox: impact of obesity on the prevalence and prognosis of cardiovascular diseases
Postgrad Med. 2008 Jul;120(2):34-41
- 190 Rosengren A, Hauptman P
Women, men and heart failure: a review
Heart Fail Monit. 2008;6(1):34-40
- 191 Yang X, Ma RC, So WY, Kong AP, Ko GT, Ho CS, Lam CW, Cockram CS, Tong PC, Chan JC
Development and validation of a risk score for hospitalization for heart failure in patients with Type 2 diabetes mellitus
Cardiovasc Diabetol. 2008 Apr 22;7:9
- 192 Yang X, So WY, Kong AP, Ma RC, Ko GT, Ho CS, Lam CW, Cockram CS, Chan JC, Tong PC
Development and validation of a risk score for hospitalization for heart failure in patients with Type 2 diabetes mellitus
Am J Cardiol. 2008 Mar 1;101(5):596-601. Epub 2007 Dec 21
- 193 Sutcliffe S, Phillips C, Watson D, Davidson C
Trends in heart failure mortality in England and Wales since 1950
Eur J Intern Med. 2007 Dec;18(8):576-80
- 194 Larson MG, Atwood LD, Benjamin EJ, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, Fox CS, Govindaraju DR, Guo CY, Heard-Costa NL, Hwang SJ, Murabito JM, Newton-Cheh C, O'Donnell CJ, Seshadri S, Vasan RS, Wang TJ, Wolf PA, Levy D.
Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes
BMC Med Genet. 2007 Sep 19;8 Suppl 1:S5
- 195 Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al
Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee
Circulation. 2007 Feb 6;115(5):e69-171
- 196 Füchtenbusch M, Standl E, Otter W, Hummel M.
Diabetes mellitus and heart failure
MMW Fortschr Med. 2007 Sep 13;149(37):41-4
- 197 Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, Wang TJ, Levy D, O'Donnell CJ, Nam BH, Larson MG, D'Agostino RB, Vasan RS
Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring
N Engl J Med. 2006 Jul 13;355(2):138-47
- 198 Nichols, GA; Koro, CE; Gullion, CM; Ephross, SA; Brown, JB.
The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies
Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:51-57.

- 199 Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L
Development and validation of a risk score for hospitalization for heart failure in patients with Type 2 diabetes mellitus
Diabetes Care. 2005 Mar;28(3):612-6
- 200 Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS
Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac de
Eur Heart J. 2005 Oct;26(20):2142-7
- 201 Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study.
Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes
Circulation. 2002 Dec 10;106(24):3068-72
- 202 Nass RD, Aiba T, Tomaselli GF, Akar FG
Mechanisms of disease: ion channel remodeling in the failing ventricle
Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Apr;5(4):196-207
- 203 Ingwall JS
Energy Metabolism in Heart failure and Remodelling
Cardiovasc Res. 2008 Nov 5
- 204 van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ
Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental?
Cardiovasc Res. 2008 Nov 6
- 205 Jin H, Lyon AR, Akar FG
Arrhythmia mechanisms in the failing heart
Pacing Clin Electrophysiol. 2008 Aug;31(8):1048-56
- 206 Sartiani L, De Paoli P, Stillitano F, Aimond F, Vassort G, Mugelli A, Cerbai E
Functional remodeling in post-myocardial infarcted rats: focus on beta-adrenoceptor subtypes
J Mol Cell Cardiol. 2006 Feb;40(2):258-66
- 207 Mann DL, Bristow MR
Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond
Circulation. 2005 May 31;111(21):2837-49
- 208 Ahmed A
Myocardial beta-1 adrenoceptor down-regulation in aging and heart failure: implications for beta-blocker use in older adults with heart failure
Eur J Heart Fail. 2003 Dec;5(6):709-15
- 209 Müller FU, Lewin G, Matus M, Neumann J, Riemann B, Wistuba J, Schütz G, Schmitz W
Impaired cardiac contraction and relaxation and decreased expression of sarcoplasmic Ca²⁺-ATPase in mice lacking the CREM gene
FASEB J. 2003 Jan;17(1):103-5

- 210 Rettschlag J
Linksventrikuläre Expression verschiedener Housekeeping-Gene bei kardialer Hypertrophie und Herzinsuffizienz
Dissertation 2003
- 211 Delcayre C, Swynghedauw B
Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone
J Mol Cell Cardiol. 2002 Dec;34(12):1577-84
- 212 Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ
More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure
Eur J Heart Fail. 2001 Jun;3(3):315-22
- 213 Tomaselli GF, Marbán E
Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure
Cardiovasc Res. 1999 May;42(2):270-83
- 215 Swynghedauw B
Molecular mechanisms of myocardial remodeling
Physiol Rev. 1999 Jan;79(1):215-62
- 216 Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE
The epidemiology of heart failure
Eur Heart J. 1997 Feb;18(2):208-25
- 217 Pye MP, Cobbe SM
Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy
Cardiovasc Res. 1992 Aug;26(8):740-50
- 218 Lewis RV, Lofthouse C
Adverse reactions with beta-adrenoceptor blocking drugs. An update
Drug Saf. 1993 Oct;9(4):272-9
- 219 Motomura S, Deighton NM, Zerkowski HR, Khamssi M, Brodde OE
Differential regulation of human cardiac beta-adrenergic and muscarinic receptors by chronic beta-adrenoceptor antagonist treatment
Br J Clin Pharmacol. 1990;30 Suppl 1:112S-114S
- 220 Schipke JD¹, Büter I¹, Hohlfeld T², Schmitz-Spanke S¹, Gams E³
Selektive I₁-Kanal-Hemmung: eine Alternative in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit?
Herz, Cardiovascular Diseases. 1/06. Februar 2006. ISSN 0340-9937
- 221 Rodenbäck G
Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss des Prostazyklin-Analogons Iloprost auf die Kontraktilität humaner Vorhofmuskulatur
2004

- 222 Wagner KD
Effekte von Hypoxie und Reoxygenierung auf die kontraktile Funktion von humanen Vorhoftrabekeln und Rattenpapillarmuskeln – Möglichkeiten der Protektion.
Dissertation 1998
- 223 Rybin VO, Pak E, Alcott S, Steinberg SF
Developmental changes in beta2-adrenergic receptor signaling in ventricular myocytes: the role of Gi proteins and caveolae microdomains
Mol Pharmacol. 2003 Jun;63(6):1338-48
- 224 Du XY, Schoemaker RG, Bos E, Saxena PR
Different pharmacological responses of atrium and ventricle: studies with human cardiac tissue
Eur J Pharmacol. 1994 Jul 1;259(2):173-80
- 225 Fabiato A
Calcium release in skinned cardiac cells: variations with species, tissues, and development
Fed Proc. 1982 May;41(7):2238-44
- 226 Langenbach MR, Schmitz-Spanke S, Brockert M, Schepan M, Pomblum VJ, Gams E, Zirngibl H, Schipke JD
Comparison of a beta-blocker and an If current inhibitor in rabbits with myocardial infarction
J Cardiovasc Surg (Torino). 2006 Dec;47(6):719-25
- 227 Kitagawa Y, Adachi-Akahane S, Nagao T
Determination of beta-adrenoceptor subtype on rat isolated ventricular myocytes by use of highly selective beta-antagonists
Br J Pharmacol. 1995 Sep;116(1):1635-43
- 228 Hedberg A, Minneman KP, Molinoff PB
Differential distribution of beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in cat and guinea-pig heart
J Pharmacol Exp Ther. 1980 Mar;212(3):503-8
- 229 Minneman KP, Hegstrand LR, Molinoff PB
Simultaneous determination of beta-1 and beta-2-adrenergic receptors in tissues containing both receptor subtypes
Mol Pharmacol. 1979 Jul;16(1):34-46
- 230 DiFrancesco D
I_f current inhibitors: properties of drug-channel interaction; in Fox K (ed): Selective and Specific I_f Channels Inhibition in Cardiology
London, Science Press Ltd, 2004, pp 1-13
- 231 Cruickshank JM
Are we misunderstanding beta-blockers
Int J Cardiol. 2007 Aug 9;120(1):10-27

- 232 RJ Flanagan
Guidelines for the interpretation of analytical toxicology results and unit of measurement conversion factors
1998
- 233 Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P
Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers
Clin Pharmacol Ther. 1998 Aug;64(2):192-203

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	IOA mit Versorgungselementen	9
Abb. 2	IOA - Präparation und Organmontage: Bilder	10
Abb. 3	IOA - Längsschnitt	11
Abb. 4	Kontraktionen im Zeitverlauf – Beispiel 1	12
Abb. 5	Kontraktionen im Zeitverlauf – Beispiel 2	12
Abb. 6	Kontraktionskurve	13
Abb. 7	Ivabradin - Strukturformel	15
Abb. 8	Metoprolol - Strukturformel	15
Abb. 9	Run-down – Beispielkurven	16
Abb. 10	Run-down am Beispiel von F_{dev}	18
Abb. 11	Pharmakoneffekte am Beispiel von F_{dev}	18
Abb. 12	Placebo-Reihe: Maximum Force	22
Abb. 13	Placebo-Reihe: Minimum Force	23
Abb. 14	Placebo-Reihe: developed Force	23
Abb. 15	Placebo-Reihe: Time-to-Peak-Force	24
Abb. 16	Placebo-Reihe: Time-to-half-Relaxation	25
Abb. 17	Ivabradin: Maximum Force	29
Abb. 18	Ivabradin: Minimum Force	30
Abb. 19	Ivabradin: developed Force	31
Abb. 20	Ivabradin: Time-to-Peak-Force	32
Abb. 21	Ivabradin: Time-to-half-Relaxation	33
Abb. 22	Metoprolol: Maximum Force	38
Abb. 23	Metoprolol: Minimum Force	39
Abb. 24	Metoprolol: developed Force	40
Abb. 25	Metoprolol: Time-to-Peak-Force	41

Abb. 26	Metoprolol: Time-to-half-Relaxation	42
Abb. 27	Ruheherzfrequenz und Lebenserwartung	43
Abb. 28	Sterblichkeit und Herzfrequenz	44
Abb. 29	Herzaktionspotential und Ionenströme	46
Abb. 30	Spannungsabhängige Aktivität der f-Kanäle	50
Abb. 31	Aktionspotentiale im Sinusknoten	51
Abb. 32	Ivabradin: Konzentrationsabhängige Wirkung auf f-Kanäle	55
Abb. 33	Ivabradin: Interaktion mit dem f-Kanal	56
Abb. 34	Herzfrequenzänderung durch Ivabradin	56
Abb. 35	BEAUTIFUL-Studie: Ivabradin und Herzinfarkt	58
Abb. 36	Ivabradin vs. Metoprolol: Maximum Force	62
Abb. 37	Ivabradin vs. Metoprolol: Minimum Force	63
Abb. 38	Ivabradin vs. Metoprolol: developed Force	64
Abb. 39	Ivabradin vs. Metoprolol: Time-to-Peak-Force	65
Abb. 40	Ivabradin vs. Metoprolol: Time-to-half-Relaxation	66

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Patientendaten	3
Tab. 2	Patientendaten 'Placebo-Reihen'	6
Tab. 3	Patientendaten 'Ivabradin-Reihen'	6
Tab. 4	Patientendaten 'Metoprolol-Reihen'	7
Tab. 5	'Run-down-Reihe'	7
Tab. 6	'Ivabradin-Reihe'	7
Tab. 7	'Metoprolol-Reihe'	7
Tab. 8	Parameter	13
Tab. 9	Tyrolöslösung Zusammensetzung	14
Tab. 10	Placebo-Reihen: Absolutwerte / Übersicht	20
Tab. 11	Placebo-Reihen: relative Werte / Übersicht	21
Tab. 12	Ivabradin-Reihen: nicht korrigierte Absolutwerte / Übersicht	26
Tab. 13	Ivabradin-Reihen: nicht korrigierte relative Werte / Übersicht	27
Tab. 14	Ivabradin-Reihen: korrigierte relative Werte / Übersicht	28
Tab. 15	Ivabradin-Reihen: Ausfälle bei hohen Ivabradinkonzentrationen	34
Tab. 16	Metoprolol-Reihen: nicht korrigierte Absolutwerte / Übersicht	35
Tab. 17	Metoprolol-Reihen: nicht korrigierte relative Werte / Übersicht	36
Tab. 18	Metoprolol-Reihen: korrigierte relative Werte / Übersicht	37
Tab. 19	Ivabradin vs. Metoprolol: Maximum Force	62
Tab. 20	Ivabradin vs. Metoprolol: Minimum Force	63
Tab. 21	Ivabradin vs. Metoprolol: developed Force	64
Tab. 22	Ivabradin vs. Metoprolol: Time-to-Peak-Force	65
Tab. 23	Ivabradin vs. Metoprolol: Time-to-half-Relaxation	66

Publikationen

Während der vorgelegten Dissertation entstanden folgende Kongressbeiträge:

Leder MC, Baldenbach W, Marktanner R, Nacke P, Gams E, Schipke JD [2004]

I(f)channel inhibition and contraction

Schmiedebergs Arch Pharmacol 369 suppl 1;R94

Leder MC, Baldenbach W, Nacke P, Schipke JD, Gams E [2003]

Effekte von Ivabradine am Myokard von Patienten

Z Kardiol Suppl 2, 92:47

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Gams für die Möglichkeit das Labor und die Forschungsanlagen zu nutzen, die ich für die Versuchsreihen benötigte. Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem Chirurgenteam der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie für die Gewinnung und das freundliche Überlassen der Vorhofpräparate.

Mein Dank gilt vor allem auch den Kollegen und Freunden aus der Experimentellen Chirurgie. Das gilt für das aktuelle Team aber auch für die ewige Bestenliste. Die Arbeit mit ihnen hat sehr viel Spaß gemacht. Jeder einzelne war immer ansprechbar und bereit, mir Fragen zu beantworten und Hilfestellung zu leisten. Auch danke ich für viele schöne Gespräche und kulinarische Genüsse im Café Pronto.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Schipke für das Überlassen des Themas und seine Betreuung. Er war über die ganze Zeit zu allen Problemen und Fragen ansprechbar. Die Möglichkeit, meine ersten Ergebnisse auf Kongressen zu veröffentlichen, war eine wertvolle Erfahrung. Darüber hinaus versteht er es, seinen Doktoranden mehr als nur wissenschaftliches Rüstzeug mit auf den Weg zu geben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Posdorf, der mich auf meinem Weg als Freund begleitet hat. Zu guter Letzt ist dies eine gute Gelegenheit, den drei wichtigsten Menschen in meinem Leben zu danken. Meiner Frau Tina danke ich dafür, daß ich mich immer auf Sie verlassen kann. Sie war mir eine große Hilfe und hatte besonders in den letzten Monaten viel Geduld und die Gelegenheit, sehr viel alleine zu unternehmen. Ihre Unterstützung war eine unverzichtbare Hilfe. Ich danke meinen Eltern, Ilse und Dieter Leder, für ihr geduldige Hilfe und ihre liebevolle Unterstützung. Ihnen verdanke ich alles.

Düsseldorf im Dezember 2008

Curriculum vitae

Name	Marc-Christian Leder
Geburtsdatum	25.12.1976 in Hattingen
Verheiratet mit	Christina G. Leder, geb. Schlote seit dem 16.08.2008
Schule	1983 – 1986 Grundschule Köllerholz in Bochum 1987 - 1996 Gymnasium Theodor-Körner-Schule in Bochum
Wehersatzdienst	1996 - 1997 Altenheim / Verwaltung Deutsches Rotes Kreuz Bochum
Studium	1997 - 2000 Studium der Wirtschaftswissenschaft Ruhr-Universität zu Bochum 2000 – 2008 Studium der Medizin Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf H2002 Physikum 2007 Praktisches Jahr Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf Wahlfach: Radiologie F2008 Staatsexamen Medizin
Berufstätigkeit	Seit Assistenzarzt 01/2009 Radiologische Klinik Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

Effekte des I_f-Kanal-Inhibitors Ivabradin auf humanes atriales Myokard im Vergleich zum β -Blocker Metoprolol

Marc-Christian Leder

Abstract

Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Herzfrequenz (HF) und kardialer Morbiditäten und Mortalität ist belegt. Durch die Entwicklung der I_f-Inhibitoren ergibt sich eine Möglichkeit, zur direkten Einflußnahme auf die HF. Mit Ivabradin (Iva) ist seit 2005 der erste Vertreter dieser Substanzklasse auf dem deutschen Markt. Ivabradin zeigte keinen Einfluß auf Inotropie oder andere kardiale Parameter außer der Chronotropie. Es traten nur wenige, gut tolerierbare Nebenwirkungen auf. β -Blocker haben seit langem ihre Bedeutung in der Behandlung myokardialer Ischämien und Arrhythmien unter Beweis gestellt. Sie reduzieren Morbidität und Mortalität.

Diese Arbeit ging der Frage nach, ob Iva negativ inotrope Effekte auf atriales Myokard und Kontraktionsmuster hat. Dafür wurde atriales Gewebe aus kardiochirurgischen Eingriffen (Durchführung mittels Extrakorporaler Zirkulation; 44 Patienten) benutzt und Iva mit dem β -Blocker Metoprolol (Met) verglichen.

Mittels einer Placebo-Reihe, wurde der natürliche 'run-down' ermittelt und die Ergebnisse für Iva und Met damit korrigiert. Als Parameter für die Inotropie wurde die systolische ($F_{\max}$), die diastolische Kraft ($F_{\min}$) und die Amplitude beider (F_{dev}) gemessen. Parameter für die systolische Kontraktionszeit war die Time-to-Peak-Force (TPF), für die frühe diastolische Relaxationszeit die Time-to-half-Relaxation (THR).

In therapeutischen Konzentrationen zeigte Iva keine, Met sehr wohl negativ inotrope Effekte. Met zeigte keinen Einfluß auf die systolische Kontraktionsphase, während Iva diese verlängerte. Met verkürzte die frühe diastolische Relaxationsphase, während diese durch Iva unbeeinflusst blieb.

Damit wird nun erstmals gezeigt, daß Ivabradin auf das Vorhofmyokard ebenfalls keinen negativ inotropen Effekt hat. Dies ist insofern von klinischer Bedeutung, da der Vorhof ca. 10 % zur diastolischen Ventrikelfüllung beiträgt.