

## 5. Zusammenfassung

Die Pharmaka Coffein, Etilefrin und k-Strophanthin wirken ebenso wie das Calciumion über eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration in der Herzmuskelzelle positiv inotrop auf das Herz. Es ist daher anzunehmen, daß sich bei Anwendung dieser Substanzen während einer Hypercalcämie Wechselwirkungen ergeben.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluß einer erhöhten extrazellulären Calciumkonzentration auf die Effekte herzwirksamer Dosen von Coffein, Etilefrin und k-Strophanthin am Modell des isolierten Meerschweinchenherzens untersucht. Dazu erfolgte die Applikation der Pharmaka zuerst während der Durchströmung der Herzen mit einer Perfusionsflüssigkeit, die 1,6 mmol/l  $\text{Ca}^{2+}$  enthielt. Es schloß sich die Gabe bei Perfusion mit einer Nährlösung hoher Calciumkonzentration (4,8 mmol/l  $\text{Ca}^{2+}$ ) an. Die Effekte der Pharmaka auf die Kontraktionskraft, den Koronarfluß, die Herzfrequenz und das Elektrogramm der Herzen wurden bei beiden Calciumkonzentrationen registriert und miteinander verglichen.

Die Versuche zeigten, daß die Wirkungen der Pharmaka auf Kontraktionskraft, Koronarfluß und Herzfrequenz sowie auf die SaT-Strecke, wenn auch mit unterschiedlicher Intensität, in den meisten Fällen bei höherer Calciumkonzentration geringer ausgeprägt waren als bei niedrigerer. Während nach der Applikation von Coffein in keinem Fall toxische Wirkungen registriert wurden, obwohl die positiv inotropen Effekte im Vergleich größer waren als die der beiden anderen Pharmaka, traten bei Etilefrin in fünf und bei k-Strophanthin in drei von zwölf Versuchen bei Verwendung der hohen Calciumkonzentration verschiedene Rhythmusstörungen der isolierten Herzen auf.

Die arrhythmogene, toxische Wirkung von Etilefrin und k-Strophanthin wurde durch die Anhebung der extrazellulären Calciumkonzentration verstärkt.

Aufgrund der Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, daß die Gefahr einer Ausbildung von Herzrhythmusstörungen mit der Applikation herzwirksamer Dosen, insbesondere von Etilefrin, aber auch von k-Strophanthin bei hypercalcämischen Tieren zunimmt.

C. van Amsterdam: Effects of caffeine, etilefrine and k-strophanthin on the isolated perfused guinea-pig heart depending on the extracellular calcium concentration

## 6. Summary

The drugs caffeine, etilefrine and k-strophanthin mediate their positive inotropic effects on the heart by the same way as calcium does, that is elevation of intracellular calcium concentration. Therefore interactions can be expected, if these drugs are administered to animals in a hypercalcaemic condition.

Hence, the influence of an increased extracellular calcium concentration upon some effects of caffeine, etilefrine and k-strophanthin was investigated using the isolated perfused guinea-pig heart model. Therefore the drugs mentioned above were applied during perfusion of the hearts at first with a solution containing 1,6 mmol/l  $\text{Ca}^{2+}$ . After that the application was repeated during perfusion with a solution containing 4,8 mmol/l  $\text{Ca}^{2+}$ . The actions of the drugs on contractile force, coronary flow, heart rate and electrogram of the hearts in the two perfusion solutions were recorded and compared.

It could be shown, that the drug effects on contractile force, coronary flow, heart rate and SaT-time in the electrogram were reduced using the higher calcium concentration, but with different intensity.

While the application of caffeine caused no toxic effects, although the positive inotropic heart responses were more intensive in comparison to the other two drugs, etilefrine produced several types of arrhythmias in five of twelve experiments during perfusion with 4,8 mmol/l  $\text{Ca}^{2+}$ . The application of k-strophanthin caused toxic arrhythmias in three of twelve cases only in increased calcium concentration.

It is assumed that elevation of the extracellular calcium concentration increases the toxic arrhythmogenic effects of etilefrine and k-strophanthin. The results should give reason to suppose that an application of effective doses of k-strophanthin and especially etilefrine may increase the danger of the occurrence of arrhythmias in calcium-treated animals.