

Aus dem Zentrum für Operative Medizin I
Forschungsgruppe Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E. Gams
Betreuer: Prof. Dr. J.D. Schipke

**Die Aussagekraft des Koronarwiderstandes:
Berechnungen anhand der Autoregulationskurve**

Dissertation

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

Düsseldorf

vorgelegt von

Babett Theissen

2007

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

gez: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. Jochen Schipke

Koreferent: Prof. Dr. Henning Bier

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Druck-Fluss-Beziehungen	4
2.1. Starres Rohr	4
2.2. Passive Gefäßbetten	5
2.3. Aktive, autoregulierte Gefäßbetten	6
3. Autoregulation	8
3.1. Begriff der Autoregulation	8
3.2. Autoregulation am Herzen	12
3.2.1. Koronarreserve	13
3.2.2. Kritischer Verschlussdruck	14
3.2.3. Autoregulation im rechten Herzen	17
3.2.4. Transmurale Unterschiede	19
3.2.5. Transvaskuläre Unterschiede	21
3.2.6. Körperliche Arbeit / Herzfrequenz	22
3.2.7. Hypertonie / Hypertrophie	23
4. Widerstand	26
4.1. Vaskulärer Widerstand	26
4.2. Koronarwiderstand	29
4.2.1. Einflussgrößen	34
4.2.2. Transvaskuläre / transmurale Verteilung des Widerstandes	39
4.2.3. Klinische Relevanz	44
4.3. Berechnung des Koronarwiderstandes	47
4.3.1. Ohmsches Gesetz	47
4.3.2. Hagen-Poiseuille-Gesetz	49
4.3.3. Alternative Berechnungsmethoden	51

5. Problemstellung	52
5.1. Problem der Berechnung.....	52
5.1.1. Ohmsches Gesetz	52
5.1.2. Hagen-Poiseuille-Gesetz.....	56
5.1.3. Alternativen Berechnungsweisen	59
5.1.4. Kontraktile Funktion.....	60
5.2. Vergleich mit anderen Gefäßbetten	60
5.3. Problemdefinition	63
6. Lösung	68
7. Literaturverzeichnis	71
8. Abkürzungsverzeichnis	77
9. Abbildungsverzeichnis	78
10. Gleichungsverzeichnis	80
Curriculum vitae	81
Zusammenfassung.....	82

1. Einleitung

Die Autoregulation und der Koronarwiderstand des menschlichen und tierischen Herzens sind Themen, die die Wissenschaft seit über hundert Jahren beschäftigen [z.B. Bayliss 1902: '*On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure*']. Was ist Autoregulation, wie wird sie erklärt, wo tritt sie auf und wo ist sie am stärksten ausgeprägt? Wie ist der Koronarwiderstand verteilt, wo ist er am höchsten, wie wird er berechnet und wodurch wird er beeinflusst? Diese und viele andere Fragen sind Gegenstand zahlreicher experimenteller und klinischer Studien.

Die vorliegende Arbeit beginnt mit (a) einer Zusammenstellung von –häufig experimentell erarbeiteten– Kenntnissen über die kardiale Autoregulation und den Koronarwiderstand. Für diesen Zweck musste, wegen des umfangreichen Angebotes an Fachliteratur, welches nach der Recherche in medizinischen Bibliotheken sowie Internet-Datenbanken (PubMed, DIMDI, Google) zur Verfügung stand, eine enge Auswahl getroffen werden. So liefert PubMed auf die Anfrage CORONARY RESISTANCE oder AUTOREGULATION und HEART knapp 11.000 bzw. knapp 10.000 Treffer.

Im Verlauf der Arbeit werden (b) Autoregulation und Koronarwiderstand zusammengeführt, (c) die Berechnung des Koronarwiderstandes mittels unterschiedlicher Berechnungsmethoden vorgestellt und (d) auf die Autoregulationskurve angewandt. Als wichtigstes Ergebnis wird die fehlende Eindeutigkeit des Koronarwiderstandes beschrieben.

2. Druck-Fluss-Beziehungen

2.1. Starres Rohr

In einem Rohr mit einer starren Wand ist der Zusammenhang zwischen Druck und Fluss über einen weiten Bereich linear. Mit zunehmendem Druck kommt es zu einer ebenso starken Steigerung des Flusses [Klinke & Silbernagl 2003]

(Abb. 1).

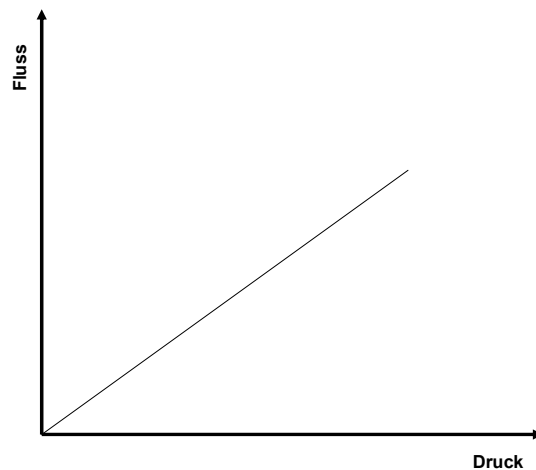


Abb. 1. Druck-Fluss-Beziehung bei gleich bleibendem Widerstand
[nach Klinke & Silbernagl 2003].

Das organische Gefäßsystem verhält sich bei physiologischen Drücken nicht wie ein System von starren Rohren. Man unterscheidet passive und aktive Gefäßbetten.

2.2. Passive Gefäßbetten

Passive Gefäßbetten verhalten sich weder wie starre Rohre, noch weisen sie eine aktive myogene oder metabolische Regulation des Gefäßtonus auf. Sie sind unter anderem in der Haut und der Lunge zu finden.

Die Gewebsdurchblutung ist hier direkt und überproportional vom Perfusionsdruck abhängig. Im Unterschied zu starren Rohren kommt es bei steigenden Drücken zu einer nicht-linearen Zunahme der Durchblutung. Die Druck-Fluss-Kurven solcher passiven Gefäßbetten weisen einen zur Druckachse konvexen Verlauf auf. Mit erhöhtem Gefäßtonus (z.B. durch Infusion von Adrenalin) dreht die Kurve in Richtung Druckachse, so dass für jeden gegebenen Druckwert ein geringerer Fluss resultiert [Green et al. 1963; Geiger & Gow 1980; West 1991; Klinke & Silbernagl 2003] (Abb. 2).

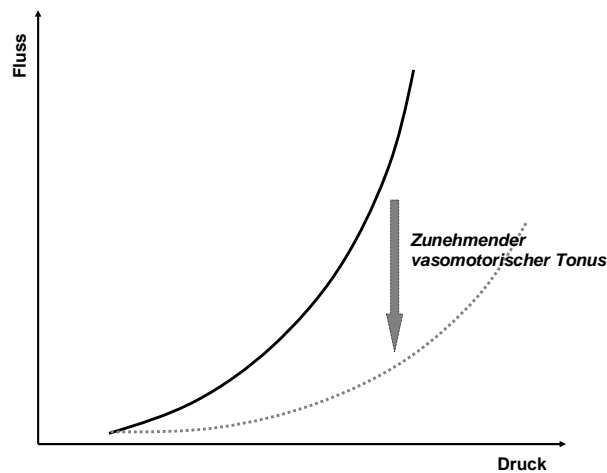


Abb. 2. Druck-Fluss-Beziehung in einem passiven Gefäßbett.

Druck-Fluss-Beziehung in einem passiven Gefäßbett bei niedrigem und zunehmendem vasomotorischen Tonus. Die Kurve zeigt einen zur Druck-Achse konvexen Verlauf [nach Green et al. 1963].

2. Druck-Fluss-Beziehungen

Die Nichtlinearität der Druck-Fluss-Kurve passiver Gefäßbetten ist dadurch bedingt, dass es bei zunehmendem Druck zu einer elastischen Expansion der Gefäßwand mit einer Zunahme des Gefäßdurchmessers bis zur maximalen Vasodilatation kommt, was zu einem überproportionalen Anstieg der Durchblutung bei zunehmendem Druck führt (Abb. 3, Abb. 7).

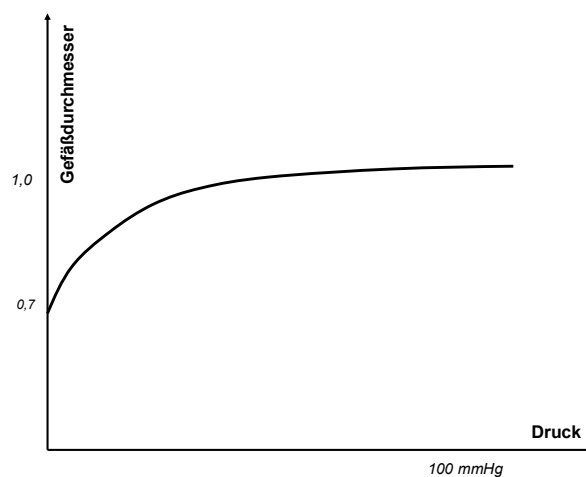


Abb. 3. Gefäßdurchmesser eines passiven Gefäßbettes.

Verhalten des Gefäßdurchmessers eines passiven Gefäßbettes bei zunehmenden Druckwerten normiert auf den Durchmesser bei 100 mmHg [nach Cornelissen et al. 2000].

2.3. Aktive, autoregulierte Gefäßbetten

In vielen menschlichen Organen verhalten sich die Gefäße weder wie starre Rohre noch folgen sie passiv dem Perfusionsdruck. Insbesondere arterielle Gefäße (z.B. in Niere und Herz) reagieren als direkte Folge einer Dehnung durch Drucksteigerung mit einer Kontraktion. Diese aktive, myogene Tonusentwicklung verringert den Gefäßdurchmesser. Je stärker dabei die myogene

2. Druck-Fluss-Beziehungen

Gefäßantwort ist, desto größer ist die Abnahme des Gefäßdurchmessers (*Abb. 4*). Die Durchblutung kann auf diese Weise über weite Druckbereiche weitgehend konstant gehalten werden (*Abb. 5*). Diese Fähigkeit von Gefäßbetten zur Konstanzhaltung der Durchblutung durch aktive Tonusveränderung bezeichnet man als Autoregulation [Klinke & Silbernagl 2003].

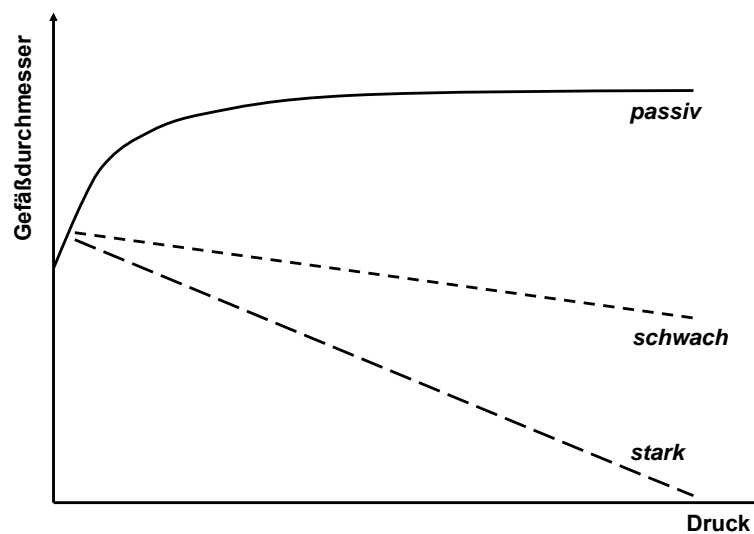


Abb. 4. Aktive Druck-Durchmesser-Beziehungen.

Darstellung aktiver Druck-Durchmesser-Beziehungen (gestrichelte Linien) im Vergleich zur Kurve eines passiv reagierenden Gefäßbettes (durchgezogene Linie). Die gestrichelten Linien zeigen die Druck-Durchmesser-Beziehung eines schwach und eines stark reagierenden aktiven Gefäßbettes [nach Cornelissen et al. 2000].

3. Autoregulation

3.1. Begriff der Autoregulation

In einer Reihe von Organen des menschlichen Körpers bleibt der Blutfluss über weite Bereiche konstant, obwohl sich der Perfusionsdruck ändert. Diese Erscheinung wird als Autoregulation bezeichnet und stellt sich graphisch als ein Plateau in der Druck-Fluss-Beziehung dar (Abb. 5). Im Bereich des Plateaus ist die Organdurchblutung weitgehend unabhängig vom Perfusionsdruck der Gefäße [West 1991]. Autoregulation tritt unter anderem in der Niere, der Skelettmuskulatur, dem Gehirn und dem Herzen auf.

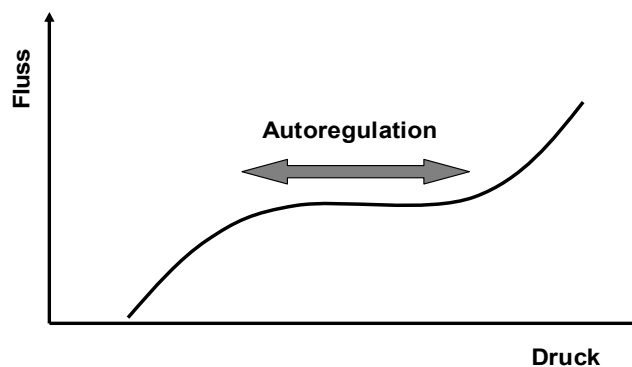


Abb. 5. Druck-Fluss-Beziehung autoregulierter Gefäße

In dem Bereich physiologischer Drücke ändert sich der Blutfluss durch das Organ nicht wesentlich.

Die Autoregulation der Gewebsdurchblutung hat im Wesentlichen drei Funktionen:

- bei fallendem Blutdruck die Organdurchblutung konstant zu halten und so dem Gewebe Schutz vor Ischämie zu gewährleisten,
- bei steigendem Blutdruck eine Hyperperfusion zu vermeiden (z.B. Niere),

3. Autoregulation

- die Durchblutung den Aktivitäts- und Stoffwechseländerungen des Organs anzupassen [Mountcastle 1974; Silbernagl & Despopoulos 1991].

Die Autoregulation eines jeden Gewebes ist auf einen bestimmten Druckbereich beschränkt. Innerhalb dieses Druckbereiches führt ein plötzlicher Abfall des Perfusionsdruckes zunächst zu einem gleichfalls schlagartigen Abfall des Blutflusses (Abb. 6, A1). Bei gleich bleibend vermindertem Druck steigt der Fluss nach kurzer Zeit – Sekunden bis Minuten – annähernd wieder auf den Ausgangswert an (Abb. 6, A2). Entsprechend führt ein abrupter Anstieg des Blutdruckes zu einem Anstieg der Durchblutung (Abb. 6, A3), wobei es auch hier, durch Variation des Gefäßtonus, nach einigen Sekunden zu einer Rückregulation des Blutflusses auf den Ausgangswert kommt (Abb. 6, A4).

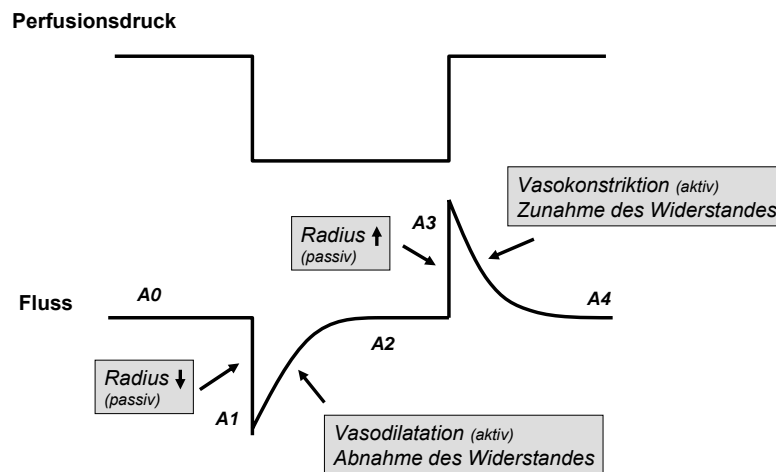


Abb. 6. Myogene Reaktion auf Veränderung des Perfusionsdruckes

Darstellung der myogenen Reaktion auf Veränderung des Perfusionsdruckes und der dadurch bedingten Flussänderung. A0 zeigt den Ausgangszustand, A1 den Flussabfall als unmittelbare Reaktion auf den Druckabfall, A2 die Wiederherstellung des Ausgangszustandes nach Vasodilatation (myogene Antwort), A3 den Flussanstieg als unmittelbare Reaktion auf den Druckanstieg, A4 die Wiederherstellung des Ausgangszustandes nach Vasokonstriktion (myogene Antwort) [nach Green et al. 1963; Klinke, & Silbernagl 2003].

3. Autoregulation

In der Druck-Fluss-Kurve stellt sich diese myogene Reaktion auf eine Änderung des Perfusionsdruckes wie in *Abb.7* gezeigt dar.

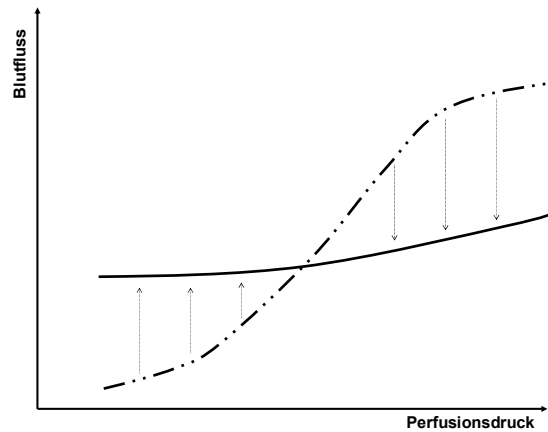


Abb. 7. Resultierender Fluss auf Änderung des Perfusionsdruckes

Druck-Fluss-Beziehung in der linken Koronararterie eines Hundes. Der Schnittpunkt der Kurven zeigt den aktuellen Druck und Fluss bei Beginn des Experiments; von diesem Zustand aus wurde der Druck abrupt gesteigert und gesenkt. Die gestrichelte Linie zeigt den Fluss, der direkt nach Änderung des Perfusionsdruckes resultierte, die solide Linie den Fluss, der sich nach einigen Minuten einstellte [Berne et al. 1979].

Außerhalb des autoregulatorischen Druckbereiches werden die Gefäße mehr oder weniger stark druckpassiv gedehnt. Fällt der Druck auf Werte unterhalb des autoregulatorischen Bereiches (den sog. Lower Limit of Autoregulation, LLA) ab, oder überschreitet er die obere Grenze (den sog. Upper Limit of Autoregulation, ULA) versagt die Autoregulation und die Perfusion sinkt ab, bzw. steigt überproportional zum veränderten Perfusionsdruck an [Quick et al. 2000]. In diesen Druckbereichen ist die Fähigkeit zur Autoregulation erschöpft und der Fluss wird wieder direkt vom Druck abhängig. Die Grenzen des autoregulatorischen Bereichs wie auch das Ausmaß der Durchblutungskonstanz sind in den einzelnen Organen unterschiedlich [Schmidt & Thews 2005].

3. Autoregulation

Die Stärke der Autoregulation, die autoregulatorische Kapazität, kann durch den Autoregulatorischen Index [I_{ar}] quantifiziert werden:

Gleichung 1: Autoregulatorischer Index

$$I_{ar} = 1 - (\Delta F / \Delta P) / (F / P)$$

ΔF stellt dabei die Änderung des koronaren Blutflusses dar, die durch die Druckänderung ΔP hervorgerufen wird. F ist der Fluss der beim Druck P vor der Änderung des Perfusionsdruckes vorlag.

Der maximale Indexwert von 1.0 entspricht einer optimalen Autoregulation. In diesem Fall verursacht eine Druckänderung ΔP keine Durchblutungsänderung ΔF , wodurch der Zähler des Quotienten der *Gleichung 1* Null wird. Ändert sich der Fluss bei Änderung des Druckes, wie passiven Gefäßbetten, so ist der Index ≤ 0 , und es herrscht keine Autoregulation [Dole & Nuo 1986; Yonekura et al. 1987; Birkeland et al. 1990].

Zu den Mechanismen, die für die Autoregulation verantwortlich gemacht werden, zählen die myogene Antwort, der Gewebsmetabolismus, der Gewebsdruck und die autonome Innervation [Johnson 1986].

Der genaue Mechanismus, der für die Konstanthaltung des Blutflusses bei Änderung des Perfusionsdruckes verantwortlich ist, ist nicht endgültig geklärt, jedoch scheint die myogene Antwort den Hauptanteil an der Autoregulation zu tragen. Unter dieser versteht man eine aktive Zunahme des Gefäßtonus als

Reaktion auf steigenden intravasalen Druck und dadurch bedingter zunehmender Wanddehnung. Hieraus resultiert eine Reduktion des Gefäßlumens und entsprechend eine Zunahme des Gefäßwiderstandes [Bayliss 1902]. Dieses Phänomen wurde erstmals von Bayliss beschrieben und ist seitdem als Bayliss-Effekt bekannt. Umgekehrt führt eine Reduktion intravasalen Druckes zu einer reaktiven Relaxation der Gefäßmuskulatur und entsprechend zu einer Abnahme des Gefäßwiderstandes [Green et al. 1963; Berne & Levy 1992] (*Abb. 6*).

3.2. Autoregulation am Herzen

Wie in einigen anderen Organen findet sich das Phänomen der Autoregulation auch am Herzen. Durch myogene Mechanismen, und damit raschen Änderungen des koronarvaskulären Widerstandes, kann über einen weiten Bereich des Perfusionsdruckes - etwa von 60 bis 150 mmHg - die Koronardurchblutung konstant gehalten werden. Unterhalb von ca. 60 mmHg und oberhalb von ca. 150 mmHg führt eine Änderung des Perfusionsdruckes zu einem Abfall bzw. Anstieg des Blutflusses, wie es auch in einem passiven Gefäßbett zu beobachten wäre.

Aufgrund von Kompressionsdrücken (extravasale Kompression), die in unterschiedlicher Stärke auf die Gefäße in den verschiedenen transmuralen Schichten des Myokards einwirken, können exakte Werte für die Grenzen der Autoregulation am Herzen nicht definiert werden [Mountcastle 1974; Berne & Levy 1992].

Einige Besonderheiten der Autoregulation am Herzen werden im Folgenden erläutert:

- Koronarreserve,
- kritischer Verschlussdruck,
- Autoregulation am rechten Herzen,
- transmurale Unterschiede,
- transvaskuläre Unterschiede,
- Veränderung bei körperlicher Arbeit und Herzfrequenz,
- Hypertonie und Hypertrophie.

3.2.1. Koronarreserve

Bei maximaler koronarer Vasodilatation, also bei minimalem Gefäßwiderstand, zeigt die Druck-Fluss-Kurve einen annähernd linearen Verlauf (*Abb. 8, Kurve B*). Die Differenz zwischen dem autoregulierten (*Abb. 8, Kurve A*) und dem maximal möglichen koronaren Fluss bezeichnet man als die koronare Flussreserve oder Koronarreserve (*Abb. 8, R1, R2*). Diese ermöglicht unter physiologischen Bedingungen eine maximale Steigerung der Durchblutung um etwa das Sechsfache [Sethna & Moffitt 1986].

Die Koronarreserve stellt die maximal mögliche Zunahme des koronaren Sauerstoffangebotes gegenüber dem Ruhewert ohne Änderung des Systemdruckes und der Herzfrequenz dar, wenn davon ausgegangen wird, dass die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz am Herzmuskel nahezu ausgeschöpft ist [Wagner & Goebell 1992]. Die Koronarreserve ist in der Regel erschöpft, wenn die Quer-

schnittsfläche eines Koronargefäßes um mehr als 75 % eingengt ist [Classen et al. 2004].

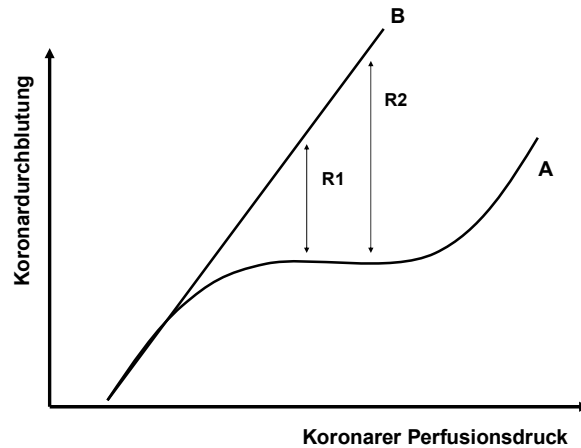


Abb. 8. Koronarreserve

Druck-Fluss-Beziehung für das linksventrikuläre Myokard, bei Autoregulation (A) und maximaler Vasodilatation (B) zur Illustration des Begriffes der Koronarreserve. R1 und R2 zeigen die Koronarreserven bei zwei unterschiedlichen Perfusionsdrücken. Die maximale Vasodilatation kann in der Klinik durch Infusion von Vasodilatoren wie Adenosin, ATP oder Dipyridamol oder aber durch Erzeugung der maximalen reaktiven Hyperämie als Reaktion auf eine 20 s Drosselung einer Koronararterie erreicht werden [nach Sethna & Moffit 1986].

Eine Einschränkung der Koronarreserve findet sich z.B. bei hypertrophierten linken Ventrikeln (Abb. 15, R_2), bei Aortenstenose, Koronarer Verschlusskrankheit und Tachykardie [Sethna & Moffitt 1986; Sheridan et al. 1993].

3.2.2. Kritischer Verschlussdruck

Sinkt der koronararterielle Druck unter einen bestimmten Wert, den Kritischen Verschlussdruck ab, so kommt es auch ohne eine externe Kompression zum Sistieren der Perfusion (Abb. 9). Die Druck-Fluss-Kurve verläuft demnach nicht

3. Autoregulation

durch den Koordinatenursprung, wie es bei starren Rohren und einer linearen Beziehung mit gleich bleibendem Widerstand der Fall wäre (vgl. *Abb. 1*).

Ursache für diese Rechtsverschiebung der Kurve ist, dass der mikrovaskuläre Widerstand bei Änderung der Koronardurchblutung nicht konstant bleibt. Jede Verminderung der Durchblutung geht mit einer Verminderung des kapillären Blutvolumens und, dadurch bedingt, mit einer reaktiven Steigerung des kapillären Widerstandes einher, was in einer Rechtsverschiebung der Kurve auf der Druck-Achse resultiert [Jayaweera et al. 1999].

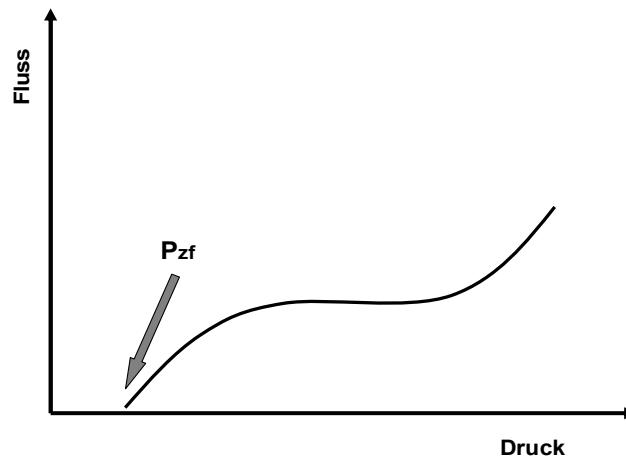


Abb. 9. Zero-flow pressure [Pzf]

Aufgrund der extravasalen Kompression wird ein bestimmter 'Öffnungsdruck' benötigt, bevor das Gewebe perfundiert werden kann [nach Sethna & Moffit 1986].

Der Kritische Verschlussdruck weist abhängig vom Gefäßtonus und von der extravasalen Kompression Werte zwischen 5 und 20 mmHg auf [Downey & Kirk 1975; Hoffman & Spaan 1990; Schipke et al 2003]. Er ist Ausdruck dafür, dass bei einem niedrigen intravasalen Druck kollabierbare Gefäße durch den umgebenden Gewebedruck verschlossen werden können. Für diese Bedingungen wird der Gefäßwiderstand theoretisch unendlich groß.

Des Weiteren impliziert das Sistieren der Perfusion unterhalb eines bestimmten Druckwertes, dass dem koronararteriellen Druck ein Druck entgegen wirkt, der durch das umgebende Myokard verursacht wird, und der bei koronaren Druck-Fluss-Beziehungen neben dem koronaren Widerstand berücksichtigt werden muss. Dieser Gegendruck repräsentiert eine Summe von Kräften, die dazu tendieren, Mikrogefäße kollabieren zu lassen: Gewebsdruck, Gefäßtonus und –elastizität sowie Oberflächenspannung [Sethna & Moffitt 1986].

Der Druck, bei dem kein Fluss mehr messbar ist (= zero-flow pressure), entspricht somit der Summe aus kritischem Verschlussdruck, jeweiliger Gewebeschicht und lokalem und zeitabhängigem externen Druck (*Gleichung 2*).

Gleichung 2: Zero-Flow-Pressure

$$P_{zf}(y,t) = P_{cr}(y) + P_{im}(y,t)$$

Mit:

$P_{zf}(y,t)$ *lokaler, zeitabhängiger zero-flow pressure*

$P_{cr}(y)$ *lokaler kritischer Verschlussdruck*

$P_{im}(y,t)$ *lokaler, zeitabhängiger intramuraler Druck*

Der P_{zf} kann Werte zwischen 20 und 50 mmHg annehmen. Der kritische Verschlussdruck, wie auch der zero-flow pressure, weisen in epikardialen Gefäßen die niedrigsten Werte auf. Höchste Werte für P_{zf} werden im subendokardialen Myokard während der Systole gemessen. Fällt der koronare Perfusionsdruck unter den P_{zf} ab, so sistiert der Fluss und der Widerstand geht theoretisch gegen Unendlich [Beyar & Sideman 1986].

3.2.3. Autoregulation im rechten Herzen

Die Fähigkeit zur Autoregulation ist im Bereich der rechten Koronarzirkulation sehr viel geringer ausgeprägt als in der linken. Hier resultiert eine Erhöhung des Perfusionsdruckes gleichfalls in einer Zunahme der Koronardurchblutung, dennoch handelt es sich nicht um ein passiv reagierendes Gefäßbett. In *Abb. 10* sind vergleichend die Druck-Fluss-Beziehungen der rechten und der linken Koronararterie dargestellt, sie zeigt das Fehlen einer effektiven Autoregulation im Bereich der rechten Koronararterie.

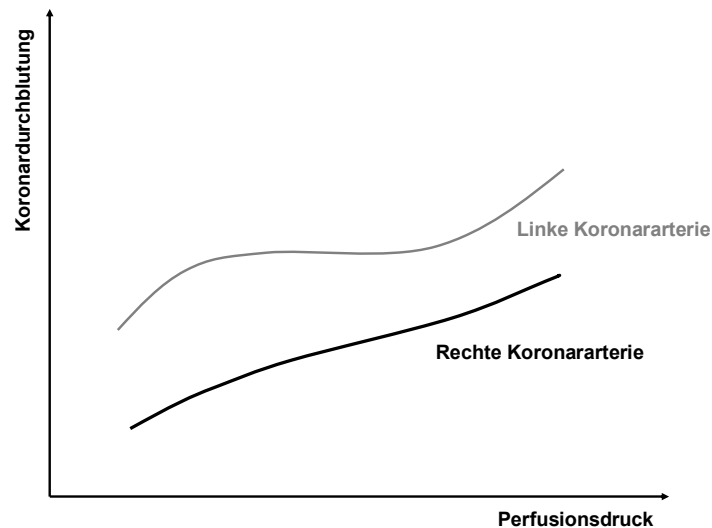


Abb. 10. Druck-Fluss-Beziehung der rechten und linken Koronararterie

Die Autoregulation im rechten Myokard ist deutlich weniger stark ausgeprägt als die im Myokard des linken Ventrikels [nach Yonekura et al. 1987].

Den großen Unterschied zwischen den autoregulatorischen Kapazitäten des rechten und des linken Herzens verdeutlicht *Abb. 11*. Während der autoregulatorische Index für die linke Koronararterie im physiologischen Normbereich den Wert von 1 erreicht, liegt das Maximum dieses Index für die rechte Koronararterie bei maximal 0,5.

3. Autoregulation

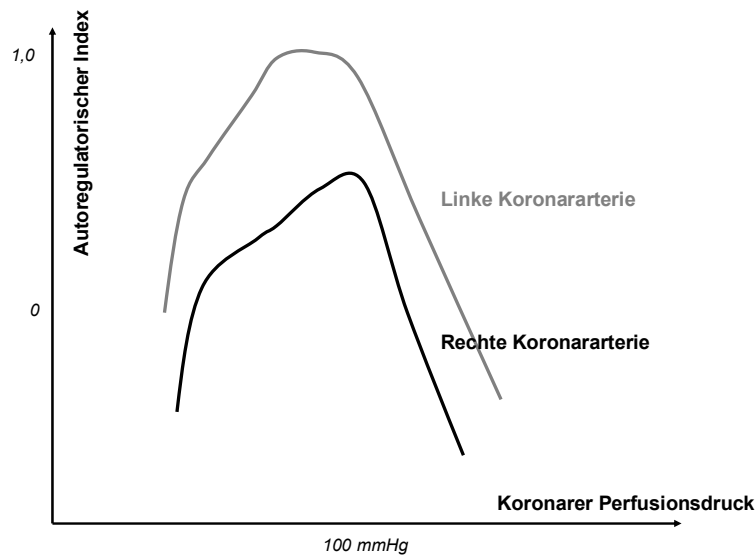


Abb. 11. Autoregulatorischer Index der rechten und linken Koronararterie

Der AI erreicht für die linke Koronararterie Werte von etwa 1. Derartige Werte sprechen für ein autoregulatorisches Plateau [nach Yonekura et al. 1987].

Als Ursache für die viel schwächer ausgeprägte Autoregulation im rechten Herzen kommt in Frage, dass hier ein direkter Zusammenhang zwischen Perfusionsdruck und Sauerstoffverbrauch zu finden ist. Jede Erhöhung des Druckes geht direkt mit einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches einher, wodurch der Fluss wiederum angeglichen werden muss. Diese Veränderungen des Flusses neutralisieren weitgehend den autoregulatorischen Mechanismus zur Konstanthaltung der Durchblutung. Als Ursache für die erhöhte Empfindlichkeit des rechten Ventrikels gegenüber ansteigenden Perfusionsdrücken werden die, unter Normalbedingungen, im rechten Herzen herrschenden niedrigeren Drücke und der geringere Ausgangs-Sauerstoffbedarf angenommen. Die Unterschiede in der metabolischen Empfindlichkeit zwischen dem rechten und dem linken Herzen könnten für die ungleichen autoregulatorischen Kapazitäten verantwortlich sein [Yonekura et al. 1987].

3.2.4. Transmurale Unterschiede

Für die Autoregulation am Herzen lassen sich experimentell beträchtliche Unterschiede in den verschiedenen Wandschichten des linken Ventrikels nachweisen. Während selbst bei extremer Hypotonie die Durchblutung im Subepikard nahezu konstant bleibt, kommt es im mittleren Myokard, und noch offensichtlicher im Subendokard, zu einer deutlichen Flussminderung bei Reduzierung des Perfusionsdruckes [Birkeland et al. 1990] (Abb. 12).

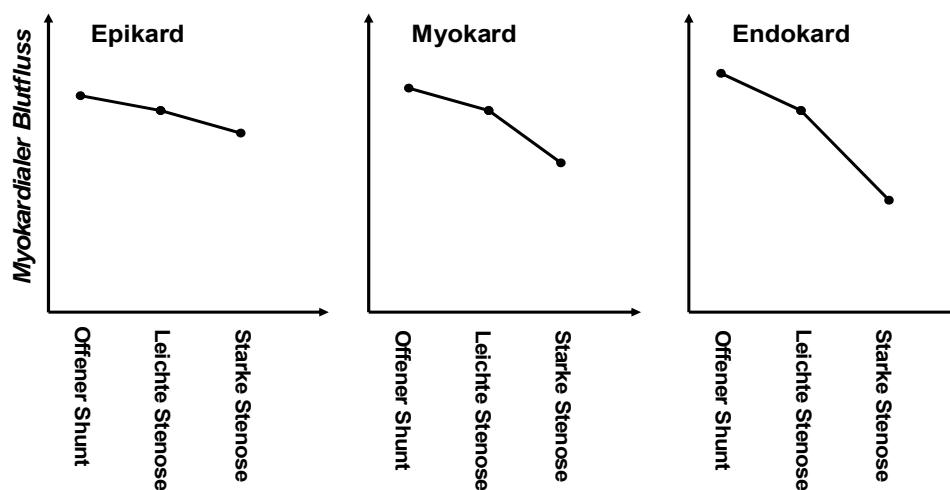


Abb. 12. Blutfluss bei Perfusion unterschiedlich stark stenosierter Shunts

Regionaler Blutfluss der anterioren Herzwand bei Perfusion durch einen offenen, einen leicht stenosierte und einen stark stenosierte Shunt. Die Abbildung zeigt die erhöhte Anfälligkeit des Subendokards gegenüber niedrigen Perfusionsdrücken durch Stenosierung des zuführenden Gefäßes [Birkeland et al. 1990].

Die autoregulatorische Kapazität des Subendokards ist früher als die des Subepikards erschöpft. Als Folge dieses Phänomens sind bei einer Reduktion des Perfusionsdruckes typischerweise erst die subendokardialen Gewebsschichten von der mangelnden Durchblutung betroffen, bevor es durch weitere Reduktion

des Druckes auch zu der Beteiligung der darüber gelegenen Schichten kommt, bis sich schließlich eine komplette transmurale Ischämie entwickelt [Sethna & Moffitt 1986; Beyar et al. 1987].

Als eine der Ursachen für die transmuralen Unterschiede der autoregulatorischen Funktion werden unter anderem metabolische Faktoren, genauer, die lokale NO-Produktion angesehen. NO stellt einen der stärksten endogenen Vasodilatoren dar. Die endotheliale NO-Produktion ist im Subendokard umfangreicher als im Subepikard, was eine stärkere Abhängigkeit des Subendokards von NO zur Folge hat. Stenosen und daraus resultierende Durchblutungs-minderungen führen zu einer Minderung der NO-Produktion und haben dadurch einen stärkeren Einfluss auf das Subendokard als auf das Subepikard [Merkus et al. 2001].

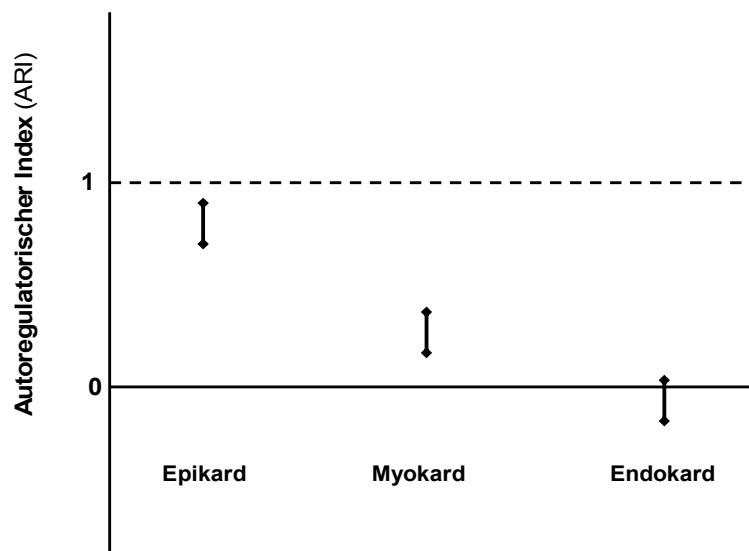


Abb. 13. Autoregulatorischer Index in den Schichten des linken Ventrikels

Die autoregulatorische Kapazität im Subendokard ist gegenüber dem Subepikard stark eingeschränkt [nach Birkeland et al. 1990].

Klinisch bedeutet dies eine ausgeprägte Anfälligkeit des Subendokards gegenüber Ischämie, wie z.B. durch Stenosen der Herzkranzgefäße, während der subepikardiale Fluss und somit die Sauerstoffversorgung der äußeren Herzwand bis zu sehr hohen Stenosegraden unverändert bleibt [Canty 1988].

Abb. 13 zeigt den Autoregulatorischen Index des Subepi-, Myo- und Subendokards und verdeutlicht die transmuralen Unterschiede der autoregulatorischen Kapazität.

3.2.5. Transvaskuläre Unterschiede

Die autoregulatorische Vasodilatation als Reaktion auf eine Verminderung des koronaren Perfusionsdruckes (myogene Reaktion) tritt vor allem in Arteriolen mit einem Durchmesser kleiner als 100 - 150 μm auf. Das Ausmaß der Dilatation ist dabei umgekehrt proportional zu dem ursprünglichen Gefäßdurchmesser. Diese Mikrogefäße weisen selbst bei schwerer Hypotonie, also bei Drücken unterhalb des Autoregulationsbereiches, noch stets einen gewissen vaskulären Tonus auf, während, im Gegensatz dazu, Gefäße mit einem Durchmesser größer als 150 μm unter diesen Bedingungen bereits maximal dilatiert sind. Ein sehr großer Anteil an der Autoregulation wird folglich von den Arteriolen getragen [DeFily & Chilian 1995].

3.2.6. Körperliche Arbeit / Herzfrequenz

Das Herz ist das Organ mit der größten Sauerstoffextraktion aus dem Blut. Es weist bereits im Ruhezustand eine O₂-Ausschöpfung von 65-75 % auf. Da die Sauerstoffausschöpfung nur bedingt steigerbar ist, ist ein erhöhter O₂-Bedarf nur über eine Zunahme der Durchblutung unter Ausnutzung der Koronarreserve zu erreichen [Wagner & Goebell 1992]. Um die Durchblutungssteigerung bei gleich bleibendem Perfusionsdruck zu ermöglichen, muss der koronare Gefäßwiderstand absinken. Dies wird dadurch erreicht, dass bei erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf reaktiv vasodilatatorische Substanzen ausgeschüttet werden. Der Gefäßwiderstand sinkt hierdurch ab, die Durchblutung nimmt zu und das Plateau der Autoregulationskurve verschiebt sich nach oben [Johnson 1986; Sethna & Moffitt 1986; West 1991] (Abb. 14).

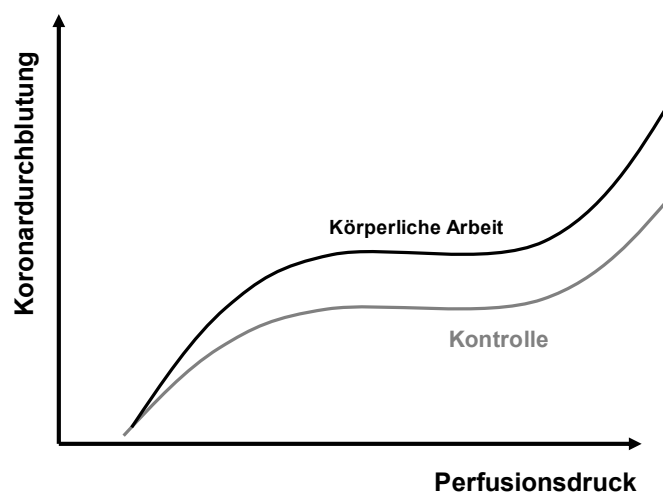


Abb. 14. Druck-Fluss-Beziehung bei körperlicher Aktivität

Bei körperlicher Aktivität wird die Koronardurchblutung durch Abnahme des Widerstandes auf höhere Werte reguliert [nach West 1991].

Die mit körperlicher Arbeit einhergehende Zunahme der Herzfrequenz verschiebt, infolge eines erhöhten Sauerstoffbedarfes, ebenso die Druck-Fluss-Kurve nach oben.

Der treibende Faktor für die Autoregulation zur Anpassung der Durchblutung an die in Folge körperlicher Aktivität erhöhten metabolischen Bedürfnisse des Herzens ist hierbei weniger der Sauerstoffverbrauch, als viel mehr der venöse Sauerstoff-Teildruck. Mit abnehmenden Werten des venösen O_2 -Teildruckes steigt die Autoregulatorische Kapazität des Gefäßbettes an [Dole & Nuno 1986; Canty et al. 1990].

3.2.7. Hypertonie / Hypertrophie

Als Folge einer chronischen arteriellen Hypertonie kommt es zu einer myokardialen Hypertrophie. Im hypertrophierten Herzen liegt die untere Grenze der Autoregulation (LLA), im Vergleich mit einem gesunden Herzen, bei höheren Drücken. Die Druck-Fluss-Kurve ist nach rechts verschoben (*Abb. 15, A2*). Am hypertrophierten Herzen ist daher die Durchblutung bereits bei Perfusionsdrücken reduziert, bei welchen sie im normotensiven Herzen noch normal ist. Bei Abfall des Druckes unterhalb des LLA kommt es am hypertrophierten Herzen zu einer Verminderung der systolischen Muskelkontraktion. Gleiches geschieht auch am gesunden Herzen, an welchem jedoch der LLA erst bei niedrigeren Druckwerten erreicht wird. Die Kontraktionskraft des hypertrophen Herzens ist demnach bereits bei Druckwerten eingeschränkt, bei welchen die kontraktile Funktion des normotensiven, nicht hypertrophierten Herzens noch

normal ist. Hypertrophie vermindert ferner die Steigung der Druck-Fluss-Kurve bei maximaler Vasodilatation, was eine Verringerung der koronaren Flussreserve bei jedem gegebenen Perfusionsdruck zur Folge hat (Abb. 15, R2). Folglich ist, trotz unveränderter Durchblutung per Gramm Gewebe in Ruhe, der maximale Fluss im hypertonen, hypertrophierten Herzen reduziert.

Hieraus erklärt sich die erhöhte Anfälligkeit des hypertrophierten Myokards gegenüber niedrigen Perfusionsdrücken z.B. infolge von Koronarstenosen, welche hier schon früher zu einer Ischämie führen können. Andererseits ist ein Anstieg des Sauerstoffangebotes bei vermehrter körperlicher Belastung im hypertrophen Herzen eingeschränkt [Jeremy et al. 1989; Polese et al. 1991; Sheridan et al. 1993].

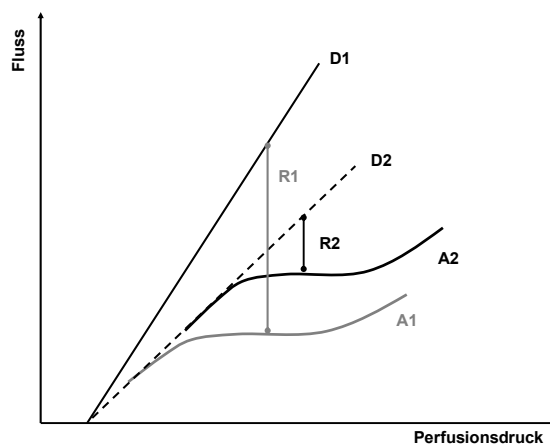


Abb. 15. Druck-Fluss-Beziehungen im hypertrophierten Herzen

Druck-Fluss-Beziehungen im normalen linken Ventrikel (A1) und im hypertonen, hypertrophierten linken Ventrikel (A2) während Autoregulation und maximaler Vasodilatation (D1,D2). Bei jedem gegebenen Druckwert ist die Koronarreserve im hypertrophierten Herz (R2) gegenüber der des normalen Herzens (R1) reduziert. Der Druckbereich, über welchen der Fluss autoreguliert wird, liegt während Hypertonie höher, wodurch die Koronardurchblutung am hypertrophierten Myokard bereits bei relativ hohen Perfusionsdrücken reduziert ist [nach Polese et al. 1991].

3. Autoregulation

Es ist zu beachten, dass sich die beschriebenen Veränderungen auf hypertrophiertes Myokard infolge eines chronischen Hypertonus beziehen, nicht aber auf hypertrophiertes Myokard per se, wie es sich auch bei sportlich aktiven Menschen findet. Bei diesen Personen ist, im Gegensatz zu den Hypertonikern, die vasodilatatorische Reserve, d.h. die Koronarreserve vollends erhalten [Kozàkovà et al. 2000].

4. Widerstand

4.1. Vaskulärer Widerstand

In der Elektrizitätslehre ist der Widerstand (R) definiert als der Quotient aus der Spannungsdifferenz (ΔU) und dem Strom (I). Der Widerstand wird anhand des Ohmschen Gesetzes nach *Gleichung 3* berechnet.

Gleichung 3: Ohmsches Gesetz

Ohmsches Gesetz

$$R = \Delta U / I$$

Analog dazu ist in der Hämodynamik der vaskuläre Widerstand als das Verhältnis zwischen dem mittleren Druckgradienten (ΔP) und dem mittleren Fluss (auch Stromzeitvolumen, F) in einem Blutgefäß definiert (*Gleichung 4*). Um unterschiedliche Myokardbereiche und unterschiedlich große Herzen miteinander vergleichen zu können, wird der Fluss häufig auf die myokardiale Masse bezogen.

Gleichung 4: Widerstand

$$R = \Delta P / F = (P_b - P_e) / F$$

(in mmHg / (ml/min*100g))

Mit

ΔP als Differenz zwischen dem Druck P_b am Beginn, und dem Druck P_e am Ende eines Gefäßabschnittes, häufig auch berechnet als Differenz des

arteriellen Druckes P_a und des venösen Druckes P_v [Klinke & Silbernagl 2003; Schmidt & Thews 2005].

Die ersten physiologisch relevanten analytischen Untersuchungen zur Beziehung zwischen Druck und Stromstärke in zylindrischen Gefäßen gehen auf den französischen Arzt und Physiologen Poiseuille und den ostpreußischen Wasserbau-Ingenieur Hagen im 19. Jahrhundert zurück. Diese Beziehung ist als das Hagen-Poiseuille-Gesetz bekannt (*Gleichung 5*).

Gleichung 5: Hagen-Poiseuille-Gesetz

Hagen-Poiseuille-Gesetz:	(1.)	$F = \Delta P \pi r^4 / 8l\eta$
und (analog dem Ohmschen Gesetz)	(2.)	$R = 8l\eta / \pi r^4$

Mit

F Fluss,

R Widerstand,

ΔP Differenz der hydrostatischen Drücke zwischen zwei Punkten mit dem Abstand l ,

r interner Radius des Gefäßes und

η Viskositätskoeffizient.

Der Fluss ist nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz von drei Faktoren abhängig:

1. der den Fluss produzierenden Druckdifferenz ΔP ,
2. dem Kehrwert des Viskosität $1 / \eta$ und
3. der Dimensionen des Gefäßes als r^4 / l .

Da die Länge der Gefäße und, unter physiologischen Bedingungen, auch die Blutviskosität als konstante Größen betrachtet werden können, geht aus dem Hagen-Poiseuille-Gesetz hervor, dass bei einer gegebenen Druckdifferenz ΔP die Durchblutung vor allem vom Querschnitt des Gefäßes, genauer, der vierten Potenz des Radius, bestimmt wird. Entsprechend gilt für den Widerstand nach *Gleichung 5 (2.)*, dass dieser, unter Annahme einer konstanten Viskosität und Gefäßlänge, ganz überwiegend vom Gefäßradius abhängt.

Eine Änderung des Widerstandes setzt somit eine Veränderung des Gefäßdurchmessers im Gewebe voraus. Hierbei führen, durch die vierte Potenz des Radius im Nenner der Gleichung, bereits sehr geringe Änderungen desselben zu großen Auswirkungen auf den Widerstand [Klinke & Silbernagl 2003].

Obwohl das Blut, durch das Vorhandensein zellulärer Bestandteile, keine Newtonsche Flüssigkeit darstellt, ist das Hagen-Poiseuille-Gesetz auch klinisch zur Berechnung hämodynamischer Vorgänge anwendbar [Milnor 1974; Geiger & Gow 1980]. Ganz streng genommen gilt das Gesetz jedoch nur für stationäre, laminare Strömungen einer homogenen Flüssigkeit in einem starren Gefäß.

Der Gesamtwiderstand errechnet sich nach den Kirchhoff-Regeln (*Gleichung 6*) bei hintereinander geschalteten Gefäßen aus der Summe der Einzelwiderstände. Im Falle von parallel geschalteten Gefäßen, z.B. innerhalb von einzelnen Organen, addieren sich die Leitfähigkeiten, d.h. die reziproken Werte der Widerstände.

Der Gesamtwiderstand parallel geschalteter Gefäße ist somit immer kleiner als der Widerstand jedes einzelnen Gefäßes [Klinke & Silbernagl 2003; Schmidt & Thews 2005].

Gleichung 6: Kirchhoff-Regeln

Kirchhoff-Regeln:

Hintereinander geschaltete Widerstände: $R_{ges} = R_1 + R_2 + R_3 \dots$

Parallel geschaltete Widerstände: $1/R_{ges} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 \dots$

4.2. Koronarwiderstand

Der Koronarwiderstand setzt sich aus einer vasalen und einer extravasalen Komponente zusammen.

Die vasale Komponente, die den überwiegenden Anteil der physiologischen Regulation der Koronardurchblutung ausmacht, besteht wiederum aus einem proximalen Anteil R_1 , der in den großen epikardialen Leitungsgefäßen entsteht und beim Gesunden vernachlässigbar klein ist, einem mittleren Anteil R_2 auf dem Niveau der intramyokardialen Gefäße und Arteriolen und einem distalen Anteil R_3 als dem Widerstand der Präkapillaren, Kapillaren und Venolen (*Abb. 16*).

Die Summe dieser Widerstände errechnet sich nach den Kirchhoff Regeln für hintereinander geschaltete Widerstände als $1/R_{ges} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3$.

Eine Widerstandserhöhung durch stenosierende arteriosklerotische Plaques in den großen Koronarien, also eine Erhöhung von R_1 , kann durch eine Widerstandssenkung in den Arteriolen (R_2) in hohem Maße kompensiert werden, sodass die Koronardurchblutung weitgehend unverändert bleibt [Siegenthaler 2001].

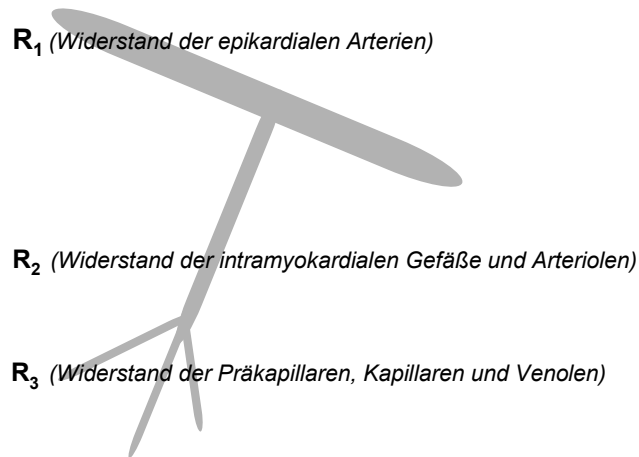


Abb. 16. Widerstände im Koronarkreislauf

Verteilung der Widerstände im Gefäßverlauf [nach Siegenthaler 2001].

Die vasale Widerstandskomponente ist abhängig vom Gefäßdurchmesser und wird durch den Muskeltonus der Arterienwand bestimmt, der durch nervöse, metabolische und humorale Einflüsse und Autoregulationsmechanismen moduliert wird (s. auch *Abb. 18*). Der Gefäßwiderstand variiert zwischen einem Minimum (R_{\min}) bei maximaler Vasodilatation und einem Maximum (R_{\max}) bei maximaler Vasokonstriktion.

Die extravasale Komponente des Widerstandes beruht auf dem durch Myokardkontraktion und -relaxation ausgeübten mechanischen Stress auf die Wand des linken Ventrikels. Dieser komprimiert die koronare Mikrozirkulation während der Systole, und erhöht dadurch deren Widerstand. Diese extravasale Koronarompression nimmt dabei vom Subepikard zum Subendokard zu.

Als eine pathologische Ursache für eine erhöhte extravasale Widerstandskomponente wäre z.B. eine Herzbeutel tamponade zu nennen. Unter physiologischen Bedingungen wird eine gleichmäßige transmurale Myokarddurchblutung durch einen, der Koronarkompression entgegen gesetzten, autoregu-

latorischen Gradienten aufrechterhalten, wodurch die Bedeutung der myokardialen, extravasalen Komponente des Widerstandes klein wird.

In Gegenwart von Koronarstenosen verstärken sich jedoch die Auswirkungen der extravasalen Koronarkompression auf die transmurale Verteilung der Durchblutung. Jeder Anstieg der Herzfrequenz und des linksventrikulären enddiastolischen oder maximalen systolischen Druckes beeinträchtigen dann insbesondere die Durchblutung der subendokardialen Schichten [Beyar & Sideman 1987; Erdmann 2000].

Der Gesamtwiderstand kann nach *Gleichung 7* berechnet werden. Aus dieser Gleichung geht hervor, dass unter maximaler Vasodilatation der Gesamtwiderstand dem minimalen intramuralen Widerstand, R_{\min} , entspricht. Mit zunehmender Vasokonstriktion nimmt der Widerstand durch Vergrößerung des Tonusindex zu, bis unter maximaler Vasokonstriktion ein maximaler Widerstandswert für R_{cor} erreicht wird (*Abb. 17*). Die in der Gleichung zu verwendenden Werte gehen aus *Tab. 1* hervor.

Gleichung 7: Gesamtwiderstand

$$R_{\text{cor}}(y) = R_{\min}(y) + T_{\text{wf}}(y) [R_{\max}(y) - R_{\min}(y)]$$

Mit:

$R_{\text{cor}}[y]$ *lokaler Gesamtwiderstand,*

$R_{\min}[y]$ *minimaler intramuraler Widerstand bei maximaler Vasodilatation,*

$T_{\text{wf}}[y]$ *Tonusindex [0 für maximale Vasodilatation, 1 für maximale Vasokonstriktion],*

$R_{\max}[y]$ *maximaler intramuraler Widerstand bei maximaler Vasokonstriktion*

[Beyar & Sideman 1987; Sun et al. 2003].

4. Widerstand

Parameter	Symbol	Wert
Minimaler Widerstand, $T_{wf}(y)=0$ Transmuraler Druck 80 mmHg	$R_{\min}(y)$	15-25 mmHg*ml*g/min
Maximaler Widerstand $T_{wf}(y)=1$ Transmuraler Druck 80 mmHg	$R_{\max}(y)$	5x $R_{\min}(y)$
Tonusindex der glatten Gefäßmuskulatur	$T_{wf}(y)$	0 - 1

Tab. 1. Parameter der Widerstandsberechnung

[nach Gamble et al. 1974; Wüsten et al. 1977; Weiss et al. 1978; Beyar & Sideman 1987].

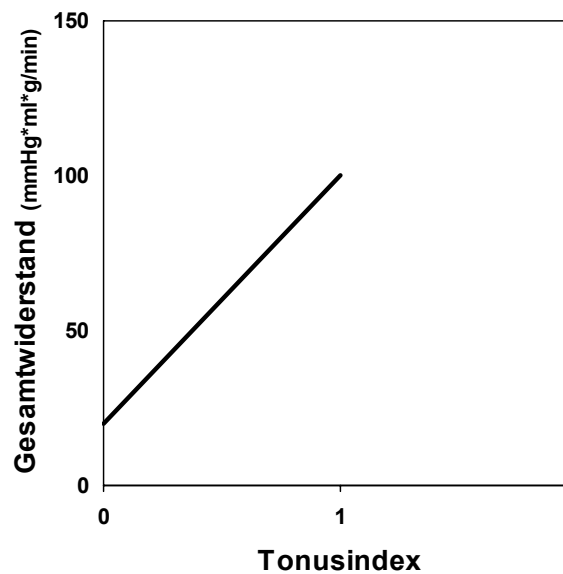


Abb. 17. Tonusindex und Gesamtwiderstand

Zusammenhang zwischen dem Tonusindex (Werte zwischen 0 bei maximaler Vasodilatation und 1 bei maximaler Vasokonstriktion) und dem Gesamtwiderstand (nach Gleichung 7).

4. Widerstand

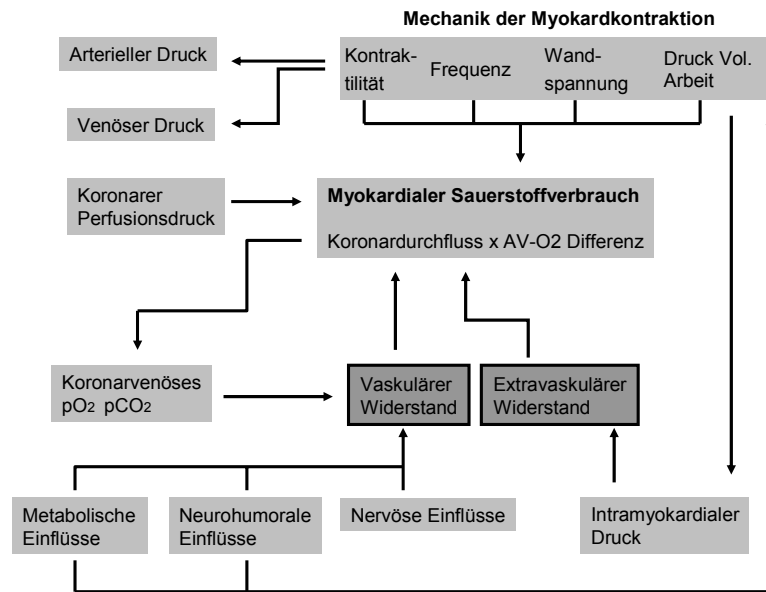


Abb. 18. Regulation der Koronardurchblutung

Der Widerstand setzt sich aus einem vaskulärem und einem extravaskulärem Anteil zusammen. Der extravaskuläre Widerstand ist durch den intramyokardialen Druck vorgegeben. Während der Systole kann dieser dazu führen, dass die Durchblutung sistiert. Der intravasale oder vaskuläre Widerstand unterliegt myogenen, metabolischen, neurohumoralen und nervösen Einflüssen [vereinfachte Darstellung nach Siegenthaler 2001].

Der Koronarwiderstand ist die entscheidende Größe zur Regulierung des Blutflusses bei einem erhöhten Sauerstoffbedarf, welcher durch Änderungen des arteriellen Druckes bedingt sein kann. Der arterielle Druck wiederum kann durch verschiedene Parameter beeinflusst werden: Kontraktilität, Vorlast (= enddiastolisches Volumen), Nachlast (= peripherer Widerstand) und Herzfrequenz.

Damit die Koronardurchblutung unter den neuen Druckverhältnissen dem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf gerecht wird, muss sich der Widerstand ändern. Die Richtung der Änderung ist dabei nicht direkt voraussagbar; ob der Widerstand ansteigt oder abfällt hängt von der Änderung des Sauerstoffverbrauchs und der damit verknüpften Druckänderung ab [Barnea 1994].

4.2.1. Einflussgrößen

Der Koronarwiderstand ist das Ergebnis verschiedener Einflussgrößen, wobei der myogene, der neuronale, der metabolische und der humorale Einfluss am wichtigsten sind [Furuya et al. 1991] (Abb. 18, Abb. 19).

Myogener Einfluss

Der myogene Einfluss auf die Gefäßweite und somit auch auf den vaskulären Widerstand ist unter dem Begriff Bayliss-Effekt bekannt und wurde bereits in Kapitel 2.1 angesprochen.

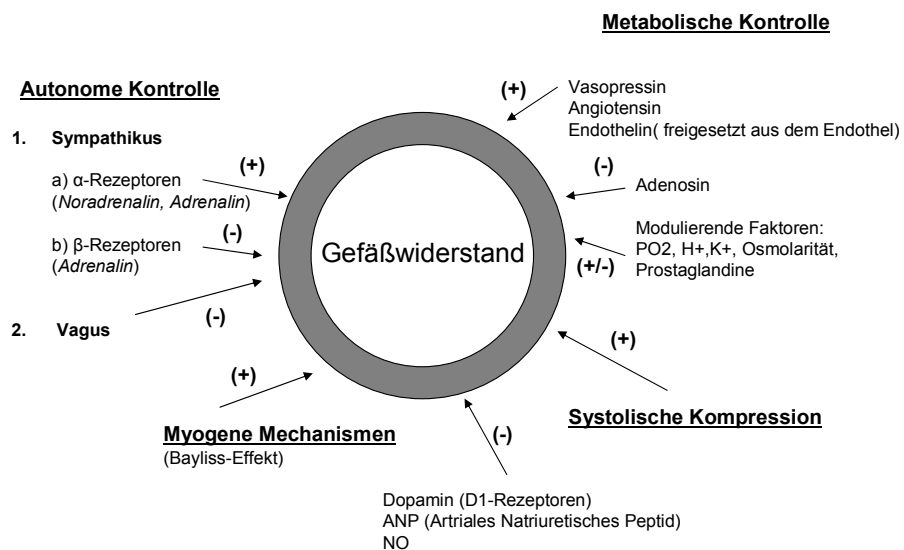


Abb. 19. Einflussfaktoren auf den myokardialen Widerstand

(+)-Faktoren reduzieren das arterielle Gefäßlumen durch Kompression oder durch Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur und erhöhen den Gefäßwiderstand, (-)-Faktoren relaxieren die Gefäßmuskulatur und senken den Widerstand [nach Berne, et al. 1979].

autonom-neuronale Einflüsse

Der koronarvaskuläre Widerstand unterliegt autonom-neuronalen Einflüssen, wenn auch in einem viel geringeren Ausmaß als viele andere Gefäßbetten [West 1991] (*Abb. 19*). Die sympathische Innervation der Koronargefäße erfolgt durch Fasern aus dem Ganglion stellatum. Die parasympathische Innervation erfolgt durch bilaterale vagale Nervenfasern des kardialen Plexus.

Elektrische Stimulation der sympathischen Nervenfasern, sowie auch intravasale Noradrenalin-Infusion, führen über die Aktivierung von α -Rezeptoren zur Vasokonstriktion und damit zum Anstieg des Gefäßwiderstandes. Dieser Anstieg des Widerstandes beträgt jedoch selbst bei maximaler Sympathikusaktivierung und bei β -Blockade nur ca. 20 – 30 %. Auch körperliche Betätigung führt durch Sympathikusaktivierung zunächst zu einer Vasokonstriktion mit Erhöhung des Gefäßwiderstandes.

Eine direkte β_1 - und β_2 -adrenerge Koronardilatation, unabhängig von metabolischen Faktoren, wurde sowohl an großen epikardialen Leitungsgefäßen als auch an kleinen Widerstandsgefäßen belegt. Die physiologische Bedeutung einer β -adrenergen Koronardilatation während einer Sympathikusaktivierung scheint jedoch nur gering zu sein. Eine Hemmung des Sympathikotonus, z.B. durch elektrische Stimulation des Karotissinus, führt zu einem Abfall des Koronarwiderstandes.

Vagale Stimulation kann eine koronare Vasodilatation hervorrufen. Dieser Effekt ist jedoch schwach ausgeprägt und wahrscheinlich von nur geringer physiologischer Bedeutung [Sethna & Moffit 1986; West 1991; Erdmann 2000].

humorale Einflüsse

Zirkulierende Katecholamine sind die stärksten humoralen Faktoren mit Einfluss auf den Gefäßtonus, wobei dieser vor allem über α -Rezeptoren vermittelt wird. Durch den humoralen Faktor kommt es, wie bereits für den neuronalen Einfluss beschrieben, während körperlicher Betätigung zu einer Vasokonstriktion [Furuya et al. 1991].

Gesundes vaskuläres Epithel ist in der Lage, diesen vasokonstriktorisches Effekt der Katecholamine zu begrenzen, während Arterien mit geschädigtem Epithel eine sehr viel stärkere vasokonstriktorisches Antwort auf Katecholamine zeigen [Schröder et al. 2000]. Die zwar in ihrem Ausmaß begrenzte, aber dennoch auftretende, humoral bewirkte Vasokonstriktion, limitiert sowohl den Anstieg des koronaren Blutflusses als auch die myokardiale Leistungsfähigkeit [Gwartz et al. 1986].

metabolische Einflüsse

Metabolite beeinflussen den Gefäßwiderstand am umfangreichsten. Selbst wenn das Herz von allen externen Kontrollmechanismen abgeschnitten ist, verbleibt seine ausgeprägte Fähigkeit zur Anpassung der Durchblutung an die metabolischen Bedürfnisse. Der treibende Faktor für die metabolische Regulation ist der Sauerstoffgehalt des Gewebes. Während körperlicher Anstrengung kommt es zu einer Zunahme des Sauerstoffbedarfes des Herzens, was eine Steigerung der Durchblutung nötig macht. Der verminderte O_2 -Gehalt des Gewebes führt zu einer Ausschüttung vasodilatatorischer Substanzen, wie z.B. NO [Johnson 1986]. Der Koronarwiderstand verhält sich hierbei umgekehrt

proportional zum Sauerstoffverbrauch, er fällt ab (*Abb. 20*). Die Druck-Fluss-Kurve verschiebt sich hierdurch nach oben, es resultiert eine Zunahme der Durchblutung (*Abb. 14*).

Aufgrund des massiven Einflusses des Metabolismus auf den Gefäßwiderstand resultiert bei körperlicher Arbeit trotz der durch neuronale und humorale Einflüsse bewirkten Vasokonstriktion eine Vasodilatation [Furuya et al. 1991].

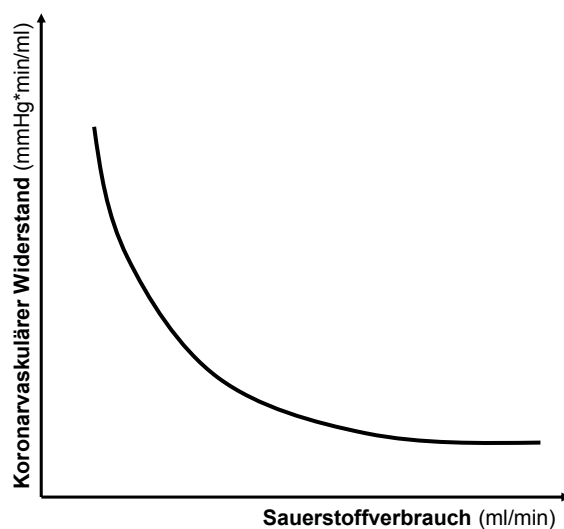


Abb. 20. Koronarvaskulärer Widerstand und Sauerstoffverbrauch

Schematische Darstellung der Beziehung zwischen dem koronarvaskulärem Widerstand und dem myokardialen Sauerstoffverbrauch bei kardialer Denervierung durch α -Blockade [nach Furuya et al. 1991].

Weitere Faktoren mit Einfluss auf den koronarvaskulären Widerstand:

enddiastolisches Volumen

Die Zunahme des Enddiastolischen Volumens führt zu einer Zunahme der extravasalen Widerstandskomponente, welche ungleichmäßig über die Herzschichten verteilt ist. Unter physiologischen Bedingungen wird eine gleich-

mäßige transmurale Myokarddurchblutung durch einen entgegengesetzten autoregulatorischen Gradienten aufrechterhalten. Hierzu sinkt die vasale Komponente des Koronarwiderstandes ab. Innerhalb physiologischer Bereiche haben durch das enddiastolische Volumen bedingte Druckänderungen eine entgegengesetzte Reaktion der vasalen Komponente des Koronarwiderstandes zur Folge [Barnea 1994, Erdmann 2000].

Herzfrequenz

Eine Zunahme der Herzfrequenz führt zu einer Verkürzung der diastolischen Perfusionszeit. Der Sauerstoffverbrauch übersteigt hier die Sauerstoffzufuhr. Der Koronarwiderstand muss sinken, um Verbrauch und Angebot einander anzugleichen [Barnea 1994].

Hypertrophie

Herzmuskelhypertrophie bewirkt einen Anstieg des minimalen Gefäßwiderstandes (R_{min}), also des Widerstandes bei maximaler Vasodilatation, wie sie z.B. durch den medikamentösen Einfluss von Papaverin erreicht werden kann. Nach *Gleichung 7* bedeutet die Zunahme von R_{min} ebenso eine Zunahme des Gesamtwiderstandes. Damit wird die Steigung der Druck-Fluss-Kurve des maximal dilatierten Gefäßbettes durch die Herzmuskelhypertrophie abgeflacht. Der erhöhte minimale Widerstand resultiert in einer Verminderung des Arterienlumens, was wiederum eine Verminderung der Koronarreserve bei jedem gegebenen Perfusionsdruck zur Folge hat. Sind zusätzlich zur muskulären Hypertrophie Gefäßstenosen vorhanden, so ist, auch ohne den Nachweis einer KHK,

der minimale Gefäßwiderstand deutlich erhöht [Sheridan et al. 1993; Kataoka et al. 2004] (Abb.21).

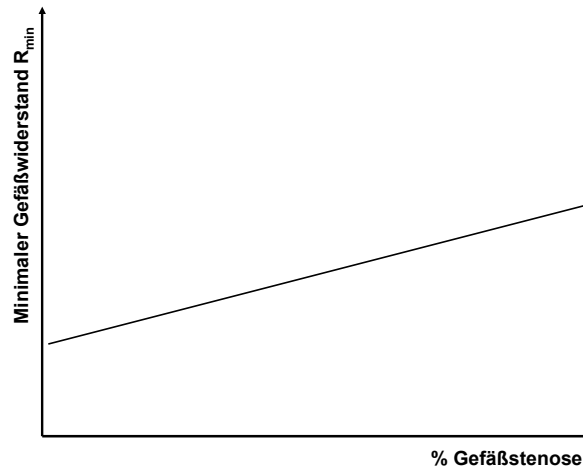


Abb. 21. Minimaler Gefäßwiderstand und Gefäßstenose

Zusammenhang zwischen dem minimalen Koronarwiderstand und des prozentualen Stenosegrades [nach Kataoka et al. 2004].

4.2.2. Transvaskuläre / transmurale Verteilung des Widerstandes

Transvaskuläre Verteilung

Der Hauptanteil des koronarvaskulären Widerstandes wird, wie auch der größte Anteil an der Autoregulation, unter Normalbedingungen durch die Arteriolen reguliert.

Während nur etwa 25 % des koronarvaskulären Widerstandes von Arteriolen mit einem Durchmesser über 175 μm erzeugt werden, können ca. 68 % des Gesamtwiderstandes Arteriolen und Venolen mit einem Durchmesser kleiner als 150 μm zugeschrieben werden, und immerhin ca. 40 % den Arteriolen proximal von 75 - 130 μm Durchmesser. Nur etwa 7 % des Widerstandes wer-

4. Widerstand

den unter Normalbedingungen von venösen Gefäßen ($> 15 \mu\text{m}$ Durchmesser) erzeugt (Abb. 22).

Durch Vasodilatation, z.B. medikamentös mit Papaverin oder Dipyridamol, erfolgt eine Umverteilung des Widerstandes in Richtung größerer Arteriolen und Arterien, sowie auch größerer Venen. Der prozentuale Anteil des Widerstandes, der von Arteriolen mit einem Durchmesser größer als $170 \mu\text{m}$ getragen wird, verschiebt sich durch die Vasodilatation von ca. 25 auf 42 %, der venöse Anteil am Widerstand steigt von 7 auf 31 %.

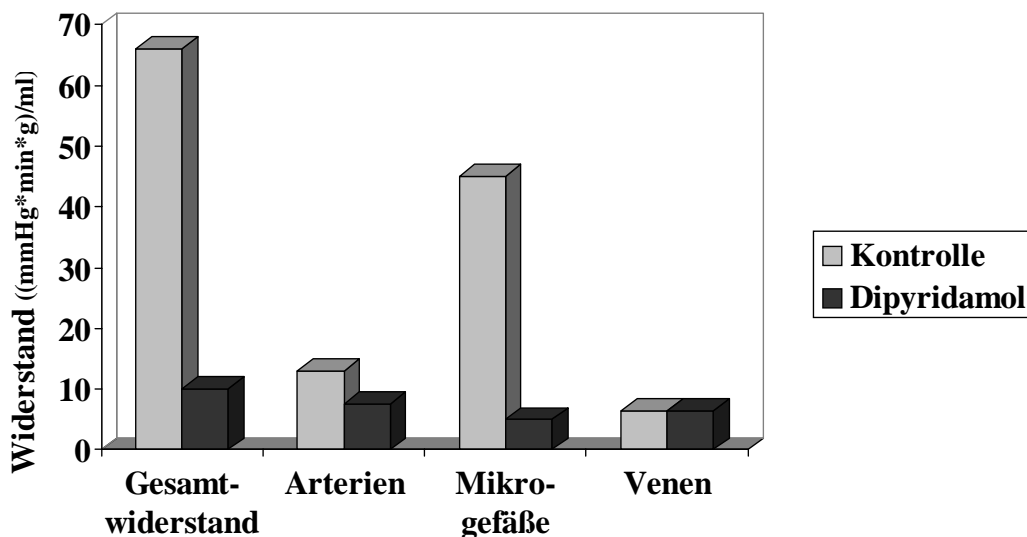


Abb. 22. Widerstandsverteilung in drei Gefäßkompartimenten (absolut)

Darstellung unter Kontrollbedingungen und bei maximaler Senkung des Widerstandes durch Vasodilatation mit Dipyridamol [nach Chilian et al. 1989].

Folglich wird die Regulation der Durchblutung unter Ruhebedingungen vor allem von den Gefäßen der Mikrovaskulatur getragen. Der Anteil der größeren Gefäße am Widerstand nimmt nach Vasodilatation erheblich zu [Chilian et al. 1986; Chilian et al. 1989; DeFily & Chilian 1995] (Abb. 23)

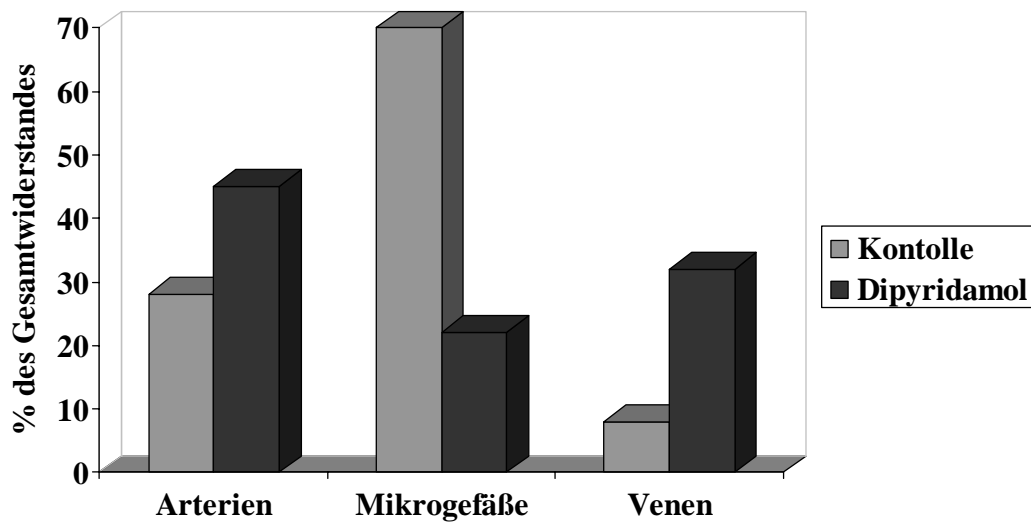


Abb. 23. Widerstandsverteilung in drei Gefäßkompartimenten (prozentual)

Darstellung unter Kontrollbedingungen und bei maximaler Senkung des Gefäßwiderstandes durch Vasodilatation mit Dipyridamol. Knapp 70 % des Widerstandes liegen im Bereich der Mikrogefäße. Nach medikamentöser Dilatation fällt dieser Anteil auf etwa 25 % ab [nach Chilian et al. 1989].

Transmurale Verteilung

In den Arterien und Venen ist der Widerstand im Subendokard höher als im Subepikard. In den Mikrogefäßen verhält sich der Widerstand genau umgekehrt: er ist im Subendokard niedriger als im Subepikard (Abb.24).

Der niedrigere subendokardiale, mikrovaskuläre Widerstand entspricht einer Anpassung der Gefäße, um eine ausreichende Durchblutung und vasodilatatorische Reserve der tieferen Herzschichten trotz niedrigerer Perfusionsdrücke zu gewährleisten.

4. Widerstand

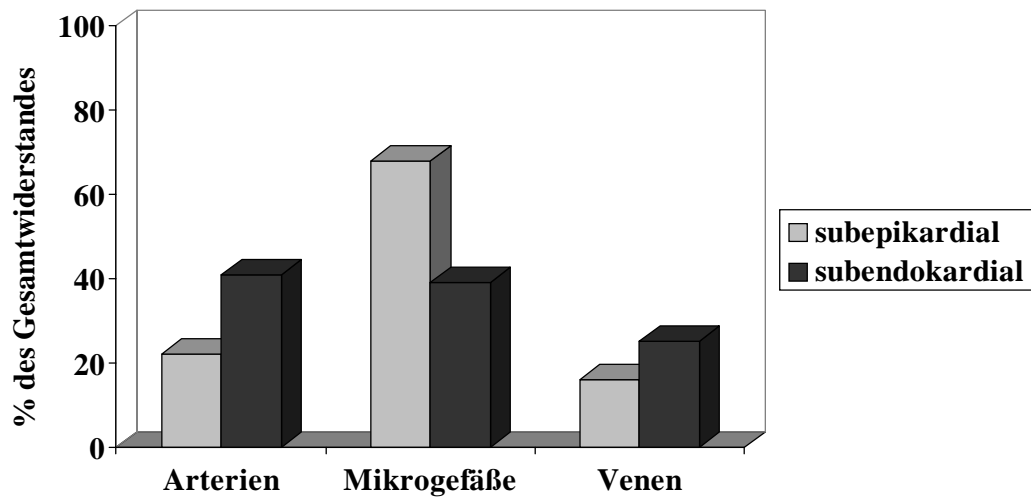


Abb. 24. Prozentuale Verteilung des Widerstandes

Prozentuale Verteilung des Widerstandes in Arterien, Mikrogefäßen und Venen des Subepikards und Subendokards. Erhebung der Daten bei einem koronaren Perfusionsdruck von 100 mmHg. Subendokardial weisen die sowohl die Arterien als auch die Venen einen größeren Widerstand auf als subepikardial. In den Mikrogefäßen zeigt sich subepikardial ein größerer Widerstand als subendokardial [nach Chilian et al. 1991].

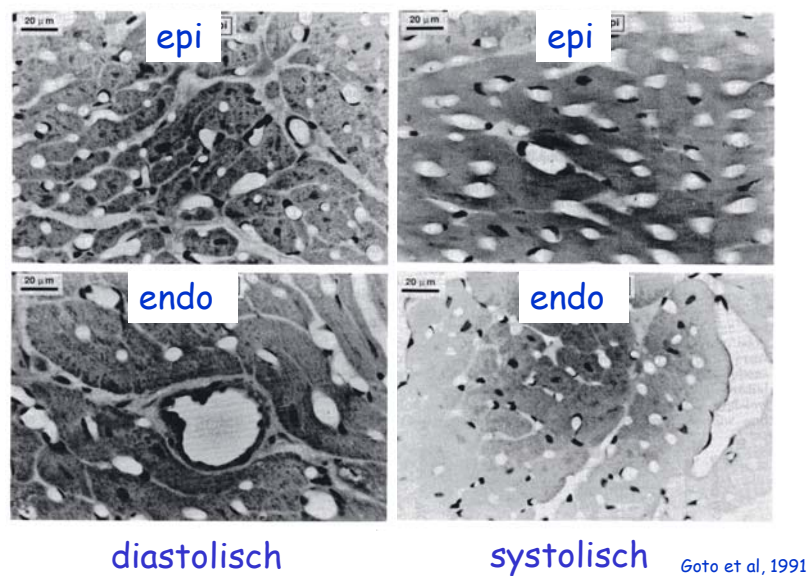


Abb. 25. Vergleich der Gefäßlumina

Elektronenmikroskopische Aufnahme zum Vergleich der subepi- und subendokardialen Gefäßlumina während der Systole und Diasole (Goto et al. 1991).

Abb. 25 zeigt, dass trotz der tiefer gelegenen Schicht, subendokardiale Gefäße während der Diastole einen größeren Gefäßdurchmesser, entsprechend einem geringeren Gefäßwiderstand, aufweisen, als subepikardiale Gefäße. Dieser geringere Widerstand kompensiert teilweise auch die größeren Kompressionsdrücke, die subendokardial während der Systole auftreten. Dennoch ist der erhöhte Widerstand in den Arterien und Venen des Subendokards möglicherweise für die erhöhte Ischämieanfälligkeit dieser Region verantwortlich [Wüsten et al. 1977; Chilian et al. 1991; DeFily & Chilian 1995].

Widerstand und kontraktile Funktion

Setzt man den Koronarwiderstand mit der kontraktile Funktion in Beziehung, so erhält man den in Abb. 26 dargestellten Verlauf des Widerstandes.

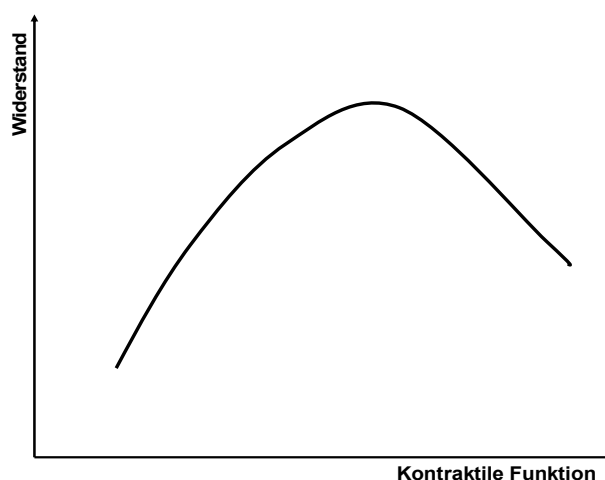


Abb. 26. Widerstandsverlauf in Abhängigkeit von der kontraktile Funktion

Mit Ausnahme des Maximums gehören können einem beliebigen Widerstandswert zwei unterschiedliche Werte der kontraktile Funktion zugeordnet werden [nach Barnea 1994].

Bei geringer kontraktile Funktion ist der aortale Druck - also der Perfusionsdruck - niedrig. Um ein ausreichendes Sauerstoffangebot zu gewährleisten, muss daher das Gefäßsystem nahezu maximal dilatiert, der Widerstand folglich sehr niedrig sein. Bei Zunahme der kontraktile Funktion nimmt der aortale Druck und auch der Koronarwiderstand bis zum Erreichen eines Maximums zu. An diesem Maximum, welches den oberen Grenzbereich der Autoregulation darstellt, kehrt sich der Prozess um, und eine weitere Steigerung der kontraktile Funktion und des Druckes gehen mit einer Abnahme des Widerstandes einher, da die elastischen Gefäße druckpassiv gedehnt werden. Dieser Effekt ist physiologisch sinnvoll, da der gesteigerte Sauerstoffverbrauch durch ein gesteigertes Sauerstoffangebot gedeckt werden kann [Barnea 1994].

Aus dem Verlauf der Widerstandskurve ergibt sich, dass bei gleichen Widerstandswerten die kontraktile Funktion unterschiedlich sein kann (*Abb. 26*).

4.2.3. Klinische Relevanz

Ein erhöhter Koronarwiderstand stellt den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Koronarinsuffizienz dar.

Beim Vorliegen einer Koronarinsuffizienz besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Eine solche Bilanzstörung hat ihre Ursache am häufigsten auf der vasalen Ebene in einer pathologischen Verengung der Koronargefäße. Dabei kann die Verengung organisch durch Makro- und Mikroangiopathien (z.B. durch arteriosklerotische Plaques oder Thromben) oder funktionell (z.B. durch erhöhten Gefäßtonus oder Spasmus) bedingt sein.

Auch myokardiale Faktoren (z.B. Herzhypertrophie, Kontraktionsinsuffizienz mit erhöhten enddiastolischem Ventrikeldruck, Hypertonie und Tachykardie) können an der Entstehung der Koronarinsuffizienz beteiligt sein. Diesen Faktoren ist gemeinsam, dass sie zu einer Verengung der Koronararterien führen können, die man in vier Schweregrade einteilt [Herold 2003]:

Grad I: 25 - 49 % Stenose,

Grad II: 50 - 74 % Stenose [signifikante Stenose],

Grad III: 75 - 99 % Stenose [kritische Stenose],

Grad IV: 100 % Stenose [kompletter Verschluss].

Bei Grad I- und II- Stenosen wird die Myokarddurchblutung distal der Stenose unter Ruhebedingungen durch eine effektive Autoregulation, also durch aktive endothelvermittelte Widerstandsveränderungen, sowie durch eine sich ausbildende Kollateraldurchblutung aufrechterhalten. Ab einer Grad III- Stenose ist bei Fehlen von kompensatorisch wirkenden Kollateralen die Koronarreserve erschöpft, wodurch eine kritische Versorgungslage für das nachgeschaltete Myokard entsteht und belastungsabhängige Angina pectoris Anfälle resultieren. Bei einer Grad IV- Stenose liegt ein kompletter Gefäßverschluss vor [Herold 2003].

Da nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz der Widerstand von der vierten Potenz des Radius abhängig ist, wirkt sich jede Lumenverringerng entsprechend stark auf den Widerstand aus. Die Folge ist eine drastische Verminderung der Durchblutung, die sich klinisch in Angina-Pectoris-Anfällen, Herzrhythmusstörungen oder einer Herzinsuffizienz äußert.

Der Druckabfall durch die Stenose ist direkt abhängig von der Lumeneinengung und der Stenosenlänge. Der poststenotische Druck stellt den Perfusionsdruck für

4. Widerstand

die myokardiale Durchblutung dar. Bei hintereinander geschalteten Stenosen addieren sich die einzelnen Widerstände nach *Gleichung 6*. Die Folgen der Ischämie sind regionale Störungen der kontraktile Funktion und elektrophysiologischer Eigenschaften.

Zur Messung des Koronarwiderstandes kann der intravasale Ultraschall (IVUS) verwendet werden. Dies ist jedoch ein Verfahren, welches nur an größeren Herzzentren zu Verfügung steht, und eher für wissenschaftliche Zwecke von Bedeutung ist, als dass es tatsächlich im täglichen Klinikalltag Verwendung findet.

Für die medikamentöse Therapie der Koronarinsuffizienz werden Präparate eingesetzt, die den Koronarwiderstand senken, und dadurch eine Gefäß-erweiterung bewirken, wie Nitropräparate und Kalziumantagonisten [Erdmann 2000; Meyer 2000; Siegenthaler 2001; Herold 2003; Classen et al.; Diehl & Kochsiek 2004] (*Abb. 27*)

<u>Koronarwiderstand</u>	
NO-Donatoren/ Nitropräparate	
Nitroglycerin	↓
Isosobiddinitrat	↓
Nitroprussid-Natrium	↓
Calciumkanalblocker	
Nifedipin	↓↓
Diltiazem	↓
Verapamil	↓
β-Blocker	-

Abb. 27. Wirkung antiangiöser Substanzen auf den Koronarwiderstand
[verändert nach Meyer 2000].

4.3. Berechnung des Koronarwiderstandes

Der Koronarwiderstand kann nach unterschiedlichen Methoden berechnet oder bestimmt werden:

- mit dem Ohmschen Gesetz,
- mit dem Hagen-Poiseuille-Gesetz,
- mit alternativen Berechnungsmethoden.

4.3.1. Ohmsches Gesetz

Die Bestimmung des Koronarwiderstandes (R) erfolgt, abgeleitet aus dem Ohmschen Gesetz (*Gleichung 3*), aus dem arteriellen Perfusionsdruck oder dem aortalen Druck (P) und dem mittleren koronaren Blutfluss (CBF) pro Minute [West 1991; Quick et al. 2000] (*Gleichung 8.1*).

Der Perfusionsdruck wird dabei häufig berechnet als der arterielle Druck minus dem nahezu vernachlässigbaren Druck im rechten Vorhof oder im Koronarsinus, der dem arteriellen Druck entgegengesetzt ist (*Gleichung 8.2*). Die messtechnische Ermittlung dieser Druckdifferenz ist in der Regel unproblematisch [Bellamy 1980; Hennig 1992].

Gleichung 8: Widerstandsberechnung mittels des Ohmschen Gesetzes

$$(1.) R = P / CBF \quad \text{mit} \quad (2.) P = (P_a) - (P_v)$$

Einige Autoren beschreiben, dass für Gefäßbetten, die einen Kritischen Verschlussdruck aufweisen (P_{cr}), wie es beim Herzen der Fall ist, diese einfache

Berechnung des Perfusionsdruckes nicht anwendbar ist, da der Kritische Verschlussdruck dem arteriellen Druck entgegengesetzt ist [Permutt & Riley 1963; Bellamy 1980; Dole et al. 1984; Klocke et al. 1985; Barnea 1994]. Dementsprechend wird der Perfusionsdruck als arterieller Druck minus dem kritischen Verschlussdruck berechnet (*Gleichung 9*)

Gleichung 9: Berechnung Perfusionsdruck 1.

$$P = (P_a) - (P_{cr}) \quad \text{für } P_{im} = 0$$

Diese Berechnungsweise des Perfusionsdruckes gilt dann, wenn der intramyokardiale Druck (P_{im}), welcher die extravasale Komponente des Widerstandes ausmacht, nicht berücksichtigt wird oder aber nicht vorhanden ist. Unter Berücksichtigung des intramyokardialen Druckes wird der Perfusionsdruck nach *Gleichung 10* berechnet.

Gleichung 10: Berechnung Perfusionsdruck 2.

$$P = (P_a) - [(P_{cr}) + (P_{im})] \quad \text{für } P_{im} \neq 0$$

$((P_{cr}) + (P_{im}))$ stellt hierbei per definitionem den zero-flow Druck (P_{zf}) dar (vgl. *Gleichung 2*).

Da mit zunehmendem intramyokardialen Druck auch der zero-flow Druck zunimmt, führt das Vorhandensein oder die Berücksichtigung des extravasalen,

intramyokardialen Druckes zu einer Rechtsverschiebung der Druck-Fluss-Kurve [Beyar & Sideman 1986].

Eine Linksverschiebung durch einen abnehmenden P_{zf} andererseits resultiert aus einer Senkung des intravasalen Widerstandes, wie z.B. durch eine Adenosininfusion, wodurch es zusätzlich zu einer Steigungszunahme der Druck-Fluss-Kurve kommt [Dole et al. 1984] (Abb. 28).

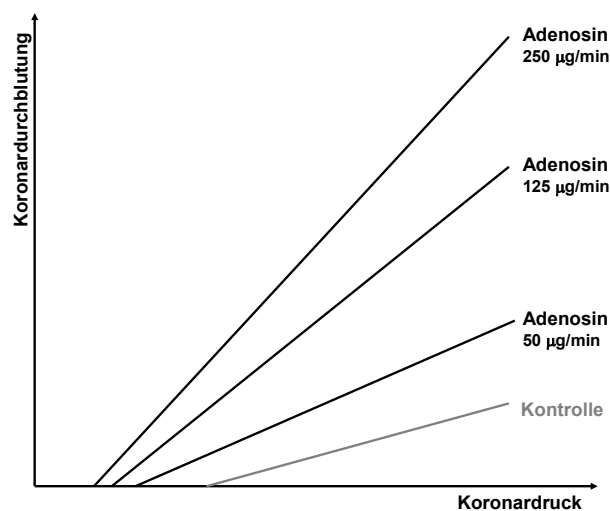


Abb. 28. Druck-Fluss-Beziehung nach Infusion von Adenosin

Darstellung der Druck-Fluss-Beziehung unter Kontrollbedingungen und nach intrakoronarer Infusion verschiedener Konzentrationen von Adenosin. Die Senkung des Koronarwiderstandes mit Adenosin führt zu einer Zunahme der Steigung der Druck-Fluss-Kurve und zu deren Linksverschiebung. Der Schnittpunkt der Geraden mit der Druckachse entspricht dem P_{zf} . Je geringer der Gefäßwiderstand, desto kleiner wird der 'zero flow pressure' [nach Dole et al. 1984].

4.3.2. Hagen-Poiseuille-Gesetz

Neben dem Ohmschen Gesetz kann auch das Hagen-Poiseuille-Gesetz (Gleichung 5) zur Berechnung des Koronarwiderstandes eingesetzt werden.

Nach diesem Gesetz ist der Gefäßradius die entscheidende Größe zur Variation des Gefäßwiderstandes.

Bei der Bewertung des berechneten Widerstandes muss beachtet werden, dass der Radius eines Gefäßes durch unterschiedliche Vorgänge verändert werden kann. Einerseits kommt es passiv durch die Elastizität der Gefäße bei zunehmendem Perfusionsdruck zu einer passiven Vasodilatation oder zu einer Gefäßkompression durch einen zunehmenden transmuralen Druck (z.B. durch systolische Kompression), andererseits beeinflussen auch myogene und metabolische Faktoren aktiv die glatte Gefäßmuskulatur. Die Messung und Berechnung des Widerstandes gestattet somit zwar eine Aussage über die Änderungen des Gefäßradius, macht aber keine Aussage über den Mechanismus oder die Ursache dieser Änderung.

Zusätzlich muss bei der Berechnung des Widerstandes beachtet werden, dass das Hagen-Poiseuille-Gesetz streng genommen nur für eine laminare Strömung gilt, d.h., für eine Strömung, bei der sich alle Flüssigkeitsteilchen parallel zur Gefäßachse bewegen. In nahezu allen Gefäßabschnitten des menschlichen Kreislaufs treten solche laminaren Ströme auf. Durch sehr hohe Strömungsgeschwindigkeiten - z.B. in Stenosen - kommt es jedoch zu einer Verwirbelung: Der Blutfluss wird turbulent. In diesem Falle folgt der Widerstand nicht mehr dem Hagen-Poiseuille-Gesetz, sondern wird deutlich größer als durch das Gesetz berechnet. Das Gesetz ist im Falle von turbulenten Strömen nicht anwendbar [Milnor 1974; Geiger & Gow 1980; Hennig 1992].

4.3.3. Alternative Berechnungsmethoden

Einige Autoren schlagen vor, den Widerstand der Mikrovaskulatur für die drei Abschnitte der Autoregulationskurve (*Abb. 29, a,b,c*) jeweils einzeln nach *Gleichung 11* zu berechnen [Gao et al. 1998; Quick et al. 2000].

Gleichung 11: Mikrovaskulärer Widerstand

$$R_{MVG}(\Delta P) = \begin{cases} \mu LLA / F_{AR} & \text{für } \Delta P < \mu LLA \\ \Delta P / F_{AR} & \text{für } \mu LLA \leq \Delta P \leq \mu ULA \\ \mu LLA \times \Delta P / [F_{AR} (\Delta P + \mu LLA - \mu ULA)] & \text{für } \Delta P > \mu ULA \end{cases}$$

Mit

R_{MVG} *Widerstand der Mikrovaskulatur,*
 μLLA *Lower Limit of Autoregulation der Mikrovaskulatur,*
 μULA *Upper Limit of Autoregulation der Mikrovaskulatur und*
 F_{AR} *autoregulierter Fluss.*

Aus der Gleichung geht hervor, dass diese Autoren das klassische Ohmsche Gesetz nur für den autoregulierten, horizontal verlaufenden Abschnitt der Druck-Fluss-Kurve (*Abb. 29, b*) anwenden.

5. Problemstellung

5.1. Problem der Berechnung

Berechnet man den Koronarwiderstand an verschiedenen Punkten der Autoregulationskurve anhand des Ohmschen Gesetzes, des Hagen-Poiseuille-Gesetzes und mit alternativer Berechnungsweisen, so ergeben sich, aufgrund des besonderen Verlaufes der Autoregulationskurve (Abb. 29), bei unterschiedlichen Drücken gleiche Widerstandswerte (Abb. 30, Abb. 31).

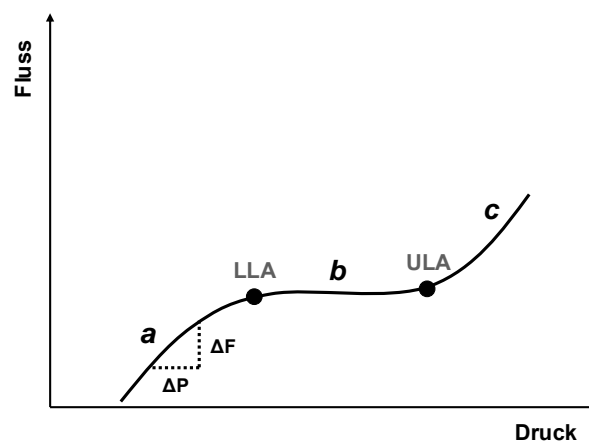


Abb. 29. Abschnitte der Autoregulationskurve.

Mit Hilfe des 'Lower Limit of Autoregulation' (LLA) und des 'Upper Limit of Autoregulation' (ULA) lässt sich die Druck-Fluss-Kurve in drei Abschnitte unterteilen.

5.1.1. Ohmsches Gesetz

Unterhalb des Lower Limit of Autoregulation (LLA)

Unterhalb des LLA, also im Bereich niedriger Drücke, verläuft die Kurve nahezu linear (Abb. 29, Bereich a). Die Steigung der Kurve ($\Delta F / \Delta P$) ändert sich hier

also nur sehr wenig, was für den Widerstand, der nach dem Ohmschen Gesetz den Kehrwert der Steigung ($\Delta P / \Delta F$) darstellt, ebenfalls annähernd gleich bleibende Werte bedeutet.

1. Abschnitt der Kurve (**Unterhalb LLA**):

Druck und Fluss nehmen im gleichen Maße zu, konstante Steigung
 $R = P(\uparrow) / CBF(\uparrow)$
R bleibt annähernd gleich

Dies gilt bis zu einem gewissen Punkt im Bereich sehr niedriger Perfusionsdrücke. Der weitere Verlauf des Widerstandes bei weiter abnehmendem Druck hängt ab diesem Punkt von der Methode der Berechnung ab.

Wählt man die Methode nach *Gleichung 8.2.* und berechnet den Perfusionsdruck als Differenz aus arteriellem Druck und dem vernachlässigbaren Koronarsinusdruck oder rechten Vorhofdruck, so würde der Widerstand bei extrem niedrigen Flusswerten ins Unendliche steigen (*Abb. 30*, Bereich a_1). Dies kommt dadurch zustande, dass, wegen des Kritischen Verschlussdruckes, der arterielle Druck zwar abnimmt, jedoch niemals Null erreicht, während sich theoretisch gleichzeitig, z.B. durch eine Stenose, der koronare Blutfluss dem Wert Null nähern kann [Bellamy 1980].

Für **$P = (P_a) - (P_v)$**

$P \downarrow$ (aber immer > 0) / **$CBF \downarrow \downarrow$** (bis = 0) \rightarrow **$R \uparrow \uparrow$** (bis ∞)

Der Verlauf des Widerstandes am linken Ende der Autoregulationskurve stellt sich anders da, wenn der Perfusionsdruck als Differenz aus arteriellem Druck und Kritischem Verschlussdruck definiert wird (*Gleichung 9*). In diesem Falle

nähert sich neben dem Fluss auch der Druck Null. Dadurch ist der Widerstand ab einem gewissen Punkt mathematisch nicht mehr definiert (*Abb. 30, Bereich a₂*).

Für $P = P_a - P_{zf}$

$P \downarrow$ (bis = 0) / $CBF \downarrow$ (bis = 0) $\rightarrow R$ gleich bleibend bis nicht mehr definiert

Autoregulierter Bereich

Geht die Kurve in den Bereich der Autoregulation über (*Abb. 29, Bereich b*), bei Perfusionsdrücken zwischen dem LLA und dem Upper Limit of Autoregulation (ULA), flacht die Steigung stark ab und geht nahezu gegen Null. Es werden annähernd horizontale Verläufe der Kurve beschrieben. In diesem Abschnitt kommt es, vor allem durch myogene Reaktionen, mit steigendem Perfusionsdruck zu einer reaktiven Vasokonstriktion, so dass es, um einen konstanten Blutfluss trotz steigender Druckwerte zu gewährleisten, zu einer kontinuierlichen Zunahme des Widerstandes kommt (*Abb. 30, Bereich b*),

Eine gleichfalls starke Zunahme des Widerstandes ergibt sich bei der Berechnung desselben als dem Kehrwert der Steigung ($\Delta P / \Delta F$). Bei einem horizontalen Verlauf der Druck-Fluss-Kurve ginge der Widerstand gegen Unendlich.

2. Abschnitt der Kurve (**Autoregulierter Bereich**)

Der Druck steigt stark an, der Fluss bleibt annähernd konstant

$$R = P(\uparrow) / CBF(=)$$

R steigt an

bzw. $R = \Delta P (=) / \Delta CBF (\downarrow \text{ bis gegen } 0)$

R steigt an (bei $\Delta CBF = 0 : R = \infty$)

Oberhalb des ULA

Ab einem gewissen Druckwert wird die autoregulatorische Kapazität der Herzgefäße überschritten. Oberhalb des ULA werden die Gefäße druckpassiv gedehnt und die Beziehung nimmt einen exponentiellen Verlauf. Der Fluss steigt hier im Verhältnis zum Druck überproportional an. Für den Widerstand bedeutet dies einen Abfall (*Abb. 30, Bereich c*).

3. Abschnitt der Kurve (**Oberhalb ULA**)

Fluss steigt bei zunehmendem Druck überproportional an

$$R = P(\uparrow) / CBF(\uparrow\uparrow)$$

R fällt ab

Die sich aus den einzelnen Abschnitten der Autoregulationskurve ergebenden Widerstandsverläufe ergeben das in *Abb. 30* gezeigte Bild. Aus dieser sehr vereinfachten Darstellung wird bereits deutlich, dass bei mindestens zwei unterschiedlichen Druckwerten gleiche Werte für den Widerstand resultieren können. Dieses Problem erscheint dabei sowohl bei der Berechnung des Perfusionsdruckes nach der geläufigen Methode mit $P = P_a - P_v$, als auch bei der von einigen Autoren vertretenen Methode unter Berücksichtigung des Kritischen Verschlussdruckes mit $P = P_a - P_{cr}$.

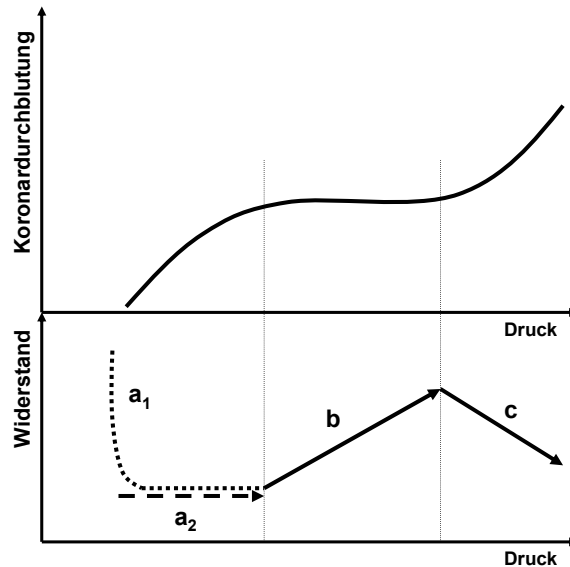


Abb. 30. Widerstandsverlauf im Verlauf der Autoregulationskurve

Schematische Darstellung. Der Verlauf des Widerstandes im linken Abschnitt der Widerstandskurve ist von der Art der Berechnung abhängig, wodurch sich die zwei unterschiedliche Verläufe a_1 und a_2 ergeben.

5.1.2. Hagen-Poiseuille-Gesetz

Der entscheidende Faktor des Hagen-Poiseuille-Gesetzes zur Variation des Widerstandes ist der Radius. Während in passiven, nicht autoregulierenden, Gefäßbetten der Radius mit steigendem Druck zunimmt, bis der maximale Durchmesser erreicht ist (Abb. 3), zeigt sich in den Gefäßen autoregulierter Gefäßbetten nur bei sehr niedrigen Druckwerten (bis zum LLA) und sehr hohen Druckwerten (oberhalb des ULA) eine passive, druckabhängige Gefäßdilatation (Abb. 31, a,c). Bei Druckwerten im Bereich der Autoregulation zeigt sich hingegen eine auf den Bayliss-Effekt beruhende reaktive Vasokonstriktion, also eine Abnahme des Gefäßradius [Cornelissen et al. 2000] (Abb. 31, b).

Unterhalb LLA

Betrachtet man die Veränderung des Radius im Verlauf der Autoregulationskurve und berechnet den Widerstand mittels des Hagen-Poiseuille-Gesetzes, so ergibt sich im linken Abschnitt der Widerstandskurve ein etwas anderes Bild, als bei der Berechnung unter Verwendung des Ohmschen Gesetzes (*Abb. 30*). Steigende Drücke führen unterhalb des LLA zu einer passiven Vasodilatation, der Radius nimmt zu. Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz bedeutet dies fallende Widerstandswerte im linken Abschnitt der Kurve (*Abb. 31, a¹*).

1. Abschnitt der Kurve (**Unterhalb LLA**)

Radius nimmt durch passive Dehnung zu

$$R = 8l\eta / \pi r (\uparrow)^4$$

R fällt ab

Autoregulierter Bereich

Im autoregulierten Abschnitt der Druck-Fluss-Kurve kommt es bei ansteigenden Drücken zu einer Abnahme des Radius (*Abb. 31, b*). Der Gefäßwiderstand nimmt gemäß dem Hagen-Poiseuille-Gesetz in diesem Abschnitt der Kurve zu (*Abb 31, b¹*).

2. Abschnitt der Kurve (**Autoregulierter Bereich**)

Radius nimmt reaktiv ab

$$R = 8l\eta / \pi r (\downarrow)^4$$

R nimmt zu

Oberhalb ULA

Überschreitet der Perfusionsdruck den ULA, so reagieren die Gefäße mit einer passiven Vasodilatation als Folge des weiter ansteigenden Druckes. Eine Zunahme des Radius geht wiederum mit einer Abnahme des Widerstandes einher, bis bei maximaler Vasodilatation der minimale Widerstand (R_{\min}) erreicht ist (*Abb. 31, c, c'*).

3. Abschnitt der Kurve (**Oberhalb ULA**)

Radius nimmt passiv zu

$$R = 8l\eta / \pi r (\uparrow)^4$$

R fällt ab bis R_{\min}

Die gleiche Problematik, die bei der Berechnung des Widerstandes mittels des Ohmschen Gesetzes auftritt, nämlich dass sich für unterschiedliche Druckwerte an verschiedenen Abschnitten der Kurve rechnerisch identische Widerstandswerte ergeben, zeigt sich auch bei der Berechnung des Koronarwiderstandes nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetzes (*Abb. 31*). Auch hier können errechnete Widerstandswerte nicht eindeutig einem Gefäßzustand, im Sinne der Gefäßweite, zugeordnet werden. Im ungünstigsten Fall kann ein Widerstandswert in allen drei Druckbereichen liegen.

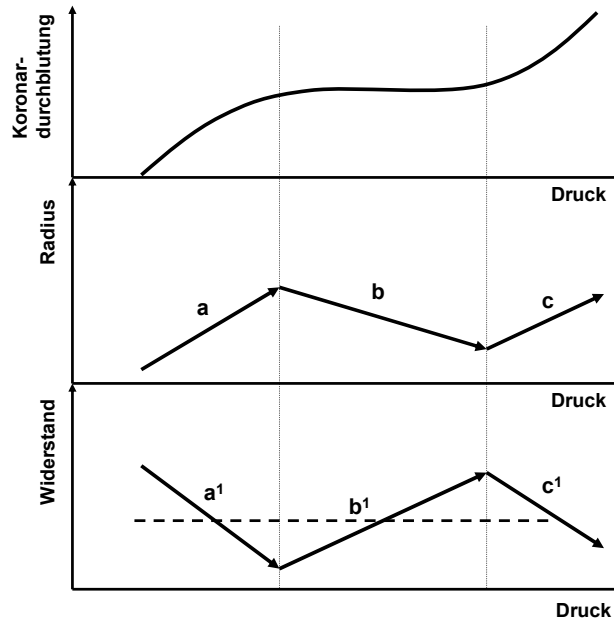


Abb. 31. Widerstandsverlauf in Abhängigkeit vom Radius

Wird der Widerstand über das Hagen-Poiseuille-Gesetz berechnet, können Widerstandswerte ebenfalls nicht eindeutig Druckwerten zugeordnet werden. Der gleiche Wert kann in jedem der drei unterschiedlichen Druckbereiche liegen (gestrichelte Linie).

5.1.3. Alternativen Berechnungsweisen

Eine alternative Berechnungsmethode zur Bestimmung des mikrovaskulären (μ) Widerstandes war in *Gleichung 11* aufgezeigt. Im Folgenden wird sie unter dem Aspekt der Eindeutigkeit der Widerstandswerte analysiert.

Für den Kurvenabschnitt unterhalb des LLA resultiert aus der Berechnung des Quotienten μ_{LLA} / F_{AR} ein gleich bleibender Widerstand. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis der herkömmlichen Berechnungsmethoden überein (vgl. *Abb. 30, a₂*).

Im autoregulierten Bereich der Druck-Fluss-Kurve ergibt sich, durch zunehmende Druckwerte und einen konstant bleibenden F_{AR} ein mit steigenden Druck-

werten zunehmender Widerstand. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der stattfindenden Vasokonstriktion. Oberhalb des μ ULA kommt es rechnerisch zu einer Abnahme des Widerstandes. Auch hier stimmt der Verlauf der Widerstandskurve mit der durch herkömmliche Methoden berechneten überein (vgl. *Abb. 30, c*).

Es ergibt sich, wie bereits für die klassischen Berechnungsmethoden, dass verschiedenen Druckwerten identische Widerstandswerte zugeordnet werden können. Daher ist auch die in *Gleichung 11* dargestellte Berechnungsweise für den Widerstand keine Lösung für das Problem der eingeschränkten Eindeutigkeit der Widerstandswerte.

5.1.4. Kontraktile Funktion

Das Problem der Uneindeutigkeit wird auch bei der Betrachtung der kontraktile Funktion deutlich (*Abb. 26*). Der Verlauf der Widerstandskurve zeigt, dass eine eindeutige Zuordnung von Widerstandswert und kontraktile Funktion nicht möglich ist, da bei unterschiedlichen kontraktile Funktionszuständen gleiche Widerstandswerte resultieren können.

5.2. Vergleich mit anderen Gefäßbetten

Widerstand im rechten Herzen

Während sich die bisher verwendeten Daten und Untersuchungen auf die Zirkulation des linken Ventrikels bezogen, soll im Folgenden die Druck-Fluss-

5. Problemstellung

Beziehung und der Widerstandsverlauf der Koronarzirkulation des rechten Herzens betrachtet werden, bei welchem die Autoregulation sehr viel geringer ausgeprägt ist [Yonekura 1987] (*Abb. 32*). Dennoch handelt es sich hierbei nicht um ein passiv reagierendes Gefäßbett. Vergleichend wurden die Druck-Fluss-Beziehungen für die rechte und linke Koronarzirkulation bereits in *Abb. 10* dargestellt.

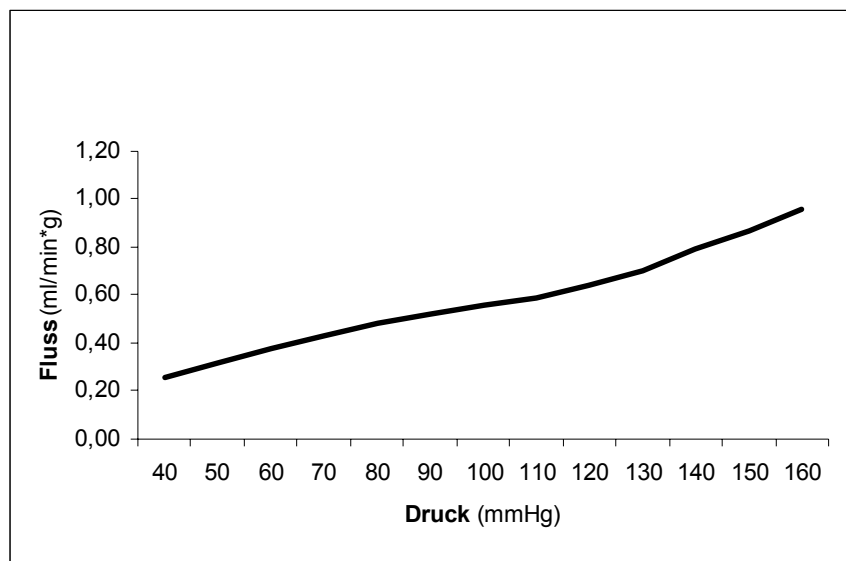


Abb. 32. Druck-Fluss-Beziehung in der rechten Koronararterie

Die autoregulatorische Kapazität ist im rechten Ventrikel deutlich niedriger als im linken Ventrikel (nach Yonekura et al. 1987).

Berechnet man den Widerstand für zunehmende Druckwerte der Zirkulation der rechten Koronararterie, so ergibt sich das in *Abb. 33* dargestellte Bild: Der Widerstand nimmt mit steigenden Drücken zunächst zu, erreicht ein Maximum und fällt dann wieder auf niedrigere Werte ab.

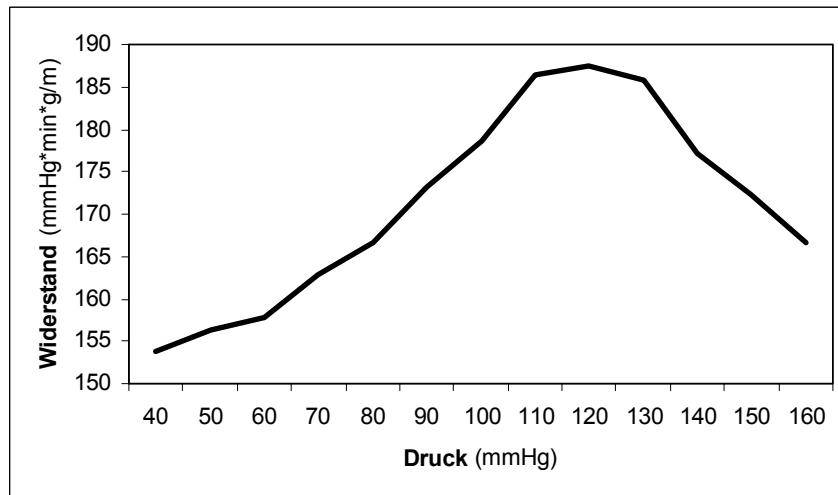


Abb. 33. Widerstandsverlauf in der rechten Koronararterie

Im Bereich von physiologischen Drücken steigt der Widerstand mit zunehmender Steilheit an. Oberhalb von Drücken von ca. 110 mmHg wird ein flaches Maximum erreicht. Oberhalb von ca. 130 mmHg werden die Gefäße passiv gedehnt; der Widerstand nimmt ab. (nach Yonekura et al. 1987).

Das bedeutet, dass auch im rechten Herzen einem Widerstandswert nicht ein einzelner Druckwert zugeordnet werden kann. Einzelne Widerstandswerte tauchen bei mindestens zwei verschiedenen Drücken auf. Das bereits für das linke Herz beschriebene Problem trifft demzufolge auch auf das rechte Herz zu.

Passive Gefäßbetten

Abb. 34 zeigt experimentell erhobene Werte in einem medikamentös maximal dilatierten Gefäßbett. Durch die künstliche Vasodilatation wird der Zustand eines passiven Gefäßbettes simuliert, welches keine aktiven Reaktionen auf die Änderung des Perfusionsdruckes zeigt (s. auch Abb. 1 und Abb. 2). Unten in Abb. 34 ist der nach dem Ohmschen Gesetz berechnete Widerstandsverlauf dargestellt. Der Widerstand nimmt mit zunehmenden Druckwerten in allen Schichten des Herzens zwar nicht überaus stark aber doch stetig ab. Das

Problem identischer Widerstandswerte bei unterschiedlichen Drücken trifft auf passive, oder auch maximal vasodilatierte Gefäßbetten somit nicht zu.

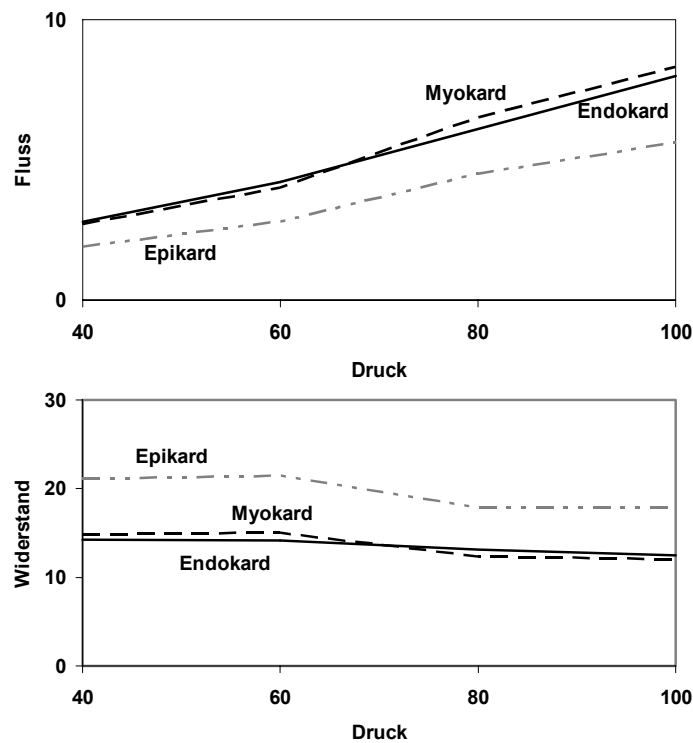


Abb. 34. Fluss und Widerstand im dilatierten Gefäßbett

Darstellung der Druck-Fluss-Kurve und der aus den Messwerten errechneten Druck-Widerstandskurve in einem maximal dilatierten Gefäßbett eines intakten Herzens, separat dargestellt für die einzelnen Herzschichten [nach Chilian 1991].

5.3. Problemdefinition

Bei der Berechnung des Widerstandes von Koronargefäßen mit dem Ohmschen Gesetz (*Gleichung 3*) und dem Hagen-Poiseuille-Gesetz (*Gleichung 5*) konnte gezeigt werden, dass gleiche Werte für den Widerstand unterschiedlichen Druckwerten, Gefäßradien sowie Kontraktionszuständen des Herzens zugeordnet werden können. Es besteht somit eine eingeschränkte Eindeutigkeit

eines einzelnen Widerstandswertes. Es stellt sich infolgedessen die Frage nach der Aussagekraft des Widerstandes.

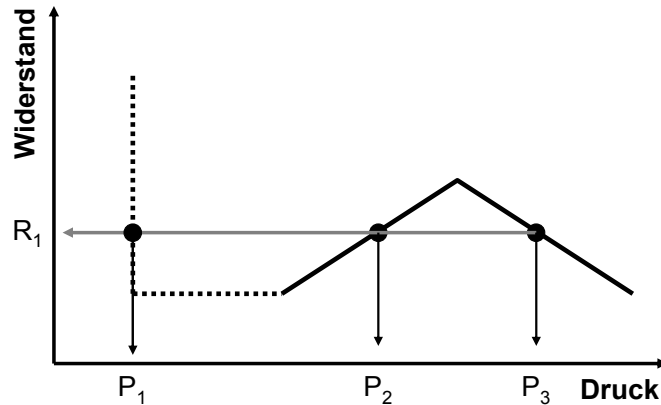


Abb. 35. Problem der Eindeutigkeit von Widerstandswerten

Abb. 35 verdeutlicht das beschriebene Problem. Bei den drei unterschiedlichen Drücken P_1 , P_2 und P_3 resultiert der gleiche Widerstand R_1 . Umgekehrt können dem Widerstand R_1 , je nach Berechnungsweise, zwei bis drei verschiedene Druckwerte zugeordnet werden.

Zahlenwerte sollen diese Besonderheit verdeutlichen: Bei niedriger Ventrikelfunktion sei der arterielle Mitteldruck 60 mmHg und die zugehörige Koronardurchblutung 60 ml/min/100 g. Bei erhöhter Ventrikelfunktion sei der Mitteldruck auf 100 mmHg und die Koronardurchblutung auf 100 ml/min/100 g angestiegen. Trotz dieser Unterschiede ergibt sich der gleiche Widerstandswert.

Ein einzelner Widerstandswert gestattet also keine Angabe darüber, in welchem physiologischen oder pathologischen Zustand sich das Herz gerade befindet, ob Autoregulation vorliegt oder aber deren Kapazität bereits erschöpft ist, ob die Kontraktionsfähigkeit maximale oder minimale Werte aufweist, und ob die Druckverhältnisse normal sind oder klinisch kritische Werte vorliegen.

Durch die große Anzahl der oben beschriebenen und in *Abb. 36* dargestellten Einflussfaktoren, die den Widerstand in jegliche Richtung variieren, wird das Problem der Berechnung des Widerstandes sehr komplex und unübersichtlich. Um eine gewisse Übersichtlichkeit zu bewahren, müssen die Bedingungen, unter welchen der Widerstand berechnet wird, klar definiert werden, was in den nachstehenden Punkten erfolgt.

(a) Es wird bei dieser Problemstellung auf die Druck-Fluss-Beziehung und den Widerstand eines einzelnen Gefäßes Bezug genommen, und nicht auf die gesamte Koronarzirkulation.

(b) Es werden Gefäße betrachtet, die einen möglichst hohen autoregulatorischen Index zeigen, also Gefäße, die im Bereich der linken Koronarzirkulation und möglichst weit epikardial gelegen sind.

(c) Der Einfluss extravasaler Faktoren wird von der Betrachtung ausgeschlossen, die Aufmerksamkeit gilt lediglich der vasalen Komponente des Koronarwiderstandes.

Bei Erfüllung dieser Bedingungen lässt sich feststellen, dass für ein einzelnes Koronargefäß, das eine ausgeprägte Autoregulation aufweist, durch den speziellen Verlauf der Druck-Fluss-Kurve die Eindeutigkeit eines einzelnen Widerstandswertes nicht gewährleistet ist.

Außerdem sind berechnete Widerstandswerte mit Vorsicht zu interpretieren. Eine exakte Berechnung ist aufgrund der zahlreichen Faktoren, die den Widerstand in jegliche Richtung beeinflussen können, nicht möglich. Die Berechnung des Gefäßwiderstandes einzelner Gefäßabschnitte mit dem Ohmschen Gesetz

wird zusätzlich durch die aufwendige Messung der Volumenstromstärke erschwert.

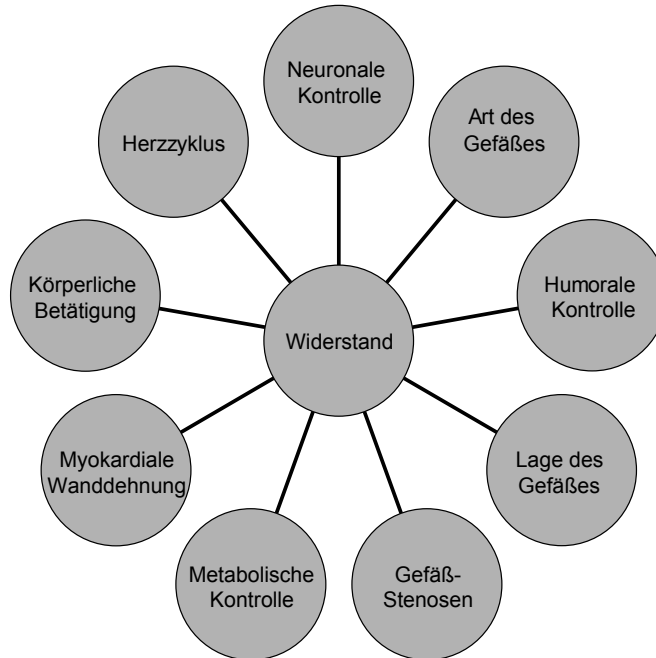


Abb. 36. Einflussfaktoren auf den Koronarwiderstand

Das Schema macht deutlich, dass eine ganze Reihe verschiedener Größen den Widerstand im Koronargefäß-System in verschiedene Richtung modulieren. Die Berechnung eines eindeutigen Widerstandes ist entsprechend aufwendig, bzw. kaum möglich.

Das Hagen-Poiseuille-Gesetz ist hingegen aufgrund möglicher Schwankungen der Blutviskosität sowie möglicher Turbulenzen des Blutstroms ebenfalls nur eingeschränkt anwendbar. Neben diesen Problemen, die die Messung einzelner Werte betreffen, kommt es bei der Berechnung des Koronarwiderstandes, auch unter Annahme von konstanten Bedingungen (wie z.B. laminarer Strömung, konstanter Viskosität), zu einer Nicht-Eindeutigkeit der berechneten Widerstandswerte. Ein einzelner Widerstandswert hat somit eine sehr eingeschränkte Aussagefähigkeit.

Ebenso wenig eindeutig wie ein einzelner Widerstandswert ist die Aussage über die Zu- oder Abnahme des Widerstandes, da die Widerstandskurve Maxima und Minima besitzt, an denen es bei Variation des Perfusionsdruckes in jegliche Richtung zu einer Ab- oder Zunahme des Widerstandes kommen kann.

6. Lösung

Der besondere Verlauf der Widerstandskurve führt dazu, dass gleiche Widerstandswerte unterschiedlichen Druckwerten zugeordnet werden können. Ein einzelner Widerstandwert reicht demzufolge nicht aus, um die kardiovaskuläre Situation präzise zu beschreiben und zu interpretieren. Gleiches gilt für eine Aussage über die Zu- oder Abnahme des Widerstandes.

Um eine präzisere Aussage zu machen, muss dem Zahlenwert des Widerstandes ein Druckwert im Verlauf der Autoregulationskurve zugeordnet werden. Nur durch diese zusätzliche Angabe ist es möglich, die kardiale Situation einzuschätzen. Nur aus der kombinierten Angabe von Widerstandswert und Druck geht hervor, wo man sich auf der Autoregulationskurve und der entsprechenden Widerstandskurve befindet. Eine genaue Druckangabe ist jedoch problematisch, da der Perfusionsdruck im Herzen permanenten Schwankungen ausgesetzt ist. Es wird somit nahezu unmöglich, einem gegebenen Zeitpunkt im Herzzyklus einen eindeutigen Druckwert zuzuordnen. Da der Widerstand nach dem Ohmschen Gesetz direkt vom Perfusionsdruck abhängt, und Schwankungen des Druckes ebenso mit Schwankungen des Widerstandes einhergehen, folgt, dass eine exakte Aussage über den Widerstand zu einem Zeitpunkt ebenfalls kaum möglich ist [Spaan et al. 2000].

Eine weitere Problematik entsteht dadurch, dass die Autoregulationskurve nicht für jedes Herz den gleichen Verlauf zeigt; sie weist z.B. am hypertrophierten Herzen eine Rechtsverschiebung auf. Der Druckwert beschreibt daher ebenfalls nicht exakt, auf welchem Abschnitt der Autoregulationskurve man sich befindet.

Um diese individuellen Unterschiede des Kurvenverlaufes zu umgehen, ist es sinnvoller, statt einzelner Druckwerte den zugehörigen Abschnitt der Autoregulationskurve anzugeben, also a) unterhalb des Lower Limit of Autoregulation (LLA), b) im Bereich der Autoregulation (= zwischen dem Lower Limit und dem Upper Limit of Autoregulation) oder c) oberhalb des Upper Limit (ULA). Durch diese Angabe wird eine recht genaue Bewertung des Widerstandwertes möglich.

Eine weitere Möglichkeit zur Präzisierung des Widerstandes ist die zusätzliche Angabe des Autoregulationsindex. Ein Indexwert zwischen Null und Eins weist auf eine vorliegende Autoregulation hin, dementsprechend befindet man sich auf der Autoregulationskurve zwischen dem LLA und dem ULA. In diesem Bereich nimmt der Widerstand kontinuierlich zu. Ein Widerstandswert ist hier demnach eindeutig einem Druckwert zuzuordnen. Außerhalb des autoregulierten Bereiches, sowohl unterhalb des LLA als auch oberhalb des ULA, ist der Autoregulationsindex ≤ 0 . In diesen Bereichen können sich rechnerisch identische Widerstandswerte ergeben. Hier führt folglich die Angabe des Indexwertes, der in diesen Bereichen aufgrund der fehlenden Autoregulation ebenso identisch sein kann, nicht zu einer Lösung des Problems. In diesen Druckbereichen ist die oben vorgeschlagene Angabe des Kurvenabschnitts die passendere Lösung zur Verbesserung der Genauigkeit des Koronarwiderstandes.

Die Aussage über eine Zu- oder Abnahme des Widerstandes ist genau so lange präzise, wie man sich in physiologischen, autoregulierten Druckbereichen befindet. Wird jedoch der autoregulierte Druckbereich verlassen, ist die Angabe

einer Zu- oder Abnahme des Widerstandes nicht eindeutig, was auch hier die zusätzliche Angabe des zugehörigen Druckbereiches notwendig macht.

Letztendlich muss man sagen, dass zwar eine eingeschränkte Eindeutigkeit eines Widerstandswertes besteht, dass diese Feststellung jedoch keine Auswirkungen auf den klinischen Alltag hat. Die Diagnostik einer Herzinsuffizienz und die Indikationsstellung zur Therapie werden in der Klinik nicht von gemessenen oder errechneten Koronarwiderstandswerten abhängig gemacht. Hier spielen die klinische Symptomatik sowie andere Messgrößen eine sehr viel bedeutendere Rolle. Die Messung des Widerstandes, z.B. mittels intravaskulärem Ultraschalls (IVUS), oder die Verwendung von Widerstandswerten, erfolgt eher aus experimentellen und wissenschaftlichen Gründen.

Mein Favorit zur Präzisierung des Widerstandswertes wäre die zusätzliche Angabe über den zugehörigen Abschnitt der Autoregulationskurve, da hierdurch die genaueste Aussage über den Widerstand erfolgt und die kardiale Situation am besten eingeschätzt werden kann.

7. Literaturverzeichnis

1. **Barnea,O.** Mathematical analysis of coronary autoregulation and vascular reserve in closed-loop circulation. *Computers and Biomedical Research* 1994; 27: 263-275.
2. **Bayliss,W.M.** On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *Journal of physiology* 1902, 28:220-231.
3. **Bellamy,R.F.** Calculation of coronary vascular resistance. *Cardiovascular Research* 1980; 14: 261-269.
4. **Berne,R.M., Levy,M.N.** Intrinsic or local control of peripheral bloodflow. *Physiology, 3. Edition, Mosby Verlag, St. Louis, 1992.*
5. **Berne,R.M., Sperelakis,N., Geiger,S.R.** Coronary circulation, The Cardiovascular System I. *Handbook of Physiology, American Physiolog. Soc., Washington DC, 1979.*
6. **Beyar,R., Sideman,S.** Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall. *Am. J. Physiol.* 1986; 252: H417-H433.
7. **Birkeland,S., Hexeberg,E., Matre,K., Kvitting,P., Westby,J., Levken, J., Grong,K.** Gradual reduction of coronary perfusion pressure in cats: changes in transmural distribution of blood flow. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 787-796.
8. **Canty Jr.,J.M.** Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanaesthetized dog. *Circulation Research* 1988; 63: 821-836.
9. **Canty,J.M., Giglia,J., Kandath,D.** Effect of regional function and transmural myocardial perfusion during graded coronary pressure reduction in conscious dogs. *Circulation* 1990; 82: 1815-1825.

10. **Chilian,W.M., Eastham,C.L., Marcus,M.L.** Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle. *Am J Physiol* 1986; 251 [*Heart Circ Physiol*; 20]: H779-H788.
11. **Chilian,W.M., Layne,S.M., Klausner,E.C., Eastham,C.L., Marcus,M.L.** Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 1989; 265 [*Heart Circ Physiol*; 25]: H383-H390.
12. **Chilian,W.M.** Microvascular pressures and resistances in the left ventricular subepicardium and subendocardium. *Circulation Research* 1991; 69: 561-570.
13. **Classen et al. ,M., Diehl,V., Kochsiek,K.,** Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs. *Innere Medizin*, 5. Auflage Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2004
14. **Cornelissen,A.J.M., Dankelman,J., VanBavel,E., Stassen,H.g., Spaa,J.A.E.** Myogenic reactivity and resistance distribution in the coronary arterial tree: a model study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1490-H1499.
15. **DeFily,D.V., Chilian,W.M.** Coronary microcirculation: Autoregulation and metabolic control. *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 112-118.
16. **Dole,W.P., Alexander,G.M., Campell,A.B., Hixson,E.L., Bishop,V.S.** Interpretation and physiological significance of diastolic coronary artery pressure-flow relationships in the canine coronary bed. *Circulation Research* 1984; 55: 215-226.
17. **Dole,W.P., Nuno,D.W.** Myocardial oxygen tension determines the degree and pressure range of coronary autoregulation. *Circulation Research* 1986; 59: 202-215.
18. **Downey,J.M., Kirk,E.S.** The transmural distribution of coronary blood flow during maximal vasodilation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;150:189-193.

19. **Erdmann,E.** Physiologie und Pathophysiologie der Koronardurchblutung. *Klinische Kardiologie I, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 2000.*
20. **Furuya,F., Yoshitaka,H., Morita,H., Hosomi,H.** Neural, humoral, and metabolic control of coronary vascular resistance during exercise. *Japanese Journal of Physiology 1992; 42: 117-130.*
21. **Gamble,W.J.C.G., LaFarge,J., Weisul, Monroe,R.G.** Regional coronary venous oxygen saturation and myocardial oxygen tension following abrupt changes in ventricular pressure in the isolated dog heart. *Circulation Research 1974; 34: 672-681.*
22. **Gao,E., Young,W.L., Pile-Spellmann,J., Ornstein,E., Ma,Q.** Mathematical considerations for modeling cerebral blood flow autoregulation to systemic arterial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998; 274: H1023-H1031.*
23. **Geiger,S.R., Gow,B.S.** Vascular impedance, resistance, and capacity [Chapter 14] *Handbook of Physiology, The cardiovascular system Section 2, Vol. II. American physiology society, Bethesda, Maryland 1980.*
24. **Green,H.D., Rapela,C.E., Conrad,M.C.** Resistance [conductance] and capacitance phenomena in terminal vascular beds. *Handbook of Physiology Section 2: Circulation Vol. II, Chapter 28. American physiology society, Washington DC, 1963.*
25. **Gwartz,P.A., Overn,S.P., Mass,H.J., Jones,C.E.** α_1 -Adrenergic constriction limits coronary flow and cardiac function in running dogs. *Am J Physiol 1986; 250 [Heart Circ Physiol; 19]: H1117-H1126.*
26. **Hennig,E.** Physical and physiological principles of calculating vascular resistance in cardiovascular circulation. *Vasa supplementum 1992; 36:6-13.*
27. **Herold,G.** Koronare Herzerkrankung. *Innere Medizin, Gerd Herold Verlag, Köln, 2003.*

28. **Hoffman,J.I., Spaan,J.A.** Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990 April;70(2):331-390.
29. **Jayaweera,A.R., Wei,K., Coggins,M., Ping Bin,J., Goodman,C., Kaul,S.** Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 277:H2363-H2372.
30. **Jeremy,R.W., Fletcher,P.J., Thompson,J.,** Coronary pressure-flow relations in hypertensive left ventricular hypertrophy. Comparison of intact autoregulation with physiological and pharmacological vasodilation in the dog. *Circulation Research* 1989; 65: 224-236.
31. **Johnson,P.C.** Autoregulation of bloodflow. *Circulation Research* 1986, 59: 483-493.
32. **Kataoka,T., Hamasaki,S., Ishida,S., Saihara,K., Okui,H., Fukudome,T., Shinsato,T., Mizoguchi,E., Ninomiya,Y., Otsuji,Y., Minagoe,S., Tei,C.** Contribution of increased minimal coronary resistance and attenuated vascular adaptive remodeling to myocardial ischemia in patients with systemic hypertension and ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2004; 94:484-487.
33. **Klinke,R., Silbernagl,S.** Das Kreislaufsystem. *Lehrbuch der Physiologie [Kapitel 8] 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.*
34. **Klocke,F.J., Mates,R.E., Canty,J.M., Ellis,A.K.** Coronary pressure-flow relationships. *Circulation Research* 1985, 56:310-323.
35. **Kozàková,M., Galetta,F., Gregorini,L., Bigelli,G., Franzoni,F., Giusti,C., Palombo,C.** Coronary vasodilator capacity and epikardial vessel remodeling in physiological and hypertensive hypertrophy. *Hypertension* 2000; 36[3]:343.
36. **Merkus,D., Vergroesen,J., Hiramatu,O., Tachibana,H., Nakamoto,H., Toyota,E., Goto,M., Ogasawara,Y., Spaan,J.A.E., Kajiya,F.** Stenosis differentially affects subendocardial and subepicardial arterioles in vivo. *Am J Heart Circ Physiol* 2001, 280: H1674-H1682.

37. **Meyer,J.** Erkrankungen des Koronarkreislaufs. *Die Innere Medizin, 10. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, 2000.*
38. **Milnor,W.R.** Principles of hemodynamics. *Medical Physiology 13. Edition Mosby Verlag, Saint Louis, 1974.*
39. **Mountcastle,V.B.** Coronary Circulation, Anatomic considerations *Medical Physiology 13. Edition. Mosby Verlag, Saint Louis, 1974.*
40. **Permutt,S., Riley,R.L.** Haemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J Appl Physiol, 1963; 18: 924-32.*
41. **Polese,A., De Cesare,N., Montorsi,P., Fabbiocchino,F., Guazzi,M., Loaldi,A., Guazzi,M.D.** Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation 1991; 83: 845-853.*
42. **Quick,C.M., Young,W.L., Leonard,E.F., Joshi,S., Gao,E., Hashimoto,T.** Model of structural and functional adaption of small conductance vessels to arterial hypotension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H1645-H1653.*
43. **Schipke,J.D., Heusch,G., Sani,A.P., Gams,E., Winter,J.** Static filling pressure in patients during induced ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003 December;285(6):H2510-H2515.*
44. **Schmidt,R.F., Thews,G.** Lokale Durchblutungsregulation. *Physiologie des Menschen 29. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005.*
45. **Schröder,H., Silvermann,D.H., Campisi,R., Sayre,J.W., Phelps,M.E., Schelbert,H.R., Czernin,J.** Regulation of myocardial blood flow response to mental stress in healthy individuals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: H360-H366.*
46. **Sethna,D.H., Moffit,E.A.** An appreciation of the coronary circulation. *Anesth Analg 1986; 65: 294-305.*

47. **Sheridan,D.J., McAinsh,A., O’Gorman,D.J.** The coronary circulation in cardiac hypertrophy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1993; 22:18-28.
48. **Siegenthaler,W.** Spezielle Pathophysiologie der KoronargefäÙe. *Klinische Pathophysiologie, 8. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2001.*
49. **Silbernagl,S., Despopoulos,A.** Kreislaufregulation, Herz und Kreislauf. *Taschenatlas der Physiologie, 4. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1991.*
50. **Spaan,J.A.E., Cornelissen,A.J.M., Chan,C., Dankelman,J., Yin,F.C.P.** Dynamics of flow, resistance, and intramural vascular volume in canine coronary circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H383-H403.
51. **Sun,Y-H., Anderson,T., Parker,K.H., Tyberg,J.V.** Effects of left ventricular contractility and coronary vascular resistance on coronary dynamics. articles in press. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 [December 18].
52. **Wagner,J., Goebell,H.** Koronare Herzkrankheit, Koronarregulation. *Innere Medizin, 1. Auflage. Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1992.*
53. **Weiss,H.R., Neubauer, J.A., Sinha,A.K.** Quantitative determination of regional oxygen consumption in the dog heart. *Circulation Research* 1978; 43: 394-401.
54. **West,J.B.** The Coronary circulation. *Physiological Basis of Medical Practice, Kapitel 15, 12. Edition. Williams & Wilkins Verlag, Baltimore, 1991.*
55. **Wüsten,B., Buss,D., Deist,H., Schaper,W.** Dilatory capacity of the coronary circulation and its correlation to the arterial vasculature in the canine left ventricle. *Basic Res Cardiol* 1977; 72:636-650.
56. **Yonekura,S., Watanabe,N., Caffrey,J.L., Gaugl,J.F., Downey,H.F.** Mechanism of attenuated pressure-flow autoregulation in right coronary circulation of dogs. *Circulation Research* 1987; 60: 133-141.

8. Abkürzungsverzeichnis

CBF	Koronarer Blutfluss
F	Fluss
ΔF	Flussänderung
F_{AR}	Autoregulierter Fluss
I	Strom
I_{ar}	Autoregulatorischer Index
IVUS	Intravasaler Ultraschall
l	Gefäßlänge
LLA	Lower Limit of Autoregulation
μLLA	Lower Limit of Autoregulation der Mikrovaskulatur
μULA	upper Limit of Autoregulation der Mikrovaskulatur
η	Viskositätskoeffizient
P	Druck
ΔP	mittlerer Druckgradient / Druckdifferenz
P_0	Ausgangsdruck
P_a	Druck, arteriell
P_b	Druck am Beginn des Gefäßes
P_{cr}	Kritischer Verschlussdruck
P_e	Druck am Ende eines Gefäßabschnittes
P_i	Druck nach Änderung des Ausgangsdruckes
P_{im}	intramyokardialer Druck
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
P_v	Druck, venös [Koronarsinus, rechter Vorhof]
P_{zf}	Zero Flow Pressure
Q	Fluss
R	Widerstand
r	Radius
R_{cor}	lokaler Gesamtwiderstand
R_{max}	maximaler intramuraler Widerstand
R_{min}	minimaler intramuraler Widerstand
R_{MVG}	Widerstand der Mikrovaskulatur
T_{wf}	Tonusindex
U	Spannung
ΔU	Spannungsdifferenz
ULA	Upper Limit of Autoregulation

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1. Druck-Fluss-Beziehung bei gleich bleibendem Widerstand	4
Abb. 2. Druck-Fluss-Beziehung in einem passiven Gefäßbett.	5
Abb. 3. Gefäßdurchmesser eines passiven Gefäßbettes.	6
Abb. 4. Aktive Druck-Durchmesser-Beziehungen.	7
Abb. 5. Druck-Fluss-Beziehung autoregulierter Gefäße	8
Abb. 6. Myogene Reaktion auf Veränderung des Perfusionsdruckes	9
Abb. 7. Resultierender Fluss auf Änderung des Perfusionsdruckes.....	10
Abb. 8. Koronarreserve	14
Abb. 9. Zero-flow pressure [Pzf]	15
Abb. 10. Druck-Fluss-Beziehung der rechten und linken Koronararterie.....	17
Abb. 11. Autoregulatorischer Index der rechten und linken Koronararterie	18
Abb. 12. Blutfluss bei Perfusion unterschiedlich stark stenosierter Shunts	19
Abb. 13. Autoregulatorischer Index in den Schichten des linken Ventrikels	20
Abb. 14. Druck-Fluss-Beziehung bei körperlicher Aktivität.....	22
Abb. 15. Druck-Fluss-Beziehungen im hypertrophierten Herzen.....	24
Abb. 16. Widerstände im Koronarkreislauf	30
Abb. 17. Tonusindex und Gesamtwiderstand.....	32
Abb. 18. Regulation der Koronardurchblutung	33
Abb. 19. Einflussfaktoren auf den myokardialen Widerstand	34
Abb. 20. Koronarvaskulärer Widerstand und Sauerstoffverbrauch.....	37
Abb. 21. Minimaler Gefäßwiderstand und Gefäßstenose	39
Abb. 22. Widerstandsverteilung in drei Gefäßkompartimenten (absolut)	40
Abb. 23. Widerstandsverteilung in drei Gefäßkompartimenten (prozentual)	41
Abb. 24. Prozentuale Verteilung des Widerstandes	42
Abb. 25. Vergleich der Gefäßlumina	42
Abb. 26. Widerstandsverlauf in Abhängigkeit von der kontraktile Funktion	43
Abb. 27. Wirkung antiangiöser Substanzen auf den Koronarwiderstand.....	46
Abb. 28. Druck-Fluss-Beziehung nach Infusion von Adenosin	49
Abb. 29. Abschnitte der Autoregulationskurve.....	52
Abb. 30. Widerstandsverlauf im Verlauf der Autoregulationskurve.....	56

Abb. 31. Widerstandverlauf in Abhängigkeit vom Radius.....	59
Abb. 32. Druck-Fluss-Beziehung in der rechten Koronararterie	61
Abb. 33. Widerstandsverlauf in der rechten Koronararterie.....	62
Abb. 34. Fluss und Widerstand im dilatierten Gefäßbett	63
Abb. 35. Problem der Eindeutigkeit von Widerstandswerten.....	64
Abb. 36. Einflussfaktoren auf den Koronarwiderstand.....	66
Tab. 1. Parameter der Widerstandsberechnung	32

10. Gleichungsverzeichnis

Gleichung 1: Autoregulatorischer Index	11
Gleichung 2: Zero-Flow-Pressure.....	16
Gleichung 3: Ohmsches Gesetz.....	26
Gleichung 4: Widerstand	26
Gleichung 5: Hagen-Poiseuille-Gesetz.....	27
Gleichung 6: Kirchhoff-Regeln.....	29
Gleichung 7: Gesamtwiderstand	31
Gleichung 8: Widerstandsberechnung mittels des Ohmschen Gesetzes	47
Gleichung 9: Berechnung Perfusionsdruck 1.	48
Gleichung 10: Berechnung Perfusionsdruck 2.	48
Gleichung 11: Mikrovaskulärer Widerstand	51

Curriculum vitae

1. Persönliche Daten

Name	Babett D.H. Theissen	
Geburtstag	04.06.1980	
Geburtsort	Bad Homburg v.d.H.	
Eltern	H.E. Theissen D. Schulze-Theissen	Oberst Diplomatin

2. Schule

1986 - 1987	Grundschule Marburg/ Wehrda
1987 - 1991	Deutsche Schule Neu Delhi, Indien
1991 - 1994	Deutsche Internationale Schule Jakarta, Indonesien
1994 - 1999	Deutsche Schule Den Haag, Niederlande, Abschluss Abitur

3. Studium

Seit 04/00	Studium der Humanmedizin an der Heinrich Heine Universität, Düsseldorf
03/02	Physikum
03/03	1. Staatsexamen Famulaturen: - Neurologie - Gefäßchirurgie - Allgemeinmedizin - Gynäkologie
03/05	2. Staatsexamen
04/05 – 03/06	Praktisches Jahr, EVK Düsseldorf - Chirurgie - Pädiatrie - Innere Medizin
05/06	3. Staatsexamen

Zusammenfassung

In vielen menschlichen Organen zeigt sich das Phänomen der Autoregulation. Sie dient der Konstanthaltung der Organdurchblutung in einem bestimmten Druckbereich, innerhalb dessen der Blutfluss weitgehend unabhängig vom Perfusionsdruck der Gefäße ist. Die Autoregulation stellt sich in der Druck-Fluss-Kurve als ein Plateau dar, ihre Stärke kann durch den Autoregulatorischen Index quantifiziert werden ($I_{ar} = 1$ entspricht maximaler Autoregulation, $I_{ar} \leq 0$ einer fehlenden Autoregulation). Außerhalb des autoregulatorischen Druckbereiches findet sich ein mehr oder weniger starkes druckpassives Dehnungsverhalten der Gefäße.

Die Berechnung des Koronarwiderstandes erfolgt anhand des Ohmschen Gesetzes, als Quotient aus Perfusionsdruck und koronarem Blutfluss, und des Hagen-Poiseuille-Gesetzes, in welchem der Radius die entscheidende Größe zur Variierung des Widerstandes darstellt. Berechnet man den Koronarwiderstand an verschiedenen Punkten der Autoregulationskurve anhand dieser Formeln, so ergibt sich im linken Abschnitt der Kurve je nach verwendeter Gleichung ein gleich bleibender oder abnehmender Widerstand. Im autoregulierten Druckbereich zeigt sich ein zunehmender Widerstand, der bei Überschreitung des autoregulierten Bereiches wieder absinkt. Durch diesen Verlauf des Widerstandes resultieren bei unterschiedlichen Druckwerten identische Widerstandswerte.

Es ergibt sich das Problem der Eindeutigkeit, und damit der Aussagefähigkeit eines einzelnen Widerstandswertes. Um dieses Problem zu umgehen, muss man einem einzelnen Widerstandswert einen Druckwert, besser noch einen Druckbereich mit Bezug auf die Autoregulationskurve oder aber einen Wert für den Autoregulationsindex zuordnen. So kann eine Präzisierung des einzelnen Widerstandswertes erreicht werden, was notwendig ist, da ein einzelner Wert für den Widerstand keine eindeutige Aussage über die kardiovaskuläre Situation macht. Auf den klinischen Alltag hat die Feststellung dieses Problems keine Auswirkung.