

Wiener Medizinische Wochenschrift

Separatabdruck aus 125. Jahrgang, 1975, Nr. 46 (S. 663—666)

Alle Rechte vorbehalten. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages diesen Sonderdruck oder Teile davon nachzudrucken oder auf sonstige Weise zu vervielfältigen. Verlag Brüder Hollinek, Wien

Aus der I. Medizinischen Abteilung (Vorstand: Doz. Dr. H. Czitober) der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien

Zentrale Hämodynamik und Respiration unter Naftidrofuryl (Dusodril®)

Von W. Reiterer

Therapeutische Maßnahmen bei Durchblutungsstörungen zielen darauf hin, durch einen ausreichenden Perfusionsdruck und durch ein genügend hohes Durchblutungsvolumen den Stoffwechsel ischämischer Gebiete, teils auch durch direkten Einfluß auf den intrazellulären Metabolismus, zu verbessern. *Naftidrofuryl* [3-(1-Naphthyl)-2-tetra-hydrofuryl-propionsäure-beta-diaethyl-aminoäthylesterhydrogenoxalat]¹⁾ führt bei intraarterieller Verabreichung zu einer Durchblutungssteigerung im abhängigen Gefäßbezirk. Die pharmakologischen Eigenschaften der Substanz sind charakterisiert durch eine direkte spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur und durch einen sympathikushemmenden Effekt auf Ganglien und auf die postganglionäre Nervenstrecke; eine Degranulierung von Katecholaminspeichern und ein direkter Einfluß auf adrenerge Rezeptoren wird nicht beschrieben (3, 6, 11, 12). Die Gewerbs hormone Bradykinin und Serotonin werden hinsichtlich ihrer bronchospastischen und ödemfördernden Eigenschaft antagoni-

¹⁾ Dusodril®, Lipha-Oberval, Lyon.

siert. Durch Angriffspunkte am Zellstoffwechsel fördert Naftidrofuryl die Fermentaktivität der Bernsteinsäuredehydrogenase und die Anreicherung von energiereichen Verbindungen (3, 15).

Da bislang über die hämodynamischen Auswirkungen einer höher dosierten intravenösen Applikation von Naftidrofuryl keine ausreichenden Informationen vorliegen, untersuchten wir im Akutversuch die Veränderungen von Meßwerten der zentralen Hämodynamik und der Respiration bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion.

Krankengut und Methodik

8 männliche Patienten im Alter zwischen 44 und 69 Jahren mit den Zeichen einer abnormen Herzfunktion unter körperlicher Belastung (Belastungskoronarinsuffizienz, verminderte Volumsleistung mit abnormem Druckanstieg im kleinen Kreislauf) nahmen an der Untersuchung aus freien Stücken teil (Tab. 1).

In Rückenlage mit flach erhöhtem Oberkörper wurden den Probanden Katheter via V. cubitalis (Pulmoflex F 4, Swan Ganz flow directed thermodilution catheter 7F) zur Druckmessung im kleinen Kreislauf und via A. radialis oder brachialis (Leadercath 0,85 × 1,1 mm, Firma Vygon) zur Druckmessung im großen Kreislauf eingeführt. Über Druckwandler (Statham's model P 23 pressure transducers) und Vorverstärker (Trägerfrequenzmeßverfahren, Firma Hellige) wurden die Druckkurven neben einer EKG-Ableitung, dem Herzfrequenz-Analog-Signal und dem Differenziersignal der arteriellen Druckkurve über einen Sechsfachschreiber (EK-22, Firma Hellige) graphisch festgehalten. Das EKG-Signal und die Druckkurven konnten auf dem Sichtschirm (MS 203, Firma Hellige) optisch verfolgt werden. Die Kontrolle des Herzrhythmus wurde durch den akustischen Display des QRS-Signals ermöglicht. Die Sauerstoffsättigung im zentralvenösen und im arteriellen Blut wurde nach direkter Messung von pH, pO₂ und pCO₂ an der Gas-Check-Apparatur (AVL Graz, Mikrobiutgas-Analysator nach K. Harmoncourt) normographisch ermittelt. Respiratorische Parameter wurden mittels Mundstückatmung im offenen System (Ergopneumotest und Pneumotest mit EDV, Firma Jäger, Würzburg) über einen Zeitraum von jeweils 30 Sekunden von der automatischen Anlage erfaßt und ausgedruckt.

Hämodynamische Parameter: Herzfrequenz (f_h) in beats/min, gemittelt aus 15 QRS-Perioden; systolischer, diastolischer und elektronisch integrierter Mitteldruck in der Arterie (BP_{sys},

Tab. 1. Krankengut.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körperoberfläche (m ²)	Hb (g%)	Diagnose	Medikamente
1. M. H.	♂	48	83	1,93	15,3	koronare Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt	Nitrokörper
2. L. F.	♂	54	89	1,99	13,7	koronare Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt	Nitrokörper
3. Z. H.	♂	44	97	2,13	15,6	koronare Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt	Nitrokörper, Digitalispräparate, Beta-Rezeptorenblocker, Saluretika
4. F. F.	♂	46	84	1,98	15,0	koronare Herzkrankheit, Zustand nach Myokardinfarkt	Nitrokörper, Digitalispräparate, Saluretika
5. P. F.	♂	45	76	1,91	16,2	koronare Herzkrankheit, Angina-pectoris-Anfälle	Nitrokörper, Psychopharmaka
6. F. J.	♂	67	70	1,83	13,8	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Digitalispräparate, Broncholytika (Beta-2-Rezeptorenstimulanzien)
7. F. E.	♂	42	70	1,83	16,0	koronare Herzkrankheit, Angina-pectoris-Anfälle, Belastungskoronarinsuffizienz	—
8. K. K.	♂	69	73	1,78	14,0	koronare Herzkrankheit, Angina-pectoris-Anfälle, Belastungskoronarinsuffizienz	Digitalispräparate, Beta-Rezeptorenblocker

BP_{dia}, BP_{pm}) in mm Hg; systolischer und enddiastolischer Pulmonalarteriendruck (AP_{syst}, AP_{dia}) in mm Hg; Herzminutenvolumen (Q), gemessen nach dem Fickschen Prinzip und mittels Thermodilution (Cardiac output computer, Edwards Lab., USA); für Berechnungen abgeleiteter Größen wurden die nach erstgenannter Methode gefundenen Minuten volumina zugrunde gelegt; Herzindex (CI) in l/m² Körperoberfläche (Q/m²); Schlagvolumen (SV) in ml (Q/fh); prozentuelle arteriovenöse Sättigungsdifferenz (D_{av}) in Vol.%, peripherer Gesamtwiderstand (PVR) in dyn.sec.cm⁻⁵ (BP_{pm}.1332.10⁻³.Q⁻¹.60); Schlagarbeitsindex (SWI) in g.m/m² (BP_{pm}.SV.1,36.1.055.10⁻²/m² KO).

Respiratorische Parameter: Atemminutenvolumen (\dot{V}_E) in l/min (BTPS); Sauerstoffaufnahme (\dot{V}_{O_2}) in l/min (STPD); arterieller Sauerstoffdruck (paO₂) in Torr; arterieller Kohlendioxiddruck (paCO₂) in Torr.

Nach einer Ruhephase von wenigstens 30 Minuten nach Abbruch des Belastungstests (Fahrradergometrie in liegender Position) wurden die Ausgangswerte gemessen. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten die Wirkstoffmenge von 80 mg Naftidrofuryl in einem Lösungsvolumen von 50 ml 5%iger Lävulose mittels einer Motorpumpe (Firma Braun, Melsungen) intravenös infundiert. Nach weiteren 15, 30 und 45 Minuten wurden die genannten Messungen wiederholt. Die Herzfrequenz, das EKG und die Druckwerte wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Die respiratorischen Parameter wurden jeweils über einen Zeitraum von etwa 10 Minuten als alphanumerischer „print-out“ dokumentiert. Die abgeleiteten hämodynamischen Meßwerte wurden nach einem eigenen Rechenprogramm „off-line“ bestimmt.

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte im Paarvergleich zwischen Vorwert und Meßwert nach 15, 30 und 45 Minuten ab Ende der Infusion (t-Test). In der Tabelle 1 und 2 und Abbildung 1 sind der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes festgehalten.

Ergebnisse (Abb. 1 und Tab. 2)

Die Herzfrequenz lag vor Infusionsbeginn im Mittel um 66,5 b/min; 15 und 30 Minuten nach Infusion von 80 mg Naftidrofuryl war die Herzfrequenz praktisch

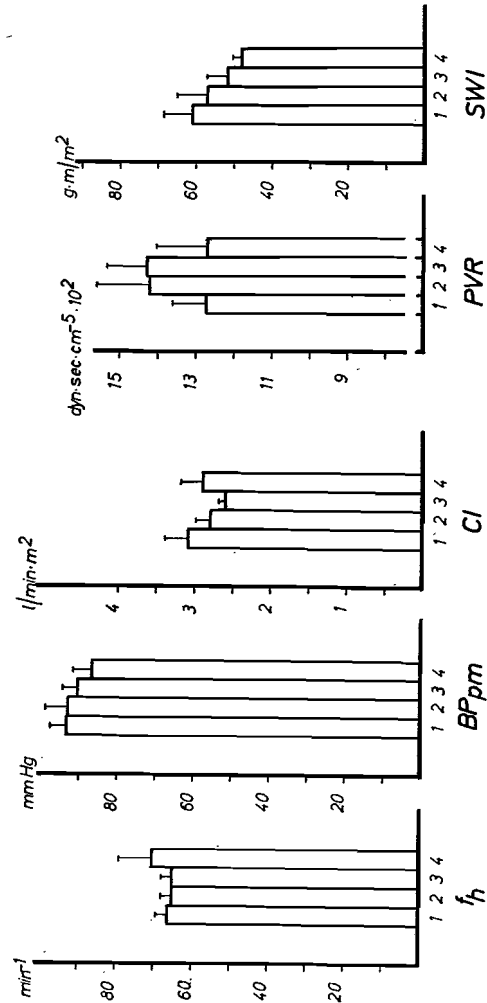


Abb. 1. Einfluß einer Kurzinfusion von 80 mg Naftidrofuryl (Dusodril) auf Herzfrequenz (f_h), arteriellen Mitteldruck (BP_{pm}), Cardiac Index (CI), peripheren Gesamtwiderstand (PVR) und Schlagarbeitsindex (SWI). 1 = Ruhewert vor Infusion, 2, 3 und 4 = Meßwerte 15, 30 und 45 Minuten nach Ende der Infusion (Mittelwerte und mittlerer Fehler des Mittelwertes, n = 8).

Tab. 2. Meßwerte der zentralen Hämodynamik und Respiration vor und nach einer Kurzinfusion von 80 mg Naftidrofuryl (Dusodril).

Parameter	Meßwerte ($\bar{x} \pm s_x$)		
	vor Infusion (n = 8)	nach 15 min (n = 8)	nach 30 min (n = 8)
f_h	66,5 ± 2,9	65,3 ± 3,1	65,1 ± 3,0
BP _{syst}	142,5 ± 8,8	134,8 ± 8,9 *	135,4 ± 8,5 **
BP _{dia}	70,8 ± 2,8	69,1 ± 2,7 *	70,5 ± 3,2
BP _{pm}	93,3 ± 4,3	93,1 ± 5,7	91,4 ± 4,1
AP _{syst}	24,8 ± 2,7	24,4 ± 2,2	25,6 ± 2,5
AP _{dia}	8,5 ± 1,0	7,9 ± 0,5	8,3 ± 1,0
CI	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,1
SV	92 ± 8	86 ± 9	79 ± 7
D _{av}	4,7 ± 0,4	5,0 ± 0,4	4,9 ± 0,3
PVR	1274 ± 90	1419 ± 143	1431 ± 105
SWI	61,6 ± 7,7	57,4 ± 7,9	53,0 ± 5,2
\dot{V}_E	9,7 ± 0,9	9,6 ± 1,2	8,0 ± 0,6 **
\dot{V}_{O_2}	0,28 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,26 ± 0,02 **
paO ₂	80,3 ± 3,3	83,9 ± 2,3	81,4 ± 3,0
paCO ₂	37,3 ± 1,8	36,6 ± 2,1	36,3 ± 1,8

* = 2 p < 0,1, ** = 2 p < 0,05, t-Test für paarweise Versuchsanordnung.

f_h = Herzfrequenz, BP _{syst, dia, pm} = Druck in A. brachialis oder radialis (systolisch, diastolisch, integrierter Mitteldruck), AP _{syst, dia} = Druck in A. pulmonalis (systolisch, enddiastolisch), CI = Cardiac Index, SV = Schlagvolumen, D _{av} = arterio-venöse Sauerstoff-Sättigungsdifferenz, PVR = peripherer Widerstand, SWI = Schlagarbeitsindex, \dot{V}_E = Atemminutenvolumen, \dot{V}_{O_2} = Sauerstoffaufnahme, paO₂ = Sauerstoffdruck im arteriellen Blut, paCO₂ = Kohlensäuredruck im arteriellen Blut.

unverändert. Den Werten nach 45 Minuten kommt nur eine bedingte Aussage zu, da die Anzahl der Probanden kleiner war.

Die Druckwerte im großen Kreislauf zeigten lediglich hinsichtlich des systolischen Spitzenwertes einen signifikanten Abfall zur 15. und 30. Minute von 142 mm Hg im Mittel auf 135 mm Hg; der diastolische Druck (\bar{x} = 71 mm Hg) und der mittlere arterielle Druck (\bar{x} = 93 mm Hg) blieben unbeeinflusst.

Die Druckwerte im kleinen Kreislauf, der systolische (\bar{x} = 25 mm Hg) und der enddiastolische (\bar{x} = 8,5 mm Hg) Pulmonalarteriendruck, zeigten keine Veränderungen.

Die Ausgangswerte für den Herzindex — im Mittel 3,1 l/m² — fielen kontinuierlich bis auf 2,6 l/m² Körperoberfläche (KO) zur 30. Minute ab (nicht signifikant); das Schlagvolumen verringerte sich von 92 ml im Mittel bis auf 79 ml zur 30. Minute (nicht signifikant). Zugleich erhöhte sich der periphere Widerstand von mittleren Ruhewerten mit 1274 dyn · sec · cm⁻⁵ auf 1431 dyn · sec · cm⁻⁵ zur 30. Minute. Bei 4 Probanden war zur 45. Minute kein Unterschied zum Ausgangswert vorhanden. Die arterio-venöse Sättigungsdifferenz lag vor Beginn der Infusion bei 4,7 Vol.% im Mittel und nach 15 und 30 Minuten bei 5,0 bzw. 4,9 Vol.%.

Die Ruhewerte für den Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels errechneten sich mit 61,6 g · m/m² KO im Mittel und zeigten einen kontinuierlichen Abfall über 57,4 zur 15. Minute auf 53,0 g · m/m² KO zur 30. Minute nach Beendigung der Infusion. Bei 4 Probanden wurde nach 45 Minuten ein Mittelwert von 48,8 g · m/m² KO bestimmt (nicht signifikant).

Das Atemminutenvolumen verminderte sich nach 30 Minuten von 9,7 l/min auf 8,0 l/min (2 p < 0,05), die mittlere Sauerstoffaufnahme ging von 0,28 l/min auf 0,26 l/min zur 30. Minute zurück (2 p < 0,05). In der Gasanalyse des arteriellen Blutes blieben die mittleren Werte für den Sauerstoffdruck mit 80 Torr und für die Kohlensäurespannung mit 37 Torr über den Beobachtungszeitraum nach Infusion von 80 mg Naftidrofuryl unverändert (Tab. 2 und Abb. 1).

Während der intravenösen Infusion der Substanz und in der anschließenden Stunde waren die Patienten subjektiv beschwerdefrei; lediglich die längerdauernde Ruhelage ohne möglichen Lagewechsel wurde von einzelnen Probanden als unangenehm empfunden.

Diskussion

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, daß bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion unter körperlicher Belastung die Ruhehämodynamik, das Atemminutenvolumen, die Sauerstoffaufnahme und die Kohlen säure- und Sauerstoffspannung im arteriellen Blut im Akutversuch durch die Infusion von 80 mg Naftidrofuryl nicht nachteilig beeinflußt werden. Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt konstant, der enddiastolische Pulmonalarteriendruck als Index für den linksventrikulären Füllungsdruck verändert sich nicht (18). Die geringe und nicht signifikante Abnahme des Herzminutenvolumens ist bei gleichbleibender Herzfrequenz auf einen Abfall des Schlagvolumens zurückzuführen. Als Gegenregulation steigt der periphere Widerstand unbedeutend an. Bei gleichbleibender Druckerarbeit vermindert sich der Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels infolge der belanglos verminderten Volumsleistung. Diese hämodynamischen Veränderungen sind im Verein mit der Abnahme des Atemminutenvolumens und der Sauerstoffaufnahme als Effekt der „längerdauernden Ruhebedingungen“ zu erklären und ohne praktische Bedeutung (17).

Im Gegensatz zu anderen Autoren (6), deren Meßwerte erhebliche Schwankungen aufweisen, beobachteten wir bei unserer Versuchsanordnung keinen Abfall des peripheren Widerstandes mit Anstieg des Herzminutenvolumens; der arterielle Mitteldruck blieb unverändert. Trotz fehlendem Anstieg des Herzminutenvolumens ist eine Zunahme der Durchblutung einzelner Organe und Gefäßabschnitte nicht von vornherein auszuschließen. Eine Umverteilung der zirkulierenden Blutmenge — entsprechend den hämodynamischen Veränderungen unter körperlicher Belastung — könnte bei fehlendem Anstieg des Perfusionsdruckes eine Durchblutungssteigerung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit erklären (1, 3, 8, 12, 15). Eine Zunahme der Gesamtdurchblutung, die

mittels Venenverschußplethysmographie und Xenon-Clearance-Messungen objektiviert werden konnte, läßt allerdings noch nicht den Schluß zu, daß die Blutversorgung und Mikrozirkulation ischämischer Areale davon Nutzen ziehen durfte (7, 10). Hierzu bedarf es des Einsatzes von Untersuchungstechniken, wie der Rubidium-Clearance und der regionalen Xenon-Durchblutungsmessung (4, 7).

Neben dem nachweislichen Einfluß auf die globale Durchblutung von Gefäßbezirken verdient der Wirkstoff Naftidrofuryl besonderes Interesse durch seine Wirkung auf den Zellstoffwechsel mit Aktivierung der Bernsteinsäuredehydrogenase — ein Schlüsselenzym des Zitronensäurezyklus — und der dosisabhängigen Steigerung der ATP-Konzentration im Ratten- und Mäusehirngewebe (15). Dieser Wirkungsmechanismus kann bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion therapeutisch genützt werden, da ungünstige Effekte auf die zentrale Hämodynamik, wie ein Abfall des arteriellen Druckes und eine vermehrte Volumsarbeit, nicht zu befürchten sind (11).

Zusammenfassung

Bei 8 Patienten wurde unter Ruhebedingungen der Einfluß einer Kurzinfusion von 80 mg Naftidrofuryl (Dusodril®) auf die zentrale Hämodynamik und die Respiration über einen Zeitraum von 30 bis 45 Minuten beobachtet. Die Ausgangswerte der Probanden zeigten einen unauffälligen Befund (unter fahrradergometrischer Belastung bestanden jedoch Zeichen für eine Belastungskoronarinsuffizienz mit verminderter Volumsleistung und abnormer Drucksteigerung im kleinen Kreislauf).

Während der 10minütigen Infusion des Wirkstoffes blieben die Druckwerte im großen und kleinen Kreislauf und die Herzfrequenz stabil. Im nachfolgenden Beobachtungszeitraum veränderten sich die Mittelwerte für die Herzfrequenz, für die Druckwerte im großen und kleinen Kreislauf und für die arterio-venöse Sättigungsdifferenz nicht. Die unbedeutende Abnahme des Herzindex und des Schlagvolumens bei gegenregulatorischem Anstieg des peripheren Widerstandes, der nicht signifikante Abfall des Schlagarbeitsindex für den linken Ventrikel infolge verminderter Volumsarbeit, die Abnahme

des Atemminutenvolumens und der Sauerstoffaufnahme bei unverändertem arteriellem Sauerstoff- und Kohlendioxiddruck sind als „Effekt der längerdauernden Ruhebedingungen“ zu interpretieren. Ein nachteiliger Einfluß auf die Blutdruckregulation und auf die Druck- und Volumsarbeit des Herzens ist hieraus nicht abzuleiten.

Literatur

- (1) P. O. Astrand und K. Rodahl in: Textbook of work physiology. McGraw Hill, New York 1970. — (2) O. Eichborn: Med. Welt. 20 (1969): 2314. — (3) L. Fontaine, M. Grand und S. Foltzer: Berichte der Pharmakologischen Abteilung der Liphä-Oberval, Lyon. Zit. in Dusodril®-Informationsschrift der Liphä Arzneimittel GmbH, Essen. — (4) J. J. Friedman: Circulation Research 28 und 29, Suppl. I (1971). — (5) U. Gottstein: Med. Klin. 68 (1973): 947. — (6) H. Heidrich, D. Barckow, M. Grand und L. Fontaine: Arzneimittelforschung 22 (1972): 1001. — (7) W. D. Heiss: DMW 99 (1974): 323. — (8) D. D. Heistad und F. M. Abboud: Anesthesiology 41 (1974): 139. — (9) A. Kappert: Zeitschrift für Therapie 5 (1967): 82. — (10) A. Kappert: Praxis 55 (1966): 806. — (11) K. Klein: Herz-Kreislauf 3 (1971): 189. — (12) A. Kriessmann und M. Rädler: Münch. med. Wschr. 115 (1973): 508. — (13) A. F. Langbehn, J. Kitzing, H. P. Richter v. Arnould, G. Priester und K. W. Westermann: Herz-Kreislauf 6 (1974): 51. — (14) P. Marx: Der Nervenarzt 42 (1971): 113. — (15) A. Meynaud, M. Grand und L. Fontaine: Internationales Symposium über Hirndurchblutung, Toulouse 1972; Dusodril-Literatur Nr. 28, Liphä Arzneimittel GmbH, Essen. — (16) W. Pabst: Archiv für Physikalische Therapie (1961): 49. — (17) W. Reiterer (im Druck). — (18) W. Reiterer: Acta Med. Austriaca 1 (1974): 131.

Anschrift des Verfassers: OA Dr. W. Reiterer, I. Medizinische Abteilung, Kardio-pulmonales Funktionslabor, Allgemeine Poliklinik, Mariannengasse 10, A-1090 Wien.

