

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf  
Medizinische Klinik und Poliklinik B  
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
Direktor: Professor Dr. med. B.E. Strauer

Relevanz der linksventrikulären diastolischen Funktion in der  
Risikostratifizierung bei extrakardialen und kardialen Herzerkrankungen

Habilitationsschrift  
zur Erlangung  
der venia legendi für das Fach Innere Medizin  
der Fakultät für Medizin  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt  
von  
Dr. med. Dr. med. dent. Christiana Mira Schannwell  
2003

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1.1.</b>	<b>Mechanismen der linksventrikulären Funktion</b>	<b>6</b>
1.1.1.	Molekulare Mechanismen der Kontraktion	6
1.1.2.	Mechanismen der linksventrikulären systolischen Funktion	8
1.1.3.	Mechanismen der linksventrikulären diastolischen Funktion	9
<b>1.2.</b>	<b>Methoden zur Erfassung der linksventrikulären Funktion und klinische Bedeutung</b>	<b>26</b>
1.2.1.	Methoden zur Erfassung der systolischen Funktion	26
1.2.2.	Methoden zur Erfassung der diastolischen Funktion	29
<b>2.</b>	<b>Klinische Fragestellung und Zielsetzung</b>	<b>38</b>
<b>3.</b>	<b>Spezielle Methoden</b>	<b>41</b>
3.1.	Klinische Belastungskapazität	41
3.2.	Indirekte Blutdruckmessung	42
3.3.	Laboranalysen	43
3.4.	Belastungs-Elektrokardiogramm mittels Fahrradergometrie	43
3.5.	Langzeit-Elektrokardiogramm	44
3.6.	Spätpotentialanalyse	44
3.7.	Herzfrequenzvariabilität	45
3.8.	24-Stunden Blutdruckmessung	46
3.9.	Echokardiographie	46
3.10.	Linksventrikuläre Angiographie und Koronarangiographie	49
3.11.	Perkutane transluminale Koronarangioplastie	51
3.12.	Entnahme von Myokardbiopsien und Aufarbeitung von Myokardbiopsien	52
3.13.	Statistik	55
<b>4.</b>	<b>Bedeutung der linksventrikulären diastolischen Funktion bei extrakardialen Erkrankungen</b>	<b>57</b>
4.1.	Arterielle Hypertonie	57
4.1.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	57
4.1.2.	Ergebnisse	58
4.1.2.1.	Therapiestatus der arteriellen Hypertonie	58
4.1.2.2.	Funktionelle Belastungskapazität	59
4.1.2.3.	Echokardiographie	59
4.1.2.4.	Rhythmusanalyse	61
4.1.3.	Diskussion	63

4.2.	Diabetes mellitus	68
4.2.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	68
4.2.2.	Ergebnisse	68
4.2.2.1.	Demographische Daten	68
4.2.2.2.	Echokardiographie	69
4.2.2.3.	Rhythmusanalyse	72
4.2.3.	Diskussion	74
4.3.	Terminale Niereninsuffizienz	79
4.3.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	79
4.3.2.	Ergebnisse	80
4.3.2.1.	Klinische und laborchemische Parameter	80
4.3.2.2.	Systolische echokardiographische Befunde	82
4.3.2.3.	Diastolische Doppler-echokardiographische Parameter	83
4.3.2.4.	Vergleich der Patienten mit und ohne links- ventrikuläre Hypertrophie vor und nach Nierentransplantation	84
4.3.3.	Diskussion	87
4.4.	Schwangerschaft	92
4.4.1.	Gesunde Frauen	92
4.4.1.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	92
4.4.1.2.	Ergebnisse	93
4.4.1.2.1.	Hämodynamische Parameter	93
4.4.1.2.2.	Echokardiographische Befunde	95
4.4.1.3.	Diskussion	98
4.4.2.	Hypertonikerinnen	102
4.4.2.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	102
4.4.2.2.	Ergebnisse	103
4.4.2.2.1.	Hämodynamische Parameter	104
4.4.2.2.2.	Echokardiographische Befunde	107
4.4.2.2.3.	Klinischer Schwangerschaftsverlauf	112
4.4.2.3.	Diskussion	113
4.4.3.	Diabetikerinnen	117
4.4.3.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	117
4.4.3.2.	Ergebnisse	118
4.4.3.2.1.	Hämodynamische Parameter	119
4.4.3.2.2.	Echokardiographische Befunde	122
4.4.3.3.	Diskussion	129
4.5.	Sportler	133
4.5.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	133
4.5.2.	Ergebnisse	134
4.4.3.	Diskussion	138

<b>5.</b>	<b>Bedeutung der linksventrikulären diastolischen Funktion bei kardialen Erkrankungen</b>	140
5.1.	Dilatative Kardiomyopathie	140
5.1.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	140
5.1.2.	Ergebnisse	141
5.1.3.	Diskussion	147
5.2.	Myokarditis	152
5.2.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	152
5.2.2.	Ergebnisse	153
5.2.2.1.	Demographische Daten	153
5.2.2.2.	Myokardbiopsische Befunde	156
5.2.2.3.	Hämodynamische Auswertung	158
5.2.2.3.1.	Persistierende versus ausgeheilte Myokarditis	158
5.2.2.3.2.	Persistierende versus ausgeheilte Myokarditis nach erfolgreicher immunsuppressiver Therapie	161
5.2.2.3.3.	Ausgeheilte Myokarditis nach erfolgreicher immunsuppressiver Therapie versus spontan ausgeheilte Myokarditis	163
5.2.3.	Diskussion	164
5.3.	Koronare Herzerkrankung	168
5.3.1.	Diagnostik bei Frauen mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung	168
5.3.1.1.	Patientenkollektiv und Studienverlauf	168
5.3.1.2.	Ergebnisse	168
5.3.1.3.	Diskussion	178
5.3.2.	Diagnostik vor und nach PTCA/Stentimplantation	182
5.3.2.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign	182
5.3.2.2.	Ergebnisse	183
5.3.2.2.1.	Patienten	183
5.3.2.2.2.	Herzkatheteruntersuchung	184
5.3.2.2.3.	Echokardiographische Resultate	185
5.3.2.3.	Diskussion	187
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	191
<b>7.</b>	<b>Abkürzungen</b>	197
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	200

## 1. Einleitung

Bei der Diagnostik und ganz besonders bei der prognostischen Bewertung von Herzkrankheiten nimmt die Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels traditionsgemäß eine zentrale Bedeutung ein. Im Vordergrund steht in der Regel die linksventrikuläre systolische Funktion als Parameter der linksventrikulären Pumpleistung mit hämodynamischen Kenngrößen, wie der Ejektionsfraktion, dem Schlagvolumen und Herzzeitvolumen. Dagegen wurde die linksventrikuläre Diastole als Parameter der linksventrikulären Füllung in ihrer physiologischen und klinischen Bedeutung lange unterschätzt. Im Gegensatz zu früheren Postulaten, nach denen die Diastole als energetisch passiver Vorgang bewertet wird, demonstrieren aktuelle Untersuchungsergebnisse, daß es sich hierbei um einen komplexen, energieverbrauchenden Vorgang handelt, der wesentlich zur Pathophysiologie und klinischen Beschwerdesymptomatik bei verschiedenen Herzerkrankungen beiträgt. Dabei konnte der Physiologe Henderson (115) schon 1906 feststellen: „Diastolic relaxation is a vital factor and not merely the passive stretching of a rubber bag. Being vital it is variable“.

Erst in den letzten 20 Jahren hat die Beurteilung der diastolischen Herzfunktion zunehmende Beachtung gefunden. In der Literatur wurden diastolische Funktionsstörungen bei verschiedenen Herzerkrankungen beschrieben, selbst wenn die systolische Pumpleistung nicht beeinträchtigt ist (93, 94, 109). Einige Autoren postulieren sogar, daß die eingeschränkte systolische Funktion primär auf einer behinderten Relaxation beruht und die diastolische Funktion unabhängig von der systolischen Funktion verändert sein kann (178). Entsprechend der „Ischämiekaskade“ (186) scheint eine diastolische Dysfunktion zeitlich vor einer systolischen Funktionsstörung aufzutreten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beschreibung, die systematische wissenschaftliche Bewertung und Beurteilung der verschiedenen linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter und ihre Bedeutung in der frühzeitigen Risikostratifizierung bei unterschiedlichen extrakardialen und kardialen Krankheiten.

## **1.1. Mechanismen der linksventrikulären Funktion**

### **1.1.1. Molekulare Mechanismen der Kontraktion**

Die gemeinsame Endstrecke aller Mechanismen, die an der Regulation der myokardialen Kontraktionskraft beteiligt sind, ist die Modulation der intrazellulären Kalziumkonzentration. Ausgehend von einem Ruhepotential von ca – 90 mV, depolarisiert die Herzmuskelzelle nach Aktivierung durch ein Aktionspotential, und es öffnen sich spannungsabhängige Kalziumkanäle.

Die Öffnung der Kanäle erfolgt durch einen Spannungssensor, der bei bestimmten Membranpotentialen zu Konformationsänderungen des Proteins führt, das hierdurch für Calciumionen durchlässig wird. Diese Ionen strömen dann entlang eines elektrischen Gradienten aus dem Extrazellulärraum in die Zelle ein und führen zur weiteren Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (208). Durch diese kalziuminduzierte Kalziumfreisetzung (184) kommt es zum Anstieg der freien Kalziumkonzentration, die daraufhin die Kontraktion der Myokardzelle initiiert (3).

Die Regulation der Kontraktionskraft am normalen Herzen geschieht in erster Linie durch Veränderungen der Größe des sogenannten langsamen Kalziumeinstroms (211). Durch eine Erhöhung des langsamen Kalziumeinstroms kommt es zu einer vermehrten Aktivierung der kalziuminduzierten Kalziumfreisetzung und außerdem zu einer vermehrten Beladung des sarkoplasmatischen Retikulums mit Kalzium. Die wichtigste Regulation dieses Kalziumstroms erfolgt durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems über  $\beta$ -Adrenozeptoren und einer vermehrten Bildung des Botenstoffes cAMP. Im Gegensatz zur Kontraktion in der Systole benötigt die Relaxation einen aktiven Rücktransport von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum. Es handelt sich hierbei um einen energieverbrauchenden Prozeß, der ATP-abhängig ist, da dieser Transport durch die Kalzium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums gegen einen zehntausendfachen Konzentrationsgradienten erfolgen muß. Dieser Transportmechanismus muß so schnell sein, daß Kalzium vom Troponin C abdiffundieren kann und somit die Relaxation des Muskels ermöglicht wird. Dabei

wird für die Rückaufnahme von zwei Kalziumionen in das sarkoplasmatische Retikulum ein ATP-Molekül benötigt.

#### Aktivierung der kontraktilen Proteine

Die Myofibrillen als kontraktile Strukturen der Herzmuskelzelle bestehen aus sich überlappenden dicken Myosin- und dünnen Aktinfilamenten, die zu hintereinander geschalteten Sarkomeren angeordnet sind (5, 6). Die einzelnen Myosinmoleküle sind zu dicken Filamenten aggregiert und bilden in deren Halsteil bei Anheftung von Aktin die elektronenmikroskopisch sichtbaren Querbrücken.

#### Regulation der Kontraktionskraft

Das Herz hat die Fähigkeit, seine Kontraktionskraft über verschiedene Mechanismen dem peripheren Bedarf anzupassen. Drei Mechanismen sind dafür verantwortlich: die positive Kraft-Längen-Beziehung (Frank-Starling-Mechanismus; (86; 97, 267; 268), die positive Kraft-Frequenz-Beziehung (Bowditch-Effekt; 26) und die neurohumorale Aktivierung durch das sympathische Nervensystem (55).

Adäquate Füllung der Herzkammern während der Diastole und suffiziente Kontraktion des Ventrikelmyokards während der Systole sind die beiden Schlüsselvoraussetzungen für eine normale Pumpfunktion des Herzens. Die Pumpwirkung des Herzens beruht somit auf der rhythmischen Aufeinanderfolge von Erschlaffung (Diastole) und Kontraktion (Systole) der Herzkammern. In der Diastole füllen sich die Kammern mit Blut. In der Systole werfen sie es in die angeschlossenen großen Arterien aus. Ein Rückstrom wird durch die Ventilwirkung der Herzklappen verhindert. Das Öffnen und Schließen der Herzklappen wird im wesentlichen vom Verhalten des Drucks in den angrenzenden Herzhöhlen bestimmt. Gleichzeitig wirkt die Bewegung der Klappen auf den Kontraktionsmodus des Myokards zurück. Dementsprechend lassen sich sowohl in der Systole als auch in der Diastole Aktionsphasen gegeneinander abgrenzen, in denen entweder vorwiegend Druckänderungen bei konstantem Volumen oder vorwiegend Volumenverschiebungen bei relativ geringen Änderungen des Drucks erfolgen.

### 1.1.2. Mechanismen der linksventrikulären systolischen Funktion

Zum Beginn der Kammer systole führt der Anstieg des intraventrikulären Drucks sofort zum Verschluss der Atrio-Ventrikularklappen. Da die Semilunarklappen zunächst ebenfalls noch verschlossen sind, spannt sich die Ventrikelmuskulatur um den inkompressiblen Inhalt an und bewirkt einen weiteren steilen Druckanstieg. Obwohl sich das Ventrikelvolumen in dieser Phase noch nicht ändert, liegt keine rein isometrische Kontraktion vor, da eine Umformung der Ventrikel mit Annäherung an die Kugelgestalt erfolgt, wobei praktisch alle Fasern der Kammermuskulatur ihre Länge ändern. Daher wird hier von einer isovolumetrischen Kontraktion gesprochen.

Wenn der intraventrikuläre Druck den diastolischen Aortendruck übertrifft, öffnen sich die Taschenklappen und die Austreibung beginnt. Der Ventrikeldruck steigt dabei zunächst noch weiter bis zu einem Maximalwert an und fällt dann gegen Ende der Systole wieder ab. Der Ventrikel wirft unter Ruhebedingungen in der Austreibungsphase nur etwa die Hälfte seines Inhalts als Schlagvolumen in die Aorta aus. Es bleibt also am Ende der Systole ein Restvolumen in der Herzkammer zurück. Der Anstieg des Ventrikeldrucks in der Austreibungsphase ist nicht durch eine zusätzliche Kraftentwicklung der Ventrikelmuskulatur bedingt, sondern das physikalisch begründete Ergebnis der Größenänderung des Herzens. Zwischen der muskulären Wandspannung  $K$  (Kraft pro Querschnitt der Wand) und dem Innendruck  $P$  eines kugelförmigen Hohlkörpers vom Radius  $r$  und der Wanddicke  $d$  gilt nach Laplace die Beziehung:

$$K = P \cdot r / 2d \text{ bzw. } P = K \cdot 2d / r$$

$K$  = Kraft pro Querschnitt der Wand;  $P$  = Innendruck eines kugelförmigen Hohlkörpers;  $r$  = Radius;  $d$  = Wanddicke

Wenn man den linken Ventrikel als eine Hohlkugel betrachtet und berücksichtigt, daß in der Austreibungsphase der Radius abnimmt, während die Wanddicke wächst, so ist nach der obigen Beziehung bei konstanter Kraft ein Anstieg des Innendrucks zu erwarten. Umgekehrt ist bei gegebenem Druck die auf

eine Flächeneinheit des Wandquerschnitts wirkende Kraft proportional dem Radius und umgekehrt proportional der Wanddicke.

### **1.1.3. Mechanismen der linksventrikulären diastolischen Funktion**

Der Begriff Diastole stammt aus dem Griechischen und bedeutet ein „Auseinanderziehen“ bzw. eine „Erweiterung“ einer Herzhöhle.

Die isolierte diastolische Dysfunktion ist durch ein normales enddiastolisches Füllungsvolumen, eine normale Auswurfraction, ein normales Schlagvolumen mit jedoch erhöhtem enddiastolischem Druck gekennzeichnet. Zu einer Zunahme des enddiastolischen Drucks führt einerseits eine Zunahme der Kammersteifigkeit (Maß für die druckpassiven elastischen Eigenschaften des Herzmuskels) und andererseits eine Abnahme der Relaxation (ein aktiver energieverbrauchender Prozeß).

Entsprechend den komplexen Vorgängen im Verlauf eines Herzzyklus ist die Diastole in verschiedene Abschnitte unterteilt worden. Zunächst wurde für die Einteilung der Systole und Diastole die Öffnung und der Schluß der Herzklappen als Kriterium herangezogen. Wiggers (303; 304) bezeichnete die Zeit des Blutflusses durch die Mitralklappe vom Beginn bis zum Ende der Mitralklappenöffnung als Diastole, die verbleibenden Abläufe als Systole. In Ergänzung hierzu schließt die heute allgemein akzeptierte klinische Definition der Diastole die isovolumetrische Relaxationszeit mit ein. Unter der Diastole wird demnach das Zeitintervall vom Schluß der Aortenklappe bis zum Schluß der Mitralklappe verstanden (32; 173, 174; 175, 176, 187, 188). Diese klinische Einteilung, die auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet wird, umfaßt somit vier Phasen: die isovolumetrische Relaxationsperiode, die schnelle Füllungsphase, die Diastase und die Vorhofkontraktion.

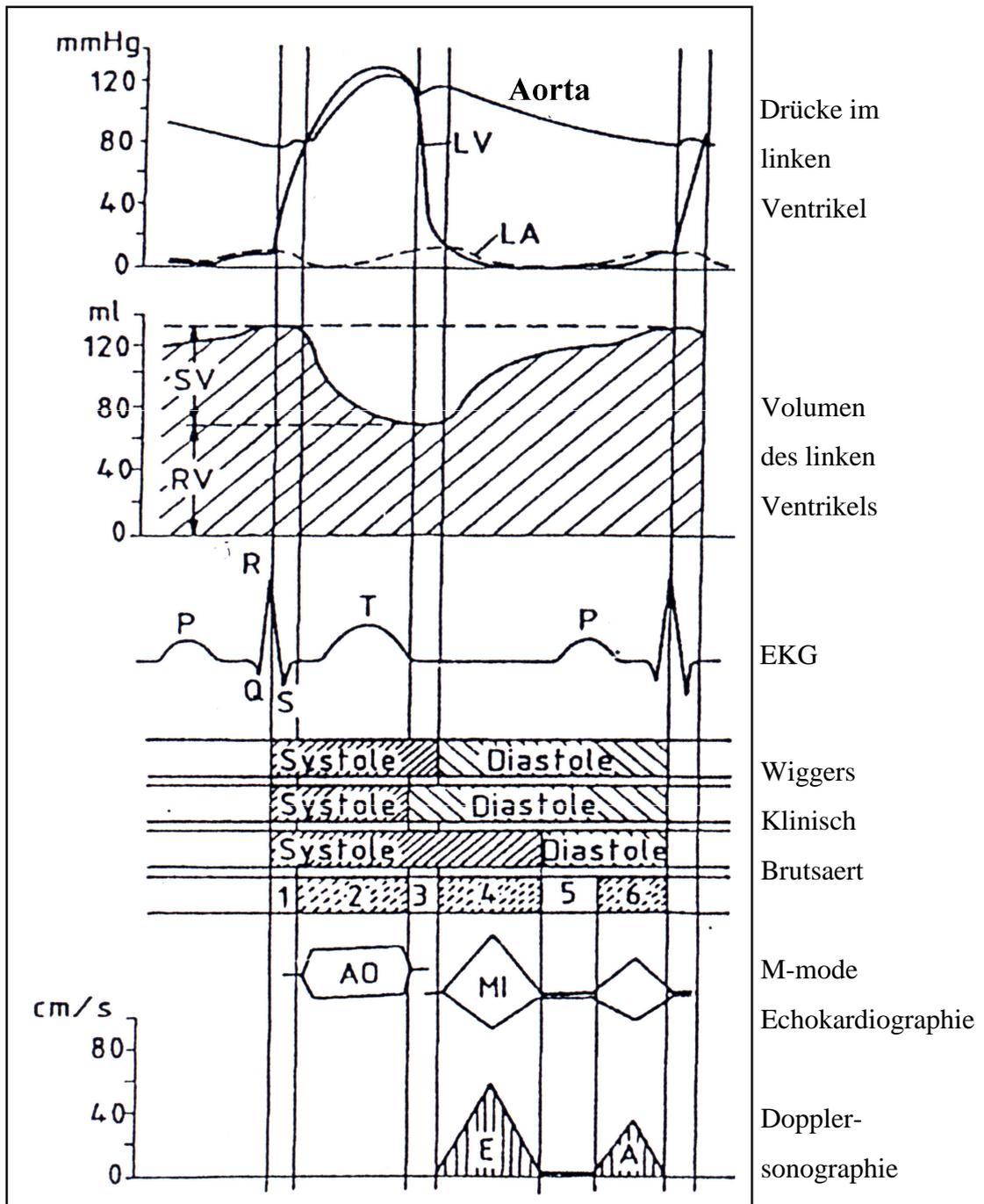


Abb. 1.1. Verschiedene Konzepte zur Beschreibung der zeitlichen Zuordnung der Diastole

1 = isovolumetrische Anspannungsphase, 2 = Austreibungsphase, 3 = isovolumetrische Relaxationsperiode, 4 = frühdiastolische Ventrikelfüllung, 5 = Diastase, 6 = spätdiastolische Ventrikelfüllung

## 1. Isovolumetrische Relaxationsperiode:

Während der isovolumetrischen Relaxation fällt bei geschlossener Aorten- und Mitralklappe und somit weitgehend konstantem linksventrikulärem Volumen der Druck im linken Ventrikel steil ab.

Auf zellulärer Ebene folgt auf die elektrische Stimulation des Herzmuskels in zeitlicher Reihenfolge: die Ausbreitung des Aktionspotentials (1), ein Influx von Kalziumionen durch das Sarkolemm in den Intrazellularraum sowie eine Freisetzung von Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma (2), die Bindung der Kalziumionen an Troponin C (3) und die Reaktion der Querbrücken der Myosinfilamente unter fortwährender Adenosintriphosphat (ATP)-Spaltung in den Aktinfilamenten (4) mit konsekutiver Kontraktion des Herzmuskels.

Als aktiver, energieverbrauchender Prozeß ist die myokardiale Relaxation durch eine Auflösung des Aktin-Myosin-Komplexes unter Wiederaufnahme von Kalziumionen in das sarkoplasmatische Retikulum gekennzeichnet. Die hierfür notwendige Energie wird in Form von Adenosintriphosphat zur Verfügung gestellt.

Die myokardiale Relaxation beginnt noch vor dem Aortenklappenschluß und dauert während der raschen frühdiastolischen Füllung an. Die Relaxation ist somit nicht identisch mit der isovolumetrischen Relaxationsperiode (11; 37; 196; 317).

Die Geschwindigkeit der myokardialen Relaxation wird durch den Inotropie-Status des linken Ventrikels, die Vor- und Nachlastbedingungen, die Herzfrequenz sowie die Synchronizität und Uniformität der Muskelerschlaffung bestimmt. Eine verlangsamte und somit verlängerte Relaxation wird vor allem bei Hypoxie und Ischämie, bei linksventrikulärer Hypertrophie, bei Hyperthreose, im Alter sowie bei erhöhter Nach- und Vorlast beobachtet (158).

Bezüglich der sich auch in der frühdiastolischen Füllungsphase abspielenden Relaxationsvorgänge werden mathematische Modelle herangezogen. Der zeitliche Verlauf des Druckabfalls während der myokardialen Relaxation wird quantitativ durch die maximale Druckabfallrate beschrieben.

$$\text{Maximale Druckabfallsrate (mmHg/s)} = -dP/dt_{\max}$$

dP (mmHg) = Druckänderung im linken Ventrikel; dt (ms) = Zeitdifferenz

Wegen der starken Abhängigkeit von  $-dP/dt_{\max}$  vom aortalen Spitzendruck und vom Aortenklappenschluß wurde von Weiss (297) eine neue monoexponentielle mathematische Funktion entwickelt, die sogenannte „Zeitkonstante der Relaxation“. Hierfür ist auch im deutschen Sprachraum der Begriff „time constant of relaxation“ bzw. das Kürzel „ $\tau$ “ (Tau) gebräuchlich.

$$P(t) = P_0 * e^{-t/\tau}$$

P (mm Hg) = LV Druck;  $P_0$  (mmHg) = LV Druck bei Aortenklappenschluß; t (ms) = Zeit nach Beginn der Relaxation;  $\tau$  (ms) = Zeitkonstante der Relaxation

Das mathematische Modell  $\tau$  (Tau) ist von der Ventrikeldruckkurve während der isovolumetrischen Relaxationsperiode abgeleitet und vom Druck in Aorta und linken Vorhof, das heißt von Vor- und Nachlast, weniger abhängig als die zuvor verwandte Formel  $-dP/dt_{\max}$ .(18; 48, 49, 52; 190; 297).

Die isovolumetrische Relaxationszeit ist zwar als Annäherung an die tatsächlichen Gegebenheiten während der myokardialen Relaxation ein wertvoller Parameter, reagiert jedoch im Vergleich zur Zeitkonstanten  $\tau$  (Tau) weitaus empfindlicher auf Veränderungen von Vor- und Nachlast, der Herzfrequenz und des linksatrialen Druckes. Die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation  $\tau$  (Tau), die normalerweise 20 bis 40 ms beträgt, spiegelt zwar im wesentlichen die aktive myokardiale Relaxation wider, ist ihrerseits jedoch ebenfalls von Lastbedingungen und Herzfrequenz abhängig (35, 36, 37, 38, 39, 158, 159).

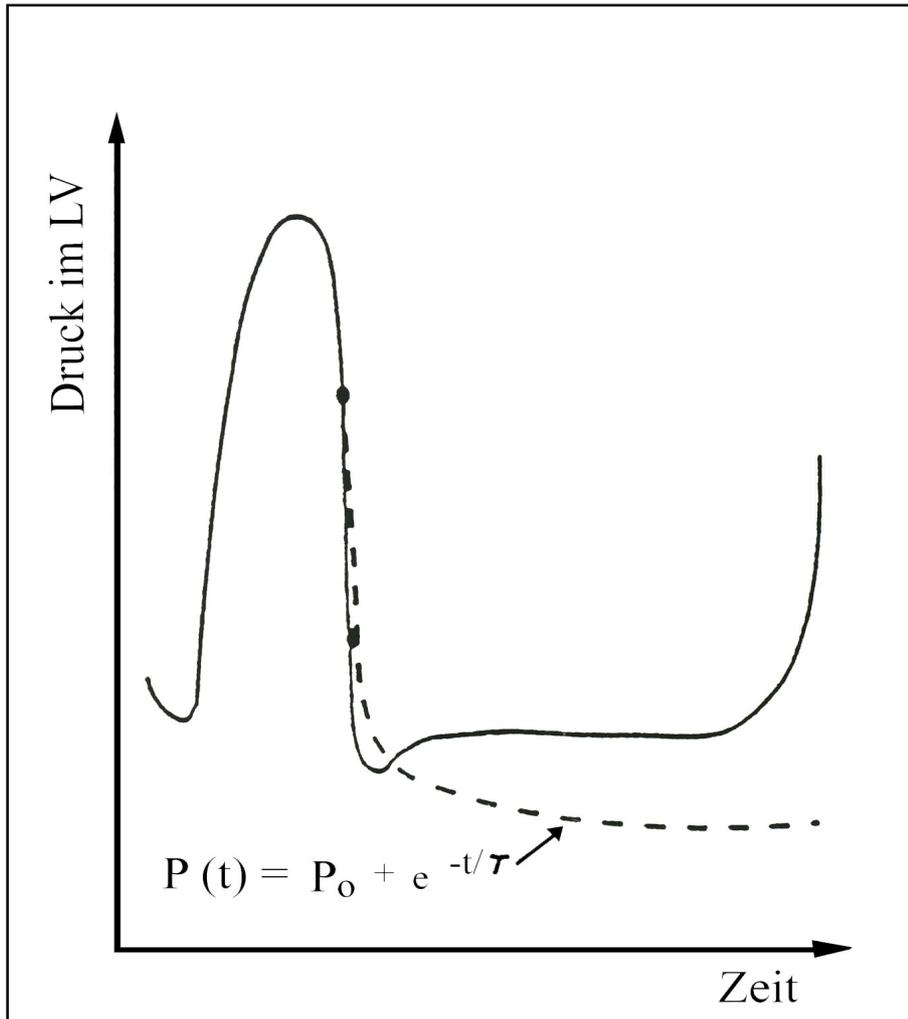


Abb. 1.2. *Schematische Darstellung der Berechnung der Zeitkonstanten der Relaxation*  
 Der Druckverlauf vom Aortenklappenschluß (oberer Punkt) bis zur Mitralklappenöffnung (unterer Punkt) wird durch eine monoexponentielle Gleichung ausgedrückt.  
 $P_0$  = LV Druck bei Aortenklappenschluß;  $t$  = Zeit nach Beginn der Relaxation;  $\tau$  = Zeitkonstante der Relaxation

Eines der größten Probleme im Hinblick auf die genaue Erfassung des Relaxationsvorganges ist bislang die unzureichende Kenntnis des zeitlichen Verlaufs der Relaxation. Da die Relaxation auch noch nach dem Öffnen der Mitralklappen andauert, wenn bereits Blut während der schnellen Füllungsphase in den linken Ventrikel fließt, werden die diastolischen Relaxationsparameter von zahlreichen zusätzlichen Faktoren beeinflusst. Zur Beschreibung der Einflüsse auf die diastolischen Parameter wie elastische Rückstellkräfte, erektiler Effekt der Koronararterien und passive Dehnbarkeit des Ventrikels, wurde die mathematische

Formel  $P(t) = P_0 * e^{-t/\tau}$  verwendet.  $\tau$  entspricht der Zeit, in welcher der Druck von seinem Anfangswert  $P_0$  auf seinen e-ten Teil abfällt. Dieses vereinfachte Modell geht von der Annahme aus, daß bei vollständiger Relaxation ein Druck im linken Ventrikel von 0 erreicht wird; tatsächlich liegt zu diesem Zeitpunkt der linksventrikuläre Druck bei fehlender linksventrikulärer Füllung jedoch unter dem atmosphärischen Druck. Darüber hinaus wird der nach vollständiger Relaxation herrschende Druck auch durch weitere Faktoren, wie zum Beispiel perikardialer Druck und passive myokardiale Dehnbarkeit, beeinflusst. Diese Faktoren können durch die Addition eines Achsenabschnitts ( $P_B$ ) in die Exponentialfunktion teilweise berücksichtigt werden:

$$P(t) = P_0 * e^{-t/\tau} + P_B$$

$P_0$  = LV Druck bei Aortenklappenschluß;  $t$  = Zeit nach Beginn der Relaxation;  $\tau$  = Zeitkonstante der Relaxation;  $P_B$  (mmHg) = Achsenabschnitt

Zusammenfassend charakterisiert der nur mittels aufwendiger invasiver Techniken abzuleitende Parameter  $\tau$  (Tau) den Druckabfall während der einfach und nicht-invasiv zu bestimmenden isovolumetrischen Relaxationsperiode. Eine zuverlässige nicht-invasive Annäherung von  $\tau$  (Tau) mit nicht-invasiven Verfahren ist derzeit nicht möglich. Außerdem wird die Relaxation nur in ihrem ersten, wenngleich wesentlichen Anteil erfaßt (35, 36, 37, 38, 39, 158, 159, 190, 289).

## 2. Frühdiastolische linksventrikuläre Füllung:

Die schnelle frühdiastolische Füllungsphase reicht vom Beginn der Öffnungsbewegung der Mitralklappe bis zum Flußminimum in der Mitte der Diastole, welche definitionsgemäß den Beginn der Diastase kennzeichnet. Die rasche frühdiastolische Füllung beginnt, sobald der linksventrikuläre Druck im Rahmen des Relaxationsvorganges den linksatrialen Druck unterschreitet. Der atrioventrikuläre Druckgradient ist als treibende Kraft („driving pressure“ oder „driving force“) eine

der wesentlichen Determinanten der frühdiastolischen schnellen linksventrikulären Füllung.

Da der Relaxationsvorgang in die schnelle Füllungsphase hineinreicht, spielen sämtliche bei der Beschreibung der Relaxation abgehandelten Aspekte auch hier eine wichtige Rolle. So besteht zwischen  $\tau$  (Tau) und der maximalen Füllungsrate, das heißt dem maximalen frühdiastolischen Blutfluß vom Vorhof in den linken Ventrikel, eine inverse Beziehung. Mit zunehmendem  $\tau$ , das heißt langsamerer Druckabnahme während der Relaxation bzw. länger werdender isovolumetrischer Relaxationsperiode, fällt die maximale Füllungsrate. Fällt  $\tau$  (Tau) , das heißt, nimmt die Geschwindigkeit der Druckabnahme während der Relaxation zu und die Dauer der isovolumetrischen Relaxationsperiode ab, steigt die maximale Füllungsgeschwindigkeit.

Der atrioventrikuläre Gradient als treibende Kraft der frühdiastolischen schnellen Füllung wird vor allem durch die noch anhaltende myokardiale Relaxation, aber auch durch passive elastische Eigenschaften des Myokards, besonders viskoelastische Wirkungen bestimmt. Viskoelastizität bedeutet Widerstand gegen die Füllung, der abhängig von der Füllungsgeschwindigkeit ansteigt. Als Folge nimmt der Druck im linken Ventrikel während der raschen Füllung stärker zu, als es der passiven Druck-Volumen-Beziehung des Myokards entspräche. Somit ist die frühdiastolische Füllung unter den genannten Bedingungen einer verlangsamten Relaxation und/oder einer gestörten Viskoelastizität vermindert (35, 36, 37, 38, 48, 49, 126, 302).

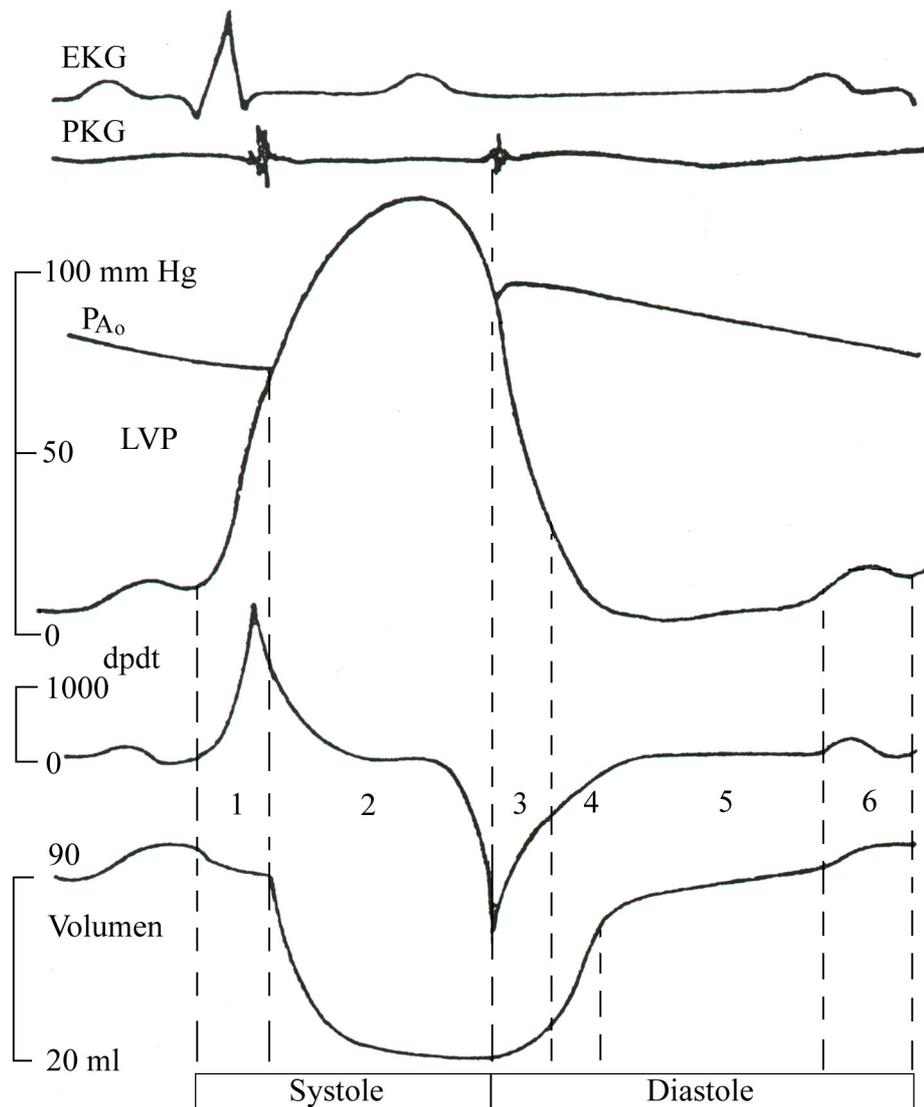


Abb. 1.3. Aktuelles Konzept zur Beschreibung der Diastole

1. Isovolumetrische Kontraktionsphase
2. Linksventrikuläre Auswurfphase
3. Isovolumetrische Relaxationszeit
4. Schnelle Füllungsphase
5. Langsame Füllungsphase
6. Vorhofkontraktion

Nach Yellin (310) wird der frühdiaistolische Sog sowohl durch eine aktive Komponente (myokardiale Relaxation) als auch durch passive Rückstellkräfte

hervorgerufen. Letztere resultieren daraus, daß der linke Ventrikel in der Systole unter seinem Equilibriumvolumen (Volumen des linken Ventrikels im Gleichgewicht aller Kräfte) entleert wird und sich anschließend passiv dehnt.

### 3. Diastase

An die rasche frühdiastolische Füllung schließt sich nach Angleichung der Drücke im linken Vorhof und im linken Ventrikel die langsame passive Füllung, die sogenannte Diastase, an. In der Diastase sistiert der Blutfluß nahezu vollständig. Lediglich das aus den Lungen kommende Blut hält einen geringen Fluß aufrecht. Die Dauer der Diastase nimmt mit steigender Herzfrequenz deutlich ab.

Mit Beginn der Diastase ist der myokardiale Relaxationsprozeß nahezu abgeschlossen. So wird die nur geringe Druck- und Volumenzunahme bei abgeschlossener Relaxation durch die passive Druck- und Volumen-Beziehung beschrieben. Sie unterliegt dem Einfluß interner Komponenten wie struktureller Eigenschaften und Geometrie des Myokards, aber auch der Wirkung extramyokardialer Faktoren, die sich der linksventrikulären Füllung widersetzen, wie perikardialer Widerstand, Koronarturgor und intrathorakaler Druck.

### 4. Vorhofkontraktion und Compliance des linken Ventrikels:

In dieser letzten Phase der Diastole haben passive Faktoren, aber auch die Charakteristika der Mitralklappe, der Lungenvenen, des Vorhofs und die Herzfrequenz den größten Einfluß. Der Anteil des Vorhofs an der Ventrikelfüllung nimmt mit steigender Herzfrequenz zu. Die Vorhofkontraktion (atriale Systole) führt durch den Aufbau eines erneuten kurzfristigen atrioventrikulären Druckgradienten zu einem erneuten Anstieg des linksventrikulären Volumens. Der transmitrale Blutfluß in den linken Ventrikel nimmt damit nach der Diastase zu, erreicht aber bei herzgesunden Personen nicht die Höhe der frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit.

Die atriale Systole trägt beim gesunden jungen, normofrequent schlagenden Ventrikel zu ca 25% zur linksventrikulären Füllung bei, der Rest gelangt bereits während der schnellen Füllungsphase in den linken Ventrikel. Das Ausmaß

der sich durch die Vorhofkontraktion ergebenden Ventrikelfüllung hängt überwiegend von der Intensität der atrialen Kontraktion ab, die wiederum entscheidend von dem zum Ende der Diastase noch im Vorhof verbliebenen Blutvolumen (atriale Vorlast) bestimmt wird.

Eine wesentliche Determinante der atrialen Füllungsphase stellt die passive Dehnbarkeit des linken Ventrikels dar. Die Compliance eines dehnbaren Systems ist allgemein definiert als Volumenänderung pro Druckänderung ( $\Delta V/\Delta P$ ). Eine hohe Compliance des Herzens bedeutet also, daß eine große Volumenänderung eine relativ geringe Druckänderung zur Folge hat (15, 103, 104, 166). Die Compliance oder Steifigkeit kann für jeden Patienten in Form einer Druck-Volumen-Kurve des linken oder rechten Ventrikels angegeben werden.

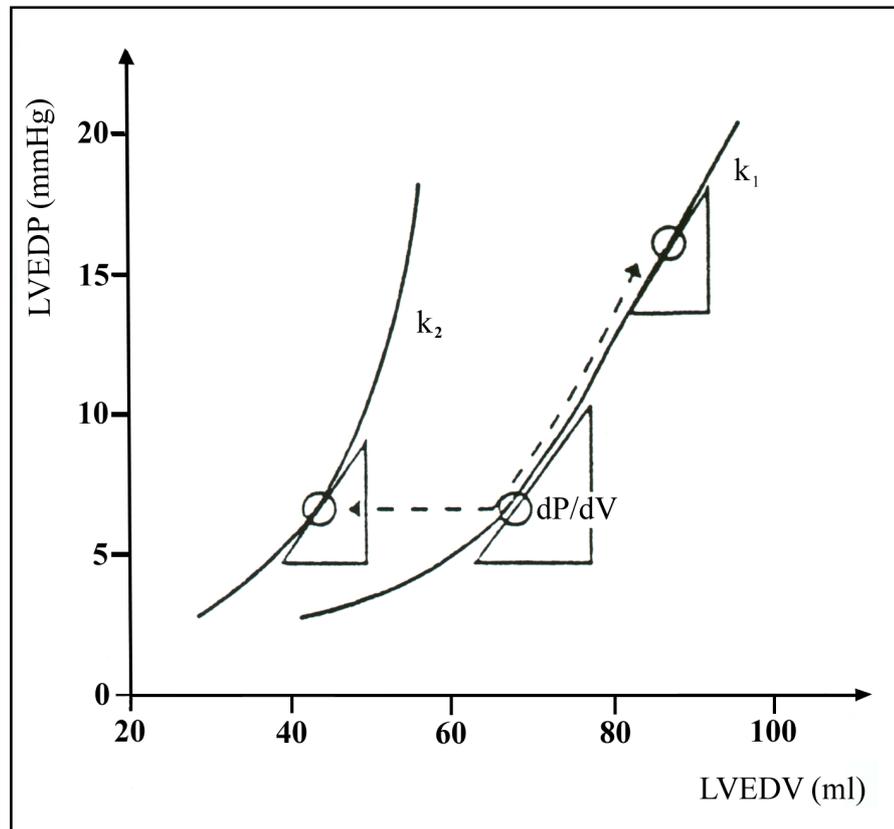


Abb. 1.4. Enddiastolische Druck-Volumen-Beziehungen bei unterschiedlicher Steifigkeit des linken Ventrikels

Bei gleicher Steifigkeitskonstante des linken Ventrikels (rechts Kurve,  $k_1$ ) muß bei höheren linksventrikulären Volumina für zusätzliche Volumenänderungen ein höherer Druck aufgebracht werden. Eine hohe Steifigkeit (linke Kurve,  $k_2$ ) führt zu einer Linksverschiebung der Druck-

Volumenkurve. Hier muß im Vergleich zur rechten Kurve für geringe Volumenzunahmen, ausgehend vom gleichen Druckniveau, ein höherer Druck aufgewendet werden.

LVEDP = enddiastolischer LV Druck; dP = Druckänderung; LVEDV = enddiastolisches LV Volumen; dV = Volumenänderung; dP/dV = Steifigkeit des LV

Aufgrund der dickeren Wand des linken Ventrikels ist seine Compliance unter Normalbedingungen geringer als die des rechten Ventrikels.

Die Steigung der Druck-Volumen-Kurve stellt die Kammersteifigkeit dar, deren reziproker Wert die Compliance ist. Steifigkeit und Compliance werden durch folgende Formeln ausgedrückt:

$$\begin{aligned} S_{LV} \text{ (mm HG/ml)} &= dP_{LV}/dV_{LV} \\ C_{LV} \text{ (ml/mm HG)} &= dV_{LV}/dP_{LV} \end{aligned}$$

S = Steifigkeit; C = Compliance; dP (mm HG) = Druckänderungen; dV (ml) = Volumenänderungen; LV = linker Ventrikel

Eine hohe Compliance des linken Ventrikels bedeutet demnach, daß eine große Volumenänderung nur eine geringe Druckänderung bedingt. Da sich die passive Druck-Volumen-Beziehung normalerweise exponentiell verhält, ist die Kammersteifigkeit bzw die Compliance eine veränderliche Größe. Je höher der diastolische Druck ansteigt, um so steifer wird der Ventrikel. Bei gleicher Steifigkeit sind bei größeren Volumina höhere Drücke für das gleiche Füllungsvolumen aufzubringen.

Neben der Compliance bzw. Dehnbarkeit ist auch der auf das Ausgangsvolumen bezogene Volumenelastizitätsmodul  $E_V$  ein wichtiger Faktor zur Beschreibung der linksventrikulären Füllungseigenschaften:

$$E_V \text{ (mm HG)} = dP/dV * V_0$$

$E_V$  = Volumenelastizitätsmodul des linken Ventrikels;  $V_0$  = LV Ausgangsvolumen; dP (mm HG) = Druckänderungen; dV (ml) = Volumenänderungen

Diese Definition beruht auf der Annahme einer annähernd gleichen Ventrikelgeometrie (Wanddicke, Innenvolumen etc). Daher kann mit diesem Index

zwar die diastolische Ventrikel-eigenschaft beschrieben werden, zwischen geometrischen Faktoren und den diastolischen Materialeigenschaften kann jedoch nicht unterschieden werden.

Um die Eigenschaften des Myokards während der Diastole zu bestimmen, müssen die Einflüsse von Wanddicke, Größe und Konfiguration des linken Ventrikels sowie der externe Druck (Perikard, rechter Ventrikel, intrathorakaler Druck) ausgeschaltet werden.

Brilla (31) beschreibt, wie hierzu aus der Druck-Volumen-Beziehung die „Stress-Strain“-Beziehung abgeleitet wird. Unter der „Stress-Strain“-Beziehung wird das Verhältnis von zirkumferentieller Wandspannung („Stress“, dyn/cm<sup>2</sup>) zur relativen zirkumferentiellen Längenänderung („Strain“, dimensionslos) des linksventrikulären Myokards verstanden. Für eine dünnwandige Kugel gilt:

$$\sigma_{\text{Kugel}} = P * r/h$$

$\sigma$  = Stress (Wandspannung, dyn/cm<sup>2</sup>); P = Druck (mm Hg); r/h = Radius/Wanddicke

Beim linken Ventrikel handelt es sich aber nicht um eine Kugel, sondern um ein komplexes geometrisches Gebilde. Eine genauere Berechnung der myokardialen Wandspannung („Stress“) muß daher die linksventrikuläre Konfiguration berücksichtigen:

$$\begin{aligned} &= V * P/W * [1 + (4 * (V + W)) / [V^{1/3} + (V + W)^{1/3}]^3] \\ &= \ln (L/L_0) \end{aligned}$$

$\sigma$  = Stress (Spannung, dyn/cm<sup>2</sup>); V = LV Volumen (ml); P = enddiastolischer LV Druck (dyn/cm<sup>2</sup> = 7,5 \* 10<sup>-4</sup> mmHg); W = Volumen der Wand des LV (0,943 ml/g \* LV Gewicht [in Gramm = g]);  $\epsilon$  = Strain (relative zirkumferentielle Längenänderung, dimensionslos); L = LV Zirkumferenz (cm); L<sub>0</sub> = LV Zirkumferenz (cm) bei einem enddiastolischen LV Wandstress von 0; ln = natürlicher Logarithmus

Die genaue Bestimmung der „Stress-Strain“-Beziehung des linken Ventrikels erfordert eine exakte Ableitung von Druck und Volumen des linken Ventrikels über einen weiten Bereich. Die Beziehung von Spannung („Stress“) zu

relativer Längen- bzw. Volumenänderung („Strain“) kann vor allem für die Erfassung der rein mechanischen oder passiven Eigenschaften des linken Ventrikels angewandt werden. Daraus folgt, daß Druck- und Volumenmessungen während der schnellen Füllungsphase durch die aktive myokardiale Relaxation und viskoelastische Effekte unzulässig überlagert werden. Messungen während der Diastase und vor allem der atrialen Systole weisen dieses Problem nicht auf und liefern eine ausreichende Breite an Meßpunkten.

In biologischen Systemen - wie dem linksventrikulären Myokard - liegt keine lineare Beziehung zwischen Dehnung und dehnender Kraft vor, wie sie im HOOKE`schen Gesetz beschrieben wird. Das nichtlineare Dehnungsverhalten des Myokards läßt sich anhand des tangentialen Elastizitätsmoduls  $E_{\text{tang}}$  (dyn/cm<sup>2</sup>) beschreiben:

$$E_{\text{tang}} = 3 * \left\{ \frac{V * P}{W} - \sigma * \left[ \frac{1}{V} + \frac{(W * \sigma - V * P)}{W * (V+W)} + \frac{1}{P} * \frac{dP}{dV} \right] * \frac{[V^{1/3} + (V + W)^{1/3}]}{[V^{-2/3} + (V + W)^{-2/3}]} \right\}$$

$E_{\text{tang}}$  = tangentielles Elastizitätsmodul des linken Ventrikel (dyn/cm<sup>2</sup>);  $\sigma$  = Stress (Spannung, dyn/cm<sup>2</sup>); V = LV Volumen (ml); P = enddiastolischer LV Druck (dyn/cm<sup>2</sup> = 7,5 \* 10<sup>-4</sup> mmHg); W = Volumen der Wand des LV (0,943 ml/g \* LV Gewicht [in Gramm = g])

Die Berechnung des tangentiellen Elastizitätsmoduls  $E_{\text{tang}}$  ermöglicht zum Beispiel die Erfassung von fibrosebedingten Änderungen der myokardialen Dehnbarkeit. Darüber hinaus kann, in Anlehnung an die von Mirsky (174) entwickelte lineare Beziehung zwischen tangentielltem Elastizitätsmodul ( $E_{\text{tang}}$ , dyn/cm<sup>2</sup>) und der enddiastolischen Wandspannung („Stress“, dyn/cm<sup>2</sup>), die myokardiale Gewebesteifigkeit als Steifheitskonstante k (dimensionslos) exakt ermittelt werden:

$$E_{\text{tang}} \text{ (dyn/cm}^2\text{)} = k * \sigma \text{ (dyn/cm}^2\text{)}$$

$$k = E_{\text{tang}} / \sigma$$

$E_{\text{tang}}$  = tangentielles Elastizitätsmodul des linken Ventrikel (dyn/cm<sup>2</sup>); k = Steifheitskonstante des linken Ventrikels;  $\sigma$  = Stress (Spannung, dyn/cm<sup>2</sup>)

Die wichtigsten Einflußgrößen der linksventrikulären diastolischen Funktion

Die Füllung des linken Ventrikels unterliegt zahlreichen, komplexen interagierenden Determinanten. Als solche sind Vor- und Nachlast, Herzfrequenz, passive Dehnbarkeit, Elastizität, die das Herz aufrichtende Komponente der Koronarien, Beschaffenheit des Perikards, intrinsische Eigenschaften des Myokards sowie insgesamt der Funktionszustand von Vorhof- und Kammermuskulatur und ihre Beeinflussung durch neuronale Stimuli, Elektrolyt- und Katecholaminkonzentration im Blut zu nennen. Nach Warren (293) können die Komponenten, welche die diastolische Funktion beeinflussen, in intrinsische und extrinsische Faktoren aufgeschlüsselt werden. Zu den intrinsischen Faktoren zählen unter anderem strukturelle Eigenschaften (Fibrose, Zellmatrix etc.) und die Geometrie des Myokards (passive elastische Steifigkeit der Ventrikelwand, die aktive Elastizität der Ventrikelwand, die diastolischen Saugeigenschaften des Ventrikels, die viskoelastischen Eigenschaften der Ventrikelwand, ventrikuläres Remodeling nach Infarkt etc). Zu den extrinsischen Faktoren gehören perikardiale Einflüsse, intrathorakaler Druck, Lastbedingungen des kontralateralen Ventrikels, der koronare Turgor und die Kompression des Herzens).

Die Vielfalt von Einflußgrößen erschwert eine differenzierte diagnostische Erfassung der diastolischen Funktion, zumal die einzelnen Parameter sich zeitlich überlagern. In der Abbildung ist daher die schwerpunktmäßige zeitliche Wirkung der einzelnen Faktoren auf die verschiedenen Phasen der Diastole wiedergegeben:

Little und Downes unterteilten (158, 159) die Einflußgrößen der linksventrikulären diastolischen Funktion nach funktionellen Gesichtspunkten.

Einflußgrößen der diastolischen linksventrikulären Funktion:

1. Myokardiale Relaxation, elastische Rückstellkräfte
2. Faktoren der passiven Ventrikelfüllung
  - Intrinsische Eigenschaften des Myokards (z.B. eine veränderte Gewebestruktur bei Myokardfibrose)
  - Charakteristika des linken Ventrikels
  - Perikardiale und andere äußere Einflüsse (z.B. eine rechtsventrikuläre Hypertrophie)
3. Eigenschaften des linken Vorhofs, der Lungenvenen und der Mitralklappe
4. Herzfrequenz

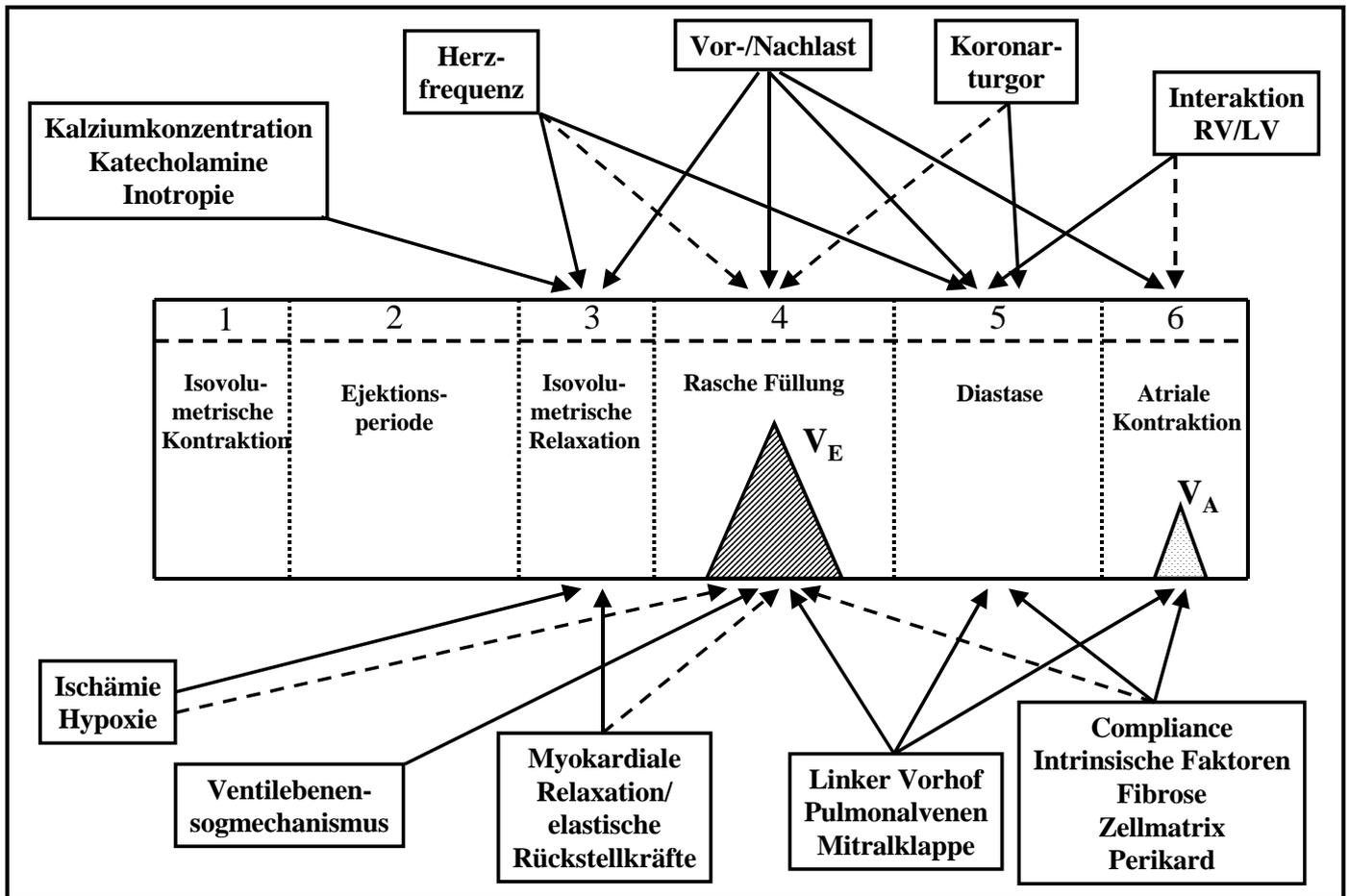


Abb. 1.5. Einflußgrößen der einzelnen Phasen der Diastole

Schwerpunktmäßige zeitliche Wirkung der einzelnen Einflußgrößen auf die vier Phasen der Diastole. Sämtliche Faktoren können grundsätzlich auch in anderen Phasen eine Rolle spielen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind vor allem die wichtigsten Einflüsse wiedergegeben.

durchgezogene Linie: wichtige Einflüsse, unterbrochene Linie: nachrangige Bedeutung

1 = isovolumetrische Anspannungsphase, 2 = Austreibungsphase, 3 = isovolumetrische Relaxationsperiode, 4 = frühdiastolische Ventrikelfüllung, 5 = Diastase, 6 = spätdiastolische Ventrikelfüllung

Neuere Arbeiten weisen darauf hin, daß die Bedeutung des Perikards auf die gesamte diastolische Funktion und speziell auf die Compliance bisher möglicherweise unterschätzt wurde. Tyberg (281) stellte fest, daß die Druck-Volumen-Beziehung des linken Ventrikels durch zuvor unerkannte Änderungen des Perikarddruckes verlagert werden kann und deshalb der enddiastolische linksventrikuläre Druck kein eindeutiges Maß der Vorlast des linken Ventrikels darstellt. Zum Verständnis dieser Zusammenhänge muß man sich vor Augen halten, daß das Perikard die Füllung des Herzens nicht durch Anhebung des Drucks in der perikardialen Flüssigkeit behindert, sondern indem es eine Spannung ausübt, deren

Ausmaß variabel und relativ hoch ist. Ausnahmen hiervon sind der Perikarderguß und/oder Tamponade.

Bei akuter Volumenbelastung gleicht diese Spannung sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen ungefähr dem rechtsventrikulären Füllungsdruck. Somit kann durch Subtraktion des rechtsventrikulären vom linksventrikulären Füllungsdruck der transmurale enddiastolische linksventrikuläre Druck abgeschätzt werden.

Als Beispiel der Wirkung des Perikards und der Interdependenz der beiden Ventrikel sind Untersuchungen von Belenkie (19) zu nennen, in denen tierexperimentell nachgewiesen wurde, daß die Abnahme des Schlagvolumens infolge akuter Lungenarterienembolie durch Reduktion der linksventrikulären Vorlast erklärt werden kann. Transmuraler enddiastolischer Druck und enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels nahmen trotz deutlichen Anstiegs des enddiastolischen linksventrikulären Drucks ab. Somit können, bei richtiger Einschätzung der vom Perikard ausgehenden Spannung und des rechtsventrikulären Zuflußdruckes, viele Veränderungen, die bisher als Kontraktionsstörungen der Systole zugeordnet wurden, auf der Basis von Vorlaständerungen und somit diastolischer Funktionsstörungen gesehen werden.

Da in der Diastole nur niedrige Drücke vorliegen, ist der extra-kardiale Einfluß in der Diastole bedeutend größer als in der Systole. Insbesondere die Atmung und damit der transmurale Druck seien hier kurz erwähnt.

## **Einflußfaktoren der diastolischen Eigenschaften des linken Ventrikels**

### Ventrikelunabhängige Faktoren:

Perikardeigenschaften

Erhöhter Füllungszustand und –druck des rechten Ventrikels

Atriale Kontraktion und Füllung

Vermehrter diastolischer Einstrom (z.B. Shunts, Klappeninsuffizienz)

Koronarvaskulärer Turgor

Kompression (z.B. durch Tumoren, erhöhten intrapleuralem Druck)

Herzfrequenz

### Ventrikelabhängige Faktoren:

Passive elastische Eigenschaften der Ventrikelwand (Compliance)

    Wanddicke

    Wandzusammensetzung (Narben, Amyloid, Eisen, Muskelmasse, Altersfibrose)

Aktive elastische Eigenschaften der Ventrikelwand (Aktin-Myosin-  
Brückeninaktivierung, Kalziumionenhomöostase)

    verlangsamte oder unvollständige Relaxation (Hypertrophie, Ischämie, Alter)

    erhöhter diastolischer Wandtonus, Nachlastzunahme

modifiziert nach Grossman 1976 (103)

## **1.2. Methoden zur Erfassung der linksventrikulären Funktion**

Durch klinische Untersuchung, EKG und Thoraxübersichtsaufnahme ist eine Differenzierung zwischen diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz nicht möglich.

### **1.2.1. Methoden zur Erfassung der systolischen Funktion**

#### **Linksventrikuläre Angiographie**

Zur Ermittlung der globalen Ventrikelfunktion wird die Ejektionsfraktion bestimmt. Hierzu werden die Angiographiefilme auf einem Schirm projiziert und der erste Sinusschlag, dem bei guter Kontrastmittelanfärbung des Ventrikels keine Extrasystole vorangegangen war, zur Analyse ausgewählt. Die Enddiastole wird mit Hilfe der Vorhofkontraktion, die Endsystole nach dem visuellen Eindruck des kleinsten Ventrikelvolumens definiert. Beide Konturen werden per Hand umrandet. Mit Hilfe eines Computerprogramms wird dann nach der Flächen-Längen-Methode das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen bestimmt und die Ejektionsfraktion nach folgender Formel berechnet:

$$EF = (EDV - ESV) / EDV$$

EF = Ejektionsfraktion (%); EDV = enddiastolisches Volumen (ml); ESV = endsystolisches Volumen (ml)

Die Wandbewegungsstörungen werden qualitativ in Hypokinesie, das heißt reduzierte Wandbewegung während der Systole, Akinesie, das heißt aufgehobene Kontraktion während der Systole und Dyskinesie, das heißt paradoxe systolische Auswärtsbewegung, definiert.

#### **Radionuklidventrikulographie**

Zur Bestimmung der globalen und regionalen Ventrikelfunktion mit getrennter rechtsventrikulärer und linksventrikulärer Beurteilung werden radioaktiv markierte Erythrozyten injiziert. Die Untersuchung basiert auf der dynamischen

Sichtbarmachung der Blutpools der Ventrikel. Mit der Gammakamera (45° LAO) werden EKG getriggerte Aufnahmen durchgeführt. Die Datenakquisition erfolgt über 400-800 Herzzyklen und anschließend eine computerunterstützte Bildbearbeitung. Es handelt sich um eine sehr gute Methode zur Beurteilung der regionalen Ventrikelfunktion. Außerdem wird eine Beurteilung der Volumenäquivalente in Endsystole und Enddiastole, eine Berechnung der Austreibungsfraktion und Darstellung von Zeit-Volumen-Kurven, eine feinstufige Berechnung von Volumenänderungen sowie der Füllungs- und Entleerungsgeschwindigkeiten ermöglicht (25, 87, 265).

Folgende Parameter können mit der Radionuklidventrikulographie gemessen werden:

- Ø enddiastolisches Volumen
- Ø endsystolisches Volumen
- Ø Schlagvolumen und Herzzeitvolumen
- Ø Ejektionsfraktion
- Ø Regurgitations- und Shuntfraktion (etwa ab 10%)
- Ø Regionale Motilität (quantitativ)
- Ø Systolische und diastolische Zeit-Volumen-Parameter

### **Echokardiographie**

Im M-Mode Echokardiogramm erlaubt die Bestimmung der Wanddicken (207), der enddiastolischen und der endsystolischen Durchmesser des linken Ventrikels sowie der daraus berechneten Verkürzungsfraktion lediglich eine Beurteilung der basalen Anteile der linken Herzkammer, die keinen Rückschluß auf die Größe und auf die Funktion des Gesamtventrikels zuläßt.

Im zweidimensionalen Echokardiogramm kann die linksventrikuläre Funktion zuverlässig beurteilt werden. Während das M-Mode Echokardiogramm lediglich eine Wandbewegungsanalyse im basalen Drittel des linken Ventrikels ermöglicht, erlauben die linksparasternalen Querachsendarstellungen des zweidimensionalen Echokardiogramms darüber hinaus auch eine Aufzeichnung der medioventrikulären Ventrikelabschnitte. Die Darstellung in den Querachsenaufzeichnungen ermöglicht in den verschiedenen Schnittebenen eine gute

Beurteilbarkeit der zirkumferentiellen Durchmesserverkürzung. Zur Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion des zweidimensionalen Echokardiogramms empfiehlt sich die Planimetrie des linken Ventrikels in der apikalen Vier- und Zweikammerebene, die primär durch manuelles Umfahren der endokardialen Grenzflächen, bzw. mittels automatischer Konturerkennung erfolgt. Unter Verwendung des in den Echokardiographiegeräten integrierten Auswerterechners können die prozentuale systolische Flächenverkürzung oder nach Umrechnung auf Volumina mittels der Flächenlängen bzw. der Scheibchen-Summationsmethode die enddiastolischen und endsystolischen Volumenindices sowie die Ejektionsfraktion bestimmt werden.

Dopplerechokardiographisch ermöglicht die Messung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals multipliziert mit der Weite des durchströmten Herzabschnittes die Bestimmung des Schlagvolumens und damit die Erlangung des zentralen Parameters der systolischen Ventrikelfunktion. Diese Bestimmung kann im linken Herzen – intakte Klappen vorausgesetzt – sowohl im Bereich des transmitralen Einstroms wie auch im linksventrikulären Ausflußtrakt oder der Aortenwurzel erfolgen, wobei eine voll befriedigende Übereinstimmung mit anderen Verfahren besteht. Neben der Bestimmung des Herzzeitvolumens aus dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral korrelieren die weiteren Parameter des systolischen Flusses im Ausflußtrakt bzw. in der Aortenwurzel ebenfalls mit dem Schlagvolumen. Sie weisen jedoch eine so starke Abhängigkeit von der aktuellen hämodynamischen Situation, insbesondere von der Nachlast des linken Ventrikels auf, daß sie hinsichtlich der Beurteilung der systolischen linksventrikulären Funktion von nachrangiger Bedeutung sind.

### **1.2.2. Methoden zur Erfassung der diastolischen Funktion**

#### **Invasive Druck- und Volumenmessungen**

Für eine vollständige Analyse der diastolischen Funktion ist eine Bild-zu-Bild-Analyse der ventrikulographisch erfaßten diastolischen Volumenzunahme unter gleichzeitiger Druckmessung mittels Katheter-Tip-Mikromanometer

notwendig. Erst die Erstellung einer diastolischen Druck-Volumen-Kurve, einer Druck-Zeit-Kurve und einer Volumen-Zeit-Kurve erlaubt die Berechnung der Zeitkonstanten  $\tau$  und der Muskelsteifigkeitskonstanten  $b$ . Die maximale Druckabfallgeschwindigkeit -  $dp/dt_{\max}$  scheint jedoch nicht nur von der Relaxation beeinflusst zu werden, sondern auch von weiteren Faktoren wie Herzfrequenz, systolischem Blutdruck, enddiastolischem Ventrikelvolumen und anderen. Weiss et al zeigten (Weiss J 1976), daß dagegen die Zeitkonstante  $\tau$  relativ unabhängig von diesen akuten hämodynamischen Faktoren ist und somit bislang als der genaueste Index für die Relaxation gelten kann.  $\tau$  ist die Konstante einer monoexponentiellen Gleichung, die aus dem Druckverlauf im linken Ventrikel während der isovolumetrischen Relaxationsperiode abgeleitet wird. Das mathematische Modell der „time constant of relaxation“ lautet:

$$p(t) = P * e^{-t/\tau}$$

$p$  = Druck;  $P$  = Ausgangsdruck;  $t$  = Zeit,  $\tau$  = Tau

$\tau$  charakterisiert die Zeit des Druckabfalls vom Ausgangsdruck  $P$  zum Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses bis zur Öffnung der Mitralklappe unter Annahme des einfach exponentiellen Druckverlaufes in dieser Zeitspanne.

### **Szintigraphische Verfahren**

Die R-Zacken gesteuerte Herzbinnenraumszintigraphie mit radioaktiv markierten Erythrozyten erlaubt die Erstellung von Volumen-Zeit-Kurven, die zur Bestimmung der Füllungs- und Auswurfraten herangezogen werden. Dadurch erfolgt die nicht invasive Bestimmung des fröhdiastolischen Füllungsverhaltens. Als Radioisotop kommt vorwiegend Technetium-99m-Perotechnat zum Einsatz, das in vivo an Erythrozyten gebunden wird. Die Volumenkurven erlauben dann die Berechnung verschiedener radionuklidventrikulographischer Funktionsindizes. Am gebräuchlichsten sind die früh- und spätdiastolische Füllungsrate (peak filling rate),

aber auch die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Füllungsgeschwindigkeit (time to peak filling rate).

Die Radionuklidventrikulographie ist damit vor allem zur Beschreibung der raschen Füllungsphase geeignet. Indirekt können Rückschlüsse auf die myokardiale Relaxation gezogen werden. Aussagen zur linksventrikulären Compliance sind mittels dieser Methode jedoch nur eingeschränkt möglich.

### **Echokardiographische Diagnostik**

Bei der Erforschung der linksventrikulären diastolischen Herzfunktion mittels Echokardiographie wurde zunächst die M-Mode Technik benutzt und die Geschwindigkeit diastolischer Diameteränderungen ermittelt. Hierbei kommt eine rechnergestützte Auswertung von M-Mode Echokardiogrammen zur Anwendung. Die gesamte linksventrikuläre diastolische Funktion wird von dem Profil des Blutflusses durch die Mitralklappe charakterisiert.

Vom apikalen Vierkammerblick wird der Schallstrahl senkrecht zur Mitralanulusebene ausgerichtet. Das in axialer Ausrichtung 3 mm weite Dopplermeßvolumen wurde genau in der Mitte der Mitralanulusebene plaziert.

Dann wird die Stelle mit dem maximalen Flußbereich durch Feinausrichtung des Schallkopfes aufgesucht, wobei diese meist im Bereich der Spitzen der Mitralsegel liegt. Diese sogenannte „Mapping-Technik“ erlaubt die genaueste Reproduzierbarkeit.

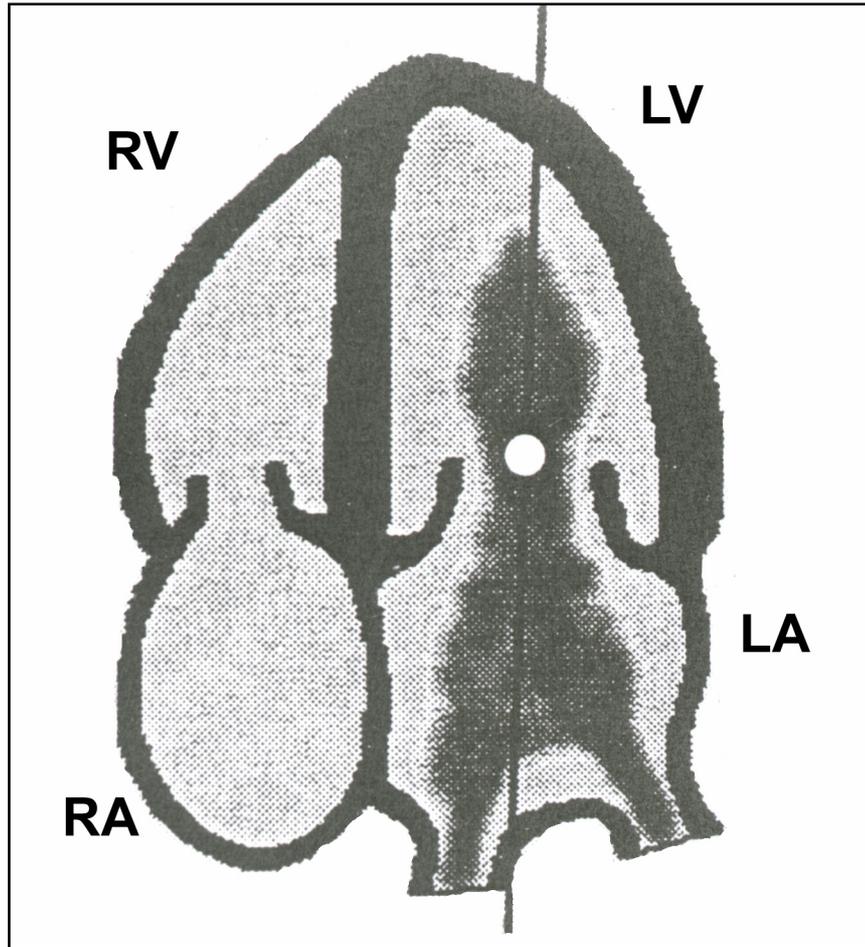


Abb. 1.6. Schematische Darstellung der Plazierung des PW-Dopplers  
 RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel

### **Isovolumetrische Relaxationszeit**

Echokardiographisch kann die isovolumetrische Relaxationszeit mittels verschiedener Verfahren ermittelt werden:

- 1) es wird simultan über Aorten- und Mitralklappe ein M-Mode abgeleitet. Hierbei wird zur Bestimmung der isovolumetrischen Relaxationsperiode die Zeit vom Aortenklappenschluß bis zur Öffnung der Mitralklappe berücksichtigt.
- 2) Mittels Phonokardiographie wird der 2. Herzton ermittelt als Beginn der Relaxation. Das Ende der isovolumetrischen Phase ist durch den Beginn des dopplersonographisch abgeleiteten Miralflusses gekennzeichnet.

- 3) Desweiteren kann durch Registrierung von Aorten- und Mitralfluß entlang eines kontinuierlich sendenden und empfangenden Dopplerschallstrahls (CW-Doppler) die isovolumetrische Relaxationszeit als Zeitintervall vom Ende des Aorten- bis zum Beginn des Mitralflusses bestimmt werden.

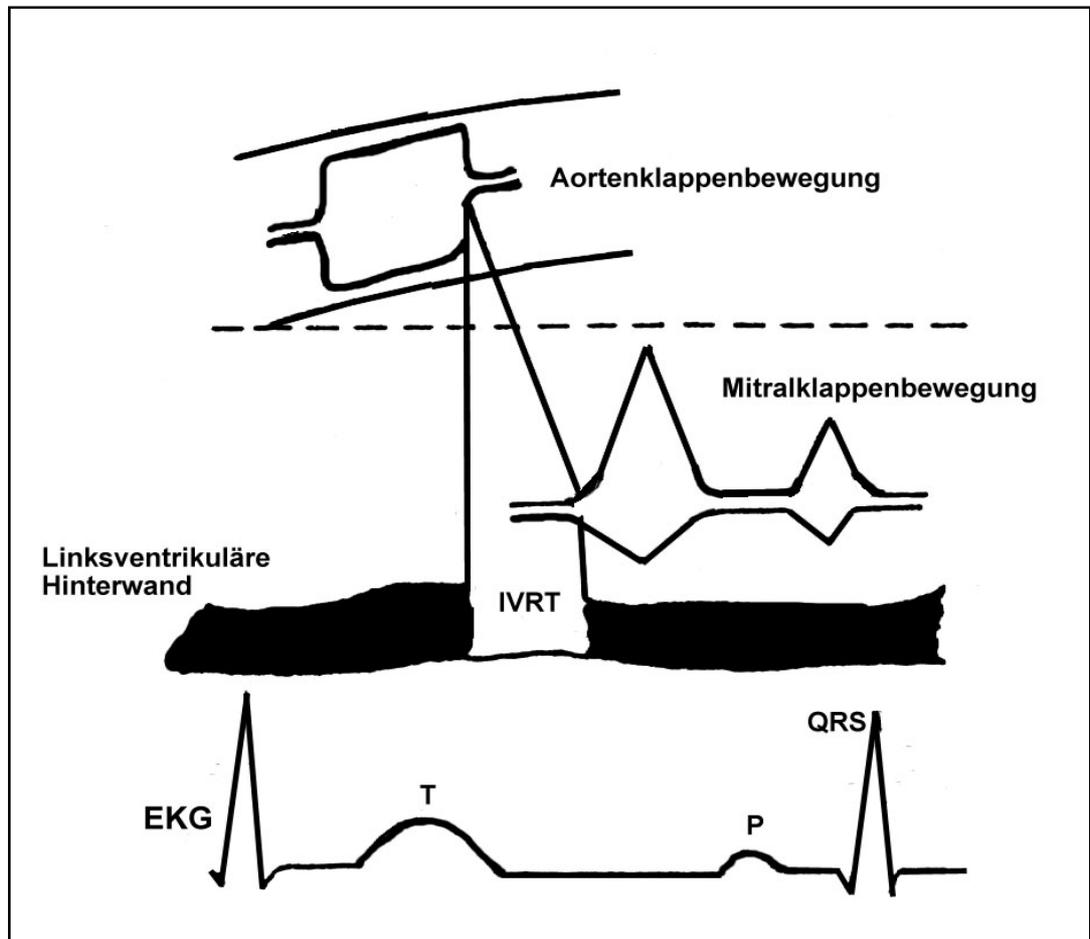


Abb. 1.7. Schematische Darstellung der isovolumetrischen Relaxationsperiode aus dem Echokardiogramm (M-Mode) mit dazugehörigem Elektrokardiogramm

## Transmitrales Flußprofil

Mit Hilfe der Dopplersonographie kann der diastolische Blutstrom entlang der Mitralklappe vom linken Vorhof in den linken Ventrikel in idealer Weise nichtinvasiv erfaßt werden (191). Das normale transmitrale Doppler-Spektrum ist zweigipflig.

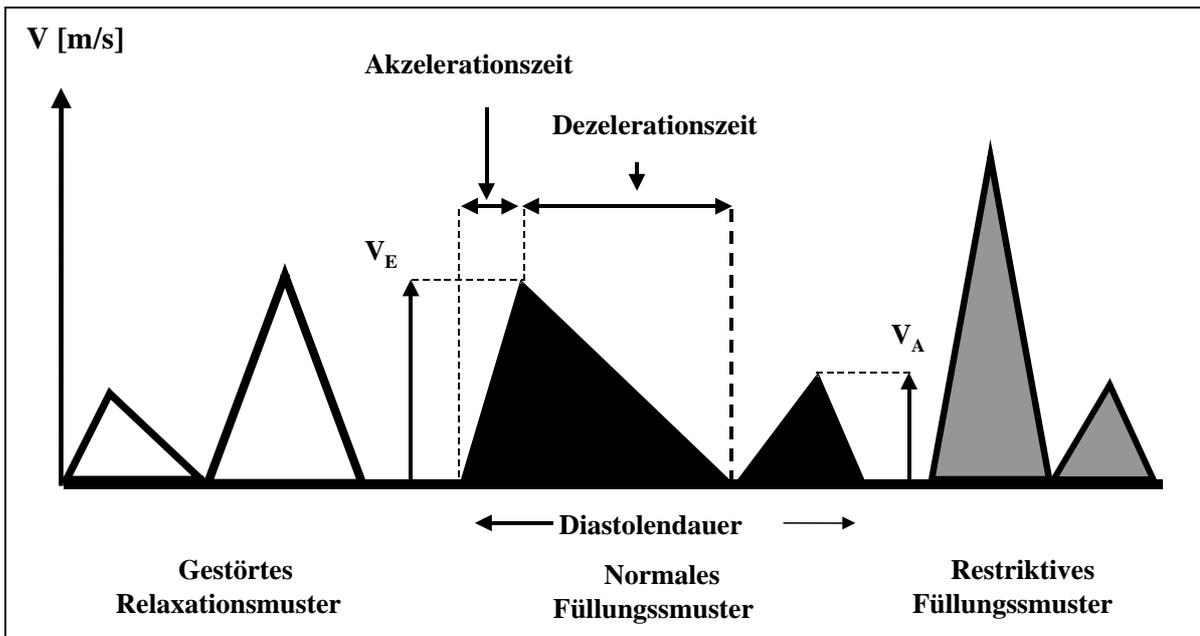


Abb. 1.8. Schematische Darstellung transmitraler Füllungsmuster

Während der erste Abschnitt (E-Welle) die schnelle Füllung widerspiegelt, charakterisiert der zweite Gipfel (A-Welle) die Füllung aus dem Vorhof. Aus dem E/A Quotienten (Maximalwerte oder besser die Geschwindigkeitszeitintegrale) läßt sich das Verhältnis von schneller Füllung und atrialer Füllung angeben.

Die Dezelerationszeit stellt die Abfallrate der Geschwindigkeit der E-Welle dar und beruht auf der Annäherung der Drücke im linken Ventrikel und Vorhof. Die klinische Wertigkeit der transmitralen gepulsten Doppler-Echokardiographie konnte in der Literatur mittels Korrelation mit angiographischen und szintigraphischen Parametern nachgewiesen werden. Kitabatake (137) wandte dieses Verfahren 1982 erstmals am Menschen an. Rokey (217) validierte diese

Doppler-sonographische Methode anhand angiographischer Volumen- und Flußbestimmungen. Friedman (87) und Spirito (265) korrelierten sie mit szintigraphischen Füllungsparametern. Einige Autoren gehen sogar davon aus, daß der transmitrale Blutfluß mittels gepulster Dopplersonographie besser erfaßt wird als mit Hilfe der angiographischen oder szintigraphischen Verfahren.

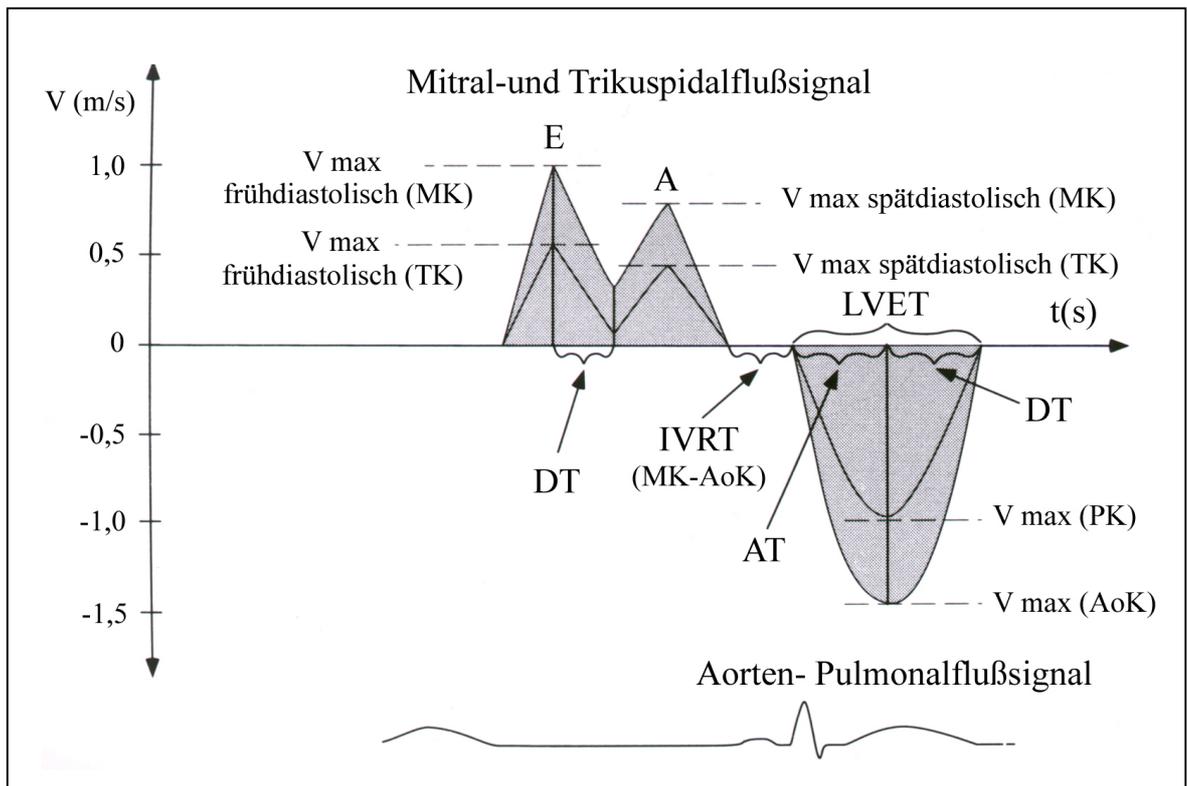


Abb. 1.9. Schematische Zusammenstellung der echokardiographisch bestimmaren diastolischen Funktionsparameter

### Pulmonalvenenflußgeschwindigkeiten

Messungen des Pulmonalvenenflusses mit dem Doppler sind brauchbar zur qualitativen Abschätzung des Drucks im linken Vorhof und werden deshalb in Verbindung mit den Mitralflußgeschwindigkeiten zur genauen Beurteilung der globalen diastolischen Funktion herangezogen (34, 142).

Die transthorakale Registrierung dieses Flußsignals bedarf einer entsprechenden Übung. Grundsätzlich wird hierbei die Mündung der rechten oberen Pulmonalvene unmittelbar neben dem Vorhofseptum im apikalen Vierkammerblick

dargestellt. Dann wird das sample volume des PW-Dopplers in der Mündung, besser noch 1 cm vor dem Ostium in der Pulmonalvene plaziert und der Frequenzfilter so gewählt, daß Wandbewegungen der Vorhofwand das Flußsignal nicht überlagern. (Bei TEE: pulmonalvenöse Flußmuster in der rechten oberen Pulmonalvene 2 cm vor der Mündung in den Vorhof abgeleitet).

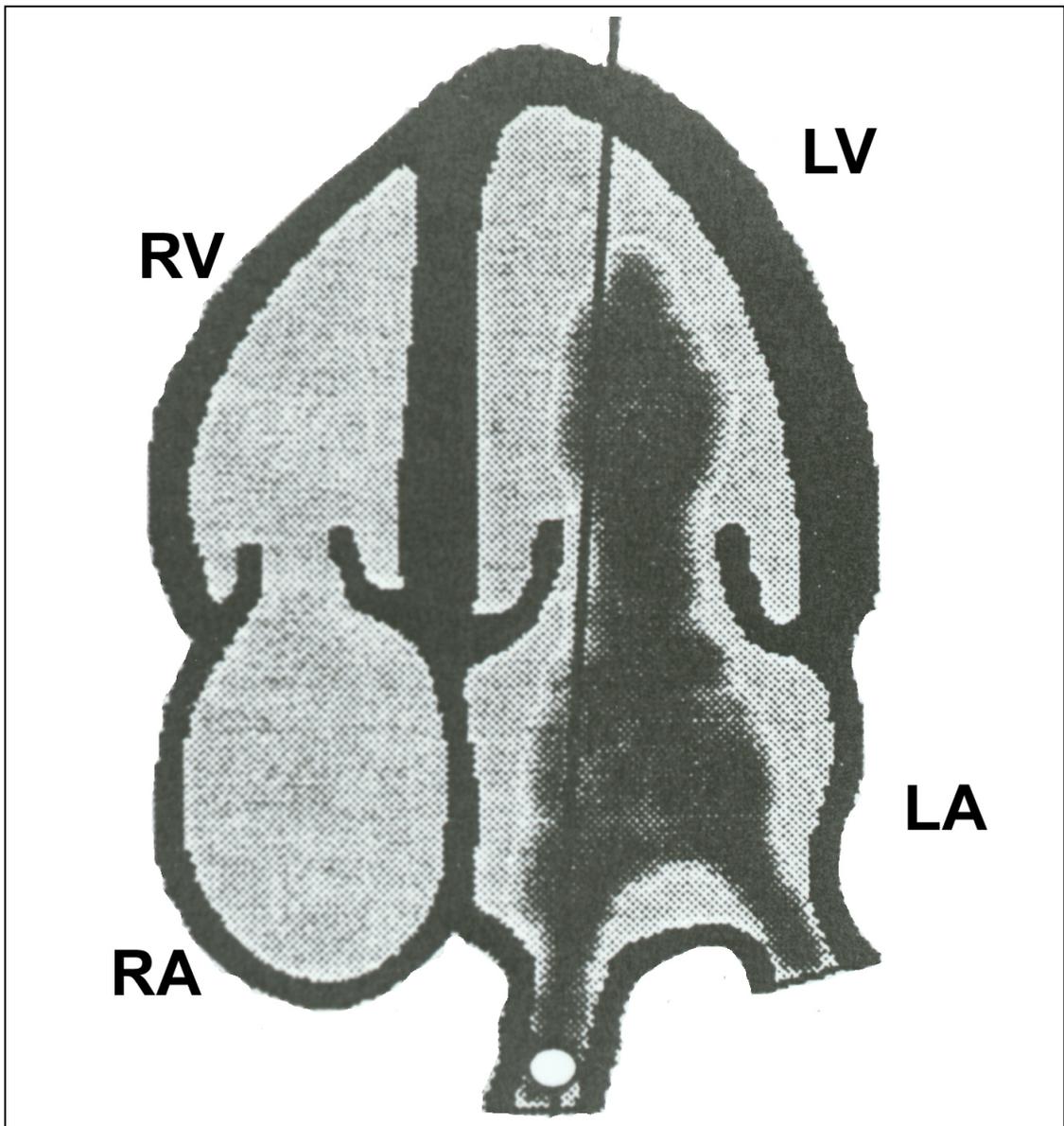


Abb. 1.10. Doppler-echokardiographische Bestimmung des pulmonalvenösen Flusses

Der im Dopplerspektrum sichtbare Pulmonalvenenfluß spiegelt die zyklischen Druckschwankungen des linken Vorhofs wieder und weist 3 Komponenten auf.

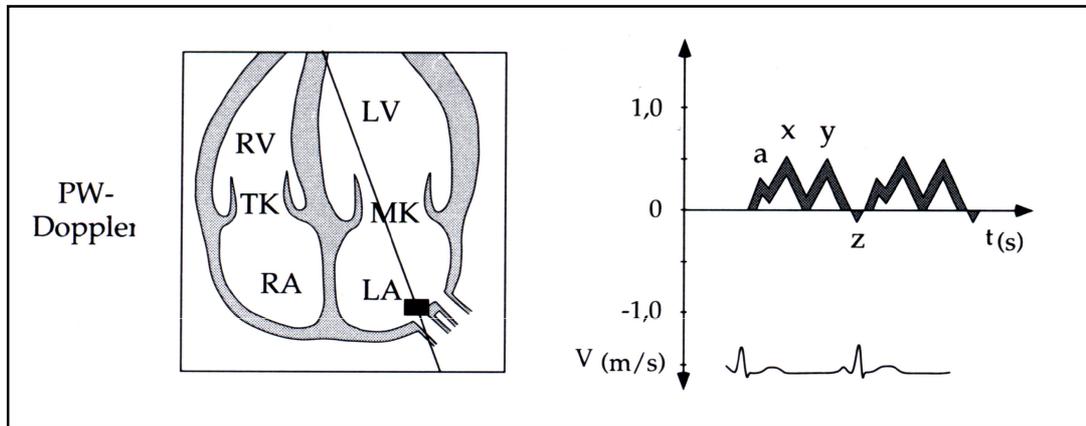


Abb. 1.11. Schematische Darstellung der Registrierung des Pulmonalvenenflusses (LA linker Vorhof, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, RV rechter Ventrikel, MK Mitralklappe, TK Trikuspidalklappe, V(m/s) Geschwindigkeit, t(s) Zeit in Sekunden, a systolischer Vorwärtsfluß, x = systolischer Vorwärtsfluß y = diastolischer Vorwärtsfluß, z = atrialer Rückfluß)

Während der Ventrikelsystole beobachtet man zeitgleich mit dem X-Tal in der Vorhofdruckkurve einen mono-, teilweise auch biphasischen Vorwärtsfluß. Während der V-Welle der Vorhofdruckkurve nimmt der Pulmonalvenenfluß kontinuierlich ab und weist am Ende der isovolumetrischen Relaxationsphase des linken Ventrikels unmittelbar vor Beginn der Mitralklappenöffnung ein Minimum auf. Parallel zum Druckabfall im linken Vorhof während des schnellen frühdiastolischen Füllungsphase des linken Ventrikels (Y-Tal der Vorhofdruckkurve) steigt der vorwärtsgerichtete Pulmonalvevenfluß erneut an. Die Vorhofkontraktion (A-Welle der Vorhofdruckkurve) verursacht als dritte Komponente einen geringen Rückwärtsfluß in den Pulmonalvenen.

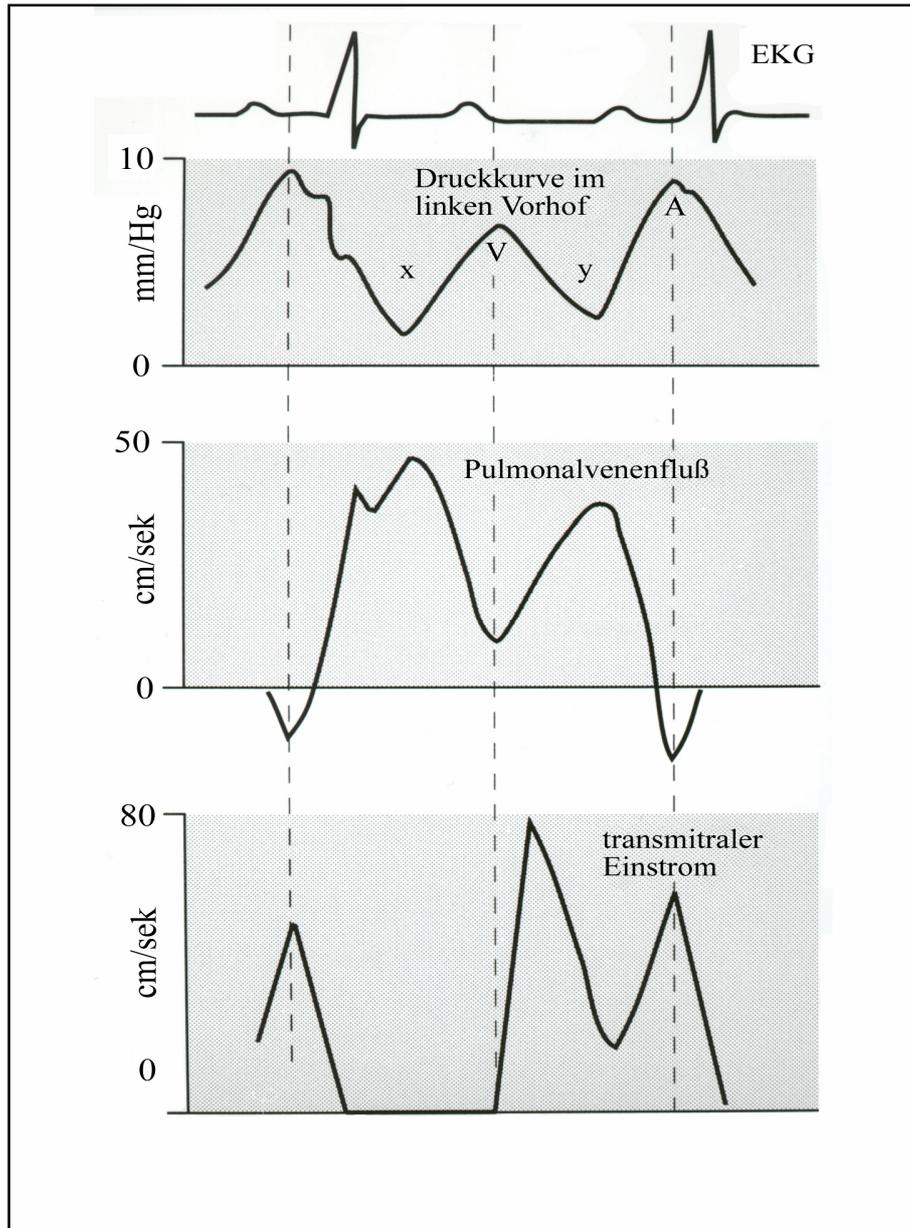


Abb. 1.12. Druckkurven (Druckkurve im linken Vorhof, Pulmonalvenenfluß und transmitraler Einstrom)

Messungen des Pulmonalvenenflusses mit dem Doppler sind brauchbar zur qualitativen Abschätzung des Drucks im linken Vorhof und werden deshalb in Verbindung mit den Mitralflußgeschwindigkeiten zur genauen Beurteilung der globalen diastolischen Funktion herangezogen (189).

## **2. Klinische Fragestellung und Zielsetzung**

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die diagnostische und therapeutische Wertigkeit von linksventrikulären systolischen und diastolischen Parametern zur frühzeitigen Risikostratifizierung bei Patienten mit unterschiedlichen kardialen und extrakardialen Grunderkrankungen abzuklären.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Besteht bei Patienten mit milder arterieller Hypertonie eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie, der Inzidenz atrialer Rhythmusstörungen und der linksventrikulären diastolischen Funktion als frühzeitiger Hinweis der hypertensiven kardialen Endorganschädigung?
2. Besteht bei Typ-I Diabetikern mit normaler systolischer Pumpfunktion bereits eine Einschränkung der diastolischen Funktion als frühzeitiger Hinweis einer diabetischen Herzmuskelerkrankung?
3. Besteht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine diastolische Dysfunktion und läßt sich nach erfolgreicher Nierentransplantation eine Regression der diastolischen Funktionseinschränkung nachweisen?
4. Führt eine Schwangerschaft zu echokardiographisch erfaßbaren linksventrikulären diastolischen und systolischen Veränderungen und läßt sich bei schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus bzw. arterieller Hypertonie mittels diastolischer Funktionsparameter eine Risikostratifizierung vornehmen?
5. Läßt sich eine pathologische linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit arterieller Hypertonie von einer physiologischen linksventrikulären Hypertrophie bei Sportlern anhand Doppler-echokardiographisch bestimmter linksventrikulärer diastolischer Funktionsparametern differenzieren?
6. Läßt sich der klinische Verlauf von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie anhand diastolischer Funktionsparameter prognostisch bewerten?
7. Eignen sich linksventrikuläre systolische und diastolische Parameter zur Verlaufsbeurteilung bei immunhistologisch gesicherter Myokarditis?

8. Erhöht die Quantifizierung der diastolischen Funktion den Vorhersagewert für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung geschlechtsunabhängig?
9. Führt eine PTCA bzw. eine PTCA mit Stentimplantation einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose zu akuten Veränderungen der linksventrikulären diastolischen Funktion bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit?

Diese Fragestellungen wurden mittels verschiedener klinischer Untersuchungskollektive bearbeitet:

1. Die Beziehung zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und funktionellen Größen der linksventrikulären diastolischen Funktion sowie atrialen Rhythmusstörungen wurde bei 112 Patienten mit milder arterieller Hypertonie bestimmt werden.
2. Die Parameter der diastolischen Funktion als frühzeitiger Hinweis für eine „diabetische Kardiomyopathie“ wurde bei 92 kardial unauffälligen Typ-I-Diabetikern mit regelrechter linksventrikulärer systolischer Funktion bestimmt.
3. In einer Längsschnittuntersuchung bei 35 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor und nach erfolgreicher Nierentransplantation wurden Veränderungen der diastolischen Funktion in Beziehung zur linksventrikulären Hypertrophie regression bestimmt.
4. Die hämodynamischen Veränderungen in der Schwangerschaft wurden bei 36 gesunden Frauen sowie bei 51 insulinpflichtigen Diabetikerinnen und 47 Hypertonikerinnen in der Frühphase der Schwangerschaft bis 8 Wochen nach Entbindung, untersucht.
5. Bei 42 Ausdauersportlern, 31 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei arterieller Hypertonie und 20 untrainierten gesunden Probanden wurden Doppler-echokardiographische Untersuchungen zur Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer linksventrikulärer Hypertrophie durchgeführt.
6. Bei 33 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde die diastolische Funktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowohl invasiv als auch nicht-

invasiv bestimmt und prospektiv im Verlauf bezüglich ihres Vorhersagewertes analysiert.

7. Bei 49 Patienten mit immunhistologisch nachgewiesener Myokarditis wurden in einer Längsschnittuntersuchung die systolische und die diastolische linksventrikuläre Funktion im Spontanverlauf als auch bei persistierender chronischer Myokarditis nach dreimonatiger Methylprednisolontherapie bestimmt.
8. Bei 90 konsekutiven Patienten mit klinischem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit wurden die echokardiographisch bestimmten diastolischen Funktionsparameter bezüglich Sensitivität und Spezifität bei Frauen und Männern anhand des invasiv ermittelten Koronarstatus analysiert.
9. Die akuten Veränderungen der diastolischen Funktion nach alleiniger koronarer Ballondilatation bzw. koronarer Ballondilatation mit additiver Stentimplantation einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose wurden vor und 48 Stunden nach interventioneller Therapie bei 97 konsekutiven Patienten analysiert.

### **3. Spezielle Methoden**

Zur Bearbeitung der Fragestellungen wurden verschiedene Verfahren der nicht-invasiven und invasiven kardiologischen Diagnostik, ferner klinische Kriterien zur Beurteilung der Symptomatologie herangezogen. Daneben wurden zur Quantifizierung des Schweregrades und des Ausmaßes der Koronarsklerose neben einer visuellen Einschätzung auch quantitativ-koronarangiographische Verfahren eingesetzt. Der myokardiale Ischämienachweis erfolgte durch eine Beurteilung elektrokardiographischer Veränderungen im Belastungselektrokardiogramm.

Die Rekrutierung der Patientenkollektive erfolgte prospektiv mit dem Einverständnis der Patienten; eine präzise Charakterisierung des Studiendesigns bzw. der Untersuchungskollektive findet sich im Anschluß an die jeweilige Fragestellung.

#### **3.1. Klinische Belastungskapazität**

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Angina pectoris wurde zur Beurteilung der funktionellen subjektiven Beeinträchtigung bei verschiedenen Untersuchungen die Angina pectoris Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society herangezogen (43).

- I. Normale körperliche Aktivität wie Gehen und Treppensteigen verursacht keine Angina, wohl aber anstrengende, plötzliche und prolongierte Belastung.
- II. Leichte Beeinträchtigung der normalen Aktivität. Gehen, Treppensteigen und Bergangehen, Treppensteigen nach dem Essen, Kälte, Wind und psychische Belastung verursachen Beschwerden.
- III. Deutliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität. Schmerzen nach dem Gehen von wenigen 100 Metern auf ebener Erde und nach dem Treppensteigen zum ersten Stock in normalem Tempo.
- IV. Unfähigkeit, irgendeine körperliche Aktivität ohne Beschwerden durchzuführen. Symptome können in Ruhe auftreten.

Die Einschätzung der funktionellen Leistungsfähigkeit wurde nach der Klassifikation der New York Heart Association in die Stadien I bis IV eingeteilt:

- I. Herzerkrankungen ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- II. Patienten mit Herzerkrankungen mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- III. Herzerkrankungen mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- IV. Herzerkrankungen mit Beschwerden bei geringen körperlichen Aktivitäten, auch in Ruhe.

### **3.2. Indirekte Blutdruckmessung**

Für dieses Verfahren, auch als Manschettenmethode nach RIVA-Rocci bezeichnet, wurden folgende Meßbedingungen verwendet: Manschettenbreite 13-14 cm, Länge des Stoffteiles 50 cm, des Gummiteiles 23-30 cm. Der Meßvorgang wurde nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, der Liga für Hochdruckforschung und der American Heart Association (23; 88; 89, 136) vorgenommen. Der Blutdruck wurde im Sitzen, nach mindestens 2-3 min Ruheposition gemessen. Die Manschette wurde 2,5 cm oberhalb der Ellenbeuge angelegt und ca 20-40 mmHg über den systolischen Druck aufgeblasen. Dann wurde der Manschettendruck gleichmäßig mit einer Geschwindigkeit von ca 2-3 mmHg in der Sekunde abgelassen bis Korotkov-Töne auftraten. Beim ersten Auftreten der Töne wurde der systolische, beim Verschwinden der Töne der diastolische Druck abgelesen. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde nach der folgenden Formel berechnet:  $RR_{\text{systolisch}} - RR_{\text{diastolisch}}/3 + RR_{\text{diastolisch}}$ .

### **3.3. Laboranalysen**

Bei der Untersuchung der einzelnen Patientenkollektive wurden folgende Basis-Laborparameter erfaßt. Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff-N, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride, Blutzucker, HbA<sub>1c</sub>, Fibrinogen und Harnsäure wurden mit den üblichen Bestimmungsmethoden im Rahmen von Routineuntersuchungen bestimmt. Je nach Fragestellung wurden die laborchemischen Untersuchungen für einzelne Patientengruppen erweitert und in den entsprechenden Kapiteln gesondert aufgeführt.

Als Kriterium der effektiven Blutglucoseeinstellung wurde das glykosylierte Hämoglobin bestimmt (82). Das arithmetische Mittel der HbA<sub>1c</sub> Werte der jeweils zurückliegenden zwei Jahre diente der vorliegenden Untersuchung als Maß der Einstellungsqualität. Die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes erfolgte säulenchromatographisch (BIO-RAD Säulentest; BIO-RAD Laboratories; Normalwerte 5,00-8,00 %) vierteljährlich.

Die Bestimmung der Cholesterinwerte wurde enzymatisch nach der CHOD-PAP Methode (Boehringer Mannheim, Normalwerte < 200 mg/dl) vorgenommen. Die Bestimmung der Triglyceridwerte erfolgte über das durch hydrolytische Spaltung freigesetzte Glycerin (Boehringer Mannheim, (2), Normalwerte: 70-180 mg/dl). Gesamtcholesterin und Triglyzeride im Serum wurden bei den Patienten regelmäßig vierteljährlich ambulant bestimmt.

### **3.4. Belastungs-Elektrokardiogramm mittels Fahrradergometrie**

Die Belastungs-EKG Untersuchungen wurden im Sitzen mit jeweils 25 Watt begonnen und nach jeweils 120 Sekunden um 25 Watt gesteigert, bis jeweils der Endpunkt erreicht wurde. Folgende Parameter wurden bei jeder Fahrradergometrie evaluiert: Endpunkt bei Belastungsabbruch, kumulative Belastungskapazität (Joule), maximale Herzfrequenz (Schläge/Minute), Doppelprodukt (maximale Herzfrequenz x maximaler Blutdruck x 0,01), ST-Streckensenkung (mV); bei Auftreten von Angina pectoris Symptomatik: Zeitdauer bis zum Auftreten der Angina pectoris, bei Auftreten von ST-Streckensenkungen: Zeitdauer bis zum Auftreten der ST-Streckensenkung.

Patienten unter Digitalispräparaten, nach Implantation eines antibradykarden Schrittmachersystems, mit Linksschenkelblock oder einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern wurden von der Bewertung der ST-Streckenveränderungen ausgeschlossen. Als Belastungsendpunkte galten die Angaben „systolischer Blutdruck > 220 mmHg“, „komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen“, „ST-Streckensenkungen > 0,15 mV“, „Angina pectoris“, „Luftnot“, „allgemeine bzw. muskuläre Erschöpfung“ und Beinschwäche“ sowie „Erreichen der Ausbelastungsfrequenz“.

Zur Objektivierung der Belastungsfähigkeit wurde die maximale Belastungskapazität in metabolischen Äquivalenten ( $1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1} \text{ O}_2$ ) ausgedrückt (200). Als Belastungsendpunkte galten die Angaben „systolischer Blutdruck > 220 mmHg“, „komplexe atriale bzw. ventrikuläre Rhythmusstörungen“, „ST-Streckensenkungen > 0,15 mV“, „Angina pectoris“, „Luftnot“, „allgemeine Erschöpfung“ und „Beinschwäche“.

### **3.5. Langzeit-Elektrokardiogramm**

Die Registrierung des Langzeitelektrokardiogramms erfolgte über zwei Ableitungen (Tracker; Reynolds Medical) unter automatischer Auswertung (Pathfinder 4 Reynolds Medical). Die Komplexität der Rhythmusstörungen wurde nach der Lown-Klassifikation (163) angegeben. Die Komplexität der ventrikulären Rhythmusstörungen wurde entsprechend der LOWN-Klassifikation als leichtgradig (Lown I, II und IIIa), mittelgradig (Lown IIIb, IVa und IVb) und hochgradig (Lown V, intermittierendes Vorhofflimmern) angegeben.

### **3.6. Spätpotentialanalyse**

Zur Risikostratifizierung hinsichtlich des ventrikulären Arrhythmierisikos wurden Spätpotentiale mittels eines signalgemittelten hochverstärkten Oberflächenelektrokardiogramms über einen Zeitraum von 15 Minuten abgeleitet (LP Plus, Bisping Medizintechnik GmbH; Aachen). Ventrikuläre Spätpotentiale sind Potentiale mit geringer Amplitude und hoher Frequenz. Sie können nur mittels computergestützten Verfahren nachgewiesen werden. Die Analyse

ventrikulärer Spätpotentiale erfolgt mit der Signalmitteilungstechnik (Prädiktor I, Corazonix USA, aus den drei aortokoronaren Standardableitungen X, Y, Z). Die Samplingfrequenz beträgt 2000 Hz, zur Filterung wird ein bidirektionaler 40-250 Hz Bandpassfilter eingesetzt. Zwischen 150 und 300 QRS Komplexen pro Ableitung werden gemittelt, um ein „noise-level“ von  $< 0,5 \mu\text{V}$  zu erreichen. Als pathologische Werte nach den Simson-Kriterien (260) für positive ventrikuläre Spätpotentiale wurden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen verschiedener internationaler Herz-Kreislauf Gesellschaften (29, 30) definiert: Gesamtdauer des gefilterten QRS Komplexes  $> 114 \text{ ms}$ , die Quadratwurzel der Spannung der letzten 40 ms des QRS-Komplexes (RMS 40)  $< 20 \mu\text{V}$  und die Dauer dieser Amplitude der Signale unter 40 ms am Ende des QRS-Komplexes (LAS)  $> 38 \text{ ms}$ . Bei mindestens zwei von drei erfüllten Kriterien wurde die ventrikuläre Spätpotentialanalyse als positiv gewertet (260).

### **3.7. Herzfrequenzvariabilität**

Die Herzfrequenzvariabilität wurde als ein Prognosekriterium (286) bei Patienten mit myokardialen Erkrankungen parallel zur Spätpotentialanalyse bestimmt. Während der Parasympathikus protektiv und antifibrillatorisch wirkt, begünstigt ein erhöhter Sympathikotonus das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen (306). Die Herzfrequenzvariabilität reflektiert die parasympathische und sympathische Beeinflussung des Sinusknotens und kann wahlweise in kurzen, wenige Minuten dauernden EKG-Registrierungen oder aber anhand von kontinuierlichen 24-Stunden-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen erfaßt werden (75, 139). Ausgedrückt wird die Herzfrequenzvariabilität als Breite der Verteilung der RR-Intervalle aller normal konfigurierten QRS-Komplexe über einen bestimmten Aufzeichnungszeitraum. Der RR-Abstand kann als hinreichend genaues Maß für die elektrische Aktivität des Sinusknotens angesehen werden. Bei allen untersuchten Patienten wurde eine Kurzzeitregistrierung über 20 Minuten durchgeführt (LP Plus, Bisping Medizintechnik GmbH; Aachen) (163). Die EKG-Elektrodenanordnung entspricht der nach Franck mit orthogonalen, bipolaren Anordnungen in der X-, Y- und Z-Ebene. Die kontinuierlich gespeicherten EKG-Daten werden zunächst auf einen Arrhythmiecomputer

vorverarbeitet und nach Transfer auf einen Rechner im Zeit- oder Frequenzbereich weiterverarbeitet.

SD [ms]	Gruppeneinteilung
Über 50	Normale HRV
30 bis 50	Grenzwertig erniedrigte HRV
20 bis 30	Deutlich erniedrigte HRV
Kleiner 20	Hochgradig erniedrigte HRV

SD = mittlere Standardabweichung der RR-Intervalle; HRV = Herzfrequenzvariabilität

### 3.8. 24 Stunden Blutdruckmessung

Zur Bewertung des aktuellen Therapiestatus der arteriellen Hypertonie wurde eine 24-Stunden-Blutdruckmessung (Spacelabs Medicals) während des stationären Aufenthaltes vorgenommen. Die Messungen erfolgten automatisch nach Insufflation einer kontralateral zum Funktionsarm angelegten Oberarmmanschette. Die Meßintervalle erfolgten am Tag in 20-minütigen Abständen, in der Nacht in 30-minütigen Abständen. Auf diese Weise werden in zwei Stunden ca 80 Messungen durchgeführt, von denen mindestens 50 aussagefähig sein müssen, um eine aussagekräftige Auswertung vornehmen zu können. Der Blutdruckbefund besteht aus einer statistischen Zusammenfassung sowie aus Rohdaten und graphischer Darstellung der Blutdruck-Einzel- und Blutdruck-Mittelwerte pro Stunde. Zusätzlich wird die prozentuale Anzahl erhöhter Einzelmessungen oberhalb des Grenzwertes von 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch am Tage und 120 mmHg systolisch und 70 mmHg diastolisch in der Nacht angegeben. Des weiteren können auch der höchste und niedrigste Blutdruck im Meßintervall abgelesen werden.

### 3.9. Echokardiographie

Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten mit einem Toshiba Ultraschallgerät, Modell SSH-160 A, (Toshiba Medical Systems, Neuss) wobei ein elektronischer Sektor Scanner mit gepulstem Doppler (PW) bei einer Schallkopf-Frequenz von 2,5 MHz zur Anwendung kam. Die Untersuchung erfolgte mit einer Pulswiederholungsfrequenz von 4 kHz, einem „sample volume“, das auf drei mm

eingestellt war und einem Filter, der Frequenzanteile unterhalb von 200 Hz unterdrückt. Die Aufzeichnungen wurden mit einem Toshiba Line Scan Recorder LSR-100 A bei einem Papiervorschub von 50 mm/s für den M-Mode Sweep und 100 mm/s für die PW-Doppler Untersuchungen vorgenommen. Der linke Ventrikel wurde mit konventioneller Standardanlotung in der langen und kurzen Achse, im Vierkammer- und im Zweikammerblick untersucht. In präkordialer Schallkopfposition wurde in der 2D-Technik in der langen und kurzen Achse ein M-Mode-Scan vom linken Ventrikel an der Aorten- und Mitralklappe abgeleitet. Neben den Dimensionen des linken Vorhofs, der Aorta ascendens und der linken Kammer, den systolischen und diastolischen Wanddicken wurden zusätzlich folgende Parameter berechnet:

Relative systolische Wanddicke	WD/ESD
Verhältnis des Septums zur Hinterwand in der Diastole	IVS/LVPW
Linksventrikuläre Muskelmasse	LVMM (g/m <sup>2</sup> ) (63)
Fraktionale Verkürzungsfraction	FS (%)

Die linksventrikuläre Muskelmasse wurde entsprechend der mathematischen Formel:  $LVMM = 1,04 ([LVEDD + LVPW - IVS]^3 - [LVEDD]^3) - 13,6$  g berechnet (LVMM = linksventrikuläre Muskelmasse; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVPW = linksventrikuläre enddiastolische posteriore Wanddicke; IVS = enddiastolische interventrikuläre Septumdicke).

Des weiteren wurde die PEP/LEVT Ratio bestimmt, unter der der Quotient aus Anspannungs- und Austreibungszeit verstanden wird. Es handelt sich dabei um ein systolisches Zeitintervall. Als PEP (preejection period) wird die Anspannungszeit, als LVET (left ventricular ejection time) die Austreibungszeit bezeichnet. Da jedoch Anspannungs- und Austreibungszeit frequenzabhängig sind und bezüglich der Herzfrequenz „normiert“ werden müßten, wurde in dieser Untersuchung nur die weitgehend frequenzunabhängige PEP/LVET-Ratio angegeben.

Zur Analyse der linksventrikulären Hinterwand wurden der diastolische Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand zu Beginn des ersten QRS-Komplexes und der systolische Durchmesser zum Zeitpunkt des endsystolischen Ventrikeldurchmessers gemessen. Die normierte Geschwindigkeit der linksventrikulären Hinterwanddickenänderung kann mit den Extremwerten  $PWN_{max}$  ( $sec^{-1}$ ) und  $PWN_{min}$  ( $sec^{-1}$ ) berechnet werden.  $PWN_{max}$  gibt dabei eine Maßzahl für die systolische Dickenzunahme,  $PWN_{min}$  beschreibt die diastolische Dickenabnahme der Hinterwand.

Zur Bestimmung verschiedener Indizes der diastolischen Funktion (223, 224, 226) des linken Ventrikels wurde das Dopplermessvolumen für die Registrierung des linksventrikulären Einstroms in der Höhe der Spitze des geöffneten Mitralsegels positioniert.

Maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit	VE (m/s)
Maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit	VA (m/s)
VE/VA	
Akzelerationszeit	AT (ms)
Dezelerationszeit	DT (ms)
Isovolumetrische Relaxationszeit	IVRT (ms)
Flußintegral des frühdiastolischen Einstroms	VTI-E ( $m^2/s$ )
Flußintegral des spätdiastolischen Einstroms	VTI-A ( $m^2/s$ )
Quotient aus VTI-E/VTI-A	

Die Geschwindigkeit des Pulmonalvenenflusses wurde dokumentiert, indem das PW-“Sample volume“ im apikalen Vierkammerblick an die Mündung der linken oberen Pulmonalvene neben das Vorhofseptum plaziert und am Ende der Expiration gemessen wurde. Ausgewertet wurde jeweils der Mittelwert aus fünf konsekutiven Herzzyklen zur Bestimmung verschiedener funktioneller Parameter.

Pulmonalvenenfluß systolisch	PVFs (m/s)
Pulmonalvenenfluß diastolisch	PVFd (m/s)
Atrialer Pulmonalvenenfluß	PVFa (m/s)

Zur echokardiographischen Herzminutenvolumenbestimmung aus der Flußkurve der Aorta wurde in der links parasternalen Achse der Aortendurchmesser ausgemessen und daraus der Aortenquerschnitt berechnet. Anschließend wurde von apikal mit dem gepulsten Doppler-Verfahren die maximale Geschwindigkeit im Aortenklappenring abgeleitet und das „velocity time integral VTI“ bestimmt. Durch Multiplikation des „velocity time integral“ mit der Aortenquerschnittsfläche und der Herzfrequenz konnte das Herzzeitvolumen berechnet werden.

Der periphere Gesamtwiderstand wurde berechnet entsprechend der Formel: [Arterieller Mitteldruck (systolischer Druck und 2 x diastolischer Druck/3) minus Zentraler Venendruck/ Herzminutenvolumen] multipliziert mit 80.

### **3.10. Linksventrikuläre Angiographie und Koronarangiographie**

Alle Untersuchungen wurden von der nach Judkins beschriebenen Technik durchgeführt. Die linksventrikuläre Angiographie erfolgte während tiefer Inspiration in der 30° RAO- und in der 60°-LAO-Projektion. Die Messung der linksventrikulären Volumina geschah durch quantitative Analyse des aufgezeichneten Ventrikulogramms.

Die Filmgeschwindigkeit bei der Aufzeichnung betrug 25 Bilder pro Sekunde. Jedes Celluloidbild wurde über eine Kamera aufgezeichnet, computergestützt digitalisiert (Numonics Corp., Montgomeryville, PA, USA) und vergrößert. Ein Referenzgegenstand bekannter Längenausdehnung (Pigtail-Katheter; Eichkugel), welcher bei der Herzkatheteruntersuchung mit aufgezeichnet worden ist, erlaubte den Ausgleich von aufzeichnungsbedingten Veränderungen der Ventrikelgröße (Röntgenröhrenabstand) und somit die Eichung der Meßeinheit zur exakten Längen- und Volumenbestimmung. Die exakteste angiographische Methode zur Volumenbestimmung basiert auf der geometrischen Annäherung des Ventrikels als Ellipsoid. Die Volumenberechnung des Ellipsoids erfolgte mit folgender Formel:  $VE = \pi/6 \times L \times D1 \times D2$  (VE = Ellipsoidvolumen, L = Längsdurchmesser, D1 = 1. Querdurchmesser, D2 = 2.Querdurchmesser) (66). Die Volumenberechnung erfolgt in Milliliter. In beiden Projektionen wurde so zum Zeitpunkt der maximalen

Größenausdehnung des linken Ventrikels das enddiastolische Volumen (EDV) und zum Zeitpunkt der geringsten Ausdehnung das endsystolische Volumen (ESV) bestimmt. Entsprechend der Formel „ $(EDV - ESV) \times (EDV \times 10^{-1}) =$  Ejektionsfraktion“ wurde so die Ejektionsfraktion als Maß für die globale linksventrikuläre Kontraktionsleistung ermittelt.

Eine selektive Koronarangiographie wurde nach intrakoronarer Gabe von Isosorbiddinitrat durchgeführt, wobei mindestens sechs cineangiographische Projektionen der linken Herzkranzarterie (linksanteriorer Schrägdurchmesser: 90° und 60°, rechtsanteriorer Schrägdurchmesser: 30° und 60° und zusätzlicher Angulation um jeweils 15° nach kranial und kaudal und zwei Projektionen der rechten Herzkranzarterie (links anteriorer Schrägdurchmesser: 90° und 60°, rechtsanteriorer Schrägdurchmesser 30° und 60°) aufgezeichnet wurden.

Der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung wurde definiert als koronare 1- bis 3-Gefäßerkrankung entsprechend der Anzahl der betroffenen Hauptgefäßgebiete des Koronarsystems [Ramus interventrikularis anterior (RIVA), Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie (RCX) und rechte Herzkranzarterie (RCA)], welche jeweils eine hämodynamisch relevante Stenose  $\geq 50\%$  aufwiesen.

Der Schweregrad der Koronarstenose wurde quantitativ-koronarangiographisch mittels computergestützter Konturenanalyse ausgewertet (Cardio 500, Kontron, München). Der jeweilige Filmausschnitt mit der auszuwertenden Koronarstenose wurde mittels einer hochauflösenden Videokamera digitalisiert und dann vergrößert. Die Gefäßkonturen wurden automatisch entlang der Gefäßmittellinie bestimmt. Es wurden dann manuell Querschnittslinien zur automatischen Berechnung der koronaren Gefäßdurchmesser angelegt. Die notwendige Eichung wurde anhand des bekannten Durchmessers des Herzkatheters im Koronarostium durchgeführt. Dadurch war es möglich, die absoluten Werte des Stenosegrades und des Referenzsegmentes anzugeben, relative Werte, wie der prozentuale Stenosegrad, wurden berechnet.

Als weitere abhängige Variablen der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie wurden der „acute luminal gain“ (minimaler Gefäßdurchmesser direkt nach PTCA - minimaler Gefäßdurchmesser vor PTCA), der „late luminal loss“

(minimaler Gefäßdurchmesser direkt nach PTCA - minimaler Gefäßdurchmesser in der Verlaufsuntersuchung), der „net luminal gain“ (minimaler Gefäßdurchmesser in der Verlaufsuntersuchung – minimaler Gefäßdurchmesser vor PTCA) in Absolutwerten (mm) sowie der „loss index“ (late loss/acute gain) ermittelt. Die dichotome Definition der Restenose wurde als Stenosegrad  $\geq 50\%$  in der angiographischen Verlaufsuntersuchung festgelegt (148).

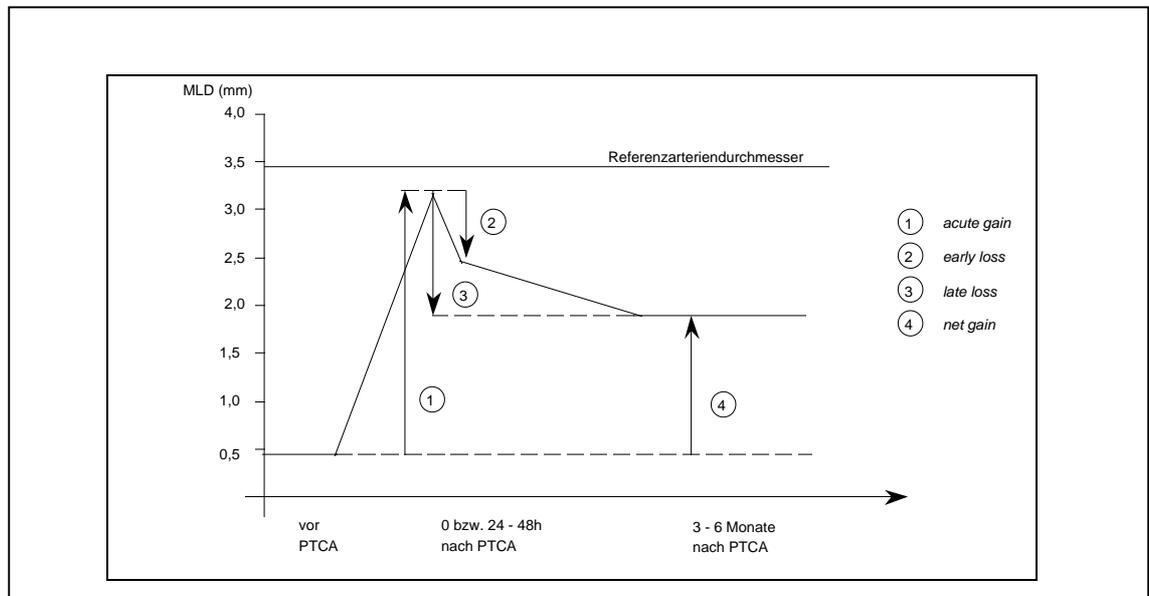


Abb. 3.1. Schematische Darstellung der Veränderungen des intravasalen Gefäßdurchmessers im Zeitverlauf vor und nach PTCA (modifiziert nach Kuntz 1993 (148))

### 3.11. Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Die koronare Ballonangioplastie wurde mit Ballongrößen zwischen 2,5 und 3,5 mm vorgenommen. Vor der Intervention erhielten die Patienten 500 mg Acetylsalicylsäure und 10000 IE Heparin als intravenöse Bolusinjektion und zusätzlich 5000 IE Heparin nach Beendigung der Untersuchung unabhängig von der täglichen oralen Medikation, welche bei allen Patienten die niedrig-dosierte Gabe von Acetylsalicylsäure (100 mg/d) beinhaltet. Im Anschluß erfolgte die kontinuierliche, intravenöse Dauerinfusion von Isosorbiddinitrat über 24 Stunden. Die Wahl von interventionsspezifischen Größen, wie Ballongröße, Anzahl der Balloninflationen und deren Dauer wurden jeweils vom interventionell tätigen

Kardiologen festgelegt. Nach sechs Monaten erfolgte bei den Patienten mit interventioneller Therapie eine invasive Kontrolluntersuchung.

### **3.12- Entnahme und Aufarbeitung von Myokardbiopsien**

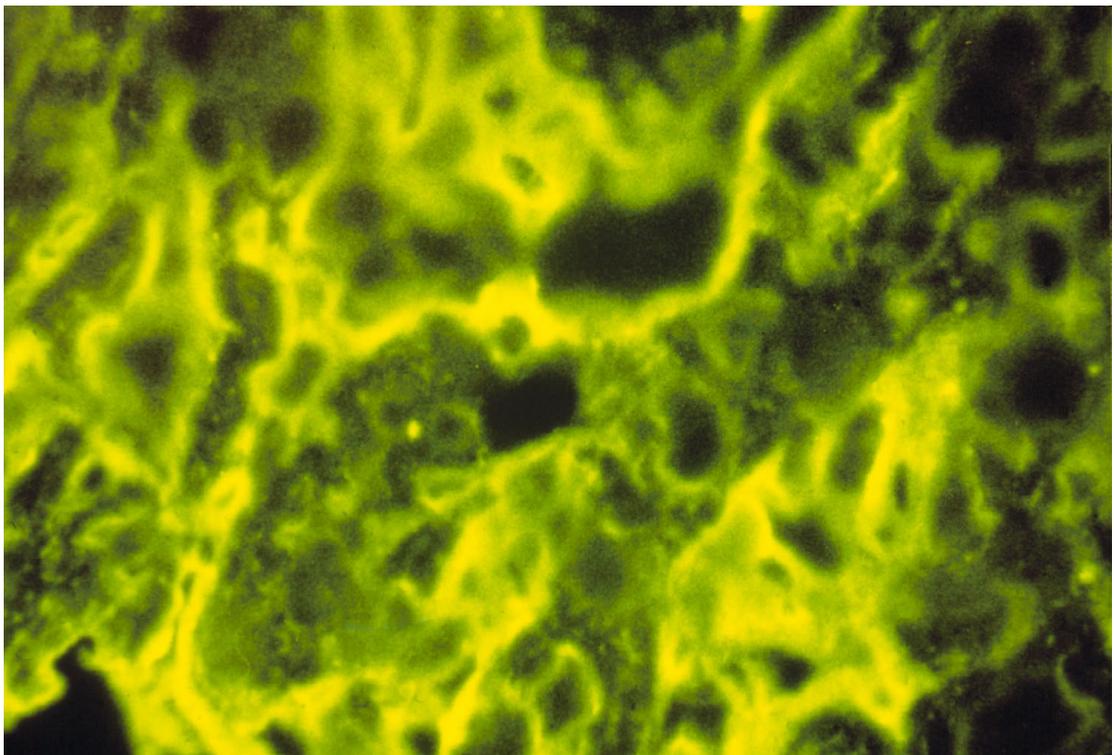
Zur Entnahme von Herzmuskelbiopsien wurden der rechte Ventrikel über die Vena femoralis mit speziell geformten Biopsiezangen (Bioptom „B 18110, Bioptom mit ovalem Löffelmaul 1,8 mm und einer Arbeitslänge von 110 cm mit Teflontubus und Wechselgriff“) der Firma Wolfgang Meiners Medizintechnik durchgeführt.

Pro Biopsie wurden 1-5 g Endomyokard aus dem rechten Ventrikelseptum entnommen (24). Nach Platzierung einer 8 F Schleuse in die Vena femoralis wurde zur Steuerung des Biotoms ein Führungskatheter spitzennah in den rechten Ventrikel vorgebracht. Unter Durchleuchtung wurde die Spitze des Führungskatheters durch Drehung im Uhrzeigersinn in Richtung des Interventrikularseptums ausgerichtet. Die korrekte Katheterlage wurde in der 60°-LAO-Projektion überprüft. Die Endomyokardbiopsien wurden ausschließlich aus dem Interventrikularseptum entnommen. Das Biotom wurde in geschlossenem Zustand bis zur Spitze des Führungskatheters vorgebracht, beim Herausschieben wurden die Zangen geöffnet und mit leichtem Druck gegen das Septum gestemmt. Die Zangen wurden geschlossen und das Biotom zurückgezogen. Nach Herausziehen des Biotoms wurden die Zangen geöffnet und die Biopsien mit einer sterilen Nadel vorsichtig in die entsprechenden Behälter gebracht.

Es wurde einerseits eine konventionelle histologische Analyse entsprechend den Dallas-Kriterien (13, 14) durchgeführt, andererseits in dem Speziallabor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie eine immunhistologische Klassifikation der Myokarditis zum Nachweis von lymphozytären Infiltraten, einer pathologisch erhöhten Expression der HLA-Klasse 1- und 2- Antigene auf interstitiellen Zellen und/oder auf dem Gefäßendothel und Adhäsionsmolekülen.

Von jedem Patienten wurden 3-5 Endomyokardbiopsien bei -70° C in Methylbutan eingefroren und in "Tissue Tec" eingebettet. 8-10 Serienschnitte wurden

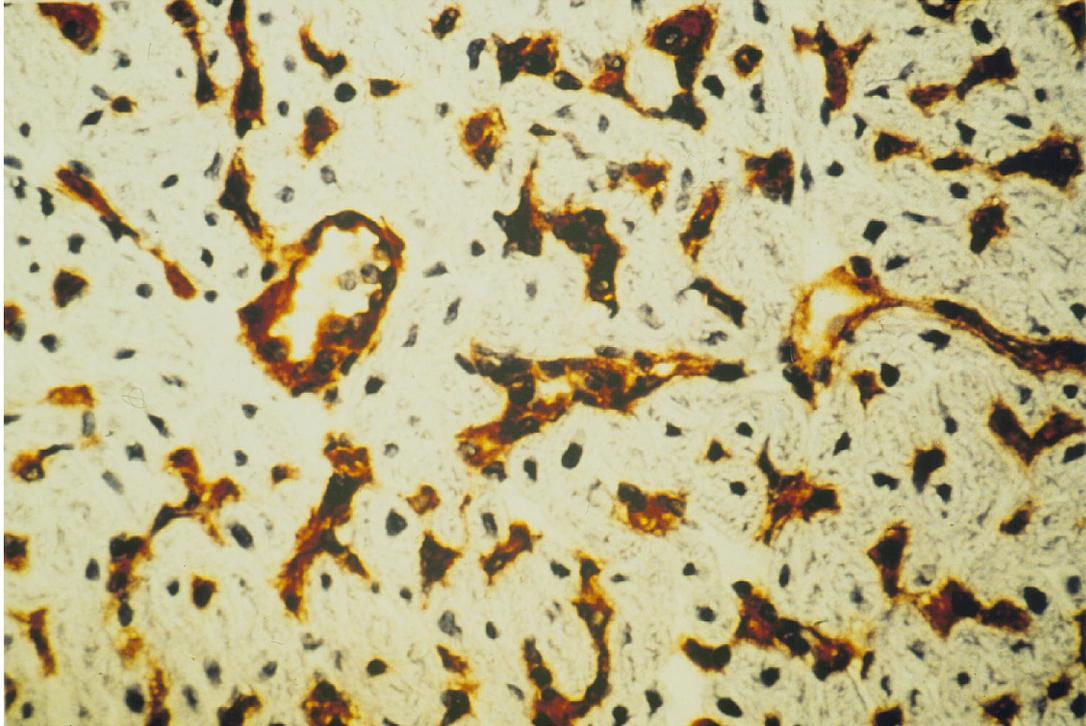
für jede Anfärbung angefertigt. Nach Absättigung mit foetalem Kälberserum wurden die getrockneten Schnitte mit monoklonalen Maus-anti-human-Antikörpern gegen verschiedene lymphozytäre Oberflächenantigene bei Raumtemperatur inkubiert. Der Nachweis der gebundenen Antikörper erfolgte mit peroxidasemarkierten anti-Maus-IgG in einer Verdünnung von 1 : 100 in PBS/FCS und nachfolgender Färbung mit Carbazol (Gegenfärbung Hämatoxylin). Die quantitative Auszählung der angefärbten T-Lymphozyten erfolgte auf mindestens zehn Gesichtsfeldern (400 fache Vergrößerung). Als sicher positiv bewertet wurde eine Biopsie, wenn lymphozytäre Infiltrate (CD 2, CD 3, CD 4, CD 8) im Mittel mit mehr als 2,0 Zellen pro Gesichtsfeld oder Lymphozytennester (> 5 Zellen) gefunden wurden (143, 144, 145, 146).



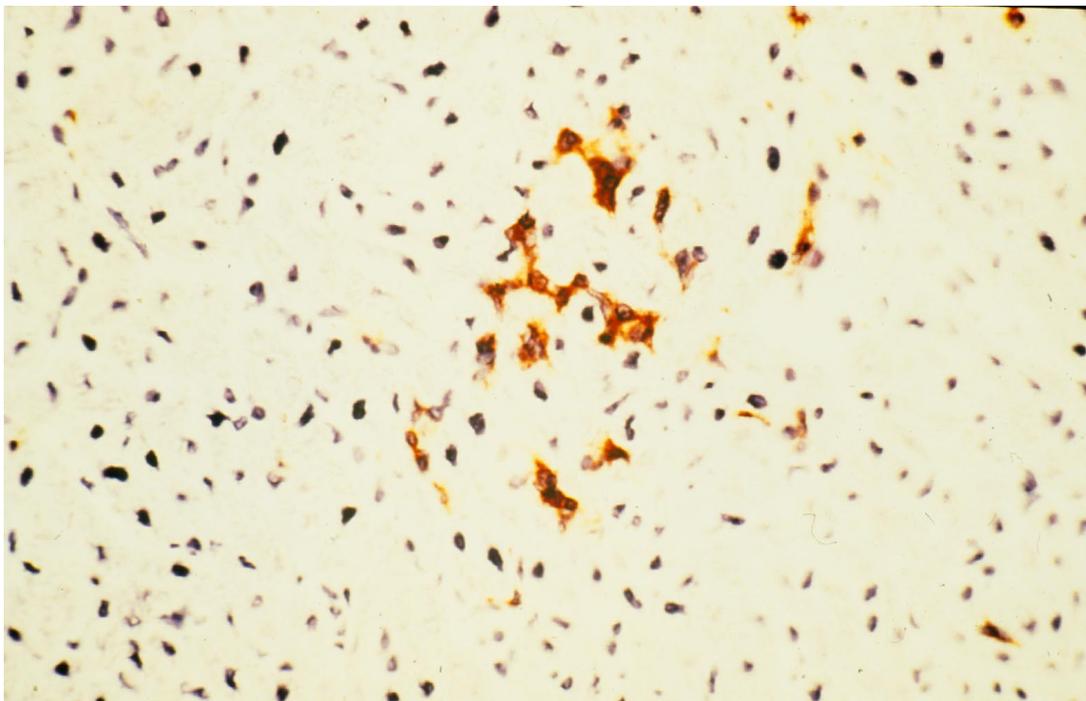
A Normales Myokard

Immunhistologischer Nachweis von CD 3 positiven Infiltraten in Patienten mit chronischer Myokarditis

B diffuse Verteilung



C fokale Verteilung



### **3.13. Statistik**

Die Datenerfassung sowie die erforderlichen Berechnungen erfolgten auf einem IBM-kompatiblen PC mit einem Pentium II Prozessor der Firma Intel. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe eines statistischen Software-Programms (Statistical Package for Social Sciences for Windows, SPSS, Version 6.1., München) vorgenommen. Der Text wurde mit dem Textverarbeitungsprogramm Word für Windows 1998 erstellt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die üblichen Werte, also arithmetisches Mittel und Median zur Lagebeschreibung, Varianz und Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum sowie die Häufigkeitsverteilung bestimmt. Um die geeigneten Testverfahren zu bestimmen, wurde mit Vortests geprüft, inwieweit die Annahmen auf Normalverteilung für die einzelnen Meßwerte und Varianzgleichheit in den verschiedenen Patientengruppen unterstellt werden durften (Kolmogoroff-Smirnoff Test). Im Falle der Normalverteilung erfolgten statistische Vergleiche bzw. Korrelationsberechnungen mit dem Student-T Test für verbundene oder unverbundene Stichproben bzw. der Einsatz des Pearson-Korrelationskoeffizienten. Bei nicht-parametrischer Verteilung und bei allen Zahlenreihen mit einer Anzahl unter 20 wurde zum Gruppenvergleich der Mann-Whitney U-Test herangezogen bzw. der Spearman Korrelationskoeffizient eingesetzt. Verteilungen nicht-stetiger Größen wurden mit dem „Chi-Quadrat Test“ ( $\chi^2$ ) untersucht. Zum Vergleich von drei Gruppen wurde der „Kruskal-Wallis-Test“ als „One-way ANOVA“-Test herangezogen. Beim Vergleich mehrerer verbundener Datenreihen, z.B. bei Messungen im zeitlichen Verlauf wurde eine zweiseitige Varianzanalyse mit wiederholten Messungen vorgenommen. Im Rahmen der Korrelationsanalyse wurde zur Beschreibung des stochastischen Zusammenhangs zweier Größen der Pearsonsche Korrelationskoeffizient mit zweiseitiger Signifikanz berechnet. Als multivariate Analysenmethode kam das Proportional-Hazards-Regressions-Model von Cox zur Anwendung. Zur Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die kumulative Überlebenszeitberechnung

nach Kaplan-Meier als Einzelberechnung und als Gruppenvergleich mit dem Logrank Test (Cox-Mantel) durchgeführt.

Alle Angaben erfolgten als Mittelwerte mit Standardabweichung. Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $< 5\%$  hinsichtlich der Gleichheit der untersuchten Gruppen angenommen.

## **4. Bedeutung der linksventrikulären diastolischen Funktion bei extrakardialen Erkrankungen**

### **4.1.1. Arterielle Hypertonie**

**Fragestellung: Besteht bei Patienten mit milder arterieller Hypertonie eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und der linksventrikulären diastolischen Funktion als Ausdruck der Frühschädigung des Herzmuskels?**

### **4.1.2. Patientenkollektiv und Studiendesign**

Mit dieser Fragestellung wurden 112 Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie entsprechend den Kriterien der WHO mit einer Hochdruckanamnese seit mindestens sechs Monaten (107) untersucht, welche sich zur elektiven Herzkatheterdiagnostik aufgrund klinischer Beschwerden oder nachgewiesener Belastungsischämiezeichen stationär vorstellten. Diese 112 Patienten rekrutierten sich aus einem Kollektiv von 709 Patienten, die sich von 7/95 bis 10/97 wegen klinischer Beschwerden (Angina pectoris) und/oder eines nicht-invasiven funktionellen Ischämienachweis einer invasiven Herzkatheterdiagnostik unterzogen. Es wurden konsekutiv alle Patienten mit einem normalen Koronarangiogramm und bekannter arterieller Hypertonie eingeschlossen. Als weiteres Einschlusskriterium wurden nur Patienten mit einer medikamentösen Monotherapie mit einem Calciumantagonisten oder einem ACE-Hemmer berücksichtigt, während eine diuretische Therapie als Ausschlusskriterium galt. Aufgrund der geforderten Monotherapie wurden überwiegend Patienten mit „milder“ arterieller Hypertonie (WHO Definition: milder Hypertonus: diastolischer Blutdruck zwischen 90 – 104 mm Hg) eingeschlossen. Maligne Hypertonieformen mit antihypertensiver Mehrfachtherapie wurden demnach nicht berücksichtigt. Weitere antihypertensive Substanzen in der Vormedikation, wie Betablocker, Digitalispräparate, Antiarrhythmika, ebenso wie eine Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV, Vorhofflimmern, Herzklappenvitien, ein Cor pulmonale oder eine koronare Herzerkrankung galten als Ausschlusskriterien.

#### 4.1.2. Ergebnisse

Von den 112 eingeschlossenen Patienten wiesen nach echokardiographischen Kriterien 59 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie (Alter  $50 \pm 7$  Jahre) und 53 Patienten normale linksventrikuläre Wanddicken (Alter  $50 \pm 6$  Jahre) auf. In Anlehnung an die Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie wurde die linksventrikuläre Hypertrophie definiert als eine Vermehrung der linksventrikulären Muskelmasse über 294 g bei Männern und 198 g bei Frauen (63, 64, 65). Die normotensive Kontrollgruppe mit 51 Probanden war hinsichtlich Alter und Geschlechtsverteilung vergleichbar.

##### 4.1.2.1. Therapiestatus der arteriellen Hypertonie

Zum Zeitpunkt der Vorstellung waren 26% der Patienten ( $n = 29$  Patienten) bereits mit einem Calciumantagonisten und 49% ( $n = 55$  Patienten) mit einem ACE-Hemmer vorbehandelt.

Die übrigen Patienten hatten die vom Hausarzt empfohlene antihypertensive Therapie entweder wegen subjektiv empfundener Nebenwirkungen oder fehlender Krankheitseinsicht nicht eingenommen. Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zeigten im Vergleich zu Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie in Bezug auf die Einstellung der arteriellen Hypertonie in der 24-Stunden Blutdruckmessung signifikant erhöhte systolische und diastolische Werte.

	<b>Normalkollektiv</b> <b>n=51</b>	<b>Hypertoniker</b> <b>ohne LVH</b> <b>n=53</b>	<b>Hypertoniker</b> <b>mit LVH</b> <b>n=59</b>	<b>p</b> <b>Hypertoniker vs</b> <b>Normalkollektiv</b>
Mittlerer systolischer Blutdruck [mm Hg]	$121 \pm 7$	$158 \pm 4$	$179 \pm 9$	$< 0,01$
Mittlerer diastolischer Blutdruck [mm Hg]	$70 \pm 5$	$96 \pm 4$	$98 \pm 7$	$< 0,01$

Tabelle 4.1.1. Systolische und diastolische Blutdruckwerte

##### 4.1.2.2. Funktionelle Belastungskapazität

Im Vergleich zum Kontrollkollektiv und zu Patienten mit arterieller Hypertonie ohne Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie wiesen Patienten mit echokardiographisch dokumentierter Hypertrophie auch eine klinisch bedeutsame Einschränkung der körperlichen Belastungsfähigkeit (NYHA II) im Alltagsleben auf.

	<b>Normalkollektiv</b>  n=51	<b>Hypertoniker ohne LVH</b>  n=53	<b>Hypertoniker mit LVH</b>  n=59	<b>p</b> <b>Hypertoniker vs</b> <b>Normalkollektiv</b>
Ergometrische Belastungskapazität [Watt/sec]	34225±9998	32735±11096	25631±13903	n.s.
Metabolische Äquivalente [MET]	9,38±1,39	8,60±1,93	7,66±2,07	< 0,01

Tabelle 4.1.2. Ergometrische Belastungskapazität und Metabolische Äquivalente

Die ergometrisch bestimmte Belastungskapazität war bei steigendem linksventrikulärem Hypertrophiegrad deutlich verringert und korrelierte mit den Parametern der diastolischen Funktion, wie zum Beispiel der isovolumetrischen Relaxationszeit ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,001$ ), der Akzelerationszeit ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,001$ ) und der frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ), während sich keine Beziehungen zur spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit ergaben.

#### 4.1.2.3. Echokardiographie

Gemessen an den morphologischen echokardiographischen M-Mode-Kriterien war die linksventrikuläre Muskelmasse bei Patienten mit arterieller Hypertonie ohne definitionsgemäßen Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie gegenüber den Kontrollen bereits erhöht. Der linke Vorhofdurchmesser war bei Patienten mit Nachweis einer Hypertrophie gegenüber den anderen Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ) vergrößert.

	<b>Normalkollektiv</b>	<b>Hypertoniker</b>	<b>Hypertoniker</b>	<b>Signifikanz</b>
--	------------------------	---------------------	---------------------	--------------------

	n=51	ohne LVH n=53	mit LVH n=59	(Hypertoniker mit/ohne LVH vs Normalkollektiv)
<b><i>Morphologische Daten</i></b>				
Aorta [mm]	33,9±3,2	33,8±3,3	33,5±3,2	n.s.
LA [mm]	33,9±3,2	38,9±4,6	41,5±4,9	< 0,001
LV EDD [mm]	50,3±1,8	51,8±2,0	48,4±3,6	< 0,001
FS [%]	38,7±4,5	39,5±5,6	39,1±5,8	n.s.
IVS [mm]	10,5±0,8	10,5±0,7	13,5±1,0	< 0,001
LV PW [mm]	8,80±0,8	10,4±0,9	12,9±0,9	< 0,001
IVS/LVPW	1,05±0,1	1,13±0,1	1,39±0,0	< 0,001
LV MM[g]	187,4±21,0	250,32±27,6	328,7±48,8	< 0,001
<b><i>Diastolische Funktionsparameter</i></b>				
VE [m/s]	0,79±0,1	0,58±0,1	0,49±0,1	< 0,001
VA [m/s]	0,53±0,1	0,56±0,1	0,50±0,1	< 0,001
VE/VA	1,50±0,2	1,04±0,1	0,98±0,1	< 0,001
AT [ms]	85,0±5,6	100,9±11,4	108,1±13,2	< 0,001
DT [ms]	193,3±9,0	291,5±10,5	222,6±15,4	< 0,001
IVRT [ms]	85,25±8,0	103,9±9,0	123,8±9,8	< 0,001
PVs [ms]	0,53±0,1	0,55±0,1	0,60±0,1	< 0,001
PVd [ms]	0,46±0,1	0,41±0,1	0,38±0,1	< 0,001
PVa [ms]	0,20±0,1	0,25±0,1	0,30±0,1	< 0,001

Tabelle 4.1.3. Echokardiographische Parameter

Die funktionellen echokardiographischen Parameter weisen eine vergleichbare, normale systolische linksventrikuläre Funktion innerhalb der drei Gruppen entsprechend den invasiven angiographischen Daten auf.

Als Ausdruck einer Relaxationsstörung ergaben sich mit steigender Herzmuskelmasse charakteristische Veränderungen der diastolischen Funktion mit Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit entsprechend einer signifikanten Korrelation zwischen Herzmuskelmasse und isovolumetrischer Relaxationszeit ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ). Beim Vergleich von Patienten mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie deutet der Quotient  $V_E/V_A$  bei signifikant unterschiedlicher, maximaler

frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit auf eine progrediente Relaxationsstörung in Abhängigkeit vom Schweregrad der linksventrikulären Hypertrophie hin. Die funktionellen myokardialen Veränderungen des linken Ventrikels führten sekundär zu einer Abnahme des diastolischen Pulmonalvenenflusses, während der systolische Pulmonalvenenfluß aufgrund eines erhöhten intraatrialen Druckes beschleunigt war.

#### **4.1.2.4. Rhythmusanalyse**

Es ergaben sich mit steigendem Hypertrophiegrad neben einer vermehrten Häufung von pathologischen Spätpotentialen und einer Abnahme der Herzfrequenzvariabilität auch eine Häufung von komplexen Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG.

Die atriale Arrhythmieinzidenz wies gegenüber der ventrikulären Arrhythmietätigkeit eine enge Beziehung zum Hypertrophiegrad auf und korrelierte eng mit der Größe des linken Vorhofes ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ).

Die atrialen Extrasystolen zeigten eine vergleichbare statistische Beziehung zu den morphologischen Größen, wie z.B. der linksventrikulären Muskelmasse ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ), entsprechend auch der Dicke des interventrikulären Septums ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ) sowie der linksventrikulären Posterolateralwand ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ). Vergleichbare Abhängigkeiten ergaben sich in Relation zu funktionellen Parametern der diastolischen Funktion, zum Beispiel der isovolumetrischen Relaxationszeit ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ) und frühdiastolischen maximalen Einstromgeschwindigkeit ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ) einschließlich des Verhältnisses aus früh- und spätdiastolischer Einstromgeschwindigkeit ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ).

	<b>Normal Kollektiv</b>	<b>Hypertoniker ohne LVH</b>	<b>Hypertoniker mit LVH</b>	<b>Signifikanz (Hypertoniker mit/ohne LVH vs Normalkollektiv)</b>
	<b>n=51</b>	<b>n=53</b>	<b>n=59</b>	
<b>Spätpotentialanalyse</b>				
positive Spätpotentiale [%]	7,8	11,3	27	< 0,01
<b>Herzfrequenzvariabilität</b>				
Herzfrequenzvariabilität [ms]	61±6,6	48±12	29,3±5,3	< 0,01
<b>Spontane Arrhythmietätigkeit</b>				
<b><i>Supraventrikuläre Rhythmusstörungen</i></b>				
SVES/h	10±14	76±50	94±70	< 0,001
Leichtgradige komplexe Rhythmusstörungen [%]	82	45	19	< 0,001
Mittelgradige komplexe Rhythmusstörungen [%]	18	40	42	< 0,001
Hochgradige komplexe Rhythmusstörungen [%]	0	15	39	< 0,001
<b><i>Ventrikuläre Rhythmusstörungen</i></b>				
VES/h	80±138	68±131	87±139	n.s.
Leichtgradige komplexe Rhythmusstörungen [%]	100	77	32	< 0,001
Mittelgradige komplexe Rhythmusstörungen [%]	0	23	39	< 0,001
Hochgradige komplexe Rhythmusstörungen [%]	0	0	29	< 0,001

Tabelle 4.1.4. Rhythmusanalyse

	VE	VA	VE/VA	AT	DT	IVRT	PVs	PVa	RRsyst.	RRdiast.
LA	-0,549 p=0,000	-0,467 p=0,277	-0,511 p=0,000	0,38 p=0,000	0,2378 p=0,000	0,4974 p=0,000	0,3835 p=0,000	0,4628 p=0,000	0,5886 p=0,000	0,5587 p=0,000
IVSd	-0,733 p=0,000	-0,3426 p=0,000	-0,5778 p=0,000	0,5628 p=0,000	0,0069 p=0,465	0,7604 p=0,000	0,3941 p=0,000	0,5742 p=0,000	0,813 p=0,000	0,7017 p=0,000
LVMM	-0,73 p=0,000	-0,2874 p=0,000	-0,5905 p=0,000	0,5644 p=0,000	0,1532 p=0,000	0,7429 p=0,000	0,3872 p=0,000	0,5565 p=0,000	0,7998 p=0,000	0,7308 p=0,000
VES/h	-0,008 0,462	-0,1262 p=0,054	0,0414 p=0,300	-0,029 p=0,358	-0,0497 p=0,264	0,0072 p=0,464	0,098 p=0,107	0,0329 p=0,339	0,016 p=0,420	0,0111 p=0,444
SVES/h	-0,514 p=0,000	-0,0715 p=0,182	-0,466 p=0,000	0,387 p=0,000	0,2544 p=0,001	0,4433 p=0,000	0,297 p=0,000	0,4167 p=0,000	0,5686 p=0,000	0,4998 p=0,000
HFV	0,6902 p=0,000	0,2058 p=0,004	0,5845 p=0,000	-0,518 p=0,000	-0,1392 p=0,038	-0,7143 p=0,000	-0,3606 p=0,000	-0,5637 p=0,000	-0,7748 p=0,000	-0,697 p=0,000
MET`s	0,3339 p=0,000	-0,0528 p=0,251	0,3433 p=0,000	-0,214 p=0,003	-0,0454 p=0,282	-0,3946 p=0,000	-0,0823 p=0,148	-0,2127 p=0,003	-0,3415 p=0,000	-0,286 p=0,000

Tabelle 4.1.5. Korrelation zwischen linksventrikulären diastolischen Parametern, morphologischen Größen und Rhythmusparametern

### 4.1.3. Diskussion

Der linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung bei Patienten mit arterieller Hypertonie und normaler systolischer Funktion liegen strukturelle und funktionelle Anpassungsvorgänge des Herzmuskels an eine chronische periphere Widerstandserhöhung zugrunde (153; 274, 277; 290, 291, 292). Eine wesentliche Determinante in der Pathogenese der diastolischen Funktionsstörung ist die hypertensive koronare Mikroangiopathie, welche durch eine Einschränkung der koronaren Regulationsbreite charakterisiert ist und zur chronischen Myokardischämie führt (273, 275). Die Substratminderversorgung des Herzmuskels resultiert neben einem fokalen Untergang von Myozyten in einer Akkumulation von fibrillärem Kollagen (192; 294,

295). Daneben unterliegt die Herzmuskelzelle einer erhöhten Sensitivität gegenüber Katecholaminen (133), was wiederum zu einem vermehrten intrazellulären Calciumgehalt führt (180).

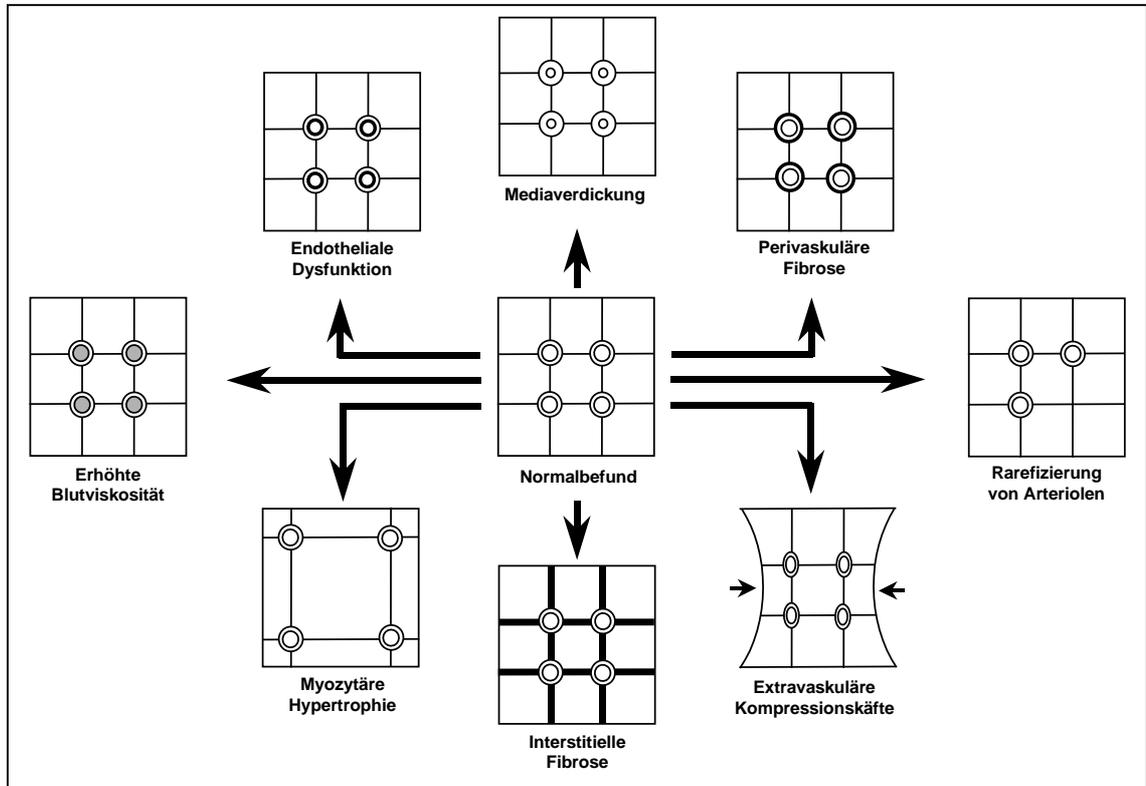


Abb. 4.1.1. Mikrozirkulationsstörungen bei arterieller Hypertonie (modifiziert nach W. Motz)

Die Bestimmung Doppler-echokardiographischer Parameter in der vorgestellten Untersuchung zeigt deutlich, daß Einschränkungen der diastolischen Funktion bereits bei Patienten mit arterieller Hypertonie ohne Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie auftreten. Diese Erfassung der funktionellen diastolischen Parameter ermöglicht bereits frühzeitig die Erkennung einer beginnenden, therapiebedürftigen hypertensiven Endorganschädigung und ist möglicherweise ein weitaus validerer Parameter zur Objektivierung eines antihypertensiven Therapieeffektes als die isolierte Bestimmung morphologischer Größen.

Aufgrund der protokollgerechten Patientenselektion (ausschließlich NYHA-Stadium I oder II) ergab sich bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie im Alltagsleben nur eine geringe Einschränkung der subjektiven körperlichen

Belastbarkeit. Bei der objektivierbaren Ergometerbelastung korrelierte die körperliche Belastbarkeit signifikant mit diastolischen Funktionsparametern in Ruhe und insbesondere mit der isovolumentrischen Relaxationszeit. Es ist anzunehmen, daß die mikrovaskuläre Myokardischämie, welche bei Patienten mit arterieller Hypertonie durch eine Einschränkung der koronaren Flußreserve dokumentiert werden konnte (277; 290, 291, 292), unter Belastungsbedingungen zu einer Aggravierung der Substratminderversorgung und somit zu einer vermehrten Steifigkeit des linken Ventrikels führt.

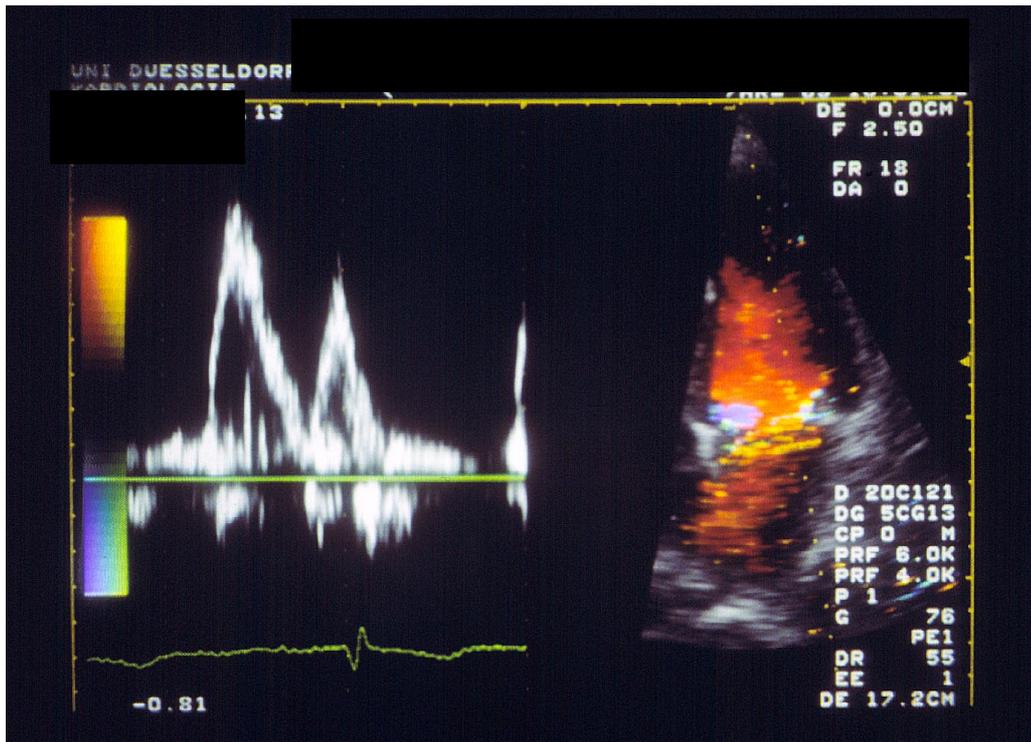
Ähnlich früheren Untersuchungen deuten die erhöhte Rate an komplexen Rhythmusstörungen sowie an positiven ventrikulären Spätpotentialen als auch die eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität auf eine ventrikuläre Arrhythmiegefährdung mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes in Abhängigkeit vom Hypertrophiegrad hin (278; 286; 287; 291; 314). Neben den beschriebenen Strukturstörungen des hypertrophierten Myokards ist für die Pathogenese ventrikulärer Arrhythmien bei Hypertonikern die myokardiale Ischämie, gemessen an der Einschränkung der koronaren Regulationsbreite (291) und dokumentiert durch spontane Ischämieepisoden im Alltagsleben (77; 314), von Bedeutung.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie konnte eine vermehrte Inzidenz atrialer Rhythmusstörungen dokumentiert werden, deren Ausmaß mit der Größe des linken Vorhofes ähnlich früheren Untersuchungen (89) korreliert. Da die Dilatation des linken Vorhofes bei Patienten mit arterieller Hypertonie nicht als ein Phänomen „sui generis“ zu betrachten ist, liegt eine Verknüpfung mit kausal-pathogenetisch assoziierbaren Einflußgrößen nahe.

So konnten experimentelle Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der elektrophysiologischen Induzierbarkeit von Vorhofflimmern und dem linksatrialen Druck bzw. dem Ausmaß der linksatrialen Dilatation aufzeigen (61), wobei bei Hypertonikern Störungen der diastolischen Funktion zu einer vermehrten Druckbelastung des linken Vorhofes führen. Demnach ergibt sich kompensatorisch eine vermehrte Kontraktilität des linksatrialen Myokards ähnlich dem am linken Ventrikel dokumentierten Frank-Starling-Mechanismus, was sich im atrial-myokardialen Kompensationszustand in der Betonung der spätdiastolischen linksventrikulären Füllung

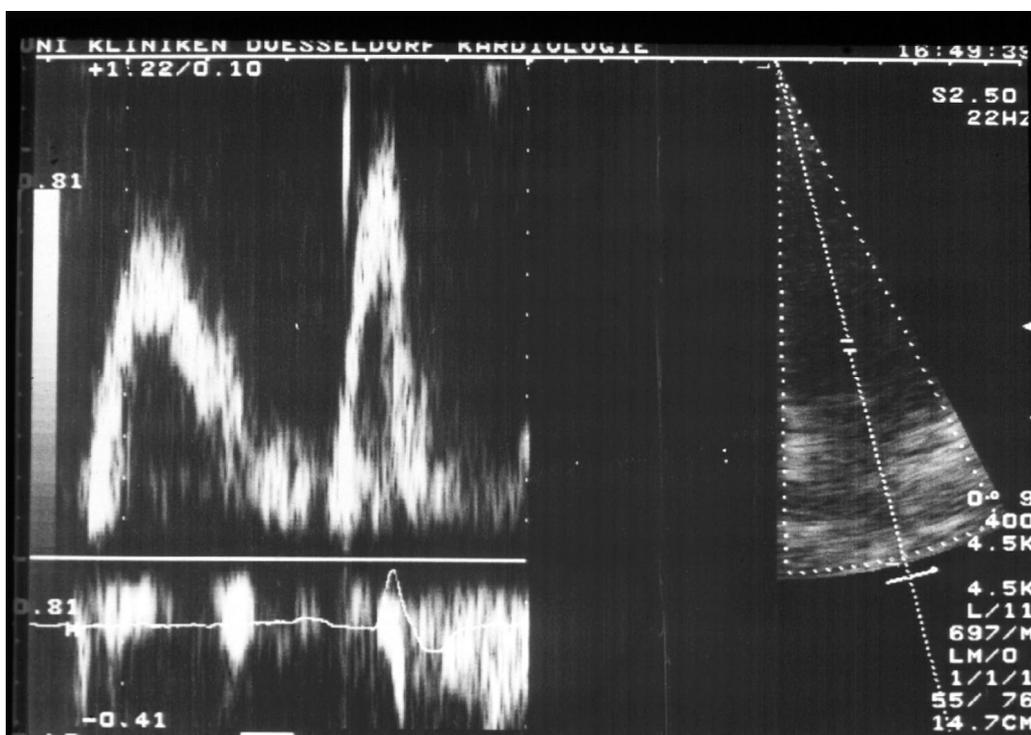
(A-Welle) widerspiegelt. In der Phase der atrialen Dekompensation kommt es zu einer Dilatation mit einer konsekutiven Verringerung der spätdiastolischen Füllung. Eine pathogenetische Relevanz dieser Mechanismen wird durch die enge Korrelation des diastolisch linksatrialen Pulmonalvenenflusses und des atrialen Rückflusses in die Pulmonalvenen infolge des erhöhten linksatrialen Druckes mit der atrialen Arrhythmietätigkeit verdeutlicht (SVES/h vs. Systolischer Pulmonalvenenfluß  $r = 0,30$ ,  $p < 0,001$ ; vs. diastolischer Pulmonalvenenfluß  $r = -0,40$   $p < 0,001$ ; vs. atrialer Pulmonalvenenfluß  $r = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ).

Einschränkend ist zu erwähnen, daß in dieser Studie Patienten mit arterieller Hypertonie - insbesondere jene mit linksventrikulärer Hypertrophie - eine unzureichende Blutdruckeinstellung aufwiesen. Es ist nicht sicher auszuschließen, daß bereits diese vergleichsweise schlechte Blutdruckeinstellung die dynamischen Größen der diastolischen Funktion akut beeinflußt. Es ist denkbar, daß eine Optimierung der Blutdruckeinstellung möglicherweise schon kurzfristig, sicher aber langfristig infolge einer medikamentös induzierten Hypertrophieregression (181, 182; 290, 291, 292) zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion führt. Die Entlastung des linken Vorhofes könnte so möglicherweise zu einer Verringerung der atrialen Arrhythmietätigkeit führen, woraus letztendlich in Verbindung mit einer Konstanterhaltung der Größe des linken Vorhofes eine verminderte Rate an kardial embolischen Ereignissen resultieren kann.



Oberes Bild: 48 jähriger Patient mit arterieller Hypertonie ohne LV Hypertrophie

Unteres Bild: 47 jähriger Patient mit arterieller Hypertonie mit LV Hypertrophie



## **4.2. Diabetes mellitus**

**Fragestellung: Besteht bei Typ-I Diabetikern mit normaler systolischer Pumpfunktion bereits eine Einschränkung der diastolischen Funktion?**

### **4.2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

Von 1/96 bis 12/97 wurden konsekutiv 112 Typ-I-Diabetiker zum Ausschluß einer kardialen Manifestation des Diabetes mellitus nicht-invasiv in unserer Klinik untersucht. Als Einschlusskriterien der Diabetiker wurden eine seit mindestens 48 Monaten bestehende Insulintherapie und ein klinisch unauffälliger kardiopulmonaler Befund gefordert. Ausschlusskriterium der Untersuchung waren ein diabetisches Spätsyndrom, eine arterielle Hypertonie sowie eine kardiale Medikation. Alle untersuchten Typ-I-Diabetiker waren Nichtraucher ohne signifikante Albuminurie. Laborchemisch lagen die Retentionswerte im Normbereich (Serumkreatinin, Serumharnstoff, endogene Kreatininclearance). Die am Nervus peroneus gemessene Nervenleitgeschwindigkeit zeigte einen Normalbefund. Insgesamt 92 Typ-I-Diabetiker erfüllten die Untersuchungskriterien (53 Männer, 39 Frauen) mit einem mittleren Alter von  $25 \pm 4$  Jahren.

Als Normalkollektiv dienten 50 alters- und geschlechtsentsprechende Probanden (27 Männer, 23 Frauen), bei denen durch Anamnese, klinische Untersuchung, Ruhe- bzw. Belastungselektrokardiogramm sowie Echokardiographie eine kardiale Erkrankung ausgeschlossen werden konnte. Diese Probanden wurden hinsichtlich klinischer und echokardiographischer Kriterien sowie elektrokardiographischer Daten zur Erfassung des potentiellen Arrhythmierisikos mit den Diabetikern verglichen.

### **4.2.2. Ergebnisse**

#### **4.2.2.1. Demographische Daten**

Die wesentlichen demographischen Daten beider Gruppen sind tabellarisch aufgeführt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich diabetes-

spezifischer Parameter (Blutzucker, HbA1c). Zwischen Diabetikern und dem Kontrollkollektiv bestand des weiteren eine Übereinstimmung hinsichtlich der Daten von Body-Mass-Index und Blutdruckwerten. Der Lipidstatus war bei beiden Gruppen vergleichbar. Unterschiede in der Belastbarkeit beider Patientengruppen lagen nicht vor.

	<b>Normalkollektiv n=40</b>	<b>Typ-I- Diabetiker n=44</b>	<b>p</b>
Männer	21	28	n.s.
Frauen	19	15	n.s.
Alter [Jahre]	24,2±4,00	24,5±4,14	n.s.
Größe [cm]	176,3±6,89	178,0±7,19	n.s.
Gewicht [kg]	73,9±10,53	75,8±11,27	n.s.
Body Mass Index [m/g <sup>2</sup> ]	23,7±2,2	23,8±2,2	n.s.
HbA1c [%]	5,54±0,54	5,51±0,64	n.s.
Diabetesdauer [Monate]	-	95,5±24,05	
Blutdruck systolisch [mmHg]	120,1±9,93	124,2±10,1	n.s.
Blutdruck diastolisch [mmHg]	69,8±6,80	73,4±6,89	n.s.
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	66,8±6,5	66,7±6,4	n.s.

Tabelle 4.2.1. Klinische Parameter

#### **4.2.2.2. Echokardiographie**

Die echokardiographischen Werte lagen im Mittel in den jeweiligen Referenzbereichen. Geschlechtsspezifische Unterschiede bestanden nur für den linksventrikulären endsystolischen Durchmesser mit einem bei diabetischen Frauen geringeren Durchmesser (24,5±6,3 vs. 30,1±7,2 mm; p < 0,05).

Echokardiographische Daten:

	<b>Normalkollektiv n=40</b>	<b>Typ-I- Diabetiker n=44</b>	<b>p</b>
Aorta [mm]	34,4±2,88	34,9±2,80	n.s.
Linker Vorhof [mm]	35,1±2,74	35,1±2,76	n.s.
Linker Ventrikel [mm]	51,0±1,73	51,7±1,66	n.s.
Fractional Shortening [%]	36,5±4,00	34,8±6,36	n.s.
Intraventrikuläre Septumdicke [mm]	9,20±0,65	9,61±0,95	< 0,05
Linksventrikuläre Posterolateralwanddicke [mm]	8,25±0,95	9,05±0,86	< 0,01
LV Hinterwanddickenzunahme [sec]	3,77	4,96	< 0,01

Tabelle 4.2.2. Morphologische Daten

Bei den Meßergebnissen der linksventrikulären diastolischen Funktion zeigten sich die maximale Flußgeschwindigkeit der frühen Phase der diastolischen Füllung ( $V_E$ ), die maximale Flußgeschwindigkeit der späten Phase der diastolischen Füllung ( $V_A$ ) sowie das Verhältnis der beiden Meßgrößen ( $V_E/V_A$ ) gegenüber dem Vergleichskollektiv signifikant erniedrigt. Während die isovolumetrische Relaxationszeit und die Dezelerationszeit deutlich verlängert sind, ist die Akzelerationszeit in beiden Kollektiven vergleichbar. Aufgrund des systolischen, diastolischen und atrialen Pulmonalvenenflusses kann eine Pseudonormalisierung bzw. eine erhöhte Nachlast als mögliche Einflußgröße auf die Ergebnisse der Echokardiographie ausgeschlossen werden. In der systolischen linksventrikulären Funktion lagen keine Unterschiede vor.

Infolge einer bei Diabetikern vorliegenden Relaxationsstörung ergab sich eine pathologische Veränderung der linksventrikulären diastolischen Funktion. So deutet der Quotient  $V_E/V_A$  bei signifikant, unterschiedlicher maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit auf eine relevante Relaxationsstörung hin.

	<b>Normalkollektiv</b> <b>n=40</b>	<b>Typ-I-Diabetiker</b> <b>n=44</b>	<b>p</b>
Maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit [ $V_{E\max}$ ; m/s]	0,77±0,05	0,58±0,06	< 0,001
Maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit [ $V_{A\max}$ ; m/s]	0,39±0,04	0,66±0,08	< 0,001
E/A - Quotient	1,99±0,22	0,90±0,15	< 0,001
Frühdiastolisches Geschwindigkeits- zeitintegral [VTI-E; m <sup>2</sup> /s]	11,4±0,66	8,15±0,81	< 0,001
Spätdiastolisches Geschwindigkeits- zeitintegral [VTI-A; m <sup>2</sup> /s]	4,49±0,50	5,44±0,50	< 0,001
VTI-E/VTI-A	2,58±0,38	1,51±0,20	< 0,001
Akzelerationszeit [AT; ms]	66,6±6,01	95,9±7,86	< 0,001
Dezelerationszeit [DT; ms]	188,4±7,8	247,9±26,9	< 0,001
Isovolumetrische Relaxationszeit [IVRT; ms]	77,9±6,39	128,8±22,9	< 0,001

Tabelle 4.2.3. Linksventrikuläre diastolische Parameter

	<b>Normalkollektiv</b> <b>n=40</b>	<b>Typ-I-Diabetiker</b> <b>n=44</b>	<b>p</b>
PV systolisch [ms]	0,48±0,05	0,56 ±0,05	< 0,001
PV diastolisch [ms]	0,54±0,05	0,49±0,03	< 0,001
PV atrial [ms]	0,18±0,02	0,26±0,02	< 0,001

Tabelle 4.2.4. Pulmonalvenenfluß Messungen

	<b>Normalkollektiv</b> <b>n=40</b>	<b>Typ-I-Diabetiker</b> <b>n=44</b>	<b>p</b>
Auswurfraction [%]	66,05 ± 5,3	65,77 ± 5,48	n.s.
LVEDVI [ml/m <sup>2</sup> ]	73,50 ± 6,07	75,25 ± 8,05	n.s.
SVI [ml/m <sup>2</sup> ]	52,25 ± 7,48	54,57 ± 10,0	n.s.

Tabelle 4.2.5. Hämodynamische Parameter

#### **4.2.2.3. Rhythmusanalyse**

Die Herzfrequenzvariabilität war bei Patienten mit Typ-I-Diabetes mellitus im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv signifikant eingeschränkt ( $p < 0,01$ ).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und Herzfrequenzvariabilität konnte bei den untersuchten Patienten jedoch nicht nachgewiesen werden, wengleich bei Patienten mit langer Diabeteslaufzeit eine tendenziell stärker eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bestand.

Die Auswertung der Spätpotentialanalysen zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den Typ-I-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv. So sind in beiden Gruppen circa 83 % der Personen ohne positive Simson-Kriterien, d.h. ohne Spätpotentiale. Rund 11 % der Typ-I-Diabetiker weisen lediglich ein positives Simson-Kriterien und demnach nach der von Simson eingeführten Definition keine positiven Spätpotentiale auf. Somit können circa 94 % der Typ-I-Diabetiker zur Gruppe negativer Spätpotentiale zugeordnet werden. In der Kontrollgruppe verteilen sich 18 % der Probanden mit einem oder mehr positiven Kriterien heterogen auf die gebildeten Gruppen mit ein, zwei oder drei positiven Simson-Kriterien. Von diesen Probanden waren 8 % der Gruppe mit zwei positiven Simson-Kriterien zuzuordnen. Weitere 5 % hatten drei positive Kriterien, so daß der Anteil gesunder Probanden mit positiven Spätpotentialen mit 13,9 % höher als bei den Diabetikern mit 5,6 % ausfiel.

Die Auswertung der Langzeit-EKG Registrierung ergab eine signifikant erhöhte Zahl supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen bei den Typ-I-Diabetikern im Vergleich zum Kontrollkollektiv. So wiesen ca. 85 % der Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu nur 27% der Nicht-Diabetiker supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) im Aufzeichnungszeitraum auf. Durch eine Gruppeneinteilung nach der Anzahl der in 24 h gemessenen SVES konnten die beiden Gruppen noch besser diskriminiert werden. Danach wiesen 64% der Typ-I-Diabetiker gegenüber nur noch 4% der gesunden Probanden bis zu 100 SVES pro 24h auf. Setzt man diese Grenze auf 250 pro 24 h lagen noch rund 28% der Typ-I-Diabetiker über diesem Grenzwert, während keiner der Probanden diese Anzahl überschritt.

	<b>Normalkollektiv</b> <b>n=40</b>	<b>Typ-I-Diabetiker</b> <b>n=44</b>	<b>p</b>
Herzfrequenzvariabilität [ms]	61,1±3,42	36,7±11,5	< 0,001
Spätpotentiale	0,32±0,57	0,30±0,46	n.s.
SVES	61,1±3,42	2248,3±3631,8	< 0,001
Maximale SVES/h	7,70±16,6	201,36±265,7	< 0,001
VES	35,1±82,1	225,2±485,7	< 0,01
Maximale VES/h	4,90±9,60	15,3±15,3	< 0,01

Tabelle 4.2.6. Herzhrythmusstörungen

Die Analyse der ventrikulären Arrhythmien ergab bei den Diabetikern einen um den Faktor 5 höhere Inzidenz an VES und einen höheren Schweregrad der Rhythmusstörungen gegenüber dem Kontrollkollektiv. Interessanterweise wiesen ca 50% der Diabetiker und ca 30% der Probanden keine VES auf, während sich bei der anderen Hälfte der Diabetiker 33% mittelgradige und 17% höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen fanden.

Zwischen der Häufigkeit von supraventrikulären Rhythmusstörungen und funktionellen Parametern der diastolischen Funktion ergab sich eine signifikante Beziehung, wie zur isovolumetrischen Relaxationszeit ( $p = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ) und frühdiastolischen maximalen Einstromgeschwindigkeit ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ) sowie dem Verhältniss aus früh- und spätdiastolischer Einstromgeschwindigkeit (VE/VA) ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ). Ferner zeigte sich bei Patienten mit einer signifikant verlängerten Dezelerationszeit und isovolumetrischen Relaxationszeit eine signifikant erhöhte Anzahl an supraventrikulären und ventrikulären Herzhrythmusstörungen.

Die maximale Herzfrequenz war in der Gruppe der Typ-I-Diabetiker mit 155±19/min versus 128±11/min,  $p < 0,001$  signifikant gegenüber den Nicht-Diabetikern erhöht.

#### 4.2.3. Diskussion

Trotz klinisch regelrechter kardiopulmonaler Belastbarkeit und normgerechter echokardiographischer Parameter der systolischen Funktion konnten diastolische Funktionsstörungen bei allen untersuchten jungen Typ-I-Diabetikern unabhängig von der Diabetesdauer nachgewiesen werden. Interessanterweise waren diese Funktionsparameter individuell nahezu einheitlich reduziert, ohne daß sich eine Beziehung zu Alter, Diabetesdauer und klinischer Belastbarkeit analysieren ließ. In früheren Untersuchungen konnten bereits Befunde einer diastolischen Dysfunktion bei Typ-I-Diabetikern erhoben werden, wobei auch hier keine Beziehung zwischen linksventrikulärer Funktionsstörung und Diabetesdauer (105) beschrieben wurde. Andererseits korrelierte nach einer Studie die diastolische Funktionsstörung mit der Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität (129). Dagegen ergab sich nach unserer Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der supraventrikulären Arrhythmieeigung und dem Ausmaß der diastolischen Funktionsstörung, ohne daß sich eine signifikante Beziehung zu möglichen rhythmogenen Prognoseparametern - wie Spätpotentialhäufigkeit und Herzfrequenzvariabilität - nachweisen ließ.

Diese offenbar schon sehr frühzeitig auftretenden funktionellen Störungen der Diastole müssen demnach als erste Zeichen einer „diabetischen Herzmuskelerkrankung“ gedeutet werden. Zugleich lassen sich diese Befunde einem schon früher formulierten Konzept unserer Arbeitsgruppe zuordnen (273), wonach sich bei insulinpflichtigen Diabetikern mit normalem Koronarangiogramm und regelrechter linksventrikulärer Funktion, aber pathologischem Belastungs-EKG eine ausgeprägte Einschränkung der Koronarreserve fand. Diese eingeschränkte koronare Vasoregulation muß als Konsequenz der diabetischen Mikroangiopathie mit einer damit verbundenen Prädisposition zur Myokardischämie aufgrund der funktionellen und strukturellen Veränderungen der Koronararterien bei Diabetikern gedeutet werden. Die Myokardischämie intensiviert daher zugleich die diastolische Funktionsstörung im Sinne eines pathophysiologisch begründeten Circulus vitiosus.

Im Gegensatz zu diesen untersuchten Patienten sind die hier erhobenen echokardiographischen Daten bereits bei jungen Patienten ohne elektrokardiographisch objektivierbare Zeichen der Myokardischämie gewonnen worden, so daß die

diastolische Dysfunktion nicht nur als Marker einer diabetischen Kardiomyopathie, sondern auch als frühzeitiger Hinweis einer diabetischen Mikroangiopathie interpretiert werden muß. Für diese Deutung sprechen die von Sharpiro (252) und Seneviratne (248) schon früher gefundenen Korrelationen zwischen dem Grad der Mikroangiopathie und den echokardiographischen Veränderungen. Schließlich kann eine diffuse Myokardischämie infolge einer Mikroangiopathie zum Untergang von Myozyten mit nachfolgender Fibrosierung führen, die entsprechend dem Modell der „Ischämiekaskade“ von Nesto (186) zunächst die diastolische Funktion und erst viel später die systolische Funktion beeinflusst.

Die bei Diabetikern postulierten strukturellen Gefäßveränderungen beruhen auf bioptischen und autoptischen Befunden von Basalmembranverdickungen, von PAS- (Periodic Acid-Schiff) positiven Depositionen der Gefäßwand von Arteriolen, Mikroaneurysmata und einer interstitiellen Fibrose und Gefäßwandfibrose mit den Konsequenzen einer eingeschränkten Gewebs- und Gefäßdistensibilität und eines Anstiegs des Gefäßwand/Radius-Diameters (312, 313). Andererseits könnte eine Verdickung des Septums und der linksventrikulären Hinterwand mit entsprechender Zunahme der Muskelmasse (223, 228) ein früher Indikator für eine strukturelle Änderung des Myokards bei Diabetes mellitus sein. Eine Zunahme der linksventrikulären Wanddicken bzw. der Muskelmasse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen bei Diabetikern beschrieben (2, 203; 282). Echokardiographische Studien ergaben Störungen im frühsystolischen Bewegungsmuster der Mitralsegel und der linksventrikulären Hinterwand. (221, 253).

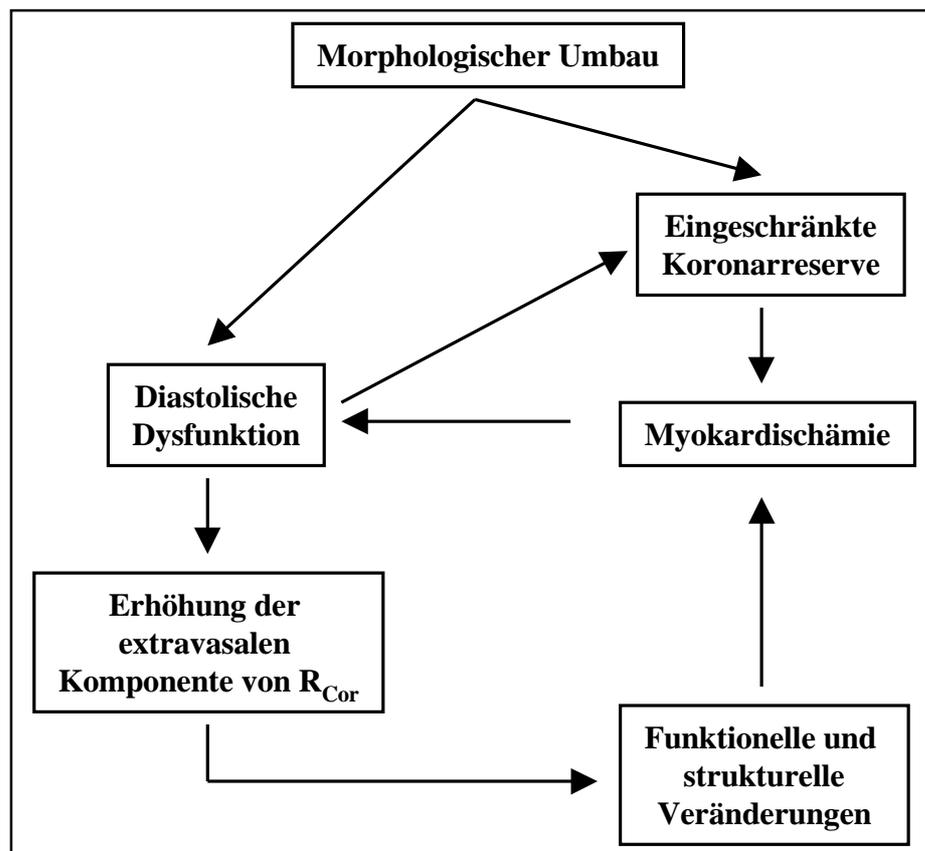


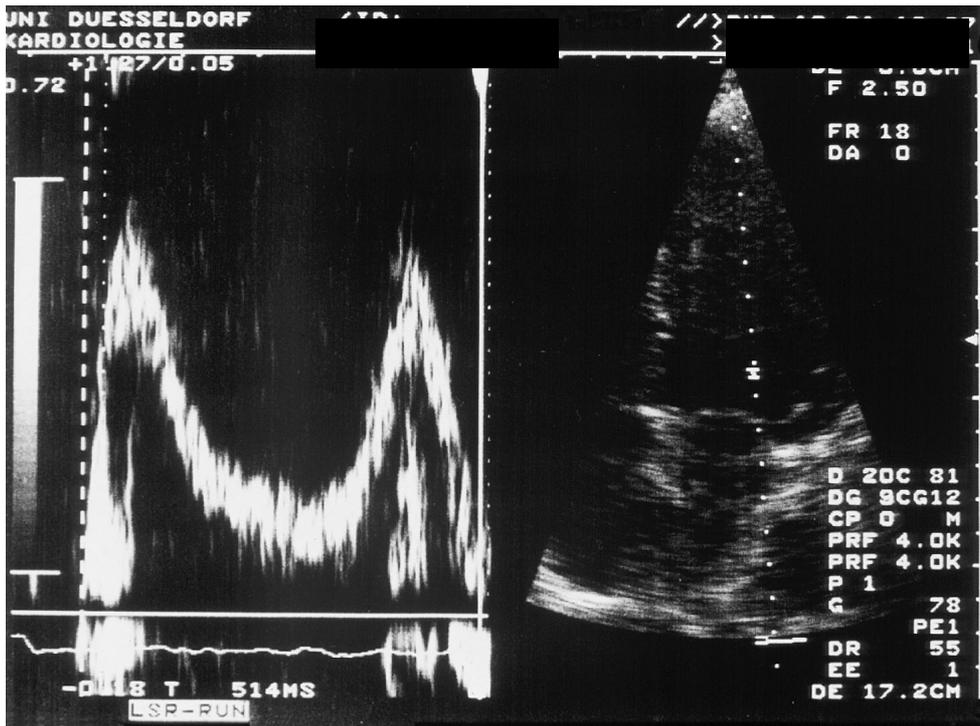
Abb. 4.2.1. Flußdiagramm zur Pathogenese der „diabetischen Herzmuskelerkrankung“

Doppler-echokardiographische Befunde in der Literatur (2; 312) deuten auf eine Betonung der atrialen Füllung beim Diabetes mellitus hin, die auf eine Verlangsamung der linksventrikulären Relaxation mit Störung eines aktiven, energieverbrauchenden Prozesses hinweisen. Im frühen Stadium einer diabetischen Funktionsstörung des linken Ventrikels müßte nach diesen Befunden eher eine metabolische Dysregulation bzw. eine funktionelle Störung und weniger eine Veränderung des interstitiellen Gewebes von Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang kann allerdings nach unserer Untersuchung ein akuter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einfach bestimmbarer metabolischer bzw. diabetes-spezifischer Parameter und den funktionellen Störungen der diastolischen Funktion ausgeschlossen werden.

Bei den Diabetikern wurden nicht nur quantitativ höhergradigere, sondern auch signifikant häufiger supraventrikuläre und ventrikuläre

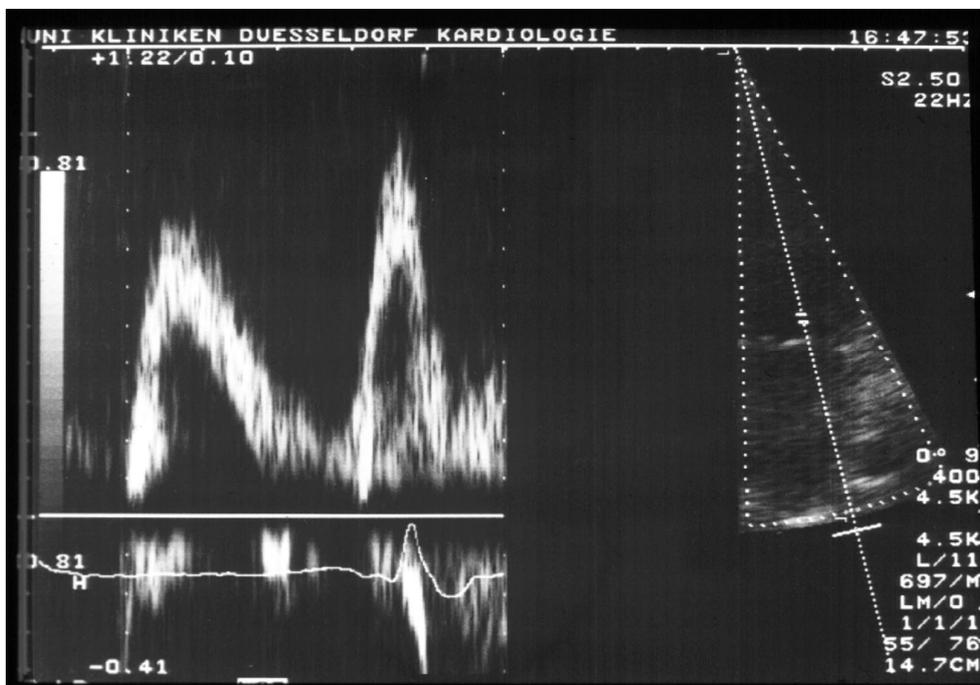
Rhythmusstörungen (Lown III 13% und Lown IV 12%) dokumentiert. So konnten wir bei Patienten mit einer eingeschränkten diastolischen Funktion häufiger supraventrikuläre und ventrikuläre Ektopien (230) nachweisen. Dieser Zusammenhang zwischen diastolischer Funktionsstörung und dem gehäuften Auftreten von supraventrikulären Ektopien läßt sich pathophysiologisch plausibel mit einer vermehrten linksatrialen Vordehnung bei eingeschränkter linksventrikulärer diastolischer Füllung begründen.

Nach mehreren Studien ist das Auftreten von Spätpotentialen mit einer erhöhten Prävalenz hinsichtlich der Entwicklung ventrikulärer Tachyarrhythmien und des plötzlichen Herztodes verknüpft (27; 29). Die Analyse der Spätpotentiale bei unseren Patienten ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß entweder die postulierten mikrostrukturellen Myokardveränderungen im frühen Stadium einer diabetischen Kardiomyopathie noch nicht zum Auftreten von Spätpotentialen führen oder die Sensitivität der Spätpotentialerfassung nicht ausreichend hoch ist.



Oberes Bild: 24 jähriger Proband (Normalkollektiv)

Unteres Bild: 24 jährlicher Typ-I-Diabetiker



### **4.3. Terminale Niereninsuffizienz**

**Fragestellung: Kann bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine diastolische Dysfunktion dokumentiert werden und kommt es durch eine erfolgreiche Nierentransplantation zu einer Veränderung der diastolischen Funktionsparameter?**

#### **4.3.1. Patientenkollektive und Studiendesign**

Von insgesamt 56 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf wurden endgültig 35 Patienten rekrutiert. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Nierentransplantation  $45 \pm 11$  Jahre (25 – 62 Jahre) mit einer mittleren Dialysedauer von  $44 \pm 26$  Monaten. Ausschlußkriterien waren eine Herzklappenerkrankung, eine signifikante koronare Herzkrankheit, eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern sowie Alter über 65 Jahre. In die Untersuchung wurden nur Patienten mit stabiler Transplantatfunktion (Serum-Kreatinin  $< 3,0$  mg/dl) eingeschlossen. Als renale Grunderkrankung lagen eine Glomerulonephritis (n = 12), eine diabetische Nephropathie (n = 3), eine polyzystische Nierenerkrankung (n = 3), eine chronische Pyelonephritis (n = 3) sowie eine Analgetikanephropathie (n = 1), ein Alport-Syndrom (n = 1), eine Nierenrindennekrose (n = 1) sowie Schrumpfnieren (n = 11) vor. Als Nierenersatztherapie wurde bei 29 Patienten eine intermittierende Hämodialyse sowie bei sechs Patienten eine Peritonealdialyse durchgeführt.

Die Immunsuppression nach Nierentransplantation wurde mit einer Tripletherapie aus Cyclosporin A (Sandimmun neoral<sup>R</sup>), Methyl-Prednisolon (Urbason<sup>R</sup>) und Azathioprin (Imurek<sup>R</sup>) durchgeführt. Eine Abstoßungsreaktion wurde nach histologischer Diagnosesicherung mit einer Steroidstoßtherapie (250 mg/d Methylpredisolon) über fünf Tage behandelt.

Die Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden entsprechend ihrer linksventrikulären Muskelmasse in Gruppe I mit linksventrikulärer Hypertrophie und Gruppe II ohne linksventrikuläre Hypertrophie unterteilt.

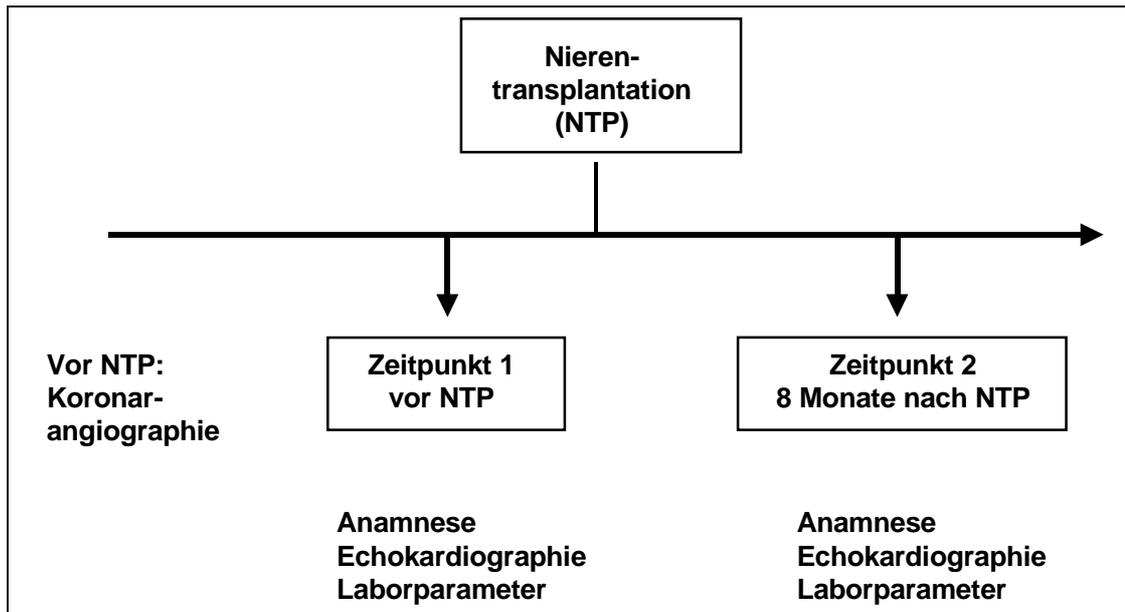


Abb. 4.3.1. Studiendesign

#### 4.3.2. Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 35 Patienten (26 Männer und 9 Frauen) mit terminaler Niereninsuffizienz die Einschlusskriterien zur Aufnahme in diese Studie.

##### 4.3.2.1. Klinische und laborchemische Parameter

Vor Nierentransplantation ( $T_0$ ) erhielten 16 Patienten eine Kombinationstherapie mit zwei ( $n = 11$ ) bzw. drei ( $n = 5$ ) Antihypertensiva. Die mittlere Anzahl an Antihypertensiva betrug vor Nierentransplantation  $1,7 \pm 1,4$ , nach Nierentransplantation  $1,8 \pm 1,1$  Medikamente.

	<b>vor NTP</b> <b>n=35</b>	<b>nach NTP</b> <b>n=35</b>	<b>p</b> <b>(vor vs nach</b> <b>NTP)</b>
ACE-Hemmer			
Allein oder in Kombination (n)	11	8	n.s.
β-Blocker (n)	4	4	n.s.
β-Blocker + Ca-Antagonist	10	14	n.s.
Andere (n)	18	13	n.s.
Keine (n)	5	5	n.s.
Durchschnittliche Anzahl der Antihypertensiva	1,7±1,4	1,8±1,1	n.s.

Tabelle 4.3.1. Antihypertensive Medikation

Sowohl der mittlere arterielle Blutdruck ( $107 \pm 9$  vs  $100 \pm 7$  mm Hg), als auch der diastolische Blutdruck ( $87 \pm 9$  vs  $82 \pm 7$  mm Hg) waren vor Nierentransplantation signifikant höher als zum Zeitpunkt acht Monate nach Nierentransplantation, während der systolische Blutdruck nach Nierentransplantation nicht signifikant abfiel ( $143 \pm 14$  vs.  $137 \pm 7$  mm Hg).

	<b>vor NTP</b> <b>n =35</b>	<b>nach NTP</b> <b>n=35</b>	<b>P</b> <b>(vor vs nach</b> <b>NTP)</b>
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	$107 \pm 9$	$100 \pm 7$	< 0,01
Systolischer Blutdruck [mmHg]	$143 \pm 14$	$137 \pm 7$	n.s.
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	$87 \pm 9$	$82 \pm 7$	< 0,05

Tabelle 4.3.2. Blutdruckverhalten

Nach Nierentransplantation kam es zu einem signifikanten Abfall des Serum-Kreatinins, des Harnstoff-N sowie des Serumkaliums von 5,5 auf 4,5 mmol/l, während Hämoglobin- und Hämatokritwerte signifikant anstiegen.

	vor NTP n=35	nach NTP n=35	Signifikanz
Kreatinin [mg/gl]	10,5±2,4	1,9±0,8	< 0,001
Harnstoff-N [mg/dl]	50±18	28±11	< 0,001
Natrium [mg/dl]	139±2,7	141±1,8	n.s.
Kalium [mg/dl]	5,4±0,8	4,5±0,4	< 0,001
Calcium [mg/dl]	2,6±0,2	2,7±0,2	n.s.
Hämoglobin [g/dl]	10,9±1,8	13,7±2,1	< 0,001
Hämatokrit [%]	34,2±5	40,2±5,9	< 0,001

Tabelle 4.3.3. Laborwerte vor und nach Nierentransplantation

#### 4.3.2.2. Systolische echokardiographische Befunde

Echokardiographisch ließen sich bei allen untersuchten Patienten normale Dimensionen für den linken Vorhof und den linken enddiastolischen Durchmesser sowie regelrechte linksventrikuläre Kontraktionen für die systolische Funktion nachweisen. Die “Fractional shortening” lag mit 40±8 % im Normbereich.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und linksventrikulärer Hypertrophie wiesen eine asymmetrische Wandhypertrophie mit deutlich verdicktem Septum (14±3 mm) bei nur leicht hypertrophierter Hinterwand (12±2 mm) auf. Nach Nierentransplantation ließ sich eine signifikante Regression der enddiastolischen Septumdicke nachweisen (14,1±2,9 mm versus 13±2,3 mm;  $p < 0,03$ ). Weiterhin fand sich eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Abnahme der linksventrikulären enddiastolischen Hinterwanddicke von 12,4±1,8 mm auf 11,1±1,7 mm nach Nierentransplantation. Korrespondierend nahm die linksventrikuläre Muskelmasse signifikant ( $p < 0,001$ ) von 343±96 g auf 296±74 g ab. Vor Nierentransplantation wiesen 29 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie auf. Dagegen war nach Nierentransplantation eine linksventrikuläre Hypertrophie nur bei 20 Patienten

nachweisbar war. Insgesamt konnte eine Regression der linksventrikulären Muskelmasse bei 27 Patienten (75%) nachgewiesen werden, während bei acht Patienten (22%) eine Zunahme und bei einem Patienten eine unveränderte linksventrikulären Muskelmasse dokumentiert wurde. Beim Vergleich der M-Mode-registrierten echokardiographischen Parameter mit der Kontrollgruppe ergaben sich signifikant erhöhte Parameter des linksatrialen Durchmessers, des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers, der enddiastolischen Septumdicke sowie der Hinterwanddicke für die nephrologischen Patienten sowohl vor als auch nach Nierentransplantation.

	<b>vor NTP</b> <b>n=35</b>	<b>nach NTP</b> <b>n=35</b>	<b>Signifikanz</b>
Aortenwurzel [mm]	32±4	31±4	n.s.
Linker Vorhof [mm]	40±4	39±5	n.s.
Linker Ventrikel enddiastolisch Durchmesser [mm]	52±6	51±4	n.s.
Linker Ventrikel endsystolischer Durchmesser [mm]	31±6	29±4	n.s.
Fractional Shortening [%]	40±7	41±8	n.s.
Septumdicke [mm]	14±3	13±2	< 0,03
Posterolateralwand [mm]	12±2	11±2	< 0,001
Linksventrikuläre Muskelmasse [g]	343±96	296±74	< 0,001

Tabelle 4.3.4. Echokardiographisch ermittelte Parameter der Morphologie und der linksventrikulären Muskelmasse

#### **4.3.2.3. Diastolische Doppler-echokardiographische Parameter**

Bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht ( $0,46 \pm 0,07$  vs  $0,93 \pm 0,02$  m/s). Das Verhältnis von frühdiastolischer zu spätdiastolischer Maximalgeschwindigkeit lag in der Kontrollgruppe mit  $1,58 \pm 0,22$  m/s signifikant über dem Vergleichswert von  $1,06 \pm 0,3$  m/s bei den Patienten vor Nierentransplantation ( $p < 0,001$ ). Die isovolumetrische

Relaxationszeit sowie die Akzelerationszeit zeigten sich bei niereninsuffizienten Patienten gegenüber nierengesunden Patienten signifikant verlängert ( $p < 0,01$ ). Diese diastolischen Doppler-echokardiographischen Parameter waren auch nach Nierentransplantation signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Im Vergleich der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter vor und nach Nierentransplantation zeigte sich ein signifikanter Abfall ( $p < 0,001$ ) der maximalen spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit von  $0,93 \pm 0,2$  m/s auf  $0,74 \pm 0,2$  m/s mit einer Abnahme der Akzelerationszeit von  $119 \pm 24$  ms auf  $103 \pm 19$  ms ( $p < 0,03$ ).

	<b>vor NTP n=35</b>	<b>nach NTP n=35</b>	<b>Signifikanz</b>
VE [m/s]	$0,94 \pm 0,3$	$0,83 \pm 0,2$	n.s.
VA [m/s]	$0,93 \pm 0,2 \pm 4$	$0,74 \pm 0,2$	$< 0,001$
VE/VA	$1,06 \pm 0,3$	$1,18 \pm 0,4$	$< 0,02$
Dezelerationszeit [ms]	$229 \pm 62$	$229 \pm 72$	n.s.
Akzelerationszeit [ms]	$119 \pm 24$	$103 \pm 19$	$< 0,03$
Isovolumetrische Relaxationszeit [ms]	$104 \pm 25$	$115 \pm 22$	n.s.

Tabelle 4.3.5. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter vor und nach Nierentransplantation

#### **4.3.2.3.1. Diastolische Doppler-echokardiographische Parameter vor und nach Nierentransplantation im Vergleich zur Kontrollgruppe**

Bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit im Vergleich mit der Kontrollgruppe ( $0,46 \pm 0,07$  vs  $0,94 \pm 0,03$  m/s) signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht. Das Verhältnis von frühdiastolischer zu spätdiastolischer Maximalgeschwindigkeit lag in der Kontrollgruppe mit  $1,58 \pm 0,22$  m/s signifikant über dem Vergleichswert von  $1,06 \pm 0,3$  m/s bei den Patienten vor Nierentransplantation ( $p < 0,001$ ). Die isovolumetrische Relaxationszeit sowie die Akzelerationszeit zeigten sich bei niereninsuffizienten Patienten gegenüber nierengesunden Patienten signifikant verlängert ( $p < 0,01$ ).

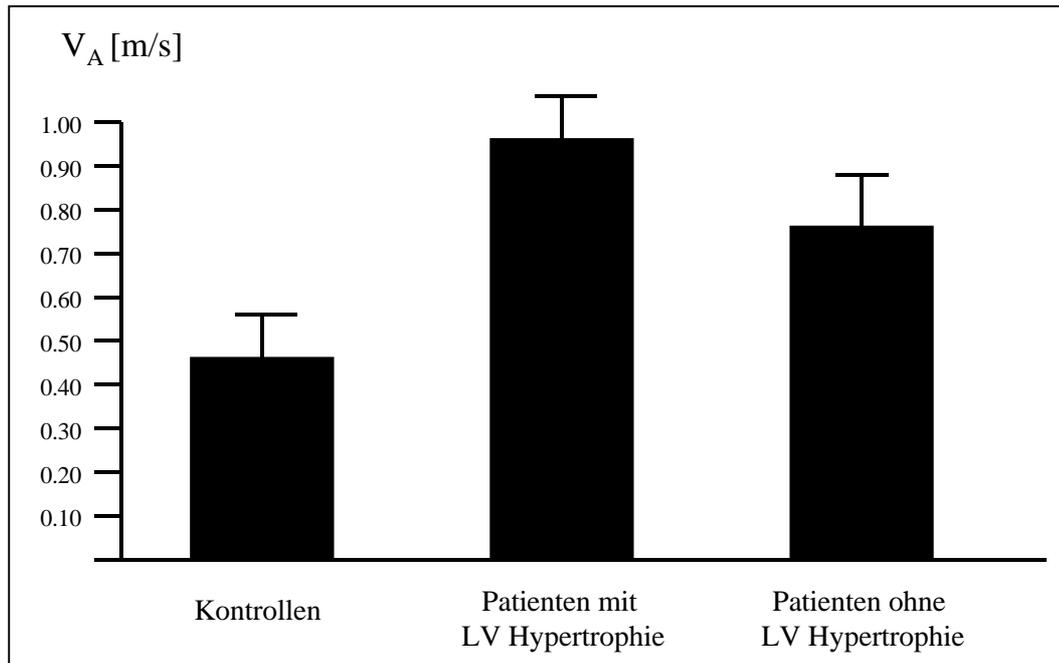


Abb. 4.3.2. Diastolische Funktionsparameter bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz – mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie

#### 4.3.2.4. Vergleich der Patienten mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie vor Nierentransplantation und nach Nierentransplantation

Vor Nierentransplantation wiesen 29 Patienten eine linksventrikulärer Hypertrophie mit einer durchschnittlichen linksventrikulären Muskelmasse von  $364 \pm 92$  g auf (Gruppe I), während eine normale linksventrikuläre Muskelmasse nur bei sechs Patienten ( $234 \pm 42$  g; Gruppe II) beobachtet wurde. Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich weder in dem Ausmaß der Anämie, noch im mittleren arteriellen Blutdruck. Die systolische Ventrikelfunktion war in beiden Gruppen vergleichbar. In der diastolischen Funktion zeigte sich bei Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie ein geringeres Ausmaß der diastolischen Funktionsstörung (Gruppe II vs. Gruppe I:  $V_A$   $0,76 \pm 0,17$  m/s vs  $0,96 \pm 0,2$  m/s,  $p < 0,05$ ; E/A  $1,22 \pm 0,4$  vs.  $1,03 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Gegenüber der Kontrollgruppe wiesen auch die Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie eine signifikante Einschränkung der diastolischen Funktion auf.

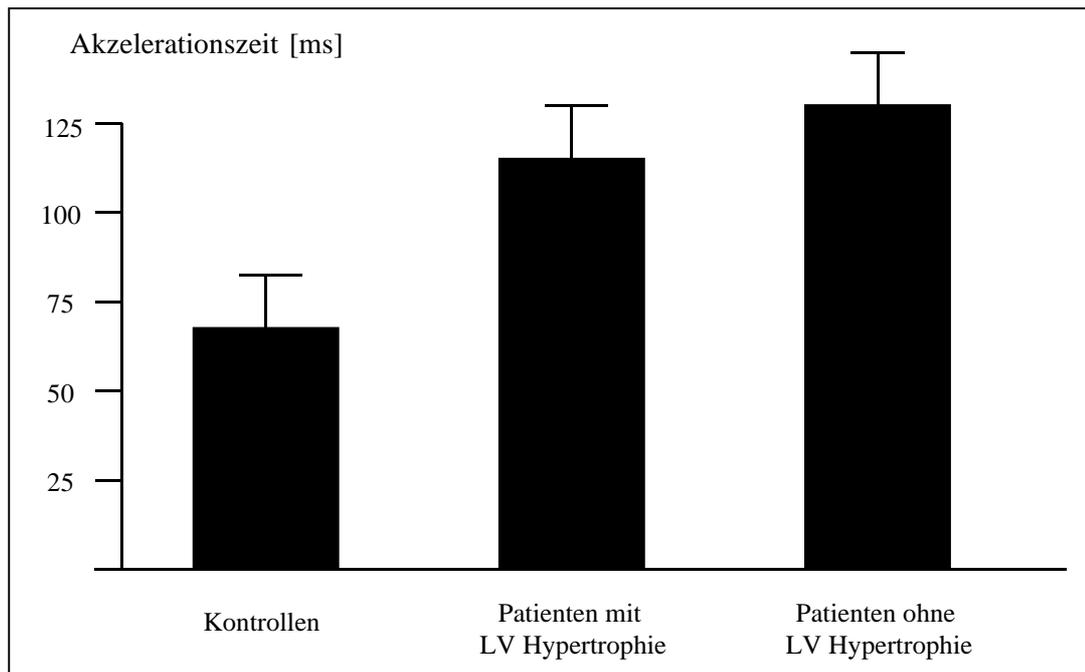


Abb. 4.3.3. Diastolische Funktionsparameter bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz - mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie

Obwohl die Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie nach Nierentransplantation keine signifikante Änderung der linksventrikulären Muskelmasse aufwiesen (Gruppe II: T<sub>0</sub>: 234±42 g T<sub>1</sub>: 252±28 g), konnte auch für diese Gruppe eine signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion (Gruppe II: T<sub>0</sub> versus T<sub>1</sub>: V<sub>A</sub> 0,76±0,17 m/s vs 0,58±0,07 m/s, p < 0,05 E/A 1,22±0,4 vs. 1,47±0,57; p < 0,05) dokumentiert werden. Eine Korrelation zwischen der Regression der linksventrikulären Muskelmasse und der Verbesserung der diastolischen Funktionsparameter nach Nierentransplantation bestand nicht [Korrelationskoeffizient: r = 0,045; p = n.s.].

### **4.3.3. Diskussion**

Die linksventrikuläre Hypertrophie gilt auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor (72, 195, 259) mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (130; 157). Auch bei nierentransplantierten Patienten wird eine besonders hohe Inzidenz der linksventrikulären Hypertrophie beobachtet (110; 124). Bereits 1988 konnte Harnett (110) zeigen, daß die linksventrikuläre Hypertrophie bei mehr als zwei Drittel der Dialysepatienten in unterschiedlichem Schweregrad nachzuweisen ist. Ferner sind Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz hämodynamisch durch eine diastolische Dysfunktion charakterisiert, wobei bereits Josephs und Mitarbeiter zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und der diastolischen Funktionseinschränkung (127) keinen Zusammenhang nachweisen konnten.

Die diastolische Dysfunktion ist klinisch durch Belastungsdyspnoe und hämodynamisch durch eine zur Aufrechterhaltung einer normalen systolischen Auswurfleistung unzureichenden linksventrikulären Ventrikelfüllung bei normalem Füllungsdruck gekennzeichnet (241). Deshalb kann ein ausreichendes Herzminutenvolumen nur unter Inkaufnahme erhöhter pulmonalvenöser Druckwerte, die bei fortgeschrittener Form eine regelrechte linksventrikuläre Auswurfleistung nicht ausreichend gewährleisten können, erzielt werden. Für den Dialysepatient ist eine linksventrikuläre diastolische Funktionsstörung von besonderer klinischer Bedeutung. So führt die vermehrte diastolische Steifigkeit zu einem erhöhten enddiastolischen Druck, insbesondere wenn ein kritisches enddiastolisches Volumen begünstigt durch die hohen Volumenschwankungen von 2 bis 4 Litern zwischen den Dialysebehandlungen überschritten wird. Die klinisch imponierende Dyspnoe des terminal Niereninsuffizienten ist somit Folge einer überwiegend diastolischen, weniger einer systolischen Funktionseinschränkung.

In unserer Untersuchung fand sich bei 29 (80%) der 35 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine linksventrikuläre Hypertrophie, wobei sich die sechs Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie nicht durch ihr Blutdruckverhalten und ihre antihypertensive Medikation von den Patienten mit manifester linksventrikulärer Hypertrophie unterscheiden. Unabhängig vom Ausmaß

der linksventrikulären Hypertrophie bestand eine deutliche Einschränkung der diastolischen linksventrikulären Funktion bei allen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Nach Nierentransplantation ließ sich bei den Patienten eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse mit einer vom Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie unabhängigen Verbesserung der diastolischen Funktion feststellen. Eine Korrelation zwischen der Regression der linksventrikulären Hypertrophie und der Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Parameter jeweils nach Nierentransplantation ließ sich nicht nachweisen, so daß die Regression der linksventrikulären Muskelmasse nicht entscheidend zur Verbesserung der diastolischen Funktionsstörung beiträgt, sondern offenbar andere, von der linksventrikulären Hypertrophie unabhängige Faktoren, die am ehesten mit der Verbesserung der urämischen Stoffwechselsituation einhergehen dürften, verantwortlich sind.

Während bei Patienten mit normaler Nierenfunktion die arterielle Hypertonie, neurohumorale Mechanismen, wie die Katecholamine und das Renin-Angiotensin-System, als Determinanten der linksventrikulären Hypertrophie in Betracht kommen, ist die Pathogenese der linksventrikulären Hypertrophie bei der terminalen Niereninsuffizienz komplexer und offenbar auch unabhängig vom Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. So konnten neben der arteriellen Hypertonie Faktoren der Urämie, speziell der renalen Anämie, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und die Dauer der Dialysebehandlung sowie der sekundäre Hyperparathyreoidismus als Ursache der linksventrikulären Hypertrophie nachgewiesen werden (127; 164; 220). Histologisch lassen sich typische strukturelle Veränderungen bei Urämie durch einen Anstieg des Volumengehalts der kardialen Myofibrillen (7) und eine ausgeprägte Myokardfibrose charakterisieren (164).

Eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie konnte bei Dialysetherapie durch ACE-Hemmertherapie erreicht werden (44, 45). Bereits Ende der achtziger Jahre ließ sich in verschiedenen Studien zeigen, daß mit der Korrektur der Anämie durch Erythropoetin eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erreicht werden konnte (44). Dagegen

wurden die Effekte der Nierentransplantation auf die linksventrikuläre Hypertrophie und eine mögliche Regression bisher kontrovers beschrieben.

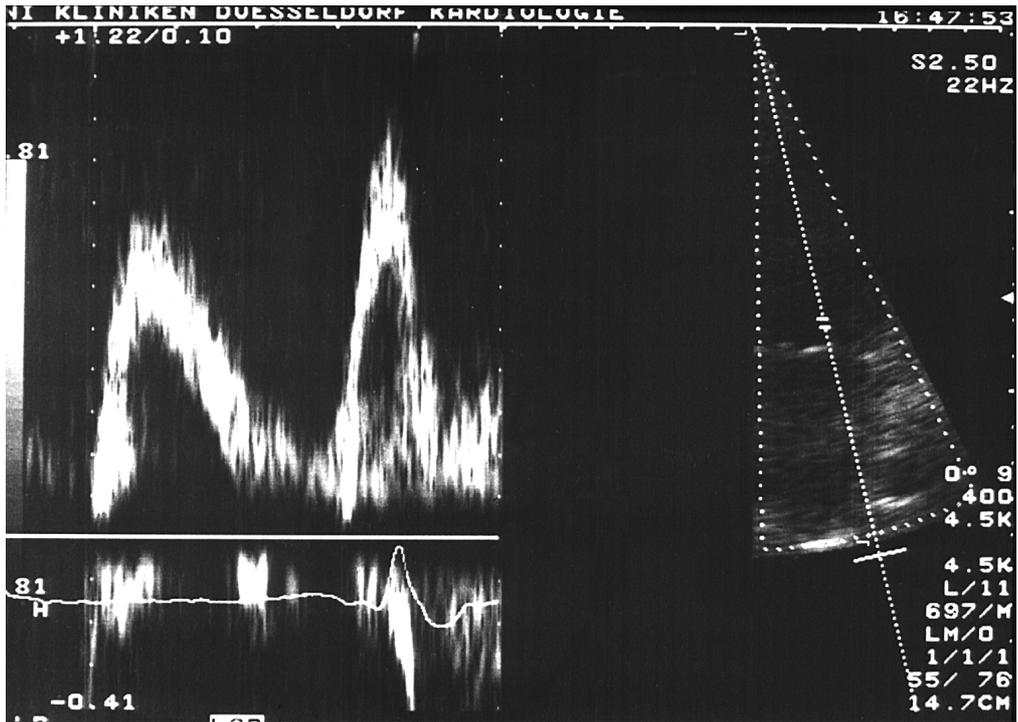
Andere Arbeitsgruppen beobachteten bei ihren Patienten keine wesentliche Änderung der linksventrikulären Hypertrophie nach Nierentransplantation (117; 118).

Im Gegensatz zu diesen Daten konnten wir erstmals bereits acht Monate nach Nierentransplantation eine signifikante Regression der linksventrikulären Hypertrophie nachweisen. Als Einflußfaktoren, die zur Regression geführt haben, muß neben der Normalisierung der Anämie auch eine verbesserte Blutdruckeinstellung diskutiert werden, wenngleich die Anzahl der Antihypertensiva unverändert war und ein Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Hypertrophieregression und dem Blutdruckniveau, ferner der kardialen Medikation und der Immunsuppression ausgeschlossen werden konnte. Schließlich wurde nach einer Untersuchung von Peteiro (199) eine signifikante Regression der linksventrikulären Hypertrophie nur bei solchen Patienten beobachtet, bei denen gleichzeitig eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks erreicht werden konnte. Auch die Ergebnisse von Parfrey zeigten, daß eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie nach Nierentransplantation signifikant mit der Abnahme des arteriellen Blutdrucks korrelierten (195).

Die Regression der linksventrikulären Hypertrophie ist demnach bei vergleichbaren Blutdruckwerten in den Gruppen mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie offenbar im wesentlichen durch Beseitigung der urämischen Stoffwechselsituation und möglicherweise durch Normalisierung der renalen Anämie bedingt. Der Normalisierung der renalen Anämie dürfte bei fehlenden Unterschieden der Hämoglobinwerte zwischen Patienten mit und ohne Regression der linksventrikulären Hypertrophie dabei nur ein geringer Stellenwert zukommen.

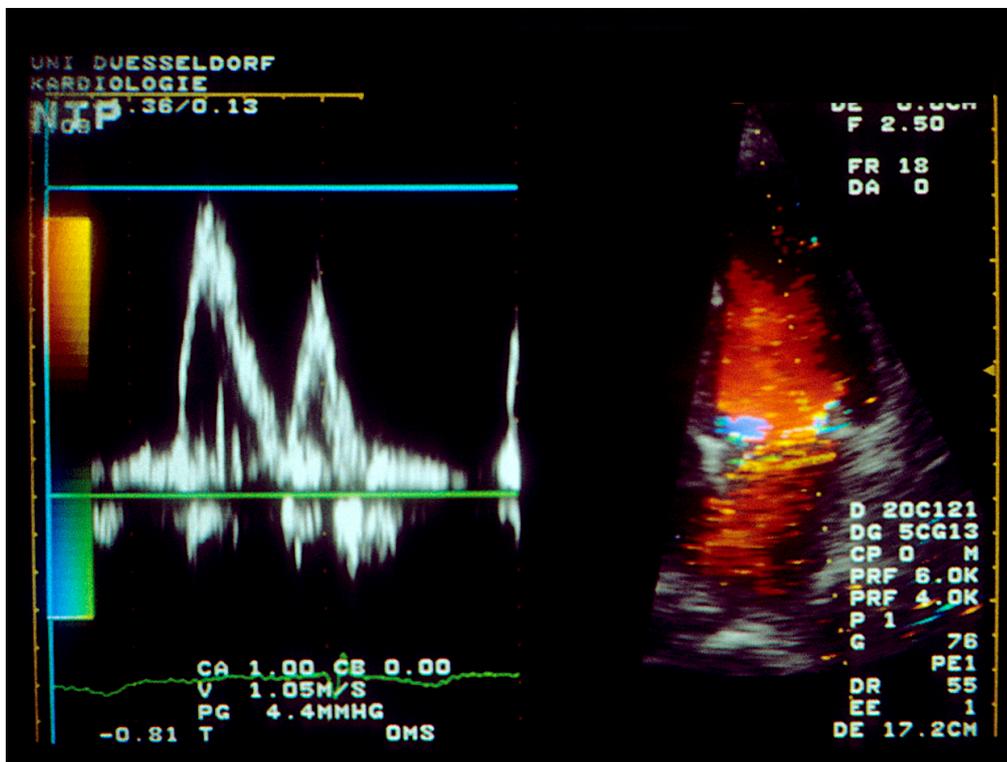
Bei allen nierentransplantierten Patienten ist eine Verbesserung der diastolischen Funktion objektivierbar, die allerdings nicht zu einer kompletten Normalisierung der diastolischen Funktion entsprechend dem Ausmaß der Kontrollen geführt hat – zumindest in dem Untersuchungszeitraum von acht Monaten. Da sich keine Korrelation zwischen linksventrikulärer Muskelmasse und

diastolischer Funktion bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ergab, sind neben der linksventrikulären Hypertrophie im wesentlichen andere Faktoren, wie Ausmaß der Myokardischämie bei eingeschränkter Koronarreserve und hypertensiver Mikroangiopathie (230) sowie eigenständige Faktoren der Urämie bei der diastolischen Dysfunktion des niereninsuffizienten Patienten zu postulieren.



Oberes Bild 44 jährige Patientin vor NTP

Unteres Bild 44 jährige Patientin nach NTP



#### **4.4. Schwangerschaft**

**Fragestellung: Führt eine Schwangerschaft zu echokardiographisch erfaßbaren hämodynamischen kardialen Veränderungen?**

##### **4.4.1. Gesunde Frauen**

###### **4.4.1.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

In dem Zeitraum von Januar 1996 bis Februar 1997 wurden 36 Frauen (Alter:  $26 \pm 4$  [20-33] Jahre) mit einer unkomplizierten Schwangerschaft in diese Untersuchungsreihe aufgenommen. Als Ausschlußkriterien galten Risikoschwangerschaften (Erstgravide unter 16 und über 34 Jahren), des weiteren Mehrgravide sowie Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen – insbesondere einer arteriellen Hypertonie, aber auch Diabetes mellitus. Wenn alle klinischen und echokardiographischen Untersuchungen im Rahmen der Erstdiagnose keine pathologischen Befunde ergaben, wurden die Frauen mit ihrem Einverständnis und dem des betreuenden Gynäkologen in diese Untersuchung eingeschlossen.

Als Kontrollgruppe dienten 36 altersentsprechende gesunde, nicht-schwangere Frauen (Alter:  $25 \pm 7$  [22-32] Jahre). Mittels nicht-invasiver Diagnostik (Elektrokardiogramm, Ergometrie, Spirometrie und Laboranalyse) wurde eine kardiale, pulmonale sowie nephrologische Erkrankung ausgeschlossen.

Bei bestätigter Schwangerschaft erfolgten die in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegten Zusatzuntersuchungen: klinische Allgemeinuntersuchungen, Körpergewichtsbestimmung, arterielle Blutdruckmessung, Urinuntersuchungen auf Eiweiß, Glucose und Sediment, Hämoglobin, Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D, Antikörper-Suchtest (indirekter Coombs-Test), TPAH-Test (Syphilis-Such-Reaktion) und Röteln-HAH-Test.

Des weiteren wurde bei allen Frauen ein 12-Kanal-EKG und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. In der 9., 24. und 33. Schwangerschaftswoche sowie acht Wochen nach der Entbindung erfolgten die klinischen und echokardiographischen Untersuchungen.

Zur Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufes wurden neben subjektiven Beschwerden obligatorisch Gewicht, Blutdruck, Blutbild und Urinuntersuchung protokolliert.

Die Kontrolle der Schwangerschaftsentwicklung erfolgte klinisch und mittels Ultraschalluntersuchungen durch den behandelnden gynäkologischen Kollegen.

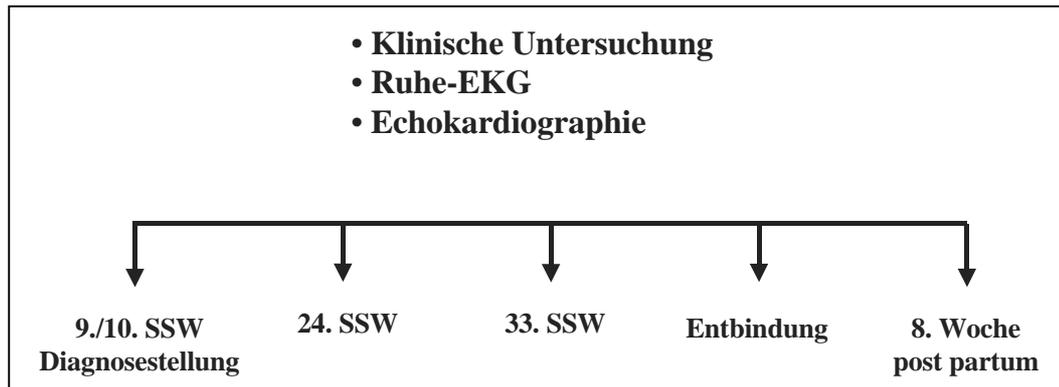


Abb. 4.4.1. Studiendesign

#### 4.4.1.2. Ergebnisse

##### 4.4.1.2.1. Hämodynamische Parameter

Die systolischen Blutdruckwerte waren während des Schwangerschaftsverlaufes konstant, während die diastolischen Blutdruckwerte gering gegenüber den Ausgangswerten und den Werten der Kontrollgruppe abfielen. Das niedrigste diastolische Blutdruckniveau lag mit  $64 \pm 7$  mm Hg in der Mitte der Schwangerschaft ohne statistische Signifikanz. Am Ende der Schwangerschaft entsprachen die diastolischen Blutdruckwerte den Ausgangswerten. Dementsprechend fiel der mittlere arterielle Blutdruck im zweiten Trimenon am stärksten ab und erreichte die Ausgangswerte nach der Entbindung.

Der periphere Gesamtwiderstand fiel im dritten Trimenon auf das niedrigste Niveau ab, während im ersten Trimenon sowie postpartum die Werte im Normbereich lagen. Das Herzminutenvolumen war bis zum Entbindungstermin bei

einem erniedrigten peripheren Gesamtwiderstand erhöht. Die Herzfrequenz stieg gegen Ende der Schwangerschaft in der 33. Schwangerschaftswoche signifikant an.

Während der Schwangerschaft stieg das linksventrikuläre Schlagvolumen um ca. 13% nicht-signifikant an.

Vom ersten bis zum dritten Trimenon stieg der kardiale Index um 21% von  $2,7 \pm 0,5$  auf  $3,3 \pm 0,6 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$  an ( $p < 0,01$ ). Dieser Anstieg läßt sich demnach auf einen Anstieg der Herzfrequenz als auch auf einen geringeren Anstieg des Schlagvolumens zurückführen.

	<b>Kontrollen</b>  n=36	<b>1. Trimenon</b>  9±1 Woche	<b>2. Trimenon</b>  24±2 Woche	<b>3. Trimenon</b>  33±1 Woche	<b>Postpartum</b> <b>8±2 Woche</b> <b>nach</b> <b>Entbindung</b>
BSA [m²]	1,69±0,12	1,69±0,14	1,75±0,11	1,83±0,13*	1,68±0,15
Blutdruck systolisch [mmHg]	112±12	115±15	113±11	114±9	114±15
Blutdruck diastolisch [mmHg]	69±9	70±8	64±7	67±9	69±11
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	83,3±9	85,1±8	80,3±9	82,6±9	84,5±7
Herzfrequenz [min-1]	73±5	71±7	85±6	89±8*	67±8
Schlagvolumen [ml]	63±10	62±8	68±12	71±14*	68±13
HMV [l/min]	4,8±0,6	4,5±0,8	5,8±1,1	6,1±1,1	4,5±0,6
Cardiac Index [L/min/m²]	2,8±0,6	2,7±0,5	3,3±0,6	3,3±0,6*	2,7±0,5
SVR [dyn x s/cm5]	1446±231	1465±252	1289±251	1099±247*	1439±214
Hämoglobin [g/100ml]	14,2±1,3	13,7±1,4	12,3±2,1	11,2±1,1*	13,6±1,6
Hämatokrit [%]	44±3	42±2	40±4	34±4*	42±3

\*  $p < 0,01$  versus Kontrollen

Tabelle 4.4.1. Hämodynamische Parameter während und nach der Schwangerschaft

Hämoglobin und Hämatokrit erreichten ihre niedrigsten Werte im dritten Trimenon und acht Wochen nach Entbindung noch nicht ganz die Ausgangswerte.

#### 4.4.1.2.2. Echokardiographie

Die echokardiographisch ermittelten enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Dimensionen veränderten sich in der Schwangerschaft nicht signifikant. Die „Fractional shortening“ und Auswurfraction fielen kurz vor der Entbindung signifikant ab.

	Kontrollen n=36	1. Trimenon 9±1 Woche	2. Trimenon 24±2 Woche	3. Trimenon 33±1 Woche	Entbindung	Postpartum 8±2 Woche nach Entbindung
LA [mm]	32±4	31±5	32±6	33±6	33±5	31±4
LVEDD [mm]	43±6	44±4	46±4	44±4	43±5	44±3
LVESD [mm]	28±5	27±4	29±3	30±3	29±5	28±4
IVS [mm]	8±2	8±3	10±4	11±3	11±2	8±2
PLW [mm]	7±4	7±3	9±2	10±2	10±4	8±2
FS [%]	39±5	38±4	37±6	31±3	32±6*	36±5
LVEF [%]	61±4	61±2	61±4	55±5	57±7*	60±4
LVMM [g]	109±12	107±11	117±16	131±17	176±12*	109±14
LVMMI [g/m <sup>2</sup> ]	63±7	62±6	66±8	73±9	96±9*	63±8

\* p < 0,01 versus Kontrollen

Tabelle 4.4.2. Morphologische Parameter während und nach der Schwangerschaft

Des Weiteren konnte eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse in der Schwangerschaft vom ersten bis zum dritten Trimenon um 16% bei Zunahme der Septumwanddicke von 8±3 auf 11±3 mm und der Hinterwanddicke von 7±3 auf 10±2 mm dokumentiert werden. Schon acht Wochen nach Entbindung kommt es zu einer Normalisierung der linksventrikulären Wanddicken bzw. Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse.

Bei den Meßergebnissen der linksventrikulären diastolischen Funktion zeigte sich ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,01$ ) der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit um 13% von  $0,89 \pm 0,11$  auf  $0,91 \pm 0,19$  mm/s im zweiten Trimenon. Die Werte der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit lagen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft im oberen Normbereich.

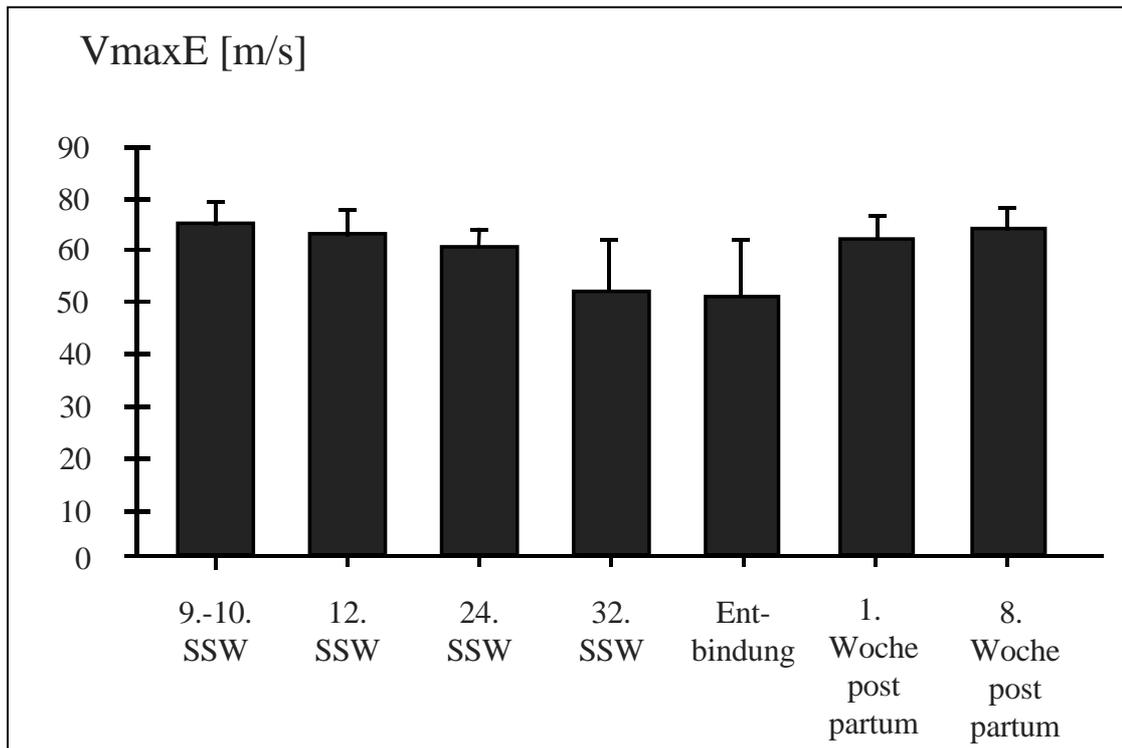


Abb. 4.4.2. Maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit im Verlauf der Schwangerschaft

Die maximale Flußgeschwindigkeit der späten Phase der diastolischen Füllung ( $V_A$ ) stieg im dritten Trimenon signifikant ( $p < 0,01$ ) von  $0,51 \pm 0,13$  auf  $0,68 \pm 0,14$  m/s an. Der E/A-Quotient fiel während der Schwangerschaft durch den Anstieg der A-Welle signifikant ab. Keine signifikanten Veränderungen wurden während der Schwangerschaft bezüglich der Akzelerationszeit registriert. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine signifikante Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit und der Dezelerationszeit ( $p < 0,01$ ) im dritten Trimenon gegenüber Kontrollen und den Ausgangswerten.

	Kontrollen n=36	1. Trimenon 9±1 Woche	2. Trimenon 24±2 Woche	3. Trimenon 33±1 Woche	Entbindung	Postpartum
VE [m/s]	0,87±0,10	0,89±0,11	0,91±0,19	0,83±0,19	0,82±0,08*	0,78±0,13
VA [m/s]	0,52±0,09	0,51±0,13	0,58±0,12	0,68±0,14	0,70±0,06*	0,54±0,12
VE/VA	1,67±0,6	1,7±0,4	1,5±0,5	1,2±0,4	1,17±0,07*	1,4±0,2
AT [ms]	78±6	78±9	79±7	78±9	78±7	78±7
DT [ms]	192±15	189±17	199±12	227±18	244±14*	196±15
IVRT [ms]	74±10	72±12	87±12	114±12	123±7*	79±9
PVs [m/s]	0,49±0,7	0,49±0,11	0,53±0,13	0,47±0,1	0,46±0,10	0,43±0,9
PVd [m/s]	0,53±0,06	0,55±0,08	0,47±0,08	0,45±0,11	0,43±0,07*	0,51±0,14
PVa [m/s]	0,24±0,06	0,23±0,07	0,30±0,05	0,30±0,07	0,29±0,05*	0,24±0,09
A-Zeitdauer [ms]	117±17	118±18	116±21	115±19	111±12	117±19

\* p < 0,01 versus Kontrollen

Tabelle 4.4.3. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter und Parameter des Pulmonalvenenfluß im Verlauf der Schwangerschaft

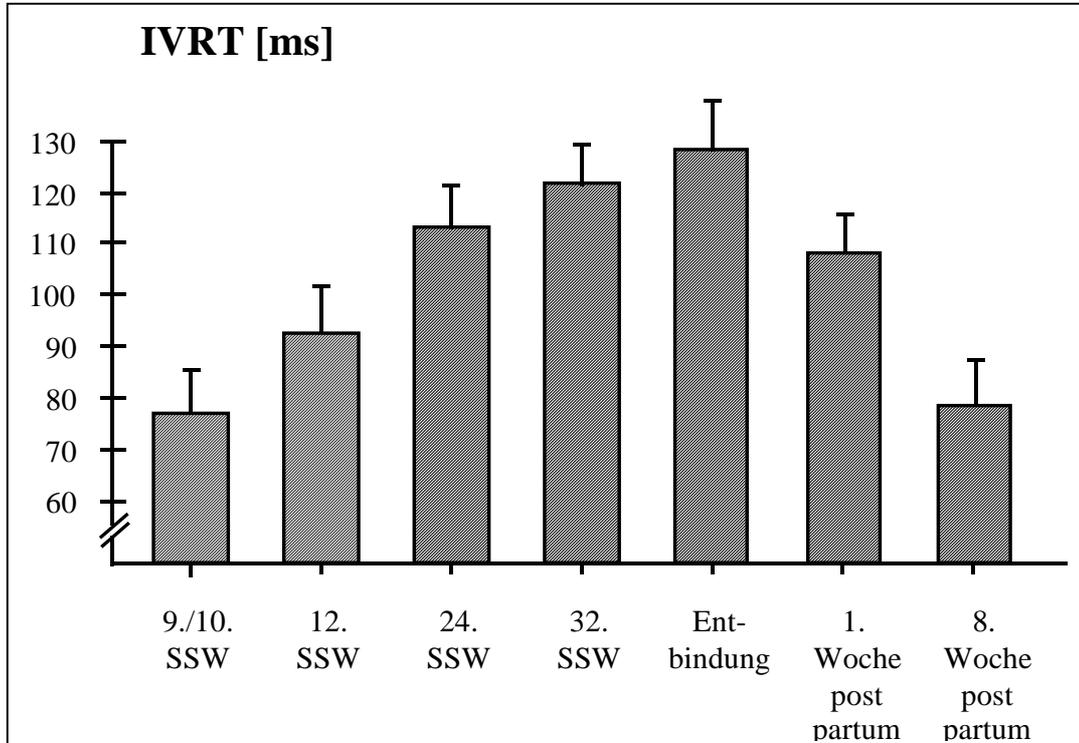


Abb. 4.4.3. Isovolumetrische Relaxationszeit im Verlauf der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kam es zu einem nicht-signifikanten Anstieg des systolischen Pulmonalvenenflusses mit einem Maximum im zweiten Trimenon. Der diastolische Pulmonalvenenfluß nahm im zweiten und dritten Trimenon deutlich ab. Der atriale Pulmonalvenenfluß nahm signifikant im Verlauf der Schwangerschaft um 23% ohne Veränderung der Zeitdauer des atrialen Pulmonalvenenfluß zu. Dies korreliert mit dem Anstieg der A-Welle während der Schwangerschaft.

#### **4.4.1.3. Diskussion**

Während der Schwangerschaft treten charakteristische hämodynamische Veränderungen infolge eines Anstiegs des Gesamtkörperwassers um 40-100% und des Blutvolumens um 30-50% mit einer daraus resultierenden „physiologischen“ Anämie auf (169). Unsere echokardiographisch gewonnenen Daten zeigen die linksventrikuläre Reaktionsweise auf diese vorübergehende chronische Volumenbelastung gesunder Frauen mit einem Anstieg der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens, der linksventrikulären Muskelmasse bei korrespondierendem Abfall des systemischen vaskulären Widerstands.

Gegenüber nicht-schwangeren Frauen fielen die linksventrikuläre Auswurf- und Verkürzungsfraktion - wie von verschiedenen Autoren (151, 213) nachgewiesen - im dritten Trimenon signifikant ab. Dagegen beschrieben andere Autoren eine unveränderte linksventrikuläre Auswurffraktion während des gesamten Schwangerschaftsverlaufes (53, 131).

Während des physiologischen Schwangerschaftsverlaufs kommt es zu einer Zunahme der linksventrikulären Wanddicken und linksventrikulären Muskelmasse im zweiten Trimenon mit einem Maximum im dritten Trimenon, wobei die linksventrikuläre Hypertrophie mit der Steigerung des Herzminutenvolumens korreliert. Bereits acht Wochen nach der Entbindung zeigt sich eine komplette Regression der linksventrikulären Hypertrophie (212, 214).

Für diese linksventrikuläre Hypertrophie während der Schwangerschaft ist nicht nur die Volumenbelastung mit dem hyperkinetischen

Status infolge „relativer Anämie“ und Abnahme des peripheren Widerstandes aufgrund peripherer Vasodilatation und Reduktion des viskosen Widerstandes bei erniedrigtem Hämatokrit verantwortlich. Aufgrund von hämodynamischen Arbeiten bei Dialysepatienten besteht eine signifikante Relation zwischen linksventrikulärem Hypertrophiegrad und Anämie unabhängig vom arteriellen Blutdruck (259). Demnach kommt der „physiologischen Schwangerschaftsanämie“ möglicherweise eine weitere Komponente in der sich rasch entwickelnden linksventrikulären Hypertrophie der Schwangerschaft zu.

Bei der myokardialen Relaxation und Compliance des linken Ventrikels besteht eine Altersabhängigkeit der diastolischen Füllungsparameter. Die Doppler-echokardiographisch bestimmten Parameter der linksventrikulären Funktion in unserem Kontrollkollektiv entsprachen den Normwerten für gesunde, nicht-schwangere Frauen im Alter zwischen 21 und 40 Jahren. In dieser Altersgruppe ist die linksventrikuläre Rückstellkraft kräftig und die myokardiale Relaxation schnell, wodurch die linksventrikuläre Füllung nahezu komplett in der frühen Diastole und nur zu einem geringen Anteil durch die aktive atriale Kontraktion erfolgt.

Die charakteristischen Veränderungen des diastolischen Füllungsmusters konnten in jedem Trimenon der Schwangerschaft dokumentiert werden. Während des ersten und zweiten Trimenon lag die Volumenbelastung in der frühen diastolischen Phase aufgrund des Anstiegs der maximalen frühdiaastolischen Einstromgeschwindigkeit. Dagegen wird die atriale Kontraktion im dritten Trimenon für die linksventrikuläre Füllung von zunehmender Bedeutung. Dadurch kommt es zu einem sukzessiven Anstieg der maximalen spätdiaastolischen Einstromgeschwindigkeit mit korrespondierendem Abfall des E/A-Quotienten gegen Ende der Schwangerschaft. Bereits acht Wochen nach der Entbindung läßt sich eine Normalisierung der Parameter dokumentieren.

Mabie und Mitarbeiter (161) postulierten, daß der mittlere atriale und der linksventrikuläre enddiastolische Druck während des zweiten und dritten Trimenons innerhalb der oberen Normgrenze ansteigen. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der atrialen Kontraktionskraft, um die ventrikuläre Füllung beenden zu können. Andererseits bewirkt die Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse eine

Abnahme der ventrikulären Compliance und damit ebenfalls einen Anstieg der atrialen Kontraktionskraft. Beide Mechanismen spiegeln sich in unseren Daten wider.

Während der Schwangerschaft fällt der diastolische Pulmonalvenenfluß ( $PV_{diast}$ ) in dem Maße ab, wie die atriale Kontraktion den diastolischen Füllungsvorgang des linken Ventrikels bestimmt.

Der atriale Pulmonalvenenfluß ( $PV_{atrial}$ ) nahm während der Schwangerschaft parallel zur maximalen spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zu. Dieser Anstieg des atrialen Pulmonalvenenflusses ( $PV_{atrial}$ ) während der Schwangerschaft dokumentiert, daß die Schwangerschaft hämodynamisch als Reaktion auf eine chronische Volumenüberlastung bei gesunden Frauen angesehen werden muß (219). Schließlich konnten Appleton und Mitarbeiter (12) tierexperimentell zeigen, daß unter einer Volumenbelastung eine Zunahme des atrialen Pulmonalvenenflusses bei gleichzeitigem Anstieg des mittleren linksatrialen Druckes registriert werden konnte.

In eigenen Untersuchungen konnte unsere Arbeitsgruppe bei gesunden Probanden nach einer akuten Flüssigkeitsbelastung von zwei Litern normale linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter bei einem allerdings signifikant erhöhten atrialen Pulmonalvenenfluß beschreiben (232). Demnach kann der atriale pulmonalvenöse Fluß als abhängige Variable der linksventrikulären Compliance und Vorhofkontraktilität zur qualitativen Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdruckes herangezogen werden.

In der postpartalen Phase kommt es zu einer Normalisierung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktionsparameter. Die Herz-Kreislauf-Umstellung nach normaler Entbindung wird besonders durch den peripartalen Volumen- und Blutverlust bestimmt. Bei einer vaginalen Entbindung kann es zu einem Volumenverlust von bis zu 1000 ml kommen. Dieser Volumenverlust kann die während der Schwangerschaft physiologischerweise erhöhten Blutvolumina normalisieren (53). Des weiteren führt eine gesteigerte Diurese postpartal zu einer Reduktion der "Hypervolämie".

In der bereits erwähnten Studie (232) konnten bei den mit zwei Litern Flüssigkeit akut volumenbelasteten gesunden Probanden drei Stunden nach

Einnahme von 20 mg Furosemid ein signifikanter Abfall bzw. eine Normalisierung des transmitralen diastolischen Füllungsmusters beobachtet werden. Demnach sind die Veränderungen der diastolischen Funktionsparameter ganz wesentlich auf die während der Schwangerschaft auftretende Volumenbelastung zurückzuführen.

Diese Befunde zeigen eindrucksvoll, daß eine unkomplizierte Schwangerschaft bei gesunden Frauen mit normaler systolischer Pumpfunktion bereits bedeutsame hämodynamische Veränderungen verursacht.

#### **4.4.2. Hypertonikerinnen**

**Fragestellung: Führt eine Schwangerschaft zu echokardiographisch erfaßbaren hämodynamischen kardialen Veränderungen bei Frauen mit „milder“ arterieller Hypertonie?**

##### **4.4.2.1. Patientenkollektive und Studiendesign**

In dem Zeitraum von April 1997 bis Mai 1998 wurden 47 schwangere Frauen (Alter:  $25 \pm 4$  Jahre, Altersspanne zwischen 19-31) mit „milder arterieller Hypertonie“ (WHO Definition (311): milde Hypertonie: systolischer Blutdruck 140-179 mm Hg; diastolischer Blutdruck 90 – 104 mm Hg) in die Studie aufgenommen. Als Einschlusskriterium wurde vorausgesetzt, daß die Diagnose „milde arterieller Hypertonie“ erst im Rahmen der obligatorischen Zusatzuntersuchungen zum Zeitpunkt der Bestätigung der Schwangerschaft durch den gynäkologischen Kollegen gestellt wurde. Eine antihypertensive Vormedikation bestand somit bei keiner Patientin. Bei den Patientinnen mit einer „milden arteriellen Hypertonie“ wurden innerhalb einer Woche mindestens fünf Blutdruckmessungen unter standardisierten Bedingungen als „conditio sine qua non“ gefordert. Bei weiterhin reproduzierbar erhöhten Blutdruckwerten wurden innerhalb von zwei Wochen zwei ambulante 24 Stunden Blutdruckmessungen durchgeführt, um die Fehlermöglichkeit der Gelegenheitsblutdruckmessung bzw einen „Weißkitteleffekt“ ausschließen zu können. Als Ausschlußkriterien galten Risikoschwangerschaften (Erstgravide unter 16 Jahren und über 34 Jahren), des weiteren Mehrgravide sowie Frauen mit Diabetes mellitus und antihypertensiver Vormedikation. Eine Seitendifferenz bei der Blutdruckmessung an beiden Armen von mehr als 20 mm Hg systolisch und  $>10$  mm Hg diastolisch war ein weiteres Ausschlußkriterium. Wenn ansonsten alle klinischen und echokardiographischen Untersuchungen im Rahmen der Erstdiagnose keine pathologischen Befunde ergaben, wurden die Frauen mit ihrem Einverständnis und dem des betreuenden Gynäkologen in die Studie eingeschlossen.

Als Kontrollkollektiv dienten 45 altersentsprechende gesunde schwangere Frauen (Alter:  $26 \pm 4$  Jahre, Altersspanne zwischen 20-33). Mittels

nicht-invasiver Diagnostik (Elektrokardiogramm, Ergometrie, Spirometrie und Laboranalyse) wurde eine kardiale, pulmonale sowie nephrologische Erkrankung ausgeschlossen.

Bei bestätigter Schwangerschaft erfolgten die in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegten Zusatzuntersuchungen: klinische Allgemeinuntersuchungen, Körpergewichtsbestimmung, regelmäßige arterielle Blutdruckmessungen, Urinuntersuchungen auf Eiweiß, Glucose und Sediment, Hämoglobin, Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D, Antikörper-Suchtest (indirekter Coombs-Test), TPAH-Test (Syphilis-Such-Reaktion) und Röteln-HAH-Test. Des Weiteren wurde bei allen Frauen ein 12-Kanal-EKG und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. In der 9., 24. und 33. Schwangerschaftswoche sowie acht Wochen nach Entbindung erfolgten die klinischen und echokardiographischen Untersuchungen.

Zur Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufes wurden neben subjektiven Beschwerden obligatorisch Gewicht, Blutdruck, Blutbild und Urinuntersuchung protokolliert. Die Kontrolle der Schwangerschaftsentwicklung erfolgte klinisch und mittels Ultraschalluntersuchungen durch den behandelnden gynäkologischen Kollegen. Die schwangeren Hypertonikerinnen wurden unter engmaschiger 24-Stunden Blutdruckkontrolle bei Anwendung des Riva-Rocci-Verfahrens antihypertensiv behandelt. Es wurden als antihypertensive Therapie bei den schwangeren Frauen  $\alpha$ -Methyldopa ( $n = 19$ ) und  $\beta$ -Rezeptorenblocker ( $n = 28$ ; Acebutolol  $n = 4$ , Atenolol  $n = 5$ , Metoprolol  $n = 10$ , Oxprenolol  $n = 4$ , Pindolol  $n = 5$ ) verwendet.

#### **4.4.2.2. Ergebnisse**

Schwangere Hypertonikerinnen und Kontrollkollektiv wiesen vergleichbare Werte hinsichtlich Körperoberfläche ( $1,67 \pm 0,14 \text{ m}^2$  versus  $1,68 \pm 0,17 \text{ m}^2$ ; n.s.) und Schwangerschaftsdauer ( $40 \pm 7$  versus  $40 \pm 5$  Wochen,  $p = \text{n.s.}$ ) auf. 26 gesunde Schwangere und 28 schwangere Hypertonikerinnen waren Primigravida. Im Schwangerschaftsverlauf zeigte sich bezüglich der Gewichtszunahme eine

vergleichbare Entwicklung. Acht Wochen nach der Entbindung wurde in beiden Kollektiven das Ausgangsgewicht erreicht.

#### 4.4.2.2.1. Hämodynamische Parameter

Der mittlere arterielle sowie der systolische und diastolische Blutdruck waren während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs einschließlich der Entbindungsphase und der postpartalen Phase bei den Hypertonikerinnen im Vergleich zum schwangeren Kontrollkollektiv signifikant erhöht. Bei den Schwangeren mit arterieller Hypertonie konnte ein nicht-signifikanter Anstieg des systolischen Blutdrucks auf 165 mmHg in der 33. Woche und zur Entbindung auf  $185 \pm 10$  mm Hg registriert werden, während postpartum der systolische Blutdruck auf 170 mm Hg abfiel. Der diastolische Blutdruck war konstant mit 90 mm Hg während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs erhöht und stieg zur Entbindung kurzfristig auf  $100 \pm 4$  mm Hg bei den schwangeren Hypertonikerinnen an.

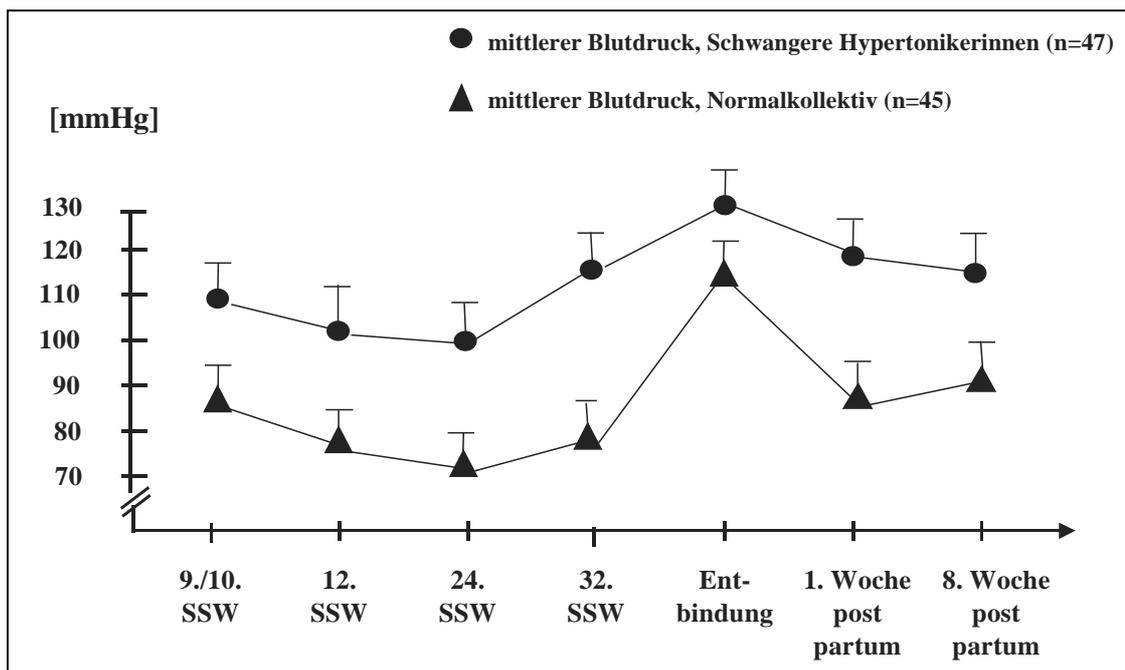


Abb. 4.4.2.1. Mittlerer Blutdruck im Verlauf der Schwangerschaft bei schwangeren Hypertonikerinnen und gesunden Schwangeren

Der periphere Gesamtwiderstand, der im dritten Trimenon in beiden Gruppen auf das niedrigste Niveau abfiel, lag bei den Hypertonikerinnen in

jedem Trimenon über den Werten des Kontrollkollektivs der gesunden Schwangeren ( $p < 0,01$ ). Das Herzminutenvolumen war bis zum Entbindungstermin aufgrund eines erniedrigten peripheren Gesamtwiderstands und eines Anstiegs der Herzfrequenz signifikant erhöht.

Während der Schwangerschaft stieg der kardiale Index vom ersten bis zum dritten Trimenon bei normotensiven schwangeren Frauen um 21% von  $2,7 \pm 0,5$  auf  $3,3 \pm 0,6 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$  ( $p < 0,01$ ) und bei schwangeren Frauen mit arterieller Hypertonie um 29% von  $2,7 \pm 0,8$  auf  $3,5 \pm 0,9 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$  an ( $p < 0,01$ ). Dieser Anstieg läßt sich auf einen Anstieg der Herzfrequenz sowie auf einen geringen Anstieg des Schlagvolumens zurückführen.

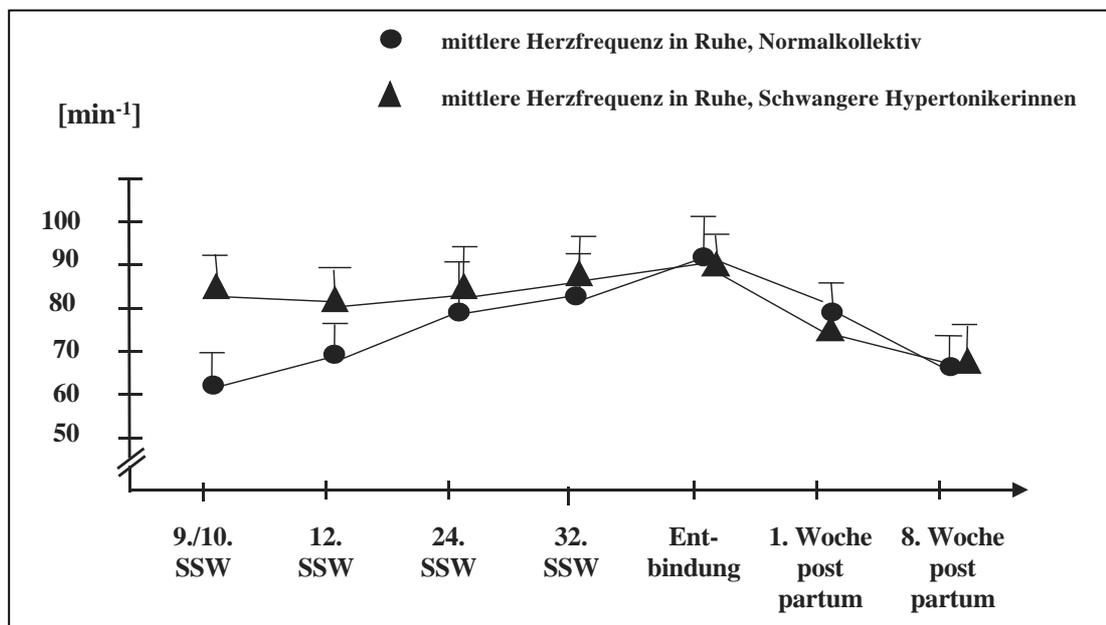


Abb. 4.4.2.2. Mittlerer Blutdruck im Verlauf der Schwangerschaft bei schwangeren Hypertonikerinnen und gesunden Schwangeren

Hämoglobin und Hämatokrit erreichten bei allen Schwangeren ihre niedrigsten Werte im dritten Trimenon und acht Wochen nach Entbindung noch nicht ganz die Ausgangswerte.

	<b>1. Trimenon Gesunde</b>	<b>1. Trimenon HTN</b>	<b>2. Trimenon Gesunde</b>	<b>2. Trimenon HTN</b>	<b>3. Trimenon Gesunde</b>	<b>3. Trimenon HTN</b>
RR systolisch [mmHg]	115±15	160±10	113±11	150±11	114±9	165±10
RR diastolisch [mmHg]	70±8	90±9	64±7	75±5	67±9	90±3
MAP [mmHg]	85±8	113±7	80,3±9	100±8	80±9	115±6
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	71±7	80±8	85±6	80±6	89±8	82±6
Schlagvolumen [ml]	62±8	64±6	68±12	67±9	71±14	70±11
HMV [l/min]	4,5±0,8	5,1±0,9	5,8±1,1	5,3±1,0	6,3±0,9	5,7±1,1
CI [L/min/m <sup>2</sup> ]	2,7±0,5	3,0±0,8	3,3±0,6	3,0±0,4	3,4±0,7	3,1±0,8
SVR [dyn x s/cm <sup>5</sup> ]	1465±252	1565±247	1289±251	1379±218	1079±236*	1169±237*
Hämoglobin [g/100ml]	13,7±1,4	13,2±1,1	12,3±2,1	12,1±1,9	11,2±1,1*	11,3±1,4
Hämatokrit [%]	42±2	43±4	40±4	40±8	34±4*	35±2*

p < 0,01

Tabelle 4.4.2.1. Hämodynamische Parameter während der Schwangerschaft

	<b>Entbindung Gesunde</b>	<b>Entbindung HTN</b>	<b>Postpartum Gesunde</b>	<b>Postpartum HTN</b>
RR systolisch [mmHg]	119±8	185±10*	115±15	170±12
RR diastolisch [mmHg]	68±10	100±4	69±11	85±8
MAP [mmHg]	85±9	128±3*	84,3±7	113±4
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	91±6	85±5	67±8	66±6
Schlagvolumen [ml]	71±13	72±12	68±13	68±13
HMV [l/min]	6,4±1,2	6,1±0,9	4,5±0,6	4,5±0,6
CI [L/min/m <sup>2</sup> ]	3,5±0,8	3,2±0,9	2,7±0,6	2,6±0,7
SVR [dyn x s/cm <sup>5</sup> ]	982±189*	1049±238*	1429±214	1439±223
Hämoglobin [g/100ml]	10,9±1,1*	11,0±0,9*	13,3±1,4	13,6±1,6
Hämatokrit [%]	33±5*	33±4*	43±2	42±3

\* p < 0,01

Tabelle 4.4.2.2. Hämodynamische Parameter während der Entbindung und nach der Schwangerschaft

#### 4.4.2.2.2. Echokardiographie

Die echokardiographisch ermittelten enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Dimensionen blieben in der Schwangerschaft bei gesunden Frauen konstant. Dagegen wiesen Frauen mit arterieller Hypertonie bereits im ersten Trimenon einen statistisch signifikant erhöhten enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser gegenüber normotensiven Schwangeren auf.

Die Meßwerte der linksventrikulären Verkürzungs- und Auswurffractionen fielen in beiden Kollektiven während der Schwangerschaft nach dem zweiten Trimenon signifikant ab, um postpartum wieder die Ausgangswerte zu erreichen, wobei zwischen den beiden Kollektiven selbst keine relevanten Unterschiede bestanden.

Des weiteren konnte eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse in der Schwangerschaft in beiden Kollektiven nachgewiesen werden. Bei den Hypertonikerinnen waren allerdings die linksventrikulären Wanddicken und die linksventrikuläre Muskelmasse bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Schwangerschaft signifikant erhöht. Bei den gesunden Schwangeren nahm die linksventrikuläre Muskelmasse vom ersten bis zum dritten Trimenon um 58% zu. Schon acht Wochen nach Entbindung normalisierten sich die linksventrikulären Wanddicken bzw. die linksventrikuläre Muskelmasse. Dagegen waren bei den schwangeren Frauen mit arterieller Hypertonie die linksventrikuläre Muskelmasse mit  $204 \pm 17$  g und der linksventrikuläre Muskelmassenindex mit  $122 \pm 9$  g/m<sup>2</sup> signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ). Während der Schwangerschaft nahm die linksventrikuläre Muskelmasse um nahezu 100% sowie der linksventrikuläre Muskelmassenindex von  $122 \pm 9$  auf  $218 \pm 17$  g/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$  signifikant zu (um 79%). Acht Wochen nach Entbindung wurden wieder die Ausgangswerte erreicht.

	<b>1. Trimenon Gesunde</b>	<b>1. Trimenon HTN</b>	<b>2. Trimenon Gesunde</b>	<b>2. Trimenon HTN</b>	<b>3. Trimenon Gesunde</b>	<b>3. Trimenon HTN</b>
LVEDD [mm]	44±4	47±4	46±4	51±2	44±4	53±3*
LVESD [mm]	27±4	29±5	29±3	32±2	30±3	35±3*
LA [mm]	31±5	33±4	32±6	35±4	39±6	35±4
IVS [mm]	8±3	11±4	10±4	13±7*	11±3	14±6*
PLW [mm]	7±3	10±5	9±2	12±7	10±2	13±5*
FS [%]	38±4	38±5	37±6	37±2	31±3	33±3
LV-EF [%]	61±2	61±4	61±4	60±7	55±5	56±4
LVMM [g]	111±11	204±17	170±16	304±13	183±17	363±17*
LVMMI [g/m <sup>2</sup> ]	66±6	122±9	97±8	165±11	100±9	197±12*

\* p < 0,01

Tabelle 4.4.2.3. Morphologische Parameter während der Schwangerschaft

	<b>Entbindung Gesunde</b>	<b>Entbindung HTN</b>	<b>Postpartum Gesunde</b>	<b>Postpartum HTN</b>
LVEDD [mm]	43±5	53±3*	44±3	49±4
LVESD [mm]	29±5	37±4*	28±4	30±7
LA [mm]	33±5	37±4	31±4	33±3
IVS [mm]	11±2	15±4*	8±2	12±3
PLW [mm]	10±4	14±8*	8±2	11±7
FS [%]	32±6*	30±3*	36±5	39±3
LV-EF [%]	57±7	54±7	60±4	62±5
LVMM [g]	176±12	404±14*	122±14	252±17
LVMMI [g/m <sup>2</sup> ]	96±9*	218±17*	73±8	149±14

\* p < 0,01

Tabelle 4.4.2.4. Morphologische Parameter während der Entbindung und post partum

Die Doppler-echokardiographisch erhobenen linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter zeigten ein diskrepantes Verhalten zwischen schwangeren Frauen mit normalem Blutdruckverhalten und arterieller Hypertonie. So veränderte sich die linksventrikuläre diastolische Funktion bei Patientinnen mit Normotonie im Sinne einer Relaxationsstörung mit einem Anstieg der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit von  $0,89 \pm 0,11$  auf  $0,91 \pm 0,09$  m/s im zweiten Trimenon und der maximalen Flußgeschwindigkeit der späten Phase der diastolischen Füllung im dritten Trimenon von  $0,51 \pm 0,03$  auf  $0,68 \pm 0,05$  m/s.

	<b>1. Trimenon Gesunde</b>	<b>1. Trimenon HTN</b>	<b>2. Trimenon Gesunde</b>	<b>2. Trimenon HTN</b>	<b>3. Trimenon Gesunde</b>	<b>3. Trimenon HTN</b>
VE [m/s]	$0,89 \pm 0,11$	$0,50 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,07^*$	$0,83 \pm 0,08$	$0,79 \pm 0,09^*$
VA [m/s]	$0,51 \pm 0,06$	$0,52 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,08$	$0,68 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,14$
VE/VA	$1,7 \pm 0,4$	$0,96 \pm 0,08$	$1,5 \pm 0,5$	$0,96 \pm 0,06$	$1,2 \pm 0,08$	$1,72 \pm 0,09^*$
AT [ms]	$78 \pm 9$	$78 \pm 9$	$79 \pm 7$	$79 \pm 7$	$78 \pm 9$	$78 \pm 9$
DT [ms]	$189 \pm 17$	$239 \pm 12$	$199 \pm 12$	$193 \pm 16^*$	$227 \pm 18$	$167 \pm 28^*$
IVRT [ms]	$72 \pm 12$	$121 \pm 3$	$87 \pm 12$	$74 \pm 7$	$114 \pm 12$	$63 \pm 6^*$
PV systolisch [m/s]	$0,49 \pm 0,09$	$0,48 \pm 0,10$	$0,53 \pm 0,13$	$0,51 \pm 0,07$	$0,47 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,12$
PV diastolisch [m/s]	$0,55 \pm 0,08$	$0,58 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,08$	$0,45 \pm 0,07$	$0,45 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,09$
PV atrial [m/s]	$0,23 \pm 0,07$	$0,22 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,07$	$0,30 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,06$

- $p < 0,01$

Tabelle 4.4.2.5. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter im Verlauf der Schwangerschaft bei schwangeren Hypertonikerinnen und schwangeren Frauen ohne arterielle Hypertonie

	Entbindung Gesunde	Entbindung Hypertonikerinnen	post partum Gesunde	post partum Hypertonikerinnen
VE [m/s]	0,82±0,08	0,92±0,07*	0,78±0,13	0,64±0,09
VA [m/s]	0,70±0,06	0,35±0,09*	0,54±0,12	0,54±0,05
VE/VA	1,17±0,07	2,62±0,05*	1,4±0,2	1,53±0,08
AT [ms]	78±7	78±9	78±7	78±7
DT [ms]	244±14*	155±19*	196±15	231±18
IVRT [ms]	123±7*	61±4*	79±9	109±7
PV systolisch [m/s]	0,46±0,09	0,45±0,09	0,43±0,09	0,42±0,06
PV diastolisch [m/s]	0,43±0,07	0,42±0,07	0,51±0,08	0,54±0,10
PV atrial [m/s]	0,29±0,05	0,34±0,09	0,24±0,09	0,24±0,07

\* p < 0,01

Tabelle 4.4.2.6. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter während der Entbindung und post partum

Der E/A-Quotient fiel während der Schwangerschaft durch den Anstieg der A-Welle signifikant ab. Ferner zeigte sich eine signifikante Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit und der Dezelerationszeit (p < 0,01) im 3. Trimenon gegenüber den Ausgangswerten.

Bei den schwangeren Hypertonikerinnen wurde dagegen bereits zur Erstuntersuchung (9. Schwangerschaftswoche) eine Relaxationsstörung dokumentiert ( $V_E$  0,50±0,01 m/s,  $V_A$  0,52±0,03 m/s,  $V_E/V_A$  0,96±0,08; Dezelerationszeit 239±12 ms; isovolumetrische Relaxationszeit 121±3 ms). Im Verlauf der Schwangerschaft entwickelte sich bei 29 schwangeren Hypertonikerinnen ab der 24. ein restriktives Füllungsmuster und damit eine schwerwiegende diastolische Funktionsstörung, während die übrigen 21 schwangeren Hypertonikerinnen erst unter den Wehen und der Geburtseinleitung kurzfristig eine Restriktion entwickelten.

Die isovolumetrische Relaxationszeit war bei den Schwangeren mit arterieller Hypertonie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bereits pathologisch

verlängert, welche im Verlauf der Schwangerschaft jedoch signifikant abfiel (von  $121 \pm 3$  auf  $61 \pm 4$  ms;  $p < 0,001$ ). Demgegenüber war die isovolumetrische Relaxationszeit bei den schwangeren Frauen mit normotensivem Blutdruckverhalten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Normbereich und stieg erst im dritten Trimenon auf formal pathologische Werte an. acht Wochen nach Entbindung lagen die Werte wieder im Normbereich.

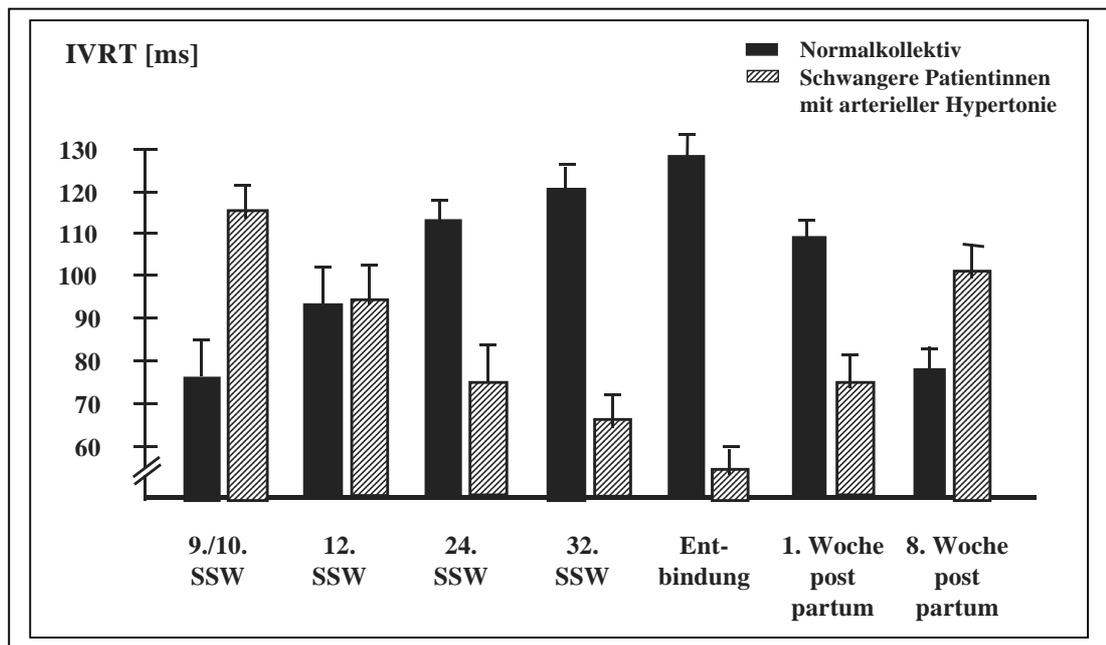


Abb. 4.4.2.1. Isovolumetrische Relaxationszeit im Verlauf der Schwangerschaft bei schwangeren Hypertonikerinnen und schwangeren Frauen ohne arterielle Hypertonie

Bei den normotensiven Schwangeren kam es zu einem signifikanten Anstieg der Dezelerationszeit von  $189 \pm 17$  auf  $244 \pm 14$  ms ( $p < 0,01$ ), während sich acht Wochen nach Entbindung eine tendenzielle Normalisierung zeigte.

Die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit  $V_E$  war bei den Patientinnen mit arterieller Hypertonie initial signifikant erniedrigt. Bei

normaler maximaler spätdiastolischer Einstromgeschwindigkeit war das E/A Verhältnis signifikant erniedrigt. Im Verlauf der Schwangerschaft stieg die maximale frühdiaastolische Einstromgeschwindigkeit auf  $0,92 \pm 0,07$  m/s an. Während die spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit im ersten und zweiten Trimenon im altersentsprechenden Normbereich lag, kam es im dritten Trimenon zu einem signifikanten Abfall mit dem niedrigstem Niveau zum Zeitpunkt der Entbindung. Dadurch kam es zu einem Anstieg des E/A Verhältnisses auf  $2,62 \pm 0,05$ .

Während der Schwangerschaft kam es in beiden Kollektiven zu einem vergleichbaren nicht-signifikanten Anstieg des systolischen Pulmonalvenenflusses mit einem Maximum im zweiten Trimenon. Der diastolische Pulmonalvenenfluß nahm im zweiten und dritten Trimenon deutlich ab. Der atriale Pulmonalvenenfluß nahm signifikant im Verlauf der Schwangerschaft um 23% zu ohne Veränderung der Zeitdauer des atrialen Pulmonalvenenflusses.

#### **4.4.2.2.3. Klinischer Schwangerschaftsverlauf**

Hypertonikerinnen mit ausschließlich gestörtem Relaxationsmuster während des Schwangerschaftsverlaufs wiesen ebenso wie schwangere Frauen mit normalem Blutdruckverhalten einen klinisch unauffälligen Verlauf auf. Dagegen wurden im Rahmen der Entbindung klinische Komplikationen bei 10 der 26 Frauen mit arterieller Hypertonie beobachtet, bei denen sich im Verlauf der Schwangerschaft ein restriktives diastolisches Füllungsmuster entwickelte. Bei sechs Frauen mußte bei hochgradigen ventrikulären Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Salven (n = 4); ventrikuläre Tachykardien (n = 2)) sowie pathologischen Kardiotokographien des Kindes eine Notfall-Sectio, bei 4 der Frauen bei akuter Dyspnoesymptomatik im Rahmen einer schwerwiegenden diastolischen linksventrikulären Dysfunktion frühzeitig die Entbindung eingeleitet werden. Die zehn schwangeren Hypertonikerinnen mit klinischen Komplikationen unterschieden sich von den 16 schwangeren Hypertonikerinnen nicht durch ihr

Blutdruckverhalten und wiesen weder eine Proteinurie noch eine Ödembildung auf.

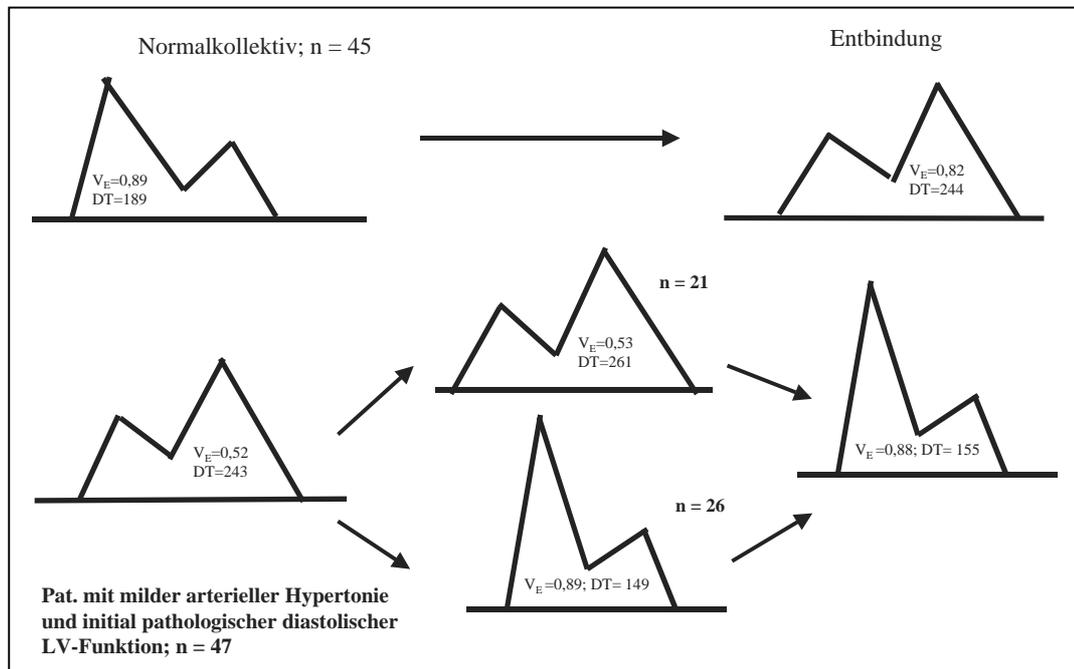


Abb. 4.4.2.3. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter im Verlauf der Schwangerschaft bei schwangeren Hypertonikerinnen

#### 4.4.2.3. Diskussion

Während der Schwangerschaft treten charakteristische hämodynamische Veränderungen infolge eines Anstiegs des Gesamtkörperwassers um 40-100% und des Blutvolumens um 30-50% mit daraus resultierender „physiologischer“ Anämie (169) und Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse auf. Die von uns erhobenen Daten zeigen die linksventrikuläre Reaktionsweise auf diese vorübergehende chronische Volumenbelastung der Schwangerschaft bei Frauen mit einem normotensiven und hypertensiven Blutdruckverhalten in Form eines Anstiegs der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und der linksventrikulären Muskelmasse bei korrespondierendem Abfall des systemischen vaskulären Widerstands. Die linksventrikuläre Auswurffraktion und die Verkürzungsfraction fielen in beiden

Kollektiven signifikant im dritten Trimenon entsprechend früherer Arbeiten (151, 212) ab.

Im Verlauf der Schwangerschaft gesunder Frauen, aber auch von Hypertonikerinnen treten reversible Veränderungen mit Abnahme der systolischen linksventrikulären Pumpfunktion und einer Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse bzw. des linksventrikulären Muskelmassenindex auf. Bei den Frauen mit „milder arterieller Hypertonie“ waren allerdings die linksventrikulären Wanddicken und die linksventrikuläre Muskelmasse bereits zu Beginn der Schwangerschaft signifikant erhöht.

Die Zunahme der linksventrikulären Wanddicken und linksventrikulären Muskelmasse trat in beiden Kollektiven im zweiten Trimenon auf, mit einem Maximum im dritten Trimenon, wobei die linksventrikuläre Hypertrophie mit dem Anstieg des Herzminutenvolumens korrelierte. Nach Entbindung zeigt sich bereits acht Wochen später eine nahezu komplette Regression der unter der Schwangerschaft in beiden Untersuchungsgruppen aufgetretenen linksventrikulären Hypertrophie bzw. Hypertrophiezunahme (212) auf das Ausgangsniveau. Schwangere Frauen mit normalem Blutdruckverhalten zeigten trotz Zunahme der linksventrikulären Masse bis vor der Entbindung ein normales linksventrikuläres Füllungsverhalten. Vergleichbar mit der „physiologischen“ Hypertrophie beim Sportlerherzen kann demnach der Begriff der „physiologischen“ Schwangerschaftshypertrophie geprägt werden, die sich von den „pathologischen“ Hypertrophieformen bei arterieller Hypertonie (253), valvulärer Aortenklappenstenose (288) und hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie (40) mit eingeschränkter linksventrikulärer Füllungsdynamik abgrenzen läßt.

Selbst im Verlauf der Schwangerschaft gesunder Frauen ließ sich eine reversible diastolische Funktionsadaptation im Sinne eines eingeschränkten Relaxationsmusters kurzfristig zum Zeitpunkt der Volumen- und Druckbelastung während der Wehentätigkeit und Entbindung nachweisen (235, 239). Bei den schwangeren Hypertonikerinnen bestand dagegen bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine diastolische Dysfunktion im Sinne eines gestörten

Relaxationsmusters. Diese offenbar schon sehr frühzeitig auftretenden funktionellen Störungen der Diastole können demnach als erste Zeichen einer hypertensiven Herzkrankheit gedeutet werden (230). So wurden bei hypertrophiertem linken Ventrikel Veränderungen des Füllungsmusters im Sinne einer Abnahme des Mitralflusses in der frühen Füllungsphase mit kompensatorischer Zunahme des linksventrikulären Einstroms in der spätdiastolischen Füllungsperiode dokumentiert.

Im Interstitium von druckbelasteten Herzen kommt es als histologisches Korrelat dieser funktionellen Störungen zu einer abnormen Kollagenakkumulation infolge überschießender Bindegewebsvermehrung mit der Konsequenz einer verminderten linksventrikulären Compliance. Ferner führen regionale Texturinhomogenitäten zu einer lokalen Asynchronität der Kontraktion und Relaxation des Ventrikels (35, 36, 37, 39). Die Verzögerung der Relaxation als energieverbrauchender Prozeß und die verminderte Compliance verschlechtern die passiven diastolischen Eigenschaften des Ventrikels und verschieben damit die Druck-Volumen-Schleife auf ein ungünstigeres Arbeitsniveau.

Eine diffuse Myokardischämie infolge hypertensiver Mikroangiopathie kann zum Untergang von Myozyten mit nachfolgender Fibrosierung führen. Diese fibrotischen Umbauprozesse gehen mit einer Störung der Zellmatrix einher und führen zur Erhöhung der Steifigkeit des linksventrikulären Myokards und damit zu einer Beeinträchtigung diastolischer Funktionsparameter (31, 92, 102, 103). Die dabei induzierte veränderte Gewebetextur mit Zunahme des Kollagengehalts als Zeichen einer reparativen Fibrose bewirkt eine weitere Abnahme der myokardialen Dehnbarkeit des linken Ventrikels mit konsekutiver Zunahme der myokardialen Steifigkeit (31, 294, 295).

Bei der Hälfte der Hypertonikerinnen wurde bereits am Ende des zweiten Trimenon eine Verschlechterung der diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Restriktion dokumentiert. Bei vorbestehender Verzögerung der Relaxation und verminderter linksventrikulärer Compliance infolge Verschlechterung passiver diastolischer Eigenschaften des Ventrikels verringert sich die Koronarreserve, und die Druck-Volumen-Schleife wird letztendlich auf ein ungünstigeres Arbeitsniveau verschoben. Diese pathophysiologischen Mechanismen werden als eine

Risikokonstellation für potentiell bedrohliche Herzrhythmusstörungen beschrieben (170). Im Rahmen der Entbindung wurden bei einem Drittel der Frauen mit arterieller Hypertonie, die bereits frühzeitig ein restriktives Füllungsmuster entwickelten, vital bedrohliche Komplikationen im Rahmen der durch Druck- und Volumenbelastung gekennzeichneten Entbindung dokumentiert. In früheren klinischen Studien konnte bereits demonstriert werden, daß ein restriktives diastolisches Füllungsmuster bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und dilatativer Kardiomyopathie mit einer schlechten klinischen Prognose (Tod, ventrikulären Herzrhythmusstörungen) belastet ist (11, 201). Die frühzeitige Entwicklung eines restriktiven Füllungsmuster ist demnach offenbar ein prädiktiver Parameter für vital bedrohliche Herzrhythmusstörungen im Verlauf der Schwangerschaft und der Entbindung. Nur mittels Notfall-Sectio und frühzeitiger Einleitung der Entbindung konnten diese klinischen Komplikationen beherrscht werden.

Demnach kann festgehalten werden, daß die Volumenbelastung in der normalen Schwangerschaft zu einer reversiblen „physiologischen“ linksventrikulären Hypertrophie, einer kurzfristigen Abnahme der systolischen Pumpfunktion kurz vor der Entbindung und einer signifikanten Veränderung der linksventrikulären diastolischen Funktion im Sinne eines gestörten Relaxationsmusters führt. Bei einem Drittel der Frauen mit arterieller Hypertonie wurden frühzeitig Veränderungen im Sinne einer restriktiven Kardiomyopathie dokumentiert. Diese echokardiographisch definierten Veränderungen führten bei 10 von 26 schwangeren Patientinnen mit „milder arterieller Hypertonie“ zu vital bedrohlichen Komplikationen.

#### **4.4.2. Diabetikerinnen**

**Fragestellung: Führt eine Schwangerschaft zu echokardiographisch erfaßbaren hämodynamischen kardialen Veränderungen bei Frauen mit Diabetes mellitus?**

##### **4.4.3.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

In dem Zeitraum von Juni 1996 bis August 1997 wurden 51 schwangere Frauen mit einem vorbekannten insulinpflichtigen Diabetes mellitus klinisch und echokardiographisch untersucht. Als Ausschlußkriterien galten Risikoschwangerschaften (Erstgravide unter 16 Jahren und über 34 Jahren), des weiteren Mehrgravide. Wenn ansonsten alle klinischen und echokardiographischen Untersuchungen im Rahmen der Erstdiagnose keine pathologischen Befunde ergaben, wurden die Frauen mit ihrem Einverständnis und dem des betreuenden Gynäkologen in die Studie eingeschlossen.

Als Einschlußkriterien wurden eine seit mindestens 48 Monaten bestehende Insulintherapie und ein klinisch unauffälliger kardiopulmonaler Befund gefordert. Ausschlußkriterium der Untersuchung waren ein diabetisches Spätsyndrom, eine arterielle Hypertonie sowie eine kardiale Medikation.

Als Kontrollkollektiv dienten 45 altersentsprechende gesunde schwangere Frauen sowie 36 altersentsprechende gesunde nicht-schwangere Frauen (Alter:  $25 \pm 4$  Jahre, Altersspanne zwischen 19-31). Mittels nicht-invasiver Diagnostik (Klinik, Elektrokardiogramm, Ergometrie, Spirometrie und Laboranalyse) wurde eine kardiale, pulmonale sowie nephrologische Erkrankung ausgeschlossen.

##### **4.4.3.1.1. Untersuchungsablauf**

Bei bestätigter Schwangerschaft erfolgten die in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegten Zusatzuntersuchungen: klinische Allgemeinuntersuchungen, Körpergewichtsbestimmung, arterielle Blutdruckmessung, Urinuntersuchungen auf Eiweiß, Glucose und Sediment, Hämoglobin, Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D, Antikörper-Suchtest (indirekter Coombs-Test), TPAH-Test (Syphilis-Such-Reaktion) und Röteln-HAH-Test. Des weiteren wurde bei allen Frauen ein 12-Kanal-EKG und eine

transthorakale Echokardiographie durchgeführt. In der 9., 24. und 33. Schwangerschaftswoche sowie acht Wochen nach Entbindung erfolgten die klinischen und echokardiographischen Untersuchungen.

#### 4.4.3.1.2. Klinische Untersuchung

Zur Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufes wurden neben subjektiven Beschwerden obligatorisch Gewicht, Blutdruck, Blutbild und Urinuntersuchung protokolliert. Die Kontrolle der Schwangerschaftsentwicklung erfolgte klinisch und mittels Ultraschalluntersuchungen durch den behandelnden gynäkologischen Kollegen.

	<b>Gesunde Schwangere</b> <b>n=45</b>	<b>Diabetikerinnen</b> <b>n=51</b>
Alter [Jahre]	26 $\pm$ 4	24 $\pm$ 6
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,68 $\pm$ 0,14	1,69 $\pm$ 0,16
Primigravida [%]	58	55%
Primigravida [n]	26	28
Schwangerschaftsdauer [Monate]	40 $\pm$ 5	40 $\pm$ 4

Abb. 4.4.3.1. Patientencharakteristika

#### 4.4.3.2. Ergebnisse

Die 51 schwangeren Frauen mit vorbekanntem insulinpflichtigem Diabetes mellitus waren im Durchschnitt 24 $\pm$ 6 Jahre alt [Altersspanne: 20 und 32 Jahren]. Alle untersuchten Typ-I-Diabetikerinnen waren Nichtraucher ohne signifikante Albuminurie. Laborchemisch lagen die Retentionswerte im Normbereich (Serumkreatinin, Serumharnstoff, endogene Kreatininclearance). Die am Nervus peroneus gemessene Nervenleitgeschwindigkeit zeigte einen Normalbefund. Bezüglich des Alters waren die schwangeren Diabetikerinnen mit den 45 Frauen mit unkomplizierter Schwangerschaft, die als Kontrollkollektiv dienten, sowie den 36 gesunden nicht-schwangeren Frauen vergleichbar (Schwangere Diabetikerinnen: Alter: 24 $\pm$ 6 Jahre, Altersspanne: 20-33; schwangere nicht-diabetische Frauen: Alter:

26 $\pm$ 4 Jahre, Altersspanne: 20-31) gesunde, nicht-schwangere Frauen: Alter: 25 $\pm$ 7, Altersspanne: 22-32; p = n.s.). Des Weiteren waren 28 schwangere Diabetikerinnen (55%) und 26 gesunde Schwangere ohne Diabetes mellitus (58%) Primigravida (p = n.s.). Alle schwangeren Diabetikerinnen waren mit der bestehenden Insulintherapie seit mindestens zwei Jahren gut eingestellt (HbA1c: 5,6%; Nüchternblutzucker 87 $\pm$ 8 g/dl).

Bei Diabetikerinnen und dem Kontrollkollektiv bestand des Weiteren eine Übereinstimmung hinsichtlich der Körperoberfläche (schwangere Diabetikerinnen: KÖF 1,69 $\pm$ 0,16 m<sup>2</sup> versus 1,68 $\pm$ 0,14 m<sup>2</sup>; p = n.s.), den Blutdruckwerten zu Beginn der Schwangerschaft (systolische Blutdruckwerte: 120 $\pm$ 15 versus 115 $\pm$ 15 mm Hg; p = n.s.; diastolische Blutdruckwerte 75 $\pm$ 10 versus 70 $\pm$ 8 mm Hg; p = n.s.) und der Schwangerschaftsdauer (40 $\pm$ 4 versus 40 $\pm$ 5 Wochen, p = n.s.). Im Schwangerschaftsverlauf zeigte sich bezüglich der Gewichtszunahme eine vergleichbare Entwicklung. Acht Wochen nach der Entbindung wurde in beiden Kollektiven das Ausgangsgewicht erreicht. Der Lipidstatus war bei beiden Gruppen vergleichbar.

#### **4.4.3.2.1. Häodynamische Parameter während und nach der Schwangerschaft**

Die systolischen Blutdruckwerte waren während des Schwangerschaftsverlauf in beiden Kollektiven konstant und vergleichbar, während die diastolischen Blutdruckwerte sowie die mittleren arteriellen Blutdruckwerte gering gegenüber den Ausgangswerten und den Werten der nicht-schwangeren Kontrollgruppe abfielen. Das niedrigste diastolische Blutdruckniveau lag mit 64 $\pm$ 7 mm Hg in beiden Kollektiven in der Mitte der Schwangerschaft ohne statistische Signifikanz. Am Ende der Schwangerschaft entsprachen die diastolischen Blutdruckwerte den Ausgangswerten.

	Gesunde Schwangere 1. Trimenon	Diabetikerinnen 1. Trimenon	Gesunde Schwangere 2. Trimenon	Diabetikerinnen 2. Trimenon	Gesunde Schwangere 3. Trimenon	Diabetikerinnen 3. Trimenon
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,68±0,14	1,69±0,16	1,75±0,11	1,74±0,14	1,82±0,13	1,83±0,11
Blutdruck systolisch [mmHg]	115±15	120±15	113±11	112±13	114±9	114±10
Blutdruck Diastolisch [mmHg]	70±8	75±10	64±7	64±7	67±9	67±4
Mittl. art. Blutdruck [mmHg]	85,1±8	90±8	80,3±9	80,3±9	80±9	82,6±9
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	71±7	70±5	85±6	84±3	89±8	88±7
Schlagvolumen [ml]	62±8	61±9	68±12	66±11	71±14	73±13
Herzminutenvolumen [l/min]	4,4±0,8	4,2±0,9	5,8±1,1	5,5±1,2	6,3±0,9	6,4±1,1
Cardiac Index [L/min/m <sup>2</sup> ]	2,6±0,5	2,4±0,5	3,3±0,6	3,1±0,5	3,4±0,7	3,3±0,6
SVR [dyn x s/cm <sup>5</sup> ]	1465±252	1457±249	1289±251	1294±253	1079±236	1099±247
Hb [g/100ml]	13,7±1,4	13,2±1,1	12,3±2,1	12,1±1,9	11,2±1,1*	11,3±1,4
HKT [%]	42±2	43±4	40±4	40±8	34±4*	35±2*

Tabelle 4.4.3.2. Hämodynamische Parameter während der Schwangerschaft

	<b>Gesunde Schwangere Entbindung</b>	<b>Diabetikerinnen Entbindung</b>	<b>Gesunde Schwangere postpartum</b>	<b>Diabetikerinnen postpartum</b>
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,85±0,14	1,85±0,10	1,68±0,15	1,69±0,12
Blutdruck systolisch [mmHg]	119±8	120±9	115±15	113±15
Blutdruck diastolisch [mmHg]	68±10	69±7	69±11	70±9
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	85±9	86±5	84,3±7	84,3±7
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	91±6	92±8	67±8	66±7
Schlagvolumen [ml]	71±13	71±12	68±13	69±10
Herzminutenvolumen [l/min]	6,4±1,2	6,5±0,8	4,5±0,6	4,5±0,4
Cardiac Index [L/min/m <sup>2</sup> ]	3,5±0,8	3,5±0,4	2,7±0,6	2,7±0,9
SVR [dyn x s/cm <sup>5</sup> ]	982±189	993±181	1439±214	1509±203
Hb [g/100ml]	10,9±1,1*	11,0±0,9*	13,3±1,4	13,6±1,6
HKT [%]	33±5*	33±4*	43±2	42±3

Abb. 4.4.3.2. Hämodynamische Parameter während der Entbindung und post partum

Für die Parameter Herzfrequenz, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, Cardiac Index und peripherer Widerstand zeigte sich für beide Kollektive ein vergleichbarer Verlauf ohne statistisch relevante Unterschiede. Der periphere Gesamtwiderstand fiel im dritten Trimenon und während der Entbindung auf das niedrigste Niveau ab, wobei die Werte zu jedem Zeitpunkt im Normbereich lagen. Im Vergleich mit den gesunden schwangeren Frauen lagen die Werte für den peripheren Gesamtwiderstand bei den schwangeren Diabetikerinnen in jedem Trimenon diskret höher, ohne statistische Relevanz. Das Herzminutenvolumen war bis zum Entbindungstermin bei einem erniedrigten peripheren Gesamtwiderstand

erhöht. Die Herzfrequenz stieg in beiden Kollektiven an, ab der 33. Schwangerschaftswoche signifikant. Während der Schwangerschaft stieg das linksventrikuläre Schlagvolumen nicht signifikant an. Vom ersten bis zum dritten Trimenon stieg der Cardiac Index um 18% von  $2,7 \pm 0,5$  auf  $3,3 \pm 0,6$  l x min<sup>-1</sup> x m<sup>-2</sup> an ( $p < 0,01$ ). Dieser Anstieg läßt sich demnach auf einen Anstieg der Herzfrequenz als auch auf einen geringeren Anstieg des Schlagvolumens bei erniedrigtem peripheren Gefäßwiderstand zurückführen.

Hämoglobin und Hämatokrit erreichten ihre niedrigsten Werte im dritten Trimenon und zum Zeitpunkt der Entbindung (schwangere Diabetikerinnen: Hb  $11,0 \pm 0,9$  g/100ml versus schwangere Frauen ohne Diabetes mellitus: Hb  $10,9 \pm 0,9$  g/100ml;  $p = \text{n.s.}$ ) und acht Wochen nach Entbindung noch nicht ganz die Ausgangswerte (schwangere Diabetikerinnen: Hb  $13,6 \pm 1,6$  g/100ml versus schwangere Frauen ohne Diabetes mellitus: Hb  $13,3 \pm 1,4$  g/100ml;  $p = \text{n.s.}$ ).

#### **4.4.3.2.2. Echokardiographische Befunde**

##### **4.4.3.2.2.1. Morphologische Parameter**

Die echokardiographisch ermittelten enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Dimensionen veränderten sich in der Schwangerschaft nicht signifikant, unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

In allen drei Kollektiven lagen die Werte für die systolischen Funktionsparameter, wie die „Fractional Shortening“ und linksventrikuläre Auswurffraktion im Normbereich. Die „Fractional shortening“ und Auswurffraktion fielen in beiden Kollektiven kurz vor der Entbindung signifikant ab (Auswurffraktion zu Beginn der Schwangerschaft: schwangere Diabetikerinnen von  $63 \pm 4$  auf  $56 \pm 4\%$ ,  $p < 0,01$  und Schwangere ohne Diabetes von  $64 \pm 5$  auf  $55 \pm 5$  %;  $p < 0,01$ ), um postpartum wieder die Ausgangswerte zu erreichen. Zwischen den beiden Kollektiven selbst zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

Des weiteren konnte eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse in der Schwangerschaft in beiden Kollektiven nachgewiesen werden. Bei den Frauen mit und ohne Diabetes mellitus wurde eine Zunahme der Septumwanddicke von  $8\pm 3$  auf  $11\pm 3$  mm bzw. von  $8\pm 4$  auf  $11\pm 6$  mm und der Hinterwanddicke von  $7\pm 3$  auf  $10\pm 2$  mm bzw. von  $7\pm 5$  auf  $10\pm 5$  mm dokumentiert. Schon acht Wochen nach Entbindung kommt es zu einer Normalisierung der linksventrikulären Wanddicken bzw. Reduktion der linksventrikulären Muskelmasse in beiden Kollektiven.

	Gesunde Schwangere 1. Trimenon	Diabetikerinnen 1. Trimenon	Gesunde Schwangere 2. Trimenon	Diabetikerinnen 2. Trimenon	Gesunde Schwangere 3. Trimenon	Diabetikerinnen 3. Trimenon
LVED [mm]	$44\pm 4$	$45\pm 5$	$46\pm 4$	$47\pm 2$	$44\pm 4$	$44\pm 5$
LVES [mm]	$27\pm 4$	$28\pm 5$	$29\pm 3$	$29\pm 2$	$30\pm 3$	$31\pm 4$
LA [mm]	$31\pm 5$	$33\pm 4$	$32\pm 6$	$31\pm 4$	$33\pm 6$	$33\pm 5$
IVS [mm]	$8\pm 3$	$8\pm 4$	$10\pm 4$	$9\pm 7$	$11\pm 3$	$11\pm 6$
PLW [mm]	$7\pm 3$	$7\pm 5$	$9\pm 2$	$8\pm 7$	$10\pm 2$	$10\pm 5$
FS [%]	$38\pm 4$	$37\pm 5$	$37\pm 6$	$38\pm 2$	$31\pm 3$	$30\pm 3$
LV-EF [%]	$64\pm 5$	$63\pm 4$	$61\pm 4$	$62\pm 7$	$55\pm 5$	$56\pm 4$
LVMM [g]	$107\pm 11$	$104\pm 17$	$170\pm 16$	$177\pm 13$	$191\pm 17$	$193\pm 17$
LVMMI [g/m <sup>2</sup> ]	$63\pm 6$	$62\pm 5$	$97\pm 8$	$101\pm 11$	$104\pm 9$	$105\pm 12$

Abb. 4.4.3.3. Morphologische Parameter im Schwangerschaftsverlauf

	<b>Gesunde Schwangere Entbindung</b>	<b>Diabetikerinnen Entbindung</b>	<b>Gesunde Schwangere postpartum</b>	<b>Diabetikerinnen postpartum</b>
LVEDD [mm]	43±5	43±7	44±3	45±4
LVESD [mm]	29±5	29±4	28±4	28±7
LA [mm]	33±5	34±4	31±4	33±3
IVS [mm]	12±2	12±4	8±2	9±3
PLW [mm]	10±4	10±5	8±2	8±4
FS [%]	32±6	32±3	36±5	37±3
LV-EF [%]	57±7	58±7	60±4	62±5
LVMM [g]	176±12	181±14	117±14	112±17
LVMMI [g/m <sup>2</sup> ]	95±9	97±17	69±8	67±14

Abb. 4.4.3.4. Morphologische Parameter während der Entbindung und post partum

#### 4.4.3.2.2.2. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter

Die Doppler-echokardiographisch erhobenen linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter zeigten ein diskrepantes Verhalten zwischen den schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes mellitus. Bei den gesunden Schwangeren zeigte sich ein Anstieg ( $p < 0,01$ ) der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit von  $0,89 \pm 0,11$  auf  $0,91 \pm 0,19$  m/s im zweiten Trimenon. Die Werte der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit fielen im dritten Trimenon wieder ab und lagen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft im oberen Normbereich. Die maximale Flußgeschwindigkeit der späten Phase der diastolischen Füllung stieg im dritten Trimenon und während der Entbindung signifikant ( $p < 0,01$ ) auf maximale Werte von  $0,51 \pm 0,13$  auf  $0,68 \pm 0,14$  m/s bzw.  $0,70 \pm 0,06$  m/s an. Der E/A-Quotient fiel während der Schwangerschaft durch den Anstieg der A-Welle signifikant ab. Keine signifikanten Veränderungen wurden während der Schwangerschaft bezüglich der Akzelerationszeit registriert. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine signifikante Verlängerung der isovolumetrischen

Relaxationszeit und der Dezelerationszeit ( $p < 0,01$ ) im dritten Trimenon gegenüber dem nicht schwangeren Kontrollkollektiv und den Ausgangswerten.

Bei den Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus lag bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der 9./10. Schwangerschaftswoche eine Relaxationsstörung vor ( $V_E$   $0,52 \pm 0,01$  m/s,  $V_A$   $0,51 \pm 0,03$  m/s,  $V_E/V_A$   $0,72 \pm 0,08$ ; Dezelerationszeit  $243 \pm 13$  ms; isovolumetrische Relaxationszeit  $119 \pm 4$  ms). Im Verlauf der Schwangerschaft zeigten sich bei diesen Frauen Veränderungen, die einem restriktivem Füllungsmuster und somit einer schweren diastolischen Funktionsstörung entsprechen. 29 schwangere Diabetikerinnen entwickelten ab der 24. Schwangerschaftswoche ein restriktives diastolisches Füllungsmuster, während die übrigen 22 schwangeren Diabetikerinnen erst unter den Wehen und der Einleitung der Geburt kurzfristig eine Restriktion entwickelten.

Die isovolumetrische Relaxationszeit war bei den Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bereits pathologisch verlängert, welche im Verlauf der Schwangerschaft jedoch signifikant abfiel (von  $119 \pm 4$  auf  $62 \pm 5$  ms;  $p < 0,001$ ). Demgegenüber war die isovolumetrische Relaxationszeit bei den schwangeren Frauen ohne Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Normbereich und stieg erst im dritten Trimenon auf pathologische Werte an. Acht Wochen nach der Entbindung lagen die Werte wieder im Normbereich. Die Dezelerationszeit verhielt sich wie die isovolumetrische Relaxationszeit. Bei den Schwangeren ohne Diabetes mellitus kam es zu einem signifikanten Anstieg der Werte (von  $189 \pm 17$  auf  $244 \pm 14$  ms;  $p < 0,01$ ). Acht Wochen nach Entbindung zeigte sich tendenziell eine Normalisierung, ohne jedoch den Normbereich zu erreichen.

Die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit  $V_E$  war bei den schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu den schwangeren Nichtdiabetikerinnen und den nicht-schwangeren Frauen initial signifikant erniedrigt. Bei normaler maximaler spät-diastolischer Einstromgeschwindigkeit war deshalb das E/A Verhältnis signifikant erniedrigt. Im Verlauf der Schwangerschaft stieg die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit auf  $0,88 \pm 0,05$  m/s an. Während die spät-diastolische Einstromgeschwindigkeit im ersten und zweiten Trimenon im

altersentsprechenden Normbereich lag, wurde im dritten Trimenon ein signifikanter Abfall mit niedrigstem Niveau zum Zeitpunkt der Entbindung dokumentiert. Dadurch stieg der E/A Quotient auf  $2,51 \pm 0,03$  an.

Während der Schwangerschaft kam es in beiden Kollektiven zu einem nicht-signifikanten Anstieg des systolischen Pulmonalvenenflusses mit einem Maximum im zweiten Trimenon. Der diastolische Pulmonalvenenfluß nahm im zweiten und dritten Trimenon deutlich ab. Der atriale Pulmonalvenenfluß nahm signifikant im Verlauf der Schwangerschaft um 23% ohne Veränderung der Zeitdauer des atrialen Pulmonalvenenflusses zu. Dies korreliert mit dem Anstieg der A-Welle während der Schwangerschaft. Bezüglich der Pulmonalvenenflüsse besteht zwischen den schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes mellitus kein signifikanter Unterschied. Des weiteren zeigte sich auch kein statistisch relevanter Unterschied der initialen Daten mit dem altersentsprechenden Normkollektiv nicht-schwangerer Frauen.

Ausschließlich bei Frauen mit Diabetes mellitus, welche schon im Verlauf der Schwangerschaft ein restriktives diastolisches Füllungsmuster entwickelt haben, wurden während der Wehentätigkeit und der Entbindung Komplikationen registriert. Diabetikerinnen mit ausschließlich gestörtem Relaxationsmuster während des Schwangerschaftsverlaufs wiesen ebenso wie die schwangeren Frauen ohne Diabetes mellitus einen klinisch unauffälligen Verlauf auf. Bei sieben Frauen mußte bei hochgradigen ventrikulären Herzrhythmusstörungen (Salven; ventrikuläre Tachykardien) der Mutter sowie pathologischen Kardiotokographien des Kindes eine Notfall-Sectio eingeleitet werden. Bei drei der Frauen mußte bei progredienter Dyspnoesyndromatik im Rahmen einer beginnenden kardialen Dekompensation frühzeitig die Entbindung eingeleitet werden. Insgesamt zeigten sich bei 34% (10 von 29 Frauen) vital bedrohliche Komplikationen.

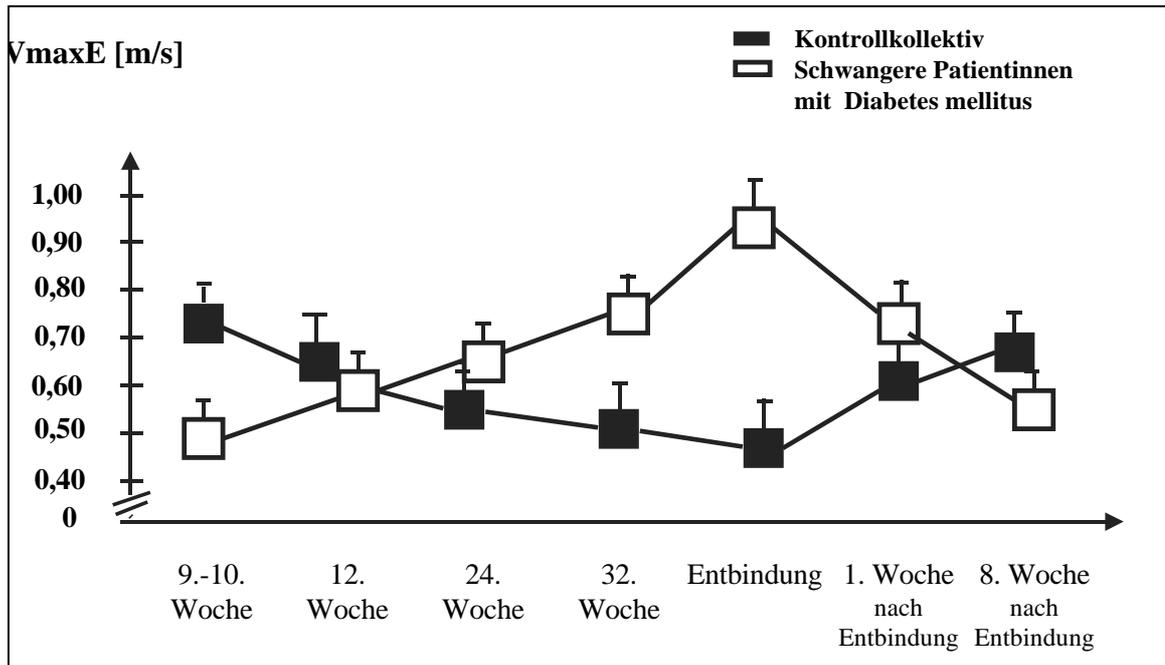


Abb. 4.4.3.1. Maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit im Verlauf der Schwangerschaft bei insulinpflichtigen schwangeren Diabetikerinnen

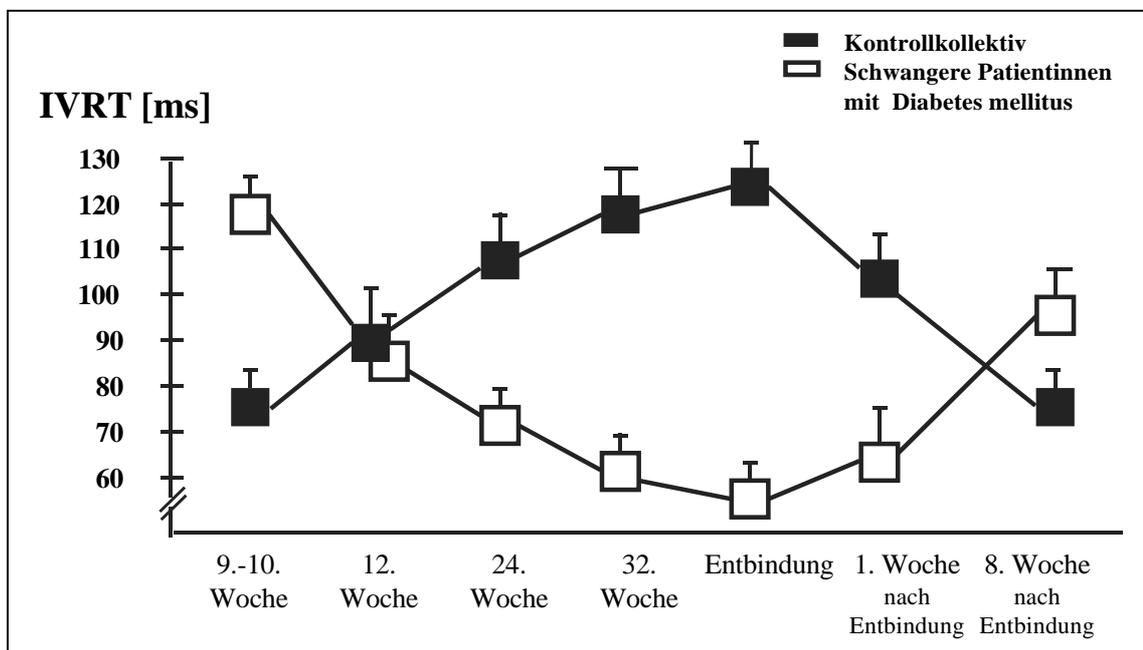


Abb. 4.4.3.2. Isovolumetrische Relaxationszeit im Verlauf der Schwangerschaft bei insulinpflichtigen schwangeren Diabetikerinnen

	Gesunde Schwangere 1. Trimenon	Diabetikerinnen 1. Trimenon	Gesunde Schwangere 2. Trimenon	Diabetikerinnen 2. Trimenon	Gesunde Schwangere 3. Trimenon	Diabetikerinnen 3. Trimenon
VE [m/s]	0,89±0,11	0,56±0,11	0,91±0,19	0,58±0,07*	0,83±0,19	0,79±0,09*
VA [m/s]	0,51±0,13	0,51±0,13	0,58±0,12	0,57±0,12	0,68±0,14	0,68±0,14
VE/VA	1,7±0,4	1,09±0,8	1,5±0,5	1,01±0,06*	1,2±0,4	1,16±0,09*
AT [ms]	78±9	78±9	79±7	79±7	78±9	77±6
DT [ms]	189±17	243±13	199±12	189±17*	227±18	167±28*
IVRT [ms]	72±12	119±4	87±12	71±5	114±12	62±5*
PVsys [m/s]	0,49±0,11	0,48±0,10	0,53±0,13	0,51±0,11	0,47±0,1	0,46±0,12
PVdia [m/s]	0,55±0,08	0,58±0,04	0,47±0,08	0,45±0,07	0,45±0,11	0,43±0,09
PVatrial[m/s]	0,23±0,07	0,22±0,09	0,30±0,05	0,31±0,07	0,30±0,07	0,32±0,06
A-Zeitdauer [ms]	118±18	116±15	116±21	115±12	115±19	113±17

Tabelle 4.4.3.5. Linksventrikuläre diastolische Parameter im Verlauf der Schwangerschaft

	Gesunde Schwangere Entbindung	Diabetikerinnen Entbindung	Gesunde Schwangere postpartum	Diabetikerinnen postpartum
VE [m/s]	0,82±0,08*	0,88±0,15	0,78±0,13	0,58±0,10
VA [m/s]	0,70±0,06	0,35±0,09	0,54±0,12	0,54±0,12
VE/VA	1,17±0,07	2,51±0,1*	1,4±0,2	1,07±0,08
AT [ms]	78±7	75±9	78±7	76±7
DT [ms]	244±14	155±19*	196±15	231±18
IVRT [ms]	123±7	62±5*	79±9	104±8
PV sys [m/s]	0,46±0,10	0,45±0,09	0,43±0,9	0,42±0,6
PVdias [m/s]	0,43±0,07	0,41±0,07	0,51±0,14	0,54±0,10
PVatrial [m/s]	0,29±0,05	0,34±0,11	0,24±0,09	0,24±0,07
A-Zeitdauer [ms]	111±12	112±14	117±19	116±14

Abb. 4.4.3.6. Linksventrikuläre diastolische Parameter während der Entbindung und post partum

#### 4.4.3.3. Diskussion

Die von uns erhobenen Daten zeigen die linksventrikuläre Reaktionsweise auf diese vorübergehende chronische Volumenbelastung gesunder Frauen und Frauen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus mit einem Anstieg der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und der linksventrikulären Muskelmasse bei korrespondierendem Abfall des systemischen vaskulären Widerstands in beiden Patientenkollektiven. Die linksventrikuläre Auswurfraction und die Verkürzungsfraktion fielen in beiden Kollektiven signifikant im dritten Trimenon entsprechend früherer Arbeiten verschiedener Autoren (151, 214) ab. Von einigen Autoren wurde allerdings auch eine unveränderte linksventrikuläre Auswurfraction während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs beschrieben (53, 131).

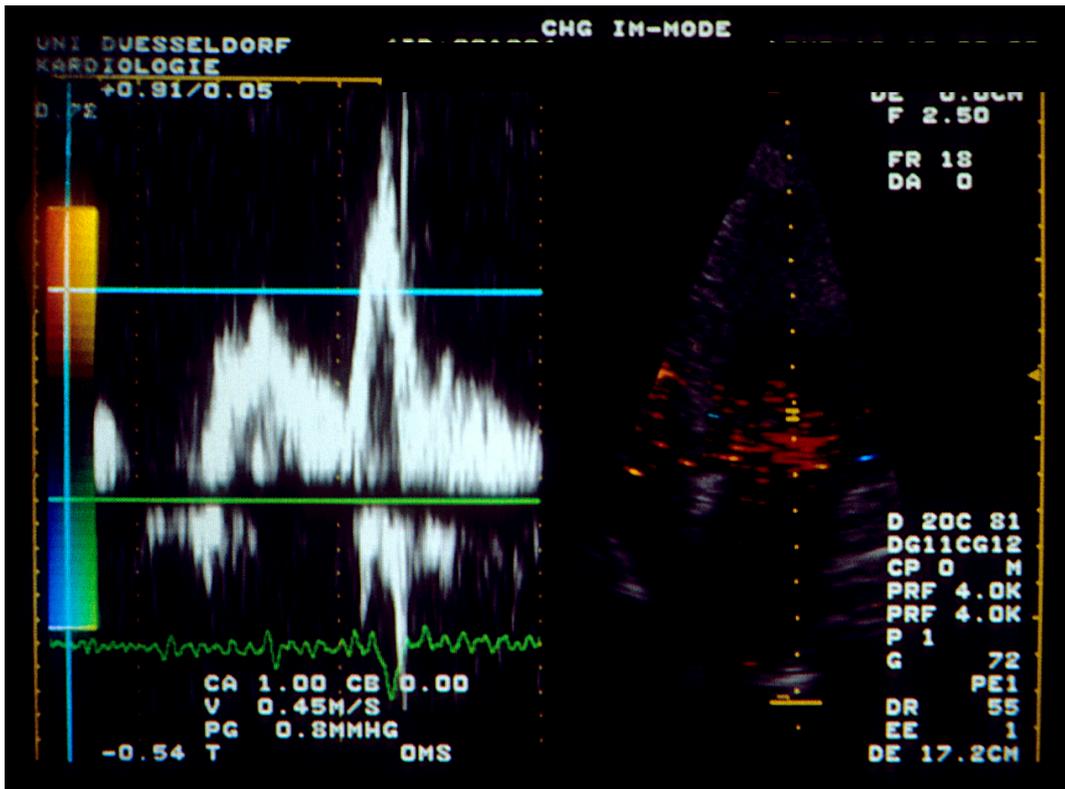
Im Verlauf der Schwangerschaft gesunder Frauen sowie Diabetikerinnen treten vergleichbare reversible Veränderungen in Ruhe mit Abnahme der systolischen Pumpfunktion und einer Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse bzw. des linksventrikulären Muskelmassenindex auf. Die Zunahme der linksventrikulären Wanddicken und linksventrikulären Muskelmasse trat in beiden Kollektiven im zweiten Trimenon mit einem Maximum im dritten Trimenon auf, wobei die linksventrikuläre Hypertrophie mit der Steigerung des Herzminutenvolumens korrelierte. Nach Entbindung zeigt sich bereits acht Wochen später eine komplette Regression der unter der Schwangerschaft in beiden Untersuchungsgruppen aufgetretenen linksventrikulären Hypertrophie (214). Die Werte für die linksventrikuläre Masse und den Muskelmassenindex des linken Ventrikels waren am Ende der Schwangerschaft bei den schwangeren Frauen mit und ohne Diabetes mellitus höher als bei den altersentsprechenden nicht schwangeren Frauen. Die schwangeren Frauen ohne Diabetes mellitus zeigten trotz vergleichbarer Zunahme der linksventrikulären Masse bis vor der eigentlichen Entbindung ein normales linksventrikuläres Füllungsverhalten. Vergleichbar mit der „physiologischen“ Hypertrophie beim Sportlerherzen könnte der Begriff der „physiologischen“ Schwangerschaftshypertrophie geprägt werden, welche sich von den „pathologischen“ Hypertrophieformen bei arterieller Hypertonie, Aortenklappenstenose und hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Füllungsdynamik abgrenzt. Unsere Daten bestätigen,

daß sich bei noch normaler linksventrikulärer systolischer Pumpfunktion bereits eine signifikante Einschränkung der diastolischen Funktion dokumentieren ließ. In der Mehrzahl der Fälle wird die frühdiastolische Störung der schnellen linksventrikulären Füllung auch vor der Entwicklung elektro- oder echokardiographischer Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie beobachtet (263).

Im Verlauf der Schwangerschaft gesunder Frauen ließ sich eine reversible diastolische Dysfunktion im Sinne eines gestörten Relaxationsmusters kurzfristig zum Zeitpunkt der Volumen- und Druckbelastung während der Wehentätigkeit und Entbindung nachweisen. Bei den schwangeren Diabetikerinnen bestand allerdings bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, noch vor Zunahme der Muskelmasse, eine diastolische Dysfunktion im Sinne eines gestörten Relaxationsmusters. Diese offenbar schon sehr frühzeitig auftretenden funktionellen Störungen der Diastole müssen demnach als erste Zeichen einer „diabetischen Herzmuskelerkrankung“ gedeutet werden (223, 228). Doppler-echokardiographische Befunde von Zarich und Airaksinen (Zarich; Airaksinen) deuten auf eine Betonung der atrialen Füllung beim Diabetes mellitus hin, die auf eine Verlangsamung der linksventrikulären Relaxation mit Störung eines aktiven energieverbrauchenden Prozesses hinweisen. Eine diffuse Myokardischämie infolge einer Mikroangiopathie kann des weiteren zum Untergang von Myozyten mit nachfolgender Fibrosierung führen. In der Literatur wurde beschrieben (31, 92, 102, 103, 104), wie bei fibrotischen Umbauprozessen und Störungen der Zellmatrix eine Erhöhung der Steifigkeit sowohl des Gesamtventrikels als auch des linksventrikulären Myokards zu einer Beeinträchtigung diastolischer Funktionsparameter führen kann. Die veränderte Gewebetextur mit Zunahme des Kollagengehalts als Zeichen einer reparativen Fibrose bewirkt eine Abnahme der myokardialen Dehnbarkeit des linken Ventrikels und dadurch Zunahme der myokardialen Steifigkeit (31, 294, 295).

Bei 57% der Diabetikerinnen wurde im Verlauf der Schwangerschaft bereits am Ende des zweiten Trimenon eine Verschlechterung der diastolischen Dysfunktion im Sinne einer Restriktion dokumentiert. Bei vorbestehender Verzögerung der Relaxation und mit der Erhöhung der Kammersteifigkeit verbundenen Verschlechterung der passiven diastolischen Eigenschaften des Ventrikels verringert sich die Koronarreserve und verschiebt die Druck-Volumen-Schleife auf ein

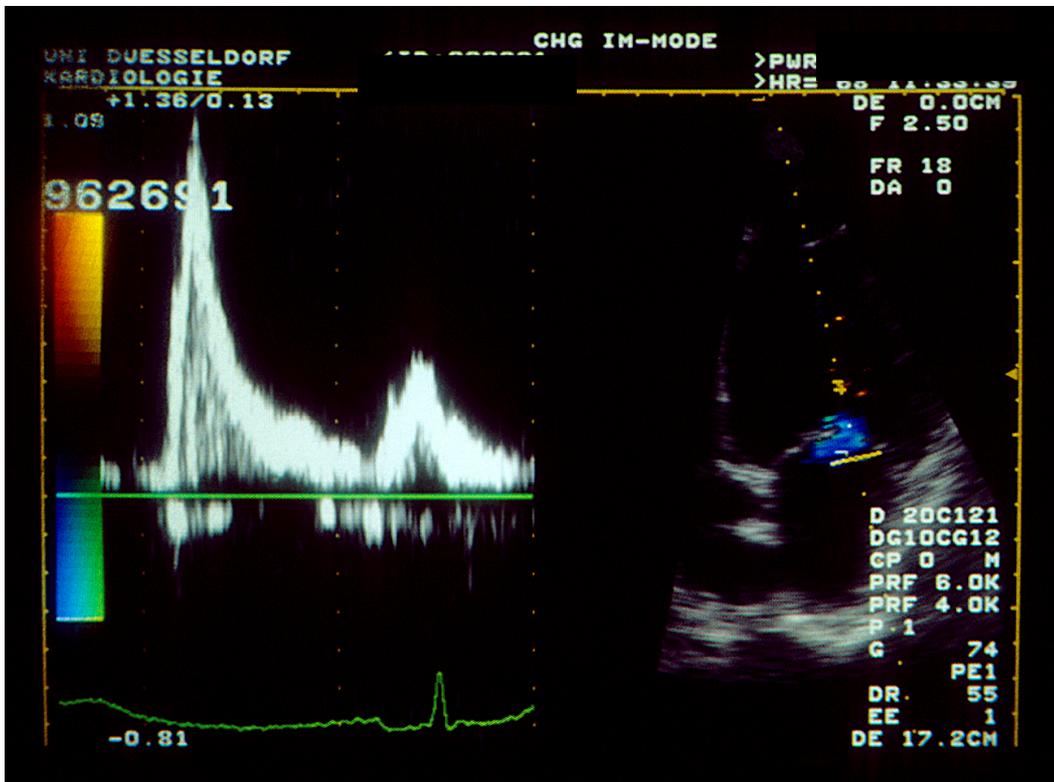
ungünstigeres Arbeitsniveau. In der Literatur werden diese Veränderungen als eine Risikokonstellation für potentiell bedrohliche Herzrhythmusstörungen beschrieben (170). Im Rahmen der Entbindung dokumentierten wir bei 34% der Frauen, die bereits frühzeitig ein restriktives Füllungsmuster entwickelten, vital bedrohliche Komplikationen im Rahmen der durch Druck- und Volumenbelastung ausgezeichneten Zeit der Entbindung. Die frühzeitige Entwicklung eines restriktiven Füllungsmuster scheint prädiktiv für vitale Herzrhythmusstörungen und Herz-Kreislaufprobleme im Verlauf der Schwangerschaft und der Entbindung zu sein. Nur mittels Notfall-Section und frühzeitiger Einleitung der Entbindung konnten die Komplikationen beherrscht werden.



23 jährige Diabetikerin; transmitrales Füllungsmuster

oberes Bild: erstes Trimenon

unteres Bild: Zeitpunkt der Entbindung



#### **4.4.4. Sportler**

**Fragestellung: Kann eine pathologische linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit arterieller Hypertonie von einer physiologischen linksventrikulären Hypertrophie bei Sportlern mit Dopplerechokardiographisch bestimmten linksventrikulären diastolischen Funktionsparametern unterschieden werden?**

#### **4.5.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

42 männliche Langstreckenläufer (durchschnittliches Alter:  $28 \pm 6$  Jahre), die mindestens 50-60 km/Woche regelmäßig trainieren, wurden in der Gruppe der Ausdauersportler rekrutiert. Ausschlußkriterien waren aufgrund klinischer, laborchemischer, elektrokardiographischer und echokardiographischer Untersuchungen eine kardiale und pulmonale Erkrankung sowie relevante Herzrhythmusstörungen.

Bei 31 männlichen Patienten (durchschnittliches Alter  $25 \pm 7$  Jahre) mit arterieller Hypertonie (Blutdruck  $> 160/95$  mm Hg) lag bereits eine antihypertensive Therapie vor. Einschlusskriterien der Patienten mit arterieller Hypertonie waren einerseits eine echokardiographisch dokumentierte linksventrikuläre Hypertrophie (Wanddicken  $\geq 13$  mm) sowie normotensive Blutdruckwerte (entsprechend den WHO Kriterien: systolischer Blutdruck  $< 140$  mmHg und diastolischer Blutdruck  $< 90$  mm Hg) unter antihypertensiver Therapie. Die antihypertensive Therapie bestand bei sechs Patienten aus einer Dreifach-kombination (ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretikum ( $n = 4$ ); AT2-Rezeptor-Antagonist, Betablocker und Diuretikum ( $n = 2$ )), bei 14 Patienten aus einer Zwei-fachkombination (ACE-Hemmer und Diuretikum ( $n = 6$ ); Calciumantagonist und ACE-Hemmer ( $n = 4$ ); Betablocker und Diuretikum ( $n=4$ )) und bei 13 Patienten aus einer Monotherapie (ACE-Hemmer ( $n = 3$ ); AT2-Rezeptor Antagonist ( $n = 2$ ); Diuretikum ( $n = 3$ ); Calciumantagonisten ( $n = 2$ ); Betablocker ( $n = 3$ )).

Als Kontrollkollektiv dienten 20 herzgesunde (Klinik, EKG, Echokardiographie), altersentsprechende Männer (mittleres Alter:  $26 \pm 8$  Jahre), die keine regelmäßige sportliche Aktivität betrieben.

#### 4.5.2. Ergebnisse

Hinsichtlich Alter, Körperoberfläche und Herzfrequenz sowie mittleren arteriellen Blutdruck lagen zwischen den Probanden, Ausdauersportlern und Hypertonikern keine signifikanten Unterschiede vor.

	<b>Untrainierte Probanden n=20</b>	<b>Ausdauer-Sportler n=42</b>	<b>Hypertoniker mit LVH n=31</b>	<b>Ausdauer-sportler vs Untrainierte</b>	<b>Ausdauer-sportler vs Hypertoniker</b>
Alter [Jahre]	26±8	25±7	28±6	n.s.	n.s.
BSA [kg/cm <sup>2</sup> ]	2,28±0,5	2,27±0,8	2,27±0,6	n.s.	n.s.
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	70±6	59±6	69±4	n.s.	n.s.
RR systolisch [mmHg]	134±8	128±9	136±5	n.s.	n.s.
RR diastolisch [mmHg]	82±8	79±6	85±7	n.s.	n.s.
Mittlerer RR [mm Hg]	99±7	95±5	102±6	n.s.	n.s.

Tabelle 4.5.1. Blutdruckverhalten bei Untrainierten Probanden, Hypertonikern und Ausdauersportlern

Bei allen drei Kollektiven lag die systolische linksventrikuläre Funktion, als Fractional Shortening gemessen, im Normbereich (untrainierte Probanden: 44±4%, Ausdauersportler: 43±7%; Hypertoniker: 42±3%; n.s.). Die mittels M-mode erhobenen echokardiographischen Befunde für die linksatrialen Dimensionen sowie die Weite der Aorta ascendens zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Kollektiven. Der mittlere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser bei Ausdauersportlern lag mit 50±4 mm im Normbereich und war im Vergleich zu 48±3 mm bei den untrainierten Probanden und 47±5 mm bei den Hypertonikern tendenziell erhöht.

Bei den Ausdauersportlern und den Hypertonikern konnten echokardiographisch vergleichbare linksventrikuläre Wanddicken mit einer Septumdicke von jeweils 15 mm und der Posterolateralwanddicke von 14 mm dokumentiert werden.

	Untrainierte Probanden n=20	Ausdauer- Sportler n=42	Hypertoniker mit LV Hypertrophie n=31	Ausdauersportler versus Untrainierte	Ausdauersportler versus Hypertoniker
Aorta [mm]	36±8	35±7	33±6	n.s.	n.s.
LA [mm]	35±3	33±5	35±6	n.s.	n.s.
LVEDD [mm]	48±3	50±4	47±5	n.s.	n.s.
FS [%]	44±4	43±7	42±3	n.s.	n.s.
IVS [mm]	9±2	15±3*	15±2*	<0,01	n.s.
LVPW [mm]	8±1	14±2*	14±3*	<0,01	n.s.

Tabelle 4.5.2. Morphologische Parameter bei Untrainierten Probanden, Hypertonikern und Ausdauersportlern

Die linksventrikuläre Muskelmasse lag bei den Ausdauersportlern und Hypertonikern signifikant über den Werten der untrainierten Probanden (untrainierte Probanden: 119±12 g, Ausdauersportler: 225±18 g\*, Hypertoniker: 216±16 g\*; \* p <0,01 versus untrainierte Probanden).

	Untrainierte Probanden n = 20	Ausdauer- Sportler n = 42	Hypertoniker mit LV Hypertrophie n = 31	Ausdauersportler versus Untrainierte	Ausdauersportler versus Hypertoniker
LVMM [g]	119±12	225±18	216±16	< 0,01	n.s.
LVMMI [g/m <sup>2</sup> ]	52±7	99±10	95±11	< 0,01	n.s.

Tabelle 4.5.3. Linksventrikuläre Muskelmasse bzw. Muskelmassenindex bei Untrainierten Probanden, Hypertonikern und Ausdauersportlern

Aufgrund der vergleichbaren Körperoberfläche der drei Untersuchungskollektive ließen sich für den linksventrikulären Muskelmassenindex erhöhte Werte bei Ausdauersportlern (99±10 g/m<sup>2</sup>\*) und Hypertonikern (95±11 g/m<sup>2</sup>\*) gegenüber untrainierten Probanden (52±7 g/m<sup>2</sup>) dokumentieren.

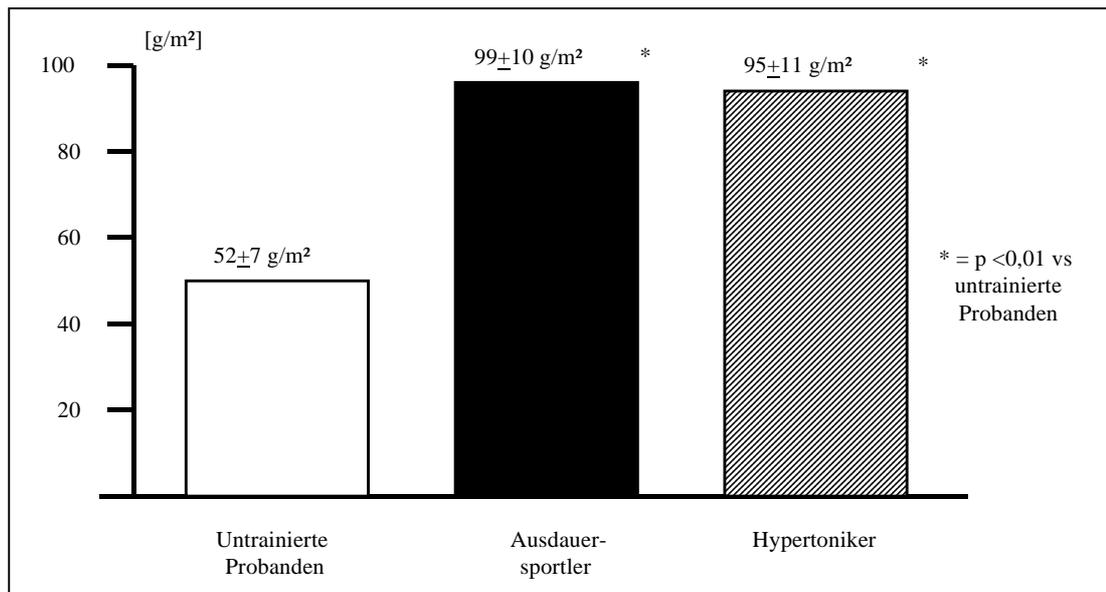


Abb. 4.5.1. Linksventrikulärer Muskelmassenindex bei Untrainierten Probanden, Hypertonikern und Ausdauersportlern

Die Doppler-echokardiographische Untersuchung über der Mitralklappe ergab ein normales linksventrikuläres diastolisches Füllungsverhalten bei den Ausdauersportlern (maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit  $V_E$ :  $0,64 \pm 0,1$  m/s; maximale spät-diastolische Einstromgeschwindigkeit  $V_A$ :  $0,51 \pm 0,2$  m/s, E/A Quotient:  $1,25 \pm 0,11$ , Dezelerationszeit DT:  $182 \pm 14$  ms; isovolumetrische Relaxationszeit IVRT:  $78 \pm 9$  ms). Dagegen zeigte sich eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion im Sinne einer Relaxationsstörung mit Abnahme der frühdiastolischen Füllung ( $V_E$ :  $0,45 \pm 0,1$  m/s), kompensatorischer Zunahme der atrialen Füllungskomponente ( $V_A$ :  $0,54 \pm 0,1$  m/s) und einer verlängerten Dezelerationszeit ( $232 \pm 14$  ms) und isovolumetrischen Relaxationszeit ( $128 \pm 9$  ms) bei den Patienten mit arterieller Hypertonie. Bei den untrainierten Probanden lagen altersentsprechende Normalwerte für die linksventrikulären diastolischen Parameter vor. Mit Hilfe der Messung der Geschwindigkeiten des Pulmonalvenenflusses konnte in allen drei Kollektiven eine Pseudonormalisierung ausgeschlossen werden.

	Untrainierte Probanden  n=20	Ausdauer- Sportler  n=42	Hypertoniker mit LVH  n=31	Ausdauer- sportler versus Untrainierte	Ausdauer- sportler versus Hypertoniker
VE [m/s]	0,67±0,1	0,64±0,1	0,45±0,09	n.s.	< 0,01
VA [m/s]	0,52±0,2	0,51±0,2	0,54±0,1	n.s.	n.s.
VE/VA	1,28±0,09	1,25±0,11	0,83±0,08	n.s.	< 0,01
AT [ms]	67±6	69±4	66±7	n.s.	n.s.
DT [ms]	177±14	182±14	232±14	n.s.	< 0,01
IVRT [ms]	83±7	78±9	128±9	n.s.	< 0,01
PV syst [m/s]	0,46±0,09	0,44±0,1	0,45±0,08	n.s.	n.s.
PV diast [m/s]	0,43±0,07	0,42±0,07	0,44±0,06	n.s.	n.s.
PV atrial [m/s]	0,20±0,03	0,21±0,06	0,20±0,05	n.s.	n.s.

Tabelle 4.5.4. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter bei untrainierten Probanden, Ausdauersportlern und Hypertonikern

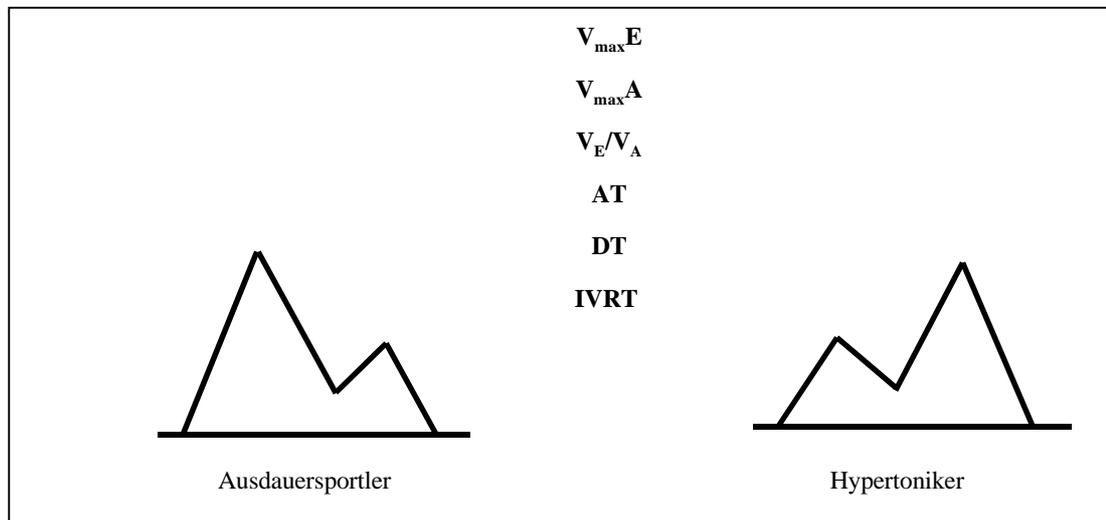


Abb. 4.5.2. Linksventrikuläre diastolische Füllungsmuster bei untrainierten Probanden, Ausdauersportlern und Hypertonikern

#### 4.5.3. Diskussion

Bei den von uns untersuchten trainierten Ausdauersportlern und medikamentös adäquat behandelten Hypertonikern lagen vergleichbare Werte für die linksventrikuläre Muskelmasse und den Muskelmassenindex vor, die gegenüber untrainierten Probanden weitaus höher ausfielen. Trotz vergleichbarer Zunahme der linksventrikulären Masse wiesen allerdings die Ausdauersportler im Gegensatz zu den Hypertonikern ein normales linksventrikuläres Füllungsverhalten auf (308). In der Literatur wurde bei Ausdauersportlern der Begriff der „physiologischen“ Hypertrophie geprägt (56; 100), welche sich von den „pathologischen“ Hypertrophieformen bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Aortenklappenstenose und hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie durch eine bei diesen Krankheitsbildern eingeschränkte linksventrikuläre Füllungsdynamik abgrenzen läßt. Im Gegensatz zur Sportlerherz-Hypertrophie führt die linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu signifikanten Veränderungen der linksventrikulären diastolischen Füllungsparameter. Schon 1985 beschrieb Granger eine Einschränkung der frühdiastolischen Füllung beim hypertrophierten Herzen im Sinne einer Abnahme der frühdiastolischen Füllung mit kompensatorischer Zunahme der atrialen Füllungskomponente (100). Diese bei 60-90% der Patienten mit pathologischer Myokardhypertrophie registrierte frühdiastolische Füllungsbehinderung tritt in der Regel als frühes Zeichen einer kardialen Funktionseinschränkung noch vor Auftreten einer systolischen Störung mit Kontraktilitätseinbuße auf (84). Dies konnten unsere Daten bestätigen, indem sich bei noch normaler linksventrikulärer systolischer Pumpfunktion bereits eine signifikante Einschränkung der linksventrikulären diastolischen Funktion bei den Hypertonikern dokumentieren ließ. In der Mehrzahl der Fälle wird die frühdiastolische Störung der schnellen linksventrikulären Füllung noch vor der Entwicklung elektro- oder echokardiographischer Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie beobachtet (263).

Als Faktoren der diastolischen Funktionsstörung (31, 92, 102, 103, 104) werden fibrotische Umbauprozesse, Störungen der Zellmatrix, eine Erhöhung der Steifigkeit sowohl des Gesamtventrikels als auch des linksventrikulären

Myokards diskutiert. So bewirkt die veränderte Gewebetextur bei der arteriellen Hypertonie mit Zunahme des Kollagengehalts als Zeichen einer reparativen Fibrose eine Abnahme der myokardialen Dehnbarkeit des linken Ventrikels und dadurch eine Zunahme der myokardialen Steifigkeit (31, 294, 295). Als Zeichen der gestörten linksventrikulären Compliance kommt es schließlich zu einer Verlagerung der diastolischen Druck-Volumen-Kurve nach links.

Darüberhinaus wird diese Compliancestörung bei pathologischer linksventrikulärer Hypertrophie zumindest teilweise erklärt mit einer subendokardialen Myokardfibrose, die auf eine bei linksventrikulärer Hypertrophie eingeschränkten Koronarperfusion zurückgeführt wird (92, 93, 103, 104).

Ferner kann bei pathologischer linksventrikulärer Hypertrophie eine verlangsamte Relaxation aufgrund eines gestörten diastolischen myokardialen Kalziumstoffwechsels vorliegen. Regionale Texturheterogenitäten führen zu einer fibrosebedingten zeitlichen und insbesondere auch räumlichen Uneinheitlichkeit der Kontraktion und Relaxation des Ventrikels („Nonuniformity“) (39). Die mit der Erhöhung der Kammersteifigkeit verbundene Verschlechterung der passiven diastolischen Eigenschaften des Ventrikels verringert die Koronarreserve und verschiebt die Druck-Volumen-Schleife auf ein ungünstigeres Arbeitsniveau.

In dieser Untersuchung konnten somit gravierende qualitative Unterschiede zwischen einer pathologischen linksventrikulären Hypertrophie infolge einer arteriellen Hypertonie und einer Wandmassenvermehrung bei Ausdauertraining aufgezeigt werden. Damit erlaubt die Doppler-echokardiographische Untersuchung eine Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer Hypertrophie. So fand sich bei vergleichbarem Hypertrophieausmaß bei der Sportlerherz-Hypertrophie keine Einschränkung der linksventrikulären Füllung.

## **5. Bedeutung der linksventrikulären diastolischen Funktion bei kardialen Erkrankungen**

### **5.1. Dilatative Kardiomyopathie**

**Fragestellung: Läßt sich der klinische Verlauf von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie durch Veränderungen der diastolischen Funktion vorhersagen?**

#### **5.1.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

40 konsekutive Patienten (17 Frauen und 23 Männer) mit einem mittleren Alter von  $48 \pm 14$  Jahre und idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie wurden während 12/93 – 12/95 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose klinisch, echokardiographisch und angiographisch untersucht. Die Diagnosesicherung der idiopathischen DCM erfolgte mittels invasiver Herzkatheteruntersuchung nach den folgenden Kriterien: Ausschluß einer koronaren Makroangiopathie, Nachweis einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion (Ejektionsfraktion  $< 50\%$ ), vergrößertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen sowie Ausschluß einer sekundären Ursache der Ventrikelfunktionsstörung infolge von Herzklappenfehler, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie oder einer Erkrankung der Schilddrüse. Eine Myokarditis wurde histologisch und immunhistologisch durch sequentiell im Abstand von drei Monaten entnommene rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsien ausgeschlossen.

Sieben Patienten, die eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern aufwiesen bzw. im weiteren Verlauf entwickelten, wurden nicht weiter berücksichtigt, da echokardiographisch keine Messung der spätdiastolischen durch die Vorhofkontraktion bedingte Einstromgeschwindigkeit  $V_A$  möglich ist, so daß sich die endgültige Patientenzahl auf 33 reduzierte.

Die Patienten wurden nach 6, 12, 24 und 36 Monaten ambulant klinisch und echokardiographisch nachuntersucht. Als klinische Ereignisse wurden prospektiv gewertet: stationäre Aufnahmen wegen progredienter Herzinsuffizienz, Herztransplantation, kardialer Tod und plötzlicher Herztod. Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurden die Patienten retrospektiv nach 36 Monaten in zwei

Gruppen unterteilt. Der Gruppe II (n = 11) wurden diejenigen Patienten zugeordnet, die entweder verstarben (n = 8) (manifeste Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod) oder aufgrund progredienter Herzinsuffizienz (n = 3) transplantiert werden mußten. Die überlebenden Patienten (n = 22) stellten die Gruppe I dar und wurden in einem direkten Gruppenvergleich mit der Gruppe II verglichen. Die Beobachtungszeiträume zwischen den Gruppen differierten aufgrund der klinischen Ereignisse in Gruppe II.: Gruppe I  $40 \pm 15$  Monate versus Gruppe II  $24 \pm 12$  Monate.

	<b>DCM</b> n=33
Männlich (n)	19 (59%)
Alter (Jahre)	$48 \pm 14$ [21-67]
Verstorben	8
Herztransplantation	3
1-Jahres Letalität	15%
2-Jahres Letalität	11%
3-Jahres Letalität	12%

Tabelle 5.1.1. Patientencharakteristika

### 5.1.2. Ergebnisse

85% der Patienten (n = 28) waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung symptomatisch (NYHA II-IV), neun Patienten (27%) klagten über Angina pectoris und bei sechs Patienten (18%) fanden sich periphere Ödeme.

Für die Parameter arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Herz-Thorax Quotient, Doppelprodukt, metabolische Äquivalente und Belastungskapazität ergaben sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

	Überlebende n=22	Verstorbene/Transplantierte n=11	p
Nachbeobachtungszeitraum [Monate]	40±8	24±12	< 0,01
NYHA	2,90±0,9	2,72±1,2	n.s.
I [n]	3	2	
II [n]	3	2	
III [n]	12	4	
IV [n]	4	3	
Anzahl der stationären Aufnahmen [n]	1,6	4,6	< 0,01
Herzfrequenz [bpm]	77,7±20,1	79,8±19,1	n.s.
<b>Blutdruck systolisch [mm Hg]</b>	123,1±18,1	126,4±19,6	n.s.
Blutdruck diastolisch [mm Hg]	77,0±8,1	81,9±12,3	n.s.
<b>Herz-Thorax Quotient</b>	0,58±0,08	0,57±0,10	n.s.
Doppelprodukt (RR <sub>sys</sub> x HF)	9564,8±334	10086,7±291	n.s.
MET`s [3,5 x ml O <sub>2</sub> x kg <sup>-1</sup> x min <sup>-2</sup> ]	6,8±2,9	6,4±2,4	n.s.
Belastungskapazität (J)	22194±16518	21573±17921	n.s.

Tabelle 5.1.2. Klinische Parameter von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

	Überlebende n=22	Verstorbene/Transplantierte n =11	p
ACE-Hemmer	16/22 [73%]	7/11 [64%]	n.s.
Diuretika	18/22 [82%]	9/11 [82%]	n.s.
β-Blocker	6/22 [27%]	3/11 [27%]	n.s.
Calciumantagonisten	7/22 [32%]	4/11 [36%]	n.s.
Nitrate	5/22 [23%]	3/11 [27%]	n.s.
Digitalis	19/22 [86%]	10/11 [91%]	n.s.

Tabelle 5.1.3. Medikamentöse Therapie bei Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie

Bezüglich der medikamentösen Therapie fand sich in beiden Gruppen kein Unterschied.

Die Häufigkeit eines Linksschenkelblockes und der Schweregrad der Herzrhythmusstörung nach der Lown Klassifikation differierten nicht. In beiden Gruppen wurden bei 27% (Gruppe I = sechs Patienten, Gruppe II = drei Patienten) im 24 Stunden-Holter-EKG komplexe Herzrhythmusstörungen vom Typ Lown IV b dokumentiert.

Die invasiv erhobenen systolischen Parameter der linksventrikulären Auswurffraktion und des Schlagvolumenindex ergaben für die Gruppe I der Überlebenden im Vergleich zur Gruppe II der Verstorbenen/Transplantierten keine relevanten Unterschiede, lagen aber in beiden Gruppen unter dem Normalbereich. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck und Volumenindex waren ebenfalls in beiden Patientenkollektiven deutlich gegenüber den Normalwerten.

	Überlebende n=22	Verstorbene/Transplantierte n=11	p
<i>Systolische Parameter</i>			
EF [%]	31,9±1,8	30,9±2,8	n.s.
SVI [ml/Schlag/m <sup>2</sup> ]	42,2±11,9	40,1±8,5	n.s.
LVMMI [g/m <sup>2</sup> ]	38,1±10,2	42,0±6,0	n.s.
<i>Diastolische Parameter</i>			
LVEDVI [ml/m <sup>2</sup> ]	133,4±44,9	140,3±22,4	n.s.
LVEDP	30,0±10,0	28,0±9,8	n.s.
Tau [ms]	94,3±19,1	59,2±17,3	< 0,01
b	17,9±8,1	76,1±12,1	< 0,01

Tabelle 5.1.4. Invasiv gemessene hämodynamische Parameter bei Patienten mit DCM

Die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation Tau lag in beiden Patientenkollektiven signifikant über den Normalwerten, allerdings war der Wert in der Gruppe II bereits zur Erstdiagnose signifikant niedriger als in Gruppe I. Im

Gegensatz dazu lag die Muskelsteifigkeitskonstante b in der Gruppe I im Normbereich, während sie bei den Patienten der Gruppe II pathologisch erhöht war.

Die echokardiographischen Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen bezüglich der Dimensionen der Aorta, des linken Vorhofs, des rechten Ventrikels, des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers und der systolischen Herzfunktion (Fractional Shortening). Auch die Wanddicken des Septums und der Posterolateralwand waren vergleichbar.

	Überlebende		Verstorbene/Transplantierte	
	ED n=22	KU n=22	ED n = 11	KU n = 11
<i>Aorta [mm]</i>	35±4	34±8	33±6	33±5
LA [mm]	47±4	47±6	46±5	49±5
<i>LVEDD [mm]</i>	67±6	62±5	69±7	74±8
IVS [mm]	8±2	8±3	8±2	8±1
PLW [mm]	7±1	8±2	7±2	7±2
FS [%]	19±2	23±4	20±3	14±4

Tabelle 5.1.5. Morphologische Parameter bei Patienten mit DCM

Bei der Auswertung der Doppler-echokardiographischen linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter ergaben sich mit Ausnahme der Dezelerationszeit zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede. Die Dezelerationszeit war als einziger linksventrikulärer diastolischer Parameter bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in der Gruppe II signifikant reduziert und blieb gegenüber den altersentsprechenden Normwerten signifikant erniedrigt, unterhalb von 140 ms (Gruppe II Dezelerationszeit: von 116±11 auf 129±17 ms,  $p < 0,01$ ).

	<b>Überlebende</b> n=22	<b>Verstorbene/Transplantierte</b> n=11	<b>p</b>
V <sub>E</sub> [m/s]	0,68±0,14	0,64±0,18	n.s.
V <sub>A</sub> [m/s]	0,55±0,17	0,57±0,24	n.s.
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	1,23±0,21	1,12±0,19	n.s.
AT [ms]	78±9	74±8	n.s.
DT [ms]	192±19	116±11	< 0,01
IVRT	107±9	112±9	n.s.
PV <sub>sys</sub> [m/s]	0,42±0,09	0,43±0,06	n.s.
PV <sub>diast</sub> [m/s]	0,46±0,06	0,45±0,04	n.s.
PV <sub>atrial</sub> [m/s]	0,21±0,07	0,23±0,08	n.s.

Tabelle 5.1.6. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik

Bei den Überlebenden wurden im Vergleich zur Erstuntersuchung für die Fractional Shortening höhere, für den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser niedrigere Werte gemessen (FS Gruppe I: von 19±2 auf 23±4 %, p = n.s.; LVEDD Gruppe I: von 67±6 auf 62±5 mm, p = n.s.). In der Gruppe der Verstorbenen/Transplantierten verschlechterten sich diese Parameter (FS Gruppe II: 20±3 auf 14,4%, p = n.s.; LVEDD Gruppe II: 69±7 auf 74±8 mm, p = n.s.).

Überlebende	Verstorbene/Transplantierte
-------------	-----------------------------

	ED n=22	KU n=22	ED n=11	KU n=11
Aorta [mm]	35±4	34±8	33±6	33±5
LA [mm]	47±4	47±6	46±5	49±5
LVEDD [mm]	67±6	62±5	69±7	74±8
IVS [mm]	8±2	8±3	8±2	8±1
PLW [mm]	7±1	8±2	7±2	7±2
FS [%]	19±2	23±4	20±3	14±4

Tabelle 5.1.7. Echokardiographisch bestimmte morphologische und funktionelle Parameter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung  
Gruppe der Überlebenden: 40±15 Monate  
Gruppe der Verstorbenen/Transplantierte 24±12 Monate

Bei den Doppler-echokardiographisch gemessenen linksventrikulären diastolischen Funktionsparametern wurden signifikante Veränderungen im Verlauf dokumentiert. Für die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit  $V_E$  zeigte sich bei vergleichbaren Ausgangswerten in der Gruppe II eine signifikante Zunahme von  $0,64 \pm 0,18$  auf  $0,91 \pm 0,21$  m/s,  $p < 0,01$ . Der Absolutwert von  $V_E$  bei der Nachuntersuchung war in Gruppe II signifikant höher als der in Gruppe I (Gruppe II:  $0,91 \pm 0,21$  m/s Gruppe I:  $0,63 \pm 0,2$  m/s,  $p < 0,01$ ). Die maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit zeigte in der Gruppe I im Verlauf einen Trend zu höheren Werten (Gruppe I  $V_A$ :  $0,55 \pm 0,17$  auf  $0,64 \pm 0,17$  m/s,  $p < 0,01$ ). Die gemessenen Werte von  $V_A$  waren weder bei der Erstuntersuchung noch bei der Nachuntersuchung zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Das unterschiedliche Verhalten von  $V_E$  spiegelt sich im Verhältnis von  $V_E/V_A$  wider. Während in der Gruppe I der  $V_E/V_A$  Quotient im Verlauf abfiel, zeigte sich in der Gruppe II ein ansteigender  $V_E/V_A$  Quotient. Die isovolumetrische Relaxationszeit, welche zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in beiden Patientengruppen vergleichbar war, zeigte im

Beobachtungszeitraum in der Gruppe II eine deutliche Reduktion (Gruppe II IVRT: von  $112 \pm 9$  auf  $69 \pm 7$  ms,  $p < 0,01$ ). Für die Akzelerationszeit zeigten sich in beiden Patientengruppen keine relevanten Veränderungen.

Überlebende n=22	Verstorbene/ Transplantierte n=11	p	p
---------------------	---	---	---

	ED	KU	ED	KU	Überlebende vs ED	Verstorbene/ Transplantierte vs ED
$V_E$ [m/s]	$0,68 \pm 0,14$	$0,63 \pm 0,2$	$0,64 \pm 0,18$	$0,91 \pm 0,21$	n.s.	$< 0,01$
$V_A$ [m/s]	$0,55 \pm 0,17$	$0,64 \pm 0,17$	$0,57 \pm 0,24$	$0,52 \pm 0,23$	$< 0,01$	n.s.
$V_E/V_A$	$1,23 \pm 0,21$	$0,98 \pm 0,19$	$1,12 \pm 0,19$	$1,75 \pm 0,18$	$< 0,01$	$< 0,01$
AT [ms]	$78 \pm 9$	$81 \pm 8$	$74 \pm 8$	$76 \pm 9$	n.s.	n.s.
DT [ms]	$192 \pm 19$	$211 \pm 14$	$116 \pm 11$	$129 \pm 17$	n.s.	$< 0,01$
IVRT	$107 \pm 9$	$124 \pm 11$	$112 \pm 9$	$69 \pm 7$	n.s.	$< 0,01$
$PV_{\text{sys}}$ [m/s]	$0,42 \pm 0,09$	$0,40 \pm 0,08$	$0,43 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,07$	n.s.	n.s.
$PV_{\text{diast}}$ [m/s]	$0,46 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,05$	n.s.	n.s.
$PV_{\text{atrial}}$ [m/s]	$0,21 \pm 0,07$	$0,22 \pm 0,05$	$0,23 \pm 0,08$	$0,21 \pm 0,06$	n.s.	n.s.

Tabelle 5.1.8. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik und zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung  
Gruppe der Überlebenden:  $40 \pm 15$  Monate  
Gruppe der Verstorbenen/Transplantierte  $24 \pm 12$  Monate

### 5.1.3. Diskussion

Aufgrund früherer Untersuchungen ist ein diastolisches „restriktives“ Füllungsmuster bei dilatativer Kardiomyopathie mit einer ungünstigen Prognose verbunden (193, 201). Dies konnten die Ergebnisse unserer Langzeitverlaufsbeobachtung bestätigen, indem Patienten mit einer bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik erhöhten Muskelsteifigkeitskonstante  $b$  als Hinweis einer Reduktion der elastischen Eigenschaften des linken Ventrikels mit einer schlechten Langzeitprognose belastet waren. In Übereinstimmung zu diesem invasiv erhobenen Parameter zeigt sich echokardiographisch eine erniedrigte Dezelerationszeit ( $< 150$

ms) mit einem Anstieg der frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zu einem höheren  $V_E$  ( $> 0,80$  m/s) und einem Trend zu höheren Werten für  $V_E/V_A$  ( $> 1,6$ ). Diese echokardiographischen Parameter der linksventrikulären Dysfunktion müssen demnach als frühzeitiger Indikator eines prognostisch ungünstigen Krankheitsverlaufs mit einem hohen prädiktiven Wert angesehen werden (299, 307).

Bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese diskutierte die Arbeitsgruppe um Xie (307), daß bei Patienten mit einer verlängerten Dezelerationszeit ( $> 160$  ms) prognostisch eine Verbesserung der fraktionierten Verkürzungsfraction und des linksventrikulären Durchmessers zu erwarten ist. Die Dezelerationszeit war in der Gruppe der Verstorbenen und Transplantierten (Gruppe II) auch im Verlauf signifikant kürzer als in der Gruppe der Überlebenden. Außerdem lag der absolute Wert von 145 ms unterhalb des von Nishimura (187, 188) vorgeschlagenen Grenzwertes für die Dezelerationszeit ( $< 160$  ms). Eine in diesem Bereich in den Nachuntersuchungen reduzierte Dezelerationszeit war in unserer Arbeit grundsätzlich mit einer schlechten Prognose verbunden. Der in der Literatur (201) vorgeschlagene Grenzwert von 115 ms erscheint nach den Resultaten unserer Untersuchung als deutlich zu niedrig.

Aufgrund der Doppler-echokardiographischen Nachuntersuchungen zeigte sich, daß die Richtungsänderung der Doppler-echokardiographischen Parameter, nicht aber deren Absolutwerte von Bedeutung sind. Bei der Erstuntersuchung wiesen 19 von 33 Patienten einen  $V_E/V_A$ - Quotienten kardial Gesunder auf (28). 14 Patienten hatten ein vorhofbetontes Füllungsmuster mit einem  $V_E/V_A$  – Quotienten  $< 1$ . Dieses Füllungsmuster wurde bereits bei verschiedenen kardialen Erkrankungen, wie Aortenklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung (11, 154, 283, 284) gefunden.

Allerdings war der Trend zu einem höheren  $V_E/V_A$ -Quotienten und gleichzeitig erniedrigter Dezelerationszeit bei den Kontrolluntersuchungen mit einer schlechten Prognose verbunden, obwohl der  $V_E/V_A$ -Quotient weiterhin zwischen 1 und 2 lag. Ursächlich hierfür ist bei weitgehender Konstanz von  $V_A$  ein signifikanter Anstieg von  $V_E$ . Auf die Bedeutung eines Anstiegs von  $V_E$  bei schwerer kardialer Funktionsbeeinträchtigung konnte Shen schon 1992 hinweisen (257). Die

beobachteten funktionellen Veränderungen der linksventrikulären Parameter sind kausal nicht durch eine Zunahme der Herzfrequenz erklärbar (125).

Eine gestörte Relaxation wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik bei allen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie dokumentiert. Entsprechend wurde bei der invasiven Messung für alle Patienten ein erhöhter Wert für Tau nachgewiesen. Bei der Doppler-echokardiographischen Untersuchung zeigte sich eine Relaxationsstörung mit dem hierfür typischen Füllungsmuster mit niedriger frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit und relativ hohem atrialen Füllungsbeitrag. Die zunehmende Dilatation des linken Ventrikels führt zu einer Abnahme der Ventrikeldehnbarkeit. Der dadurch bereits früh in der Diastole ansteigende Widerstand führt zu einem raschen Abfall des frühdiastolischen Dopplerflußsignals als Ausdruck der behinderten passiven Füllung. Dieses „restriktive“ Füllungsmuster wird in klassischer Form bei der restriktiven Kardiomyopathie beobachtet (11). Ein hoher frühdiastolischer atrioventrikulärer Druckgradient infolge Erhöhung des linksatrialen Druckes bzw. der Vorlast stellt einen Kompensationsmechanismus dar, der zu einer Erhöhung der Druckwerte im Pulmonalkapillarbett und damit zum Leitsymptom dieser Patienten, der Dyspnoe, führt.

Bei der Behandlung von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie müssen jene Patienten identifiziert werden, die eine schlechte Prognose mit gegebenenfalls notwendiger Herztransplantation aufweisen (134, 270, 283, 301). Objektive Funktionsgrößen wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, hämodynamische oder histomorphometrische Parameter stellen bessere prognostische Indizes als der klinische Status dar, aber keiner der bisher in der Literatur untersuchten Parameter erlaubt eine zuverlässige individuelle Prognoseabschätzung (87; 128). Dies bestätigte auch unsere Untersuchung, bei der klinische Parameter und Indizes zur systolischen Herzfunktion nicht in der Lage waren, die Prognose vorherzusagen (147).

Zahlreiche Voruntersuchungen wiesen bereits die Relevanz der diastolischen Herzfunktion für die Prognose der DCM nach (154, 201, 283, 284).

So kann die Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Funktion exakt nur methodisch aufwendig mittels invasiv biplaner linksventrikulärer Angiographie und simultaner Mikromanometrie erfaßt werden. Als nicht-invasive

Methode zur Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion steht allerdings die Doppler-echokardiographische Analyse diastolischer Funktionsparameter zur Verfügung. Für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und linksventrikulärer Hypertrophie wurde bereits die prognostische Aussagekraft echokardiographisch ermittelter linksventrikulärer Funktionsparameter mit invasiv erhobenen Parametern verglichen (149; 187, 188, 190). Dagegen liegen für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie noch keine definitiven Daten zum Stellenwert nicht-invasiv gemessener linksventrikulärer diastolischer Funktionsparameter vor.

Die Überlebenskurve der dilatativen Kardiomyopathie zeigt in den meisten Untersuchungen einen exponentiellen Verlauf mit einer hohen anfänglichen Sterblichkeit in den ersten zwei bis drei Jahren und einer nach fünf Jahren relativ günstigen Langzeitprognose (42). Die Nachbeobachtungszeit der Patienten von etwa drei Jahren umfaßt demnach die prognostisch relevante Zeit nach Diagnosestellung, so daß eine Aussage über den Initialverlauf der dilatativen Kardiomyopathie in dieser Phase getroffen werden kann.

Bisher wurden überwiegend kleine Gruppen von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie dopplerechokardiographisch untersucht, wobei eine Konkordanz zwischen dem klinischen Verlauf und Doppler-echokardiographischen Parametern aufgezeigt werden (300) konnte. Vergleichbar diesen Befunden (299) zeigten unsere Verlaufsbeobachtungen eine enge Korrelation zwischen der linksventrikulären diastolischen Funktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem klinischen Verlauf. Des weiteren wurde erstmals zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die diastolische Funktion sowohl invasiv und nicht-invasiv simultan erfaßt. Dadurch wurde gewährleistet, daß die nicht-invasiv erhobenen linksventrikulären Parameter nicht durch extrakardiale Einflußgrößen beeinflusst werden und dem „Gold-Standard“, den invasiv gemessenen Werten, entsprechen.

Die überlebenden Patienten unterschieden sich zum Diagnosezeitpunkt durch eine verlängerte frühdiastolische Dezelerationszeit von den Patienten mit prognostisch ungünstigem Verlauf.

Pathophysiologisch ist der transmitrale Füllungsverlauf als Produkt mehrerer Faktoren anzusehen: die Ventrikeldehnbarkeit, der atrioventrikuläre

Druckgradient, die Herzfrequenz und die Relaxation zu Beginn der Diastole (11, 149, 150, 187, 188, 190, 278). Eine progrediente Dilatation des linken Ventrikels führt zu einer verminderten Compliance, die ihrerseits der passiven Füllung des Ventrikels in der frühen Diastole einen zunehmenden Widerstand entgegensetzt, was sich bei progredienter Herzinsuffizienz in einer verkürzten Dezelerationszeit mit Verschiebung des diastolischen Einstromprofils zugunsten der frühen Diastole widerspiegelt. Bei der insgesamt verminderten Pumpleistung des Herzens erfolgt gemäß dem Druck-Volumen-Diagramm nach Frank Starling eine Erhöhung der Vorlast, was in diesem Fall eine Erhöhung des atrioventrikulären Druckgradienten, der Vorlast des linken Ventrikels bedeutet:  $V_E$  wird zu höheren Werten verschoben. Konsekutiv kommt es zum Anstieg des Pulmonalkapillardrucks und klinisch zur Dyspnoe.

Als Limitation dieser Untersuchung sind die kleine Patientenzahl und das Studiendesign zu diskutieren. Aufgrund der kleinen Untersuchungszahl wurde trotz prospektiver Erfassung der Daten eine Einteilung retrospektiv nach klinisch gravierenden Ereignissen vorgenommen, so daß diese prognostisch wichtigen Befunde in größeren Untersuchungen prospektiv überprüft werden sollten.

Demnach liefert die invasive sowie die nicht-invasive Analyse der linksventrikulären diastolischen Funktion wertvolle Daten zur Prognoseabschätzung von Patienten mit DCM. So können Patienten mit einer günstigen Prognose bereits frühzeitig erkannt werden, die unter konservativer Therapie selbst bei initial ausgeprägter klinischer Symptomatik eine Stabilisierung oder Verbesserung entwickeln.

Die Doppler-echokardiographische Untersuchung hat drei wesentliche Vorteile gegenüber der Messung invasiver Parameter: die ambulant ubiquitäre Verfügbarkeit, die beliebige Wiederholbarkeit bei Nichtinvasivität und die Durchführbarkeit bei nahezu allen Patienten. Demnach kann die Analyse der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit, des E/A Quotienten und der Dezelerationszeit einen wesentlichen Beitrag bei der engmaschigen Betreuung von Patienten mit DCM leisten.

## **5.2. Myokarditis**

### **Fragestellung: Eignen sich hämodynamische Parameter zur Verlaufsbeobachtung bei immunhistologisch gesicherter Myokarditis?**

#### **5.2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

Von 7/91 bis 7/93 wurden konsekutiv insgesamt 49 Patienten, 19 Frauen und 30 Männer mit Myokarditis invasiv untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $46 \pm 9$  Jahre. Die Diagnose einer Myokarditis wurde durch zwei in einem Abstand von drei Monaten aufeinanderfolgende, rechtsventrikulär entnommene Myokardbiopsien gestellt. Voraussetzung für die Diagnose einer Myokarditis war die Erfüllung der Dallas-Kriterien in der konventionellen Histologie und/oder die immunhistologische Klassifikation der Myokarditis. In der letzteren wurde der Nachweis von lymphozytären Infiltraten, einer vermehrten HLA-Antigen-Expression und/oder der Nachweis von Adhäsionsmolekülen gefordert. Ausschlußkriterien waren eine koronare Herzerkrankung, ein Vitium cordis, eine arterielle Hypertonie sowie sekundäre Kardiomyopathien anderer Genese.

Als Kontrollkollektiv dienten zwölf herzgesunde, normotensive Patienten. Sie waren zum Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung bei atypischen Thoraxschmerzen invasiv untersucht worden. Diese Patienten wurden hinsichtlich klinischer und hämodynamischer Daten mit den Patienten mit gesicherter Myokarditis verglichen.

Bei allen 61 Patienten wurde im Rahmen der ersten invasiven Diagnostik die Herzkatheteruntersuchung unter simultaner Registrierung des linksventrikulären Drucks mittels Mikromanometer TIP Katheter und angiographischer Volumenbestimmung durchgeführt. Bei den Patienten mit dem positiven bioptischen Nachweis einer Myokarditis erfolgte nach drei Monaten neben der Kontrollbiopsie auch eine invasive Kontrolle der hämodynamischen Parameter. Bei den Patienten des Kontrollkollektivs wurde keine erneute invasive Untersuchung der hämodynamischen Parameter durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik wurde bei allen Patienten eine konventionelle Herzinsuffizienttherapie eingeleitet, bestehend aus Digitalis, Diuretikum und ACE-Hemmer.

Bei 16 Patienten konnte durch histologische und immunhistologische Analyse der zweiten Myokardbiopsie eine persistierende chronische Myokarditis ausgeschlossen werden (negativer immunhistologischer Befund) und die Diagnose einer spontan ausgeheilten Myokarditis gestellt werden.

Die Diagnose einer chronisch persistierenden Myokarditis wurde bei den anderen 33 Patienten durch die zweite rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie immunhistologisch nachgewiesen (Immunmarker gegen Lymphozytenoberflächenantigene und HLA-Klasse 1/2-Antigene = positiver immunhistologischer Befund). Da bei gestörter linksventrikulärer Funktion und gleichzeitigem Nachweis lymphozytärer Infiltrate im Myokard, einer vermehrten HLA-Klasse I und/oder -Klasse-II-Antigen-Expression und dem Nachweis von Immunglobulinablagerungen im Myokard ein aktives immunologisches Geschehens vorliegt und demnach eine immunsuppressive Therapie günstig wirken könnte, wurde bei diesen 33 Patienten eine hochdosierte Corticoidtherapie eingeleitet. Es wurde eine Therapie mit 6-Methylprednisolon mit einer Anfangsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Nach schrittweiser Reduktion wurde nach zehn Wochen eine Erhaltungsdosis von 8 mg pro Tag verabreicht. Nach dreimonatiger Therapie wurden die Patienten erneut invasiv untersucht und Myokardbiopsien rechtsventrikulär entnommen. Bei 14 der 33 Patienten wurden keine lymphozytären Infiltrate mehr nachgewiesen, während sie in 19 Patienten persistierten.

## **5.2.2. Ergebnisse**

### **5.2.2.1. Demographische Daten**

Die wesentlichen demographischen Daten sind in der Tabelle 5.2.1. aufgeführt. Die Alters- und Geschlechtsverteilung waren in beiden Patientengruppen vergleichbar. Lediglich bezüglich der NYHA Klassifikation bestand ein signifikanter Unterschied (Kontrollkollektiv: NYHA Klasse  $1,2 \pm 0,3$  und Patienten mit Myokarditis NYHA Klasse  $2,0 \pm 0,7$ ,  $p < 0,01$ ).

	<b>Kontrollkollektiv</b> <b>n=12</b>	<b>Myokarditis</b> <b>n=49</b>	<b>p</b>
Alter	49±11	46±9	n.s.
Frauen/Männer	5/7	19/30	
Frauen [%]	42%	39%	n.s.
NYHA-Klasse	1,2±0,3	2,0±0,7	< 0,01
MET (kg x m x min <sup>-1</sup> x Watt)	12±0,9	10,3±0,8	< 0,01
Belastungskapazität (J)	30000±7500	21000±3000	< 0,01

Tabelle 5.2.1. Patientencharakteristika bei Patienten mit Myokarditis und dem Kontrollkollektiv

Unterteilt man die Gruppe der Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis in die Patienten mit im Verlauf nach drei Monaten spontan ausgeheilte Myokarditis und persistierender Myokarditis ergibt sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung kein relevanter Unterschied bezüglich der NYHA Klassifikation (2,2±0,9 versus 1,9±0,9, p = n.s.) sowie der körperlichen Belastbarkeit, gemessen in metabolischen Äquivalenten (10,3±1,1 versus 10,3±0,7 kg x m x min<sup>-1</sup> x Watt, p = n.s.) und Belastungskapazität (21000±3000 vs 30000±7500 J, p = n.s.).

<b>Kontrollgruppe</b> <b>n=12</b>	<b>Spontan ausgeheilte</b> <b>Myokarditis</b> <b>n=16</b>	<b>Persistierende</b> <b>Myokarditis</b> <b>n=33</b>
--------------------------------------	---	--

		ED	KU	ED	KU
NYHA-Klasse	1,2±0,3	2,2±0,9	1,7±0,8	1,9±0,6	2,4±0,5
MET (kg x m x min <sup>-1</sup> x Watt)	12±0,9	10,3±1,1	12±0,8	21000±3000	30000±3000
Belastungskapazität (J)	30000±75000	10,3±0,7	10,3±0,7	21000±3000	13500±7500

Tabelle 5.2.2. Klinische Parameter bei Patienten mit spontan ausgeheilte und persistierende Myokarditis

Im Verlauf von drei Monaten nach spontaner Ausheilung der Myokarditis zeigte sich eine statistisch relevante Verbesserung der NYHA Klassifikation (von 2,2±0,9 auf 1,7±0,8, p < 0,01). Des weiteren kam es zu einer

Verbesserung der Leistungsfähigkeit (METS von  $10,3 \pm 1,1$  auf  $12 \pm 0,8$  kg x m x min<sup>-1</sup> x Watt; Belastungskapazität von  $21000 \pm 3000$  auf  $30000 \pm 3000$  J;  $p < 0,01$ ).

Bei den 33 Patienten mit persistierender Myokarditis fiel zum Zeitpunkt der zweiten Myokardbiopsie eine Verschlechterung der NYHA Klassifikation (von  $1,9 \pm 6$  auf  $2,4 \pm 5$ ,  $p < 0,01$ ) sowie eine Reduktion der Leistungsfähigkeit auf

Nach Beendigung der Kortisontherapie erfolgte bei 14 Patienten bioptisch der Nachweis einer ausgeheilten Myokarditis und bei 19 Patienten der Befund einer chronisch persistierenden Myokarditis. Die 14 Patienten mit ausgeheilter Myokarditis zeigten eine statistisch relevante Verbesserung der NYHA Klassifikation und Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Hingegen kam es bei den 19 Patienten mit persistierender chronischer Myokarditis zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung mit progredienter Dyspnoe und eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit.

Kontrollgruppe n=12	Ausgeheilte Myokarditis nach Kortison n=14	Persistierende Myokarditis nach Kortison n=19
------------------------	--	---

		ED	KU	ED	KU
NYHA-Klasse	$1,2 \pm 0,3$	$2,6 \pm 1,2$	$1,6 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,5$
MET (kg x m x min <sup>-1</sup> x watt)	$12 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,8$	$12 \pm 0,6$	$10,3 \pm 0,4$	$8,6 \pm 1,2$
Belastungskapazität (J)	$30000 \pm 75000$	$13500 \pm 5000$	$30000 \pm 7500$	$13500 \pm 5000$	$10500 \pm 3000$

Tabelle 5.2.3. Klinische Parameter bei Patienten mit ausgeheilter und persistierender Myokarditis nach Kortisontherapie

Bei den Patienten mit ausgeheilter Myokarditis zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den 16 Patienten mit spontan ausgeheilter Myokarditis und den 14 Patienten mit nach immunsuppressiver Therapie ausgeheilter Myokarditis bezüglich NYHA Stadium und Leistungsfähigkeit.

Kontrollgruppe n=12	Spontan ausgeheilte Myokarditis n=16	Ausgeheilte Myokarditis nach Kortison n=14
------------------------	--	--

		ED	KU	ED	KU
NYHA-Klasse	1,2±0,3	2,2±0,9	1,7±0,8	2,6±1,2	1,6±0,6
MET (kg x m x min <sup>-1</sup> x watt)	12±0,9	10,3±1,1	12±0,8	10,3±0,8	12±0,6
Belastungskapazität (J)	30000±75000	10,3±0,7	10,3±0,7	13500±5000	30000±7500

Tabelle 5.2.4. Klinische Parameter bei Patienten mit spontan ausgeheilte Myokarditis und ausgeheilte Myokarditis nach Kortisontherapie

### 5.2.2.2. Myokardbiopsische Befunde

Beim Kontrollkollektiv wurde in der rechtsventrikulären Endomyokardbiopsie weder histologisch noch immunhistologisch der Nachweis einer Myokarditis erbracht. Bei 49 Patienten wurden die Biopsien als sicher positiv bewertet, da lymphozytäre Infiltrate mit mehr als 2,0 Zellen pro Gesichtsfeld oder Lymphozytennester mit mehr als fünf Zellen gefunden wurden. Bei keinem Patienten waren die "Dallas-Kriterien" erfüllt. Nach drei Monaten wurde erneut bei den 49 Patienten mit biopsisch gesicherter Myokarditis eine Verlaufsbiopsie durchgeführt. Dabei zeigten sich bei 16 Patienten negative immunhistologische Befunde, so daß bei diesen Patienten die Diagnose einer spontan ausgeheilten Myokarditis gestellt werden konnte. Bei den restlichen 33 Patienten wurden erneut positive immunhistologische Befunde dokumentiert, so daß bei diesen Patienten die Diagnose einer chronisch persistierenden Myokarditis gestellt wurde.

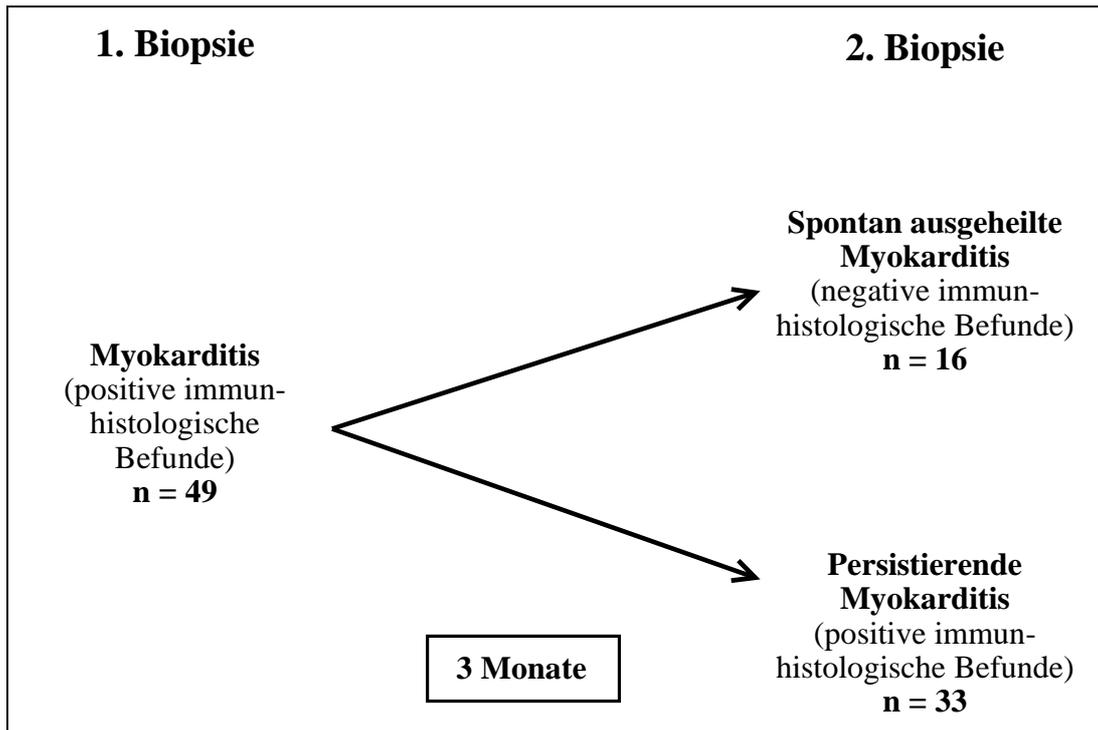


Abb. 5.2.1. Studiendesign

Bei diesen 33 Patienten wurde nach Beendigung der Kortisontherapie erneut rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsien entnommen: bei 14 Patienten ließen sich keine lymphozytären Infiltrate oder eine erhöhte HLA-Expression mehr nachgewiesen, während sie in 19 Patienten persistierten.

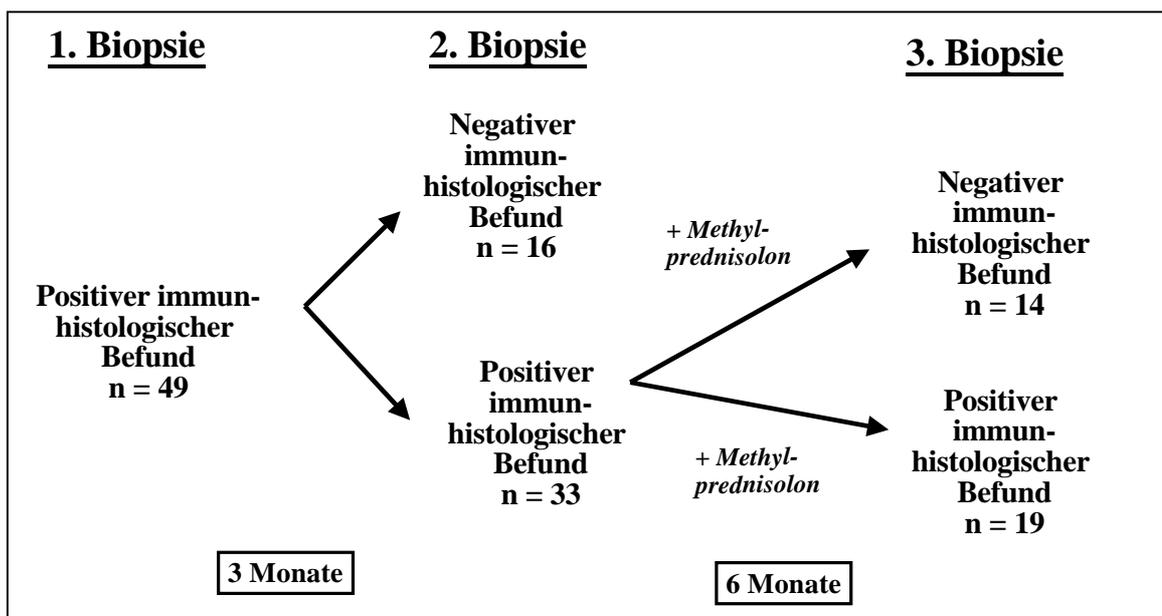


Abb. 5.2.2. Flußdiagramm für Patienten mit Myokarditis

#### **5.2.2.3.1.1. Hämodynamische Auswertung**

#### **5.2.2.3.2. Persistierende versus ausgeheilte Myokarditis**

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag die Auswurfraction der Patienten des Kontrollkollektivs mit 64% im Normbereich. Die Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis hatten eine leichtgradig reduzierte Ausfraction von 47% ( $< 0,01$  versus Kontrollkollektiv). Eine Differenzierung zwischen den Patienten mit im Verlauf ausgeheilte Myokarditis und persistierenden Myokarditis war aufgrund der Auswurfraction zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nicht möglich (Patienten mit ausgeheilte Myokarditis 48% versus Patienten mit persistierender Myokarditis 46%,  $p = n.s.$ ).

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck war mit  $20 \pm 3$  mmHg bei den Patienten mit Myokarditis im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv signifikant erhöht ( $20 \pm 3$  versus  $11 \pm 3$  mmHg,  $p < 0,01$ ). Tendenziell war der linksventrikuläre enddiastolische Druck bei Patienten mit chronisch persistierender Myokarditis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung höher als bei Patienten mit spontan ausgeheilte Myokarditis, allerdings ohne statistische Relevanz.

Zwischen den Patienten mit spontan ausgeheilte und chronisch persistierender Myokarditis konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik bezüglich der invasiv gemessenen linksventrikulären diastolischen Parameter ebenfalls kein relevanter Unterschied nachgewiesen werden. Tau, die Zeitkonstante des isovolumetrischen Druckabfalls, war bei den Patienten mit spontan ausgeheilte Myokarditis initial mit  $103 \pm 14$  ms deutlich erhöht, allerdings nicht signifikant im Vergleich zu den Patienten mit chronisch persistierender Myokarditis:  $99 \pm 15$  ms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Werte waren verglichen mit den Patienten des Kontrollkollektivs signifikant erhöht. Vergleichbare Resultate zeigten sich für die Muskelsteifigkeitskonstante  $b$ . Während der Wert für die Patienten des Kontrollkollektivs im Normbereich lag, war die Muskelsteifigkeitskonstante bei den Patienten mit Myokarditis um das dreifache erhöht (Kontrollgruppe  $11 \pm 2$  versus  $36 \pm 3$  bei Patienten mit Myokarditis,  $p < 0,01$ ). Auch bezüglich der Muskelsteifigkeitskonstanten ergaben sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine

Hinweise auf den Verlauf der Myokarditis ( $34 \pm 5$  bei Patienten mit spontan ausgeheilter Myokarditis versus  $37 \pm 2$  bei Patienten mit chronisch persistierender Myokarditis,  $p = n.s.$ ).

	<b>Kontrollkollektiv</b> <b>n=12</b>	<b>Patienten mit Myokarditis</b> <b>n=49</b>	<b>p</b>
EF [%]	$64 \pm 4$	$46 \pm 2$	$< 0,001$
LV EDP [mm Hg]	$11 \pm 3$	$20 \pm 3$	$< 0,01$
LV EDVI [ml/m <sup>2</sup> ]	$86 \pm 12$	$145 \pm 13$	$< 0,001$
Tau [ms]	$45 \pm 6$	$100 \pm 16$	$< 0,001$
b	$11 \pm 2$	$36 \pm 4$	$< 0,01$

Tabelle 5.2.5. Invasiv gemessene systolische und diastolische Funktionsparameter

Die nach drei Monaten entnommenen Mykardbiopsien zeigten in der immunhistologischen Aufarbeitung bei 33 Patienten den Befund einer persistierenden Myokarditis, während bei 16 Patienten sich keine Myokarditis mehr histologisch und immunhistologisch nachweisen ließ. Bei diesen 16 Patienten ist es zu einer spontanen Ausheilung der Myokarditis gekommen. Die Patienten mit persistierender Myokarditis klagten über eine vermehrte Dyspnoesyndromatik. Die körperliche Belastbarkeit, gemessen in metabolischen Äquivalenten und Belastungskapazität zeigten tendenziell bessere Werte für die Patienten mit spontan ausgeheilter Myokarditis, ohne statistisch signifikant zu sein. Retrospektiv war die Klinik beider Patientenkollektive zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung noch vergleichbar.

Die hämodynamische Kontrolluntersuchung zeigte für die Auswurfraction bei den Patienten mit ausgeheilter Myokarditis ebenso wie für die Patienten mit persistierender Myokarditis eine diskrete, statistisch nicht relevante Verbesserung, ohne jedoch die Normalwerte zu erreichen.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck zeigte eine vergleichbare Tendenz zur Auswurfraction: bei den Patienten mit ausgeheilter Myokarditis wurde eine deutliche Reduktion (von  $18 \pm 4$  auf  $14 \pm 4$  mm Hg,  $p < 0,01$ ) dokumentiert. Allerdings wurden die Normalwerte nicht erreicht. Die Patienten mit persistierender

Myokarditis hatten einen unverändert erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (von  $21 \pm 5$  auf  $20 \pm 6$  mm Hg;  $p = \text{n.s.}$ ).

Während die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation  $\tau$  bei der Erstuntersuchung bei allen Patienten mit Myokarditis signifikant erhöht war, zeigte sich im Verlauf bei den Patienten mit ausgeheilter Myokarditis ein Trend zur Normalisierung mit statistisch signifikantem Abfall des Wertes von  $103 \pm 13$  auf  $59 \pm 11$ ,  $p < 0,001$ . Hingegen war der Wert für  $\tau$  bei den Patienten mit persistierender Myokarditis unverändert pathologisch.

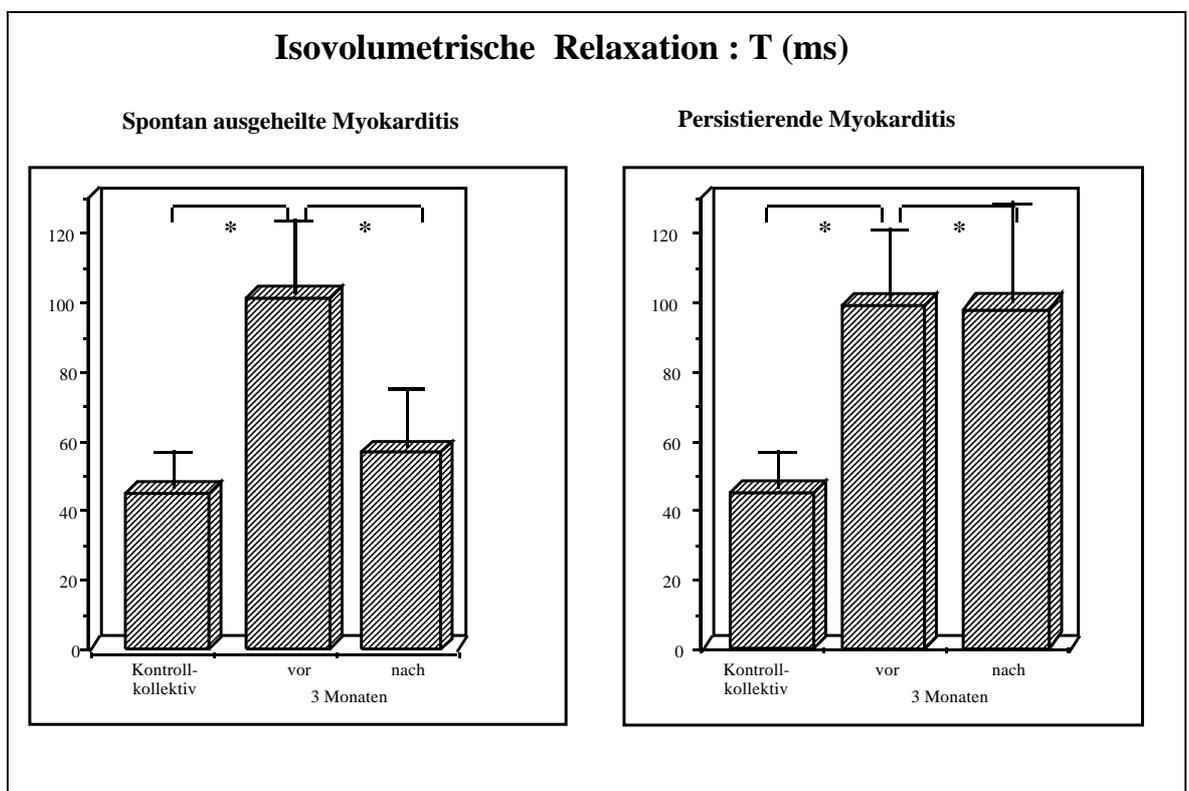


Abb. 5.2.2.  $\tau$  bei Patienten mit spontan ausgeheilter und persistierender Myokarditis

Während der Ausheilung der Myokarditis kam es zu einem deutlichen Abfall der Konstante der Muskelsteifigkeit  $b$  (von  $34 \pm 5$  auf  $21 \pm 7$ ,  $p < 0,01$ ). Dagegen verschlechterte sich der Wert statistisch signifikant bei den Patienten mit persistierender Myokarditis (von  $37 \pm 2$  auf  $54 \pm 11$  ms,  $p < 0,01$ ).

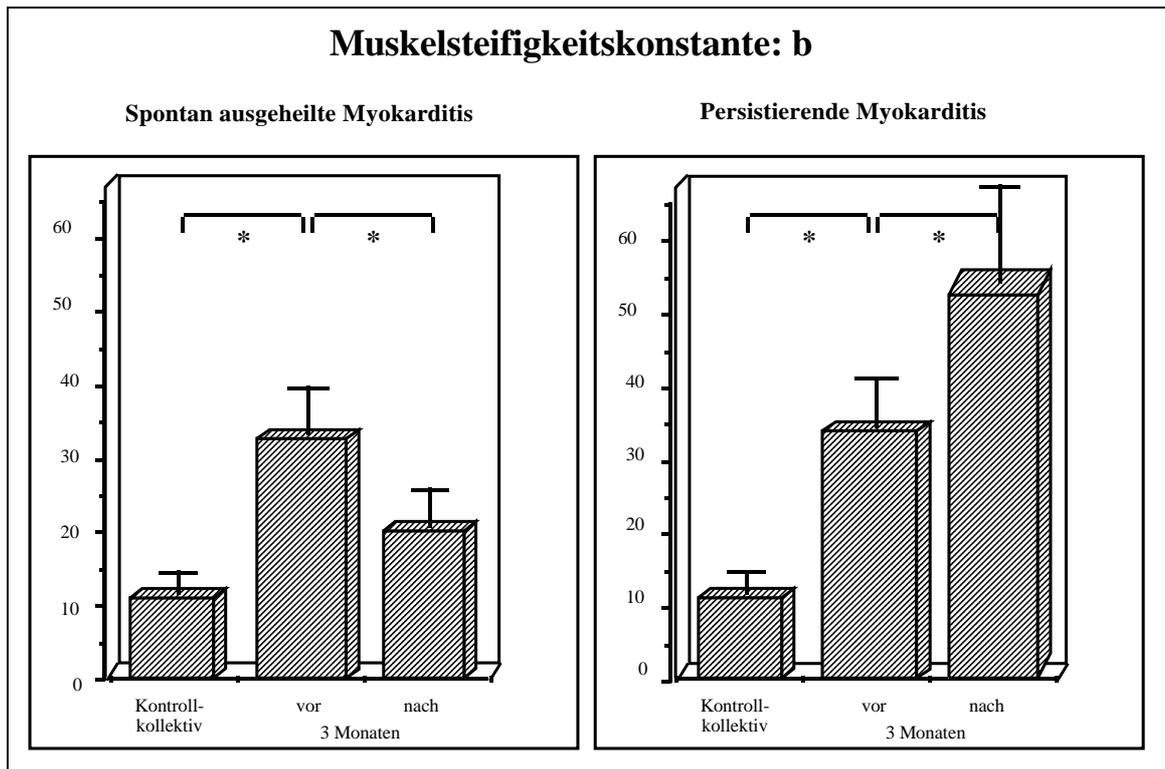


Abb. 5.2.3. Muskelsteifigkeitskonstante b bei Patienten mit spontan ausgeheilter und persistierender Myokarditis

#### 5.2.2.3.2. Persistierende versus ausgeheilte Myokarditis nach erfolgreicher immunsuppressiver Therapie

Nach dreimonatiger Kortisontherapie zeigte sich bioptisch bei 14 Patienten eine ausgeheilte Myokarditis und bei 19 Patienten eine chronisch persistierende Myokarditis.

Hämodynamisch zeigte sich für die Gruppe der Patienten mit ausgeheilte Myokarditis im Vergleich zu den Patienten mit persistierender Myokarditis trotz Kortisonbehandlung eine statisch relevante Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction (52 versus 43%,  $p < 0,01$ ). Des weiteren zeigten sich für die konventionellen, invasiv erhobenen linksventrikulären diastolischen Parameter, dem linksventrikulären enddiastolischen Druck und dem linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex für die Patienten mit ausgeheilte

Myokarditis signifikante Verbesserungen, wobei die Werte der Patienten mit ausgeheilter Myokarditis noch nicht im Normbereich lagen.

Die Parameter der diastolischen linksventrikulären Funktion waren ebenfalls bei den Patienten mit ausgeheilter Myokarditis unter dreimonatiger Kortisontherapie signifikant gebessert, ohne den Normbereich zu erreichen. Die 19 Patienten mit persistierender chronischer Myokarditis zeigten keine relevante Änderung bezüglich der Zeitkonstante der Relaxation Tau im Vergleich zur Erstuntersuchung oder auch vor Kortisontherapie. Allerdings ließ sich bei diesen 19 Patienten eine signifikante Verschlechterung der Muskelsteifigkeitskonstante b dokumentieren (b: zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung  $37 \pm 2$ , nach drei Monaten konventioneller Therapie  $54 \pm 6$ ; nach Kortisontherapie  $61 \pm 5$ ).

Kontrollgruppe n=12	Ausgeheilte Myokarditis nach Kortison n=14	Persistierende Myokarditis nach Kortison n=19
------------------------	--	---

		ED	KU	ED	KU
EF [%]	$64 \pm 4$	$49 \pm 3$	$52 \pm 2$	$46 \pm 3$	$43 \pm 4$
LV EDP [mm Hg]	$11 \pm 3$	$20 \pm 7$	$15 \pm 3$	$20 \pm 4$	$22 \pm 7$
LV EDVI [ml/m <sup>2</sup> ]	$86 \pm 12$	$146 \pm 16$	$130 \pm 12$	$145 \pm 14$	$143 \pm 14$
T [ms]	$45 \pm 6$	$98 \pm 13$	$65 \pm 16$	$101 \pm 11$	$98 \pm 12$
b	$11 \pm 2$	$55 \pm 8$	$21 \pm 6$	$54 \pm 7$	$61 \pm 5$

Tabelle 5.2.6. Invasiv gemessene systolische und diastolische Funktionsparameter bei Patienten mit ausgeheilter und persistierender Myokarditis

#### **5.2.2.3.3. Ausgeheilte Myokarditis nach erfolgreicher immunsuppressiver Therapie versus spontan ausgeheilte Myokarditis**

Bei allen Patienten mit ausgeheilte Myokarditis zeigte sich eine tendenzielle Verbesserung der systolischen Pumpfunktion, allerdings ohne statistischer Relevanz. Für die konventionellen linksventrikulären Parameter, den linksventrikulären enddiastolischen Druck und den linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex als auch für die mittels TIP-Manometrie ermittelten Parameter, die Zeitkonstante der Relaxation und der Muskelsteifigkeitsindex dokumentierten wir bei den Patienten mit bioptisch gesicherter ausgeheilte Myokarditis eine statistisch relevante Verbesserung der Funktionsparameter. Allerdings wurden die Normwerte im Rahmen des Beobachtungszeitraums noch nicht erreicht. Bezüglich der invasiv gemessenen Funktionsparameter zeigte sich sowohl für die systolischen als auch die diastolischen Parameter kein relevanter Unterschied zwischen den Patienten mit spontan ausgeheilte Myokarditis und den Patienten mit nach hochdosierter Kortisonbehandlung ausgeheilte Myokarditis.

Kontrollgruppe n=12	Spontan ausgeheilte Myokarditis n=16	Ausgeheilte Myokarditis nach Kortison n=14
------------------------	--	--

		ED	KU	ED	KU
EF [%]	64±4	48±3	53±2	49±3	52±2
LV EDP [mm Hg]	11±3	18±4	14±4	20±7	15±3
LV EDVI [ml/m <sup>2</sup> ]	86±12	149±12	130±13	146±16	130±12
T [ms]	45±6	103±14	59±11	98±13	65±16
b	11±2	34±7	21±6	55±8	21±6

Tabelle 5.2.7. Invasiv gemessene systolische und diastolische Funktionsparameter bei Patienten mit spontan ausgeheilte Myokarditis und ausgeheilte Myokarditis nach Kortisontherapie

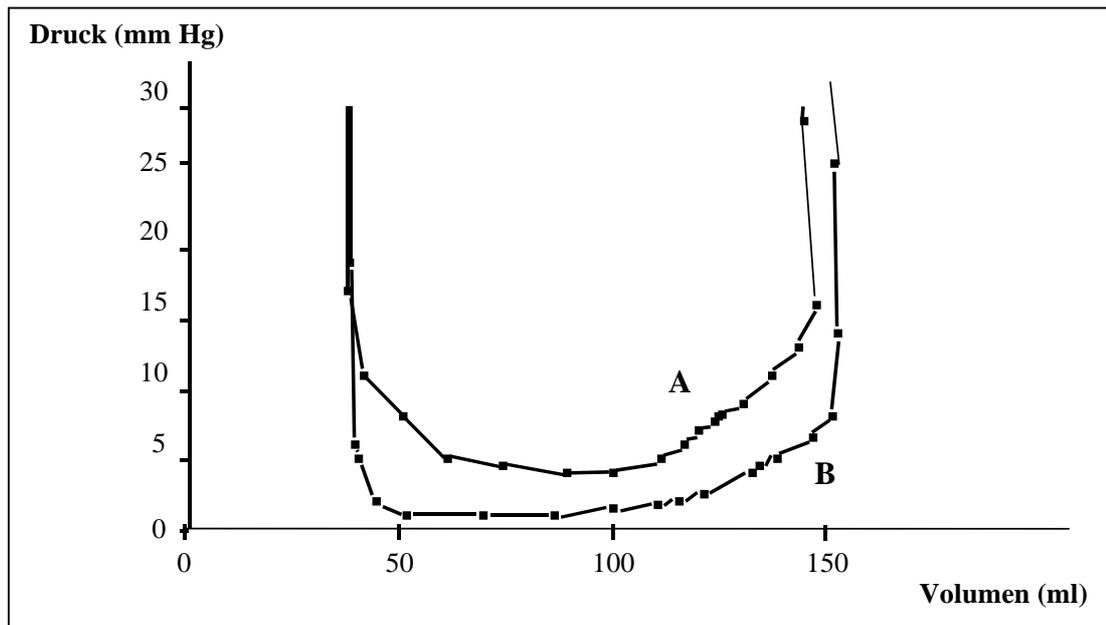


Abb. 5.2.4. Fallbeispiel: 48 jähriger Patient mit bioptisch nachgewiesener Myokarditis: A vor Kortisontherapie EF 50%; B nach Kortisontherapie EF 53%

### 5.2.3. Diskussion

Durch zelluläre Infiltrationen, aber auch fibrotische Umbauprozesse und Störungen der Zellmatrix kann eine Erhöhung der Steifigkeit sowohl des Gesamtventrikels als auch des linksventrikulären Myokards zu einer Beeinträchtigung diastolischer Funktionsparameter führen (31, 92, 93, 94, 102, 103, 104). Die veränderte Gewebetextur bei Myokarditis mit Zunahme des Kollagengehalts als Zeichen einer reparativen Fibrose bewirkt eine Abnahme der myokardialen Dehnbarkeit des linken Ventrikels und dadurch Zunahme der myokardialen Steifigkeit (31, 294, 295). Als Zeichen der gestörten linksventrikulären Compliance kommt es zu einer Verlagerung der diastolischen Druck-Volumen-Kurve nach links.

Carroll (48, 49) beschrieb die mit steigendem myokardialem Kollagenanteil einhergehenden Veränderungen der myokardialen Dehnbarkeit als Verschiebung der „Stress-Strain“-Beziehung des linken Ventrikels. „Stress“ ist hierbei definiert als die pro Einheit Muskelfläche wirksame Kraft mit der Dimension  $\text{dyn/cm}^2$ . Aufgrund der vorwiegend zirkumferentiellen Orientierung der Muskelfasern in der Mitte der Wand des linken Ventrikels kann die Muskelfaserspannung bestimmt werden. „Strain“ ist definiert als Deformation eines Materials infolge Krafteinwirkung und wird normalerweise als prozentuale Änderung der ursprünglichen Dimension angegeben. Zwischen „Stress“ und „Strain“ besteht eine exponentielle Beziehung. Die Daten der Patienten mit chronisch persistierender Myokarditis zeigen im Vergleich zum Normalkollektiv, daß als Ausdruck der Steifigkeitszunahme eine größere Krafteinwirkung auf das Myokard („Stress“) für das Erreichen einer relativen Längen-, Flächen- oder Volumenänderung („Strain“) aufgebracht werden muß.

Die myokardialen Texturänderungen mit asymmetrisch verteilten entzündlichen Infiltraten, interstitiellen und perivaskulären Ödemen führen zu einer ungleichen räumlichen und zeitlichen Verteilung von Kontraktion und Relaxation. So wird, ausgehend vom Prinzip der Uneinheitlichkeit („Nonuniformity“) nach Brutsaert (39), neben der oben beschriebenen Compliancestörung, auch der Prozeß der Relaxation bei Myokarditis beeinträchtigt. Der damit einhergehende verzögerte

Druckabfall im linken Ventrikel führt zu einem späteren Unterschreiten des linksatrialen Druckes und erklärt die Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationsperiode.

In unserem Kollektiv zeigte sich, daß es bei 33% der Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis zur völligen Ausheilung derselben kommt. Dies entspricht der Literatur. So berichtete Sekiguchi als erster, daß bei sieben von neun Patienten mit gesicherter Myokarditis, die nicht mit Steroiden behandelt wurden, die Erkrankung völlig ausheilte. Auch von anderen Arbeitsgruppen wird ein ähnlicher Verlauf bei einem Teil der Patienten berichtet (10, 60, 71). Umgekehrt kann es bei bioptisch gesicherter Myokarditis auch zu einer raschen hämodynamischen Verschlechterung und Übergang in das Krankheitsbild der dilatativen Kardiomyopathie kommen (248).

Die Daten zeigten nicht nur, daß bei Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis sowohl eine systolische als auch diastolische Funktionsstörung besteht, sondern auch, daß eine Ausheilung der Myokarditis, unabhängig ob durch spontane Remission oder nach Kortikoidtherapie, eine Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktionsparameter nachgewiesen werden konnte. Quantitative Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit spontaner Remission und der Gruppe der Patienten mit erfolgreicher Kortisontherapie konnten nicht dokumentiert werden. Die systolischen Funktionsparameter zeigten tendenzielle Veränderungen, die diastolischen Veränderungen waren statistisch relevant.

Ein spezifisches Leitsymptom der Myokarditis existiert nicht. Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, Palpitationen und Luftnot stehen im Vordergrund. Die Belastungsintoleranz (Belastungsdyspnoe, präkordiale Beschwerden) korreliert nicht mit der meist noch normalen und nur gering eingeschränkten Ventrikelfunktion (272). Die geklagte Beschwerdesymptomatik ist somit am ehesten auf die diastolische Dysfunktion mit Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation, einer Beeinträchtigung der passiv-elastischen Eigenschaften des Myokards sowie einer Störung der Kammerfüllung zurückzuführen.

Bei den Patienten mit chronisch persistierender Myokarditis stand im Vordergrund die statistisch relevante Zunahme der Muskelsteifigkeit und damit bedingte eingeschränkte Dehnbarkeit des linken Myokards. Die Relaxation war additiv eingeschränkt (1).

Die alleinige histologische Analyse von Myokardbiopsien, entsprechend den Dallas-Kriterien, erlaubt eine Diagnosesicherung lediglich bei akuter Herzmuskelentzündung, nicht jedoch bei chronischen Verläufen. Neuere immunhistologische Verfahren konnten durch die Verwendung hochspezifischer monoklonaler Antikörper gegen Lymphozytenoberflächenmarker (z.B. CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, pan-T-Marker) zu einer besseren und sicheren Erkennung von Lymphozyten im Gewebe und somit zu einer höheren Spezifität und Sensitivität der histologischen Diagnosefindung beitragen (143, 144, 145, 146).

Eine bioptisch gesicherte Myokarditis führt zu einer linksventrikulären systolischen und diastolischen Dysfunktion. Die von den Patienten mit Myokarditis geklagte Dyspnoesyndromatik sowie eingeschränkte körperliche Belastbarkeit ist am ehesten auf die diastolische Dysfunktion, insbesondere die Einschränkung der Dehnungsfähigkeit des linksventrikulären Myokards zurückzuführen.

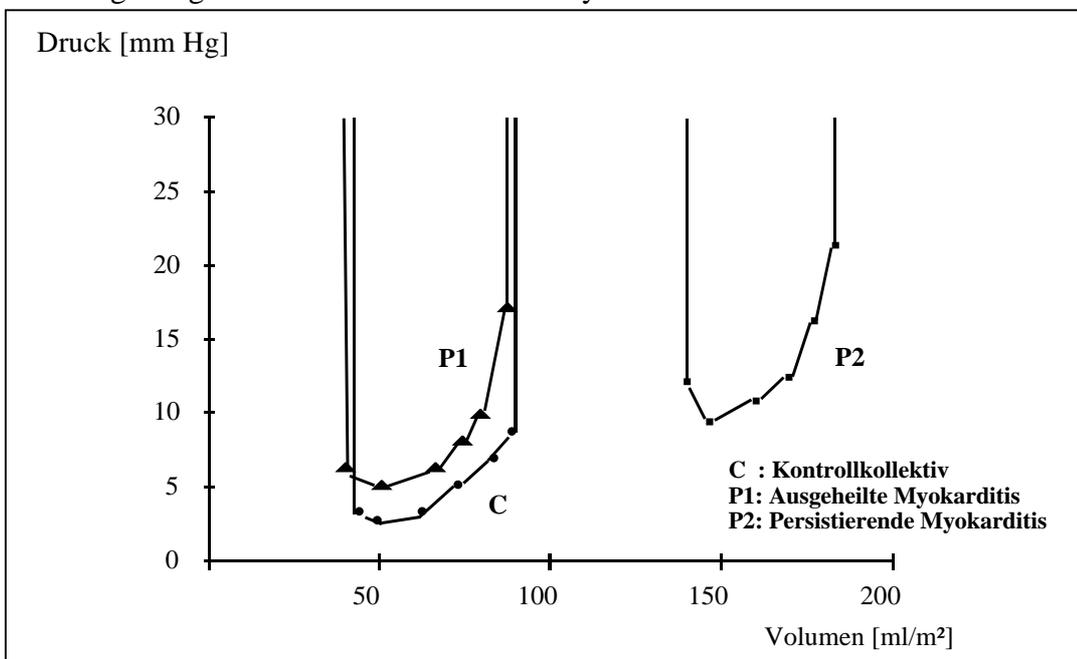


Abb. 5.2.5. Druck-Volumen-Kurven; C=Kontrollkollektiv; P1=Patient mit ausgeheilte Myokarditis, P2=Patient mit persistierender Myokarditis

Der Heilungsprozeß bei immunhistologisch gesicherter Myokarditis wird begleitet von einer Verbesserung der aktiven und passiven Füllungseigenschaften des linken Ventrikels, während die systolischen linksventrikulären Funktionsparameter allenfalls eine tendenzielle Verbesserung zeigten. Bei Patienten mit immunhistologisch nachgewiesener persistierender Myokarditis zeigte sich keine Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter. Es kommt sogar zu einer signifikanten Verschlechterung der myokardialen Steifigkeit.

Zwischen Patienten mit spontan ausgeheilter Myokarditis und Patienten mit ausgeheilter Myokarditis nach Kortisontherapie ließen sich keine signifikanten hämodynamischen Unterschiede dokumentieren.

### **5.3. Koronare Herzerkrankung**

#### **5.3.1. Diagnostik bei Frauen mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung**

**Fragestellung: Erhöht die Bestimmung der diastolischen Funktion den Vorhersagewert für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung geschlechtsunabhängig?**

##### **5.3.1.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

Insgesamt wurden 90 Patienten (48 Männer; 42 Frauen), die zur ersten invasiven Koronardiagnostik bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf von August 1997 bis März 1998 stationär aufgenommen wurden, prospektiv rekrutiert. Die Indikation zur Herzkatheterdiagnostik bestand in dem Verdacht einer koronaren Herzkrankheit bei stabiler Angina pectoris sowie positiven Ischämiekriterien. Eine normale systolische linksventrikuläre Funktion war ein Einschlusskriterium. Instabile Angina pectoris-Symptomatik, akuter Myokardinfarkt, klinisch manifeste Herzinsuffizienz, Vitium cordis, entzündliche Herzmuskelerkrankung, dilatative Kardiomyopathie, Cor hypertensivum sowie Diabetes mellitus, eine pulmonale Grunderkrankung, ferner eine absolute Arrhythmie sowie eine eingeschränkte Beschallbarkeit waren Ausschlusskriterien.

Bei allen Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung wurden neben der Erhebung anamnestischer Daten und der klinischen Untersuchung sowie der laborchemischen Analysen elektrokardiographische Untersuchungen in Ruhe und Belastung, eine echokardiographische Untersuchung und eine invasive Koronardiagnostik durchgeführt.

##### **5.3.1.2. Ergebnisse**

Frauen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnosik mit  $61 \pm 5$  Jahren signifikant älter als Männer mit  $52 \pm 7$  Jahren. Als klinische Symptomatik, die zur

invasiven Diagnostik führte, wiesen Frauen in 43% eine typische Angina pectoris gegenüber 54% der Männer auf, während eine atypische Symptomatik bei Frauen doppelt so häufig als bei Männern vorlag (49% versus 24%). Bei nachgewiesener koronarer Herzkrankheit fand sich eine typische Angina pectoris-Symptomatik bei Männern weitaus häufiger (67% versus 32%,  $p < 0,01$ ). Hingegen hatten Frauen mit angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit dreimal häufiger eine atypische Beschwerdesymptomatik als Männer (59% versus 19%,  $p < 0,001$ ). Bemerkenswerterweise lag eine typische pectanginöse Symptomatik bei Frauen mit normalem Koronarstatus in 55% gegenüber Männern mit 33% vor.

	Männer			Frauen		
	insgesamt n=48	mit KHK n=30	keine KHK n=18	insgesamt n=42	mit KHK n=22	keine KHK n=20
<i>Angina pectoris</i>						
Typische AP [%]	54	67	33	43	32	55
Atypische AP [%]	24	19	34	49	59	31
Keine AP [%]	22	14	33	8	9	14

Tabelle 5.3.1. Angina pectoris-Symptomatik bei Männern und Frauen mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung

22 (53%) Frauen hatten eine arterielle Hypertonie (versus 26 (54%) Männer), 28 (67%) Frauen eine Hyperlipoproteinämie (versus 22 (46%) Männer;  $p < 0,01$ ) und 18 (43%) Frauen einen Diabetes mellitus (versus 9 (19%) Männer;  $p < 0,01$ ). Lediglich der Anteil der Raucher war mit 39 (79%) Männern gegenüber 21 (51%) Frauen erhöht. Quantitative Unterschiede im Ausmaß der Risikofaktoren fanden sich bei nachgewiesener koronarer Herzkrankheit bezüglich der arteriellen Hypertonie (Frauen 61% versus Männer 48%,  $p < 0,01$ ), des Diabetes mellitus (Frauen 43% versus Männer 19%,  $p < 0,01$ ), des Nikotinkonsums (Frauen 50% versus Männer 81%,  $p < 0,01$ ) und der familiären Belastung (Frauen 71% versus Männer 56%,  $p < 0,01$ ).

	<b>Männer</b> n= 48	<b>Frauen</b> n= 42	<b>p</b>
	n (%)	n (%)	p
Arterielle Hypertonie	26 (54)	22 (52)	n.s.
Hyperlipoproteinämie	22 (46)	28 (67)	< 0,01
Diabetes mellitus	9 (19)	18 (43)	< 0,001
Nikotin	39 (81)	21 (50)	< 0,001
Hyperurikämie	4 (8)	3 (7)	n.s.
Adipositas	29 (60)	21 (50)	< 0,01
Familiäre Belastung	27 (56)	30 (71)	< 0,01
Zahl der Risikofaktoren pro Patient	3,3±0,6	3,4±0,5	n.s.

Tabelle 5.3.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Männern und Frauen mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung

Weibliche und männliche Patienten unterschieden sich mit Ausnahme der Einnahme von Diuretika (39% Frauen versus 28% Männer;  $p < 0,001$ ) und Tranquilizern (9% Frauen versus 4% Männer;  $p < 0,01$ ) nicht in ihrer kardialen Medikation ( $p = n.s.$ ).

Ein unauffälliges Ruhe-EKG lag bei 52% der Frauen und 31% der Männer vor. Definitiv pathologische Befunde wie Linksschenkelblock (10% versus 9%), Zeichen der Linksherzhypertrophie (7% versus 10%) und ST-Streckensenkungen (14% versus 12%) fanden sich in vergleichbarem Umfang bei Frauen wie Männern. Bei den Ruhe-EKG's wiesen Frauen gegenüber Männern unspezifische ST-Streckenveränderungen weniger häufiger auf (17% versus 38%;  $p < 0,01$ ), wobei dieser Unterschied bei vorhandener koronarer Herzkrankheit mit 18% versus 56% noch ausgeprägter war ( $p < 0,001$ ).

	Männer			Frauen		
	insgesamt n=48	mit KHK n=30	keine KHK n=18	insgesamt <b>n=42</b>	mit KHK n=22	keine KHK n=20
<b><i>Ruhe EKG</i></b>						
Unauffällig [%]	31 (n=15)	n=8	n=7	52 (n=22)	n=14	n=8
Nichtspez KETV	38 (n=18)	n=17	n=1	17 (n=7)	n=4	n=3
LSB	9 (n=4)	n=2	n=2	10 (n=4)	n=0	n=4
LV-Hypertrophie	10 (n=5)	n=0	n=5	7 (n=3)	n=1	n=2
ST-Streckensenkung	12 (n=6)	n=3	n=3	14 (n=6)	n=3	n=3

Tabelle 5.3.3. Ruhe EKG Befunde bei Männern und Frauen bei Verdacht auf koronare Herzerkrankung

Die Belastungs-EKG-Untersuchung wurde bei Frauen in 49% und bei Männern in 45% wegen pectanginöser Beschwerden abgebrochen. Signifikante ST-Streckensenkungen ( $> 0,15$  mV) fanden sich bei 23% der Frauen und 19% der Männer. Frauen mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit haben in 46% der Fälle, dagegen Frauen mit normalem Koronarangiogramm weitaus häufiger (in 60% der Fälle) das Belastungs-EKG wegen Angina pectoris-Beschwerden abgebrochen. Männliche Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben in 50% der Fälle wegen pectanginöser Beschwerden die Belastungs-EKG Untersuchung beendet, während nur 22% der Männer ohne koronare Herzkrankheit Angina pectoris angaben. 30% der Frauen ohne koronare Herzkrankheit wiesen eine signifikante ST-Streckensenkung  $> 0,15$  mV gegenüber 22% der Männer auf ( $p < 0,01$ ). Dagegen fand sich bei 18% der Frauen gegenüber 30% der Männer mit koronarer Herzkrankheit eine signifikante ST-Streckensenkung.

	Männer		Frauen	
	KHK n=30	Keine KHK n=18	KHK n=22	Keine KHK n=20
RR syst max [mm Hg]	181±12	182±15	183±13	179±6
RR diast max [mm Hg]	93±14	94±9	94±11	96±7
Maximale Herzfrequenz	142±20	138±16	135±21	137±17
Endpunkte				
HF > 160 bpm	12 (40%)	16 (89%)	8 (31%)	4 (20%)
RR syst > 220 mm Hg	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Angina pectoris (n; %)	15 (50%)	4 (22%)	10 (46%)	12 (60%)
Dyspnoe (n; %)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)
ST-Streckensenkung				
> 0,15mV (n; %)	9 (30%)	4 (22%)	4 (18%)	6 (30%)
Doppel-Produkt				
[Schläge/min x mm Hg]	25702±5200	25116±4900	24705±4900	24523±4400

Tabelle 5.3.4. Belastungs-EKG bei Frauen und Männern mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung

Im Rahmen der invasiven Diagnostik konnte bei 30 Männern (62,5%) und 22 Frauen (52,2%) eine koronare Herzkrankheit dokumentiert werden. Demnach beträgt der positive prädiktive Wert des Belastungs-EKG's bei Frauen nur 33%, bei Männern aber 76%. Durch die Kombination von Angina pectoris und Belastungs-EKG läßt sich der positive prädiktive Wert bezüglich des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit bei Männern auf 81% steigern, während bei Frauen auch weiterhin ein diagnostisch unzuverlässiger positiver prädiktiver Wert von 37% vorliegt.

	<b>Männer</b> n=48	<b>Frauen</b> n=42
<b><i>Angina pectoris</i></b>		
Sensitivität	66%	32%
Spezifität	66%	45%
Prädiktiver Wert positiv	76%	38%
Prädiktiver Wert negativ	50%	37%
<b><i>Ruhe EKG</i></b>		
Sensitivität	73%	36%
Spezifität	61%	30%
Prädiktiver Wert positiv	66%	36%
Prädiktiver Wert negativ	46%	30%
<b><i>Ergometrie</i></b>		
Sensitivität	76%	27%
Spezifität	61%	35%
Prädiktiver Wert positiv	76%	33%
Prädiktiver Wert negativ	61%	30%
<b><i>Angina pectoris + Ergometrie</i></b>		
Sensitivität	80%	41%
Spezifität	33%	75%
Prädiktiver Wert positiv	81%	37%
Prädiktiver Wert negativ	62%	27%
<b><i>Diastolische Funktionsparameter</i></b>		
Sensitivität	90%	91%
Spezifität	78%	75%
Prädiktiver Wert positiv	66%	57%
Prädiktiver Wert negativ	57%	71%

Tabelle 5.3.5. Sensitivität, Spezifität und positiv bzw. negativ prädiktiver Wert der nicht-invasiven Diagnostik bei Frauen und Männern mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung.

Die koronarangiographischen Befunde zeigten bezüglich des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit und des führenden Koronargefäßes bei Frauen und Männern keine Unterschiede (Koronare Eingefäßerkrankung: Frauen 9,5% versus Männer 12,5% (p = n.s.); koronare Zweigefäßerkrankung: Frauen 28,5%

versus Männer 33,3%; p = n.s.; koronare Dreigefäßerkrankung: Frauen 14,2% versus Männer 16,6%; p =n.s.).

	Männer n=30	Frauen n=22	p
<b><i>Koronare Herzkrankheit</i></b>			
KHK (n; %)	30 (62,5%)	22 (52%)	n.s.
1- Gefäß KHK (n; %)	6 (12,5%)	4 (9,5%)	n.s.
2- Gefäß KHK (n; %)	16 (34%)	12 (28,5%)	n.s.
3- Gefäß KHK (n, %)	8 (17%)	6 (14%)	n.s.
<b><i>Führendes Gefäß</i></b>			
RIVA	16 (53%)	12 (54%)	n.s.
RCX	4 (13%)	3 (14%)	n.s.
RCA	10 (34%)	7 (32%)	n.s.

Tabelle 5.3.6. Invasive Diagnostik bei Frauen und Männern mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit

Während bei männlichen Patienten der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung mit dem Schweregrad der ST-Streckensenkungen im Belastungs-EKG korrelierte, zeigte sich keine relevante Korrelation bei weiblichen Patienten.

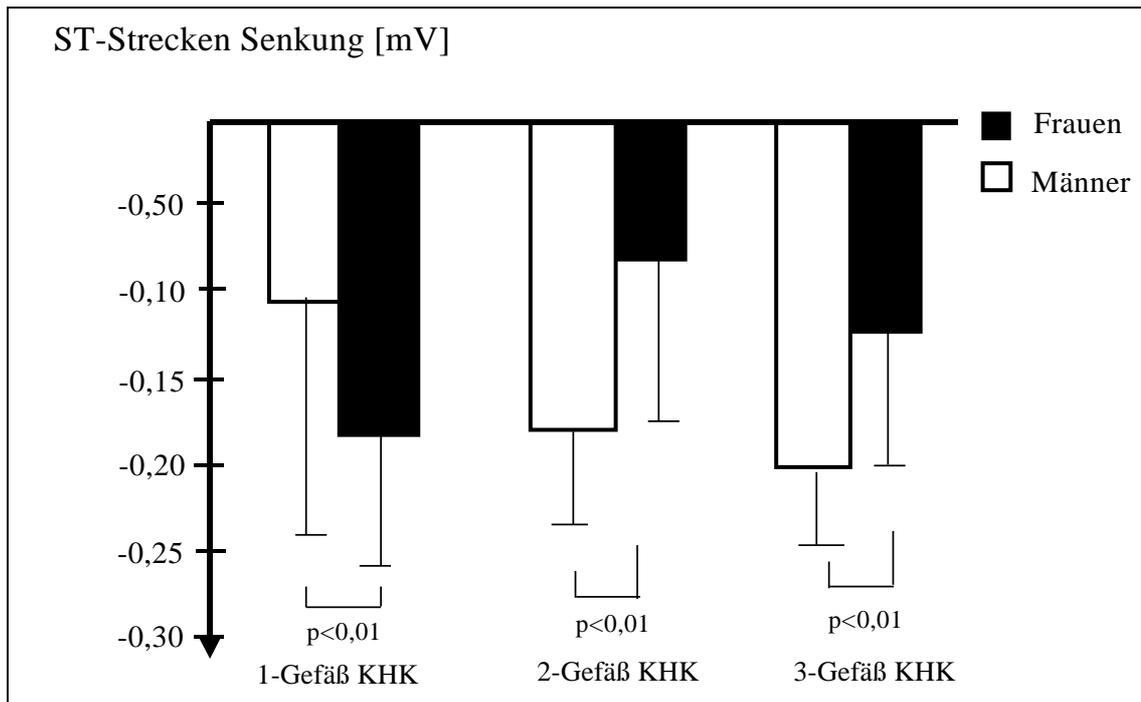


Abb. 5.3.1. Schweregrad der KHK und ST-Streckensenkung bei Frauen und Männern mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung

Die linksventrikuläre systolische Funktion zeigte keine geschlechtsspezifischen Unterschiede und keine Abhängigkeit vom Koronarstatus. Die invasiv gemessenen hämodynamischen Parameter linksventrikulärer enddiastolischer Druck, enddiastolischer Volumenindex, Schlagvolumenindex und Cardiac Index lagen im Normbereich und zeigten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

	<b>Männer</b> <b>n=48</b>	<b>Frauen</b> <b>n=42</b>	
<b><i>Laevokardiographie</i></b>			
LVEDP (mm Hg)	7±1,3	7±1,2	n.s.
LVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	77±6,4	76±6,3	n.s.
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	52±6,0	53±5,3	n.s.
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	3,1±0,6	3,4±0,7	n.s.
EF (%)	62±5,2	63±4,2	n.s.

Tabelle 5.3.7. Invasiv gemessene hämodynamische Parameter bei Frauen und Männern mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung

Die echokardiographischen morphologischen Werte lagen im Mittel in den jeweiligen Referenzbereichen. Geschlechtsspezifische Unterschiede bestanden nur tendenziell ohne statistische Relevanz, ferner konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit dokumentiert werden.

	Männer n=48	Frauen n=42	
<b><i>M-mode Parameter</i></b>			
AO [24-39mm]	33±2,4	34±2,1	n.s.
LA [32-41 mm]	35±2,2	34±2,1	n.s.
IVS [8-11 mm]	10,0±0,9	9,3±0,8	n.s.
LVPW [7-11 mm]	9,8±0,5	9,3±0,7	n.s.
LVMMI [163-249 g/m <sup>2</sup> ]	44±5	43±9	n.s.
LVEDD [46-54 mm]	51±3	50±2	n.s.
FS [31-44 %]	36±4	35±5	n.s.

Tabelle 5.3.8. Morphologische echokardiographische Parameter bei Frauen und Männern mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit

Bei den Meßergebnissen der linksventrikulären diastolischen Funktion zeigten sich die maximale Flußgeschwindigkeit der frühen Phase der diastolischen Füllung sowie das Verhältnis der maximalen Flußgeschwindigkeit der frühen Phase der diastolischen Füllung und der späten Phase der diastolischen Füllung der  $V_E/V_A$ -Quotient bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unabhängig vom Geschlecht gegenüber den Patienten mit normalem Koronarstatus signifikant erniedrigt. Die maximale spätdiastolische Flußgeschwindigkeit bei Patienten mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit war im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzkrankheit signifikant erhöht. Während die isovolumetrische Relaxationszeit und die Dezelerationszeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Vergleich zu den Patienten ohne koronare Herzkrankheit sowohl bei Männern und Frauen deutlich verlängert waren, war die Akzelerationszeit geschlechtsunabhängig in beiden Kollektiven vergleichbar. Bei den Frauen und Männern mit koronarer Herzkrankheit

zeigte sich ein im Sinne einer Relaxationsstörung verändertes diastolisches Füllungsmuster.

	<b>KHK</b> n=30	<b>Keine KHK</b> n=18	<b>p</b>	<b>KHK</b> n=22	<b>Keine KHK</b> n=20	<b>p</b>
VE < 0,55 m/s; %	86,6	33,3		84,6	25	
VE [m/s]	0,48±0,07	0,70±0,08	< 0,01	0,49±0,06	0,70±0,05	< 0,001
VA > 0,6 m/s; %	81,3	24,3		75,3	11,4	
VA [m/s]	0,63±0,09	0,48±0,09	< 0,01	0,64±0,07	0,50±0,07	< 0,01
VE/VA < 1,0; %	100	55,5		100	25	
VE/VA	0,76±0,08	1,45±0,05	< 0,01	0,76±0,06	1,40±0,05	< 0,001
IVRT >115 ms; %	93,3	22,2		100	24,3	
IVRT [ms]	123±9,8	95±11,2	< 0,01	124±10,5	97±9,4	< 0,001
AT > 90 ms; %	4,1	3,9		2,2	2,4	
AT [ms]	80±9,4	79±8,2	n.s.	81±5,2	82.5±4,4	n.s.
DT > 240 ms; %	93,3	0		86,9	0	
DT [ms]	257±9,7	187±14	n.s.	259±16,3	195±14	< 0,001
PVF <sub>sys</sub> [0,43-0,61 ms]	0,53±0,08	0,54±0,03	n.s.	0,51±0,03	0,53±0,05	n.s.
PVF <sub>dia</sub> [0,36-0,57 ms]	0,47±0,06	0,44±0,03	n.s.	0,44±0,03	0,46±0,06	n.s.
PVF <sub>atr</sub> [0,16-0,25 ms]	0,22±0,04	0,23±0,05	n.s.	0,23±0,04	0,21±0,05	n.s.

Tabelle 5.3.9. Linksventrikuläre diastolische Funktion bei Frauen und Männern mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit

Bei Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung besteht für die diastolischen linksventrikulären Funktionsparameter eine Sensitivität von 90% für Männer und 91% für Frauen. Die Spezifität ist in beiden Geschlechtern deutlich niedriger (Männer 78% versus Frauen 75%, p = n.s.). Des weiteren läßt sich ein positiv prädiktiver Wert für Männer von 66% und für Frauen von 57% berechnen. Der negativ prädiktive Wert lag für Männer bei 57% und für Frauen bei 71%. Bemerkenswert ist, daß die drei männlichen und zwei weiblichen Patienten mit falschen positiven

Befunden eine arterielle Hypertonie und/oder einen Diabetes mellitus aufwiesen, so daß bei diesen Patienten der Verdacht auf eine relevante koronare Mikroangiopathie geäußert werden muß.

Aufgrund des systolischen, diastolischen und atrialen Pulmonalvenenflusses kann eine Pseudonormalisierung bzw. eine erhöhte Nachlast als mögliche Einflußgröße auf die Ergebnisse der Echokardiographie ausgeschlossen werden.

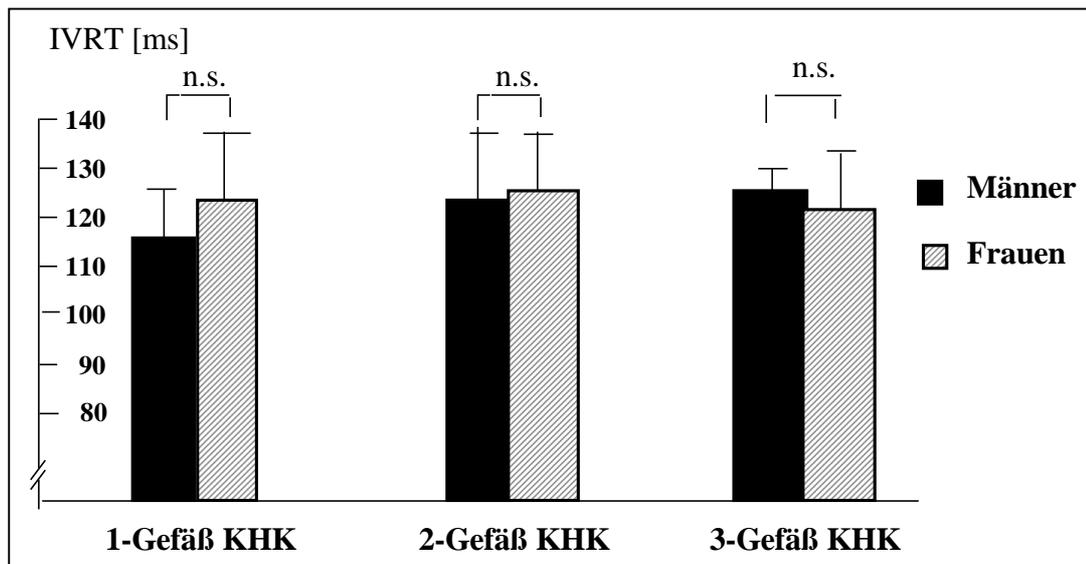


Abb. 5.3.2. Schweregrad der koronaren Herzkrankheit und die isovolumetrische Relaxationszeit

### 5.3.1.3. Diskussion

Einen wesentlichen Grund für die klinische Unterschätzung des Problems der koronaren Herzkrankheit bei Frauen stellt die meist atypische pectanginöse Beschwerdesymptomatik bei Frauen dar. Über Thoraxschmerzen als ein erstes klinisches Zeichen einer manifesten koronaren Herzkrankheit klagen Männer und Frauen in der Bundesrepublik etwa gleich häufig, wobei Frauen wesentlich seltener einen koronarpositiven Befund als Männer (69; 121) aufweisen. Da Frauen mit koronarer Herzkrankheit weitaus seltener als Männer (32% versus 69%) über eine klassische Angina pectoris klagen, ist die klinische Symptomatik bei Frauen im

prädiktiven diagnostischen Sinne zur Frage des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit praktisch nicht verwertbar (46).

Auch die elektrokardiographischen Daten belegen die unzureichende diagnostische Wertigkeit des Ruhe- und Belastungs-EKG bei Frauen in der Vorfelddiagnostik selbst bei bereits präselektionierten Frauen mit einem für die koronare Herzkrankheit suspektem Beschwerdebild wie in unserem Untersuchungskollektiv. So entwickeln 48% der Frauen mit normalem Koronarangiogramm Angina pectoris-Symptome gegenüber 46% der Frauen mit koronarer Herzkrankheit unter Belastung. Auch die Kombination aus klinischer Symptomatik und Ergometrie läßt keine bessere prädiktive Wertigkeit bezüglich der korrekten Diagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Frauen zu, während der positive prädiktive Wert bei Männern ausreichend hoch ist (81% bei Männern gegenüber 33% bei Frauen).

Wird bei der Diagnosestellung der koronaren Herzkrankheit die Häufigkeit bzw. das Ausmaß klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren berücksichtigt, so zeigt sich nach unserer Analyse grundsätzlich eine größere Zahl kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Frauen, die aber eine geringere diagnostische Wertigkeit aufweisen, da sich bei vielen Frauen trotz ausgeprägten Risikoprofils keine angiographisch nachweisbare koronare Herzkrankheit fand.

Die geringe Vortestwahrscheinlichkeit eines Koronarbefundes bei Frauen, die damit verbundene höhere Rate falsch-positiver Zuweisungen zur Angiographie sowie die höhere Prävalenz unspezifischer Beschwerden auch bei positivem Krankheitsbild demonstrieren die dringende Notwendigkeit einer verbesserten Vorfelddiagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Frauen. Die konventionelle Echokardiographie der morphologischen und linksventrikulären systolischen Funktionsparameter kann keine weiterführende diagnostische Aussage bei Verdacht einer koronaren Herzkrankheit leisten.

Dagegen zeigten die Doppler-echokardiographisch erhobenen linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter eine deutlich höhere Vortestwahrscheinlichkeit zur Frage einer koronaren Herzkrankheit allerdings ohne geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Sensitivität des linksventrikulären

diastolischen Füllungsmusters bezüglich einer koronaren Herzkrankheit betrug bei Männern 90% und bei Frauen 91%, die Spezifität bei Männern betrug 78% und bei Frauen 75%.

Andererseits können die linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter nicht spezifisch zwischen einer koronaren Makroangiopathie und einer koronaren Mikroangiopathie infolge einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus diskriminieren. In unserer Untersuchung lag bei allen Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus ein pathologisches linksventrikuläres Füllungsmuster bei angiographisch ausgeschlossener koronarer Makroangiopathie vor. Bereits in früheren Untersuchungen konnten wir bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus mit jeweils normalem Koronarangiogramm ein pathologisches diastolisches Füllungsmuster nachweisen (223; 226, 228, 229, 230).

Der erhöhte Anteil an Frauen mit typischer Angina pectoris und einem normalen Koronarangiogramm läßt vermuten, daß bei Frauen häufiger eine eingeschränkte Koronarreserve bei normalem Koronarangiogramm („Syndrom X“) infolge einer mikrovaskulären Angina pectoris besteht bzw. Frauen häufiger von einem abnormen Vasomotorentonus bei möglicherweise minimal atherosklerotisch veränderten epikardialen Koronargefäßen betroffen sind (150, 247, 275). Aufgrund der höheren Anzahl von Risikofaktoren bei Frauen gegenüber Männern ohne koronare Herzkrankheit ( $2,6 \pm 0,7$  versus  $1,6 \pm 0,8$ ) kann gefolgert werden, daß trotz eines unauffälligen Koronarangiogramms Frauen aufgrund ihrer höheren Risikokonstellation, die dem metabolischen Syndrom aus Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypertriglyzeridämie entspricht, häufiger Endothelfunktionsstörungen mit nachfolgender Myokardischämie entwickeln (315, 316). Demnach könnte bei Frauen eine besondere Manifestation der koronaren Herzkrankheit bestehen, die auf einer mikrovaskulären Angina pectoris bei normalem Koronarangiogramm und elektrokardiographischen Ischämiekriterien beruht, wobei pathogenetische Gemeinsamkeiten zwischen dem kardialen Syndrom X und dem metabolischen Syndrom (4, 206) denkbar sind.

Diese Daten belegen die Problematik der gegenüber Männern zumeist erschwerten Diagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Frauen (22, 255, 280). Eine

typische klinische Symptomatik und eine pathologische Ergometrie haben bei Frauen keine hohe Aussagekraft für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Die diastolischen linksventrikulären Funktionsparameter unterscheiden jedoch nicht spezifisch zwischen Patienten mit koronarer Makroangiopathie und hypertensiver Mikroangiopathie. Während die Ergometrie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit eine relevant höhere Sensitivität bei Männern im Vergleich zu Frauen (76 versus 27%,  $p < 0,001$ ) und eine höhere Spezifität (61 versus 35%;  $p < 0,001$ ) aufweist, zeigt das linksventrikuläre diastolische Füllungsmuster für Frauen und Männer eine vergleichbar gute Sensitivität (91 versus 90%;  $p = \text{n.s.}$ ) und Spezifität (78 versus 75%;  $p = \text{n.s.}$ ).

Als Konsequenz sollte bei Frauen in der Vorfelddiagnostik der koronaren Herzkrankheit der Stellenwert dieser sensitiven, nicht-invasiven Untersuchungsmethode der Echokardiographie mit Analyse der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter vermehrt eingesetzt werden.

### **5.3.2. Diastolische Funktion vor und nach PTCA/Stent**

**Fragestellung: Führt eine Ballondilatation bzw. eine Stentimplantation der Stenose eines Herzkranzgefäßes zu akuten Veränderungen der linksventrikulären diastolischen Funktion bei Patienten mit stabiler KHK?**

#### **5.3.2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

Von Januar bis Juni 1996 wurden 100 konsekutive Patienten (Alter:  $57 \pm 6$  Jahre, 69 Männer, 31 Frauen) mit koronarer Eingefäßerkrankung und stabiler Angina pectoris (CCS II und III) (43) mit einer mindestens 75% Koronarstenose einer elektiven Revaskularisation mittels PTCA unterzogen. Als weitere Einschlusskriterien galten ein normfrequenter Sinusrhythmus sowie eine normale linksventrikuläre Auswurffraktion. Zu den Ausschlusskriterien zählten Diabetes mellitus, manifeste arterielle Hypertonie (Blutdruck  $> 160/95$  mm Hg) bzw. eine hypertensive Herzkrankheit (Wanddicke des linken Ventrikels  $> 12$  mm im Echokardiogramm), relevante Herzrhythmusstörungen wie höhergradige AV-Blockierungen, Vorhofflimmern bzw. höhergradige ventrikuläre Extrasystolien (Lown-Klasse IV-V), ein Vitium cordis, eine Myokarditis, eine pulmonale Grunderkrankung sowie schlechte echokardiographische Beschallbarkeit.

Die orale antianginöse Therapie (Betablocker (n = 79), Nitrate (n = 100), Calciumantagonisten (n = 89) wurde am Tag der Intervention morgens ausgesetzt und nach Intervention konsequent fortgeführt.

Nach initialer PTCA wurde wegen lokaler Dissektionsbildung, unzureichender Aufweitung bzw. Restenosierungstendenz mit verlangsamtem Kontrastmittelabfluß bei 39 Patienten eine additive Stentimplantation vorgenommen. Den Patienten mit konventioneller PTCA (Gruppe I) wurden die Patienten mit PTCA und Stent (Gruppe II) gegenübergestellt.

### 5.3.2.2. Ergebnisse

#### 5.3.2.2.1. Patienten

Von den 100 Patienten erlitten zwei Patienten nach initial erfolgreicher PTCA und ein Patient nach PTCA und additiver Stentimplantation einen thrombotischen Frühverschluß innerhalb der ersten 24 Stunden und mußten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Die Patienten waren hinsichtlich Ausmaß und Ausprägung konventioneller Risikofaktoren vergleichbar und unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter, kardiogenen Risikoprofils, funktioneller Belastungskapazität und ST-Streckensenkung im Belastungs-Elektrokardiogramm.

	<b>PTCA n=58</b>	<b>PTCA + Stent n=39</b>	<b>p</b>
Männlich (n)	41	28	n.s.
Alter (Jahre)	57±7	58±6	n.s.
Body-mass index (kg x m <sup>-2</sup> )	25±3	24±3	n.s.
CCS- Angina Class II (n)	28	19	n.s.
CCS- Angina Class III (n)	30	20	n.s.
ST-Strecken Senkung >0,2 mV (n)	9	6	n.s.
Metabolische Äquivalente (3.5 ml O <sub>2</sub> x kg <sup>-1</sup> x min <sup>-1</sup> )	6,42±1,75	5,93±1,31	n.s.
<b><i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i></b>			
Hyperlipoproteinämie (n)	34	23	n.s.
Hyperurikämie (n)	11	8	n.s.
Familiäre Disposition (n)	18	12	n.s.
Nikotin/Exnikotin (n)	25	18	n.s.
Adipositas (n)	34	22	n.s.

Tabelle 5.4.1. Klinische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit alleiniger Ballondilatation und Ballondilatation und Stentimplantation

### 5.3.2.2. Herzkatheteruntersuchung

In beiden Kollektiven war der Ramus interventrikularis anterior das häufigste Interventionsgefäß. Die Häufigkeit von exzentrischen Stenosen sowie die Stenose-lokalisierung waren in beiden Kollektiven vergleichbar.

Der mittlere Durchmesser im Interventionsgefäß war in beiden Patientengruppen vergleichbar. Während der primären Intervention werden Ballonkatheter mit vergleichbarer Ballongröße, Inflationszeit und vergleichbarem maximalen Inflationsdruck verwendet. Nach der Katheterintervention zeigte sich in der Gruppe mit alleiniger PTCA im Vergleich zum Patientenkollektiv mit additiver Stentimplantation ein signifikant geringerer minimaler Gefäßdurchmesser ( $2,36 \pm 0,2$  versus  $2,58 \pm 0,28$  mm;  $p < 0,01$ ), eine höhere Residualstenose ( $28,4 \pm 3,2$  versus  $16,5 \pm 2,9$  %;  $p < 0,001$ ) bei signifikant geringerem „acute luminal gain“ ( $1,80 \pm 0,19$  versus  $2,05 \pm 0,29$  mm;  $p < 0,01$ ).

	<b>PTCA</b> <b>n=58</b>	<b>PTCA + Stent</b> <b>n=39</b>	<b>p</b>
<b><i>Laevokardiographie</i></b>			
LVEDP (mm Hg)	8±1,9	7±1,7	n.s.
LVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	79±5,5	78±7,3	n.s.
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	52±6,0	53±5,3	n.s.
EF (%)	65±5,5	65±5,6	n.s.
<b><i>InterventionsgefäÙe</i></b>			
Ramus interventrikularis anterior (n)	31	22	n.s.
Ramus circumflexus (n)	12	8	n.s.
Rechte Koronararterie (n)	15	9	n.s.
<b><i>Gefäßsegmente</i></b>			
Proximales Segment (n)	33	22	n.s.
Mediales Segment (n)	16	11	n.s.
Distales Segment (n)	9	6	n.s.

<b>Stenosemorphologie</b>			
Exzentrische Stenose (n)	37	25	n.s.
<b>Parameter der PTCA</b>			
Ballondurchmesser (mm)	3,00±0,30	3,00±0,50	n.s.
Inflationszeit (s)	84,4±11,7	86,3±17,6	n.s.
Maximaler Druck (bar)	12±1,7	12±2,4	n.s.
Ballon/Gefäß Ratio	0,91±0,05	0,89±0,06	n.s.
ST-Strecken Senkungen > 0,25 mV (n)	9	7	n.s.
Angina pectoris (n)	8	6	n.s.
<b>Parameter der Stentimplantation</b>			
Stentdurchmesser (mm)		3,00±0,34	
Stentlänge (mm)		14,5±2,9	
Maximaler Druck (bar)		12,00±1,8	
<b>Quantitative Koronarauswertung vor PTCA</b>			
Referenzdurchmesser (mm)	3,33±0,25	3,15±0,23	n.s.
Minimaler Gefäßdurchmesser (mm)	0,56±0,10	0,53±0,11	n.s.
Stenosegrad (%)	83,0±3,14	83,0±3,40	n.s.
<b>Sofort nach PTCA</b>			
Minimaler Gefäßdurchmesser (mm)	2,36±0,20	2,58±0,28	< 0,01
Stenosegrad (%)	28,41±3,20	16,5±2,89	< 0,001
Acute luminal gain (mm)	1,80±0,19	2,05±0,29	< 0,01

Tabelle 5.4.2. Invasiv gemessene Parameter bei Patienten mit alleiniger PTCA und PTCA kombiniert mit Stentimplantation

### 5.3.2.2.3. Echokardiographische Resultate

Nach den morphologischen M-Mode-Kriterien ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich linker Vorhofgröße und Ventrikelgröße in beiden Patientenkollektiven.

		<b>PTCA</b> <b>n=58</b>	<b>PTCA + Stent</b> <b>n=39</b>	
<b>M-mode Parameter</b>				
LA	[32-41 mm]	36±2,6	37±2,1	n.s.
IVS	[8-11 mm]	10,0±0,96	9,6±0,83	n.s.
LVPW	[7-11 mm]	9,3±0,58	9,2±0,79	n.s.
LVMM	[163-249 g]	220±15,2	209,5±21,4	n.s.
LVEDD	[46-54 mm]	51±1,8	50±1,9	n.s.
FS	[31-44 %]	36±4	35±5	n.s.
AO	[24-39mm]	35±2,9	36±2,6	n.s.

Tabelle 5.4.3. Morphologische Parameter bei Patienten mit alleiniger PTCA und PTCA kombiniert mit Stentimplantation

Des Weiteren fanden sich vergleichbare Resultate bezüglich der linksventrikulären systolischen Funktion. Auch die linksventrikuläre Muskelmasse lag in beiden Kollektiven im Normbereich (220±15,2 vs 210±21 g; p = n.s.). Die Katheterintervention hatte unabhängig von der Intervention keinen Einfluß auf die morphologischen und linksventrikulären systolischen Parameter.

Die Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion vor Intervention waren in beiden Kollektiven vergleichbar. Nach Intervention ließ sich eine Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Parameter in beiden Patientengruppen dokumentieren. Bei den Patienten mit alleiniger PTCA konnte nur eine tendenzielle Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter (VE von 0,52±0,08 auf 0,54±0,07 m/s; n.s.; VE/VA von 0,85±0,17 auf 0,9±0,17, n.s.; DT von 257±16 auf 246±19,ms, p = n.s.) registriert werden, während bei Patienten nach Stentimplantation eine statistisch relevante Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Parameter dokumentiert wurde (VE von 0,51±0,07 auf 0,69±0,05 m/s; p < 0,001; VE/VA 0,82±0,14 auf 1,32±0,12, p < 0,001; DT von 259±15 auf 194±11 ms, p < 0,001). Die altersentsprechenden Normwerte wurden allerdings mit Ausnahme der Akzelerationszeit in beiden Patientengruppen nicht erreicht

Parameter	PTCA			PTCA + Stent			PTCA versus PTCA+Stent	
-----------	------	--	--	--------------	--	--	------------------------	--

	vor Intervention	nach Intervention	n.s.	vor Intervention	nach Intervention		vor Intervention	nach Intervention
VE [m/s]	0,52±0,08	0,54±0,07	n.s.	0,51±0,07	0,69±0,05	<0,001	n.s.	<0,001
VTI-E [cm/s]	8,8±0,62	9,05±0,54	n.s.	8,9±0,59	9,48±0,34	<0,01	n.s.	<0,05
VA [m/s]	0,61±0,09	0,60±0,09	n.s.	0,62±0,07	0,52±0,03	<0,001	n.s.	<0,05
VTI-A [cm/s]	6,53±1,07	6,24±0,92	n.s.	6,57±0,64	6,18±1,74	<0,01	n.s.	<0,05
VE/VA	0,85±0,17	0,9±0,17	n.s.	0,82±0,14	1,32±0,12	<0,001	n.s.	<0,001
VTI-E/VTI-A	1,37±0,24	1,47±0,18	n.s.	1,28±0,24	1,79±0,22	<0,01	n.s.	<0,01
IVRT [ms]	127±14	121±14	n.s.	124±13	91±4	<0,001	n.s.	<0,001
AT [ms]	80±9,4	79±8,2	n.s.	81±5,2	82,5±4,4	n.s.	n.s.	n.s.
DT [ms]	257±16	246±19	n.s.	259±15	194±11	<0,001	n.s.	<0,001
PVF sys [m/s]	0,40±0,04	0,42±0,03	n.s.	0,42±0,03	0,53±0,05	<0,01	n.s.	<0,001
PVF dia [m/s]	0,55±0,04	0,52±0,03	n.s.	0,54±0,03	0,43±0,02	<0,01	n.s.	<0,001
PVF atrial [m/s]	0,26±0,02	0,25±0,02	n.s.	0,25±0,03	0,24±0,01	n.s.	n.s.	<0,001

Tabelle 5.4.4. Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter vor und nach Koronarintervention

### 5.3.2.3. Diskussion

Bei Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung konnte bereits 48 Stunden nach erfolgreicher PTCA sowie additiver Stentimplantation eine Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter demonstriert werden. Die zusätzliche Stentimplantation ist dabei der konventionellen PTCA bezüglich der Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter signifikant überlegen.

Pathophysiologisch ist unter Ischämiebedingungen die Störung der diastolischen Funktion noch vor manifester systolischer Funktionsstörung erfaßbar. So konnten tierexperimentelle Untersuchungen mittels Koronarokklusion das Modell der Ischämiekaskade (20, 186; 258) belegen. Unmittelbar nach Koronarokklusion treten zunächst Relaxationsstörungen vor systolischen Kontraktionsstörungen auf.

Demnach ruft die Myokardischämie eine charakteristische Kaskade von pathophysiologischen Mechanismen in definierter zeitlicher Abfolge hervor

(186). Flußinhomogenitäten zwischen subendokardialem und subepikardialem Gebiet sind die ersten Zeichen einer Ischämie, unmittelbar gefolgt von metabolischen Veränderungen. In dieser Phase werden bereits diastolische Relaxationsstörungen des linken Ventrikels beobachtet (186). Erst später treten regionale systolische Dyssynergien mit nachfolgenden EKG-Veränderungen auf, zuletzt erst werden regionale bzw. globale linksventrikuläre Funktionsstörungen und schließlich pectanginöse Beschwerden dokumentiert.

Die Doppler-echokardiographisch bestimmten Parameter belegen diese pathophysiologisch begründete Hierarchie der hämodynamischen Veränderungen mit ischämieinduzierter linksventrikulärer Dysfunktion (256). Alle 97 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wiesen vor Katheterintervention eine diastolische Relaxationsstörung auf. Die nur in der Stentgruppe 48 Stunden nach Intervention dokumentierte relevante Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter kann demnach als antiischämischer Effekt interpretiert werden.

So führt die koronare Stentimplantation zu einer minimalen postinterventionellen Residualstenosierung mit effektiverer Aufweitung als die konventionelle PTCA durch Inhibition elastischer Rückstellkräfte und Anlegen von Dissektionen (59, 111, 112, 116, 215, 256). Diese lokal verbesserten Flußbedingungen bewirken eine weitgehende Normalisierung der koronaren vasodilatatorischen Flußreserve bzw myokardialen Perfusionsreserve im Vergleich zur PTCA (81; 135, 249, 250, 251). Mittels aufwendiger densitometrischer Auswertung von EKG-getriggerten Subtraktionsangiokardiogrammen konnte gezeigt werden (111, 112), daß die adjuvante Stentimplantation die poststenotische Perfusionsreserve unmittelbar, im Gegensatz zur konventionellen Ballondilatation komplett normalisiert (111, 112). Bei konventioneller PTCA könnten mehrere Mechanismen für die unzureichende Normalisierung der vasodilatatorischen Flußreserve, wie ein erhöhter basaler Fluß bei verlängerter transientser Ischämie, mikrovaskuläres Stunning nach umschriebener Koronarembolisation oder eine unzureichende vasodilatatorische Regulationsfähigkeit der koronaren Mikrozirkulation, in Betracht kommen. Dennoch kann ein makroskopischer

koronarer Stenosegrad von weniger als 30% nach konventioneller PTCA kaum eine nach 48 Stunden nur geringfügige Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter erklären. Da die linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter als sensitive Zeichen einer Ischämie gewertet werden, muß postuliert werden, daß trotz angiographisch erfolgreicher Ballondilatation noch ein reduzierter Koronarfluß (99) infolge intravasaler Thromben, elastischer Rückstellkräfte, initial makroskopisch nicht erkennbarer Dissektionen mit „Endothelflaps“ sowie einer dynamischen Restenosierungstendenz besteht, der zu einer hämodynamisch relevanten, aber angiographisch nicht eindeutig sichtbaren morphologischen Obstruktion innerhalb der ersten Stunden nach Ballondilatation führt (8, 113, 215). Schließlich ist die angiographische Sensitivität für die Erkennung nicht-okkludierender Koronarthromben niedrig (177).

Die interventionell bedingte Gefäßläsion entzieht der Gefäßwand die physiologischen gefäßrelaxierenden Eigenschaften (83). Experimentell konnte nach mechanischen Gefäßverletzungen ein Anstieg der zyklischen koronaren Gefäßwandkontraktionen dokumentiert werden (249, 250, 251, 305).

Darüberhinaus induzieren nicht-okkludierende Thrombusformationen lokale Vasokonstriktionen, welche in 90% nach Endothelläsionen (85), aber auch nach PTCA auftreten. Diese lokalen Vasokonstriktionen führen zur regionalen Konzentration bzw zur weiteren Ausschüttung potentiell vasokonstriktorischer Substanzen wie Thrombin, Serotonin und Endothelin trotz optimaler antithrombotischer Therapie (85, 98, 101). Die alpha-adrenerge Vasokonstriktion akzentuiert diese lokale Einengung des Gefäßlumens nach Ballonangioplastie. So lassen sich (73, 80) vier Stunden nach PTCA im dilatierten Gefäßsegment sowie in den distal davon gelegenen epikardialen Segmenten angiographisch dokumentierte Vasokonstriktionen nachweisen. Acht Tage nach Intervention waren diese Vasokonstriktionen angiographisch nicht mehr nachweisbar (73, 80). Demnach müssen diese lokalen Vasokonstriktionen als intermittierende myokardiale Ischämien gedeutet werden. Eine Stentimplantation führt also nicht nur zu einem größeren Gefäßlumen als die konventionelle PTCA, sondern verhindert auch diese lokalen Vasokonstriktionen (209). Die statistisch relevante Verbesserung der

linksventrikulären Funktionsparameter nach adjuvanter Stentimplantation innerhalb von 48 Stunden nach erfolgreicher Intervention kann als sensitiver, nicht-invasiver indirekter Marker einer verbesserten Koronarperfusion interpretiert werden. Eine komplette Normalisierung der diastolischen Funktionsparameter wird allerdings auch nach Stentimplantation innerhalb von 48 Stunden nicht erreicht.

Da die Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter frühzeitig sensitive, nicht-invasive Parameter zur Verfügung stellt (223, 224, 225 226, 227, 228, 229, 230, 232, 233), sollte geklärt werden, ob die Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter eine Vorhersage bezüglich der Restenose sechs Monate nach erfolgreicher Stentimplantation bzw nach alleiniger Ballondilatation ermöglicht.

Insgesamt führt die additive Stentimplantation nach Ballondilatation im Gegensatz zur konventionellen PTCA zu einer Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Parameter innerhalb von 48 Stunden nach Intervention. Der Vorteil der Stenteinlage gegenüber der konventionellen Ballonangioplastie beruht neben der Verhinderung des elastischen „Recoils“ im Erreichen eines größeren Lumengewinns.

Die Stentimplantation kann deshalb als ein antiischämischer Therapieeffekt interpretiert werden, der zu einer rascheren Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion führt.

## **6. Zusammenfassung**

Die Bedeutung diastolischer Funktionsstörungen in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz wurde in den letzten Jahren, nicht zuletzt aufgrund invasiver, aber auch tierexperimenteller Untersuchungen erkannt. Im klinischen Alltag am Krankenbett besteht die Notwendigkeit zur nicht-invasiven, risikolosen Evaluierung der diastolischen Ventrikelfunktion. Die Echokardiographie als schonendes, seriell einsetzbares Verfahren erlaubt die exakte Bestimmung diastolischer Funktionsparameter. Hierzu zählen insbesondere die isovolumetrische Relaxationszeit und die diastolische Füllung des linken Ventrikels, die durch die frühdiastolische schnelle Füllungsphase (E-Welle) und bei erhaltenem Sinusrhythmus durch die atrial bedingte spätdiastolische Füllungsphase (A-Welle) charakterisiert ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war demnach, die echokardiographischen diastolischen Funktionsindizes unter exakt definierten klinischen Studienbestimmungen zu bestimmen, um so Veränderungen von Relaxationszeit und Füllungsverhalten des linken Ventrikels den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen vor Relaxations- und Compliancestörungen zuzuordnen. Anhand des linksventrikulären Einstroms sollte eine physiologische Myokardhypertrophie, wie sie bei Ausdauerathleten vorkommt, von einer mit Compliance- und Relaxationsstörungen einhergehenden pathologischen linksventrikulären Hypertrophie abgegrenzt werden. Ferner sollten mittels Analyse des transmitralen Flußmusters linksventrikuläre Veränderungen infolge myokardialer Strukturänderungen, wie sie bei dilatativer Kardiomyopathie, aber auch bei Myokarditis auftreten können, nicht-invasiv erfaßt werden.

Durch die genaue klinische Definition der Studienkollektive und standardisierten Untersuchungsbedingungen im Echokardiographielabor war es möglich, Veränderungen der echokardiographischen diastolischen Funktionsindizes den einzelnen Phasen der Diastole und insbesondere auch den ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen zuzuordnen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eindeutig auf, daß die linksventrikuläre diastolische Funktion eine diagnostische Wertigkeit sowohl bei extrakardialen und kardialen Erkrankungen hat. Im einzelnen lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

1. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ermöglicht die Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter, frühzeitig eine funktionelle Endorganschädigung des Herzmuskels noch vor Einschränkung der linksventrikulären Hypertrophie zu erkennen. Daher sollten diese Parameter bei der Primärdiagnostik und als Verlaufparameter unter antihypertensiver Therapie bestimmt werden, um eine adäquate antihypertensive Therapie zu gewährleisten. Zudem ergeben sich signifikante Hinweise auf eine enge, möglicherweise kausale Verknüpfung zwischen Störungen der diastolischen linksventrikulären Funktion und dem Auftreten von atrialen Arrhythmien. Inwieweit durch eine antihypertensive Therapie, der damit verbundenen Hypertrophieregression und Optimierung der linksventrikulären diastolischen Funktion die atriale Arrhythmietätigkeit kausal verringert werden kann, müssen zukünftige Interventionsstudien zeigen.
1. Insgesamt belegen die erhobenen echokardiographischen Daten, daß eine alleinige Untersuchung der systolischen linksventrikulären Funktion bei jungen Typ-I-Diabetikern unzureichend zur Erfassung einer diabetischen Kardiomyopathie ist. Möglicherweise kommt der frühzeitigen Analyse der diastolischen Funktion eine Markerfunktion zur Detektion einer myokardialen Gefährdung des diabetischen Patienten zu. Demnach sind selbst bei guter Stoffwechselführung und vergleichsweise kurzer Diabetesdauer echokardiographische Funktionsuntersuchungen sinnvoll. Inwieweit diesen Funktionsstörungen eine prognostische Bedeutung bezüglich des myokardialen Risikos einer Herzinsuffizienz zukommt, muß weiteren prospektiven Untersuchungen vorbehalten bleiben. Eindeutige therapeutische Konsequenzen lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt aus unseren Untersuchungen nicht ziehen. Andererseits müssen rechtzeitige und detaillierte echokardiographische Untersuchungen mit simultaner Bestimmung der systolischen und diastolischen

Funktionsparameter im Rahmen der Verlaufskontrolle des Diabetes gefordert werden.

2. Die kardial prognoserelevanten Faktoren der Verbesserung der diastolischen Funktion und der Regression der linksventrikulären Hypertrophie nach Nierentransplantation sind ganz wesentlich für die Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Verbesserung der klinischen Symptomatik mit gesteigerter körperlicher Belastbarkeit nierentransplanterter Patienten gegenüber Dialysepatienten verantwortlich. Demnach kann festgestellt werden, daß Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe Nierengesunder signifikant im Sinne einer pathologischen Funktionsstörung auch ohne Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie verändert sind. Die Ursachen der verbesserten diastolischen Funktion nach Nierentransplantation sind auch in einer Normalisierung der urämischen Stoffwechselsituation und offenbar nur zu einem geringeren Umfang in einer Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse zu suchen, wobei die Verbesserung der spezifisch urämischen Faktoren im wesentlichen auch für die Regression der linksventrikulären Hypertrophie verantwortlich ist.
3. Insgesamt zeigen die Untersuchungen an gesunden schwangeren Frauen, daß eine unkomplizierte Schwangerschaft bei gesunden Frauen mit normaler systolischer Pumpfunktion bereits bedeutsame hämodynamische Veränderungen verursacht. Diese Daten dienen als Referenzwerte für weitere Untersuchungen insbesondere bei Frauen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen bzw kardialen Erkrankungen, bei denen bereits vor Beginn der Schwangerschaft eine diastolische Dysfunktion besteht. Es konnte dokumentiert werden, daß die Volumenbelastung in der normalen Schwangerschaft zu einer reversiblen „physiologischen“ linksventrikulären Hypertrophie, einer kurzfristigen Abnahme der systolischen Pumpfunktion vor der Entbindung und einer signifikanten Veränderung der linksventrikulären diastolischen Funktion im Sinne eines gestörten Relaxationsmusters führt. Bei einem Drittel der Frauen mit arterieller Hypertonie wurden frühzeitig Veränderungen im Sinne einer restriktiven

Kardiomyopathie dokumentiert. Diese echokardiographisch definierten Veränderungen führten bei 10 von 26 schwangeren Patientinnen mit milder arterieller Hypertonie zu vital bedrohlichen Komplikationen. Auch bei den schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus konnte frühzeitig ein restriktives Füllungsmuster dokumentiert werden. Bei 34% dieser schwangeren Diabetikerinnen führten diese Veränderungen zu vital bedrohlichen Komplikationen.

4. In der Untersuchung bei Ausdauersportlern, Hypertonikern und gesunden Probanden konnten gravierende qualitative Unterschiede zwischen einer pathologischen linksventrikulären Hypertrophie infolge einer arteriellen Hypertonie und einer Myokardhypertrophie bei Ausdauertraining aufgezeigt werden. Damit erlaubt die Doppler-echokardiographische Untersuchung eine Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer linksventrikulärer Hypertrophie. So fand sich bei vergleichbarem Hypertrophieausmaß bei der Sportlerherzhypertrophie keine Einschränkung der linksventrikulären diastolischen Füllung.
5. Eine progrediente Dilatation des linken Ventrikels führt zu einer verminderten Compliance, die ihrerseits der passiven Füllung des Ventrikels in der frühen Diastole einen zunehmenden Widerstand entgegensetzt, was sich bei progredienter Herzinsuffizienz in einer verkürzten Dezelerationszeit mit Verschiebung des diastolischen Einstromprofils zugunsten der frühen Diastole widerspiegelt. Bei der insgesamt verminderten Pumpleistung des Herzens erfolgt gemäß dem Druck-Volumen-Diagramm nach Frank Starling eine Erhöhung der Vorlast mit korrespondierender Erhöhung des atrioventrikulären Druckgradienten. Konsekutiv kommt es zum Anstieg des Pulmonalkapillardrucks und klinisch zur Dyspnoe. Die invasive sowie nicht-invasive Analyse der linksventrikulären diastolischen Funktion lieferte wertvolle Daten zur Prognoseabschätzung von Patienten mit DCM. So können Patienten mit einer günstigen Prognose bereits frühzeitig erkannt werden, die unter konservativer Therapie selbst bei initial ausgeprägter klinischer Symptomatik eine Stabilisierung oder Verbesserung entwickeln.

6. Die Daten zur Myokarditis zeigten, daß bei Patienten mit immunhistologisch gesicherter Myokarditis sowohl eine systolische als auch diastolische Funktionsstörung besteht. Eine Ausheilung der Myokarditis unabhängig davon ob eine spontane Remission oder eine Kortikoidtherapie vorausging, führt zur Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktionsparameter. Quantitative Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit spontaner Remission und der Gruppe der Patienten mit erfolgreicher Kortisontherapie konnten nicht dokumentiert werden. Die systolischen Funktionsparameter zeigten tendenzielle Veränderungen, die diastolischen Veränderungen waren statistisch relevant. Die myokardiale Texturänderungen mit asymmetrisch verteilten entzündlichen Infiltraten, interstitiellen und perivaskulären Ödemen führen zu einer ungleichen räumlichen und zeitlichen Verteilung von Kontraktion und Relaxation. Die bei Myokarditis geklagte Dyspnoesyndromatik sowie eingeschränkte körperliche Belastbarkeit ist am ehesten auf die diastolische Dysfunktion, insbesondere auf die Einschränkung der Dehnungsfähigkeit des linksventrikulären Myokards zurückzuführen. Der Heilungsprozeß bei immunhistologisch gesicherter Myokarditis wird begleitet von einer Verbesserung der aktiven und passiven Füllungseigenschaften des linken Ventrikels, während die systolische linksventrikuläre Funktionsparameter allenfalls eine tendenzielle Verbesserung zeigten. Bei Patienten mit immunhistologisch nachgewiesener persistierender Myokarditis zeigte sich dagegen keine Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter. Es kommt zu einer signifikanten Verschlechterung der myokardialen Steifigkeit.
7. Die Daten zur dopplerechokardiographischen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Frauen belegen die Problematik der gegenüber Männern unsicheren Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Frauen.. Eine typische klinische Symptomatik und eine pathologische Ergometrie haben bei Frauen keine hohe Aussagekraft für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Die diastolische linksventrikuläre Funktionsparameter unterscheiden jedoch nicht spezifisch zwischen Patienten mit koronarer

Makroangiopathie und hypertensiver Mikroangiopathie. Während die Ergometrie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit eine relevant höhere Sensitivität (76 versus 27%,  $p < 0,001$ ) und eine höhere Spezifität (61 versus 35%;  $p < 0,001$ ) bei Männern im Vergleich zu Frauen aufweist, zeigt das linksventrikuläre diastolische Füllungsmuster für Frauen und Männer eine vergleichbar gute Sensitivität (91 versus 90%;  $p = \text{n.s.}$ ) und Spezifität (78 versus 75%;  $p = \text{n.s.}$ ). Als Konsequenz sollte bei Frauen in der Vorfelddiagnostik der koronaren Herzkrankheit der Stellenwert dieser sensitiven, nicht-invasiven Untersuchungsmethode der Echokardiographie mit Analyse der linksventrikulären diastolischen Funktionsparameter vermehrt eingesetzt werden.

8. Die additive Stentimplantation nach koronarer Ballondilatation führt im Gegensatz zur konventionellen PTCA zu einer Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Parameter innerhalb von 48 Stunden nach Intervention. Der Vorteil der Stenteinlage gegenüber der konventionellen Ballonangioplastie beruht neben der Verhinderung des elastischen „Recoils“ im Erreichen eines größeren Lumengewinns. Die Stentimplantation kann deshalb als ein akuter antiischämischer Therapieeffekt interpretiert werden, der zu einer rascheren Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion führt.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AP	Angina pectoris
AT	Akzelerationszeit
b	Myokardsteifigkeitskonstante
bpm	beat per minute
BSA	Körperoberfläche
CI	Cardiac Index
diast	diastolisch
DT	Dezelerationszeit
ED	Zeitpunkt der Erstdiagnose
EF	Ejection fraction (Auswurfraction)
FS	Fractional shortening,
HF	Herzfrequenz
HFV	Herzfrequenzvariabilität
HMV	Herzminutenvolumen
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	Interventrikuläres Septum
IVSd	enddiastolisches interventrikuläres Septum
KETV	Kammerendteilveränderungen;
KHK	koronare Herzerkrankung
KU	Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung
LSB	Linksschenkelblock

LV EF	linksventrikuläre Auswurffraktion
LV	linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser,
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMM	linksventrikuläre Muskelmasse
LVMMI	linksventrikulärer Muskelmassenindex
LVPW	linksventrikuläre posteriore Wand
Max	maximal
MET	metabolische Äquivalente
PVa	atrialer Pulmonalvenenfluß
PVd	diastolischer Pulmonalvenenfluß
PVs	systolischer Pulmonalvenenfluß
RR	Blutdruck
RRdiast	diastolischer Blutdruck
RRsys	systolischer Blutdruck
SSW	Schwangerschaftswoche
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	peripherer Gefäßwiderstand
syst	systolisch

Tau	Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation
VA	spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit
VE	frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit
VES	ventrikuläre Extrasystolen

## 8. Literatur:

1. Aguirre V, Pearson AC, Lewen MK, McCluskey M, Labovitz AJ. Usefulness of Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1098-1102
2. Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikäheimo MJ. Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by pulsed Doppler echocardiography. *Diabetes Care* 1989; 12:159-161
3. Akera T, Brody TM. The role of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in the inotropic action of digitalis. *Pharmacol Rev* 1978; 29: 187-220
4. Alexopoulos D, Olympios Ch, Psiryiamis A, Kiriazopoulou V, Christodoulou J, Asimakopoulou V, Foussas S, Cokkuso DV, Vagenakis AG. Hyperinsulinemia in syndrome X: a marker of the syndrome. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 6973
5. Allen DG, Jewell BR, Murray JW. The contribution of activation processes to the length-tension relation of cardiac muscle. *Nature* 1974; 248: 606-607
6. Allen DG, Kentish JG. The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 821-840
7. Amann K, Neusüß R, Ritz E, Irzyniec T, Wiest G, Mall G. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypert* 1995; 8: 409-417
8. Ambrose JA, Almeida OD, Sharma SK, Dangas G, Ratner DE. Angiographic evolution of intracoronary thrombus and dissection following percutaneous transluminal coronary angioplasty (the Thrombolysis and Angioplasty in Unstable Angina [Tausa] trial). *Am J Cardiol* 1997; 79: 559-563
9. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 2033-54
10. Anderson JL, Marshall HW. The femoral venous approach to endomyocardial biopsy: Comparison with internal jugular and transarterial approaches. *Am J Cardiol* 1984; 53: 833-837

11. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-440
12. Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1562-1574
13. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor S, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, Olsen EGJ, Schoen F. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *J Cardiovasc Pathol* 1986; 1: 3-14
14. Aretz HT. Myocarditis, the Dallas criteria. *Hum Path* 1987; 18: 619-624
15. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985; 71: 889-900
16. Ayanian J, Epstein A. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1981; 325: 221-225
17. Barceñas-Ruiz L, Beuckelmann DJ, Wier WG. Sodium-calcium exchange in heart: currents and changes in  $[Ca^{2+}]_i$ . *Science* 1987; 238: 1720-1722
18. Barry WH, Brooker JZ, Alderman EL, Harrison DC. Changes in diastolic stiffness and tone of the left ventricle during angina pectoris. *Circulation* 1974; 49: 255-263
19. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1989; 80: 178-188
20. Bertrand ME, Lablanche JM, Fourrier JL, Traisnel G, Mirsky I. Left ventricular systolic and diastolic function during acute coronary artery balloon occlusion in humans. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 341-347
21. Beuckelmann DJ, Wier WG. Sodium-calcium exchange in guinea-pig cardiac cells: exchange current and intracellular calcium. *J Physiol* 1989; 499-520

22. Bickell NA, Pieper KS, Lee KL, Mark DB, Glower DD, Pryor DB, Califf RM. Referral patterns for coronary artery disease treatment: gender bias or good clinical judgement? *Ann Intern Med* 1992; 116: 791-797
23. Bock KD (Hrsg.). Merkblatt: Empfehlungen zur indirekten Messung des Blutdrucks beim Menschen. *Z Kardiol* 1971; 66: 1-20
24. Bolte H-D (ed). *Myocardial biopsy*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1980
25. Bonow RO, Bacharach SL, Green M. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease and assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981; 64: 315-323
26. Bowditch HP. Über die Eigentümlichkeit der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Ber Sächs Ges (Akad) wis* 1871; 652-689
27. Brachmann J, Schweizer M, Hilbel T, Kübler W. Stellenwert neuer Verfahren zur Diagnoseverbesserung bei ventrikulären tachykarden Arrhythmien. *Internist* 1990; 34:417-422
28. Braunwald E (ed). *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. WB Saunders, Philadelphia 1992 pp 439-440
29. Breithardt G, Borggrefe M. Recent advances in the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias: role of ventricular late potentials. *Circulation* 1987; 75:1091-96
30. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. *Europ Heart J* 1991; 12: 473-480
31. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991; 69: 107-115
32. Bristow JD, Van Zee BE, Judkins MP. Systolic and diastolic abnormalities of the left ventricle in coronary artery disease: studies in patients with little or no enlargement of ventricular volume. *Circulation* 1970; 42: 219-228
33. Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supplement A), A45-A52

34. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C, Giommi L, Barbaresi F, Stritoni P. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J* 1994; 128: 293-300
35. Brutsaert DL, Housmans PR, Goethals MA. Dual control of relaxation: its role in the ventricular function in the mammalian heart. *Circ Res* 1980; 47: 637-652
36. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU, Gillebert TC, Housemans PR. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 28: 143-163
37. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU, Gillebert TC, Housemans PR. Ventricular relaxation. In: Levine HJ, Gaasch WH (eds): *The ventricle: Basic and clinical aspects*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing 1985; 123-142
38. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69: 190-196
39. Brutsaert DL. Nonuniformity: a physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 341-348
40. Bryg RJ, Pearson AC, Williams GA, Labovitz AJ. Left ventricular systolic and diastolic flow abnormalities determined by Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 925-931
41. Buckley NM; Penefsky ZJ; Litwak RS. Comparative force-frequency-relationship in human and other mammalian ventricular myocardium. *Pflugers Arch* 1972; 332: 259-270
42. Camarini F, DiLenarda A, Lardieri G, Mestroni L, Perkan A, Pinamonti B, Salvi A, Sinagra G. Natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. In Figulla, HR, Kandolf R, Mc Manus B: *Idiopathic Dilated Cardiomyopathy*. Springer: Berlin 1993 pp 26
43. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-523
44. Canella G, La Ganna G, Sandrini M. Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anemic dialysed uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 31-37

45. Canella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-856
46. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological Dilemma of Syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-892
47. Carroll JD, Carroll EP. Diastolic function in coronary artery disease. *Herz* 1991; 16: 1-12
48. Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbühl HP. Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise. *Circulation* 1983; 68: 59-67
49. Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbühl HP. Exercise induced ischemia: the influence of altered relaxation on early diastolic pressures. *Circulation* 1983; 67: 521-528
50. Cecconi M, Manfrin M, Zanolli R, Colonna P, Ruga O, Pangrazi A, Soro A. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular end-diastolic pressures in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 241-250
51. Charlton GA, Crawford MH. Physiologic consequences of training. In: *Cardiology Clinic: The Athletes's heart and cardiovascular disease*. WB Saunders 1997; 15: 345-354
52. Chen W, Gibson D. Relation of isovolumetric relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979; 42: 51-56
53. Clapp JF III, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-1473
54. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507
55. Cohn JN. The sympathetic nervous system in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 5) 57-61
56. Colan SD, Sanders SP, Borow KM. Physiologic hypertrophy: effects on left ventricular systolic mechanics in humans. *J Am Coll Cardiol* 1986; 9: 190-203

57. Corin WJ, Murakami T, Monrad S, Hess OM, Krayenbuehl HP. Left ventricular passive diastolic properties in chronic mitral regurgitation. *Circulation* 1990; 83: 797-807
58. Cox ID, Schwartzman RA, Atienza F, Brown SJ, Kaski JC. Angiographic progression in patients with angina pectoris and normal or near normal coronary angiograms who are restudied de to unstable symptoms. *Eur Heart J* 1998; 19: 1027-1033
59. De Feyter PJ, De Scheerder I, van den Brand M, Laarman GJ, Suryapranata H, Serruys PW. Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1147-1150
60. Dec GW Jr, Palacios IF, Falong JT, Aretz HTh, Mills J, Mills DCS, Johnson RA. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. *New Engl J Med* 1985; 312: 885-890
61. Deharo JC, Zarse M, Ravelli F, Mast F, Allessie MA. Links-rechts und biatriale Dilatation der Vorhöfe im Langendorff-perfundiertem Kaninchenherzen: Ein Modell zum Studium der elektrophysiologischen Grundlagen des Vorhofflimmerns. *Z. Kardiologie* 1997; 86 (Supplement 2) 329
62. Detry JR, Kapita BM, Cosyns J, Sottiaux B, Brasseur LA, Rousseau MF. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease. *Circulation* 1977; 56: 756-61
63. Devereux RB, Casale PN, Eisenberg RR, Miller DH, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 82-87
64. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613-618
65. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. *Hypertension* 1987; 9: II19-II26
66. Dodge HAT, Sandler H, Baxley WA, Hawley RR. Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol* 1966; 18: 10-24

67. Dodge HT, Sheehan FH. Quantitative contrast angiography for assessment of ventricular performance in heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 73-76
68. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Amer J Cardiol* 1984; 54: 778
69. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1311-1315
70. Duvekot JJ, Peeters LH. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49 (12 suppl) S1-S14
71. Edwards WD, Holmes DR, Reeder GS. Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy. Quantitative criteria for light microscopy. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 419-425
72. Eisenberg M, Prichard S, Barre P, Patton R, Hutchinson T, Sniderman A. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 418-419
73. El-Tamimi H, Davies GJ, Hackett D, Sritara P, Bertrand O, Crea F, Maseri A. Abnormal vasomotor changes early after coronary angioplasty - A quantitative arteriographic study of their time course. *Circulation* 1991; 84: 1198-1202
74. Erbel R, Schatz R, Dietz U, Nixdorff U, Haude M, Aichinger S, Pop T, Meyer J. Ballondilatation und koronare Gefäßstützenimplantation. *Z Kardiol* 1989; 78: 71-77
75. Esperer HD. Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nicht-invasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und rhythmogener Synkope. *Herzschr Elektrophys* 1992; 3: 1-16
76. Federmann M, Risti B, Hess OM. Linksventrikuläre Insuffizienz: systolische versus diastolische Dysfunktion. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1196-1202
77. Fei L, Anderson MH, Katritsis D. Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *Br Heart J* 1994; 71, 16-23

78. Figulla HR, Rahlf G, Nieger M, Luig H, Kreuzer H. Spontaneous hemodynamic improvement or stabilization and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1985; 71: 1095-104
79. Finkelhor RS, Hanak LJ, Bahler RC. Left ventricular filling in endurance-trained subjects. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 289
80. Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty - A quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1994; 78: 1323-1334
81. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish D, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld S, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. For the stent restenosis study investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501
82. Flückiger R, Pasquel M. Die HbA1c- und HbA-Bestimmung in der Diabetesüberwachung. *Schweiz Med Wschr* 1986; 116: 87-92
83. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin JA. Paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 758-769
84. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1500-1506
85. Franco-Cereceda A, Grip LG, Moor E, Velandar M, Liska J, Lundberg JM. Influence of percutaneous transluminal coronary angioplasty on cardiac release of endothelin, neuropeptide Y and noradrenaline. *Int J Cardiol* 1995; 48: 231-233
86. Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 1895; 32: 370-382
87. Friedman BJ, Drinkovic N, Miles H, Shih WJ, Mazzoleni A, De Maria AN. Assessment of left ventricular diastolic function: comparison of doppler and gated blood pool scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1348-1354

88. Froehlich ED, Grim C, Labarthe DR, Maxwell MH, Perloff D, Weidma WW. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Circulation* 1988; 77: 502A-514A
89. Froehlich ED. Cardiac hypertrophy in hypertension. *New Engl. J. Med.* 1987; 317: 831-833
90. Fuchs JB, Werner GS, Schulz R, Kreuzer H. Prognostische Bedeutung von Änderungen der linksventrikulären diastolischen Funktion im Erkrankungsverlauf der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1995; 84: 713-723
91. Fuster V, Gersh BJ, Guiliani E, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525
92. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 1976; 38: 645-653
93. Gaasch WH. Congestive heart failure in patients with normal left ventricular systolic function: a manifestation of diastolic dysfunction. *Herz* 1991; 16: 22-32
94. Gaasch WH. Diastolic mechanisms in heart failure. *Heart Failure* 1985, 1: 195-202
95. Gardin JM, Dabestani A, Takenaka K, Rohan MK, Knoll M, Russell D, Henry WL. Effect of imaging view and sample volume location on evaluation of mitral flow velocity by pulsed Doppler echocardiography, *Am J Cardiol* 1986; 57: 1335
96. Gentile F, Mantero A, Lippolis A, Ornaghi M, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, Corno R, Faletra F, Giagnoni E, Gualtierotti C, Lombroso S, Mattioli R, Morabito A, Pepi M, Todd S, Pezzano A. Pulmonary venous flow velocity patterns in 143 normal subjects aged 20 to 80 years old. *Eur Heart J* 1997; 18: 148-164.
97. Gillebert TC, Sys SU, Brusaert DL. Influence of loading patterns on peak length-tension relation and on relaxation in cardiac muscle. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 483-490.

98. Golino P, Piscione F, Benedict C, Anderson HV, Cappelli-Biazzi M, Indolfi C, Condorelli M, Chiariello M, Willerson JT. Local effect of Serotonin released during coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 523-528
99. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1974; 33: 87-94
100. Granger CB, Karimeddini MK, Smith VE, Shapiro HR, Katz AM, Riba AL. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy: I. Physiologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 862-868
101. Gregorini L, Fajadet J, Robert G, Cassageneau B, Bernis M, Marco J. Coronary vasoconstriction after percutaneous transluminal coronary angioplasty is attenuated by antiadrenergic agents. *Circulation* 1994; 90: 859-907
102. Grossman W, Barry WH. Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart. *Fed Proc* 1980; 39: 148-155
103. Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med* 1976; 84: 316-326
104. Grossman W. Clinical measurement of vascular resistance and assessment of vasodilator drugs. In: Grossman W (ed): *Cardiac catheterization and angiography*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986; 135-142
105. Grossmann G, Schmidt A, Hauner H, Göller V, Stauch M, Pfeiffer EF, Hombach V. Diastolic ventricular function in type 1 diabetic patients: a study using Doppler-echocardiography. *Diab Med* 1991; 8:208-212
106. Grossmann W, McLaurin LP, Rolett EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 514-522
107. GS-WHO (The Guidelines Subcommittee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liasion Comittee 1993). Guidelines for the Management of mild hypertension. *Hypertension* 1993; 22, 392-403
108. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Ann Rev Respir Dis* 1984; 129: 49
109. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988; 148: 99-109

110. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre P, Bultmann RD. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 48: 107-115
111. Haude M, Caspari G, Baumgart D, Brennecke R, Meyer J, Erbel R. Comparison of myocardial perfusion reserve before and after coronary ballon predilatation and after stent implantation in patients with postangioplasty restenosis. *Circulation* 1996; 94: 286-297
112. Haude M, Erbel R, Straub U, Dietz U, Schatz R, Meyer J. Results on intracoronary stents for management of coronary dissection after ballon angioblasty. *Am J Cardiol* 1991; 67: 691-696
113. Heijer P den, Dijk RB van, Hillege HL, Pentinga ML, Serruys PW, Lie KI. Serial angioscopic and angiographic observations during the first hour after successful coronary angioplasty: A preamble to a multicenter trial addressing angioscopic markers of restenosis. *Am Heart J* 1994; 128: 656-663
114. Helak JW, Reichek N. Quantitation of Human Left Ventricular Mass and Volume by Two-dimensional Echocardiography: In Vitro Anatomic Validation. *Circulation* 1981; 63 1398-1407
115. Henderson Y. The volume curve of the ventricles of the mamalian heart, and the significance of the curve in respect to the ventricles. *Am J Physiol* 1906; 16:325-367
116. Hermans WR, Rensing BJ, Strauss BH, Serruys PW. Methodological problems related to the quantitative assessment of stretch, elastic recoil, and ballon artery ratio. *Cath Cardiovasc Diagn* 1992; 25(3): 174-185
117. Hernandez D, Lacalzada J, Rufino M, Torres A, Martin N, Barragan A, Barrios Y Macia M, de Bonis E, Lorenzo V, Rodriguez A, Gonzales-Posada JM, Salido E. Prediction of left ventricular mass changes after renal transplantation by polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene. *Kidney Int* 1997; 51: 1205–1211
118. Himmelmann RB, Landzberg JS, Simonson JS, Amend W, Bouchard A, Merz R, Schiller N. Cardiac consequences of renal transplantation: Changes in left ventricular morphology and function. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 915-923

119. Hirshfeld JW, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, Whitworth HB, Margolis JR, Hill JA, Pepine CJ and the M-Heart Investigators. Restenosis after coronary angioplasty. A multi-variate statistical model to relate lesion and procedure to restenosis. *J Amer Coll Cardiol* 1991; 18, 647-656
120. Höfling B, Gonschior P, Esin S, Nikol S. Das Problem der Restenose nach Angioplastie Klinische Bedeutung, Pathobiologie, zukünftige Entwicklung zur Suppression der Rezidivstenose. *Der Internist* 1997; 38: 31-43
121. Holdright DR, Fox KM. Characterization and identification of women with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 510-517
122. Hombach V, Waltenberger J, Voisard R, Höher M. Rezidivstenose nach Koronarangioplastie Klinische, zellbiologische und molekulare Aspekte. *Z Kardiologie* 1995; 84: 5-21
123. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540-543
124. Hüting J, Schütterle G. Cardiovascular factors influencing survival in endstage renal disease treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Cardiol* 1992; 69: 123-127
125. Iliceto S, D' Ambrosio G, Marangelli V, Amico A, DiBiase M, Rizzon P. Echodoppler evaluation of the heart rate increments on left atrial pump function in normal human subjects. *Eur Heart J* 1991; 12: 345-351
126. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JL, Yoran C, Frater RWM, Yellin EL. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986; 74: 187-196
127. Josephs W, Odenthal HJ, Lenga P, Wiechmann HW. Doppler echokardiographische Beschreibung einer diastolischen Funktionsstörung bei terminaler Niereninsuffizienz – Neucharakterisierung der urämischen Kardiomyopathie. *Z Kardiologie* 1990; 79: 482-488
128. Juilliere Y, Danchin N, Briancon S, Khalife K, Ethevenont G, Balaud A, Gilgenkrantz JM, Pernot C, Cherrier F. Dilated Cardiomyopathy: Long-term-follow-up and predictors of survival. *Int J Cardiol* 1988; 21: 269-277

129. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AL. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1303-1309
130. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105
131. Katz R, Karliner JS, Resnik R. Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58: 434-441
132. Kawai C, Matsumori A, Fujiwara H. Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Ann Rev Med* 1987; 38: 221-239
133. Kelm M, Schäfer St, Mingers St, Heydthausen M, Vogt M, Motz W, Strauer BE. Left ventricular mass is linked to cardiac noradrenaline in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens* 1996; 14: 11, 1358-1364
134. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-908
135. Kern MJ, Dupouy P, Drury JM, Aguirre FV, Aptecar E, Bach RG, Caracciolo EA, Donohme TJ, Dubois Rande J, Geschwind J, Mechem CJ, Kane G, Teiger E, Wolfard TL. Role of coronary artery lumen enlargement in provine coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: a combined intravascular ultrasound Doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1520-1527
136. Kirkendall WM, Feinleib M, Freis ED, Mark AL. AHA Committee Report. Recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers. *Circulation* 1980; 62: 1146A-1155A
137. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, Morita H, Senda S, Matsuo H. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* 1982; 46: 92-102

138. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 212-224
139. Klingenheben T, Zabel M, Just H, Hohnloser SH. Reproduzierbarkeit von Herzfrequenzvariabilitäts-Messungen in wiederholten 24-Stunden-Langzeit-EKG-Asufzeichnungen. *Z Kardiol* 1993; 82: 302-308
140. Krogmann ON, Tjon-A-Meeuw L, Hess OM. Regional diastolic dysfunction of the postischemic myocardium: effect of nisoldipine. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 531-536
141. Krumhole HM, Douglas PS, Lauer MS, Pasternak RC. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence for gender bias? *Ann Intern Med* 1992; 116: 785-790
142. Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, Schiller NB. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990; 82: 1127-1139
143. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schannwell M, Welp LB, Schultheiss HP. Immunohistological evaluation of myocardial biopsies from patients with dilated cardiomyopathy. *J Heart Failure* 1994; 9: 231-245
144. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiß HP. Immunohistochemical analysis of the chronic inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75: 295-300
145. Kühl U, Toussaint M, Ulrich G, Wagner D, Wolff P, Schultheiß HP. Evaluation of immunohistological data for the diagnosis of myocarditis. In: Schultheiß HP (ed) *New Concepts in Viral Heart Disease*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1992 pp 325-336
146. Kühl U. Indikation zur Myokardbiopsie bei Patienten mit Mykarditis. In: Bach und Spitzer (ed). *Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie* 1998. AKA 383-398

147. Kuhn H, Becker R, Fischer J, Curtius JM, Lösse B, Hort W, Loogen F. Untersuchungen zur Ätiologie, zum Verlauf und zur Prognose der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1982; 71: 497
148. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis – Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88: 1310-1323
149. Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987; 114: 836-851
150. Ladwig K-H, Marten-Mittag B. Geschlechtsdifferenzen in der Wahrnehmung von Symptomen bei der koronaren Herzkrankheit. *Herz/Kreisl* 1999; 31: 296-303
151. Laird-Meeter K, van de Ley G, Bom TH, Wladimiroff JW, Roelandt J. Cardiocirculatory adjustments during pregnancy: an echocardiographic study. *Clin Cardiol* 1979; 2: 328-332
152. Lakatta EG, Jewell BR. Length-dependent activation. Its affect on the length-tension relation in cat ventricular muscle. *Cir Res* 1977; 40: 251-257
153. Langes K, Nienhaber CA, Caroli C, Volk C, Koschyk DH, Hofmann T, Meinertz T. Diastolische linksventrikuläre Dysfunktion bei Mikrovaskular-Angina (Syndrom X). *Z Kardiol* 1996; 85, 16-19
154. Lavine SJ, Arends D. Importance of left ventricular filling pressure on diastolic filling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 61-65
155. Leiberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Fanz P, Yeung AC, Creager MA. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936-941
156. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 25-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383
157. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castello WP. Echocardiographic Criteria for left ventricular hypertrophy: The framingham heart study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-960

158. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Progr Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-290
159. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995; 92: 1933-1939
160. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 978
161. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849-856
162. Macaya C, Alfonso F, Iniguez A, Coicolea J, Hernandez R, Zarco P. Stenting for elastic recoil during coronary angioplasty of the main coronary artery, *Am J Cardiol* 1992; 70: 105-107
163. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: What they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-830
164. Mall G, Rambausek M, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia. Implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804-811
165. Manca C, Dei-Cas L, Bernardini B, Barilli AL, Tsialtas D, Vasini P, Visioli O. Comparative evaluation of exercise ST response in healthy males and females. A computer study. *Cardiology* 1984; 71: 341-347
166. Manning WJ, Shannon RP, Santinga JA, Parker JA, Gervino EV, Come PC, Wei JY. Reversal of changes in left ventricular diastolic filling associated with normal aging using diltiazem. *Am J Cardiol* 1991; 67: 894-896
167. Maron B. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 190-203
168. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, Thomas JD. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 335

169. McAnulty JH, Metcalfe J, Ueland K. Heart disease and pregnancy. In: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Wenger NK (eds). *The Heart, Arteries and Veins*. Ed 7. New York, NY: McGraw-Hill 1990 pp 1465-1478
170. Melina D, Colivicchi F, Guerrera G, Melina G, Frustaci A, Caldarulo M, Guerrera C. Prevalence of left ventricular hypertrophy and cardiac arrhythmias in borderline hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 570-573
171. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-1811
172. Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn WK, Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999; 99: 511-517
173. Mirsky I, Rankin JS. The effects of geometry, elasticity and external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffness-stress relations. HO important is the pericardium? *Circ Res* 1979; 44: 601-611
174. Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984; 69: 836-841
175. Mirsky I. Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18: 277-308
176. Mirsky I. Left ventricular stresses in the intact human heart. *Biophys J* 1969; 9: 189-208
177. Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H. Angioscopic coronary morphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991; 337: 809-812
178. Modersohn D, Walde T, Bruch L. Die diastolische Herzfunktion. *Z ärztl Fortbildung* 1993; 87: 111-121
179. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *The Lancet* 1998; 351: 1165-1169
180. Morgan JP, MacKinnon R, Briggs M, Gwathmey JK. Abnormal intracellular calcium handling: a major cause of systolic and diastolic dysfunction in

- ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation* 1990; 81: 21-30
181. Motz W, Scheler S, Strauer BE. Koronare Mikroangiopathie bei hypertensiver Herzkrankheit: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Herz* 1995; 20: 355-364
  182. Motz W, Vogt M, Scheler S, Strauer BE. Improvement of coronary reserve following regression of hypertrophy resulting from blood pressure lowering therapy with a beta-receptor blocker. *Dtsch Med Wochenschr.* 1993; 118: 535-540
  183. Murakami T, Kawai C. Advances in the understanding of systolic and diastolic functions of the heart. *Int J Cardiol* 1991; 32: 149-74
  184. Nagasaki K, Fleischer S. Ryanodine sensitivity of the calcium release channel of sarkoplasmic reticulum. *Cell Calcium* 1988; 9: 1-7
  185. National Center for Health Statistics of the USA. 1989, vol 2 Mortality, part 1 Washington D.C. Government Printing Office 1993 - DHHS publication number (PHS) 93-100
  186. Nesto RW, Kowalchuck GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 57: 23C-30C
  187. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Holmes DR Jr, Housmans PR, Ritman EL, Tajik AJ. Significance of Doppler indices of diastolic filling of the left ventricle: comparison with invasive hemodynamics in a canine model. *Am Heart J* 1989; 118: 1248-1258
  188. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 181-204
  189. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation* 1990; 81: 1488-1497
  190. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler

- echocardiography. Part I Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 71-81
191. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 246-270
  192. Olivetti G, Melissari M, Balbi T. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodeling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28, 1129-1208
  193. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 8: Suppl III, 78
  194. Painter JA, Mintz GS, Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palma-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995; 75: 398-400
  195. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Barre PE, Guttmann RD. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60: 908–914
  196. Parmley WW, Sonnenblick Eh. Relation between mechanics of contraction and relaxation in mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol* 1969; 216: 1084-1091
  197. Pearson AC, Goodgold H, Labovitz AJ. Comparison of pulsed Doppler echocardiography and radionuclide angiography in the assessment of left ventricular filling, *Am J Cardiol* 1988; 61: 446-454
  198. Pearson AC, Schiff M, Mrosek D, Labovitz AJ, Williams GA. Left ventricular diastolic function in weight lifters. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1254-1259
  199. Peteiro J, Alvarez N, Calvino R, Penas M, Ribera F, Castro Beiras A. Changes in left ventricular mass and filling after renal transplantation are related to changes in blood pressure: an echocardiographic and pulsed Doppler study. *Cardiology* 1994; 85: 273–283
  200. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for Clinical Exercise Testing Laboratories; A Statement for

- Healthcare Professionals From the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association *Circulation* 1995; 912-921
201. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by doppler echocardiography: Clinical echocardiography and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 808-815
  202. Plotnick GD, Becker LC, Fisher ML. Use of the Frank-Starling mechanism during submaximal versus maximal upright exercise. *Am J Physiol* 1986; 251: H1101-H1105
  203. Pozzoli G, Vitolo E, Collini P, DeMaria R, Castelli MR, Colombo F. Assessment of left ventricular function with M-mode echocardiography in a selected group of diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1984; 21: 71-84
  204. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL Jr, Ribeiro LG, Miller RR. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64: 744-753
  205. Raff GL, Glantz SA. Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate. Evidence of load-dependent relaxation in the intact dog heart. *Circ Res* 1981; 48: 813-824
  206. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1495-1507
  207. Reichek N. Standardization in the measurement of left ventricular wall mass: two-dimensional echocardiography. *Hypertension* 1987; 9: II30-II32
  208. Reiter M. Calcium mobilization and cardiac inotropic mechanisms. *Pharmacol Rev* 1988; 40: 189-217
  209. Rensing BJ, Hermans WRM, Beatt KJ, Laarman GJ, Suryapranata H, Brand M van den, Feyter PJ de, Serruys PW. Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1039-1044

210. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med. Scand.* 1985; 218: 19
211. Reuter H. Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. *Nature* 1983; 301: 569-574
212. Robson SC, Dunlop W, Moore M, Hunter S. Combined Doppler and echocardiographic measurement of cardiac output: theory and application in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1014-1027
213. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060-H1065
214. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Hemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1028-1039
215. Rodriguez A, Santaera O, Larribau M, Fernandez M, Sarmiento R, Perez-Balino, Newell JB, Roubin GS, Palacios IF. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995; 91: 1397-1402
216. Rodriguez A, Santaera O, Larribau M, Sosa MI, Palacios IF. Early decrease in minimal luminal diameter after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts late restenosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1391-1395
217. Rokey R, Kuo L, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: Comparison with cineangiography. *Circulation* 1985; 71: 543-550
218. Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Gallo B, Barilla F, Crisofani R, Reale A. Determinants of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy: A multivariate analysis of 104 patients. *Clin Cardiol* 1989; 12: 387-92
219. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-1696

220. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392
221. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J* 1978; 1: 404-407
222. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-1614
223. Schannwell CM, Heggen S, Schoebel FC, Marx R, Perings Ch, Leschke M, Strauer BE: Frühzeitige Einschränkung der diastolischen Funktion bei jungen Typ-I-Diabetikern als Erstmanifestation einer diabetischen Herzmuskelerkrankung. *Z Kardiol* 1999; 88: 338-346
224. Schannwell CM, Ivens K, Quasdorff H, Heering P, Grabensee B, Leschke, Strauer BE: Regression der linksventrikulären Hypertrophie und Verbesserung der diastolischen Funktion bei terminaler Niereninsuffizienz nach Nierentransplantation Eine prospektive echokardiographische Untersuchung. *J Kardiol* 2002, 9: 231-237
225. Schannwell CM, Lazica D, Plehn G, Leschke M, Strauer BE: Stellenwert der nichtinvasiven kardialen Diagnostik bei Frauen mit Verdacht auf koronare Herzerkrankheit. *Med Klinik* 2002; 97: 513-521
226. Schannwell CM, Marx R, Plehn G, Perings Ch, Leschke M, Strauer BE: Kann eine pathologische linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie von einer physiologischen linksventrikulären Hypertrophie bei Sportlern unterschieden werden? *Dtsch med Wschr* 2001, 126: 263-267
227. Schannwell CM, Schmitz L, Schoebel FC, Zimmermann T, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE: Linksventrikuläre diastolische Funktion in der Schwangerschaft bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Eine prospektive Untersuchung mittels M-mode Echokardiographie und Doppler-Echokardiographie. *Z Kardiol* 2001, 90: 427-436
228. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE: Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002; 98: 33-39

229. Schannwell CM, Schneppenheim M; Plehn G, Marx R; Strauer BE: Left ventricular diastolic function in physiological and pathological hypertrophy. *Am J Hypertens* 2002, 15: 513-517
230. Schannwell CM, Schoebel FC, Badiian M, Jax TW, Plehn G, Perings Ch, Vester EG, Leschke M, Strauer BE: Diastolische Funktionsparameter und atriale Rhythmusstörungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie. *Dtsch med Wschr* 1998; 123: 957-964
231. Schannwell CM, Schoebel FC, Lazica D, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE: Besonderheiten der koronaren Herzkrankheit in der klinischen Symptomatik und Erstdiagnostik bei Frauen. *Dtsch med Wschr* 2000; 125: 1417-1423
232. Schannwell CM, Schoebel FC, Marx R, Jax TW, Plehn G, Leschke M, Strauer BE. Beeinflussbarkeit Doppler-echokardiographisch ermittelter linksventrikulärer diastolischer Füllungsparameter. *Z. Kardiol* 1997; 86: 347
233. Schannwell CM, Schoebel FC, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE: Prognostische Relevanz linksventrikulärer diastolischer Funktionsparameter bei dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 2001, 90: 269-279
234. Schannwell CM, Schoebel FC, Plehn G, Jax T, Hennersdorf M, Lazica D, Heggen S, Perings Ch, Leschke M, Strauer BE. Verbesserung der nicht-invasiven kardialen Diagnostik bei Frauen in der Postmenopause mit Angina pectoris durch die Bestimmung linksventrikulärer Funktionsparameter. *Z Kardiol* 1998; 87: 8
235. Schannwell CM, Schoebel FC, Zimmermann T, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE: Linksventrikuläre diastolische Funktion in der normalen Schwangerschaft. Eine prospektive Untersuchung mittels M-mode Echokardiographie und Doppler-Echokardiographie. *Dtsch med Wschr* 2000; 125: 1069-1073
236. Schannwell CM, Schoebel FG, Schmitz M, Leschke M, Strauer BE: Linksventrikuläre diastolische Funktionsparameter nach PTCA und Stentimplantation. *Z Kardiol* 2001, 90: 621-629

237. Schannwell CM, Simon R, Marx R, Leschke M, Strauer BE: Frühzeitige Evaluierung der linksventrikulären Funktion bei jungen Typ-I-Diabetikern mittels pharmakologischer Stressechokardiographie. *J Kardiol* 2002; 11: 483-489
238. Schannwell CM, Zimmermann T, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE: Veränderungen der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion bei Patientinnen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft. *Z. Kardiol* 2002; 12: 1024-1034
239. Schannwell CM, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer BE: Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology* 2002, 97: 73-78
240. Schannwell CM: Frühzeitige Evaluierung der linkventrikulären Funktion bei jungen Typ-I-Diabetikern mittels pharmakologischer Streßechokardiographie. *Herzmedizin* 1998; 15: 74-76
241. Scheidt von W: Diastolische Herzinsuffizienz. *Med Klinik* 1996; 91: 28-35
242. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management. *Eur Heart J* 1996; 17: 2-8
243. Schultheiß HP, Kühl U, Janda I, Schannwell M, Strauer BE. Immunsuppressive Therapie der Myokarditis. *Herz* 1992; 17: 112-121
244. Schultheiß HP, Pauschinger M, Kühl U. Pathogenese der entzündlichen Kardiomyopathie. *Med Klein* 1998; 93: 229-235
245. Schultheiß HP. Immunsuppressive Therapie bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie? *Internist* 1992; 33: 650-662
246. Schultheiß. Zur Frage der immunsuppressiven Therapie bei Myokarditis und dilatativen Kardiomyopathie – eine kritische Bestandsaufnahme. *Z Kardiol* 1989; 78: 349-359
247. Seiler C, Hess OH, 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
248. Seneviratne DIB. Diabetic cardiomyopathy: the preclinical phase. *Br Med J* 1977; 1: 1444-1446

249. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndricks G, Emanuelson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA. For the Benestent study group: A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495
250. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, DeFeyter PJ, VanDen M, Reiber HC, TenKaten HJ, VanEs GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty. A time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361-371
251. Serruys PW, Wijns W, Brand M van den, Meij S, Slager C, Schurbiers JCH, Hugenholtz PG, Brower RW. Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion, and lactate metabolism during transluminal angioplasty. *Circulation* 1984; 70: 25-36
252. Shapiro LM, Howat AP, Calter MM. Left ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* 1981; 45:122-132
253. Shapiro LM, McKenna WJ. Left ventricular hypertrophy. Relation of structure to diastolic function in hypertension. *Br Heart J* 1984; 51: 637-642
254. Sharaf BL, Williams DO, Miele NJ, McMahon RP, Stone PH, Bjerregaard P, Davies R, Goldberg AD, Parks M, Pepine CJ, Sopko G, Conti CR. A detailed angiographic analysis of patients with ambulatory electrocardiographic ischemia: results from the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 78-84
255. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 559-566
256. Sheiban I, Tonni S, Marini A, Trevi G. Clinical and therapeutic implications of chronic left ventricular dysfunction in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 75: 23E-30E

257. Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, Baudhuin JJ, Bocy S, Dufosse H, Lesbre JP. Prognostic significance of Doppler derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1524-1533
258. Sigwart U, Grbic M, Payot M, Goy JJ, Essinger A, Fischer A. Ischemic events during coronary artery balloon obstruction. In: Rutishauser W, Roskamm H (eds) *Silent Myocardial Ischemia*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1984; p 34
259. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222-224
260. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 235-242
261. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG for the Survival Trial of antiarrhythmic in congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82
262. Smith VE, Schulman P, Karimeddini MK, White WB, Meeran MK, Katz AM. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy: II. Pathologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 869-874
263. Snider AR. Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56: 921-926
264. SOS-Rapport 1994: 4; Folkhälsopapport 1994
265. Spirito P, Maton BJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 518-526
266. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA. Morphology of the „athletes` heart“ assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol* 1994; 74: 802
267. Starling EH: The law of the heart. *Lancet* 1921; I: 212
268. Starling EH: The Linacre lecture on the law of the heart. Longmans, London 1908

269. Steingart R, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, Sollano J, Katz S, Moye L, Basta LL. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 274-276
270. Stevenson LW, Fowler MB, Schroeder JS, Stevenson WG, Dracup KA, Fond V. Poor survival of patients with idiopathic cardiomyopathy considered too well for transplantation. *Amer J Med* 1987; 83: 871
271. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989; 79: 1226-1236
272. Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens Th, Schwartzkopff B, Schultheiss HP. Myokarditis – Kardiomyopathie: Konsensus Bericht 100. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. *Med Klinik* 1994; 89: 23-38
273. Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopff B. Impaired Coronary Flow Reserve in NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 8119
274. Strauer BE, Motz W. Hypertonie und Herz. *Internist* 1988; 29: 260-269
275. Strauer BE. Die quantitative Bestimmung der Koronarreserve in der Diagnostik koronarer Durchblutungsstörungen. *Internist* 1977; 18: 579
276. Strauer BE. Koronare Mikrozirkulationsstörungen. *Klin Wochenschr* 1981; 59: 1125
277. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979; 44: 999-1006
278. Strauer BE. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei Hypertonikern. *Z Kardiol [Suppl 1]* 1990, 79 103-112
279. Thomas JD, Newell JB, Choong CYP, Weymans AE. Physical and physiological determinants of transmitral velocity: numerical analysis. *Am J Physiol* 1991; 260: 1718-1731
280. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole WK, Strauss HW, Willerson JT, Jaffe AS, Robertson T. Effects of gender and race on

- prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473-482
281. Tyberg JV, Smith ER. Ventricular interaction and the role of the pericardium: effects of right ventricular loading. In Hori M, Suga H, Baan J, Yellin EL (eds): *Cardiac mechanics and the function in the normal and diseased heart*. Tokyo, Japan, Springer, 1989, 237-246
282. Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K, Länsimies E. Left ventricular function in newly diagnosed non-insulin-dependent (Type 2) diabetics evaluated by systolic time intervals and echocardiography. *Acta Med Scand* 1985; 21: 379-388
283. Vanoverschelde JLJ, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1288-1295
284. Vanoverschelde J-LJ, Younis LT, Melin JA. Prolonged exercise induces left ventricular dysfunction in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1356
285. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-730
286. Vester EG, Emschermann C, Stobbe U, Ochiulet-Vester J, Perings C, Kühl U, Schultheiss HP, Pölitz B, Heydthausen M, Strauer BE. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease. *Eur Heart J* 1994; 15: 25-33
287. Vester EG, Kuhls S, Perings C, Ochiulet-Vester J, Vogt M, Strauer BE. Ventricular late potentials in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *PACE* 1993; 16: 252
288. Villari B, Vassalli G, Monrad ES, Chiariello M, Turina M, Hess OM. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995; 91: 2353-2358
289. Vogel WM, Apstein CS, Briggs LL, Gaasch WH, Ahn J. Acute alterations in left ventricular diastolic chamber stiffness: role of the erectile effect of coronary arterial pressure and flow in normal and damaged hearts. *Circ Res* 1982; 51: 465-478

290. Vogt M, Kreutz KU, Motz W, Strauer BE. Hypertrophieregression nach Nitrendipin: Einfluß auf systolische und diastolische Funktion. *Z Kardiologie* 1989; 78: 469-477
291. Vogt M, Motz W, Scheler S, Strauer BE. Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 45G-50G
292. Vogt M, Strauer BE. Response of hypertensive left ventricular hypertrophy and coronary microvascular disease to calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1995; 76, 24D-30D
293. Warren SE, Grossman W. Prognosis in heart failure: Is systolic or diastolic dysfunction more important? *Herz* 1991; 16: 324-329
294. Weber KT, Brilla CG. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: S48-S54
295. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13, 1637-1652
296. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schloss M, Tristani F, Chaitman BR, Fisher LD. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301: 230-235
297. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; 58: 751-760
298. Wenger NK. Coronary Heart Disease in Women: gender Differences in Diagnostic Evaluation. *JAMWA* 1994; 49: 181-187
299. Werner GS, Fuchs JB, Schulz R. Dopplerechokardiographische Analyse der diastolischen Funktion bei dilatativer Kardiomyopathie für die Beurteilung von Verlauf und Prognose. *Dtsch med Wschr* 1995; 120: 507-514
300. Werner GS, Schaefer C, Dirks C, Figulla HR, Kreuzer H. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling in idiopathic dilated cardiomyopathy during a one-year follow-up. *Amer Heart J* 1993; 126: 140

301. Werner GS, Schaefer C, Dirks R, Figulla HR. Clinical and prognostic implications of left ventricular filling abnormalities in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86: 446
302. Wie JY, Gersh BJ. Heart disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1987; 12: 1-65
303. Wiggers CJ. Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. The duration of the consecutive phases of the cardiac cycle and the criteria for their precise determination. *Am J Physiol* 1921; 56: 415-438
304. Wiggers CJ. Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. The duration of the consecutive phases of the cardiac cycle II. The laws governing the relative durations of ventricular systole and diastole. *Am J Physiol* 1921; 56: 438-449
305. Willerson JT, Yao SK, McNatt J, Benedict CR, Anderson HV, Golino P, Murphree SS, Buja LM. Frequency and severity of cyclic flow-variations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10624-10628
306. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death – support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87: 1442-1450
307. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, Demaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *JACC* 1994; 24:132-139
308. Yamazaki T, Shiojima I, Komuro I, Nagai R, Yazaki Y. Interaction of cardiac myocytes and non-myocytes in mechanical stress-induced hypertrophy. *Herz* 1995; 20: 109-117
309. Yasue H, Horio Y, Nakamura N. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; 74: 955-963

310. Yellin EL, Nikolic S, Frater RWM. Left ventricular filling dynamics and diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 247-271
311. Zanchetti A, Chalmers JP, Arakava K. The 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Blood Press* 1993; 2: 86-100
312. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 114-120
313. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-1012
314. Zehender M, Meinertz T, Hohnloser S, Geibel A, Gerisch U, Olschewski M, Just H. Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992; 85: 1808-1815
315. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just HJ. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1997; 83: 391-401
316. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345-2352
317. Zile MR, Gaasch Wh, Wiegner AW, Robinson KG, Bing OHL. Mechanical determinants of maximum isotonic lengthening rate in rat left ventricular myocardium. *Circ Res* 1987; 60: 815-823