

B.E. Strauer

Das
Hochdruck-
herz



Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

B. E. Strauer

Das Hochdruckherz

Funktion, koronare Hämodynamik
und Hypertrophie des linken Ventrikels
bei der essentiellen Hypertonie

Mit 50 Abbildungen

Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York 1979

Privatdozent Dr. med. Bodo-Eckehard Strauer
Oberarzt der Medizinischen Klinik I
Klinikum Großhadern, Postfach 701 260
Marchioninstraße 15, 8000 München 70

ISBN 3-540-08966-7 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
ISBN 0-387-08966-7 Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek. *Strauer, Bodo E.:* Das Hochdruckherz:
Funktion, koronare Hämodynamik u. Hypertrophie d. linken Ventrikels bei d.
essentiellen Hypertonie/B. E. Strauer. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1979.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist.

© by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1979

Printed in Germany

Satz, Druck, Bindearbeiten: Oscar Brandstetter Druckerei KG Wiesbaden
2123/3140-543210

Vorwort

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es derzeit sechs bis acht Millionen Hypertoniker. Davon weisen drei bis vier Millionen hypertonicinduzierte kardiale Organmanifestationen auf. 40% aller Todesfälle unter 65 Jahren sind hochdruckbedingt. Die Gesamtmortalität an Hypertonie beträgt ca. 25%.

Die hohe kardiale Morbiditäts- und Mortalitätspotenz des Risikofaktors „Hochdruck“ liegt in der Entwicklung von Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit begründet. Hochdruckkranke weisen darüber hinaus eine bevorzugte Prädisposition für kardiale Zweiterkrankungen auf.

Die vorliegende Studie hat das Ziel, Myokardfunktion und koronare Hämodynamik bei der essentiellen Hypertonie, der häufigsten Form der Druckbelastung des menschlichen Herzens, zu analysieren. Damit werden Funktion und Arbeitsweise des Hochdruckherzens dargestellt, einer bislang pathophysiologisch und diagnostisch wenig beachteten Hypertrophieform des menschlichen Herzens.

Auf der Basis der erhobenen Befunde werden für das hypertrophierte, herzinsuffiziente und koronarkranke Hochdruckherz differentialdiagnostische und therapeutische Schlußfolgerungen abgeleitet.

München, November 1978

B. E. Strauer

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Klinische Grundlagen und Problematik	1
1.2	Ziel und Aufgabenstellung	5
2	Methodik	7
3	Ergebnisse und Besprechung	12
3.1	Ventrikelfunktion in Ruhe und unter körperlicher Belastung	12
3.2	Koronardurchblutung, Koronarreserve und myokardialer Sauerstoffverbrauch	24
3.3	Regionaler Hypertrophiegrad und Proportionalität der Ventrikelwandhypertrophie	34
3.4	Determinanten der linksventrikulären Hypertrophie und diastolische Dehnbarkeit	43
3.5	Ventrikelmasse, Wandspannungen und Hypertrophiegrad: Diagnostische und therapeutische Konsequenzen	54
3.6	Systolische Wandspannungs- und Kontraktilitätsreserve	59
3.7	Ventrikelfunktion und myokardialer Sauerstoffverbrauch unter dem Einfluß von Digitalisglykosiden (Digoxin)	66
3.8	Ventrikelfunktion, Koronardurchblutung, Koronarreserve und myokardialer Sauerstoffverbrauch unter dem Einfluß von Beta- Rezeptoren-Blockern (Atenolol)	72
4	Zusammenfassung	79
5	Literatur	83
6	Sachverzeichnis	89

1 Einleitung

1.1 Klinische Grundlagen und Problematik

Die essentielle Hypertonie ist die häufigste Form der Druckbelastung des linken Ventrikels. Neben den zerebralen, renalen und peripher-arteriellen Organmanifestationen stellt sie einen der gravierenden Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit dar [44, 45, 116, 121, 122]. In Abhängigkeit und unabhängig von einer begleitenden koronaren Herzkrankheit führt sie zu Herzhypertrophie, Herzdilatation und Herzinsuffizienz. Eine wirksame Behandlung der essentiellen Hypertonie ist somit gleichbedeutend mit einer wirksamen Prophylaxe und Therapie der hypertensiven kardialen und extrakardialen Organmanifestationen. In Anbetracht der multifaktoriellen Herzbeteiligung beim essentiellen Hochdruck (koronare Herzkrankheit, Hypertrophie, Dilatation, Herzinsuffizienz) gewinnt die Erkennung und therapeutische Beeinflussbarkeit einer hypertensiven Herzerkrankung besondere Bedeutung. Bislang liegen zwar zahlreiche peripher-hämodynamische Untersuchungsbefunde, jedoch kaum kardiale und koronare Meßdaten beim essentiellen Hochdruck vor. Es wurde daher eine langjährige Untersuchungsserie über die Ventrikelfunktion und koronare Hämodynamik der essentiellen Hypertonie initiiert, deren Ergebnisse im folgenden dargestellt werden.

Von den zahlreichen peripher-hämodynamischen Untersuchungsbefunden lassen sich die wichtigsten in Veränderungen von seiten der Herzfrequenz, des Blutdruckes, des Herzminutenvolumens, des Schlagvolumens und des peripheren Widerstandes einteilen [13, 59, 65, 82, 112]. In Stadien I–II (III) der Hochdruckkrankheit (WHO-Klassifizierung) ist die Herzfrequenz meist erhöht. Der arterielle Blutdruck steigt unter körperlicher Belastung bei fortgeschrittenem Hochdruck prozentual meist stärker an als bei Normotonikern. Das Herzminutenvolumen ist im Stadium I erhöht und im Stadium III erniedrigt. Unter körperlicher Belastung ist die Zunahme des Herzminutenvolumens gegenüber der Norm herabgesetzt. Das Schlagvolumen ist als Resultante von Herzminutenvolumen und Herzfrequenz im Stadium I normal und in den höhergradigen Hochdruckstadien meist reduziert. Der arterielle, periphere Gesamtwiderstand ist in den höhergradigen Hochdruckstadien erhöht. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ist meist normal. Das Frühstadium der essentiellen Hypertonie zeigt somit eine leichte frequenzbedingte Hyperzirkulation bei nur mäßiggradig erhöhtem peripheren Gesamtwiderstand.

Dagegen zeigt der essentielle Hochdruck mit zunehmendem Schweregrad eine fortschreitende Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes und eine Abnahme der kardialen Pumpfunktion.

Nicht-invasive, echokardiographische Studien haben gezeigt, daß beim dekompensierten essentiellen Hochdruck eine erhebliche Zunahme des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel auftreten kann. Trotz hoher linksventrikulärer Füllungsdrucke kann jedoch der enddiastolische Volumenindex normal sein, während Schlagvolumen und Auswurfraction des linken Ventrikels erheblich herabgesetzt sind [15]. Elektrokardiographisch ist eine Veränderung des Elektroatriogrammes mit biphasischen, verbreiterten negativen sowie abgeflachten oder überhöhten P-Wellen oft vor Einsetzen der ventrikulären Hypertrophiezeichen und Erregungsrückbildungsstörungen vorhanden [25].

Invasive Herzkatheterstudien und Koronardurchblutungsmessungen an älteren, arteriellen Hypertonikern ohne Herzdekompensation haben einen normalen Herzindex bei mittelgradiger Hypertonie (Smithwick-Grade I und II) und eine Abnahme des Herzindex bei höhergradiger Hypertonie (Smithwick-Grade III und IV) ergeben [5, 78]. Der periphere arterielle Gesamtwiderstand war bei allen Hypertonikern erhöht. Koronardurchblutung des linken Ventrikels und myokardialer Sauerstoffverbrauch waren bei den Hypertonikern geringgradig erhöht, während der Koronarwiderstand eine deutliche Zunahme zeigte [5, 78].

Morphologisch weist das Hochdruckherz in Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer des Hochdruckes ein kompensatorisches Myokardwachstum auf, das nach dem Konzept von Linzbach bis zu einem Herzgewicht von ca. 500 g bzw. einem linksventrikulären Gewicht von ca. 200–250 g als harmonisch einzustufen ist und durch Dickenzunahme und Wachstum der bereits vorhandenen Myofibrillen und Muskelfasern erfolgt [56, 57]. Erst bei höheren Herz- bzw. Ventrikelgewichten, d. h. bei pathologischer Druckhypertrophie kann eine echte Vermehrung von Muskelfasern einsetzen. Makroskopisch ist die kompensierte Druckhypertrophie durch eine dicke Kammerwand, ein kleines Kammerinnen-volumen und eine verlängerte Ausflußbahn gekennzeichnet, während im dekompensierten Stadium große Ventrikel mit hohem enddiastolischen Volumen und exzentrischer Dilatation auftreten können.

Das hypertrophierte Hypertonikerherz bietet klinisch (Symptomatik, EKG-Veränderungen) und morphologisch (Ödem der Herzmuskelzellen, Quellung und Zerfall von Mitochondrien) in besonders häufigem Maße die manifesten Zeichen einer Koronarinsuffizienz. Dies ist (1) durch ein Sistieren des Wachstums der aortalen Koronarostien-lumina bei weiterwachsenden myokardialen Koronararterien und Koronararterienauf-zweigungen, (2) durch ein Mißverhältnis zwischen hypertrophierter Myokardmasse und des sie versorgenden Koronararteriensystemes, (3) durch einen frühzeitigen Befall der kleinen intramuralen Arteriolen [43, 46] und (4) durch einen abnormen intramuralen Druck mit konsekutiver Erhöhung der myokardialen Komponente des Koronarwiderstandes erklärt worden. Ca. 50% aller 50jährigen Hypertoniker haben Hinweise auf eine morphologisch faßbare Sklerose der kleinen intramuralen Koronararterien. In vivo-Messungen über systemische Koronarangiographien, über die stadienabhängig veränderte Myokardperfusion, über den myokardialen Sauerstoffverbrauch und über die koronare Regulationsbreite des Hochdruckherzens liegen bislang nicht vor.

Aus den Befunden über die periphere Hämodynamik, die Ventrikelfunktion, die Hypertrophie und koronaren Manifestationen der essentiellen Hypertonie geht hervor, daß die Auswirkungen auf die Ventrikelfunktion vorrangig von dem Grad der Hyper-

tonie und resultierenden Linksherzhypertrophie, dem *Myokardfaktor*, zum anderen von der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, dem *Koronarfaktor*, abhängig sind. Beide Faktoren können zu globalen und regionalen Kontraktionsstörungen führen (Abb. 1). Eine Beurteilung der Ventrikelfunktion und koronaren Hämodynamik bei der essentiellen Hypertonie hat somit den Hypertrophie- und Insuffizienzgrad des Ventrikels wie auch Koronararterienstenosierungen und konsekutive regionale Wandkontraktionsstörungen zu berücksichtigen.

Die Prävalenz des Myokardfaktors oder des Koronarfaktors bzw. einer Kombination der myokardialen und koronaren Organmanifestationen führt zu unterschiedlicher Hypertrophie, Ventrikelgeometrie und koronarer Hämodynamik. Demzufolge sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer der essentiellen Hypertonie sowie als Folge der kardialen Zweiterkrankungen für das jeweilige Krankheitsstadium typische Befundkonstellationen zu erwarten. Darüber hinaus ist denkbar, daß pharmakologische bzw. therapeutische Eingriffe, insbesondere Beta-Rezeptoren-Blocker und Digitalisglykoside, zu einer im Vergleich zum normotonen linken Ventrikel andersartigen Ventrikeldynamik führen können. Die ventrikeldynamischen und koronaren Auswirkungen lassen sich bei Berücksichtigung morphologischer Befunde und Verlaufsuntersuchungen beim Hochdruckherzen wie folgt umreißen:

1. Die Hypertrophie des linken Ventrikels bei der essentiellen Hypertonie geht mit Änderungen der Wanddicke, der Muskelmasse, des enddiastolischen Druckes und Volumens einher. Damit sind Änderungen derjenigen ventrikelgeometrischen Faktoren verbunden, die den Hypertrophiegrad des linken Ventrikels determinieren [3, 23, 38–40, 96]. Die unterschiedliche Wechselwirkung dieser Variablen hat eine unterschiedliche Wandspannung des linken Ventrikels zur Folge. Eine Änderung der Wandspannung wie-

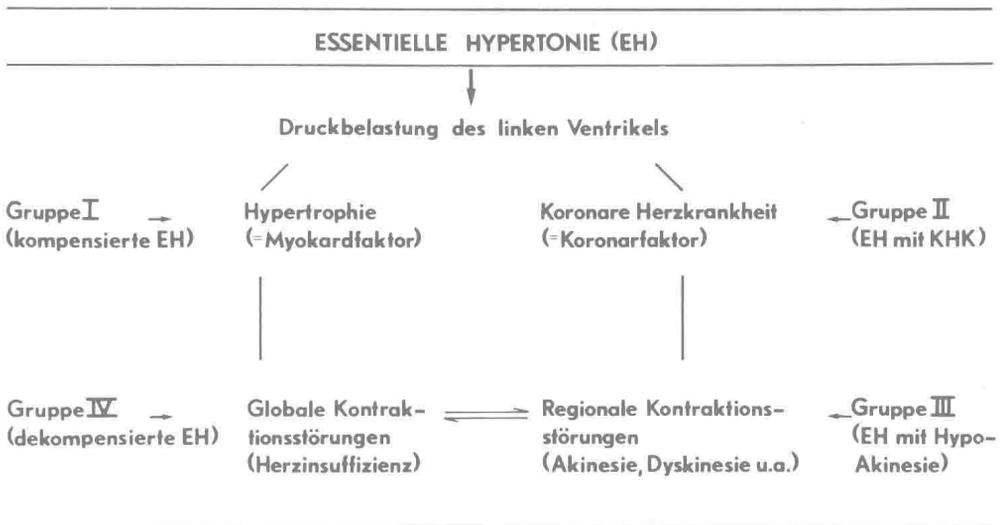


Abb. 1. Manifestationsmöglichkeiten der essentiellen Hypertonie entsprechend dem untersuchten Patientengut. *KHK*: koronare Herzkrankheit

derum führt zu Änderungen der Ventrikelfunktion, so daß der Hypertrophiegrad die Funktion des linken Ventrikels im Verlauf der essentiellen Hypertonie bestimmt.

2. Parallel zur Hypertrophie des linken Ventrikels setzt eine Massenzunahme mit Veränderung der Ventrikeldimensionen ein. In Abhängigkeit von Grad, Dauer und Intensität der Druckbelastung sowie von koronaren und myokardialen Zweiterkrankungen kann die röntgenologisch faßbare Herz- und Ventrikelgröße von einer Normalkonfiguration bis zur allseitigen Herzdilatation variieren. Bei gleicher absoluter linksventrikulärer Muskelmasse kann einmal ein normal großer linker Ventrikel mit normalem oder verkleinertem intraventrikulären Volumen und stark vermehrter Wanddicke, zum anderen ein erheblich und allseits vergrößerter linker Ventrikel mit erhöhtem intraventrikulären Volumen und normaler oder lediglich gering vermehrter linksventrikulärer Wanddicke nachweisbar sein. Eine quantitativ vergleichbare, im Gefolge der arteriellen Druckbelastung auftretende Massenzunahme des linken Ventrikels kann somit bei der essentiellen Hypertonie mit ganz unterschiedlichen Ventrikeldimensionen einhergehen. Arbeitsweise und Funktion des Ventrikels wiederum sind von der absoluten Muskelmasse, der Wanddicke, dem intraventrikulären Druck und Volumen bzw. dem Radius abhängig. Bei einer Veränderung dieser ventrikelgeometrischen Größen, z. B. im Gefolge der arteriellen und linksventrikulären Druckbelastung bei der essentiellen Hypertonie, ist mit einer Änderung der Ventrikelfunktion zu rechnen. Da die genannten Größen eine Folge der linksventrikulären Druckbelastung darstellen, repräsentieren sie gleichzeitig die Determinanten des Hypertrophiegrades des linken Ventrikels. Der Hypertrophiegrad, der in den vorliegenden Studien als von den ventrikelgeometrischen Größen der Wanddicke, der Ventrikelmasse, des intraventrikulären Druckes und Volumens abhängige Resultante der chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels definiert wird, bestimmt somit in entscheidendem Maße die Funktion des linken Ventrikels.

3. Konfiguration und Form des linken Ventrikels sowie die röntgenologisch faßbare Herzgröße sind bei der essentiellen Hypertonie vom Hypertrophie- und Insuffizienzgrad, von koronaren Hochdruckmanifestationen (Hypo-, A-, Dyskinesie) und von begleitenden Zweiterkrankungen abhängig [95, 96]. Demzufolge variiert die Herzgröße vom Normalbefund mit konzentrischer Ventrikelhypertrophie, vermehrter Wanddicke und normalem oder verkleinertem Innenvolumen bis zur exzentrischen, allseits vergrößerten Herzsilhouette mit vergrößertem Innenvolumen und normaler oder verdickter Ventrikelwand. Gelegentliche Beobachtungen in unserem Laboratorium wiesen darauf hin, daß bei Hypertonikern, im Unterschied zu quantitativ vergleichbaren linksventrikulären Hypertrophien im Gefolge von Druck- und Volumenbelastungen des Herzens, ventrikulographische Bilder mit irregulärer Ventrikelwandhypertrophie auftreten können [94, 96].

4. Die arterielle Hypertonie ist einer der gravierenden Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit, der zu einer Störung der regionalen und globalen Myokarddurchblutung und der Koronarreserve des linken Ventrikels führt. Neben einer Beeinflussung der Koronardurchblutung infolge koronarer Hochdruckmanifestationen, d. h. begleitender Koronarstenosierungen (*Koronarfaktor*), ist eine Änderung der Koronardurchblutung durch Ventrikelhypertrophie und -dilatation bei der essentiellen Hypertonie denkbar (*Myokardfaktor*). Über die koronare Hämodynamik bei der arteriellen Hypertonie liegen lediglich vereinzelt Befunde vor [5, 78]. Nicht geklärt ist ferner, ob eine chronische Druckbelastung infolge essentieller Hypertonie zu einer Änderung der myokardialen

Sauerstoffbilanz führt und ob die Ventrikelgeometrie (Hypertrophie, Dilatation) mit einer kritischen Beeinflussung der myokardialen Sauerstoffversorgung einhergehen kann.

5. Digitalisglykoside werden aufgrund ihrer positiv inotropen Wirkung beim Hochdruckherzen vorrangig zur Behandlung einer manifesten Herzinsuffizienz sowie zur Prophylaxe und Behandlung einer Belastungsinsuffizienz eingesetzt. Diesen therapeutisch objektivierbaren und klinisch akzeptierten Indikationen steht die prophylaktische Anwendung von Digitalisglykosiden bei kardial kompensierten Hochdruckherzen gegenüber, mit der eine Verzögerung des Auftretens einer Belastungsinsuffizienz angestrebt wird. Studien, die eine derartige protektive Wirkung der Digitalisglykoside gesichert hätten, existieren nicht. Darüber hinaus ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch beim Hochdruckherzen unter dem Einfluß von Digitalisglykosiden verändert werden.

6. Beta-Rezeptoren-Blocker werden bei der essentiellen Hypertonie u. a. zur Blutdrucksenkung [53, 68–70, 87, 110] und zur Behandlung von Präkordialschmerz bzw. Angina pectoris angewendet [6, 42, 53]. Durch ihre negative inotrope und chronotrope Wirkung wird eine linksventrikuläre Entlastung mit Senkung des myokardialen Energiebedarfes und dem Ziel einer Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung angestrebt. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Ventrikelfunktion, koronarer Hämodynamik und dem myokardialen Sauerstoffverbrauch bei der essentiellen Hypertonie unter dem Einfluß von Beta-Rezeptoren-Blockern sind bislang ebenfalls nicht mitgeteilt worden.

1.2 Ziel und Aufgabenstellung

Es ist das Ziel der vorliegenden Studien, die *Ventrikelfunktion* und koronare Hämodynamik in Abhängigkeit von der *Druckbelastung* und dem *Hypertrophiegrad*, d. h. von den kardial *quantifizierbaren Hypertoniefolgen* auf der Basis der ventrikulographisch bestimmten *Wanddicke und Muskelmasse*, der *Masse-Volumen-Relation* und der Beziehung zwischen Masse, Volumen und *Wandspannung* zu analysieren. Darüber hinaus sollen systematische Untersuchungen zur diagnostischen bzw. prognostischen Einstufung der essentiellen Hypertoniker sowie die konsekutiv ableitbaren therapeutischen Konsequenzen für die hypertensive Herzerkrankung vom Standpunkt der kardialen Manifestationsmöglichkeiten der essentiellen Hypertonie mitgeteilt werden. Für diese Studien kamen Patienten mit essentieller Hypertonie in den Jahren 1969–1977 zur Auswertung, bei denen zur Abklärung kardialer und/oder extrakardialer Beschwerden, Symptome und abnormer Befundkonstellationen Herzkatheterisierungen, Koronarangiographien, Ventrikulographien und Renovasographien durchgeführt wurden.

Im einzelnen haben die vorliegenden Untersuchungen folgende Fragen zu bearbeiten und zu analysieren versucht:

1. Durch welche ventrikeldynamischen und hämodynamischen Eigenschaften ist das Hochdruckherz in Ruhe und unter körperlicher Belastung gekennzeichnet? Gibt es funktionelle Abweichungen in der Ventrikelfunktion bei der essentiellen Hypertonie im Vergleich zur Ventrikelfunktion bei anderen Herzerkrankungen mit linksventrikulärer Hypertrophie?

2. Welche Bedeutung kommt der Ventrikelhypertrophie des Hochdruckherzens (Myokardfaktor) und den koronaren Manifestationen der essentiellen Hypertonie, wie Koronarstenosierungen und regionalen Wandkontraktionsstörungen (Koronarfaktor), für die Ventrikelfunktion in Ruhe und unter körperlicher Belastung zu?

3. Wie verhalten sich Koronardurchblutung, Koronarwiderstand, myokardiale Sauerstoffextraktion und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels bei der essentiellen Hypertonie? Besteht eine vermehrte Ischämiegefährdung des Hochdruckherzens mit und ohne koronare Herzkrankheit, und läßt sich die Ischämiegefährdung durch Untersuchungsmethoden objektivieren sowie durch medikamentöse Maßnahmen verändern?

4. Welche Bedeutung besitzt die pharmakologisch bestimmbare Koronarreserve des linken Ventrikels in der Diagnostik der koronaren Regulationsbreite bei der essentiellen Hypertonie? Welche Unterschiede bestehen zum normalen und ätiologisch andersartig hypertrophierten Herzen?

5. Durch welche ventrikeldynamischen und hämodynamischen Faktoren wird der Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels bei der essentiellen Hypertonie determiniert? Welchen Einfluß üben Ventrikelgeometrie, Hypertrophiegrad und ventrikuläre Wandspannung auf den Sauerstoffverbrauch aus?

6. Welche Hypertrophieformen lassen sich im Gefolge und Verlauf der essentiellen Hypertonie voneinander abgrenzen? Gibt es bei der linksventrikulären Druckbelastung infolge essentieller Hypertonie typische bzw. spezifische Hypertrophieformen des linken Ventrikels?

7. Wie lassen sich Grad und Proportionalität der Hypertrophie bei der essentiellen Hypertrophie quantifizieren, und von welchen Faktoren werden Hypertrophiegrad und Dehnbarkeit des linken Ventrikels beeinflußt?

8. Welche Wirkungen zeigen Digitalisglykoside (Digoxin) und Beta-Rezeptoren-Blocker (Atenolol) auf Funktion, koronare Hämodynamik und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels?

9. Welche diagnostischen Möglichkeiten und therapeutischen Konsequenzen lassen sich aus den ventrikeldynamischen, hämodynamischen und pharmakologischen Untersuchungen ableiten?

Es ist anzumerken, daß die essentielle Hypertonie eine der häufigsten Krankheiten und die häufigste Form der Druckbelastung des linken Ventrikels überhaupt darstellt. Es ist ferner anzumerken, daß systematische Untersuchungen über eine der unter (1)–(9) genannten Fragestellungen bezüglich Ventrikelfunktion und koronarer Hämodynamik bei der essentiellen Hypertonie – abgesehen von Einzelmitteilungen – bislang nicht vorliegen [13, 14, 26, 59, 73, 112, 116]. Es ist daher das übergreifende Ziel dieser Arbeit, erstmals die klinisch relevanten, ventrikeldynamischen und metabolischen Veränderungen im Verlauf der Hypertrophie und Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei der essentiellen Hypertonie zu analysieren und diagnostisch sowie therapeutisch verwertbare Konsequenzen zu erarbeiten.

2 Methodik

Die den nachfolgenden Mitteilungen zugrundeliegenden Untersuchungen wurden an insgesamt 126 Patienten mit essentieller Hypertonie im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisierungen, Ventrikulographien, Koronarangiographien und Renovasographien durchgeführt. Existenz und Ausmaß bzw. Grad der essentiellen Hypertonie wurden entsprechend den WHO-Kriterien [WHO-Report, 47, 121, 122] nach Ausschluß aller begründbaren und nicht-essentiellen Hochdruckursachen definiert. Die Indikation zur invasiven kardialen Diagnostik wurde ausschließlich nach dem klinischen Beschwerdebild bzw. nach der Notwendigkeit einer Abklärung aufgrund verfügbarer Vorbefunde gestellt: Die Untersuchungen erfolgten bei 73 Patienten zum Nachweis bzw. Ausschluß einer koronaren Herzkrankheit. Bei 18 Patienten bestand eine ätiologisch ungeklärte Kardiomegalie. 16 Patienten wiesen vitienverdächtige systolische Herzgeräusche auf; ein hämodynamisch wirksames Vitium cordis konnte jedoch in allen Fällen ausgeschlossen werden. 11 Patienten hatten anamnestisch ungeklärte Herzrhythmusstörungen. Bei acht Patienten waren systolische Geräusche über der Nierenregion auskultierbar. Eine nicht-essentielle Ursache der Hypertonie (renal, endokrin, kardiovaskulär u. a.) wurde bei allen Patienten systematisch ausgeschlossen.

Im Mittel 8–10 Tage vor Durchführung der invasiven Diagnostik wurde eine vorbestehende Prämedikation abgesetzt. Für den gleichen Zeitraum wurde nach Möglichkeit strikte Bettruhe eingehalten. Eine Diätvorschrift bestand nicht. Eine gegebenenfalls vorliegende Hypokaliämie wurde durch orale Kaliumsubstitution ausgeglichen. Patienten mit Diabetes mellitus und mit Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden in die Untersuchungen nicht einbezogen.

Die methodischen Einzelheiten zur Durchführung der Herzkatheterisierung, Ventrikulographie, Koronarangiographie, Bestimmung der Koronardurchblutung und Ermittlung der Koronarreserve des linken Ventrikels (Argonmethode) sind kürzlich ausführlich mitgeteilt worden [9, 95–96, 100–104, 106–109, 111]. Alle Untersuchungen erfolgten vormittags, im Nüchternzustand, in Lokalanästhesie und ohne vorherige Prämedikation. Die erforderlichen Katheter wurden mittels Seldinger-Technik eingeführt [86]. Die Druckmessungen erfolgten über Statham-Druckrezeptoren (P 23 Gb) bzw. alternativ oder simultan über Kathetertipmanometer. Das Herzminutenvolumen wurde mit der Kälteverdünnungsmethode bestimmt; die Thermolemente waren in der Aorta abdominalis und im Rektum (Referenzelektrode) lokalisiert.

Die Quantifizierung des Hypertrophiegrades des linken Ventrikels wurde durch Messung und Ermittlung seiner ventrikelgeometrischen Determinanten aus quantitativer Ventrikulographie und intraventrikulärer Druckmessung vorgenommen. Die linksventrikulären Angiokardiogramme wurden vor der Koronarangiographie (Judkins-Technik) durch intraventrikuläre Injektion von 40–60 ml Urografin (76%, Contrac) in 30° RAO dargestellt [27–30, 41, 81]. Die Längsachse des linken Ventrikels wurde direkt aus dem Ventrikulogramm ermittelt, die größte Querachse wurde aus der vertikal zur halbierten Längsachse verlaufenden Querachse abgeleitet. Für jedes Ventrikulogramm wurde zur Auswertung und Berechnung der Volumina ein spezifischer Vergrößerungs- und Aberrationsfaktor berücksichtigt. Intraventrikulärer Druck und intraventrikuläres Volumen wurden Bild für Bild in der Enddiastole sowie der Systole ausgewertet, bis die fortlaufend ermittelte zirkumferentielle Wandspannung des linken Ventrikels ihren Maximalwert erreicht hatte. Die maximale Wandspannung (T_{sys}) wurde aus dem intraventrikulären Druck (P) (systolischer Druck abzüglich des enddiastolischen Druckes), dem Ventrikelradius (r) und der Wanddicke des Ventrikels (d) entsprechend der Laplace-Beziehung bestimmt ($T = p \cdot r/2 d$) [3, 27–30, 41, 56, 79, 80, 99]. Der linksventrikuläre Innenradius wurde für jedes Cine-Bild aus Volumenmessungen abgeleitet ($r = \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}$). Ebenso wurde die Wanddicke des linken Ventrikels für jedes Cine-Bild ausgewertet, und zwar als durchschnittliche Wanddicke eines ca. 4 cm langen Segmentes der Ventrikelvorderwand, das je 2 cm oberhalb und unterhalb des Äquators abgegriffen wurde [30, 41, 75, 101]. Es ist zu erwähnen, daß die aus dem aktiv entwickelten intraventrikulären Druck, dem Ventrikelinnenradius und der Wanddicke ermittelte Wandspannung einen Mittelwert der Wandspannung, bezogen auf die Ventrikelwand bzw. Ventrikeldicke, darstellt. Dieser Mittelwert unterbewertet den Maximalwert der Wandspannung, der an der subendokardialen Innenschicht auftritt, und überbewertet den niedrigsten Spannungswert innerhalb der Ventrikelwand, der an den Außenschichten entsteht [38–40]. Allerdings ist der endoepikardiale Wandspannungsgradient an dickwandigen Systemen relativ konstant und dürfte auch bei hypertrophierten Wänden im Vergleich zu dünnwandigen Modellrechnungen 10–15% nicht überschreiten [38, 39, 120]. Aussagen über die Verteilung der Wandspannung innerhalb der Ventrikelwand des linken Ventrikels sind somit bei Auswertung dickwandiger Systeme nicht möglich. Dagegen erlaubt das hier angewandte Verfahren eine brauchbare Messung der mittleren zirkumferentiellen Wandspannung des linken Ventrikels. An Limitationen einer ventrikulographischen Ermittlung von Wandspannungen sind die Möglichkeiten der quantitativen Überbewertung der systolischen Wandspannung bei sehr hohen systolischen Wandverdickungen und kleinem intraventrikulären Volumen sowie eine gegebenenfalls auftretende leichte zeitliche Verschiebung im Bereich des systolischen Maximalwertes der Wandspannung bei nicht genügend hoher Auflösungs- bzw. Cine-Filmfrequenz anzuführen [84]. Dadurch sind Unter- oder Überbewertungen der maximalen systolischen Wandspannung möglich. Zur Vermeidung einer Fehlbeurteilung der systolischen Wandspannung wurden daher in der vorliegenden Arbeit im Unterschied zu anderen Verfahren [30, 41] mit Einbeziehung von maximalem systolischen Druck und endsystolischem Volumen stets diejenigen systolischen Ventrikeldimensionen (Radius, Wanddicke, Volumen) berücksichtigt, die mit den zeitlich koinzidierenden intraventrikulären Drucken übereinstimmten. Zum anderen wurden alle Patienten mit Dyskinesien, paradoxen Pulsationen und Aneurysmen des linken Ventrikels in die Auswertungen nicht einbezogen, da dabei erhebliche Phasen-

verschiebungen der systolischen Wandspannungen auftreten können. Somit konnten mögliche quantitative Fehlbeurteilungen der systolischen Wandspannungen auf ein Minimum reduziert werden. Für die Ermittlung der enddiastolischen Wandspannungen treffen diese Limitationen weniger zu.

Die Muskelmasse des linken Ventrikels (LVMM) wurde ausschließlich aus den enddiastolischen Ventrikeldimensionen berechnet, d.h. aus Messungen von enddiastolischem Volumen und Ventrikelwanddicke zum Zeitpunkt der Enddiastole [27, 29, 30, 38, 41, 75, 88]. Diesen Berechnungen lag die Bestimmung des Ventrikelwallvolumens bei Einbeziehung des spezifischen Herzmuskelgewichtes zugrunde ($LVMM = LTVV - EDV$; LTVV: totales linksventrikuläres Volumen, EDV: enddiastolisches Volumen). $LTVV = 4/3 \cdot \pi \cdot (L/2 + d) (M/2 + d)^2$; $LVMM = 4/3 \cdot \pi \cdot (L/2 + d) (M/2 + d)^2 - EDV$ [30, 38, 41]. Diese für unser Herzkatheterlabor standardisierten Ventrikelmassenbestimmung ergab Normalwerte von 90–98 g/m² Körperoberfläche, während für extrem hypertrophierte Herzen linksventrikuläre Muskelmassen bis zu 400 g nachweisbar waren. Somit bestand eine gute Übereinstimmung mit den direkt anatomisch verifizierbaren Ventrikelgewichten [48].

Zur Abschätzung bzw. Ermittlung der ventrikulären Dehnbarkeit wurden mehrere Dehnbarkeitsindizes ermittelt [27–29, 33, 102, 103, 106]: als Index der Volumendehnbarkeit der Quotient aus dem diastolischen Volumeneinstrom (dV) und des während dieser Zeitspanne parallel verlaufenden diastolischen Druckanstieges im linken Ventrikel (dP) sowie der Quotient aus dV/dP, normiert auf das enddiastolische Volumen (dV/dP · V); als Index der ventrikulären Steifigkeit der Quotient aus diastolischem Druckanstieg (dP) und diastolischem Volumeneinstrom (dV); als Index des effektiven ventrikulären Preload (Faservordehnung) das Produkt aus der enddiastolischen Wandspannung und der auf die Wanddicke des linken Ventrikels sowie auf das enddiastolische Volumen normierten Volumendehnbarkeit (linear) muscle fiber stretch, $LMFS = T_{diast} \left(\frac{dV \cdot d}{3 \cdot V \cdot dP} \right)$ [27–29].

Die Bestimmungen der regionalen Wanddicke, Wanddickenänderungen und Wandspannungen erfolgte aus fünf Ventrikelwandsegmenten. Vertikal zur Längsachse des linken Ventrikels (Verbindungsline zwischen der Mitte der Aortenklappe und der Ventrikelspitze) wurden in gleichen Abständen fünf Vertikalachsen gebildet und die anterioren Hemiachsen eingetragen (Abb. 20). Vertikal zur und an die Tangente der Ventrikelaußenkontur wurde der Berührungspunkt der Hemiachsen und der Ventrikelinnenkontur verbunden, so daß Ventrikelwandsegmente bzw. -distanzen abgreifbar waren, die einen annähernd zentrifugalen Verlauf, ausgehend von einem virtuellen Ventrikelmittelpunkt, aufwiesen. Im Unterschied zu anderen, in der Literatur mitgeteilten Verfahren wurde diese Technik gewählt, um durch Verprojizierung der Ventrikelaußenkonturen mögliche quantitative Überbewertungen der regionalen Wanddicken, speziell der basalen und apikalen Segmente zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Für alle untersuchten Patienten wurden die enddiastolischen und endsystolischen Ventrikulogramme sowie jedes einzelne Cine-Ventrikulogramm während der ersten Hälfte der Systole auf Bild-zu-Bild-Basis ausgewertet, bis die aus dem intraventrikulären Druck und den Ventrikeldimensionen fortlaufend berechnete systolische Wandspannung ihren Maximalwert erreicht hatte (T_{syst}). Die enddiastolische Wandspannung (T_{diast}) wurde unter Zugrundelegung von enddiastolischem Druck und Volumen ermittelt. Die Berechnung beider

Wandspannungsgrößen erfolgte nach der Laplace-Beziehung. Zur Beurteilung der Wandspannung in Abhängigkeit von der Regularität der Hypertrophie wurden die maximalen systolischen Wandspannungen regional, d.h. bezogen auf die regional unterschiedlichen Wanddicken und Radien für die Ventrikelwandsegmente M_1 , M_2 , M_3 und M_4 bestimmt. Ebenso wurden als Parameter des regionalen Hypertrophiegrades die enddiastolischen (d_{diast}) und maximalen systolischen Wanddicken (d_{syst}) des linken Ventrikels an den fünf Ventrikelwandsegmenten sowie ihre systolische Änderung in Prozent der enddiastolischen Ausgangswerte ermittelt.

Die Bestimmung der Koronardurchblutung des linken Ventrikels erfolgte mittels der Argonmethode durch gaschromatographische Bestimmung von Argon im arteriellen und koronarvenösen Blut (Sinus coronarius) [8, 9, 93, 101, 109, 111]. Zur Ermittlung der Koronarreserve des linken Ventrikels wurde Dipyridamol (0,5 mg/kg Körpergewicht) i. v. über 8–10 min injiziert. Die Koronarreserve wurde als das Verhältnis des Koronarwiderstandes unter Kontroll- bzw. Ruhebedingungen zum Koronarwiderstand unter maximaler Koronardilatation (Dipyridamol) definiert [9]. Als koronarwirksamer Perfusionsdruck wurde der mittlere diastolische Aortendruck abzüglich des mittleren diastolischen Druckes im linken Ventrikel zugrunde gelegt. Der Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels (ml/min · 100 g) wurde als Produkt aus der Koronardurchblutung (ml/min · 100 g) und der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz bestimmt. Die Ermittlung der Sauerstoffsättigungen im arteriellen und koronarvenösen Blut erfolgte durch Co-Oximetrie.

Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel wurde am Ende der Vorhofkontraktion unmittelbar vor dem Steilanstieg des isovolumetrischen Anteiles der Ventrikeldruckkurve gemessen. Die äußere bzw. Druck-Volumen-Leistung des linken Ventrikels wurde als Produkt aus dem mittleren systolischen Aortendruck und dem Herzindex ermittelt. Ebenso erfolgte die Bestimmung des »tension time index« als Näherungswert durch Bestimmung des Druck-Frequenz-Produktes aus dem mittleren systolischen Aortendruck und der Herzfrequenz.

Da der arterielle Blutdruck auch unter stationärer und Herzkatheterbedingungen z. T. erheblichen Schwankungen unterworfen ist [2, 52], wurden stets diejenigen Blutdruckwerte zugrunde gelegt, die simultan zur linksventrikulären Volumenbestimmung gemessen wurden. Damit war die Voraussetzung erfüllt, jeweils denjenigen aktuellen Blutdruck sowohl als Parameter der linksventrikulären Druckbelastung als auch als Größe zur Berechnung der Wandspannungen zu berücksichtigen, der unter den jeweiligen aktuellen Meßbedingungen vorlag. Dementsprechend wurde vermieden, daß bei situativen Blutdruckerhöhungen während der Herzkatheterisierungen Fehlbeurteilungen der Beziehungen zwischen dem systolischen Druck, der systolischen Wandspannung und konsekutiv der Masse-Volumen-Relation auftraten.

Die Vergleichbarkeit der unter den Bedingungen der chronischen Druckbelastung bei der essentiellen Hypertonie ermittelten klinischen Korrelationen mit entsprechenden Funktionsgrößen des linken Ventrikels bei akuten Druck- und Volumenänderungen wurde in Experimenten an normotonen (NR) und spontan hypertonen Ratten (SHR) geprüft (Abb. 36). Dabei konnten die erforderlichen Parameter (Wanddicke, intraventrikuläres Volumen u. a.) direkt im Experiment gemessen werden, so daß ein qualitativer Vergleich zwischen den ventrikulographischen Daten am Patienten und den direkten ventrikelgeometrischen Größen im Experiment möglich war.

Die für die Patientengruppen mit essentieller Hypertonie erhobenen Befunde wurden mit den entsprechenden Messungen an folgenden Patientengruppen (n = 484) verglichen:

- n = 12 Normalgruppe; keine Hypertonie, keine Hypertrophie, keine Vitien und Koronararterienstenosierungen
- n = 38 Koronare Herzkrankheit; Stenosierungen der linken Koronararterie > 75 %
- n = 12 Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
- n = 22 Kombinierte Aortenvitien
- n = 400 Patientengruppen mit Druck- und Volumenbelastungen des linken Ventrikels im Rahmen angeborener und erworbener Herzfehler [95].

Die statistische Auswertung erfolgte für die Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Signifikanzen der hämodynamischen, koronaren, ventrikelgeometrischen und ventrikeldynamischen Veränderungen und Befunde wurden mittels t-Test geprüft. Für die nichtlinearen Beziehungen zwischen der Masse-Volumen-Relation und der enddiastolischen sowie maximalen systolischen Wandspannung des linken Ventrikels wurden nichtlineare Regressionen entsprechend einem Polynomfitting zweiter und dritter Ordnung durchgeführt. Für die pharmakologischen Studien wurden die Mittelwerte vor und nach dem jeweiligen Eingriff (Digoxin, Atenolol) sowie die Mittelwerte der Paardifferenzen ermittelt; die Berechnung der Signifikanzen erfolgte nach dem t-Test für Paardifferenzen.

3 Ergebnisse und Besprechung

3.1 Ventrikelfunktion in Ruhe und unter körperlicher Belastung

Die in dieser Studie darzustellenden Untersuchungen wurden an insgesamt 88 Patienten im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisierungen, Koronarangiographien und Ventrikulographien durchgeführt (Tabelle 1). Es wurden 76 kompensierte und 12 dekompen- sierte essentielle Hypertoniker untersucht. Von den kompensierten Hypertonikern hatten 32 Patienten signifikante Stenosen im Gebiet der Arteria coronaria sinistra (Stenose- grad > 75%). Bei 29 Patienten bestanden zusätzlich Hypo- und Akinesien von mehr als 30% der linksventrikulären Hemizirkumferenz. Hypertoniker mit ventrikulographisch objektivierbaren Dyskinesien des linken Ventrikels wurden wegen der abnormen zeit- lichen Position der während der Systole entwickelten maximalen systolischen Wand- spannung nicht berücksichtigt. Die Gruppeneinteilung bzw. Klassifizierung der unter-

Tabelle 1. Patientengut (n = 88). EH: essentielle Hypertonie; KHK: koronare Herzkrankheit; LCA: linke Koronararterie

	Kompensierte EH n = 15	Kompensierte EH mit KHK (LCA) > 75%) n = 32	Kompensierte mit Hypo-Akinesie n = 29	Dekompen- sierte EH n = 12
Alter der Patienten [Jahre]	44	41	39	49
Fundus opticus [47]	I/II	II	II/III	III/IV
WHO-Stadium [122]	II	II	III	III
Krankheitsdauer [Jahre]	> 8	> 3	> 8	> 9
Angina pectoris Zustand nach	n = 8 (53%)	n = 32 (100%)	n = 26 (90%)	n = 3 (25%)
Myokardinfarkt	n = 2 (13%)	n = 6 (19%)	n = 23 (79%)	n = 3 (25%)
Herzhypertrophie (EKG, Rö)	n = 13 (87%)	n = 27 (84%)	n = 19 (66%)	n = 12 (100%)
Kardiomegalie (Rö)	n = 3 (20%)	n = 11 (34%)	n = 22 (76%)	n = 12 (100%)
Abnorme Herzgeräusche	n = 9 (60%)	n = 12 (38%)	n = 13 (45%)	n = 12 (100%)