

# WIENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Separatabdruck aus 130. Jahrgang, 1980, Nr. 23

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

Eigentümer und Herausgeber: Brüder Hollinek & Co., GmbH. — Verleger: Brüder Hollinek KG — Nach dem Pressegesetz verantwortlicher Redakteur: Dr. med. Kurt Berger — Adress: Gallasse 40 a, A-1130 Wien — Druck: Brüder Hollinek, IZ NÖ-Süd, Objekt 26, A-2351 Wiener Neudorf, Stadtbüro wie Verlag.

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

## Der Einfluß von Nitroglycerin auf die Belastungshämodynamik Koronarkrankter bei Vorbehandlung mit Beta-Rezeptorenblockern (Mepindolol, Oxprenolol) und einem Kalziumantagonisten (Fendilin)

Von W. Reiterer



*Schlüsselwörter: Belastungshämodynamik – Koronarkrankheit – Nitroglycerin – Beta-Rezeptorenblocker – Kalziumantagonist.*

*Key-words: Central hemodynamics – coronary heart disease – nitroglycerin – beta-receptor-blocker – calcium-antagonist.*

**Zusammenfassung:** Bei Koronarkranken wurde der Akutefekt von Nitroglycerin (0,8 mg oral als Spray) auf die zentrale Hämodynamik unter Ergometerarbeit im Liegen untersucht. Nitroglycerin als Monotherapie normalisiert den linksventrikulären Füllungsdruck und verbessert geringfügig die Volumsleistung bei hypozirkulatorischen Ausgangswerten. Belastungsherzfrequenz und arterieller Mitteldruck bleiben unbeeinflusst. Unter Vorbehandlung mit einem nicht-kardioselektiven Beta-Rezeptorenblocker mit intrinsic activity (Mepindolol) fällt die Verminderung des abnorm erhöhten Füllungsdruckes geringer aus, die Volumsleistung bleibt unverändert. Die Kombination eines Beta-Rezeptorenblockers (Oxprenolol) mit einem im Langzeitversuch nitroglycerinartig wirkenden Kalziumantagonisten (Fendilin) verhindert im Vergleich zum Leerwert einen weiteren Anstieg des Füllungsdruckes, jedoch vermindert sich die Volumsleistung weiter. Durch Nitroglycerin ist eine Senkung des erhöhten Füllungsdruckes möglich, die Volumsleistung verbessert sich. Sowohl in der Basistherapie mit einem Beta-Rezeptorenblocker allein als auch in, der Kombinationsbehandlung mit einem Kalziumantagonisten vermindert Nitroglycerin den abnorm erhöhten Füllungsdruck, jedoch in einem geringeren Ausmaß als unter alleiniger Anwendung, da der Einfluß der Basistherapie (Rechtsverschiebung der Ventrikelfunktionskurve) nicht kompensiert wird.

*Effects of nitroglycerin on exercise hemodynamics in patients with coronary heart disease under treatment with beta-blockers (Mepindolol, Oxprenolol) and a calcium-antagonist (Fendiline)*

**Summary:** Nitroglycerin (0.8 mg p. o.) improves exercise hemodynamics in patients with coronary heart disease by normalizing left ventricular filling pressure and elevating volume output. Exercise heart rate and mean arterial blood pressure remain unchanged. Pretreatment with a beta-receptor-blocker (Mepindolol) and the combination of a beta-receptor-blocker (Oxprenolol) with a calcium-antagonist (Fendiline) reduces the efficacy of nitroglycerin. The effects of the underlying treatment on the ventri-

cular function curve shifting rightwards are not antagonized by nitroglycerin.

### Einleitung

Ausmaß und Schweregrad der koronaren Herzkrankheit lassen sich durch einfache (Ergometrie) oder aufwendige Funktionstests (Belastungshämodynamik) bestimmen, womit die verminderten Funktionsreserven und limitierenden Faktoren der körperlichen Leistungsfähigkeit erkannt und als Grundlage für Überlegungen zur therapeutischen Intervention herangezogen werden können (1, 20, 33). Es ist naheliegend anzunehmen, daß eine enge Beziehung zwischen der Funktionseinbuße und abnormen Reaktionen unter Belastung (Angina pectoris, Dyspnoe; EKG-Veränderungen; Volumsleistung, linksventrikulärer Füllungsdruck) und dem anatomischen Substrat der koronaren Herzkrankheit besteht (14, 25, 26). Während letztgenannte Befunde vor allem für einen koronarchirurgischen Eingriff von Interesse sind, soll an Hand der leistungsphysiologischen Befunde die medikamentöse und somit symptomatische Therapie gezielt im Sinne einer Differentialtherapie Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfes beeinflussen: Herzfrequenz, Nachlast (arterieller Blutdruck), Vorlast (Kapazität des Niederdrucksystems, Ventrikelfüllungsdruck), Herzgröße, Volumsleistung, Inotropiezustand (4, 9).

Die antianginöse Wirkung von Nitroglycerin beruht neben kardialen vorwiegend auf extrakardialen Angriffspunkten: Unter Ruhebedingungen führt die Dilatation des kapazitiven Systems (Niederdrucksystem) zur Druckentlastung im großen und kleinen Kreislauf (Abnahme der Vor- und Nachlast) mit reflektorischem Frequenzanstieg. Das venöse Pooling verbessert die Perfusion endomyokardialer Regionen durch günstigen Einfluß auf die extravasale Komponente des Koronargefäßwiderstandes (verminderte Wandspannung, beschleunigte Relaxation). In den Hintergrund treten kardiale Angriffspunkte, wie eine flüchtige allgemeine Koronardilatation und eine direkte positiv-inotrope Eigenwirkung. Unter körperlicher Belastung bleibt auf vergleichbarer Belastungsstufe eine abnorme Drucksteigerung im Lungenkreislauf, insbesondere ein Anstieg des Index für den linksventrikulären Füllungsdruck (enddiastolischer Pulmonalarteriendruck) aus, eine Zunahme der Herzfrequenz fehlt, Schlagvolumen und

Herzindex steigen nur unbedeutend an und liegen im Vergleich zu Normalpersonen im hypozirkulatorischen Bereich, der arterielle Mitteldruck und der periphere Widerstand fallen nur gering ab (10, 11, 12, 17, 21, 28, 31).

Nach Voruntersuchungen über den Akuteffekt von Nitroglyzerin auf die Belastungshämodynamik Koronarkrankter (21) sollte in weiterführenden Untersuchungen geprüft werden, inwieweit trotz unterschiedlicher Prämedikation (Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumantagonist) die Wirkung von Nitroglyzerin erhalten bleibt.

### *Krankengut und Methodik*

Von insgesamt 25 Patienten, bei denen die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit durch Anamnese, ergometrische Untersuchung und in einzelnen Fällen durch Koronarangiographie gesichert war, gelangten Meßdaten aus hämodynamischen Untersuchungen unter körperlicher Belastung zur Auswertung. Patienten mit einem Status post Myokardinfarkt bzw. manifester Herzinsuffizienz und mit anderen Erkrankungen, die eine zusätzliche Medikation erforderten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Da wiederholte invasive Untersuchungen den einzelnen Probanden nicht zumutbar waren, erfolgte die nachstehend angeführte Gruppenbildung, und die Auswirkungen der verschiedenen Interventionen wurden im Hinblick auf die Abweichung vom Normalverhalten analysiert. Laboreigene Normalwertbereiche beziehen sich auf Untersuchungen von Herz-Lungen-gesunden Probanden (N = 14; mittleres Alter 46,8 a; Körperoberfläche 1,95 m<sup>2</sup>), die wenigstens 100 Watt im Steady-state tolerierten (anaerobe Schwelle [20] über 1,6 l/min  $\dot{V}O_2$ ). Zu Vergleichszwecken wurden hämodynamische Meßwerte extrapoliert auf respektive 40 und 60 Watt Ergometerarbeit.

Der Akuteffekt von Nitroglyzerin (0,8 mg) wurde bei 11 männlichen Probanden (mittleres Alter 53,6 a; Körperoberfläche 1,87 m<sup>2</sup>) nach einer 10tägigen therapiefreien Periode untersucht. Einzelheiten wurden an anderer Stelle ausführlich dargelegt (21). Zur Beurteilung der Akutwirkung von Nitroglyzerin bei antianginöser Prämedikation gelangten die Untersuchungsdaten unter Beta-Blocker-Dauertherapie (2mal 5 mg/die Mepindolol <sup>1)</sup>); nichtkardioselektiver Beta-Blocker mit geringer intrinsic activity [22]; N = 7; mittleres Alter 55,9 a; Körperoberfläche 1,92 m<sup>2</sup>) und unter einer Kombinationsbehandlung mit einem Kalziumantagonisten (3mal 50 mg/die Fendilin <sup>2)</sup>); nitroglyzerinartige Verminderung der Vorlast, kein Einfluß auf Herzfrequenz und arteriellen Blutdruck [23]) und einem Beta-Rezeptorenblocker (3mal 40 mg/die Oxprenolol <sup>3)</sup>); nicht-selektiver Beta-Blocker mit intrinsic activity; N = 14; mittleres Alter 52,5 a; Körperoberfläche 1,90 m<sup>2</sup>) zur Auswertung.

Nach einer wenigstens 6wöchigen Therapiephase mit dem Beta-Blocker Mepindolol bzw. mit der Beta-Blocker-Kalziumantagonist-Kombination (Oxprenolol-Fendilin) wurden die Untersuchungen 1,5 Stunden nach Einnahme der morgendlichen Dosis vorgenommen. Etwa 20 Minuten nach Ende der Belastungsprüfung wurde 10 Minuten nach Applikation zweier Hübe eines Nitroglyzerinsprays (Nitrolinqual<sup>®</sup>-Spray <sup>4)</sup>); 0,4 mg Nitroglyzerin als Einzeldosis) der Leistungstest wiederholt.

Die invasive, rechnerunterstützte leistungsphysiologische Untersuchung bestand aus einer Volumbelastung durch Hochlagerung der Beine (Lagerungsversuch [18]) und aus einer Fahrradergometerarbeit im Liegen (dynamische Arbeit). Neben ergospirometrischen Daten (Sauerstoffaufnahme, Atemminutenvolumen u. a.; Ergopneumotest [Fa. Jäger, Würzburg]) wurden die Druckwerte im kleinen Kreislauf mittels Einschwemmkatheter (F<sub>4</sub>; Statham's model P 23 pressure transducers; Vorverstärkung nach dem Trägerfrequenzmeßverfahren [Fa. Hellige]; elektronische Mittelwertbildung für systolischen und diastolischen Druck, fortlaufende Integration des Mitteldruckes [Fa. Hellige]) und die Blutdruckwerte im großen Kreislauf auskultatorisch, in einzelnen Fällen auch blutig gemessen. Das Herzminutenvolumen und abgeleitete Größen der zentralen Hämodynamik wurden nach dem direkten Fickschen Prinzip bereits während der Untersuchung mit Hilfe der Datenverarbeitungsanlage (Olivetti-Jäger) berechnet und neben ergospirometrischen Daten und Druckwerten als alphanumerischer Print-out und als Plotterdiagramm on-line dargestellt. Einzelheiten über die Untersuchungstechnik wurden an anderer Stelle berichtet (19).

Während der hämodynamischen Untersuchung nach Applikation von Nitroglyzerin wurde diejenige Belastungsstufe für das Steady-state (Meßdauer mindestens 6 min) eingestellt, die zuvor – wenn auch nicht mehr symptomfrei – noch toleriert worden war (Mepindolol-Gruppe: 60 Watt im Mittel, range 20 bis 100 Watt; Oxprenolol-Fendilin-Gruppe: 43 Watt im Mittel; range 20 bis 50 Watt).

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels Paarvergleich (Students t-Test). Weiters wurden die prozentuellen Abweichungen vom Normalverhalten (extrapolierte Werte für den enddiastolischen Pulmonalarteriendruck [PAEDP] und den Herzindex [CI] bezüglich 40 und 60 Watt) angegeben.

### *Ergebnisse*

Die hämodynamischen Befunde der Koronarkranken ließen unter teils sehr geringer körperlicher Belastung (41, 43 und 60 Watt) die Zeichen einer Hypozirkulation mit deutlicher Erhöhung des Index für den linksventrikulären Füllungsdruck (PAEDP = enddiastolischer Pulmonalarteriendruck) erkennen (siehe Tab. 1). Bei fehlender Vorbehandlung mit einem andersartigen Koronartherapeutikum

<sup>1)</sup> Schering A. G., Berlin.

<sup>2)</sup> Sensit, Thiemann Arzneimittel, Lünen.

<sup>3)</sup> Trasicor, Ciba-Geigy A. G., Basel.

<sup>4)</sup> Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt, Holstein.

Tab. 1. Der Einfluß von Nitroglycerin (0,8 mg oral als Spray) auf die Belastungshämodynamik Koronarkrankter. Effekte bei Monotherapie (I), bei Langzeittherapie mit einem Beta-Blocker (Mepindolol) (II) und bei Langzeitbehandlung mit einer Kombination (III) von einem Beta-Blocker (Oxprenolol) und einem Kalziumantagonisten (Fendilin).

MESSWERTE	MEDIKATION		NP			NP			NP
	I	+ Nitro		II	+ Nitro		III	+ Nitro	
FH (min <sup>-1</sup> ) ( $\bar{x}$ )	104	102	98	94	95	98	99	108	
BPpm (mm Hg)	123	121	114	121	119	117	113	119	
PAEDP (mm Hg)	24	14 <sup>+++</sup>	13	25	19 <sup>+++</sup>	24	18 <sup>+++</sup>	14	
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	5,5	5,7	6,3	4,9	5,4 <sup>+</sup>	5,9	5,8	6,9	
SWI (g.m/m <sup>2</sup> )	93	92	100	90	100 <sup>+</sup>	100	98	105	
VO <sub>2</sub> (l/min)	0,95	0,96	0,95	0,93	1,00 <sup>++</sup>	1,14	1,13	1,17	
Watt (steady-state)	41	41	40	43	43	60	60	60	
N	11	11	14	14	14	7	7	14	

FH = Herzfrequenz; BPpm = arterieller Mitteldruck; PAEDP = enddiastolischer Pulmonalarteriendruck; CI = Herzindex; SWI = Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels; VO<sub>2</sub> = Sauerstoffaufnahme; Watt = mittlere Belastung im Liegen (Fahrradergometrie).

NP = extrapolierte Normalwertdaten für 40 und 60 Watt (laboreigene Referenzdaten).

Daten zur Monotherapie mit Nitroglycerin zit. aus Lit. 21.

+ 2P ≤ 0,05; ++ 2P ≤ 0,01; +++ 2P ≤ 0,001.

führte die akute Anwendung von Nitroglycerin (0,8 mg oral als Spray) zu einer Normalisierung des linksventrikulären Füllungsdruckes, wobei auch eine geringe Zunahme der Volumsleistung (CI) zu verzeichnen war. In Anbetracht der gewählten Dosis (0,8 mg Nitroglycerin) und des Beobachtungszeitraumes (Bestimmung hämodynamischer Meßwerte unter körperlicher Belastung etwa in der 20. bis 22. Minute nach Applikation von Nitroglycerin) fehlten Einflüsse auf die Belastungshäufigkeit und auf den arteriellen Mitteldruck (siehe Tab. 1, zit. nach Lit. 21).

In Tabelle 2 sind die Akutwirkungen von Nitroglycerin auf die Belastungshämodynamik zweier Patientenkollektive wiedergegeben, von denen die deutlich limi-

tiertere Gruppe B (N = 14; mittleres Belastungs-Steady-state 43 Watt) die Kombinationsbehandlung Beta-Blocker-Kalziumantagonist erhalten hatte. Die leistungsstärkere Gruppe A (N = 7; mittleres Belastungs-Steady-state 60 Watt) erhielt als Monotherapie einen Beta-Blocker, der abgesehen von einem längeren Dosierungsintervall der Oxprenolol-Dosis aus der Kombinationsbehandlung gleichzustellen war. Die Verabreichung von Nitroglycerin unter der Mepindolol-Behandlung führte zu einer geringen Verminderung des linksventrikulären Füllungsdruckes (PAEDP) (im Mittel - 6,2 mm Hg; 2P ≤ 0,001) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Nitroglycerin (-10 mm Hg; 2P ≤ 0,001). Die prozentuelle Abweichung

Tab. 2. Die Akutwirkung von Nitroglycerin (0,8 mg oral als Spray) bei Prämedikation durch Langzeittherapie mit a) 2mal 5 mg Mepindolol und b) 3mal 40 mg Oxprenolol in Kombination mit 3mal 50 mg Fendilin. Zentrale Hämodynamik im maximal tolerierten Belastungs-Steady-state (Fahrradergometrie im Liegen) 90 Minuten nach Einnahme der jeweiligen Einzeldosis der Langzeittherapie (Behandlungszeitraum mehr als 6 Wochen).

MESSWERTE ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )	A: MEPINDOLOL	+ 0,8 mg Nitro	2P	B: OXPRENOLOL-FENDILIN	+ 0,8 mg Nitro	2P
N	7	7		14	14	
Steady-State Watt	60 ± 11,1	60 ± 11,1		43 ± 4,4	43 ± 4,4	
FH min <sup>-1</sup>	97,6 ± 7,3	98,6 ± 7,2	n.sig.	94,2 ± 4,4	94,6 ± 4,7	n.sig.
CI l/min/m <sup>2</sup>	5,81 ± 0,4	5,76 ± 0,3	n.sig.	4,87 ± 0,2	5,43 ± 0,3	0,05
SV ml	116,4 ± 10,2	114,5 ± 8,5	n.sig.	99,4 ± 4,7	110,0 ± 6,6	0,05
avDO <sub>2</sub> ml/l	99,8 ± 7,0	101 ± 6,7	n.sig.	98,8 ± 6,4	101,4 ± 4,7	n.sig.
VO <sub>2</sub> l/min STPD	1,14 ± 0,14	1,13 ± 0,13	n.sig.	0,93 ± 0,05	1,00 ± 0,06	0,005
PASP mm Hg	53,4 ± 3,8	41,6 ± 3,3	0,05	50,3 ± 2,9	38,3 ± 3,1	0,001
PAPm mm Hg	40,2 ± 2,2	28,7 ± 3,3	0,01	38,7 ± 2,5	28,7 ± 2,7	0,001
PAEDP mm Hg	24,2 ± 1,5	18,0 ± 1,6	0,001	25,0 ± 1,9	18,5 ± 1,5	0,001
BPpm mm Hg	116,9 ± 4,4	113,3 ± 4,7	n.sig.	120,9 ± 3,7	118,6 ± 2,9	n.sig.
SWI g.m/m <sup>2</sup>	99,7 ± 3,7	98,3 ± 3,7	n.sig.	90,1 ± 2,9	99,6 ± 5,6	0,05
PVR dyn.sec.cm <sup>5</sup>	879,7 ± 95	849,1 ± 80	n.sig.	1086 ± 70	966,1 ± 57	0,05
PulmVR dyn.sec.cm <sup>5</sup>	294,8 ± 20	216,0 ± 21	0,01	333,9 ± 28	227,7 ± 19	0,001
S $\bar{v}$ %	45,2 ± 4,0	45,5 ± 4,1	n.sig.	44,5 ± 2,9	46,0 ± 2,7	n.sig.

Patientenkollektiv A: range der Belastungsstufe 20 bis 100 Watt; mittleres Alter 55,9 a; Körperoberfläche 1,92 m<sup>2</sup>.

Patientenkollektiv B: range der Belastungsstufe 20 bis 50 Watt; mittleres Alter 52,5 a; Körperoberfläche 1,90 m<sup>2</sup>.

avDO<sub>2</sub> = arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz; PASP = systolischer Pulmonalarteriendruck; PAPm = Pulmonalarterienmitteldruck; PVR = peripherer Gefäßwiderstand; PulmVR = pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand; S $\bar{v}$  = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; SV = Schlagvolumen.

Übrige Abkürzungen siehe Tabelle 1.

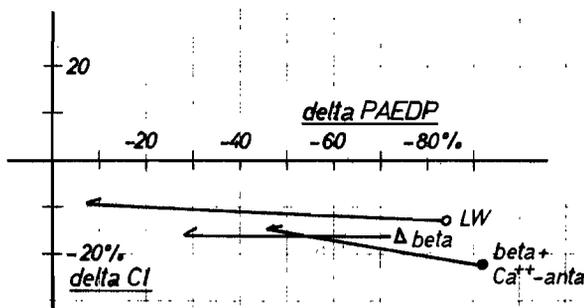


Abb. 1. Veränderungen im Herzfunktionsdiagramm unter Belastung (Volumsleistung [CI] versus linksventrikulärer Füllungsdruck [PAEDP]): Prozentuelle Abweichung bei Koronarkranken vom Normalverhalten vor und nach Intervention mit Nitroglycerin abhängig von der Zusatztherapie.

LW: keine Vorbehandlung; beta: 2mal 5 mg Mepindolol; beta + Ca-anta: 3mal 40 mg Oxprenolol in Kombination mit 3mal 50 mg Fendilin.

vom Normalverhalten der Ventrikelfunktionskurve (CI versus PAEDP; siehe Abb. 1 und 2) war unter fehlender Beta-Blocker-Therapie wesentlich geringer (PAEDP -7,7%; Ausgangswert -84,6%) als bei bestehender Behandlung mit einem nicht-kardioselektiven Beta-Blocker mit geringer intrinsic activity (-28,6%; Ausgangswert -74,4): Der Akuteffekt der Vorlastminderung durch venöses Pooling kann offensichtlich durch Nitroglycerin nicht voll bewirkt werden. Abgesehen von den Druckveränderungen im Lungenkreislauf zeigten sonstige Meßwerte, die als Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfes gelten - Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck, Volumsleistung - keine gerichteten Veränderungen (Tab. 2, Gruppe A).

Bei einem leistungsschwächeren Kollektiv war die Kombinationsbehandlung des Beta-Blockers Oxprenolol mit einem Kalziumantagonisten gewählt worden, der in

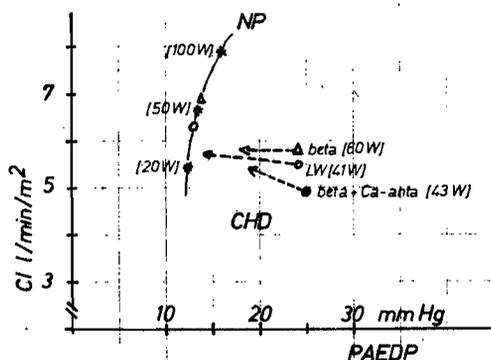


Abb. 2. Veränderungen im Herzfunktionsdiagramm bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (CHD) nach Intervention mit Nitroglycerin bei unterschiedlicher Vorbehandlung.

LW: ohne Therapie; beta: Mepindolol-Therapie; beta + Ca-anta: Kombinationsbehandlung von Oxprenolol und Fendilin. Unterschiedliche Annäherung an das Normalverhalten (offene Symbole als Zielwerte je nach Leistungsvermögen). CI = Herzindex; PAEDP = Pulmonalarterienenddruck enddiastolisch, als Index für den linksventrikulären Füllungsdruck; NP = Normalpersonen.

der Langzeitbehandlung eine der Akutwirkung von Nitroglycerin gleichwertige Verminderung des zuvor abnorm erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes hatte erkennen lassen (23). Die zusätzliche Verabreichung von Nitroglycerin bewirkte eine merkliche Drucksenkung im Lungenkreislauf (z. B. PAEDP: -6,5 mm Hg,  $2P \leq 0,001$ ) und eine signifikante Verbesserung der Volumsleistung (Zunahme des Herzindex um 11,5% von 4,87 l/min/m<sup>2</sup> auf 5,43 l/min/m<sup>2</sup> im Mittel;  $2P \leq 0,05$ ). Arterieller Mitteldruck und Belastungsherzfrequenz wurden nicht beeinflusst. In dieser Patientengruppe war die Abweichung des linksventrikulären Füllungsdruckes vom Normalverhalten (siehe Tab. 1 und Abb. 1 und 2) unter der Kombinationsbehandlung Beta-Blocker + Kalziumantagonist im Vergleich zu den anderen Kollektiven am deutlichsten (-92,3%). Folglich war die Normalisierungstendenz nach Nitroglycerin auch geringer ausgeprägt (Abweichung vom Normalverhalten -46,2%). Wie bei alleiniger Anwendung von Nitroglycerin war unter der Dauertherapie mit Oxprenolol-Fendilin eine Zunahme der Volumsleistung (Ausgangswert: -22,2% Abweichung; nach Nitroglycerin: -14,3% Abweichung) zu verzeichnen. Unter der alleinigen Behandlung mit einem Beta-Blocker (Mepindolol) war nach Nitroglyceringabe keine weitere Verbesserung der Volumsleistung zu beobachten (-15,9% Abweichung vom Normalverhalten).

Diskussion

Die Folgen der koronaren Herzkrankheit zeigen sich vor allem in einer Leistungsminderung mit pektanginösen Beschwerden, wobei die Symptome in der Regel mit EKG-Veränderungen im Sinne einer Belastungskoronarinsuffizienz verbunden sind. Ischämische Myokardareale führen zu einer Funktionsstörung des Herzmuskels mit Beeinträchtigung der Volums- und Druckleistung. Die Störung im Kontraktionsablauf führt zur Abnahme des Schlagvolumens bei Größenzunahme des enddiastolischen Volumens. Der Anstieg des Ventrikeldruckes wird zusätzlich durch eine Complianceänderung infolge verzögerter Relaxation verstärkt (2, 13, 15). Der abnorme linksventrikuläre bzw. linksatriale Füllungsdruck kann durch Mikroherzkatheterismus (Druckmessung im Lungenkreislauf) am Meßwert PAEDP (enddiastolischer Pulmonalarterienendruck) einfach und verlässlich beobachtet werden (5, 32).

In unserem Krankengut fanden wir im maximal tolerablen Belastungs-Steady-state eine verminderte Volumsleistung mit deutlichem Anstieg des PAEDP. Nach Gabe von Nitroglycerin als Nitrolinqual®-Spray verschwanden auf vergleichbarer Belastungsstufe die limitierenden Symptome der Angina pectoris. Die Volumsleistung wurde bei dann allerdings regelrechten Druckwerten im kleinen Kreislauf nur unbedeutend verbessert. Eine entscheidende Verminderung der Nachlast blieb aus (21). Eine Zunahme der Belastungsherzfrequenz haben wir im Vergleich zu anderen Autoren nicht beobachtet (12). Bei der Bewertung der Untersuchungsergebnisse ist allerdings die eingesetzte Dosis (0,8 mg Nitroglycerin) und der Beob-

achtungszeitraum nach Applikation der Dosis (zentrale Hämodynamik unter Belastung etwa zur 20. Minute) zu beachten.

Die Verbesserung der Myokardfunktion beim Koronarkranken unter Nitroglyzerintherapie wird einer ausgeprägten Abnahme der Vorlast (diastolische Ventrikelfüllung) infolge venösen Poolings zugeschrieben. Die Kapazitätzunahme im Niederdrucksystem liegt bei 200 bis 400 ml (31). Der rasche Wirkungseintritt von Nitroglyzerin befreit nicht nur den Koronarkranken von akuten Angina-pectoris-Beschwerden, sondern hilft auch – vorbeugend eingenommen – kurzfristig eine größere körperliche Belastung zu tolerieren. Ein ähnlich rascher Wirkungseintritt wird von Molsidomin und von Nifedipin berichtet, wobei bei dem ersten Medikament die Abnahme der Vorlast und beim letzten eine entscheidende Verminderung der Nachlast als Hauptwirkungsmechanismus die Determinanten des myokardialen Sauerstoffbedarfes beeinflusst (6, 11, 28).

Unter der Dauertherapie mit einem Beta-Rezeptorenblocker wird die myokardiale Sauerstoffbilanz durch die Abnahme der Herzfrequenz und Dämpfung catecholamininduzierter Kreislaufreflexe verbessert, wenn auch eine regulative Zunahme des diastolischen Ventrikelvolumens dagegen wirkt. Unter körperlicher Belastung wird bei Herzgesunden unter dem Einfluß von Beta-Blockern mit intrinsic activity eine Verminderung der Volumsleistung (– 12%) und ein Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruckes (+ 49%) gefunden (29).

Bei unseren Probanden, die mit dem Beta-Blocker Mepindolol vorbehandelt waren, führte die Akutwirkung von Nitroglyzerin nicht mehr zur Normalisierung des linksventrikulären Füllungsdruckes, und die Volumsleistung blieb unbeeinflusst. Es muß offenbleiben, inwieweit durch eine Dosissteigerung der negativ-inotrope Effekt des Beta-Blockers mit Erhöhung des Füllungsdruckes durch ein verstärktes venöses Pooling hätte kompensiert werden können. Im Vergleich zur Nitroglyzerinwirkung ohne Vorbehandlung ist die Drucksenkung unter der Mepindolol-Therapie eher nur als wenig geringer ausgeprägt anzusehen (– 6,2 mm Hg im Vergleich zu – 10 mm Hg); es ist aber zu bedenken, daß im Niederdrucksystem diesen geringen Unterschieden doch eine größere Bedeutung zukommt, wie die prozentuellen Veränderungen erkennen lassen (siehe Abb. 1).

Bei einer weiteren Patientengruppe, die eine wesentlich stärkere Leistungsminderung aufwies als die zuvor beschriebene Gruppe unter der Mepindolol-Behandlung, wurde die Beta-Blocker-Therapie (Oxprenolol) mit einem Kalziumantagonisten kombiniert (Fendilin), der in der Langzeitbehandlung eine nitroglyzerinartige Drucksenkung hatte erkennen lassen, die auch bei einem anderen Vertreter dieser Substanzgruppe (Perhexilin) beschrieben wurde (7, 16, 23).

Im Vergleich zum Leerwert führte die Kombinationsbehandlung zur signifikanten Abnahme der Belastungsherzfrequenz mit geringer Verminderung der

Volumsleistung und unbedeutenden Zunahme des linksventrikulären Füllungsdruckes (+ 2 mm Hg im Mittel [24]). Die zusätzliche Verabreichung von Nitroglycerin hatte keinen Einfluß auf die Belastungsherzfrequenz, die Volumsleistung kehrte wieder zum Ausgangswert zurück (+ 11,5%;  $2P \leq 0,05$ ), doch war die Drucksenkung im Lungenkreislauf wesentlich geringer ausgeprägt im Vergleich zu einer gleich leistungsschwachen Gruppe unter alleiniger Nitroglyzerintherapie. Die Abweichung des Füllungsdruckes vom Normalverhalten (– 46,2% im Mittel) ist deutlicher ausgeprägt als bei alleiniger Beta-Blocker-Therapie (– 28,6% im Mittel) oder alleiniger Nitroglyzerin-Anwendung (– 7,7% im Mittel). Bei dieser Patientengruppe kann angenommen werden, daß durch den Kalziumantagonisten Fendilin über den Mechanismus des venösen Poolings ein weiterer Druckanstieg durch den Beta-Blocker Oxprenolol bereits verhindert worden war (23). Wegen der geringeren Auswirkung von Nitroglyzerin auf den erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck ist in Betracht zu ziehen, daß sich einerseits die negativ-inotropen Effekte von Beta-Blocker und Kalziumantagonisten addierten und somit eine Rechtsverschiebung der Ventrikelfunktionskurve bewirkten und andererseits der Mechanismus des venösen Poolings zum Teil durch den Kalziumantagonisten bereits genützt war. Inwieweit durch eine Dosissteigerung von Nitroglyzerin eine weitere Funktionsverbesserung zu erzielen gewesen wäre, muß offenbleiben. Bei einer zu hohen Dosis von Nitroglyzerin muß bedacht werden, daß bei vermindertem venösem Angebot (kleine Vorlast) auch die Volumsleistung abnimmt und durch Abfall des arteriellen Blutdruckes der kritische Perfusionsdruck für die Koronardruckblutung bzw. myokardiale Sauerstoffversorgung unterschritten werden könnte (3). Im Einzelfall müssen invasive leistungsphysiologische Untersuchungen (zentrale Hämodynamik unter Belastung, Blutintervention mit Pharmaka) differentialtherapeutische Überlegungen untermauern, um die Leistungseinbuße des Koronarkranken durch Koronartherapeutika zu verbessern.

#### Literatur

- (1) Astrand, P. O.: Quantification of exercise capability and evaluation of physical capacity in man. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 19, 51 (1976).
- (2) Baxley, W. A., Dodge, H. T., Rackley, C. E., Sandler, H., Pugh, D.: Left ventricular mechanical efficiency in man with heart disease. *Circulation* 55, 564 (1977).
- (3) Bishop, V. S., Peterson, D. F., Horwitz, L. D.: Factors influencing cardiac performance. *Internat. Review of Physiology* 9, 239 (1976).
- (4) Bretschneider, H. J.: Die hämodynamischen Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauches. In: *Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe*. Hrsg. H. J. Dengler. S. 45. Schattauer, München 1972.
- (5) Buggs, H., Wettach, G. E., Balbuna, F. B.: Assessment of pulmonary artery end-diastolic pressure as an indirect measurement of pulmonary artery capillary mean pressure – an index of left ventricular function. *Heart and Lung* 2, 232 (1973).

- (6) Fiedler, V. B., Scholtholt, J., Göbel, H.: Molsidomin: Wirkungen auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch (MVO<sub>2</sub>) des Hundes. In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. Hrsg. W. Schaper, M. G. Gottwik. Band 44, S. 184. Steinkopf, Darmstadt 1978.
- (7) Fleckenstein, A., Fleckenstein-Grün, G., Byon, Y. K., Courret, G.: Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen des Ca<sup>++</sup>-antagonistischen Koronartherapeutikums Fendilin (Sensit<sup>®</sup>). *Arzneimittelforschung* 27, 562 (1977).
- (8) Gaasch, W. H., Levine, H. J., Quinones, M. A., Alexander, J. K.: Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *American Journal of Cardiology* 38, 645 (1976).
- (9) Greef, K.: Pharmakotherapie ischämischer Herzerkrankungen. Grundlagen der Physiologie, Pathophysiologie und Pharmakologie. *Herz/Kreislauf* 5, 239 (1973).
- (10) Greenberg, H., Dwyer, E. M., Jameson, A. G., Rinkernell, B. H.: Effects of nitroglycerin on the major determinants of myocardial oxygen consumption. *American Journal of Cardiology* 36, 426 (1975).
- (11) Lichtlen, P., Engel, H. J., Amende, I., Rafflenbeul, W., Simon, R.: Mechanisms of various antianginal drugs. Relationship between regional flow behavior and contractility. In: 3rd International Adalat Symposium. New Therapy of Ischemic Heart Disease. Eds. A. Domingos, P. R. Lichtlen. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1976.
- (12) Lichtlen, P.: Die Wirkung von Nitriten und Nitraten auf die linksventrikuläre und koronare Hämodynamik in Ruhe und während dynamischer Belastung. In: Nitrate. Wirkung auf Herz und Kreislauf. Hrsg. W. Rudolph, M. W. Siegenthaler. Urban & Schwarzenberg, München 1976.
- (13) Mann, T., Brodie, B. R., Grossman, W., McLaurin, L. P.: Effect of Angina on the Left Ventricular Diastolic Pressure-Volume Relationship. *Circulation* 55, 761 (1977).
- (14) Moraski, R. E., Russel, R. O., Smith, M., Racklay, C.: Left ventricular function in patients with and without myocardial infarction and one, two and three vessel coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 35, 1 (1975).
- (15) Parker, J. O., Ledwich, J. R., West, R. O., Case, R. B.: Reversible cardiac failure during angina pectoris. Hemodynamic effects of atrial pacing in coronary artery disease. *Circulation* 39, 745 (1969).
- (16) Pepine, C. L., Schang, S. J., Bemiller, C. R.: Effects of Perhexiline on symptomatic and hemodynamic responses to exercise in patients with angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 33, 806 (1974).
- (17) Raff, W. K., Lochner, W.: Wirkungsmechanismus von Nitroglycerin. *Med. Klin.* 69, 1100 (1974).
- (18) Reiterer, W., Nissel, H., Czitober, H.: Hämodynamik des Lungenkreislaufes im höheren Alter. Tagungsbericht der Arbeitsgemeinschaft für klinische Atemphysiologie, Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose, S. 156. Graz 1975.
- (19) Reiterer, W.: Computer assisted evaluation of ergospirometric parameters and central hemodynamics in exercise testing. *Computers in Cardiology*, p. 265. IEEE Catalog No. 76CH1160-IC, 1976.
- (20) Reiterer, W.: Kriterien der körperlichen Leistungsfähigkeit. Limitierende Faktoren und diagnostische Kriterien des Ausdauerleistungsvermögens. *Wien. med. Wschr.* 127, Suppl. 42 (1977).
- (21) Reiterer, W., Czitober, H.: Der Einfluß von Nitroglycerin auf die zentrale Hämodynamik im Lagerungsversuch und unter körperlicher Belastung bei Koronargefäßkranken. *Wien. med. Wschr.* 128, 237 (1978).
- (22) Reiterer, W., Czitober, H.: Die Wertigkeit verschiedener ergometrischer Belastungsformen in der Beurteilung von beta-Rezeptorenblocker. Abstractum. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft f. Kreislaufforschung. Supplementband, Zeitschrift f. Kreislaufforschung, 1978.
- (23) Reiterer, W.: Long-term effects of the calcium-antagonist fendiline on exercise performance in coronary heart disease. *Dugs Exptl. Clin. Res.* 6, 177 (1980).
- (24) Reiterer, W.: Der Einfluß von Fendilin als Monotherapie und in Kombination mit einem beta-Rezeptorenblocker auf die Belastungshämodynamik Koronarkrankter. In: Calcium-Antagonismus. Hrsg. A. Fleckenstein, H. Roskamm. S. 305. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980.
- (25) Rentrop, P., Petersen, J., Roskamm, H.: Left ventricular function in relation to the severity of coronary artery disease. In: H. Roskamm, C. Hahn, Eds.: Ventricular function at rest and during exercise. Springer, Berlin 1976.
- (26) Roskamm, H., Samek, L., Zweigle, K., Stürzenhofecker, P., Petersen, J., Prokoph, J.: Die Beziehungen zwischen den Befunden der Koronarangiographie und des Belastungs-EKG bei Patienten ohne transmuralen Myokardinfarkt. *Z. Kardiol.* 66, 273 (1977).
- (27) Rutsch, W., Schartl, M., Schmutzler, H.: Vergleich der zentralen und peripheren Haemodynamik von Isosorbiddinitrat (ISDN) und Nifedipin mit Molsidomin bei koronarer Herzkrankheit. *Zeitschrift f. Kardiologie, Suppl.* 4, 30 (1977).
- (28) Sauer, G., Jehle, J., Karsch, R., Kreuzer, H., Neuhaus, K. L., Spiller, P.: Der Einfluß von Nitroglycerin auf Hämodynamik, Wandspannung und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels. *Z. Kardiol.* 65, 753 (1976).
- (29) Schnellbacher, K., Roskamm, H., Reindell, H.: Der Einfluß einer beta-Rezeptor-Blockade auf Leistungsfähigkeit, Hämodynamik und Herzgröße bei Normalpersonen. *Herz/Kreislauf* 8, 432 (1974).
- (30) Strauer, B. E.: Neuere Ergebnisse zur Pathophysiologie der Koronarinsuffizienz. *Internist* 18, 294 (1977).
- (31) Strauer, B. E.: Organische Nitrate und Vasodilatatortherapie der Herzinsuffizienz. Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 83. Kongreß, S. 154. Bergmann, München, 1977.
- (32) Urbaszek, W., Schauer, J., Günther, K., Modersohn, D., Pankau, H., Aschenbach, H.: Zur Interpretation des Pulmonalarteriendruckes bei ischämischer Herzkrankheit. *Dt. Gesundh.-Wesen* 31, 195 (1976).
- (33) Vatner, S. F., Pagani, M.: Cardiovascular adjustment to exercise: Hemodynamics and mechanisms. *Progress in Cardiovascular Diseases* 19, 91 (1976).

*Anschrift des Verfassers: Doz. Dr. W. Reiterer, I. Medizinische Abteilung, Poliklinik der Stadt Wien, Mariannengasse 10, A-1090 Wien.*