

## 5. Zusammenfassung

Die intravenöse Infusion einer Calciumsalzlösung ist als lebensrettende Sofortmaßnahme für die Behandlung akuter hypocalcämischer Tetanien bzw. Eklampsien unverzichtbar. Andererseits kann diese Therapie aber selbst Ursache von Todesfällen sein, da sie mit einem hohen Risiko perakuter Unverträglichkeitsreaktionen verbunden ist. Diese sind darauf zurückzuführen, daß die zur Erzielung therapeutischer Effekte erforderliche Erhöhung der Calciumkonzentration im Blut gleichzeitig unerwünschte Wirkungen auf das Herz hat. Da diese Herzwirkungen bislang den limitierenden Faktor bei der Dosierung von Calciumapplikationen darstellen, sollte in vorliegender Arbeit eine Beteiligung des  $\beta$ -adrenergen Systems an dieser toxischen Herzwirkung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen geprüft und gleichzeitig die Möglichkeit einer Beeinflussbarkeit der hierdurch bei der intravenösen Calciuminfusion auftretenden unerwünschten Effekte am Herzen durch Prämedikation mit dem für die Anwendung in der Veterinärmedizin zugelassenen  $\beta$ -Adrenozeptorenblocker Carazolol untersucht werden.

Hierzu wurden zunächst in vitro Untersuchungen am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen nach LANGENDORFF vorgenommen, bei denen eine Registrierung von Koronarfluß und mechanischer Herztätigkeit sowie eines bipolar abgeleiteten Elektrokardiogrammes erfolgte. Die Herzwirkungen der Calciumionen wurden an diesem Modell durch Bolusinjektionen von 0,1 und 0,3 mg  $\text{Ca}^{2+}$ /Herz hervorgerufen. Sie bestanden in einer dosisabhängigen Zunahme von Koronarfluß, mechanischer Herztätigkeit, Herzfrequenz und Überleitungszeit sowie in einer ebenfalls dosisabhängigen Reduzierung von  $\text{S}_\alpha\text{T}$ -Strecke und modifizierter BAZETT-Konstante.

Die Ermittlung des Einflusses einer  $\beta$ -Adrenozeptorenblockade auf diese Calciumwirkungen erfolgte durch den direkten Vergleich zwischen den Wirkungen der Calciumbolusinjektionen während der Durchströmung des isolierten Herzens mit pharmakonfreier und pharmakonhaltiger Nährlösung, der Carazolol in einer Konzentration von 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  zugesetzt war. Während die positiv inotrope Wirkung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen auf die mechanische Herztätigkeit durch die  $\beta$ -Adrenozeptorenblockade hierbei nicht zu beeinflussen war, deutete sich eine Abschwächung der Calciumwirkung auf Herzfrequenz und Herzperioden an.

Zu deren weiteren Untersuchung schlossen sich in vivo Studien an 9 wachen Kaninchen an, bei denen die in vitro beobachteten toxischen Herzwirkungen der Calciumionen ihrer klinischen Manifestation entsprechend durch 15 minütige intravenöse Infusion von 5 mg Ca<sup>2+</sup>/kg/min mit 0,5 ml/min einer Calciumchloridlösung induziert und mit den in einer zweiten Versuchsreihe nach vorheriger Prämedikation von 50 µg/kg Carazolol i.v. ermittelten Ergebnissen verglichen wurden. Der Schwerpunkt dieser in vivo Studien lag auf der Erfassung calciumbedingter Veränderungen in der Dauer einzelner EKG-Abschnitte während und unmittelbar nach Durchführung der Calciuminfusion (experimentelle Phase). Um für die Prüfung einer Übertragbarkeit der am isolierten Herzen ermittelten Ergebnisse auf den Gesamtorganismus auch extrakardiale Einflüsse berücksichtigen zu können, wurden in diese Studien zusätzlich spezifische klinische Parameter einbezogen.

In klinischen und elektrokardiographischen Kontrolluntersuchungen 1 Tag vor sowie 1, 2 und 7 Tage nach Durchführung der Versuche (prä- und post-experimentelle Phase) wurde sichergestellt, daß allen Versuchen einheitlich physiologische, reproduzierbare Ausgangswerte zu Grunde lagen.

Zur Prüfung des Verlaufs der Meßparameter während der einzelnen Versuchsphasen wurden Kontrollversuche ohne Applikation von Substanzen (Nullkontrolle) sowie mit i.v. Injektion von 50 µg/kg Carazolol und anschließender Infusion von 0,5 ml/min einer isotonischen NaCl-Lösung (Scheinkontrolle) durchgeführt. Hierbei ergab sich keine methodisch bedingte calciumunabhängige Beeinflussung der Meßparameter. Eine Eigenwirkung von Carazolol war ebenfalls nicht festzustellen.

Die während der i.v. Calciuminfusion aufgetretenen Veränderungen der Parameter waren demnach eindeutig als calciumbedingt anzusehen. Die Calciumwirkung auf Herzfrequenz und -perioden ließ sich hierbei in zwei Phasen differenzieren:

Die erste Phase dauerte von der ersten bis zur achten Infusionsminute und war durch eine signifikante Bradykardie, Verlängerung der PQ-Strecke und Reduzierung von S<sub>a</sub>T-Strecke sowie modifizierter BAZETT-Konstante und vereinzelte Erregungsleitungsstörungen gekennzeichnet. Die in diesem Zeitraum dominierende hemmende Wirkung der Calciumionen auf Erregungsbildungs- und -leitungssystem war durch Prämedikation von Carazolol tendenziell leicht synergistisch zu beeinflussen. Die Veränderungen von S<sub>a</sub>T-Strecke und modifizierter BAZETT-Konstante waren in dieser Phase dagegen unter β-Adrenozeptorenblockade unverändert.

Hervorzuheben sind die in der zweiten Phase der Calciumwirkung von der 9. Minute der Infusion bis zur 10. Minute post infusionem aufgetretenen Veränderungen der Meßparameter. Sie bestanden in einer signifikanten Tachykardie, einem Rückgang der zuvor verlängerten PQ-Strecke, einer weiteren hochgradigen Reduzierung von SaT-Strecke und modifizierter BAZETT-Konstante sowie in ventrikulären Extrasystolen und entsprachen damit den bei der Therapie der Hypocalcämie beschriebenen unerwünschten toxischen Herzwirkungen der Calciumionen. Mit Ausnahme der Arrhythmien waren diese toxischen Effekte der Calciumionen am Herzen durch Prämedikation von Carazolol aufzuheben. In Folge der auf diese Weise bis zum Infusionsende aufrechterhaltenen Herzfunktion zeigte sich unter dem Einfluß des  $\beta$ -Adrenozeptorenblockers auch eine geringere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Tiere während der Durchführung der Calciuminfusion.

Die Ergebnisse der in vitro und in vivo Untersuchungen vorliegender Arbeit liefern damit Hinweise auf eine Beeinflußbarkeit der bei der intravenösen Calciuminfusion auftretenden unerwünschten toxischen Herzwirkungen durch Prämedikation des  $\beta$ -Adrenozeptorenblockers Carazolol. Die in diesen Studien beobachtete partielle Antagonisierung toxischer Effekte der Calciumionen ist vermutlich auf einen Synergismus zwischen anti-ischämischer und  $\beta$ -adrenolytischer Wirkung von Carazolol zurückzuführen. Auf Grund der Ergebnisse läßt sich daher eine Beteiligung des  $\beta$ -adrenergen Systems an dieser toxischen Herzwirkung der Calciumionen annehmen.

Hieraus ergibt sich die Vermutung einer kardioprotektiven Wirkung von  $\beta$ -Adrenozeptorenblockern bei intravenöser Applikation von Calciumsalzlösungen.

I. Frank

Examinations for clarification of the influence of  $\beta$ -blockers on heart effects of calcium

---

## 6. Summary

The intravenous infusion of a calcium saline solution is indispensable as lifesaving immediate measure for the treatment of acute hypocalcemic tetanies or eclampsias. On the other hand, this therapy itself can be the cause of death, since it is involved with a high risk of peracute intolerance reactions. These can be put down to the fact that the for attainment of therapeutical effects necessary increase of the calcium concentration in the blood at the same time has unwelcomed effects on the heart. Since these heart effects so far present the limiting factor with the measuring out of calcium applications, with the on hand paper a participation of the  $\beta$ -adrenergic system to these toxic heart effects of calcium was meant to be examined and at the same time the possibility of influencing the occurring unwelcomed effects on the heart as a result of the intravenous calcium-infusion by the means of premedication with the  $\beta$ -blocker carazolol, approved for use in the veterinary science.

For this, examinations in vitro on the isolated perfused guinea-pig heart according to LANGENDORFF were first done, where a registration of conorary flow and mechanical heart function as well as a bipolar derived electrocardiogram was carried out. The heart responses to calcium on this model were caused by bolus-injections of 0,1 and 0,3 mg  $\text{Ca}^{2+}$ /heart. They consisted in a dose-dependent increase of coronary flow, mechanical heart function, heart rate and transition time as well as a likewise dose-dependent decrease of  $\text{S}_\alpha\text{T}$ -time and modified BAZETT-constant.

The investigation of the influence of a  $\beta$ -blocking agent on these calcium effects was made by the direct comparison of the effects between the calcium-bolus-injections, having a flow through the isolated heart of drug-free and drug-containing nutritive solution, to which carazolol in a concentrate of 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was added. While the positive inotropic effect of calcium on the mechanical heart function by the  $\beta$ -block was not to be

influenced here, a decrease of the calcium effect on the heart rate and heart periods could be noticed.

For the further examination in vivo studies followed on 9 awake rabbits, where the in vitro observed toxic heart effects of calcium, corresponding to their clinical manifestation, induced by a 15 minutes lasting intravenous infusion of 5 mg Ca<sup>2+</sup>/kg/min with 0,5 ml/min of a calcium chloride solution, and been compared with the investigated results of a second series of experiments after prior i.v. premedication of 50 µg/kg carazolol. The main emphasis of this in vivo study was put on the recording of calcium-caused changes for the time of single ECG-periods during and immediately after carrying out the calciuminfusion (experimental phase). In order to be able to take into account extracardiac influences as well for the examination of passing on the investigated results of the isolated heart to the entire organism, specific clinical parameters were additionally included to these studies.

By clinical and electrocardiographycal control examination 1 day before as well as 1, 2 and 7 days after carrying out the tests (pre- and postexperimental phase) it was ensured, that the same physiological, reproducible starting values form the basis of all tests.

For examining the course of the measuring parameter during single test phases, control tests without application of substances (zero-control) as well as with i.v. injection of 50 µg/kg carazolol and following infusion of 0,5 ml/min of an isotonic sodium chloride solution (pretended control) were carried out. This did not result in a methodical caused calcium independent influence of the measuring parameter. Also, a self-effect of carazolol could not be ascertained.

The changes of the parameter that occurred during the i.v. calcium-infusion were therefore definitely considered calcium caused. The calcium effect on heart rate and -period could here be differentiated into two phases:

The first phase lasted from the 1st to the 8th infusion-minute and was characterized by a significant bradycardia, extension of the PQ-time and reduction of SαT-time as well as modified BAZETT-constant and occasional conduction disorders. The dominating inhibitory effect of calcium on the impulse generation and the conduction system was slightly synergically to be influenced in direction by premedication of carazolol. However, the

changes of S<sub>q</sub>T-time and modified BAZETT-constant remained unchanged during this phase under  $\beta$ -blockade.

The occurred changes of the measuring parameter during the second phase of the calcium effect from the 9th minute of the infusion to the 10th minute post infusion have to be emphasized. They consisted in a significant tachycardia, a decrease of the before extended PQ-time, a further extreme reduction of S<sub>q</sub>T-time and modified BAZETT-constant as well as in premature beats and herewith corresponded to the unwelcomed toxic heart effects of calcium as described in the therapy of hypocalcemia. With the exception of the arrhythmias, these toxic effects of calcium on the heart could be revoked by the premedication of carazolol.

As a result of that, the maintained heart function until the end of the infusion showed a lower disturbance of the general condition of the animals under the influence of the  $\beta$ -blocking agent during the implementation of the calcium infusion.

Herewith, the results of the in vitro and in vivo examinations available work give reference to the possibility of influence regarding the unwelcomed toxic heart effects by premedication of the  $\beta$ -blocker carazolol in case of intravenous calcium infusion. The partial prevention of toxic effects of calcium as observed in these studies, are supposedly caused by a synergy between anti-ischemic and  $\beta$ -adrenolytical effects. The results give reason to suppose a participation of the  $\beta$ -adrenergic system to these toxic heart effects of calcium.

Consequently, a cardioprotective effect of  $\beta$ -blockers in case of intravenous application of calcium saline solutions may be assumed.