

Aus den Medizinischen Einrichtungen
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Abteilung für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. E. Strauer

Einschränkung der glattmuskulär vermittelten Dilatation
epikardialer Leitungsarterien
bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Sandra Grans-Wichert

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Malte Kelm

Koreferent: Prof. Dr. med. Wolfgang Schlack

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
1. <u>Einleitung</u>	4
2. <u>Patienten und Methoden</u>	9
2.1 Patientenkollektiv	9
2.1.1 Allgemeine Auswahlkriterien des Patientenkollektivs	
2.1.2 Differenzierung des Normotoniker- und Hypertoniker-Kollektivs	
2.2 Koronarangiographie	11
2.3 Quantitative Koronaranalyse	12
2.3.1 Meßtechnischer Ablauf	
2.3.2 Potentielle Fehlermöglichkeiten	
2.4 Bestimmung der Ejektionsfraktion und linksventrikulären Masse	14
2.4.1 Meßtechnischer Ablauf zur Bestimmung der Ejektionsfraktion	
2.4.2 Meßtechnischer Ablauf zur Bestimmung der Linksventrikulären Masse	
2.4.3 Potentielle Fehlermöglichkeiten	
2.5 Studienprotokoll	18
2.5.1 Durchführung der koronarangiographischen Intervention	
2.5.1.1 Intrakoronare Applikation von ISDN	
2.5.1.2 Intrakoronare Applikation von Papaverin	
2.5.2 Durchführung der Quantitativen Koronaranalyse	
2.5.2.1 Kriterien zur Auswahl der Koronargefäßsegmente	
2.5.2.2 Vorgehen zur Validierung der Ergebnisse der Quantitativen Koronaranalyse	
2.6 Statistische Methoden	21
3. <u>Ergebnisse</u>	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.1.1 Allgemeine Patientendaten	
3.1.2 Kardiovaskuläre Charakteristika	
3.1.3 Blutdruck des Patientenkollektivs	
3.1.4 Medikation des Patientenkollektivs	
3.2 Methodische Ergebnisse	32
3.2.1 Reproduzierbarkeit der QCA-Ergebnisse	
3.2.2 Vergleichbarkeit der QCA-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Projektionsebene, der Koronararterie und dem Gefäßsegment	

3.3	Dilatation epikardialer Leitungsarterien bei Normo- und Hypertonikern	39
3.3.1	ISDN- induzierte Koronardilatation	
3.3.2	Koronardilatation innerhalb des Subkollektivs „Raucher“	
3.3.3	Vergleich der ISDN- mit der Papaverin- induzierten Koronardilatation	
4.	<u>Diskussion</u>	54
4.1	Patientenkollektiv	54
4.1.1	Allgemeine Charakteristika	
4.1.2	Risikofaktoren der Arteriosklerose	
4.1.3	Koronare Herzkrankheit	
4.1.4	Linksventrikuläre Funktion	
4.2	Ergebnisse der Quantitativen Koronaranalyse	56
4.2.1	Validierung der Ergebnisse	
4.2.2	Methoden	
4.2.3	Vergleichbarkeit der QCA- Ergebnisse in Abhängigkeit von der Projektionsebene, der Koronararterie und dem Gefäßsegment	
4.3	Dilatation epikardialer Leitungsarterien bei Normo- und Hypertonikern	59
4.3.1	Einleitung	
4.3.2	ISDN- und Papaverin- induzierte Koronardilatation	
4.3.3	Schlußfolgerung	
5.	<u>Zusammenfassung</u>	71
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	72
7.	<u>Danksagungen</u>	80
8.	<u>Lebenslauf</u>	81

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	Angiotensin converting enzyme
AcH	Acethylcystein
AT II	Angiotensin II
BMI	Body mass index
Ca	Calcium
cAMP	cyclisches Adenosin-mono-Phosphat
cGMP	cyclisches Guanosin-mono-Phosphat
EF	Ejektionsfraktion
EGF	Epidermal growth factor
GTP	Guanosin-tri-Phosphat
HDL	High density lipoprotein
HT	Hypertoniker
ISDN	Isosorbiddinitrat
KG	Kammergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
KOF	Körperoberfläche
LAO	Links anteriore Projektion
LDL	Low density lipoprotein
LV	Linksventrikulär
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
NT	Normotoniker
NYHA	New York Heart Association
ORGN	Organisches Nitrat
PDGF	Platelet-derived growth factor
QCA	Quantitative Koronaranalyse
RAO	Rechts anteriore Projektion
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SEM	Standardfehler
WHO	World Health Association

1. Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen. Das führende klinisch-kardiale Symptom der symptomatischen arteriellen Hypertonie ist die Angina pectoris. Diese Symptomatik wird von myokardialen und koronaren Organmanifestationen der arteriellen Hypertonie bestimmt. Als myokardiale Organmanifestation gilt die linksventrikuläre Hypertrophie, als koronare Organmanifestation ist die Mikroangiopathie bekannt (Strauer 1991). Nach Ergebnissen der Framingham-Studie ist der ätiologisch wichtigste Faktor, der über die o.g. Organmanifestationen zum Auftreten einer Herzinsuffizienz führt, die arterielle Hypertonie. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen erhöhtem Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Ventrikels und vermindertem Sauerstoffangebot bei bestehender Mikroangiopathie (Kaufmann et al. 1994, Vassalli et al. 1996, Treasure et al. 1993).

Von Interesse ist die Frage nach dem Vorliegen einer Makroangiopathie der koronaren Leitungsgefäße und, ob ein Zusammenhang zwischen der Makroangiopathie und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie besteht. Die Pathogenese der arteriellen Hypertonie wird als multifaktorielles Geschehen betrachtet, welches sowohl mit morphologischen Veränderungen der Intima und Media der Arterien einhergeht als auch mit funktionellen Veränderungen der Gefäßwand (Chobanian 1989, Lüscher 1990, Lüscher 1992, Iiyama et al. 1996):

1.) Das Endothel ist in der Lage, die Position seiner Zellkörper und -kerne entlang des Blutflusses auszurichten. Sensibel reagiert es auf physikalische Einwirkungen wie Scherkräfte, Dehnung und Druck (Lüscher 1990). Die Hypertonie geht mit Veränderungen der Endothelzell-Form einher. Außerdem ist die Permeabilität der Intima für einige Substanzen wie z.B. Albumin und Lipoproteine erhöht, und sowohl glatte Muskelzellen als auch Monozyten, Lymphozyten und Granulozyten siedeln sich im subendothelialen Raum an. Diese Veränderungen tragen zur Verdickung der Gefäßwand bei und können nicht nur bei der Hypertonie, sondern auch beim Prozeß der Wundheilung beobachtet werden (Chobanian 1989).

Zahlreiche Studien liegen vor, die die Wichtigkeit eines intakten Gefäßendothels als Voraussetzung für die Vasodilatation darlegen. Dies trifft sowohl für die periphere als auch die koronare Vasodilatation zu (Iiyama et al. 1996, Kelm et al. 1996; Zeiher et al. 1989). Bei Patienten mit arterieller Hypertonie liegt eine eingeschränkte NO-abhängige

Vasodilatation vor, die durch ein Ungleichgewicht vasodilatierender und vasokonstringierender Faktoren innerhalb der Gefäßwand erklärt werden kann (Lüscher 1990). Bisher ist ungeklärt, ob ebenso die Endothel-unabhängige glattmuskulär-vermittelte Vasodilatation der Koronararterien beeinträchtigt ist.

- 2.) Mit dem Anstieg des Blutdruckes kann man eine Hypertrophie der glatten Muskulatur innerhalb der Media der Arterien beobachten, welcher von einer gleichzeitigen Zunahme an Interzellulärsubstanz, wie z.B. Kollagen, Elastin, Proteoglykanen und Fibronectin, begleitet wird. Verschiedene vasoaktive Substanzen wie Katecholamine und Angiotensin II stimulieren nachweislich das Wachstum der arteriellen glatten Muskelzellen, ebenso die Wachstumsfaktoren PDGF und EGF (Chobanian 1989, Tomanek et al.1986). Der Stimulus für die Media-Hypertrophie bei arterieller Hypertonie ist noch nicht bekannt.

Unter physiologischen Bedingungen werden der koronare Blutfluß und –druck durch den Tonus und die Funktion der Gefäßwand reguliert. Es liegt ein Gleichgewicht zwischen vasodilatierenden und vasokonstringierenden Faktoren innerhalb der Gefäßwand vor. Verschiedene autokrine und parakrine Systeme der Endothel- und glatten Muskelzellen, wie z.B. das Renin-Angiotensin- und Kallikrein-Kininsystem, natriuretische Peptide, Endothelin, mechanosensitive Ionenkanäle, Prostaglandine, Katecholamine, Endothel-abhängiger hyperpolarisierender Faktor, beeinflussen den Gefäßtonus. Dies dient erstens, den Blutfluß unabhängig vom Perfusionsdruck in Grenzen aufrecht zu erhalten und zweitens bei erhöhtem Sauerstoffbedarf des Myokards der Steigerung des Blutflusses (Dzau et al. 1994).

Man unterteilt die Gefäßversorgung des Myokards prinzipiell in die koronaren Widerstandsarterien mit einem Durchmesser von 20 µm bis 200 µm und die epikardialen Leitungsgefäße > 200 µm. Während der koronare Blutfluß unter physiologischen Bedingungen überwiegend durch die koronaren Widerstandsarterien reguliert wird, kann unter pathologisch veränderten epikardialen Leitungsarterien, z.B. einer Stenose, auch die Makrostrombahn zur wesentlichen Einflußgröße des koronaren Blutflusses werden und somit die koronare Flußreserve einschränken (Kelm et al. 1997). Aber nicht nur die Arteriosklerose selbst, sondern auch die Hyperlipoproteinämie, die arterielle Hypertonie und der Diabetes Mellitus führen zu einer Einschränkung der endothelvermittelten Dilatation epikardialer Leitungsarterien und koronaren Widerstandsgefäße.

Das Endothel und die glatte Muskulatur der Gefäßwand sind maßgeblich an der Vasodilatation beteiligt. Bedeutender Vermittler der dafür in der Gefäßwand ablaufenden Vorgänge ist endogen gebildetes Stickstoffmonoxid (NO).

1987 wurde erstmals nachgewiesen, daß organische Nitrate (ORGN) „Prodrugs“ sind, die sowohl in Endothelzellen als auch in glatten Muskelzellen zu NO bioaktiviert werden (Feelisch et al. 1987, Feelisch et al. 1991, Schrör 1991). NO kann innerhalb des Endothels auch aus Nitroprussidnatrium direkt freigesetzt werden. AcH, Serotonin und Histamin stimulieren die NO-Synthase des Endothels rezeptorabhängig. Die Wirkungen von NO innerhalb des kardiovaskulären Systems werden durch die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase vermittelt, welche die Bildung des cGMP aus GTP steigert (Moncada et al. 1988). Das cGMP ist ein intrazellulärer Botenstoff, der zu der Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase führt (Ahlner et al. 1991), welche daraufhin das intrazelluläre Calcium in den Gefäßmuskelzellen herabsetzt und zu einer Dephosphorylierung von leichten Myosinketten führt. Die Folge ist, daß Myosin nicht mehr an Aktin binden kann, die Gefäßmuskelzelle relaxiert und eine Vasodilatation eintritt (Brown et al. 1981).

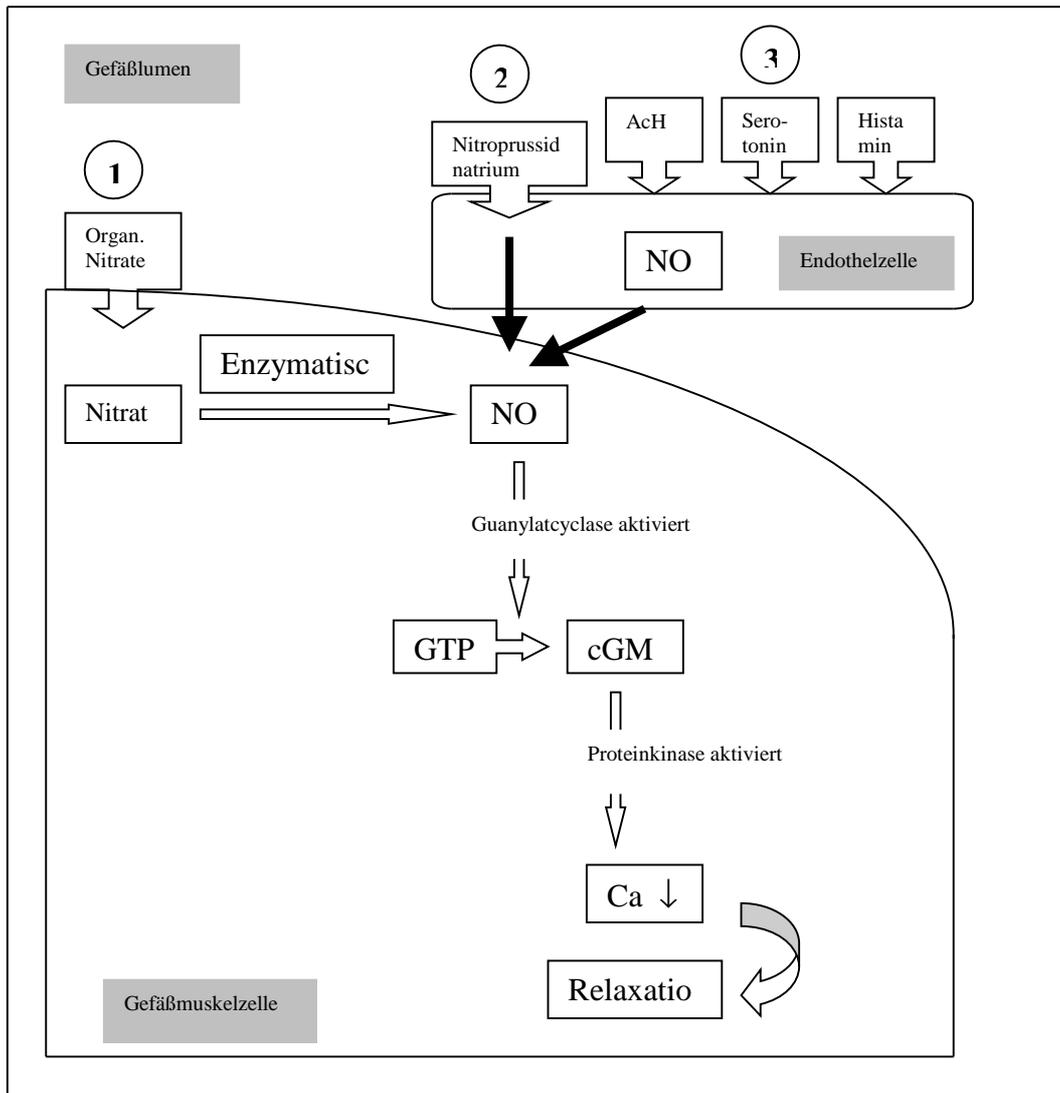


Abb1.: Wirkmechanismus von Nitraten, Nitroprussidnatrium und rezeptorvermittelte Aktivierung der endogenen NO-Synthase:

1) Organische Nitrate sind „Prodrugs“ und können erst nach enzymatischer NO-Freisetzung die Guanylatcyclyase und damit die cGMP-Bildung stimulieren. 2) Im Gegensatz dazu wird NO aus Nitroprussidnatrium direkt freigesetzt. 3) AcH, Serotonin und Histamin stimulieren die NO-Synthase rezeptorabhängig.

Über diesen Wirkmechanismus eignen sich organische Nitrate zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der Koronaren Herzkrankheit, der arteriellen Hypertonie und der akuten Herzinsuffizienz. Unerwünschte Effekte können als Folge der arteriellen Dilatation Orthostasereaktionen, eine Reflextachykardie und der sog. "Nitratkopfschmerz" sein. Außerdem kann sich eine „Nitratoleranz" entwickeln (Münzel et al. 1995) . Die dilatatorische Wirkung organischer Nitrate auf die Leitungsgefäße der koronaren Strombahn unter Einfluß der Hypertonie bedarf jedoch weiterer Untersuchungen. Ebenso bedarf der Mechanismus, der zu einer eingeschränkten Gefäßdilatation bei Hypertonikern führt, weiterer Untersuchungen, nicht nur des endothelialen, sondern auch des glattmuskulären Kompartiments. Unklar ist zum jetzigen Zeitpunkt, ob

- A) eine eingeschränkte Biotransformation organischer Nitrate zu NO vorliegt
- B) eine vermehrte Bildung von Superoxidanionen zu einer vorzeitigen Inaktivierung von NO führt (Solzbach et al. 1997)
- C) inwieweit die Sensitivität der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber NO herabgesetzt ist.

Innerhalb des glattmuskulären Kompartiments kann zwischen der cGMP- vermittelten Gefäßdilatation, z.B. durch organische Nitrate, und der cAMP-vermittelten Gefäßdilatation, z.B. durch Papaverin, unterschieden werden. So bewirkt z.B. Papaverin durch die Hemmung der cAMP-spaltenden Phosphodiesterase eine Erhöhung des intrazellulären Gehalts an cAMP. Dadurch wird die glatte Gefäßmuskulatur ebenso wie bei erhöhtem intrazellulären Gehalt an cGMP relaxiert und es kommt zur Gefäßdilatation (Wilson et al. 1985, Zijlstra et al. 1988). Da eine unspezifische Relaxation der glatten Muskulatur auftritt, wird es als muskulotropes Spasmolytikum auch im Bereich der Darm-, Bronchial-, Gallenwegs-, Harnwegs- und Uterus-Muskulatur eingesetzt. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Arrhythmien und Blutdruckabfall.

Neuere Studien weisen darauf hin, daß bei Hypertonikern eine Dysfunktion innerhalb des glatten Gefäßmuskels vorliegt, welche der Ebene der Guanylat- und Adenylatzyklase nachgeschaltet ist (Kelm et al. 1996). Folgende Fragen sollten im Rahmen der Untersuchungen geklärt werden:

1. Ist die glattmuskulär-vermittelte Dilatation epikardialer Leitungsgefäße bei Patienten mit arterieller Hypertonie eingeschränkt?
2. Liegt bei Hypertonikern innerhalb des glattmuskulären Kompartiments eine spezifische Störung im Bereich der NO/cGMP-vermittelten Gefäßreaktion vor oder ist ebenso die unspezifische Gefäßmuskelrelaxation gestört?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von April 1996 bis April 1998 wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 46 Personen, bestehend aus 22 Normalpersonen und 24 Hypertonikern, untersucht. Die Patienten unterzogen sich einer Koronarangiographie in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine-Universität. Die Herzkatheteruntersuchung der Patienten erfolgte aufgrund des klinisch gestellten Verdachts auf eine koronare Herzkrankheit, einer Verlaufskontrolle bei bekannter koronarer Herzkrankheit oder zur Abklärung von Herzrhythmusstörungen. Die Untersuchung erfolgte nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten. Ebenso wurden alle Patienten über die zusätzliche Medikamenten-Applikation und Strahlenbelastung aufgeklärt. Die Durchführung entsprach den Maßgaben der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

2.1.1 Allgemeine Auswahlkriterien des Patientenkollektivs

Zur Erfassung der Krankengeschichte und der Risikofaktoren der Patienten hinsichtlich einer koronaren Herzkrankheit wurden die Anamnese und das Routinelabor (Cholesterin incl. LDL- und HDL-Fraktion, Triglyzeride, Blutzucker, Hämoglobin) herangezogen.

Folgende Faktoren führten zum Ausschluß aus der Studie:

- 1.) Hypercholesterinämie , definiert als Gesamtcholesterin ≥ 240 mg/dl bzw. LDL ≥ 160 mg/dl, (NCEP guidelines 1988) oder eine vorbestehende Medikation mit Lipidsenkern.
- 2.) Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2 , definiert mit einem Nüchternblutzucker > 120 mg/dl.
- 3.) Hyperurikämie, definiert als Serum-Harnsäure $> 6,4$ mg/dl.

Patienten mit Herzklappenfehlern, klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz, herabgesetzter linksventrikulärer Funktion, bekannter Kardiomyopathie, Myo- bzw. Endokarditis oder bekannten chronischen Erkrankungen wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Aktueller und ehemaliger Nikotinabusus wurde in Subgruppen erfaßt, wobei ein Patient als Raucher definiert wurde, wenn ein Nikotinabusus innerhalb der letzten fünf Jahre oder insgesamt ≥ 20 Packyears vorlag.

Die aktuelle Medikation des Patientenkollektivs wurde erfasst und in pharmakologische Gruppen eingeteilt.

2.1.2 Differenzierung des Normotoniker- und Hypertoniker- Kollektivs

Die Einteilung der Patienten in die Kollektive Normotoniker und Hypertoniker erfolgte anhand der diagnostischen WHO-Kriterien der arteriellen Hypertonie. Definitionsgemäß besteht eine arterielle Hypertonie bei Erhöhung des Blutdrucks auf Werte von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg bei dreimaliger Messung zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten (WHO-ISH guidelines for the Management of Hypertension, 1999).

Desweiteren wurde der Blutdruck während der koronarangiographischen Intervention in-arteriell gemessen und mit dem zuvor stationär nicht invasiv bestimmten Blutdruck verglichen.

2.2 Koronarangiographie

Die Herzkatheteruntersuchung der Patienten erfolgte am Tag nach der stationären Aufnahme nüchtern und nach mindestens 12 stündiger Pausierung der antihypertensiven und antianginösen Medikation.

Nach Lokalanästhesie wurde die Arteria femoralis punktiert (Judkins Technik). Unter Verwendung von 7F-Kathetern erfolgte primär die Ventrikulographie mittels eines Pigtailkatheters. Zur Darstellung der Koronararterien erfolgte eine intrakoronare Kontrastmittelinjektion und Röntgendarstellung auf einer Siemens-HICOR-Anlage, im 35mm-Filmformat ohne Verwendung eines optischen Zooms in den Projektionsebenen RAO 30/45 und LAO 60/90 dokumentiert. Das Kontrastmittel war ausschließlich nichtionisch, um eine kontrastmittelinduzierte Vasodilatation auszuschließen (S.Jost et al. 1988).

Während der koronarangiographischen Untersuchung wurde eine systemische Heparinapplikation (2.500 IE) zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und eine fortlaufende EKG- und Druckkontrolle durchgeführt.

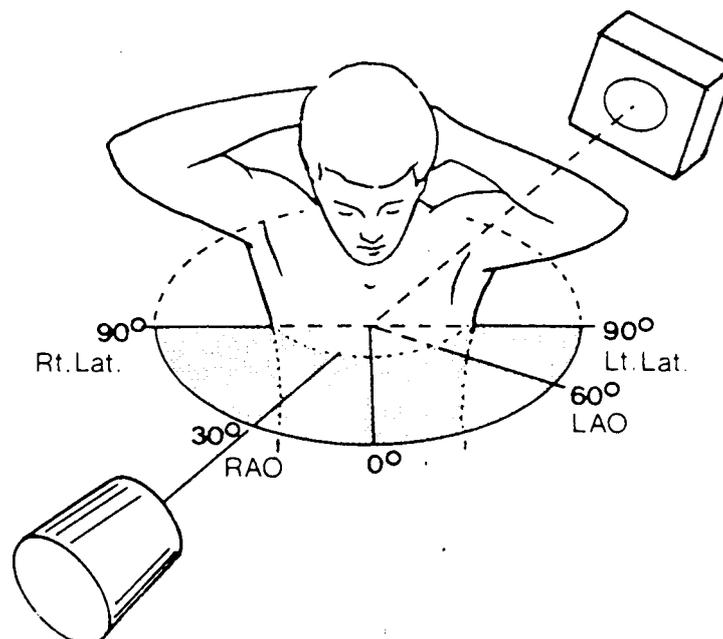


Abb.2: Darstellung der rechts anterioren Projektion (RAO) und der links anterioren Projektion (LAO).

2.3 Quantitative Koronaranalyse

Die Off-Line-Analyse der Katheterfilme erfolgte computergestützt unter Anwendung des Cardio 500 (Kontron Elektronik, Eching, Deutschland). Die Software war auf einem 80486/66 MHz PC installiert.

2.3.1 Meßtechnischer Ablauf

Die Quantitative Koronaranalyse (QCA) bietet die Möglichkeit den Gefäßdurchmesser eines koronarangiographisch glatten und eines stenosierten Segmentes zu bestimmen (Elsner 1998). In beiden Fällen wird zuerst ein Bild des verwendeten Katheters, der zur Kalibrierung dient, und als zweites ein enddiastolisches Bild des zu analysierenden Gefäßes mit gleichmäßiger Kontrastmittelfüllung ausgewählt und digitalisiert erfaßt. Die Analyse umfaßt drei Abschnitte:

1.) Die Kalibrierung anhand des Katheters: An einem Katheterabschnitt werden die Mittellinie und der Querdurchmesser manuell markiert. Der Durchmesser wird anhand des markierten Katheterabschnitts als Pixel-Anzahl ermittelt und nach manueller Eingabe des bekannten Katheter-Durchmessers in mm wird ein Kalibrierungsfaktor in mm/Pixel ermittelt. Der Kalibrierungsfaktor wird für die Berechnung des Querdurchmessers des zu analysierenden Gefäßsegmentes verwendet.

2.) Die Konturerkennung von Koronargefäßsegmenten: Diese erfolgt über die Änderung der Signalintensität entlang aufeinanderfolgender Beobachtungsebenen, sogenannter "Scanlines", die senkrecht zur Gefäßmittellinie angeordnet werden. Die Gefäßkanten werden auf den "Scanlines" mit Hilfe der gewichteten Summe der 1. und 2. Ableitung von Grauwertprofilen ermittelt. Darüber wird die Gefäßkontur für den Untersucher sichtbar festgelegt.

3.) Berechnung des mittleren Durchmessers eines Gefäßsegmentes:

Das ausgewählte Gefäßsegment wird manuell markiert. Über diesem Gefäßsegment werden eine möglichst große Anzahl von Gefäßdurchmessern unter Einbeziehung des Kalibrierungsfaktors ermittelt, und daraus wird der mittlere Gefäßdurchmesser des Segmentes (D_r) berechnet (Reiber 1985).

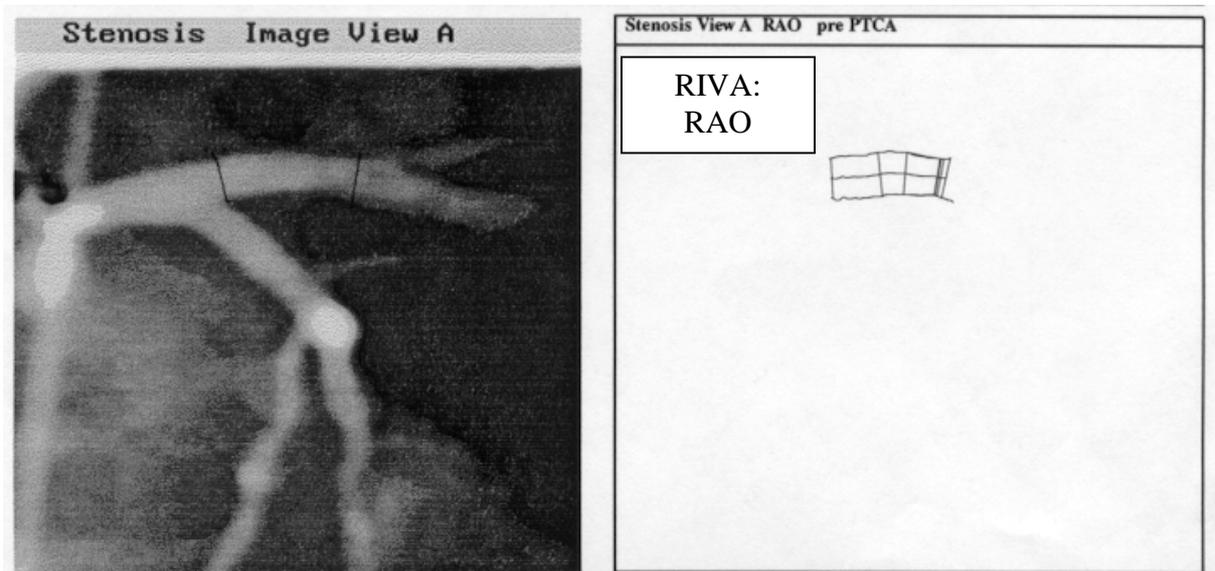


Abb.3: Koronarangiographisches Bild mit computergestützter Konturerkennung

Besonderheit bei der QCA eines stenosierten Gefäßsegmentes:

Zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers und des Stenosegrades eines stenosierten Gefäßsegmentes wird bei der manuellen Markierung des zu analysierenden Abschnittes ein koronarangiographisch glatter Abschnitt proximal und distal der Stenose miteinbezogen. Der proximale und distale Abschnitt dienen der Konturrekonstruktion über dem stenosierten Abschnitt, der als Abschnitt mit dem minimalen Gefäßdurchmesser (D_m) definiert ist. Mittels dieser Gefäßrekonstruktion ist es möglich, den erwarteten Gefäßdurchmesser und die sich daraus ergebende prozentuale Durchmesserreduktion im Bereich der Stenose zu ermitteln (Reiber 1984):

$$\% \text{-Stenose} = (1 - D_m / D_r) \times 100\%$$

2.3.2 Potentielle Fehlermöglichkeiten

Bei diesem Meßvorgang sind folgende Problemstellungen zu beachten: Der Kontrast der Grauwerte zwischen Umgebung und Gefäß ist für die Qualität der Konturerkennung maßgeblich. Eine mögliche Beeinträchtigung der Kantenfindung ergibt sich aus Abgängen von Seitenästen, Sklerosierung und Verkalkung der Gefäßwand und Flußartefakten (Dietz 1996). Von der Auswertung ausgeschlossen waren aus diesem Grund Gefäßabschnitte, die Seitenäste, starke Biegungen oder Sklerosierungen im Verlauf des Gefäßes enthielten.

Um die Ergebnisse der QCA miteinander zu vergleichen, erfolgte keine manuelle Korrektur der Konturerkennung. Wurde mit der automatischen Konturerkennung die zu vermessende Gefäßkontur nicht erkannt, erfolgte eine Meßwiederholung. Wurde auch bei mehrfacher Meßwiederholung die Gefäßkontur nicht korrekt erkannt, wurde ein anderes enddiastolisches Gefäßbild zur Analyse ausgewählt.

2.4 Bestimmung der Ejektionsfraktion und linksventrikulären Masse

Für die Bestimmung der Ejektionsfraktion wurde die Ventrikulometrie in zwei Ebenen verwendet. Die Ermittlung des Gewichtes der linken Herzkammer wurde dagegen im "Ein-Ebenen-Verfahren" durchgeführt, weil die äußere Herzkontur nur in der Projektion RAO bei allen Patienten zuverlässig zu erkennen war, und so etwaige Abweichungen, die durch Verwendung des "Zwei-Ebenen-Verfahrens" hätten auftreten können, vermieden werden sollten.

Als Eichmaßstab für die volumetrische Längen- und Querachsenbestimmung dienen zwei angiokardiographisch sichtbare Punkte auf dem Katheter, die sich in einem Abstand von 2 cm zueinander befinden. Diese werden manuell nach Digitalisierung des Katheterbildes markiert. Das zu analysierende enddiastolische Bild sollte sich innerhalb einer normalen Herzaktion 1-3 Herzaktionen nach der Kontrastmittelinjektion befinden.

2.4.1. Meßtechnischer Ablauf zur Bestimmung der Ejektionsfraktion:

Aus den beiden Projektionsebenen RAO und LAO, entsprechend dem "Zwei-Ebenen-Verfahren", werden die Konturen der kontrastmittelgefüllten linken Herzkammer jeweils enddiastolisch und endsystolisch unter Auslassung der Papillarmuskeln abgezeichnet. Bei der Auswahl der Aufnahme wird auf einen normalen Herzschatten und einen Zyklus ohne Herzrhythmusstörungen geachtet. Computergestützt können aus den bestimmten Flächen, Längen- (L) und Querdurchmessern (D) das enddiastolische Volumen (V_1) und das endsystolische Volumen (V_2) der linken Herzkammer berechnet werden:

$$V = \pi/6 \times D^2 \times L \quad [\text{ml}]$$

Aufgrund der zu erwartenden Strahlendivergenz wird das Volumen automatisch mit einem Korrekturfaktor in der dritten Potenz korrigiert. Unter Kenntnis der Volumen V_1 und V_2 wird die Ejektionsfraktion (EF) als prozentuales Verhältnis ermittelt:

$$EF = (V_1 - V_2) / V_1 \times 100 \quad [\%]$$

Bei nicht ausreichender Qualität der angiokardiographischen Bildserien, ungeeigneter Projektionsausrichtung oder Lage der Herzkammer zur Bildebene sowie ausschließlicher Aufnahme in Extrasystolen, wurde in wenigen Fällen auf die Bestimmung der Ejektionsfraktion und linksventrikulären Masse verzichtet.

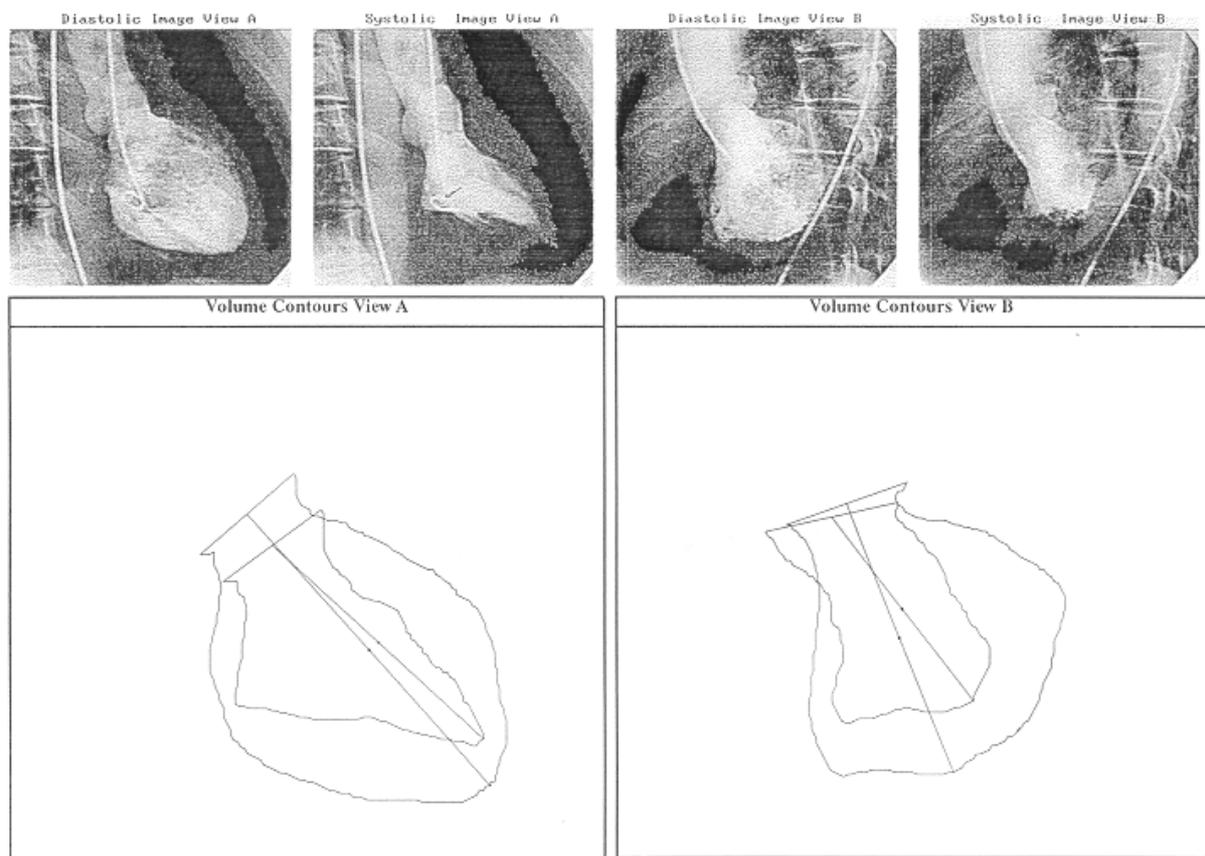


Abb.4: Darstellung der Planimetrie im 2-Ebenen-Verfahren zur Ermittlung der EF

2.4.2. Messtechnischer Ablauf zur Bestimmung der linksventrikulären Masse:

Auf dem zur Bestimmung der linksventrikulären Masse ausgewählten enddiastolischen Ventrikulogramm wird die Kontur der kontrastmittelgefüllten Kammer unter Elimination der Papillarmuskeln bis zur Mitral- bzw. Aortenklappenebene nachgezeichnet (V_1). Zusätzlich wird die äußere Begrenzung der schwach durch Kontrastmittel kontrastierten Kammer gegen die Lunge aufgezeichnet (V_3). Da die äußere Kontur oft gegenüber dem Zwerchfell nicht vollständig sichtbar ist, wird hier die Wanddicke bezogen auf den gesamten Kammerumfang als gleichmäßig angenommen und die Außenkontur an entsprechenden Stellen vervollständigt. Das enddiastolische Innenvolumen (V_1) und das Gesamtkammervolumen unter Einschluß der Wand (V_3) lassen sich aus der projizierten Fläche (F) und ihrer Längsachse (L) unter Einbeziehung eines Korrekturfaktors für die Strahlendivergenz (K) und einem Korrekturfaktor für das Ein-Ebenen-Verfahren berechnen:

$$V = 0,951 \times (0,848 \times F^2/L \times K^3) - 3 \quad [\text{ml}]$$

Daraus kann das Volumen der Kammermuskulatur ermittelt und unter Multiplikation mit dem spezifischen Gewicht des Myokards das Kammergewicht (KG) bestimmt werden: (Rackley 1962,17)

$$\text{KG} = (V_3 - V_1) \times 1,050 \quad [\text{g}]$$

Zum Vergleich des Kammergewichtes unterschiedlicher Patienten wird eine Normierung auf die jeweilige Körperoberfläche (KOF) angeschlossen. Das normierte Kammergewicht (KG_i) berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{KG}_i = \text{KG} / \text{KOF} \quad [\text{g}/\text{m}^2]$$

2.4.3. Potentielle Fehlermöglichkeiten

1. Das Ein- Ebenen Verfahren zur Ermittlung des Gewichtes der linken Herzkammer lässt grundsätzlich die Variationsmöglichkeiten des Umfangs der linken Herzkammer in der zweiten Ebene außer Acht. In diesem Fall war jedoch die Messung unter Berücksichtigung beider Ebenen als ungenauer bezüglich des Ergebnisses zu erwarten,

aufgrund der nicht ausreichenden Bildqualität in der Projektion LAO. So dass wir uns für das Ein- Ebenen Verfahren entschieden.

2. Die Eichpunkte werden manuell festgelegt und sind somit durch den Untersucher beeinflussbar. Dies birgt die Möglichkeit von Variationen der Maßeinheit entsprechend der subjektiven Festlegung der Punkte.
3. Die manuelle Abzeichnung der Kontur der linken kontrastmittelgefüllten Herzkammer unter gleichzeitiger Elimination der Papillarmuskeln unterliegt der subjektiven Einschätzung der anatomischen Gegebenheiten durch den Untersucher.

2.5 Studienprotokoll

2.5.1. Durchführung der koronarangiographischen Intervention

2.5.1.1. Intrakoronare Applikation von ISDN

Im Anschluß an die Routinekoronarangiographie wurde jeweils selektiv die rechte oder die linke Koronararterie des Patienten unter Ruhebedingungen mit Kontrastmittel dargestellt.

Es folgten drei intrakoronare Applikationen von Isosorbiddinitrat (ISDN, als Präparation Isoket®, Schwarz Pharma Monheim) in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg in Verdünnung von 2mg /10ml NaCl 0,9% selektiv in die zuvor dargestellte Koronararterie. Nach jeder ISDN-Applikation wurde eine zweiminütige Pause eingehalten und anschließend das Koronargefäß unter gleichzeitiger Aufnahme einer Koronarfilmsequenz über ca. 5-10 Herzaktionen erneut mit Kontrastmittel dargestellt.

Die Aufnahmen des Koronarangiographiefilms erfolgten ebenfalls in den Projektionsebenen RAO 30/45 und LAO 90/60. In der Absicht, dieselben Gefäßsegmente bei den nachfolgenden Interventionen vergleichen zu können, mußte die Einstellung der Projektionsebenen strikt unverändert bleiben.

2.5.1.2. Intrakoronare Applikation von Papaverin

Ein Subkollektiv aus 7 Normotonikern und 7 Hypertonikern erhielt an o.g. Intervention anschließend eine intrakoronare Applikation von 10 mg Papaverin (Paveron®) in Verdünnung von 50mg /10ml NaCl 0,9 % selektiv in die gleiche Koronararterie, und es wurde eine Aufnahme einer weiteren Koronarfilmsequenz unter Kontrastmittelgabe in den gleichen Projektionsebenen durchgeführt.

2.5.2. Durchführung der Quantitativen Koronaranalyse

2.5.2.1. Kriterien zur Auswahl der Koronargefäßsegmente

Bei der QCA wurden folgende Kriterien für die Auswahl des Koronargefäßsegmentes beachtet:

1. Es wurde ein enddiastolisches Bild der Koronararterie in der Aufnahme in Ruhe auf dem Koronarfilm ausgewählt, weil die Koronargefäße enddiastolisch eine maximale Kontrastmittelfüllung bzw. einen maximalen Durchmesser aufweisen.
2. Es wurde jeweils ein proximaler Gefäßabschnitt aus Gründen der Vergleichbarkeit der analysierten Abschnitte verschiedener Patienten ausgewählt.
3. Es wurde sichergestellt, daß das zu analysierende Gefäßsegment auf den folgenden Aufnahmen des Koronarfilms durch eine Gefäßab- oder aufzweigung zuverlässig zu lokalisieren ist.

Der Koronargefäßdurchmesser wurde wie oben beschrieben mittels QCA in Ruhe und nach intrakoronarer Applikation von 0,1/0,3/1,0 mg ISDN und 10 mg Papaverin ermittelt.

Um die Änderung des Gefäßdurchmessers nach der intrakoronaren ISDN- und Papaverin-Applikation zu quantifizieren, wurde der Durchmesser in Ruhe (D_o) vom Durchmesser der jeweiligen Intervention (D_i) subtrahiert, um die jeweilige Differenz (ΔD) in mm zu erhalten:

$$\Delta D = D_i - D_o$$

Die prozentuale Durchmesseränderung ($\Delta\%$) wurde anschließend folgendermaßen berechnet:

$$\Delta\% = \Delta D / D_o \times 100\%$$

3.5.2.1. Vorgehen zur Validierung der Ergebnisse der Quantitativen Koronaranalyse

Zur Validierung der Methode waren einige zusätzliche methodische Fragestellungen notwendig. Hierzu wurden am untersuchten Kollektiv folgende Messungen und Vergleiche bezüglich durchgeführt:

1.) Reproduzierbarkeit der QCA-Ergebnisse:

Um die Reproduzierbarkeit der QCA-Ergebnisse zu überprüfen, wurden die Messungen an 24 Gefäßsegmenten an einem zweiten Tag zur Ermittlung der Intraobserver-Variabilität und zur Ermittlung der Interobserver-Variabilität von einer zweiten Person wiederholt. Dabei wurde anhand der Dokumentation der ersten Messung das gleiche Gefäßsegment in derselben Projektionsebene zur QCA verwendet. Die Meßabweichung wurde als ΔD und $\Delta\%$ mit Standardfehler berechnet.

2.) Vergleichbarkeit in unterschiedlichen Projektionsebenen:

Die Vergleichbarkeit der QCA-Ergebnisse wurde in den unterschiedlichen Projektionsebenen untersucht. Dazu wurde an 14 in den Projektionsebenen RAO und LAO gut zu lokalisierenden Gefäßabschnitten der Gefäßdurchmesser in beiden Ebenen ermittelt und verglichen. Dieser Vergleich fand an den Koronargefäßdurchmessern in Ruhe und nach intrakoronarer Applikation von 0,1/0,3/1,0 mg ISDN statt, so daß auch die Gefäßdurchmesseränderung verglichen werden konnte.

3.) Vergleichbarkeit an unterschiedlichen Gefäßen:

Bei 17 Patienten wurde die Gefäßdurchmesseränderung der beiden Äste der linken Koronararterie Ramus interventrikularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX) nach intrakoronarer ISDN-Applikation ermittelt, um die gleichmäßige Verteilung der intrakoronar selektiv applizierten Substanzen und der gleichförmigen Reaktion beurteilen zu können.

4.) Vergleichbarkeit entlang des Gefäßverlaufs:

Die Koronargefäße von 12 Patienten wurden über den gesamten Verlauf proximal, im mittleren Drittel und distal in Bezug auf den Durchmesser in Ruhe und die

Gefäßdurchmesseränderung nach intrakoronärer ISDN-Applikation untersucht und miteinander verglichen.

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Softwaresystem SPSS® als Lizenzversion des Rechenzentrums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Die Erstellung der Graphiken erfolgte durch MicroCal Origin®. Die statistische Auswertung erfolgte nach Massgaben des Rechenzentrums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Absprache mit Dr. Reinhart Willers.

Alle statistischen Daten wurden als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der klinischen und laborchemischen Parameter mittels des Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung hin untersucht.

Unterschiede der Ergebnisse für die die zweiseitigen p-Werte im t-Test kleiner als 0.05 waren, wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Allgemeine Patientendaten

Die Studienpopulation umfaßte 46 Personen, davon waren 22 Normalpersonen (NT) und 24 Hypertoniker (HT), deren arterielle Hypertonie langjährig unter Berücksichtigung der international anerkannten diagnostischen Kriterien klinisch dokumentiert worden war (Chobanian, 1988).

Bei den Patienten wurden die allgemeinen Patientendaten erhoben und verglichen. Die Normotoniker und Hypertoniker unterschieden sich bezüglich dieser Charakteristika nicht signifikant. Das Alter der NT betrug 53 ± 2 Jahre, das Alter der HT betrug 53 ± 2 Jahre. Der Body-Mass-Index betrug in beiden Kollektiven 26 ± 1 , das Gewicht der NT bzw. HT lag bei 77 ± 3 kg bzw. 75 ± 2 kg. Die Grösse der NT bzw. HT betrug 1.73 ± 0.02 m bzw. 1.70 ± 0.01 . Unter den NT befanden sich 18 männliche und 4 weibliche Patienten, von den HT waren 14 männlich und 10 weiblich.

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs

<i>Parameter</i>	Einheit	Normotoniker	Hypertoniker	Sign.
Patienten-Anzahl		22	24	
Alter	[Jahre]	53 ± 2	57 ± 2	n.s.
Geschlecht	[m/w]	18 / 4	14 / 10	
BMI		26 ± 1	26 ± 1	n.s.
Gewicht	[kg]	77 ± 3	75 ± 2	n.s.
Grösse	[m]	1.73 ± 0.02	1.70 ± 0.01	n.s.

Ebenso wurden die Risikofaktoren der Patienten, wie der Nikotinabusus, die Cholesterinwerte inklusive der LDL- und HDL-Fraktion und die Triglyzeride ermittelt.

Unter den NT befanden sich 6 aktuelle Raucher und 5 Exraucher mit Nikotinkonsum, der mehr als 5 Jahre zurücklag (Ex-Raucher) und insgesamt weniger als 20 Packyears betrug. Von den HT waren 4 Patienten aktuelle Raucher und 9 Patienten Exraucher.

Das Gesamtcholesterin war mit 205 ± 4 mg/dl bei den NT bzw. 198 ± 5 mg/dl für die HT vergleichbar. Ebenfalls unterschieden sich die NT und HT mit einem LDL von 135 ± 4 mg/dl bzw. 127 ± 4 mg/dl nicht signifikant voneinander. Das HDL der NT entsprach dem der HT mit 50 ± 2 mg/dl bzw. 50 ± 3 mg/dl, die Triglyzeride der NT und HT waren mit 135 ± 14 mg/dl bzw. 145 ± 14 mg/dl ebenso vergleichbar.

Tabelle 2: Risikofaktoren des Patientenkollektivs

<i>Parameter</i>	Einheit	Normotoniker	Hypertoniker	Sign.
Raucher/Exraucher	[Anzahl]	6 / 5	4 / 9	
Cholesterin	[mg/dl]	205 ± 4	198 ± 5	n.s.
LDL	[mg/dl]	135 ± 4	127 ± 4	n.s.
HDL	[mg/dl]	50 ± 2	50 ± 3	n.s.
LDL/HDL		2.88 ± 0.20	2.74 ± 0.17	n.s.
Triglyzeride	[mg/dl]	135 ± 14	145 ± 14	n.s.

3.1.2 Kardiovaskuläre Charakteristika

Um die linksventrikuläre Funktion und die hämodynamische Situation zum Zeitpunkt der Untersuchung bei Normotonikern und Hypertonikern vergleichen zu können, wurden die Ejektionsfraktion (EF), der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) und die linksventrikuläre Muskelmasse (LV-Masse) bestimmt.

Patienten mit einer Herzinsuffizienz ließen sich in beiden Kollektive entsprechend der Stadieneinteilung der New York Heart Association in die NYHA-Klassen I bis II einteilen. Dabei entspricht Stadium I Beschwerdefreiheit und normale körperliche Belastbarkeit, Stadium II Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung. Die Stadien III und IV, entsprechend Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung bzw. in Ruhe lagen bei keinem Patienten vor.

Die Ejektionsfraktionen mit 74 ± 2 % für NT und 72 ± 2 % für HT befanden sich im Normalbereich und waren vergleichbar. Der linksventrikuläre enddiastolischen Druck betrug für NT 11 ± 1 mmHg und für HT 10 ± 1 mmHg.

Unter den normotensiven Patienten konnte bei 14 Personen eine KHK ausgeschlossen werden, bei 5 Patienten wurde eine 1-Gefäß-KHK, bei 3 Patienten eine 2-Gefäß-KHK und bei keinem Patienten eine 3-Gefäß-KHK diagnostiziert. Von den Hypertonikern erhielten 8 die Diagnose Ausschluß einer KHK, 10 eine 1-Gefäß-KHK, 6 eine 2-Gefäß-KHK und keiner eine 3-Gefäß-KHK.

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Charakteristika des Patientenkollektivs

<i>Parameter</i>	Einheit	Normotoniker	Hypertoniker	Sign.
NYHA-Klasse		I-II	I-II	n.s.
Ausschluß KHK		14	8	
1-Gefäß-KHK		5	10	
2-Gefäß-KHK		3	6	
3-Gefäß-KHK		0	0	
Ejektionsfraktion	[%]	74 ± 2	72 ± 2	n.s.
LVEDP	[mmHg]	11 ± 1	10 ± 1	n.s.
LV-Masse	[g]	159 ± 15	231 ± 18	p<0.01
LV-Masse/KOF	[g/m ²]	81 ± 7	122 ± 9	p<0.01

Die linksventrikuläre Masse (LV-Masse) der NT und HT war signifikant unterschiedlich mit 159 ± 15 g für die NT und 231 ± 18 g für die HT, $p < 0.01$.

Um die linksventrikuläre Masse der unterschiedlichen Patienten vergleichen zu können, wurde sie auf die Körperoberfläche normiert. Auch die normierte linksventrikuläre Masse (LV-Masse/KOF) war für NT und HT mit 81 ± 7 g/m² versus 122 ± 9 g/m² signifikant unterschiedlich, $p < 0.01$.

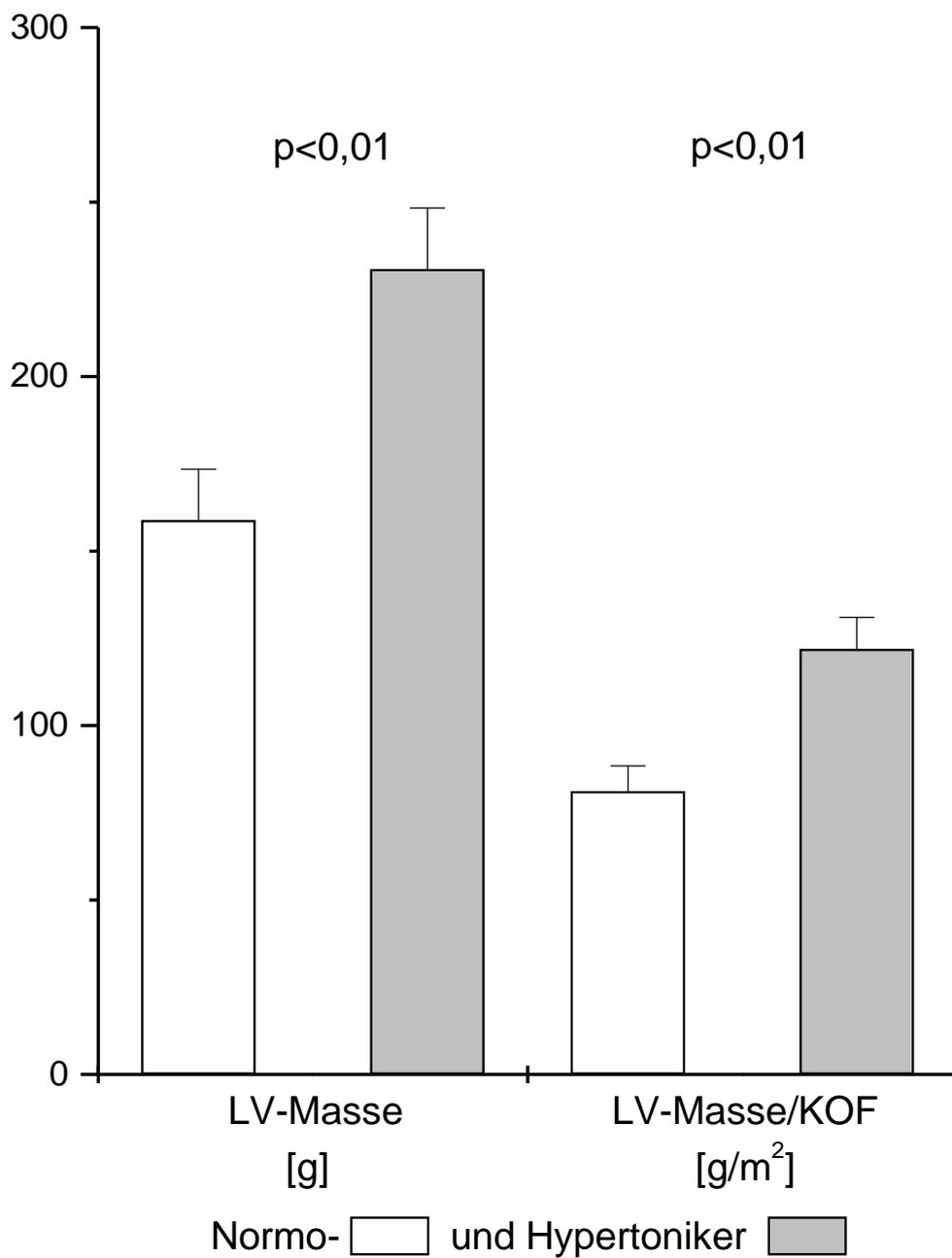


Abb.5: Linksventrikuläre Masse absolut und genormt auf die Körperoberfläche bei $n=19$ Normotonikern und $n=17$ Hypertonikern des Patientenkollektivs

3.1.3 Blutdruck des Patientenkollektivs

Der arterielle Blutdruck der Patienten wurde sowohl stationär als auch während der Herzkatheteruntersuchung bestimmt und miteinander verglichen:

1.) Vergleich des arteriellen Blutdrucks zwischen Normotonikern und Hypertonikern:

Der stationär ermittelte Blutdruck unterschied sich bei Normotonikern und Hypertonikern signifikant, der arterielle Mitteldruck betrug für NT bzw. HT 93 ± 2 mmHg versus 107 ± 2 mmHg ($p < 0.001$), der systolische Blutdruck betrug für NT bzw. HT 122 ± 3 mmHg bzw. 145 ± 4 mmHg ($p < 0.001$), der diastolische Blutdruck betrug für NT bzw. HT 78 ± 2 mmHg bzw. 88 ± 2 mmHg für HT ($p < 0.001$).

Während der Herzkatheteruntersuchung wurde der Blutdruck intraarteriell gemessen, der arterielle Mitteldruck betrug bei den NT bzw. HT 92 ± 2 mmHg bzw. 102 ± 4 mmHg ($p < 0.05$), wobei der systolische Blutdruck bei NT und HT mit 133 ± 4 mmHg bzw. 145 ± 8 mmHg nicht signifikant unterschiedlich war. Jedoch betrug der diastolische Blutdruck bei NT bzw. HT 71 ± 2 mmHg versus 81 ± 3 mmHg ($p < 0.05$).

Tabelle 4: Blutdruck der Normo- und Hypertoniker

<u>Parameter</u>	<i>Einheit</i>	<i>Normotoniker</i>	<i>Hypertoniker</i>	<i>Sign.</i>
Stationär:				
Arterieller Mitteldruck	[mmHg]	93 ± 2	107 ± 2	$p < 0.001$
Systolischer Blutdruck	[mmHg]	122 ± 3	145 ± 4	$p < 0.001$
Diastolischer Blutdruck	[mmHg]	78 ± 2	88 ± 2	$p < 0.001$
Herzkatheteruntersuchung:				
Arterieller Mitteldruck	[mmHg]	92 ± 2	102 ± 4	$p < 0.05$
Systolischer Blutdruck	[mmHg]	133 ± 4	145 ± 8	n.s.
Diastolischer Blutdruck	[mmHg]	71 ± 2	81 ± 3	$p < 0.05$

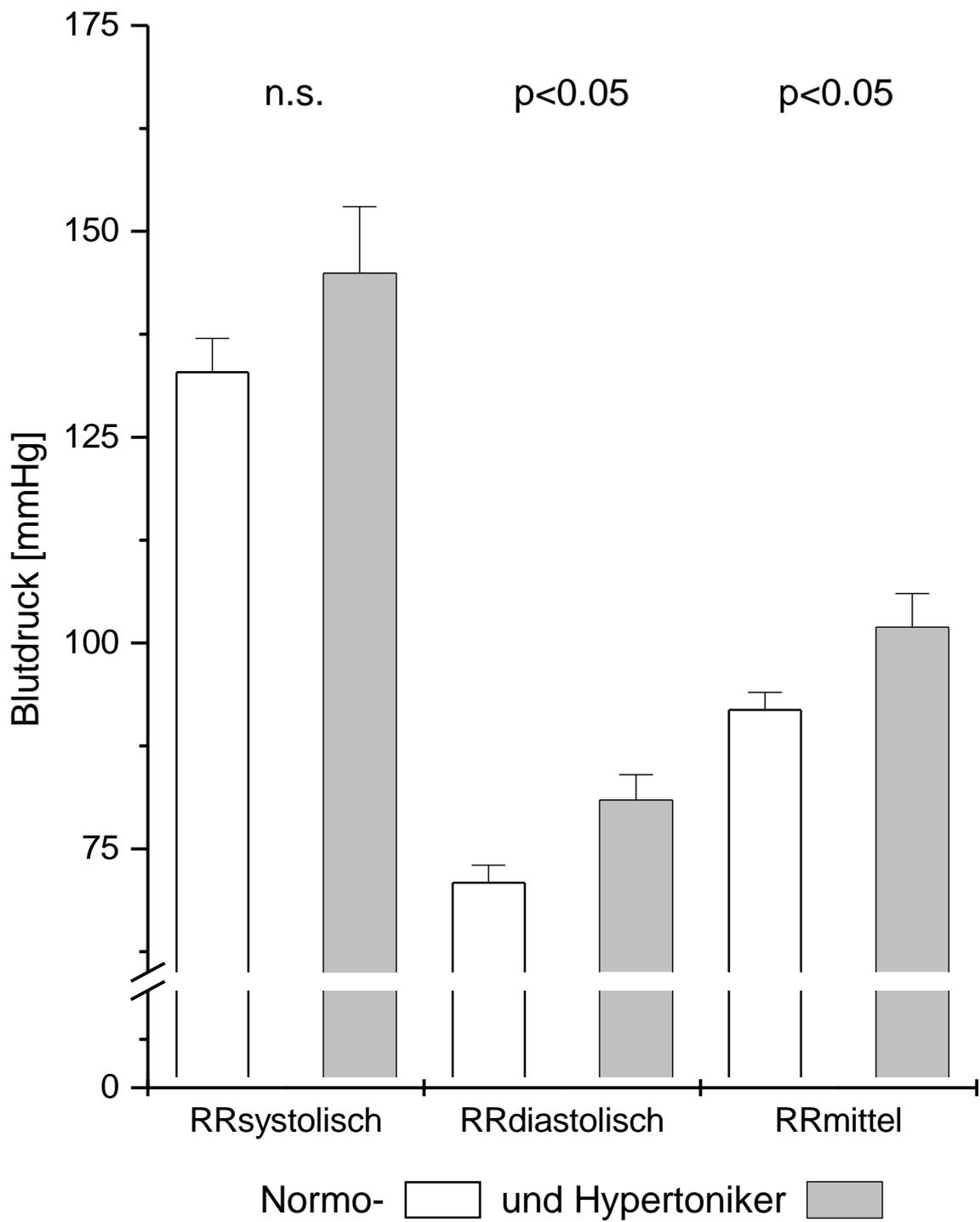


Abb.6: Blutdruck während der Koronarangiographie bei n=22 Normotonikern und n=24 Hypertonikern im Vergleich

2.) Vergleich des arteriellen Blutdrucks der Patienten auf der Station und während der Herzkatheteruntersuchung:

Im Normotonikerkollektiv war der stationäre Blutdruck signifikant unterschiedlich zu demjenigen während der Herzkatheteruntersuchung: diastolisch betrug der stationäre Blutdruck 78 ± 2 mmHg versus 71 ± 2 mmHg während der Herzkatheteruntersuchung, systolisch betrug der stationäre Blutdruck 122 ± 3 mmHg versus 133 ± 4 mmHg während der Herzkatheteruntersuchung.

Im Hypertonikerkollektiv dagegen war der stationäre Blutdruck nicht signifikant unterschiedlich zu demjenigen während der Herzkatheteruntersuchung.

Tabelle 5: Blutdruck auf der Station und während der Herzkatheteruntersuchung

<i>Blutdruck</i>	Einheit	Stationär	Herzkatheter- untersuchung	Sign.
Normotoniker:				
Arterieller Mitteldruck	[mmHg]	93 ± 2	92 ± 2	n.s.
Systolischer Blutdruck	[mmHg]	122 ± 3	133 ± 4	$p < 0.01$
Diastolischer Blutdruck	[mmHg]	78 ± 2	71 ± 2	$p < 0.05$
Hypertoniker:				
Arterieller Mitteldruck	[mmHg]	107 ± 2	102 ± 4	n.s.
Systolischer Blutdruck	[mmHg]	145 ± 4	145 ± 8	n.s.
Diastolischer Blutdruck	[mmHg]	88 ± 2	81 ± 3	n.s.

Nach Betrachtung der linksventrikulären Masse und des Blutdrucks der Patienten wurde untersucht, ob innerhalb der beiden Kollektive ein Zusammenhang zwischen der Grösse der linksventrikulären Masse und der Höhe des Blutdrucks besteht. Dazu wurden der Arterielle Mitteldruck und die auf die Körperoberfläche normierte linksventrikuläre Masse verwendet. Weder bei den Normotonikern noch bei den Hypertonikern bestand eine signifikante Korrelation zwischen der linksventrikulären Masse und dem Blutdruck (s.Abb.7).

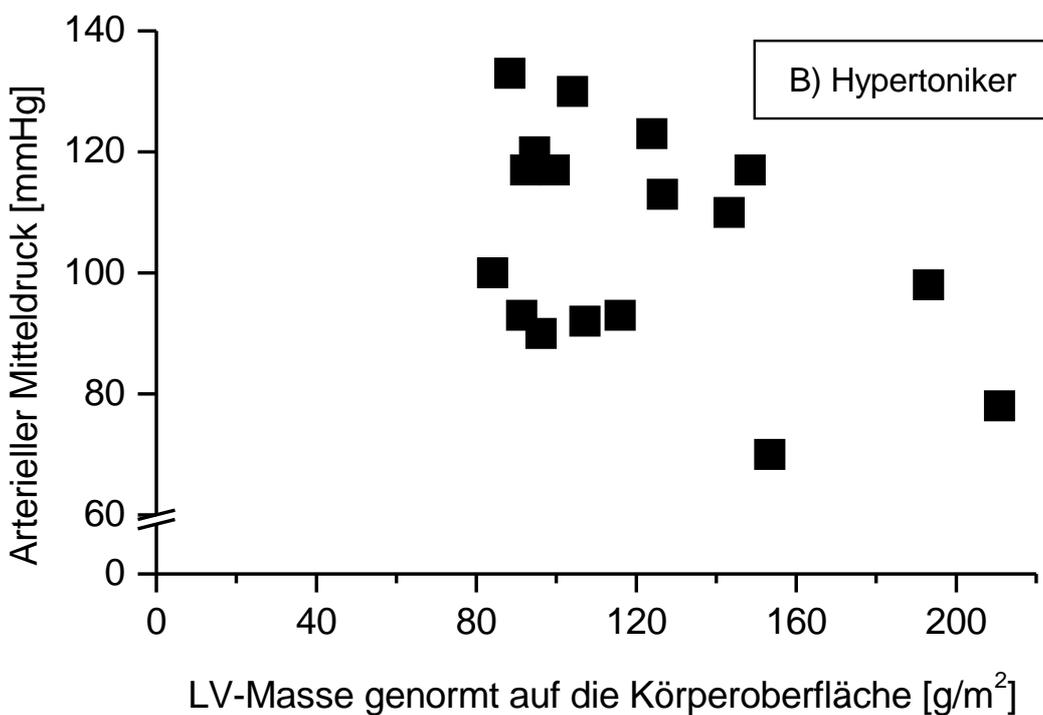
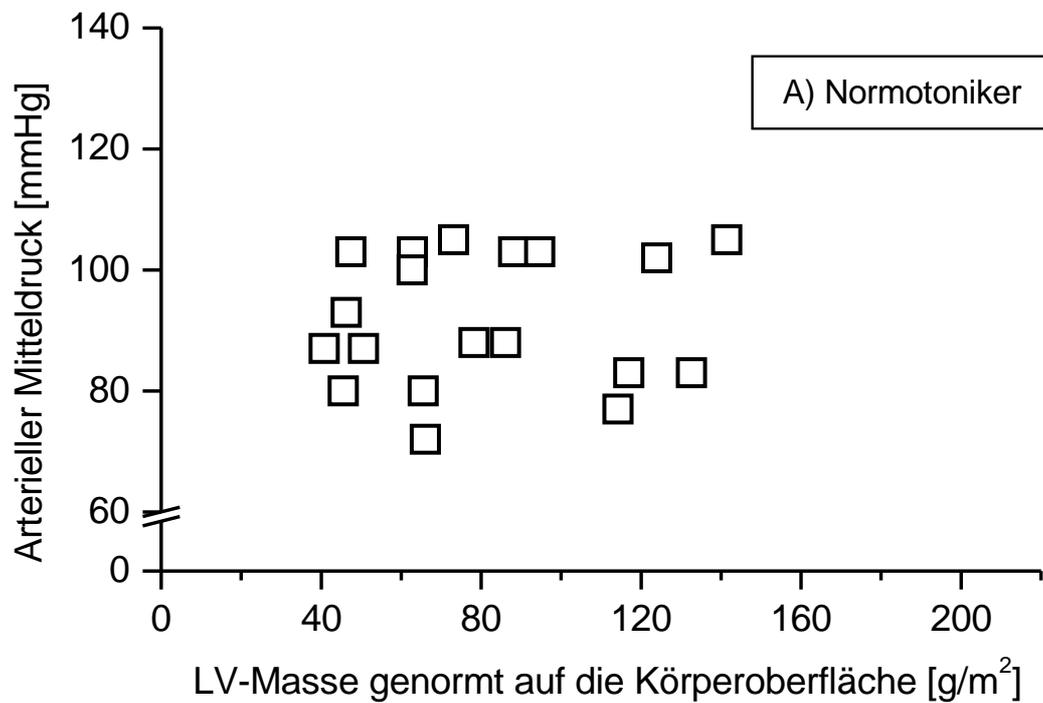


Abb.7: Zusammenhang zwischen Linksventrikulärer Masse genormt auf die Körperoberfläche und arteriellem Mitteldruck während der Koronarangiographie bei A) Normotonikern (n=19) und B) Hypertonikern (n=17)

3.1.4 Medikation des Patientenkollektivs

Die aktuelle Medikation des Patientenkollektivs wurde bezüglich des antianginösen und antihypertensiven Wirkungsspektrums erfaßt.

54,5 % der Normotoniker und 50,0 % der Hypertoniker nahmen regelmäßig organische Nitrate ein. Bei den Hypertonikern waren aufgrund der antihypertensiven Therapie häufiger als bei den Normotonikern ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker anzutreffen.

Die Normotoniker (NT) bzw. Hypertoniker (HT) waren zu 4,5% bzw. 4,2 % mit dem Syndominin Molsidomin therapiert. 9,1 % der NT und 29,1 % der HT waren mit ACE-Hemmern, 36,4% der NT bzw. 45,8% der HT mit β -Blockern, 4,5% der NT bzw. 37,5% der HT mit Calciumantagonisten, 9,1% der NT bzw. 9,1 der HT mit einem Diuretikum und 4,5% der NT bzw. 4,2% der HT mit dem zentralen α -Blocker Clonidin therapiert.

Tabelle 6: Medikation des Patientenkollektivs

<u>Medikamentengruppe</u>	Hypertoniker		Normotoniker	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Nitrate	12	50,0	12	54,5
Syndominin	1	4,2	1	4,5
ACE-Hemmer	7	29,2	2	9,1
AT2-Antagonisten	1	4,2	0	0,0
β -Blocker	11	45,8	8	36,4
Calciumantagonisten	9	37,5	1	4,5
Diuretikum	1	4,2	2	9,1
Zentraler α -Blocker	1	4,2	1	4,5

Von den Normotonikern erhielten 40,9 % eine antianginöse Monotherapie, 27,3 % eine Zweierkombination und 31,8 % eine Dreierkombination. 31,8 % der Normotoniker nahmen keine antianginösen Medikamente ein. Von den Hypertonikern erhielten 54,2% eine

antianginöse Monotherapie, 37,5 % eine Zweierkombination und 4,2% eine Dreierkombination. 4,2 % der Hypertoniker nahmen keine antianginösen Medikamente ein.

Tabelle 7: Antianginöse Therapie des Patientenkollektivs

Angina-Pectoris-Kombinationstherapie	<i><u>Hypertoniker</u></i>		<i><u>Normotoniker</u></i>	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Monotherapie	13	54,2	9	40,9
Zweierkombination	9	37,5	6	27,3
Dreierkombination	1	4,2	0	0,0
Keine Therapie	1	4,2	7	31,8

Die regelmäßige antihypertensive Medikation bestand bei 29,2 % der Hypertoniker aus ACE-Hemmern, bei 45,8 % aus β -Blockern, bei 37,5 % aus Calciumkanalblockern und bei 4,2 % aus Diuretika. Der antihypertensiven Therapieempfehlung der Deutschen Hochdruckliga entsprechend lag bei 62,5 % eine Monotherapie, bei 25,0 % eine Zweierkombination und bei 4,2 % eine Dreierkombination. Nur 8,3 % der Hypertoniker nahmen bisher keine antihypertensiven Medikamente ein.

3.2 Methodische Ergebnisse

3.2.1 Reproduzierbarkeit der QCA-Ergebnisse

Die Intra- und Interobserver-Variabilität wurde anhand von 24 wiederholten Messungen der Segmentdurchmesser der Koronararterien bei 5 verschiedenen Patienten ermittelt.

Die Intraobserver-Variabilität betrug $0,09 \pm 0,05$ mm, was einer prozentualen Differenz von $3,01 \pm 1,91$ % entsprach.

Die Interobserver-Variabilität betrug $0,13 \pm 0,13$ mm, was einer prozentualen Differenz von $3,13 \pm 2,86$ % entsprach.

3.2.2 Vergleichbarkeit der QCA-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Projektionsebene, der Koronararterie und dem Gefäßsegment

1.) Vergleichbarkeit in unterschiedlichen Projektionsebenen:

Die Aufnahmen der Koronararterien erfolgten aus den zwei Projektionen RAO 30/45 und LAO 60/90, da man nicht von einem wirklich runden Querschnitt der Koronararterien ausgehen kann und ein ovales Konstrukt dem tatsächlichen Querschnitt eher entspricht. Bei 7 Normotonikern und 7 Hypertonikern wurde zunächst anhand eines eindeutig lokalisierbaren Koronararterienabschnitts der Koronardurchmesser aus beiden Ebenen bestimmt und verglichen. Dies erfolgte sowohl für den Koronardiameter in Ruhe als auch für die Interventionen mit Isosorbiddinitrat in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg.

Die Differenzen der ermittelten Koronardurchmesser aus den beiden Projektionsebenen lagen zwischen 0,30 und 0,47 mm, der Unterschied war nicht signifikant. Tendenziell war der ermittelte Koronardiameter aus der Projektionsebene RAO 30/45 jeweils größer als derjenige aus LAO 60/90. Die prozentuale Koronardilatation zeigte in den verschiedenen Ebenen eine nicht signifikante Abweichung von 1,80 % bei NT und 1,50 % bei HT.

Tabelle 8: Vergleich der Dilatation epikardialer Leitungsarterien in den Projektionsebenen RAO 30/45 und LAO 60/90 nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	<i>Normotoniker</i>			
	LAO	RAO	Differenz	p-Wert
Patienten-Anzahl	7	7		
Koronardiameter[mm]:				
In Ruhe	3,01 \pm 0,49	3,34 \pm 0,65	0,33	0,143
0.1mg ISDN	3,48 \pm 0,60	3,79 \pm 0,72	0,31	0,210
0.3mg ISDN	3,69 \pm 0,76	4,15 \pm 0,91	0,46	0,074
1.0mg ISDN	3,72 \pm 0,67	4,19 \pm 0,92	0,47	0,089
Koronardilatation[%]:				
0.1mg ISDN	15,84 \pm 6,14	14,00 \pm 6,07	1,84	0,259
0.3mg ISDN	22,15 \pm 11,54	24,11 \pm 11,40	1,96	0,370
1.0mg ISDN	23,64 \pm 10,70	25,44 \pm 10,52	1,80	0,396
	Hypertoniker			
	LAO	RAO	Differenz	p-Wert
Patienten-Anzahl	7	7		
Koronardiameter[mm]:				
In Ruhe	2,99 \pm 0,79	3,29 \pm 0,61	0,30	0,258
0.1mg ISDN	3,00 \pm 0,79	3,36 \pm 0,62	0,36	0,188
0.3mg ISDN	3,01 \pm 0,75	3,41 \pm 0,62	0,40	0,166
1.0mg ISDN	3,03 \pm 0,82	3,38 \pm 0,60	0,35	0,269
Koronardilatation[%]:				
0.1mg ISDN	0,44 \pm 2,86	1,94 \pm 2,67	1,50	0,155
0.3mg ISDN	1,53 \pm 3,54	3,63 \pm 2,75	0,21	0,156
1.0mg ISDN	1,77 \pm 5,05	2,93 \pm 5,06	1,16	0,389

2.) Vergleichbarkeit an unterschiedlichen Gefäßen:

Die selektive Katheterisierung und Darstellung der linken Koronararterie ermöglichte einen Vergleich der gleichmäßigen Verteilung des intrakoronar applizierten Isosorbiddinitrats und der gleichförmigen Reaktion der koronaren Makrostrombahn. Die Koronardiameter des Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX) wurden in Ruhe und nach i.c.-Applikation von Isosorbiddinitrat in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg bei 9 Normotonikern und 8 Hypertonikern mittels QCA bestimmt und verglichen. Weder die absoluten Koronardiameter noch die Koronardilatation in Prozent wiesen einen signifikanten Unterschied zwischen RIVA und RCX auf. Die Koronardiameter der Normotoniker in Ruhe betragen für den RIVA im mittel $3,36 \pm 0,66$ mm und für den RCX $3,46 \pm 0,73$ mm. Nach maximaler Dilatation unter i.c.-Applikation von 1,0 mg ISDN betragen die Diameter für den RIVA im mittel $4,11 \pm 0,68$ mm und für den RCX $4,30 \pm 0,84$ mm, was einer Koronardilatation von 25,81 % des RIVA und 24,95 % des RCX entsprach. Die Koronardiameter der Hypertoniker in Ruhe waren im mittel $3,34 \pm 0,60$ mm für den RIVA und $3,19 \pm 0,65$ mm für den RCX, nach maximaler Dilatation unter 1,0 mg ISDN betragen sie für den RIVA im mittel $3,55 \pm 0,67$ mm und für den RCX $3,32 \pm 0,71$ mm. Dies entsprach einer maximalen Dilatation von 6,61 % des RIVA und 4,59 % des RCX.

Tabelle 9: Vergleich der Dilatation des Ramus interventricularis anterior und des Ramus circumflexus der linken Koronararterie nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	<i>Normotoniker</i>		
	RIVA	RCX	p-Wert
Patienten-Anzahl	9	9	
Koronardiameter[mm]:			
In Ruhe	3,36 \pm 0,66	3,46 \pm 0,73	0,687
0.1mg ISDN	3,73 \pm 0,67	3,96 \pm 0,86	0,393
0.3mg ISDN	4,02 \pm 0,69	4,20 \pm 0,95	0,471
1.0mg ISDN	4,11 \pm 0,68	4,30 \pm 0,84	0,454
Koronardilatation[%]:			
0.1mg ISDN	14,11 \pm 5,20	14,26 \pm 5,48	0,885
0.3mg ISDN	22,50 \pm 7,56	20,75 \pm 9,78	0,260
1.0mg ISDN	25,81 \pm 7,35	24,95 \pm 9,30	0,558
	Hypertoniker		
	RIVA	RCX	p-Wert
Patienten-Anzahl	8	8	
Koronardiameter[mm]:			
In Ruhe	3,34 \pm 0,60	3,19 \pm 0,65	0,557
0.1mg ISDN	3,41 \pm 0,63	3,31 \pm 0,75	0,683
0.3mg ISDN	3,48 \pm 0,64	3,30 \pm 0,70	0,466
1.0mg ISDN	3,55 \pm 0,67	3,32 \pm 0,71	0,341
Koronardilatation[%]:			
0.1mg ISDN	2,00 \pm 3,46	3,15 \pm 3,39	0,369
0.3mg ISDN	3,70 \pm 5,67	4,09 \pm 5,27	0,690
1.0mg ISDN	6,61 \pm 5,75	4,59 \pm 4,20	0,085

3.) Vergleichbarkeit entlang des Gefäßverlaufs:

Um die Koronargefäßdilatation entlang des Gefäßverlaufs von proximal nach distal beurteilen zu können, wurden proximale, im mittleren Drittel gelegene und distale Gefäßsegmente und ihre maximale Dilatation nach i.c.-Applikation von 0,1/0,3/1,0 mg ISDN bei 6 Normotonikern und 6 Hypertonikern bestimmt. Die drei Gefäßsegmente unterschieden sich bezüglich ihrer Gefäßdurchmesser und der ISDN-induzierten Dilatation sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern nicht signifikant.

Das proximale Gefäßsegment dilatierte bei den Normotonikern maximal $26,23 \pm 9,58$ % (Mittelwert \pm Standardabweichung), das im mittleren Drittel gelegene Segment $25,32 \pm 12,26$ % und das distale Segment $24,86 \pm 10,77$ %.

Bei den Hypertonikern dilatierte das proximale Segment maximal $4,52 \pm 4,32$ %, das mediale Segment $5,72 \pm 4,46$ % und das distale Segment $3,98 \pm 5,92$ %.

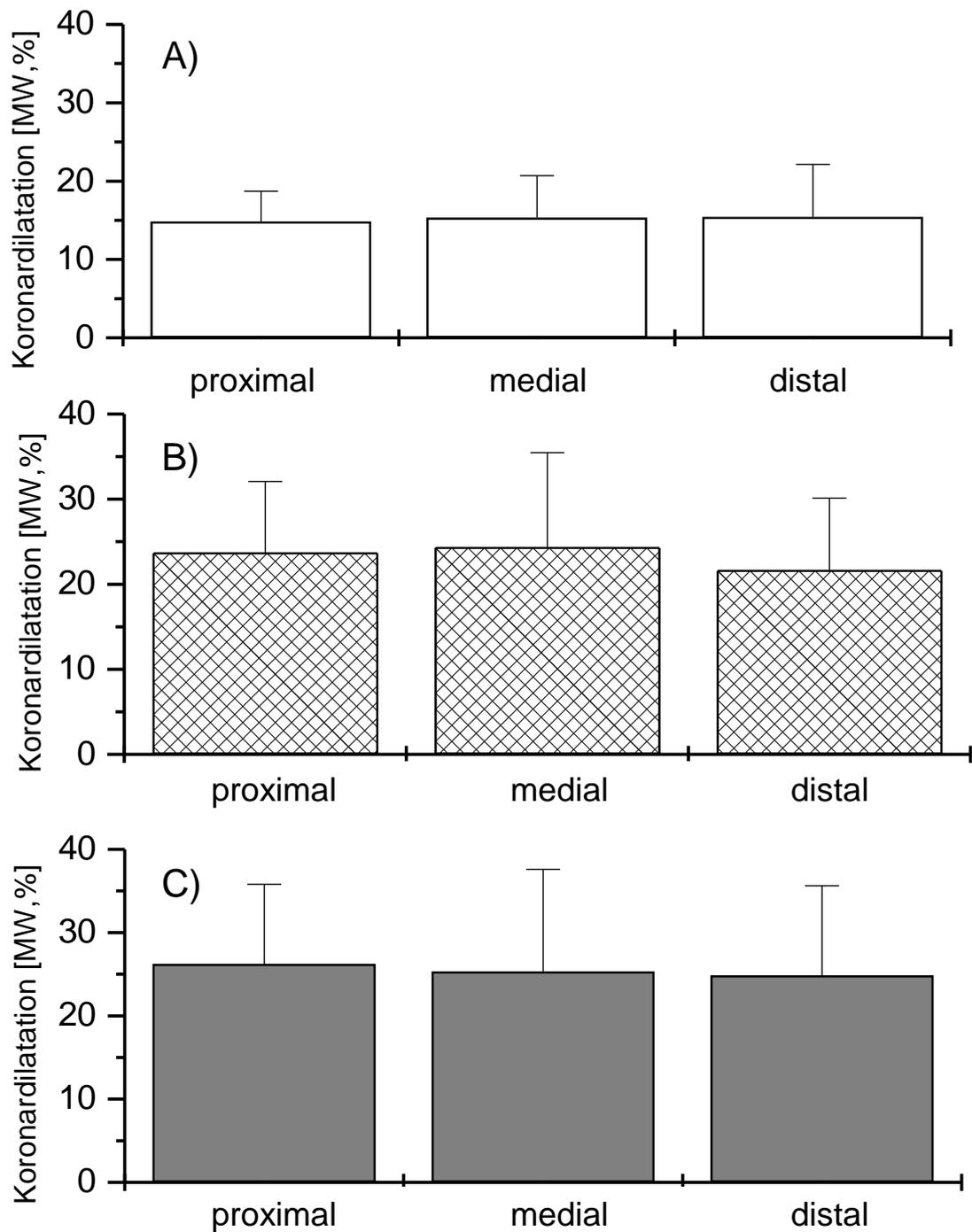


Abb.9: Vergleich der Dilatation proximaler, medialer und distaler Segmente epikardialer Leitungsarterien nach intrakoronarer Applikation von A) 0,1 mg B) 0,3 mg C) 1,0 mg Isosorbiddinitrat bei n= 6 Normotonikern
Angabe der Koronardilatation jeweils als Mittelwert + Standardabweichung in %.

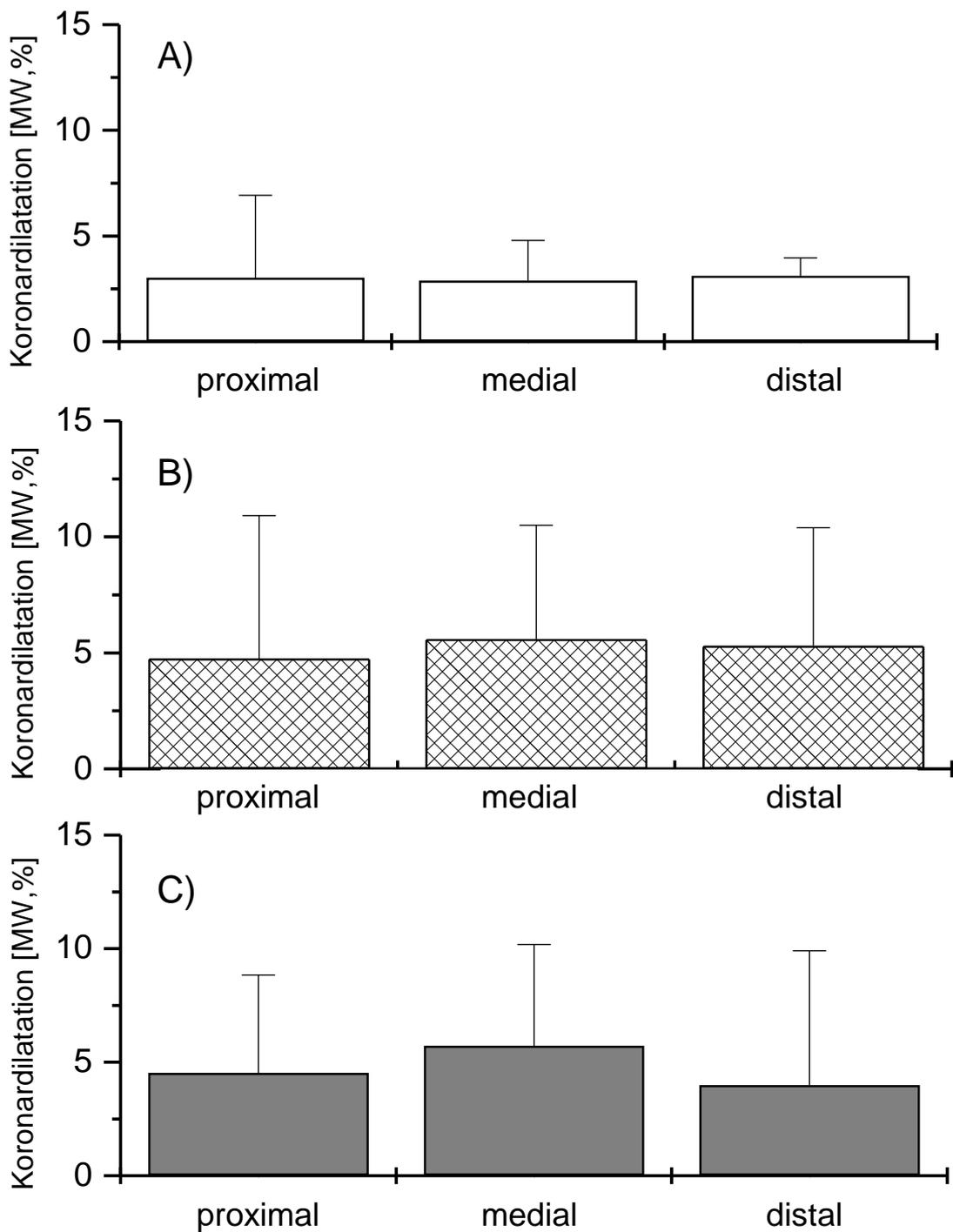


Abb.10: Vergleich der Dilatation proximaler, medialer und distaler Segmente epikardialer Leitungsarterien nach intrakoronarer Applikation von A) 0,1 mg B) 0,3 mg C) 1,0 mg Isosorbiddinitrat bei n=6 Hypertonikern
Angabe der Koronardilatation jeweils als Mittelwert + Standardabweichung in %.

3.3 Dilatation epikardialer Leitungsarterien bei Normo- und Hypertonikern

3.3.1 ISDN-induzierte Koronardilatation

In diesem Abschnitt der Untersuchung sollten die Ruhediameter epikardialer Leitungsarterien und die Koronardilatation nach i.c.-Applikation von ISDN in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg bei Normotonikern und Hypertonikern verglichen werden.

Die Ruhediameter der epikardialen Leitungsarterien waren bei 22 Normotonikern mit Koronardiametern von $3,44 \pm 0,14$ mm und bei 24 Hypertonikern mit $3,26 \pm 0,14$ mm vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich.

Die epikardialen Leitungsarterien dilatierten dosisabhängig nach i.c.-Applikation von Isosorbiddinitrat in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg bis zu einem maximalen Koronardiameter von $4,12 \pm 0,15$ mm bei Normotonikern und von $3,36 \pm 0,14$ mm bei Hypertonikern (s.Abb.11), dies entsprach einer prozentualen Maximaldilatation von 24 ± 1 % für Normotoniker und 4 ± 1 % für Hypertoniker (s.Abb.12). Die maximale ISDN-induzierte Koronardilatation war bei Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern hoch signifikant eingeschränkt, $p < 0.001$.

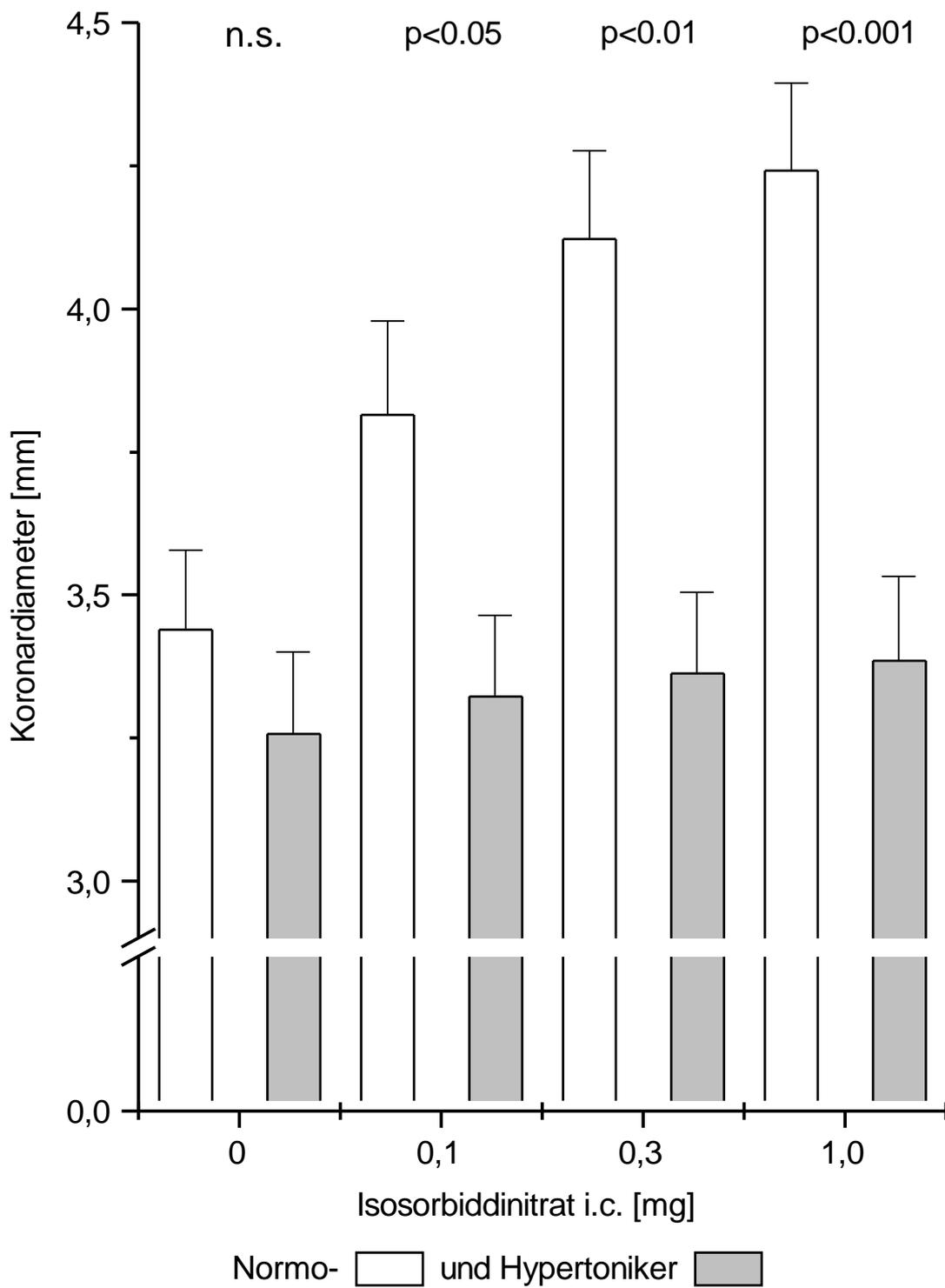


Abb.11: Absolute Änderung des Koronardiameters bei n= 22 Normo- und n= 24 Hypertonikern nach intrakoronarer Applikation von 0,1/0,3/1,0 mg Isosorbiddinitrat

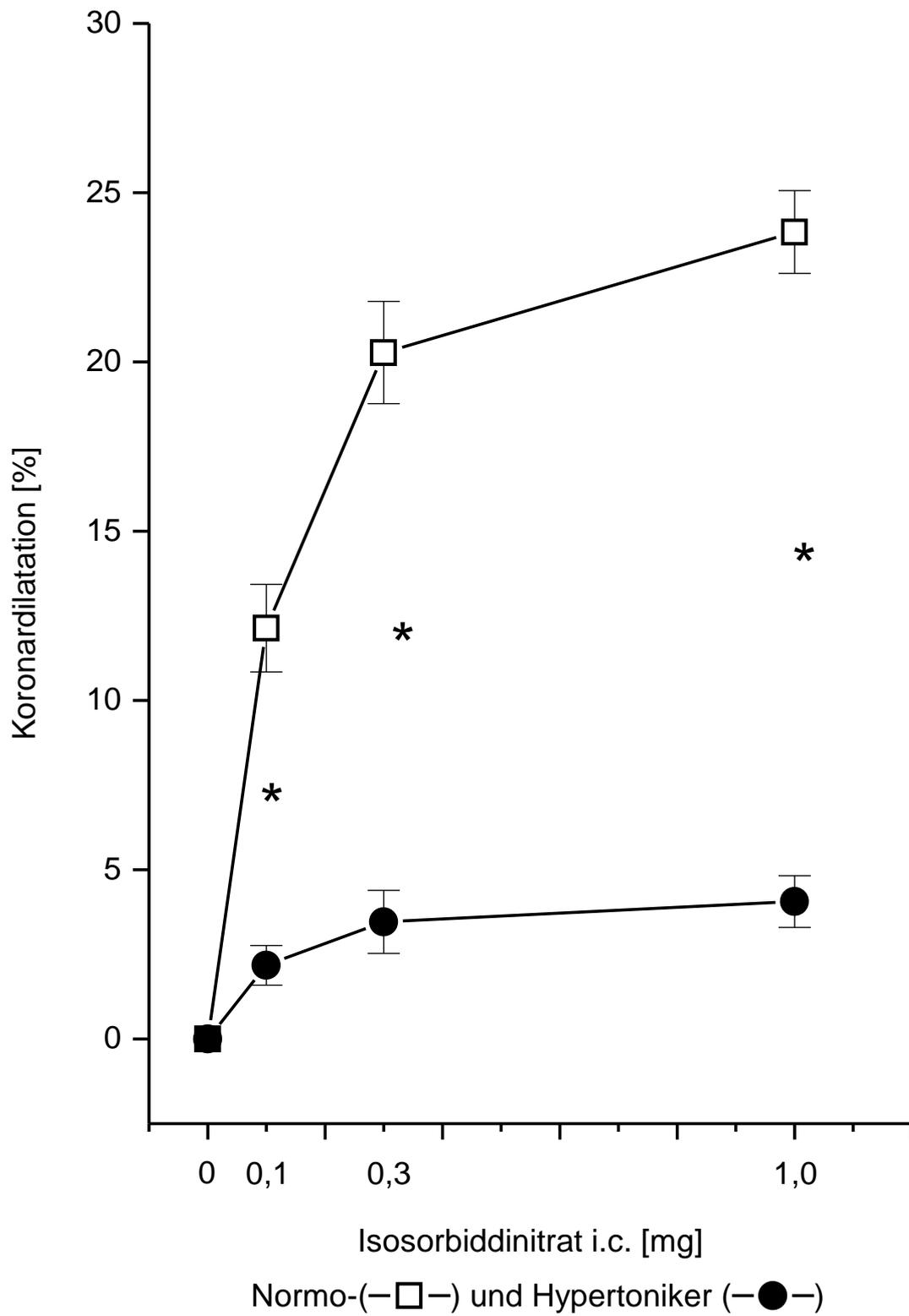


Abb.12: Dilatation epikardialer Leitungsarterien von n=22 Normo- und n=24 Hypertonikern nach intrakoronarer Applikation von 0,1/0,3/1,0 mg Isosorbiddinitrat

Abschließend sollte die Blutversorgung des linksventrikulären Myokards durch die koronaren Leitungsgefäße anschaulich gemacht werden. Desweiteren wurde die Situation bei NT und HT in Ruhe und unter i.c. Applikation von Isosorbiddinitrat verglichen.

Beim ausgeglichenen koronaren Versorgungstyp kann die überwiegende Blutversorgung des linken Ventrikels als Relation der summierten Kreisflächen der proximalen Koronarsegmente der linken Koronararterie (Ramus circumflexus und Ramus interventrikularis anterior) zur linksventrikulären Masse postuliert werden.

Nach Gegenüberstellung der summierten Kreisflächen der Koronarsegmente der linken Koronararterie von 9 Normotonikern und 6 Hypertonikern, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kreisfläche in Ruhe von $17,35 \pm 2,28 \text{ mm}^2$ bei den NT versus $18,43 \pm 2,09 \text{ mm}^2$ bei den HT.

Nach i.c.-Applikation von 1 mg ISDN ergab sich ein Trend zu einer größeren Kreisfläche bei den NT mit einer Kreisfläche von $26,75 \pm 3,1 \text{ mm}^2$ gegenüber $20,88 \pm 2,33 \text{ mm}^2$ bei den HT, dieser Unterschied war nicht signifikant.

Nach Normierung der Kreisflächen der linken Koronarsegmente auf die linksventrikuläre Masse war diese bei den Hypertonikern in Ruhe kleiner als bei den Normotonikern und wurde nach i.c.-Applikation von 1,0 mg ISDN nur geringfügig größer. Die normierte Kreisfläche nahm bei den Hypertonikern nach i.c.-Applikation von ISDN von $8,94$ auf $10,18 \text{ mm}^2 / 100\text{g}$ versus von $12,77$ auf $19,49 \text{ mm}^2 / 100\text{g}$ bei den Normotonikern zu, $p < 0,05$.

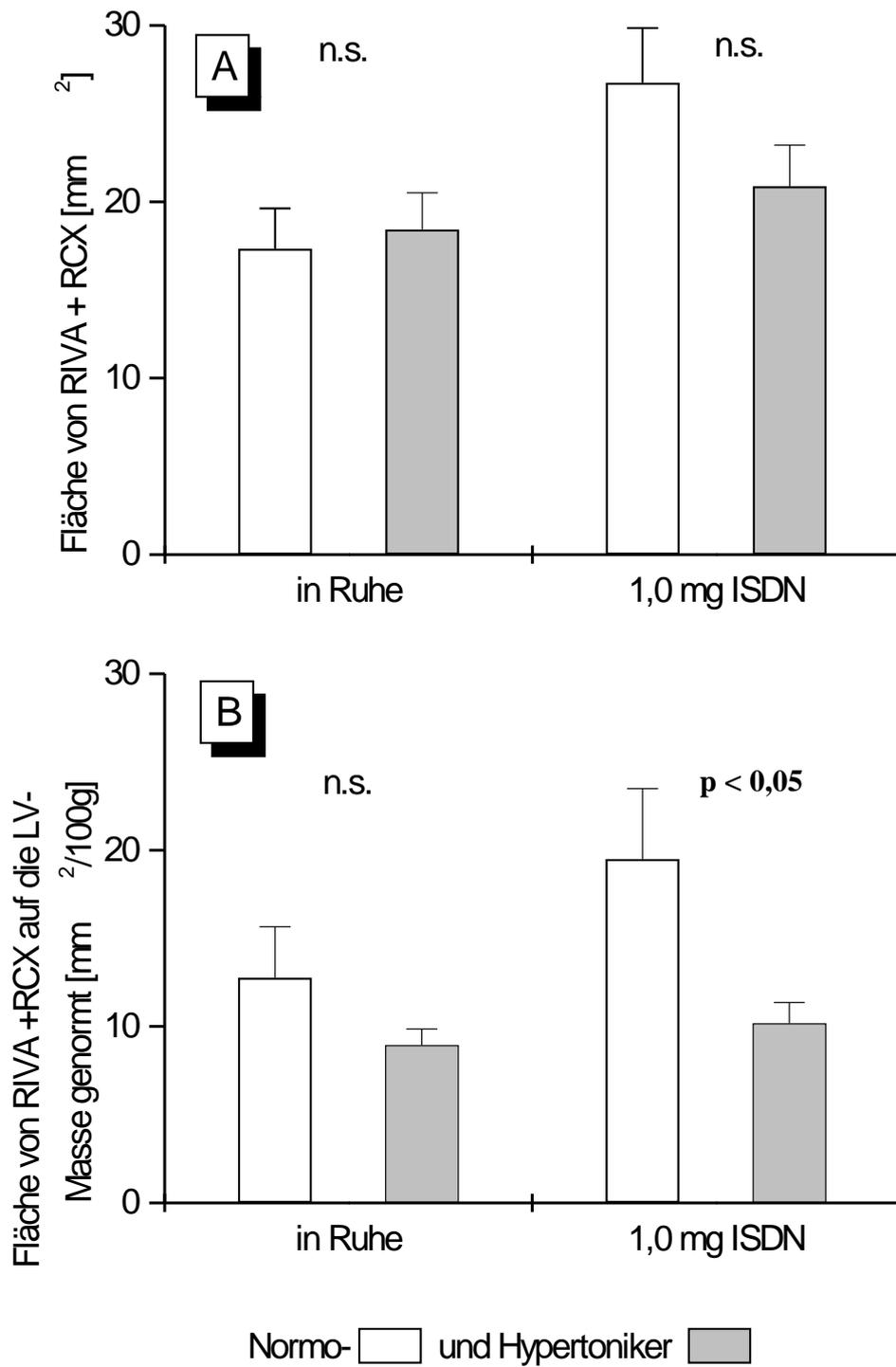


Abb.13: Summierte Flächen von RIVA und RCX A) absolut und B) genormt auf 100g LV-Masse in Ruhe und nach intrakoronarer Applikation von 1,0 mg Isosorbiddinitrat bei n=9 Normo- und N=6 Hypertonikern

Zur Beurteilung der Koronardiameter in Ruhe, wurde untersucht, ob die Grösse des Koronardiameters in Zusammenhang mit dem arteriellen Mitteldruck und in Zusammenhang mit der linksventrikulären Masse, die auf die Körperoberfläche genormt ist, steht. Es zeigte sich, dass zwischen dem Koronardiameter in Ruhe und dem arteriellen Mitteldruck weder im Normotoniker- noch im Hypertoniker- Kollektiv eine Zusammenhang vorliegt (s.Abb.14). Weiterhin bestand auch in beiden Kollektiven keine Korrelation zwischen dem Koronardiameter in Ruhe und der linksventrikulären auf die Körperoberfläche genormten Masse (s.Abb.15).

Ein weiterer interessanter Aspekt war, ob in einem der Kollektive eine Korrelation zwischen Maximaldilatation nach i.c.- Applikation von 1,0 mg Isosorbiddinitrat und auf die Körperoberfläche normierter linksventrikulärer Masse besteht. Anhand der vorliegenden Daten konnte weder bei den Normotonikern noch bei den Hypertonikern eine Korrelation festgestellt werden (s.Abb.16).

Ein anderer zu untersuchender Gesichtspunkt war, ob ein Zusammenhang zwischen der Größe des Ruhediameters der Koronararterien und der maximalen Dilatation nach i.c.- Applikation von 1,0 mg Isosorbiddinitrat bestand. In unserer Studie ließ sich kein ausreichend signifikanter Zusammenhang darstellen (s.Abb.17). Bei Weglassen des rechten unteren Datenpunktes als „outlyrer“ der Normotoniker betrug das $r = -0,5226$ und das $p = 0,055$.

Anhand unserer Ergebnisse wurde das Verhältnis von Koronardilatation zu mittlerem Blutdruck während der Herzkatheteruntersuchung untersucht. Es ließ sich keine Korrelation zwischen Koronardilatation und arteriellem Mitteldruck innerhalb des Normotoniker- und Hypertoniker- Kollektivs feststellen (s.Abb.18).

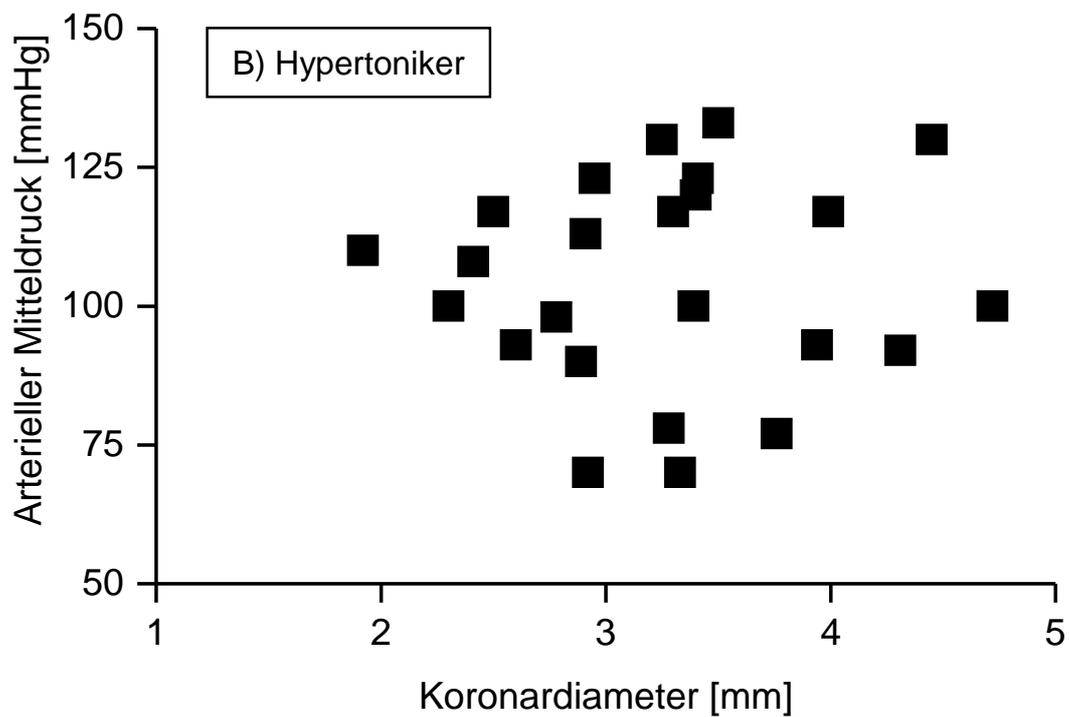
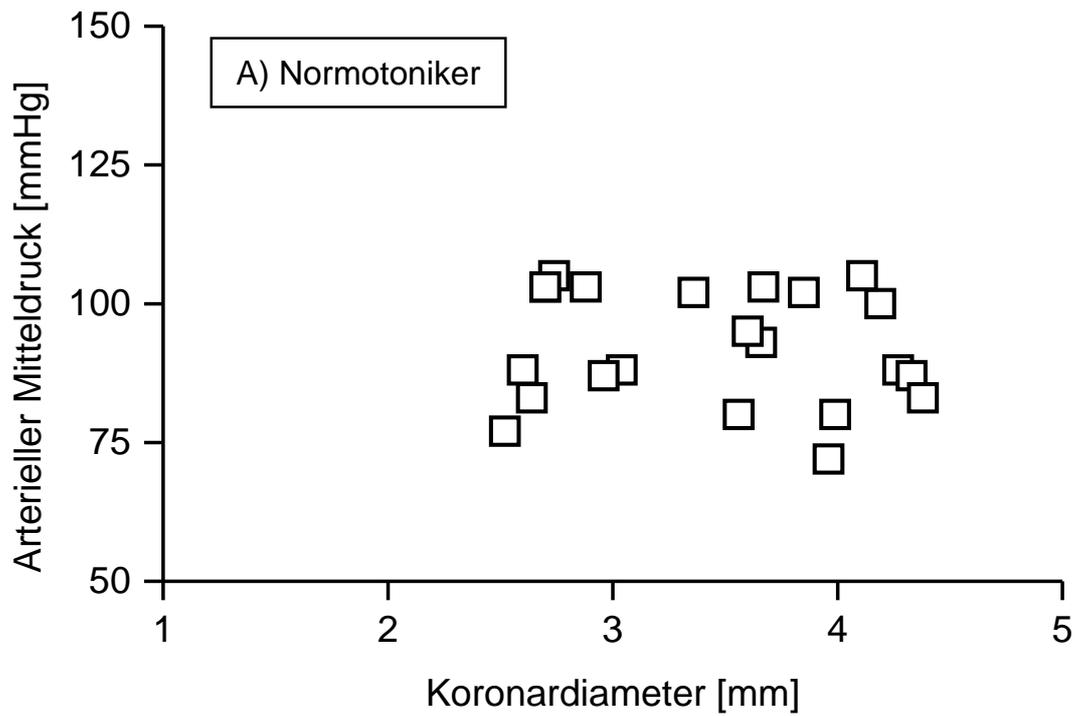


Abb.14: Zusammenhang zwischen dem Koronardiameter in Ruhe, gemessen anhand des proximalen Segmentes von RIVA bzw. RCX, und arteriellem Mitteldruck während der Koronarangiographie bei A) Normotonikern (n=22) und B) Hypertonikern (n=24)

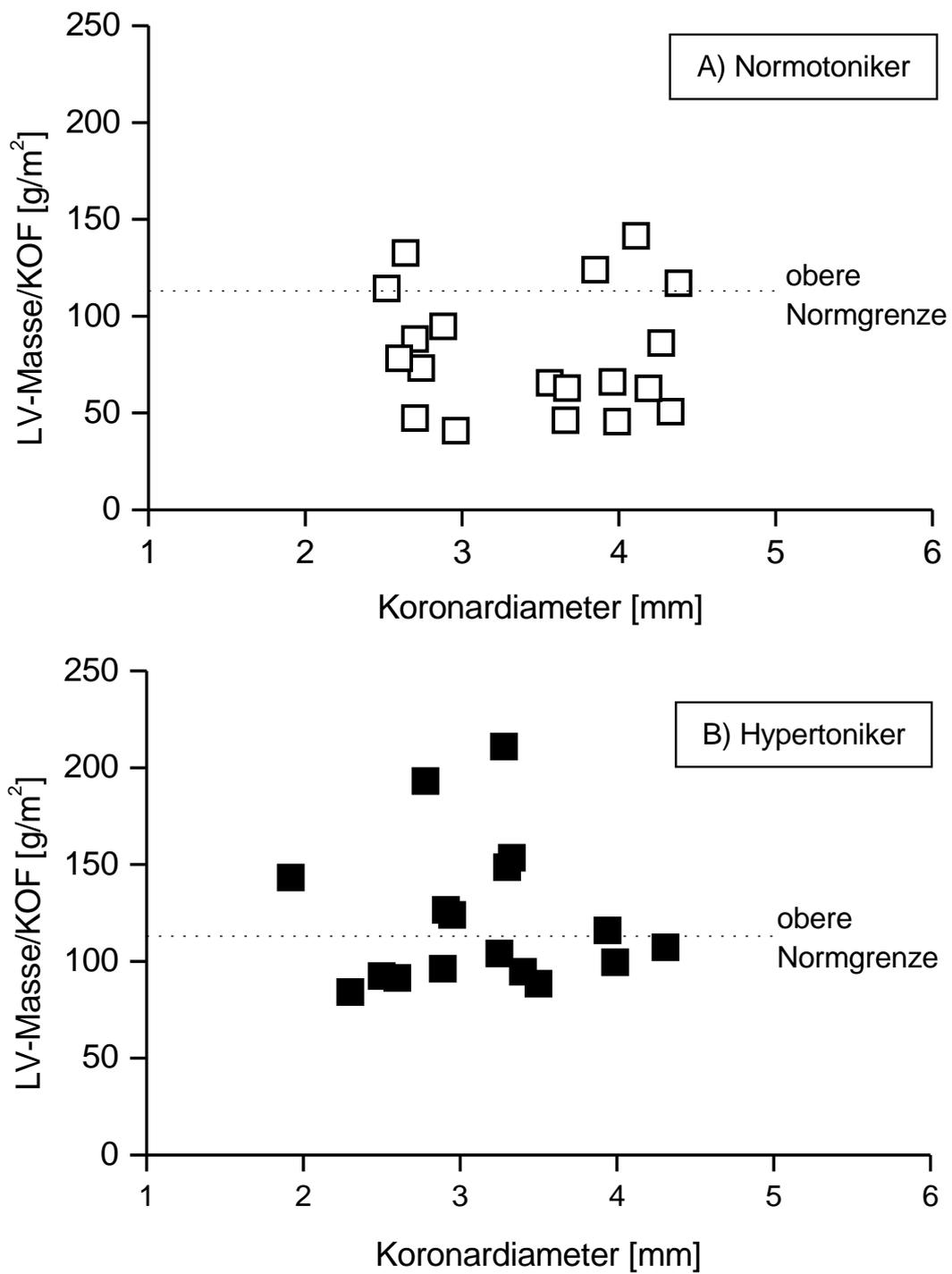


Abb.15: Zusammenhang zwischen Koronardiameter in Ruhe und Linksventrikulärer Masse genormt auf die Körperoberfläche bei A) Normotonikern (n=19) und B) Hypertonikern (n=17)

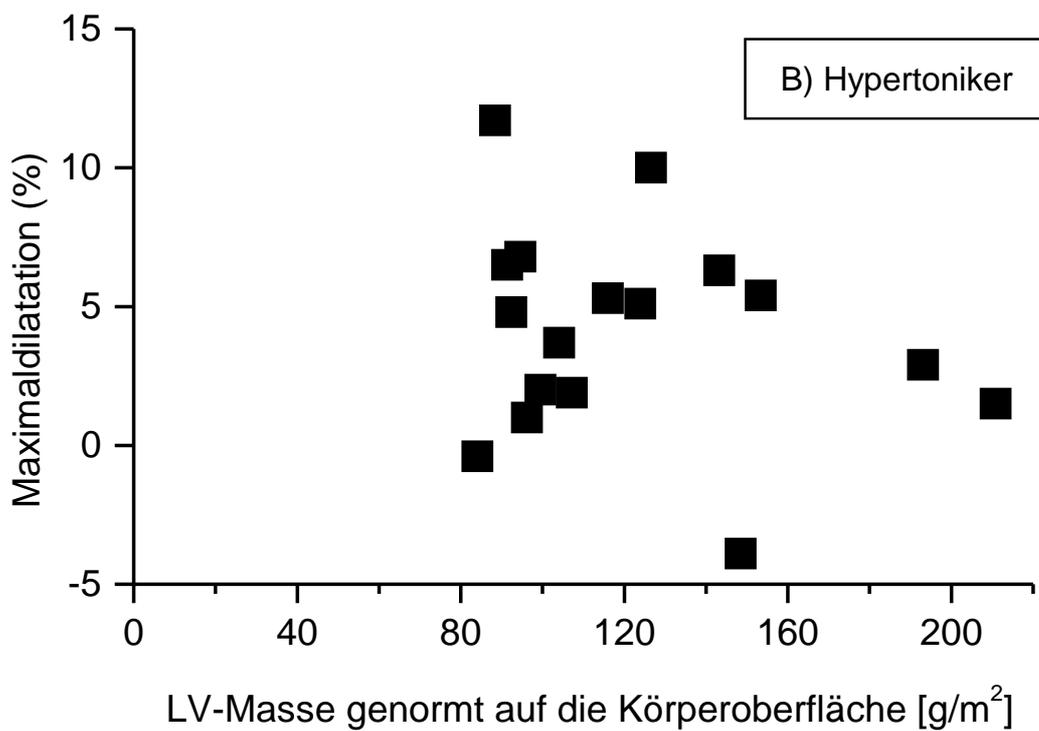
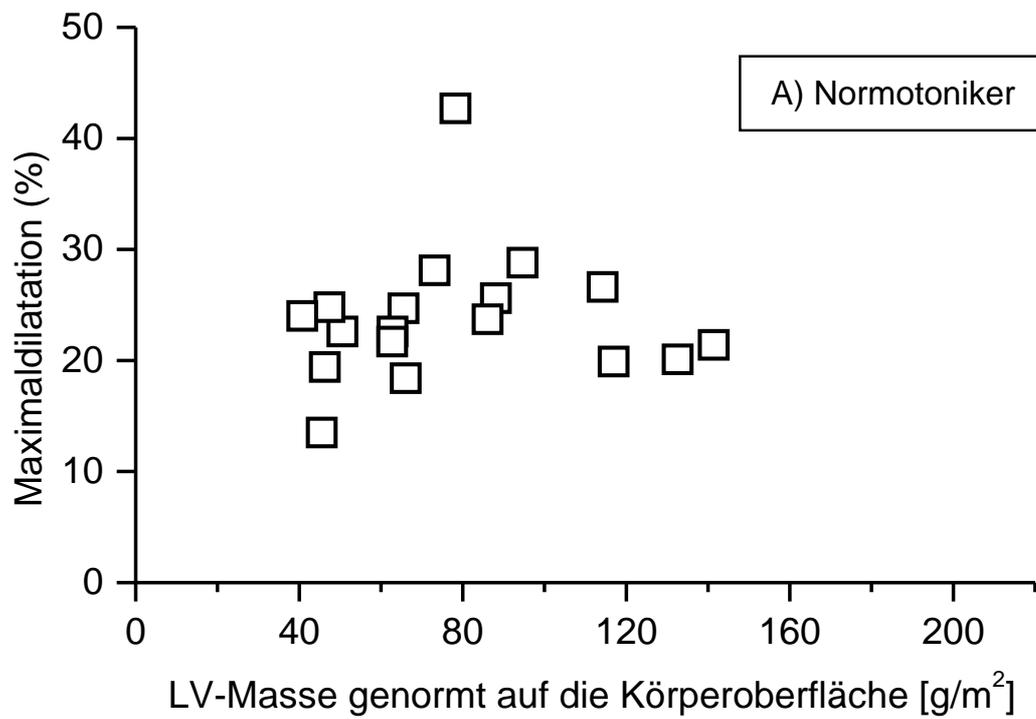


Abb.16: Zusammenhang zwischen Linksventrikulärer Masse genormt auf die Körperoberfläche und maximaler Koronardilatation nach i.c.- Applikation von 1.0 mg Isosorbiddinitrat bei A) Normotonikern (n=19) und B) Hypertonikern (n=17)

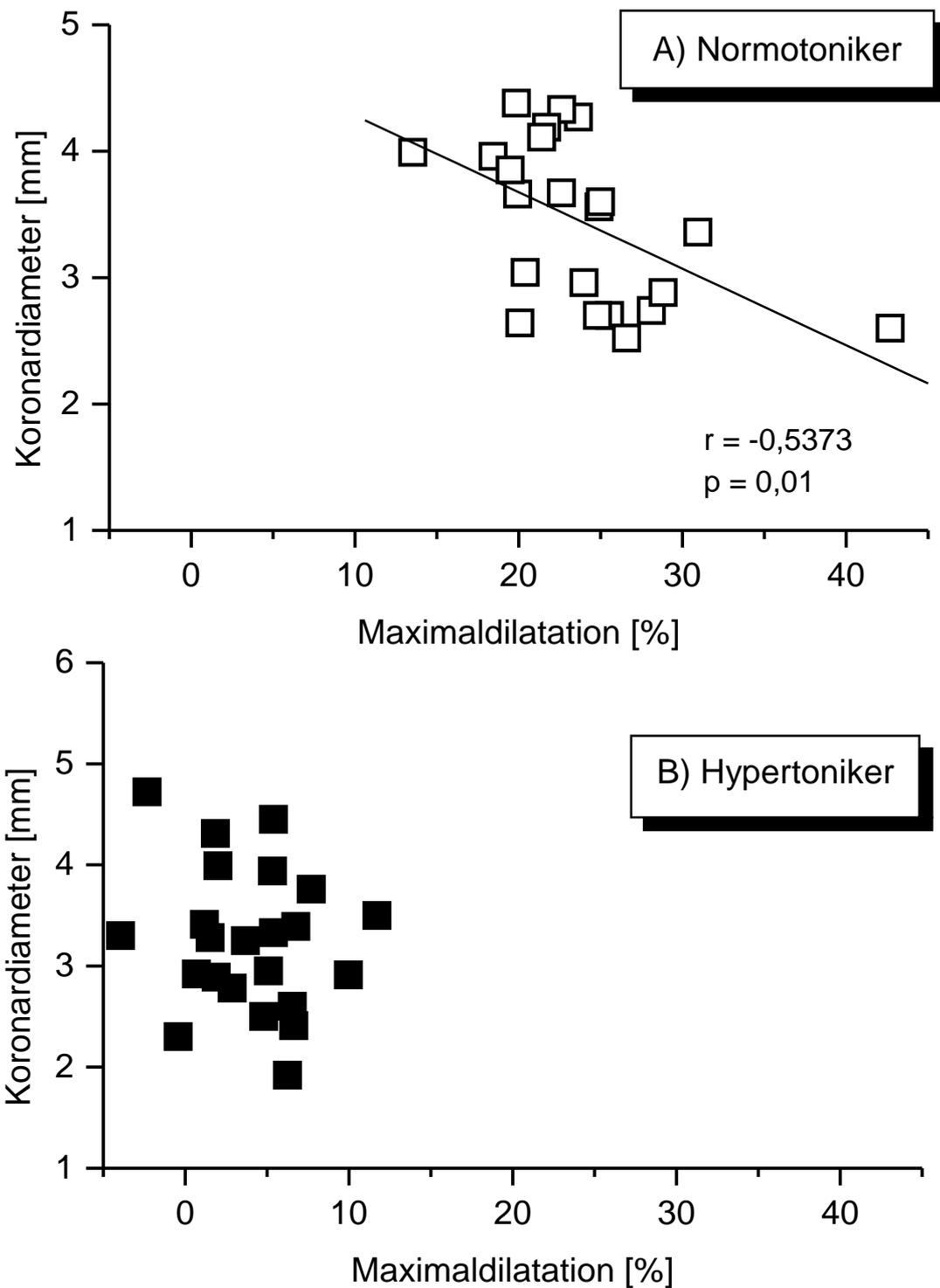


Abb.17: Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen der maximalen Koronardilatation und dem Koronardiameter in Ruhe, gemessen anhand des proximalen Segmentes von RIVA bzw. RCX, nach i.c.-Applikation von 1.0 mg Isosorbiddinitrat bei A) Normotonikern (n=22) und B) Hypertonikern (n=24)

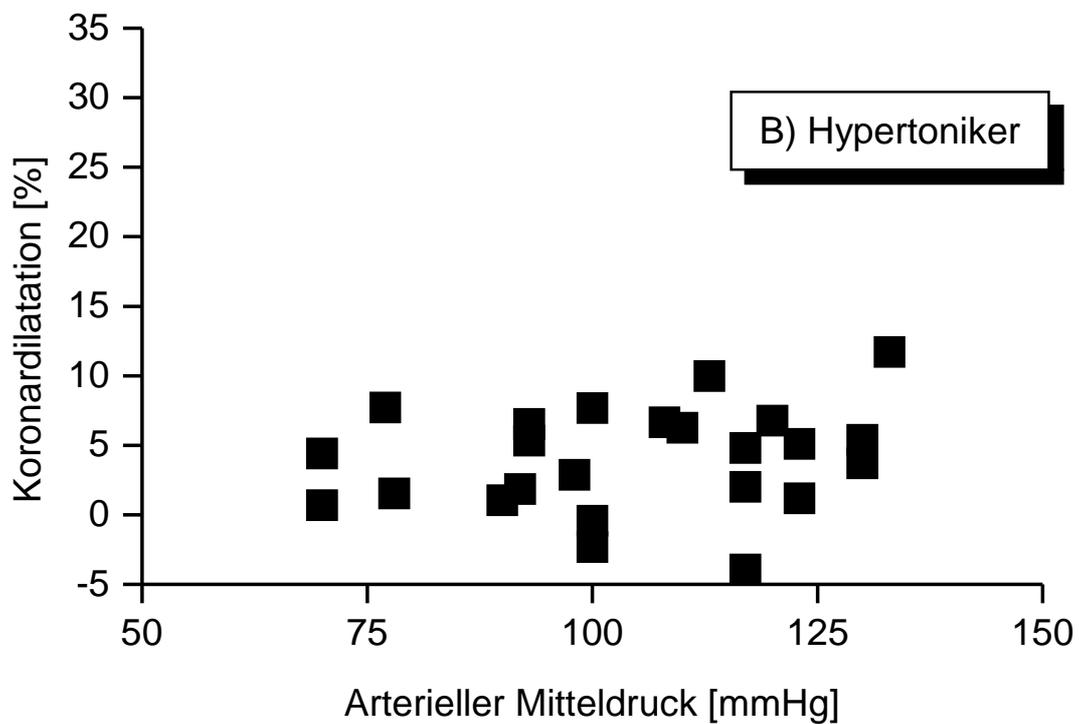
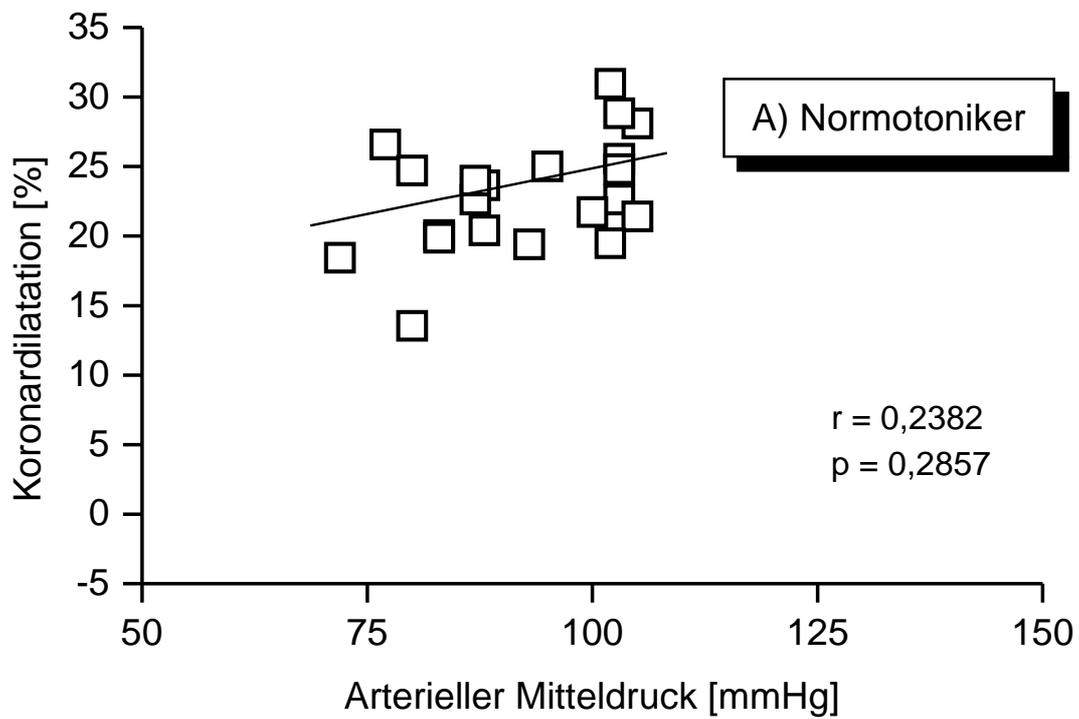


Abb.18: Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen Koronardilatation und dem Arteriellen Mitteldruck in Ruhe, gemessen anhand des proximalen Segmentes von RIVA bzw. RCX, nach i.c.-Applikation von 1.0 mg Isosorbiddinitrat bei A) Normotonikern (n=22) und B) Hypertonikern (n=24)

3.3.2 Koronardilatation innerhalb des Subkollektivs Raucher

Die Patienten der Kollektive Normotoniker und Hypertoniker wurden in die Subkollektive Raucher und Nichtraucher unterteilt, um die Koronardilatation unter Berücksichtigung des Risikofaktors Nikotinabusus analysieren zu können.

Unter den Normotonikern befanden sich 10 Raucher und 12 Nichtraucher, unter den Hypertonikern waren 8 Raucher und 16 Nichtraucher.

A) Normotoniker:

Die Koronardiameter betragen bei dem Subkollektiv Raucher in Ruhe $3,29 \pm 0,25$ mm versus $3,57 \pm 0,14$ mm bei Nichtrauchern, es bestand kein signifikanter Unterschied.

Nach i.c.-Applikation von ISDN in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg vergrößerte sich der Koronardurchmesser der Raucher auf maximal $4,09 \pm 0,28$ mm versus $4,39 \pm 0,16$ mm für Nichtraucher.

Dies entsprach einer prozentualen Koronardilatation der Raucher von $25,1 \pm 2,17$ % versus $22,8 \pm 1,35$ % der Nichtraucher.

B) Hypertoniker:

Die Koronardiameter betragen bei dem Subkollektiv Raucher in Ruhe $3,27 \pm 0,18$ mm versus $3,25 \pm 0,20$ mm bei Nichtrauchern, es bestand kein signifikanter Unterschied.

Nach i.c.-Applikation von ISDN in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg vergrößerte sich der Koronardurchmesser der Raucher auf maximal $3,39 \pm 0,19$ mm versus $3,38 \pm 0,20$ mm für Nichtraucher.

Dies entsprach einer prozentualen Koronardilatation der Raucher von $3,53 \pm 1,36$ % versus $4,33 \pm 0,95$ % der Nichtraucher.

Die Koronardiameter in Ruhe und die ISDN-induzierte Koronardilatation wiesen weder bei den Normotonikern noch bei den Hypertonikern einen signifikanten Unterschied zwischen den Subkollektiven Raucher und Nichtraucher auf.

3.3.3 Vergleich der ISDN- mit der Papaverin-induzierten Koronardilatation

Ein Subkollektiv von 14 Patienten, bestehend aus 7 Normotonikern und 7 Hypertonikern, erhielt zusätzlich im Anschluß an die i.c.-Applikation von ISDN 10 mg Papaverin i.c., so daß ein Vergleich zwischen der ISDN- und Papaverin- induzierten Koronargefäßdilatation möglich war.

1.) Normotoniker:

Nach Gegenüberstellung der Koronardiameter unter ISDN- und Papaverin-induzierter Koronardilatation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Koronardiametern, die nach ISDN-Applikation $4,28 \pm 0,27$ mm und $4,23 \pm 0,30$ mm nach Papaverin-Applikation betragen.

Dies entsprach einer prozentualen Koronardilatation nach ISDN-Applikation von 23 ± 2 % versus 21 ± 2 % nach Papaverin-Applikation.

2.) Hypertoniker:

Nach Gegenüberstellung der Koronardiameter unter ISDN- und Papaverin-induzierter Koronardilatation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Koronardiametern, die nach ISDN-Applikation $3,64 \pm 0,27$ mm und $3,66 \pm 0,26$ mm nach Papaverin-Applikation betragen.

Dies entsprach einer prozentualen Koronardilatation nach ISDN-Applikation von 4 ± 2 % versus 4 ± 2 % nach Papaverin-Applikation.

Weder für Normotoniker noch für Hypertoniker ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausmaß der ISDN-induzierten Koronardilatation und dem Ausmaß der Papaverin-induzierten Koronardilatation.

Diese Feststellung wurde verdeutlicht durch die Bildung eines Quotienten ($Q_{\text{ISDN/Papaverin}}$) aus dem maximalen Koronardiameter nach ISDN-Applikation und nach Papaverin-Applikation:

$$Q_{\text{ISDN/Papaverin}} = \text{Koronardiameter}_{\text{ISDN}} / \text{Koronardiameter}_{\text{Papaverin}}$$

Für Normotoniker betrug der Quotient 1,0104 und für Hypertoniker 0,9951.

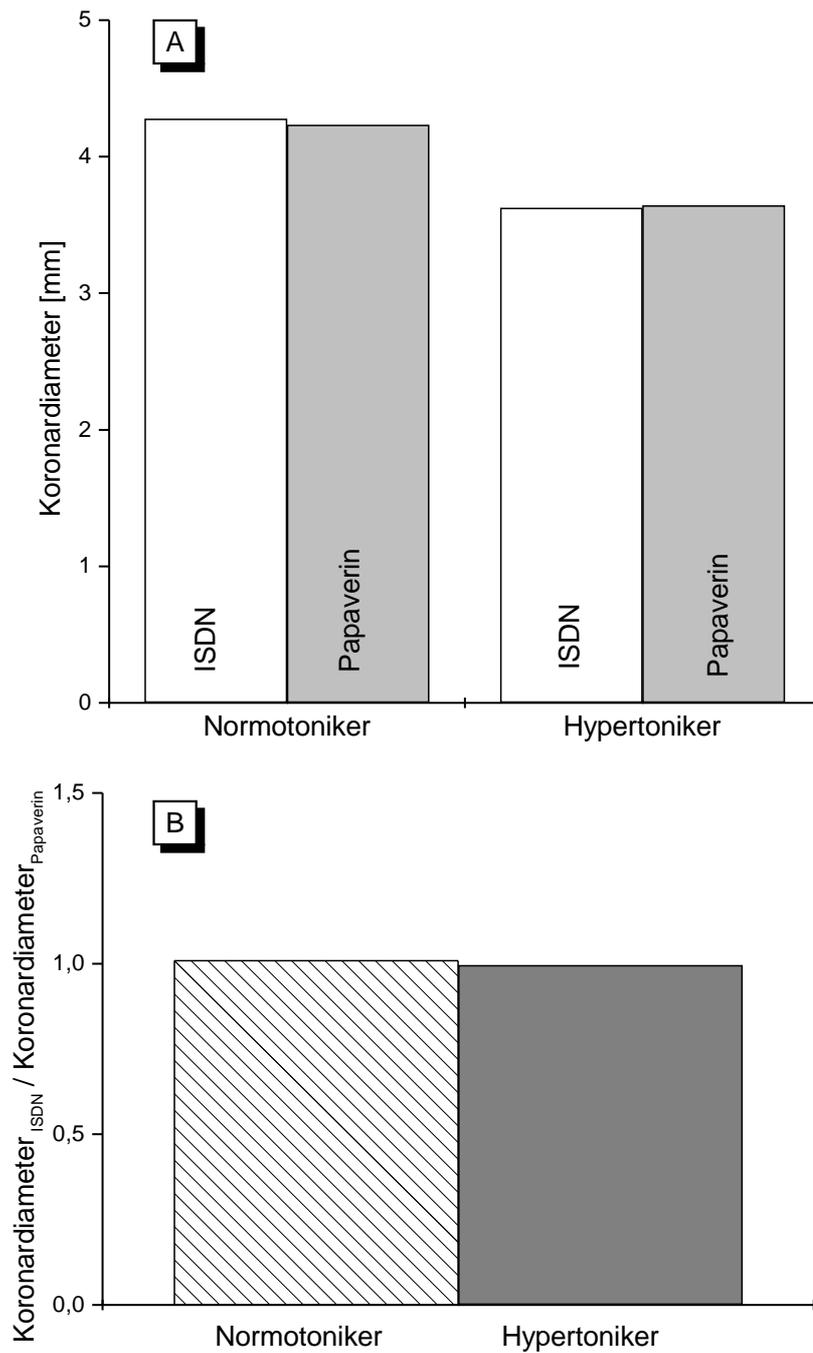


Abb.19: A) Koronardiameter nach intrakoronarer Applikation von 1 mg Isosorbiddinitrat und 10 mg Papaverin

B) Quotient aus dem Koronardiameter nach intrakoronarer Applikation von 1 mg Isosorbiddinitrat und 10 mg Papaverin bei n=7 Normotonikern und n=7 Hypertonikern

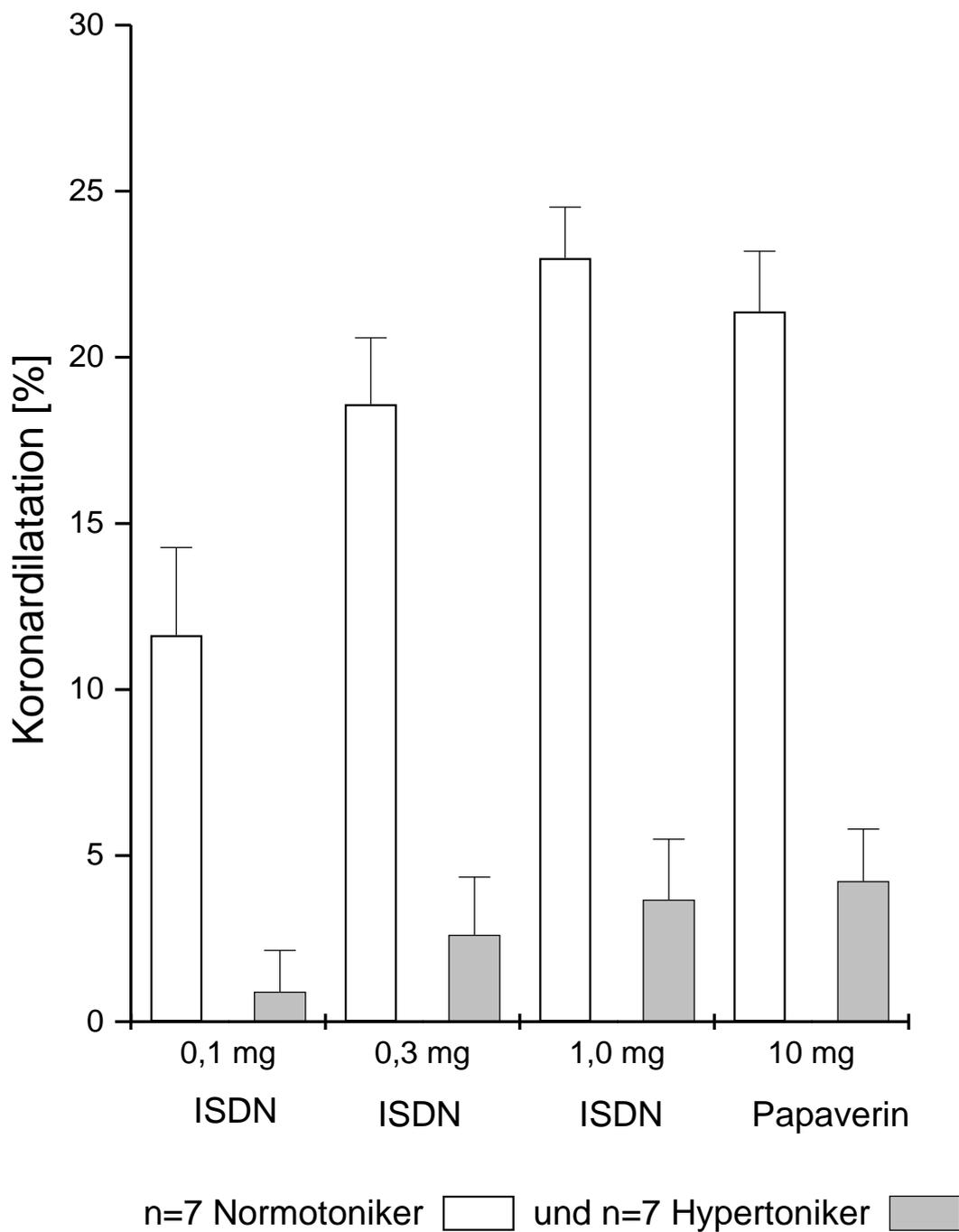


Abb.20: Dilatation epikardialer Leitungsarterien nach intrakoronarer Applikation Von 0,1/0,3/1,0 mg Isosorbiddinitrat und 10 mg Papaverin bei n=7 Normotonikern und n=7 Hypertonikern

4. Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfaßte 46 Personen, davon waren 22 Normalpersonen (NT) und 24 Patienten mit arterieller Hypertonie (HT). Die Normotoniker und Hypertoniker waren bezüglich des Alters vergleichbar, somit kann eine Beeinträchtigung der Vasodilatation durch unterschiedliche Altersstruktur ausgeschlossen werden (Chauhan et al. 1996). Ebenso waren sie bezüglich des BMI, des Gewichts und der Größe vergleichbar.

Unter den Normotonikern befand sich eine größere Anzahl männlicher Patienten als weibliche (s.Tab.4). Vorhergehende Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Gefäßdurchmesser und Geschlecht darlegen. Die Koronargefäßdurchmesser waren bei Frauen tendenziell geringer als bei Männern (Dodge et al. 1992). In unserer Studie waren entsprechend innerhalb des Normotoniker-Kollektivs die Gefäßdurchmesser der männlichen Patienten signifikant größer als die der weiblichen ($p < 0.05$). Innerhalb des Hypertoniker-Kollektivs waren die Gefäßdurchmesser der männlichen und weiblichen Personen im Durchschnitt gleich groß.

4.1.2 Risikofaktoren der Arteriosklerose

Die Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit begünstigen erstens die Entstehung der Arteriosklerose, die ihrerseits eine Einschränkung der Vasodilatation bewirkt, und beeinflussen zweitens die Vasodilatation der Koronargefäße an sich (Zeicher et al. 1994, Ross et al. 1986). Deshalb wurde das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren, die sich kumulativ auf die vaskuläre Funktion auswirken, innerhalb des Patientenkollektivs weitestgehend ausgeschlossen. Dies war notwendig, um den Risikofaktor arterielle Hypertonie möglichst selektiv untersuchen zu können. Daher wurde das Vorhandensein folgender Risikofaktoren der Arteriosklerose erster Ordnung ausgeschlossen:

1. Diabetes mellitus Typ 1 und 2
2. Hypercholesterinämie
3. Metabolisches Syndrom

Patienten mit einem Diabetes Mellitus Typ 1 oder Typ 2 wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt, weil bei diabetischen Patienten sowohl die Endothel-abhängige als auch die Endothel-unabhängige Vasodilatation nachgewiesen eingeschränkt ist (McVeigh 1992, Johnstone 1993). Patienten mit einem Gesamt-Cholesterin ab 240 mg/dl und/oder einem LDL-Cholesterin ab 160 mg/dl wurden nicht in dieser Studie berücksichtigt (Brown et al.1990), weil das Risiko der Entstehung einer Arteriosklerose und der Koronaren Herzkrankheit mit der Überschreitung dieser Grenzwerte erhöht ist (Zeiber et al. 1994).

Verschiedene Studien fanden Hinweise darauf, daß oxidiertes LDL-Cholesterin sowohl für Endothelzellen als auch für glatte Muskelzellen schädigend sein könnte und eine therapeutische Verringerung des LDL-Cholesterins bis unterhalb des Grenzwertes mit einer verbesserten Vasodilatation einhergeht (Selwyn et al. 1997, Gotto et al. 1995). Desweiteren ist eine herabgesetzte Vasodilatation bei Patienten mit Hypercholesterinämie nachgewiesen (Seiler et al. 1993). Demgegenüber liegen Ergebnisse vor, die darauf hinweisen, daß die Vasodilatation auf Glycerintrinitrat nur im Zusammenhang mit der familiären Hypercholesterinämie beeinträchtigt sei (Saku et al. 1995), dabei lag das Gesamt-Cholesterin im Mittel bei 291 ± 12 mg/dl und das LDL bei 223 ± 16 mg/dl, und somit deutlich höher als in unserem Kollektiv.

Die glattmuskuläre Dilatation der Koronargefäße unter Nikotinabusus bei NT und HT sollte verglichen werden, um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Nikotinabusus und dem Ausmaß der glattmuskulären Dilatation besteht. Deshalb wurden Patienten mit diesem Risikofaktor der Arteriosklerose nicht ausgeschlossen, sondern in einem Subkollektiv erfaßt und die Ergebnisse gesondert ausgewertet.

Die Risikofaktoren zweiter Ordnung wie Bewegungsmangel, negativer Streß und Typ A-Persönlichkeitsstruktur wurden anamnestisch weitestgehend ausgeschlossen.

4.1.3 Koronare Herzkrankheit

Vorhergehende Studien ergaben eine Einschränkung der vasodilatatorischen Koronargefäßfunktion im Bereich arteriosklerotischer Gefäßabschnitte (Zeiber et al. 1994).

In der Hälfte der Fälle, die in unsere Studie eingeschlossen waren, konnte das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit ausgeschlossen werden. Die Patienten, welche an einer 1- oder 2-Gefäß-Krankheit erkrankt waren, besaßen mindestens ein weiteres Gefäß, welches koronarangiographisch keinen Hinweis auf arteriosklerotische Veränderungen gab und sich zur Untersuchung der Vasodilatation eignete. In diesen Fällen ist es nicht mit letzter

Sicherheit möglich, eine beginnende oder angiographisch noch nicht erfassbare Arteriosklerose dieses Gefäßabschnittes vollkommen auszuschliessen. Die Vasodilatation der koronarangiographisch glatten Gefäßabschnitte war bei Patienten mit und ohne Koronare Herzerkrankung vergleichbaren Ausmaßes, so dass nicht von einer Beeinflussung der Ergebnisse durch lokal begrenzt vorliegende arteriosklerotische Plaques außerhalb der untersuchten Abschnitte auszugehen ist. Mittels T-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Koronardilatation der Patienten mit und ohne Koronare Herzerkrankung festgestellt werden.

4.1.4 Linksventrikuläre Funktion

Die linksventrikuläre Funktion wurde anhand der Ejektionsfraktion und des Linksventrikulären Enddiastolischen Druckes beurteilt. Die Ejektionsfraktion und der Linksventrikuläre Enddiastolische Druck lagen bei Normo- und Hypertonikern im Normbereich. Somit zeigte sich eine vergleichbare Linksventrikuläre Funktion und Hämodynamik in beiden Kollektiven .

4.2 Ergebnisse der Quantitativen Koronaranalyse

4.2.1 Validierung der Ergebnisse

Um die Unabhängigkeit der Ergebnisse von den an der Auswertung und Interpretation beteiligten Personen zu bewerten, wurde die statistische Objektivität in Form der Interobserver-Variabilität ermittelt. Diese betrug $0,13 \pm 0,13$ mm, entsprechend $3,13 \pm 2,86$ %, und ist damit vergleichbar mit anderen Studien (Dietz et al. 1997, Reiber et al. 1984, Escaned et al.1996).

Der Grad der Stabilität der Untersuchungsergebnisse an demselben Patientenkollektiv, statistisch Reliabilität genannt, wurde anhand der Intraobserver-Variabilität dargestellt. Sie betrug $0,09 \pm 0,05$ mm, beziehungsweise $3,01 \pm 1,91$ %, und entsprach damit Ergebnissen früherer Studien (Dietz et al. 1997, Reiber et al. 1985, Escaned et al. 1996).

4.2.2 Methoden

Die Analyse der Koronargefäßdurchmesser erfolgte computergestützt unter Anwendung des Cardio 500-Systems. Laut vorausgegangenen Studien an koronaren Stenosephantomen weisen die neueren QCA-Systeme (AWOS, Cardio 500, CMS) bei In-vitro-Messungen der koronaren Gefäßdurchmesser eine vergleichbare Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Meßergebnisse auf (Dietz et al. 1997). Eine stärkere Streuung der Meßwerte trat bei dem Cardio 500-System, welches in der vorliegenden Studie verwendet wurde, bei unregelmäßiger Oberfläche auf. Um diese Einflußgröße so gut wie möglich auszuschließen, wurden ausschließlich Koronargefäßfilme guter Bildqualität und Koronargefäßabschnitte mit glatter Gefäßkontur verwendet.

Technische Fehlerquellen können außerdem bei der Koronarangiographie auftreten:

1. durch Unterschiede in den Winkeln und Höheneinstellungen der Koronarangiographie-Bilder bei wiederholten Aufnahmen
2. durch Variationen des Mischungsverhältnisses von Blut und Kontrastmittel
3. durch Abweichungen im Durchmesser des Referenzkatheters von den Herstellerangaben

Durch Standardisierung der Vorgehensweise bei der Koronarangiographie und der computergesteuerten Analyseprozedur wurden die Fehlerquellen so weit wie möglich reduziert.

4.2.3 Vergleichbarkeit der QCA-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Projektionsebene, der Koronararterie und dem Gefäßsegment

1.) Da es aufgrund der zweidimensionalen Darstellung eines dreidimensionalen Gefäßverlaufs nicht immer möglich war, den Gefäßdurchmesser aus beiden Projektionsebenen RAO und LAO für den gleichen Gefäßabschnitt zu ermitteln, wurde zwar grundsätzlich ein Koronararterienfilm für beide Projektionen erstellt, aber nur eine Projektion für die Gefäßdurchmesser-Ermittlung verwendet. Um die Ergebnisse beider Projektionen miteinander vergleichen zu können, wurde an 14 Patienten, bei denen beide Projektionen zur Auswertung geeignet waren und sich anhand anatomischer Landmarken derselbe Gefäßabschnitt erkennen ließ, die Gefäßdurchmesser aus den beiden Ebenen RAO und LAO

bestimmt. Der Unterschied zwischen den ermittelten Gefäßdurchmessern war nicht signifikant, aber tendenziell war der Gefäßdurchmesser aus der Projektionsebene RAO größer als derjenige aus LAO. Auch eine andere Studie weist Unterschiede in den Koronardurchmessern aus verschiedenen Projektionsebenen auf (Dodge et al. 1992). Dies kommt durch das nicht ganz kreisförmige Lumen der Koronararterien zustande.

Die prozentuale Koronardilatation in beiden Ebenen war jedoch vergleichbar.

2.) Aufgrund der selektiven Katheterisierung und Darstellung der linken Koronararterie wurde die gleichmäßige Verteilung des intrakoronar applizierten Isosorbiddinitrats und die gleichförmigen Reaktion der koronaren Makrostrombahn untersucht. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Koronargefäßdurchmesser des Ramus interventricularis anterior und Ramus circumflexus. Beide Gefäße dilatierten nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat in gleichem Ausmaß. Daraus läßt sich schließen, dass die Reaktion auf ISDN im gesamten epikardialen Gefäßsystem uniform ist.

3.) Um die Koronargefäßdilataion entlang des Gefäßverlaufs von proximal nach distal beurteilen zu können, wurden proximale, mediale und distale Gefäßdurchmesser und ihre maximale Gefäßdilataion nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat bei einem Teil der Normotoniker und Hypertoniker bestimmt. Die drei Gefäßsegmente unterschieden sich bezüglich der ISDN-induzierten Dilataion weder bei Normotonikern noch bei Hypertonikern signifikant.

Insgesamt lässt sich daraus schließen, daß die koronare Makrostrombahn sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern in allen Segmenten über den gesamten Gefäßverlauf gleichartig auf Isosorbiddinitrat reagiert.

4.3 Dilatation epikardialer Leitungsarterien bei Normo- und Hypertonikern

4.3.1 Einleitung

Ziel dieser Studie ist der Vergleich der glattmuskulären Koronargefäßdilatation bei NT und HT ohne Einflussnahme anderer Faktoren auf die Ergebnisse. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch zahlreiche mituntersuchte Faktoren auszuschließen, wurden die Patienten wie bereits dargestellt selektiert.

Der Nikotinabusus stellt einen wichtigen Risikofaktor der Arteriosklerose und der Koronaren Herzkrankheit dar, in dessen Rahmen eine endotheliale Dysfunktion auftritt. Studien über die Vasodilatation peripherer Arterien bei jungen Rauchern liegen vor. Nikotinabusus ist mit einer dosisabhängigen und potentiell reversiblen Einschränkung der Endothel-abhängigen Vasodilatation bei asymptomatischen jungen Erwachsenen assoziiert (Celermajer et al. 1993). Untersuchungen an jungen Gelegenheitsrauchern zeigten, daß in diesem Stadium des nicht kontinuierlichen Nikotinabusus, in dem noch keine morphologisch sichtbaren Endothel-Läsionen vorhanden sind, sowohl die Endothel-abhängige als auch die Endothel-unabhängige Vasodilatation der peripheren Arterien erhalten ist (Jacobs et al. 1993). Die Endothel-unabhängige, cGMP vermittelte Vasodilatation ist auch bei regelmäßigem Nikotinabusus nicht eingeschränkt (Celermajer et al. 1993).

Dies legt die Vermutung nahe, daß der Nikotinabusus einen Endothelschaden verursacht und dadurch die endotheliale Vasodilatation beschränkt ohne einen Einfluß auf das glattmuskuläre Kompartiment der Gefäße auszuüben. Wir untersuchten, ob der Risikofaktor Nikotinabusus die ISDN-induzierte Vasodilatation im Koronargefäßsystem beeinflusst. In den Kollektiven Normotoniker und Hypertoniker wurden die Koronardiameter in Ruhe und die ISDN-induzierte Vasodilatation innerhalb der Subkollektive Raucher und Nichtraucher verglichen.

- 1.) Die Koronardiameter in Ruhe wiesen weder bei den Normotonikern noch bei den Hypertonikern einen signifikanten Unterschied zwischen den Subkollektiven Raucher und Nichtraucher auf.
- 2.) Die ISDN- induzierte Koronardilatation war bei den Normotonikern in den Subkollektiven Raucher und Nichtraucher gleich.
- 3.) Die ISDN- induzierte Koronardilatation war bei den Hypertonikern in den Subkollektiven Raucher und Nichtraucher eingeschränkt. Es konnte kein additiver Effekt des Rauchens in Bezug auf die Einschränkung der ISDN-induzierten Koronardilatation festgestellt werden. Diese Ergebnisse

deuten darauf hin, daß der Risikofaktor Nikotinabusus keinen Einfluß auf die ISDN-induzierte Koronardilatation ausübt.

Bezüglich weiterer potentiell beeinflussender Faktoren wurden statistisch Mittelwertvergleiche verschiedener Faktoren zwischen NT und HT durchgeführt (s. Kap.4.1). Diese ergaben signifikante Unterschiede des arteriellen Blutdrucks und der Linksventrikulären Masse. Die Kollektive NT und HT unterschieden sich nicht bezüglich anderer getesteter Faktoren (wie z.B. BMI, Cholesterin, Blutzucker ...).

Abschließend wurde eine univariante multifaktorielle Testung des gesamten Kollektivs durchgeführt. Das war notwendig, um einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren und der Gefäßdilatation zu untersuchen ohne das Kollektiv zuvor in NT und HT zu unterteilen. In dieser statistischen Auswertung ergab sich ein signifikanter Unterschied der Koronardilatation bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und bei Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie. Somit kann das Kollektiv zum einen in Normotoniker und Hypertoniker und zum anderen in Patienten mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie unterteilt werden. Die maximale Koronardilatation bei NT vs. HT betrug $24 \pm 1 \%$ vs. $4 \pm 1 \%$, $p < 0.001$. Die maximale Dilatation bei Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie vs. mit linksventrikulärer Hypertrophie betrug $34 \pm 5 \%$ vs. $19 \pm 4 \%$, $p < 0.05$. Es besteht jedoch keine signifikante Korrelation zwischen maximaler Koronardilatation und linksventrikulärer Hypertrophie. Dies ist am ehesten auf die Überschneidung der Kollektive Hypertoniker und Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zurückzuführen. Die beiden Faktoren arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie werden in den folgenden Abschnitten ausführlich diskutiert.

Die o.g. Statistik zeigt, dass innerhalb des Patientenkollektivs dieser Studie die Koronardilatation selektiv durch den Faktor Arterielle Hypertonie in Kombination mit leichtgradiger linksventrikulärer Hypertrophie beeinflusst wurde. Eine Einflußnahme anderer Faktoren konnte statistisch ausgeschlossen werden.

4.3.2 ISDN- und Papaverin -induzierte Koronardilatation

Die Koronararterien der Normotoniker dilatierten dosisabhängig nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat bis zu einem maximalen Koronardiameter von $4,12 \pm 0,15$ mm und schienen bei einer Dosierung von 1,0 mg Isosorbiddinitrat ein Plateau zu

erreichen, dies entsprach einer prozentualen Maximaldilatation von $24 \pm 1 \%$. Das Ausmaß der Koronardilatation und das Erreichen eines Plateaus bei ca. 1,0 mg Isosorbiddinitrat nach dosisabhängiger Dilatation entsprach den Ergebnissen anderer Studien (Lablanche et al. 1992, Simonetti et al. 1989). Die maximale ISDN-induzierte Koronardilatation bei den Hypertonikern betrug mit einem maximalen Koronardiameter von $3,36 \pm 0,14$ mm prozentual $4 \pm 1 \%$. Diese Studie konnte erstmals zeigen, daß die Dilatation der epikardialen Leitungsarterien bei Hypertonikern im Vergleich zu den Normotonikern über den gesamten Gefäßverlauf hoch signifikant eingeschränkt ist ($p < 0.001$).

Der Mechanismus über den die arterielle Hypertonie die koronare Vasodilatation einschränkt scheint vielschichtig zu sein. Zusätzlich zu einem bereits bekannten Endothel-Defekt scheint bei Hypertonikern eine Schädigung innerhalb des glattmuskulären Kompartiments der Gefäßwand vorzuliegen. Um die Funktion innerhalb der glatten Gefäßmuskulatur genauer beurteilen zu können, wurde die folgende Untersuchung miteinbezogen. Anhand eines Subkollektivs von 14 Patienten wurde zusätzlich die Koronardilatation nach intrakoronarer Applikation von 10 mg Papaverin untersucht. Im Gegensatz zu ISDN bewirkt Papaverin 1. eine direkte Relaxation der Gefäßmuskelzelle, die über cAMP vermittelt wird und 2. wirkt es sowohl auf die epikardialen Leitungsarterien als auch auf die koronaren Widerstandsgefäße (Zijlstra et al. 1988, Wilson et al. 1986), wohingegen organische Nitrate bevorzugt die Leitungsgefäße dilatieren (Sudhir et al. 1993). Die prozentuale maximale Koronardilatation nach intrakoronarer Applikation von Papaverin betrug bei den Normotonikern $21 \pm 2 \%$ und bei Patienten mit arterieller Hypertonie $4 \pm 2 \%$. Daraus läßt sich schließen, daß auch die Papaverin-induzierte Koronardilatation bei Hypertonikern signifikant eingeschränkt ist. Es besteht weder bei Normotonikern noch bei Hypertonikern ein signifikanter Unterschied zwischen der ISDN- und Papaverin-induzierten Koronardilatation. Der Quotient aus maximaler Koronardilatation nach ISDN-Applikation und Papaverin-Applikation betrug für Normotoniker 1,0104 und für Hypertoniker 0,9951. Diese Resultate weisen darauf hin, daß ebenso die cAMP- wie auch die cGMP- vermittelte Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle betroffen ist. Der Mechanismus, der dafür verantwortlich ist, scheint also der Ebene der Guanylat- und Adenylatzyklase nachgeschaltet zu sein.

Zur Erklärung dieser Beobachtungen sollen zwei Hypothesen diskutiert werden:

- 1.) Bei Hypertonikern sind die koronaren Leitungsgefäße bereits weitgestellt, so dass die Kapazität der Gefäßdurchmesserzunahme schon in Ruhe erschöpft ist.
- 2.) Bei Hypertonikern liegt eine Zunahme der Gefäßwanddicke mit herabgesetztem Gefäßwandtonus vor, so dass eine verminderte Dilatationsreserve resultiert.

Die beiden Hypothesen sollen im Folgenden gegenüber gestellt werden:

Zu der 1. Hypothese: In unserem Patientenkollektiv waren die Ruhediameter der proximalen Abschnitte der epikardialen Leitungsarterien bei Normotonikern mit $3,44 \pm 0,14$ mm und bei Hypertonikern mit $3,26 \pm 0,14$ mm nicht signifikant unterschiedlich, aber es bestand ein Trend zu kleineren Koronardiametern bei Hypertonikern. Dies wurde auch in vorangegangenen Studien festgestellt. Es konnte gezeigt werden, daß trotz linksventrikulärer Hypertrophie des Myokards die Koronargefäße bei Patienten mit arterieller Hypertonie in Ruhe nicht größer sind als bei Normotonikern (Nitenberg et al. 1996). Zwischen dem Koronardiameter in Ruhe und dem arteriellen Mitteldruck besteht weder im Normotoniker- noch im Hypertoniker-Kollektiv ein Zusammenhang. Durch diese Beobachtung konnte ausgeschlossen werden, daß innerhalb des Hypertoniker-Kollektivs eine Erweiterung der Ruhediameter der Koronararterien vorliegt. Dies war notwendig, um vergleichbare Ausgangssituationen der beiden Kollektive bezüglich der Gefäßdiameter zu belegen.

Andere Studien konnten jedoch zeigen, dass die Koronararteriendurchmesser in Ruhe bei Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie im Rahmen einer Aortenstenose vergrößert sind (Dodge et al. 1992). Als ursächlich für die vergrößerten Koronardiameter wurde die schwere linksventrikuläre Hypertrophie angesehen. Diese Weitstellung der Koronararterien soll eine adäquate Blutversorgung der zunehmenden linksventrikulären Masse gewährleisten. In unserem Kollektiv befand sich die linksventrikuläre Masse der Normotoniker im Normbereich, wohingegen die linksventrikuläre Masse der Hypertoniker signifikant erhöht war. Innerhalb des Hypertoniker- Kollektivs bestand allerdings eine beginnende linksventrikuläre Hypertrophie mit 122g/m^2 im Mittel. Die linksventrikuläre Hypertrophie war somit in unserem Kollektiv der Hypertoniker deutlich geringer ausgeprägt als in den o.g. Studienkollektiven (Dodge et al. 1992), da die linksventrikuläre Hypertrophie unseres Kollektivs nicht auf eine Aortenstenose oder Kardiomyopathie zurückzuführen ist.

Im Einklang mit früheren Studien war das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie innerhalb des Hypertoniker- Kollektivs unabhängig von der Höhe des arteriellen Mitteldrucks (Roman et al. 1992). Alle Patienten des Hypertoniker-Kollektivs wiesen eine langjährig klinisch dokumentierte Hypertonie auf. Zusätzlich wurde der Blutdruck während des stationären Aufenthalts ermittelt. Der systolische und diastolische Blutdruck und der arterielle Mitteldruck unterschieden sich signifikant von dem Blutdruck der Normotoniker ($p < 0,001$), obwohl die Patienten des Hypertoniker-Kollektivs, bis auf zwei Ausnahmen, bei Aufnahme in die Klinik unter antihypertensiver Therapie standen. Möglicherweise hatte die Tatsache, daß

sich ein Großteil der Hypertoniker unter langjähriger antihypertensiver Therapie befand einen mildernden Einfluß auf die Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie, so dass aus diesem Grund keine Korrelation zwischen linksventrikulärer Masse und Blutdruck gezeigt werden konnte (s.Abb.7).

Zwischen Ruhekoronardiameter und auf die Körperoberfläche genormter linksventrikulärer Masse bestand in unserem Kollektiv weder bei den Normotonikern noch bei den Hypertonikern ein Zusammenhang (s.Abb.15). Dies steht im Gegensatz zu einer anderen Studie, in der bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Aortenstenose vergrößerte Koronardiameter nachgewiesen werden konnten (Dodge et al. 1992). Eine weitere Studie zeigte eine kurvenlineare Relation zwischen dem Durchmesser der linken Koronararterie und der linksventrikulären Masse sowohl bei Patienten mit Hypertropher oder Dilatativer Kardiomyopathie mit einer linksventrikulären Masse von 318 ± 189 g als auch bei Patienten mit Aortenklappenstenose mit einer linksventrikulären Masse von 307 ± 72 g (Kaufmann et al. 1996). Daraus wurde geschlossen, daß in den Fällen primärer und sekundärer linksventrikulärer Hypertrophie die Koronardurchmesser vergrößert sind und diese Vergrößerung unabhängig von der Ursache der linksventrikulären Hypertrophie sei. Unser Patientenkollektiv und unsere Ergebnisse unterscheiden sich davon durch eine erst beginnende linksventrikuläre Hypertrophie auf dem Boden einer arteriellen Hypertonie mit einer deutlich geringeren mittleren Linksventrikulären Masse von 231 ± 18 g. Die linksventrikuläre Hypertrophie der Hypertoniker in unserem Patientenkollektiv ist nicht durch das Vorliegen eines Vitiums oder einer Kardiomyopathie bedingt (s.o.).

Unter der Annahme, dass die Blutversorgung des linken Ventrikels in großen Teilen über die linke Koronararterie geleistet wird, wurden die Kreisflächen des Ramus interventrikularis anterior und des Ramus circumflexus summiert. Dabei wurden jeweils die Messwerte aus dem proximalen Abschnitt der Koronargefäße verwendet. Durch dieses Verfahren sollte die Kapazität der Makrostrombahn im Bereich des linken Ventrikels veranschaulicht werden. In unserem Kollektiv waren die summierten Kreisflächen in Ruhe tendenziell bei Hypertonikern größer, jedoch nicht signifikant. Nach intrakoronarer Applikation von 1 mg ISDN zeigte sich bei den Hypertonikern eine weniger ausgeprägte Größenzunahme der summierten Kreisflächen als bei den Normotonikern. Der Unterschied zwischen den absoluten Werten der summierten Kreisflächen zwischen Normotonikern und Hypertonikern war jedoch nicht signifikant. Bei der Normierung der summierten Kreisflächen auf die vorhandene linksventrikuläre Masse zeigte sich in Ruhe eine Tendenz zu kleineren Kreisflächen bei den

Hypertonikern. Erst nach intrakoronarer Applikation von 1 mg ISDN demaskierte sich bei Hypertonikern das Missverhältnis zwischen zunehmender linksventrikulärer Masse und geringerer Gefäßweitstellung als bei den Normotonikern. Der Unterschied zwischen den auf die linksventrikuläre Masse genormten summierten Kreisflächen war zwischen Hypertonikern und Normotonikern nach Applikation von ISDN signifikant (siehe Abb.13). Während die auf die linksventrikuläre Masse normierte Kreisfläche bei Normotonikern eine deutliche Größenzunahme nach Applikation von ISDN zeigte, blieb diese bei Hypertonikern nahezu gleich der Ausgangsfläche. Somit scheint bei Hypertonikern in Ruhe trotz linksventrikulärer Hypertrophie eine dem Normotoniker entsprechende Blutversorgung des linken Ventrikels über eine kompensatorische Koronargefäßweitstellung gewährleistet zu sein. Erst bei der Bestimmung der dilatatorischen Reserve der epikardialen Leitungsgefäße durch intrakoronare Applikation der Vasodilatoren ISDN und Papaverin zeigt sich eine signifikante Einschränkung bei den Hypertonikern. Daraus kann geschlossen werden, dass bei Hypertonikern die dilatatorische Kapazität der koronaren Makrostrombahn bereits in Ruhe erschöpft wird, um im Rahmen der linksventrikulären Hypertrophie das Myokard ausreichend zu versorgen.

Zu der 2. Hypothese: Die arterielle Hypertonie geht mit morphologischen Veränderungen der Media der Arterien und funktionellen Veränderungen der Gefäßwand einher (Chobanian 1989, Lüscher 1990, Lüscher 1992, Iiyama et al 1996). Mit dem Anstieg des Blutdrucks kann man eine Hypertrophie der glatten Muskulatur innerhalb der Media der Arterien beobachten, welche von einer gleichzeitigen Zunahme an Interzellulärsubstanz begleitet wird. Verschiedene vasoaktive Substanzen wie Katecholamine und Angiotensin II stimulieren nachweislich das Wachstum der arteriellen glatten Muskelzellen, ebenso wie einige Wachstumsfaktoren (Chobanian 1989, Tomanek et al. 1986). Der Stimulus für die Mediahypertrophie bei arterieller Hypertonie ist noch nicht bekannt. Eine Studie konnte darlegen, dass bei erst kurzzeitig bestehender arterieller Hypertonie und vorliegender linksventrikulärer Hypertrophie ein Wachstum der Media und eine Zunahme des Gefäßdiameters auftreten. Dabei bleibt in der frühen Phase der arteriellen Hypertonie das Verhältnis von Gefäßdiameter zu Wanddicke konstant (Tomanek et al. 1986).

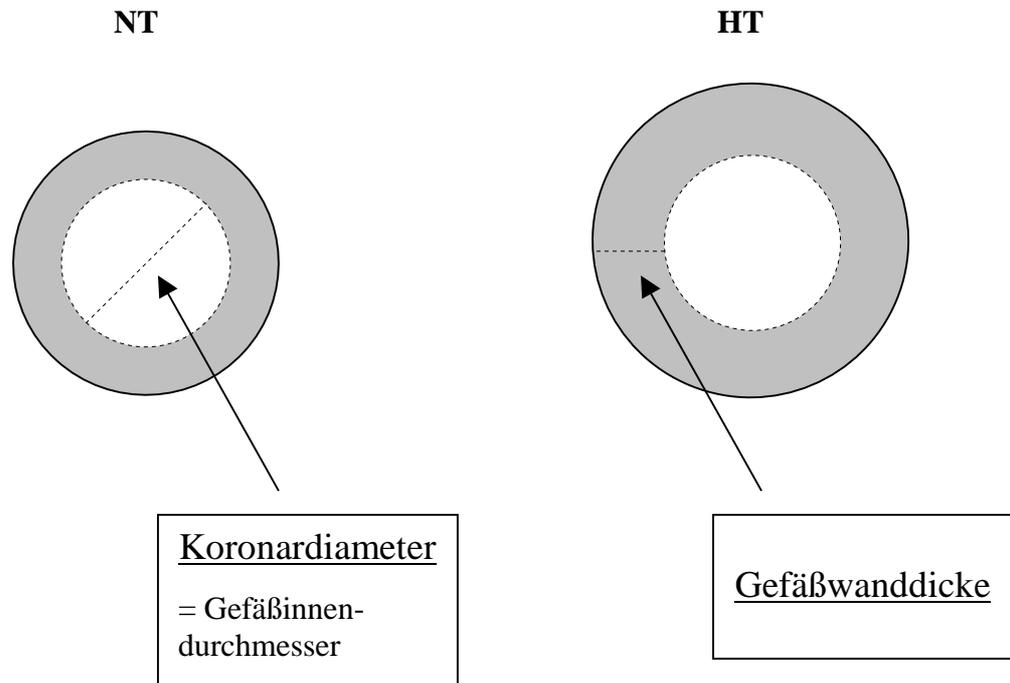


Abb. 21: Der Koronardiameter bezeichnet den Gefäßinnendurchmesser der Koronararterie, die Gefäßwanddicke wird maßgeblich durch die Media bestimmt. Bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie liegt eine Zunahme der Gefäßwanddicke und Zunahme des Gefäßdiameter vor, so dass das Verhältnis von Gefäßdiameter zu Wanddicke konstant bleibt.

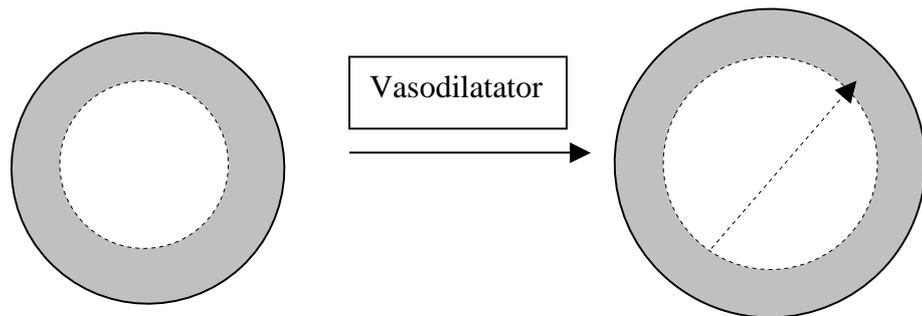
Ein anderer zu untersuchender Gesichtspunkt war, ob ein Zusammenhang zwischen der Größe des Ruhediameters der Koronararterien und der maximalen Dilatation bestand. In unserer Studie korrelierte das Ausmaß der Koronardilatation nach Applikation organischer Nitrate nicht mit dem Ruhediameter (s.Abb.17). Das Ergebnis steht im Gegensatz zu einer Studie, die feststellte, daß die ISDN-induzierte Dilatation epikardialer Leitungsgefäße von der Größe des Gefäßdurchmessers abhängig ist und somit kleinere Gefäße eine größere Dilatation aufwiesen (Simonetti et al. 1988), was als Hinweis auf eine größere dilatatorische Reserve bei erhöhtem Basaltonus der Koronargefäße mit kleinerem Ruhedurchmesser gewertet wurde (Simonetti et al. 1988, Schächinger et al. 1995).

Die Ergebnisse einer anderen Studie (Schächinger et al 1995) konnten zeigen, dass die Nitroglyzerin-induzierte Vasodilatation negativ mit der Wanddicke korreliert und somit die Vasodilatation bei größerer Wanddicke kleiner ist, und der basale Vasomotoren-Tonus mit steigender Wanddicke abnimmt. Daraus ergaben sich folgende Vermutungen: Die Reaktion der Gefäßwand auf vasoaktive Stimuli ist vom Gefäßtonus abhängig. Die arteriosklerotische

Wandverdickung geht als Folge des herabgesetzten Gefäßwandtonus mit einer Hyporeaktivität auf Nitroglyzerin einher, so dass eine verminderte Vasodilatation resultiert. Insgesamt wurde eine verminderte Dilatationsreserve der Makrostrombahn bei Hypertonikern vermutet (s.Abb.22).

Ein Missverhältnis zwischen Gefäßlumen und Gefäßwanddicke bei Hypertonikern könnte aus einer Mediahypertrophie resultieren. Gleichzeitig mit der Mediahypertrophie liegt bereits in Ruhe ein herabgesetzter Gefäßwandtonus vor, um noch ein ausreichendes Gefäßlumen zu gewährleisten. Bei jedoch bereits in Ruhe herabgesetztem Gefäßwandtonus ist eine weitere glattmuskuläre Relaxation nur eingeschränkt möglich.

Normotoniker



Hypertoniker

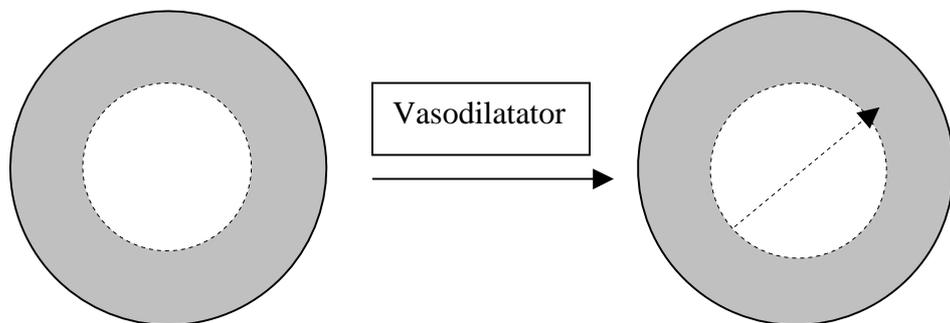


Abb.22: Bei Normotonikern kommt es nach intrakoronarer Applikation eines Vasodilatators (ISDN, Papaverin) zur Zunahme des Koronardiameters (Innendurchmesser) sowie dezenter Verringerung der Gefäßwanddicke. Bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie liegt bereits eine größere Gefäßwanddicke vor, so dass bei eingeschränkter Dilatationsreserve der Makrostrombahn nur eine deutlich eingeschränkte Koronardilatation möglich ist.

Innerhalb unseres Normotoniker-Kollektivs fiel eine signifikante Erhöhung des systolischen Blutdrucks während der Herzkatheter-Untersuchung im Vergleich zum stationären systolischen Blutdruck auf (s. Tabelle 5). Wohingegen der systolische Blutdruck innerhalb des Hypertoniker-Kollektivs keine Unterschiede zwischen stationärem Aufenthalt und Herzkatheteruntersuchung erkennen ließ. Diese Ergebnisse könnten als Hinweis auf eine gestörte Regulation des Gefäßtonus bei Hypertonikern im allgemeinen zu werten sein. Bereits bekannt ist eine erhöhte sympathikotone Aktivität bei Hypertonikern, in deren Gefolge eine Veränderung des vaskulären Widerstands und Down-Regulation der β -Rezeptoren zu beobachten ist (Julius S et al. 1996 und 2000, Kjeldsen SE et al. 1992). Diese Tatsache könnte erklären, weshalb trotz vermutlicher sympathikotoner Stimulation im Rahmen der Koronarangiographie (durch Aufregung, die durch eine invasive Untersuchung ausgelöst wird) bei Hypertonikern zunächst kein weiterer Blutdruckanstieg im Vergleich zur Ruhe-Situation auftrat.

4.3.3 Schlußfolgerung

In unserer Studie wurden Hypertoniker mit pectanginösen Beschwerden unter dem Verdacht auf eine Koronare Herzerkrankung einer Koronarangiographie zugeführt. An den koronarangiographisch unauffälligen epikardialen Leitungsgefäßen wurde die glattmuskulär vermittelte Vasodilatation untersucht. Diese war bei Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern deutlich eingeschränkt.

Bisher waren 1. myokardiale und 2. koronare Organmanifestationen der arteriellen Hypertonie bekannt (Strauer 1991). Als myokardiale Organmanifestation gilt die linksventrikuläre Hypertrophie, als koronare Organmanifestation ist bisher die Mikroangiopathie bekannt. Diese Faktoren bestimmen die klinische Symptomatik der Hypertensiven Herzerkrankung, die Angina pectoris. Mit zunehmendem enddiastolischen Volumen bzw. progredienter linksventrikulärer Hypertrophie ist anzunehmen, dass eine Einschränkung der metabolischen Reserve über eine Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einsetzt. Desweiteren tritt eine Abnahme der Myokardkontraktilität auf. Parallel dazu führt die Zunahme der Wanddicke-Gefäßdiameter-Relation der koronaren Widerstandsgefäße, im Sinne einer Mediahypertrophie, zu einer Reduktion der Koronarreserve und damit zu einem verminderten Sauerstoffangebot an das Herz. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen erhöhtem Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Ventrikels und vermindertem Sauerstoffangebot bei bestehender Mikroangiopathie. Als Folge kommt es in den Spätstadien der Hypertensiven Herzerkrankung zur Herzinsuffizienz.

Erstmals konnte unsere Studie das Vorliegen einer Makroangiopathie der epikardialen Leitungsarterien bei Hypertonikern zeigen, welche durch das glattmuskuläre Kompartiment bedingt ist. Ebenso die cAMP wie auch die cGMP vermittelte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur auf die Vasodilatoren ISDN und Papaverin waren herabgesetzt. Zur Erklärung dieser Feststellung wurden zwei Hypothesen diskutiert:

- 1.) Bei Hypertonikern sind die koronaren Leitungsgefäße bereits in Ruhe weitgestellt.
- 2.) Bei Hypertonikern liegt eine Zunahme der Gefäßwanddicke und ein verminderter Gefäßwandtonus vor.

Anhand der vorliegenden Diskussion ergeben sich Hinweise darauf, dass die Funktionseinschränkung des glattmuskulären Kompartiments der Koronargefäße multifaktoriell bedingt ist. Unklar ist, ob der verantwortliche Mechanismus derselbe ist, der zur koronaren Mikroangiopathie führt, oder ob die koronare Makroangiopathie eine eigenständige Organmanifestation der arteriellen Hypertonie ist. Hypothetisch stellt sich die

Frage, ob die Störung der epikardialen Dilatation ein Vorläufer einer stenosierenden Koronaren Herzerkrankung im Verlauf der Hypertonie sein könnte. Damit käme dem Erkennen der Störung der epikardialen Dilatation möglicherweise eine Vorsorgefunktion zu. Zur Untersuchung dieser Fragen sind jedoch weitere Studien notwendig.

Insgesamt kann bei Hypertonikern eine Einschränkung der Dilatationsreserve der Koronargefäße sowohl durch das Vorliegen einer Mikroangiopathie als auch einer Makroangiopathie festgestellt werden. Bei gleichzeitiger linksventrikulärer Hypertrophie bleibt als Möglichkeit der Kompensation bei erhöhtem Sauerstoffbedarf die Erhöhung des Blutflusses. Darauf weist eine Studie hin, die zeigen konnte, dass bei kleineren Koronardurchmessern im Verhältnis zur linksventrikulären Masse ein erhöhter Blutfluß in Ruhe besteht (Anderson et al. 1999). Wenn jedoch bereits ein erhöhter Ruhefluss besteht, ist eine Steigerung unter Belastung nur noch in beschränktem Ausmaß möglich. Dadurch könnte unter Belastung eine Blutflussschuld bezüglich des Myokards entstehen. Übertragen auf Hypertoniker könnte eine auf diese Weise entstehende Blutflussschuld unter Belastung das Auftreten von pectanginösen Beschwerden bei Arterieller Hypertonie erklären. Diese Annahmen sind jedoch hypothetisch und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Desweiteren bewirkt ein erhöhter Blutfluß die Zunahme von physikalischen Kräften, die auf die Gefäßwand einwirken, z.B. Scherkräfte, Dehnung und Druck (Lüscher 1990). Dieser Einfluß begünstigt morphologische und funktionelle Veränderungen der Gefäßwand und erhöht die Vulnerabilität des Endothels. Andere Studien konnten zeigen, dass eine Schädigung des Endothels im Rahmen der arteriellen Hypertonie die endotheliale NO-Freisetzung vermindert. Durch Verminderung dieser gefäßprotektiven Substanz und Steigerung der physikalischen Kräfte, die auf die Gefäßwand wirken, könnte der gesteigerte Blutfluß zusätzlich die Entstehung der Arteriosklerose begünstigen.

5. Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen. Die Pathogenese der arteriellen Hypertonie wird als multifaktorielles Geschehen betrachtet, welches sowohl mit morphologischen Veränderungen der Intima und Media der Arterien einhergeht als auch mit funktionellen Veränderungen der Gefäßwand. Bekannt ist, dass im Rahmen der arteriellen Hypertonie eine Einschränkung der endothelvermittelten Dilatation epikardialer Leitungsarterien und koronaren Widerstandsgefäße vorliegt. Von großem Interesse ist die Frage, ob bei Hypertonikern zusätzlich eine Dysfunktion innerhalb des glatten Gefäßmuskels koronarer Leitungsgefäße vorliegt, die die Vasodilatation einschränkt.

Zur Klärung dieser Frage wurde anhand eines Patientenkollektivs, bestehend aus 22 Normalpersonen und 24 Hypertonikern, die Dilatation epikardialer Leitungsgefäße nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg mittels Koronarangiographie und Quantitativer Koronaranalyse untersucht. Zusätzlich wurde die Dilatation epikardialer Leitungsarterien nach intrakoronarer Applikation von 10 mg Papaverin bei einem Subkollektiv von 7 Normalpersonen und 7 Hypertonikern untersucht. Die epikardialen Leitungsarterien dilatierten dosisabhängig über den gesamten Gefäßverlauf nach intrakoronarer Applikation von Isosorbidinitrat in aufsteigender Dosierung bis zu einem maximalen Koronardiameter von $4,12 \pm 0,15$ mm bei Normotonikern und von $3,36 \pm 0,14$ mm bei Hypertonikern. Dies entsprach einer prozentualen Maximaldilatation von 24 ± 1 % bei Normotonikern und 4 ± 1 % bei Hypertonikern. Weder für Normotoniker noch für Hypertoniker ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausmaß der Isosorbiddinitrat-induzierten Koronardilatation und dem Ausmaß der Papaverin-induzierten Koronardilatation. Der Quotient aus dem maximalen Koronardiameter nach Isosorbiddinitrat-Applikation und dem nach Papaverin-Applikation betrug für Normotoniker 1,0104 und für Hypertoniker 0,9951. Diese Studie ergab somit, dass die glattmuskulär vermittelte Vasodilatation epikardialer Leitungsarterien bei Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern hoch signifikant eingeschränkt ist ($p < 0,001$).

Es konnte gezeigt werden, dass ebenso die cAMP- wie auch die cGMP- vermittelte Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle bei Hypertonikern eingeschränkt ist. Daraus lässt sich schließen, dass bei Hypertonikern eine Dysfunktion innerhalb einer nachgeschalteten Ebene der glatten Gefäßmuskulatur vorliegt. Ob dieser Befund eine Progression der Arteriosklerose im Verlauf der arteriellen Hypertonie an den Koronararterien begünstigt, kann nur in weiteren klinischen Verlaufsuntersuchungen beurteilt werden.

6. Literaturverzeichnis

- Ahlner J, Andersson RGG, Torfgard K, Axelsson K. Organic Nitrate Esters: Clinical Use and Mechanisms of Actions. *Pharmacological Reviews* 1991, American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
- Anderson HV, Stokes MJ, Leon M, Abu-Halawa SA, Stuart Y, Kirkeeide RL. Coronary Artery Flow Velocity Is Related To Lumen Area and Regional Left Ventricular Mass. *Circulation*. 2000; 102: 48-54
- Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of Flow-Dependent Coronary Artery Dilatation in Patients With Hypertension. *Circulation*. 1995; 91: 1624-1628
- Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localisation of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature*. 1990; 347: 768-770
- Brown BG, Bolson E, Petersen RB, Pierce CD & Dodge HT. The Mechanism of Nitroglycerin Action: Stenosis Vasodilation as a Major Component of the Drug Response. *Circulation*. 1981,64; No.6: 1089-1097
- Brush JE, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal Endothelium-Dependent Vasomotion in Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 809-15
- Buttery LD, Springall DR, Chester AH, Evns TJ, Standfield EN, Parums DV, Yacoub MH, Polak JM. Inducible nitric oxide synthase is present within human atherosclerotic lesions and promotes the formation and activity of peroxynitrite. *Lab Invest*. 1996, 75: 77-85
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993, 88:5, 2149-55

- Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Aging-Associated Endothelium Dysfunction in Humans IS Reversed by L-Arginin. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 1796-804
- Chobanian AV. 1989 Corcoran Lecture: Adaptive and Maladaptive Responses of the Arterial Wall to Hypertension. *Hypertension.* 1990; 15: 666-674
- Citters van RL, Kemper WS, Kranklin DL. Blood flow and pressure in the giraffe carotid artery. *Comp. Biochem. Physiol.* 1968 Mar, 24 (3): 1035-42
- Creager MA, Roddy MA. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in Hypertensive patients. *Hypertension.* 1994; 24: 499-505
- Dietz U, Rupprecht HJ, Woltmann J, Blankenberg S, Fritsch HP, Brennecke R, Meyer J. Einfluß von qualitativen Stenosecharakteristika auf die Meßqualität verschiedener QCA-Systeme. *Z Kardiol.* 1997; 86: 183-188
- Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, Dodge HAT. Lumen Diameter of Normal Human Coronary Arteries. *Circulation* 1992; 86: 232-246
- Elsner M. Methoden der funktionellen Koronardiagnostik. *Herz* 1998; 23: 78-96
- Escaned J, Baptista J, Di Mario C, Haase J, Ozaki Y, Linker DT, de Feyter PJ, Roelandt JRTC, Serruys PW. Significance of Automated Stenosis Detection During Quantitative Angiography. *Circulation.* 1996; 94: 966-972
- The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch. Intern. Med.* 1988, 148: 36
- Feelisch M, Noack E. Correlation between nitric oxide formation during degradation of org. Nitrates and activation of guanylat cyclase. *Eur J Pharmacol.* 1987; 139: 19-30

- Feelisch M, Kelm M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm.* 1991; 180: 286-293
- Frielingsdorf J, Seiler Ch, Kaufmann P, Vassalli G, Suter T, Hess OM. Normalization of Abnormal Coronary Vasomotion by Calcium Antagonists in Patients With Hypertension. *Circulation.* 1996; 93: 1380-1387
- Frielingsdorf J, Kaufmann Ph, Seiler Ch, Vassalli G, Suter T, Hess OM. Abnormal Coronary Vasomotion in Hypertension: Role of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 935-41
- Gotto, AM. Lipid Lowering, Regression, and Coronary Events. *Circulation.* 1995; 92: 646-656
- Houghton JL, Davison CA, Kuhner PA, Torossov MT, Strogatz DS, Carr AA. Heterogenous Vasomotor Response of Coronary Conduit and Resistance Vessels in Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 374-82
- Huang PL, Huang ZH, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature.* 1995; 377: 239-242
- Iiyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J, Mikami H, and Ogihara T. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by Ultrasonography. *Am Heart J* 1996; 132: 779-782
- Ignarro IJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Sci Am.* 1990; 535: 560
- Jacobs MC, Lenders JW, Kapma JA, Smits P, Thien T. Effect of chronic smoking on endothelium-dependent vascular relaxation in humans. *Clin Sci.* 1993;85:1, 51-55

- Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 88: 2510-2516
- Jost S, Rafflenbeul W, Gerhard U, Nellessen U, Reil GH, Hecker H, Lichtlen P. Vergleich von hoch- und niederosmolaren Röntgenkontrastmitteln in der quantitativen Koronarangiographie. *Z Kardiol*. 1988; 77: 755-766
- Julius S., Majahaim S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med* 2000 Jul; 32 (5) :365-70
- Kaufmann P, Vassalli G, Lupi-Wagner S, Jenni R, Hess O. Coronary Artery Dimensions in Primary and Secondary Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 745-750
- Kelm M, Preik M, Hafner DJ, Strauer BE. Evidence for a Multifactorial Process Involved in the Impaired Flow Response to Nitric Oxide in Hypertensive Patients With Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 1996; 27: 346-353
- Kelm M, Schäfer S, Preik M, Schoebel FC, Preik-Steinhoff H, Strauer BE. Koronare Vasomotion bei koronarer Herzerkrankung- Bedeutung epikardialer und mikrozirkulatorischer Gefäße für die Myokardperfusion. *Kardiol*. 1997,86: Suppl 1: 33-41
- Kelm M. Kardiovaskuläre Wirkungen von Stickstoffmonoxid und ihre Bedeutung für die arterielle Hypertonie. Stuttgart, Schattauer, 1996
- Kimani JK, Opele IO. The structural organization and adrenergic innervation of the carotid Arterial system of the giraffe. *Anat. Rec*. 1991 Jul; 230 (3): 369-77
- Kojda G. Vasoprotektive, inotrope und hämodynamische Wirkungen von Stickstoffmonoxid. *Steinkopff Verlag*, Darmstadt, 1997

- Lablanche JM, Leroy F, Mc Fadden EP, Bauters C, Bertrand ME. Dose-Response Curve of Angiographically Smooth Human Epicardial Vessel Segments to Intracoronary Injections of Isosorbide Dinitrate. *J Cardiovasc Pharmacol.* Vol.20, No.3, 1992
- Lüscher TF. The Endothelium, Target and Promotor of Hypertension? *Hypertension* 1990; 15: 482-485
- Lüscher TF. Heterogeneity of endothelial dysfunction in hypertension. *European Heart Journal* (1992) 13: Supplement D: 50-55
- Marcus ML, Mueller TM, Gascho JA, Kerber RE. Effects of Cardiac Hypertrophy Secondary to Hypertension on the Coronary Circulation. *The American Journal of Cardiology.* 1979; Vol.44: 1023-28
- McDonald BJ, Monkevich GJ, Long PG, Anderson DJ, Thomas PE, Benett BM. Effect of dexamethasone treatment on the biotransformation of glycerol trinitrate: Cytochrome P450 3A1 mediated activation of rat aortic guanylyl cyclase by glyceryl trinitrate. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994; 72: 1513-1520
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol.* 1989; 38: 1709-1715
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide, biology, pathophysiology and Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-142
- Moncada S, Higgs A. Mechanisms of disease: The L-arginin-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993; 329: 2002-2012
- Münzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. *J Clin Invest.* 1995; 95: 187-194
- Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell.* 1994; 78: 915-918

- Nitenberg A, Antony I. Epicardial Coronary Arteries Are Not Adequately Sized in Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 115-123
- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988; 333: 664-666
- Preik M, Kelm M, Schäfer S, Strauer BE. Impairment of adenosine-induced dilatation of forearm resistance arteries in patients with arterial hypertension. *VASA*. 1997;26: 70-75
- Rackley CE, Dodge HAT, Coble YD, Hay RE. A Method for Determining Left Ventricular Mass in Man. *Circulation*. Volume XXIX, May 1964
- Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol*. 1990;101: 746-752
- Reiber JHC, Serruys PW, Kooimann CJ, Wijns W, Slager J, Berbrands JJ, Schuurbijs JCH, Den Boer A, Hugenholtz PG. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer- assisted quantitation of coronary cineograms. *Circulation* 1985; 71, No.2: 280-288
- Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, Aldermann MH, Devereux. Parallel Cardiac and Vascular Adaptation in Hypertension. *Circulation*. 1992; 86: 1909-1918
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Engl J Med*. 1986; 324: 488-500
- Saku K, Jimi S, Sasaki N, Nii T, Shirai K, Koga N, Arakawa K. Reduced Coronary Vasodilation in Patients With Familial Hypercholesterolemia Following Intracoronary Injection of Isosorbide Dinitrate. *Jpn Circ J*. 1995; 59: 808-814
- Schächinger V, Zeiher AM. Quantitative Assessment of Coronary Vasoreactivity in Humans In Vivo. *Circulation*. 1995; 92: 2087-2094

- Schröder H, Noack E. Neue Ergebnisse zur Thiolabhängigen Aktivierung der Guanylatzyklase durch organische Nitrate. *Z Kardiol.* 1986; 75 (suppl 3): 20-24
- Schrör K. On-line measurement of nitric oxide release from organic nitrates in the intact coronary circulation. *N-S Arch Pharmacol.* 1991; 344: 240-246
- Seiler Ch, Hess OM, Buechi M, Suter TM, Krayenbuehl HP. Influence of Serum Cholesterol and Other Coronary Risk Factors on Vasomotion of Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circulation.* 1993; 88: 2139-2148
- Selwyn AP, Kinlay S, Libby P, Ganz P. Atherogenic Lipids, Vascular Dysfunction, and Clinical Signs of Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 1997; 95: 5-7
- Sievert H, Bussmann WD, Selzer G, Kober G, Kaltenbach M. Koronardilatierende Wirkung minimaler Nitroglycerindosen.
- Simonetti I, Michelasse C, De Caterina R, Marzilli M, L'Abbate A. Dose- and time- related vasodilator response of conduit coronary arteries to intracoronary isosorbide dinitrate in human beings. *Am Heart J* 1989; 117: 323
- Snyder SH, Brecht DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am.* 1992; 266: 68-77
- Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C Improves Endothelial Dysfunction of Epicardial Coronary Arteries in Hypertensive Patients. *Circulation.* 1997; 96: 1513-1519
- Strauer BE, Scherpe A. Ventricular function and coronary hemodynamics after intravenous nitroglycerin in coronary artery disease. *American Heart Journal.* 1987;95 No.2: 210-219
- Strauer BE. Das Hochdruckherz. *Springer Verlag.* 1991.
- Tomanek RJ, Palmer PJ, Pfeiffer GL, Schreiber KL, Eastham CL, Marcus ML. Morphometry Of Canine Coronary Arteries, Arterioles, and Capillaries during Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *Circ Res.* 1986; 58: 38-46

- Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, Ganz P, Alexander RW. Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy Are Associated With Impaired Endothelium-Mediated Relaxation in Human Coronary Resistance Vessels. *Circulation*. 1993; 87: 86-93
- Vassalli G, Kaufmann Ph, Villari B, Jakob M, Boj H, Kiowski W, Hess OM. Reduced Epicardial Coronary Vasodilator Capacity in Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation*. 1995; 91: 2916-2923
- Mc Veigh GE, Brennan GM, Johnston GD, Mc Dermott BJ, Mc Grath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes GR. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992; 35: 771-776
- Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation*. 1986; 73 No.3, 444-451
- Zeiger AM, Drexler H, Wollschläger H, Saurbier B, Just H. Coronary Vasomotion in Response to Sympathetic Stimulation in Humans: Importance of the Functional Integrity of the Endothelium. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14: 1181-90
- Zeiger AM, Schächinger V, Hohnloser Saurbier B, Just H. Coronary Atherosclerotic Wall Thickening and Vascular Reactivity in Humans. *Circulation*. 1994; 89: 2525-2532
- Zijstra F, Reiber JHC, Serruys PW. Does Intracoronary Papaverine Dilate Epicardial Coronary Arteries? *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1988; 14:1-6

7. Danksagungen

Mein Dank gilt all denen, die durch ihre Mithilfe das Zustandekommen und die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Kelm danke ich für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe seines Kardiologischen Labors sowie die Einführung in die kardiologische Diagnostik und Klinik.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. J. Rath für die Themenstellung und die fachliche Beratung über die gesamte Dauer der Arbeit. Er hat durch seine Hilfsbereitschaft, Kritik und anregende Diskussionen maßgeblich Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Für die Unterstützung in der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. Reinhart Willers aus dem Rechenzentrum der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern Edeltraud und Wolfgang Grans, meiner Großmutter Julia Wohland und meinem Ehemann Marc Wichert für ihre Geduld und das Verständnis bedanken, welches sie mir während der Zeit der Erstellung dieser Arbeit entgegengebracht haben.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Grans-Wichert, geb. Grans
Vorname: Sandra
Geburtsdatum/-ort: 25.01.1972, Dinslaken
Anschrift: Lortzingstr. 16, 40667 Meerbusch
Konfession: römisch-katholisch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

1978-1982 Erich-Kästner-Grundschule, Voerde
1982-1991 Gymnasium Voerde
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

WS 1991/92 – WS 1992/93 Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Studiengang: Mathematik, Latein
SS 1993 – SS 1999 Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Studiengang: Medizin
SS 1999 – WS 1999/2000 Praktisches Jahr im Marienhospital Düsseldorf
Erstes PJ-Tertial: Department of Medicine &
Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese
University of Hong Kong

Weiterbildung:

06/2000 – 11/2001 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Innere Medizin
im Evangelischen Krankenhaus Dinslaken
01/2002 – 11/2003 Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin im
Hospital zum Heiligen Geist Kempen
Seit 12/2003 Assistenzärztin in der Weiterbildung für Allgemein-
medizin in der chirurgischen Praxis Dr.med. A. Deicke,
Düsseldorf

Einschränkung der glattmuskulär vermittelten Dilatation epikardialer Leitungsarterien bei Patienten mit arterieller Hypertonie

(vorgelegt von Sandra Grans-Wichert)

Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen. Die Pathogenese der arteriellen Hypertonie wird als multifaktorielles Geschehen betrachtet, welches sowohl mit morphologischen Veränderungen der Intima und Media der Arterien einhergeht als auch mit funktionellen Veränderungen der Gefäßwand. Bekannt ist, dass im Rahmen der arteriellen Hypertonie eine Einschränkung der endothelvermittelten Dilatation epikardialer Leitungsarterien und koronarer Widerstandsgefäße vorliegt. Von großem Interesse ist die Frage, ob bei Hypertonikern zusätzlich eine Dysfunktion innerhalb des glatten Gefäßmuskels koronarer Leitungsgefäße vorliegt, die die Vasodilatation einschränkt.

Zur Klärung dieser Frage wurde anhand eines Patientenkollektivs, bestehend aus 22 Normalpersonen und 24 Hypertonikern, die Dilatation epikardialer Leitungsgefäße nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat in aufsteigender Dosierung von 0,1/0,3/1,0 mg mittels Koronarangiographie und Quantitativer Koronaranalyse untersucht. Zusätzlich wurde die Dilatation epikardialer Leitungsarterien nach intrakoronarer Applikation von 10 mg Papaverin bei einem Subkollektiv von 7 Normalpersonen und 7 Hypertonikern untersucht. Die epikardialen Leitungsarterien dilatierten dosisabhängig über den gesamten Gefäßverlauf nach intrakoronarer Applikation von Isosorbiddinitrat in aufsteigender Dosierung bis zu einem maximalen Koronardiameter von $4,12 \pm 0,15$ mm bei Normotonikern und von $3,36 \pm 0,14$ mm bei Hypertonikern. Dies entsprach einer prozentualen Maximaldilatation von 24 ± 1 % bei Normotonikern und 4 ± 1 % bei Hypertonikern. Weder für Normotoniker noch für Hypertoniker ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausmaß der Isosorbiddinitrat-induzierten Koronardilatation und dem Ausmaß der Papaverin-induzierten Koronardilatation. Der Quotient aus dem maximalen Koronardiameter nach Isosorbiddinitrat-Applikation und dem nach Papaverin-Applikation betrug für Normotoniker 1,0104 und für Hypertoniker 0,9951. Diese Studie ergab somit, dass die glattmuskulär vermittelte Vasodilatation epikardialer Leitungsarterien bei Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern hoch signifikant eingeschränkt ist ($p < 0,001$).

Es konnte gezeigt werden, dass ebenso die cAMP- wie auch die cGMP- vermittelte Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle bei Hypertonikern eingeschränkt ist. Daraus lässt sich schließen, dass bei Hypertonikern eine Dysfunktion innerhalb einer nachgeschalteten Ebene der glatten Gefäßmuskulatur vorliegt. Ob dieser Befund eine Progression der Arteriosklerose im Verlauf der arteriellen Hypertonie an den Koronararterien begünstigt, kann nur in weiteren klinischen Verlaufsuntersuchungen beurteilt werden.

Genehmigt:



(Univ.-Prof. Dr. med. M.Kelm)