

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Köln  
(Direktor: Prof. Dr. H. F. ZIRFF)

## Messung der Steilheit des isometrischen Druckanstieges im linken Ventrikel zur Differenzierung nach kardialem und vasculärem Wirkungsanteil\* \*\*

Von

J. HAMACHER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. November 1962)

Bei Untersuchungen des Druckablaufes in den Höhlen des Herzens und der großen Gefäße am Pferde stellten CHAUVEAU u. MAREY (1861 bis 1863) — vor heute genau 100 Jahren — fest, daß in der Aorta der Druckanstieg regelmäßig etwa 0,1 sec später einsetzt als in der linken Herzkammer. Sie folgerten hieraus, daß die Herzkammer während des primären intrakardialen Druckanstieges gegen die Aorta abgeschlossen sein müsse. Diese Beobachtung und ihre richtige Deutung stellen die *erste* Berücksichtigung des *Druckes* und der *Zeit* in der Analyse der einzelnen Herzaktion dar.

Später hat HÜRTHLE (1891) dann die einzelne Herzaktion weiter in die *Anspannungszeit*, die *Austreibungszeit*, die *Entspannungszeit* und die *Füllungszeit* eingeteilt. Die Anspannungszeit wurde von HOLLDACK (1951) — in Anlehnung an die, in ihrem Grundgedanken auf FRANK zurückgehende und von HESS (1920) präziserte, Auffassung über die Entstehung des ersten Herztones — weiter in die *Umformungszeit* und die eigentliche *Druckanstiegszeit* unterteilt.

Schon früh suchte man die Dauer der einzelnen Herzphasen unblutig, aus dem zeitlichen Abstand bestimmter, ihnen zugehöriger oder zugeordneter mechanischer, akustischer oder elektrischer Phänomene der Herzaktion zu ermitteln. Diese auch heute noch gebräuchlichen Verfahren der indirekten *Zeitbestimmung* der einzelnen Herzphasen können jedoch — wie auch RANKE feststellte — keineswegs als streng physikalische Meßmethoden angesehen werden.

Den praktischen Wert derartiger *Zeitmessungen* für die klinische Diagnostik erkannte bereits EDENS (1910) und forderte die Bestimmung von *Anspannungszeit* und *Austreibungszeit* als entscheidenden Bestandteil der kardiologischen Analyse.

---

\* Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. J. SCHÜLLER, unter dessen Leitung und Förderung die Grundlagen zu dieser Methodik entwickelt wurden, zum 75. Geburtstag gewidmet.

\*\* Vorläufige Mitteilungen erfolgten auf der 25. Tagung und der 3. Frühjahrs-Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Basel (1959) bzw. Mainz (1962).

Im Tierexperiment analysierte TIGERSTEDT (1913) beim Kaninchen die Kurve des Druckablaufes in der linken Herzkammer unter Adrenalinwirkung und berücksichtigte dabei neben der *Druckhöhe* auch die *Zeitdauer* der einzelnen intraventrikulären Druckanstiege.

BOHNENKAMP (1922) studierte den Einfluß elektrischer Vagusreizung auf die *Steilheit* des Mechanogramms nach GASKELL (1882) — ENGELMANN (1900) suspendierter Froschherzen, den er — in Ergänzung der vier klassischen Engelmanschen (1892) Kriterien der Herznervenwirkung als *klinotrop* bezeichnete.

Ausgehend von mathematisch-physikalischen Analysen mechano-physiologischer Herz-Kreislauf-Phänomene, unter anderem des Ballistokardiogramms mit VATER (1954) hat Verfasser (1958) die *Geschwindigkeit* und die *Geschwindigkeitsänderung* (Beschleunigung) des intraventrikulären Druckanstieges unter der einzelnen Aktion des Herzens *in situ* — mittels elektrischer *Differentiation* der druckproportionalen Ausgangsspannung eines elektrischen Transmissionsmanometers eigener Entwicklung (siehe unten) — bestimmt und als Kriterium für die Analyse pharmakodynamischer Herz- und Kreislaufwirkung vorgeschlagen.

Die klassische Physiologie sieht — wie auch BLUMBERGER (1958) ausführt — unter dem Einfluß von FRANK (1895, 1901) in der *Steilheit* der *isometrischen* Kontraktion des Herzmuskels in erster Linie ein Maß für seine *Kontraktionskraft*.

Diese Anschauung, die aus Untersuchungen am *isolierten* Herzen bei künstlich veränderter Austreibung resultiert, hat Verfasser (1959) auf die ebenfalls *isometrische* Kontraktion des Warmblüterherzens *in situ* während der primären Druckanstiegsphase übertragen, in der die Austreibung physiologisch durch die geschlossenen Klappen verhindert ist.

*Die Steilheit des primären intraventrikulären Druckanstieges unter der isometrischen Kontraktion stellt hiernach ein Maß für die Kontraktionskraft des Herzens in situ dar.*

Diese Folgerung wird durch spätere Untersuchungen von REEVES, HEFNER, JONES, COGHLAN, PRIETO u. CAROLL (1960) bestätigt, die sich zur Analyse des intrakardialen Druckablaufes einer — der unsrigen prinzipiell gleichen, (aber hinsichtlich ihrer Dynamik mit nur 30 Hz oberer Frequenzgrenze unterlegenen) — Methodik bedienen, die von NEAL, HALPERN u. REEVES (1960) beschrieben wurde.

### Methodik

In der *Steilheit* einer Druckkurve findet das *Verhältnis* von *Druck* und *Zeit* seinen — zugleich bildlichen — Ausdruck; mathematisch exakt entspricht dieses in jedem Punkte der Kurve dem *ersten* Differentialquotienten des *Druckes* nach der *Zeit*:

$$S = \frac{dp}{dt}.$$

Dieser *Differentialquotient* stellt zugleich die exakte Definition für einen physiologischen „*Druck-Zeit-Quotienten*“ dar und zeigt, wie dieser meßtechnisch exakt — durch mathematische Kurvenanalyse — für jeden einzelnen Punkt einer Blutdruckkurve bestimmt werden kann.

Im Tierexperiment messen wir den intrakardialen *Druck* — nach percutaner Punktion der linken Herzkammer — mittels eines Punktionsmanometers mit elektrischer Transmission kontinuierlich in Torr (mm Hg).

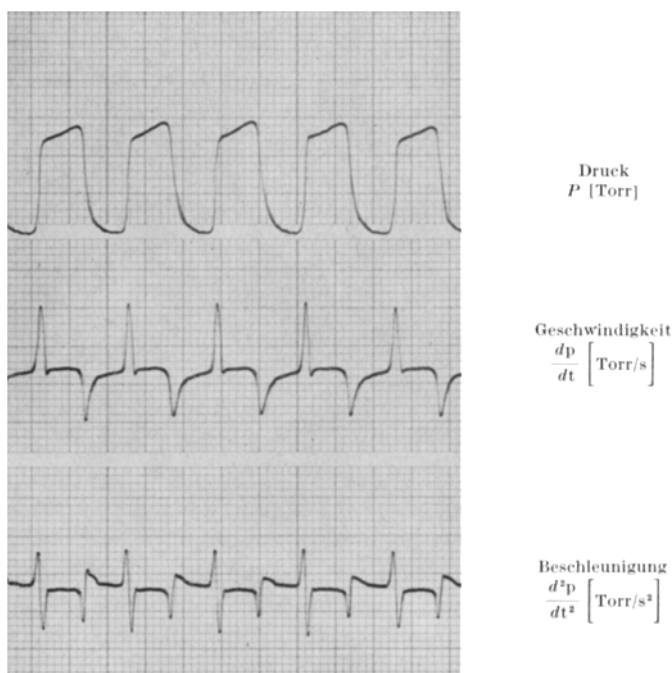


Abb.1. Mathematische Analyse der Kurve des Druckablaufes im linken Ventrikel der Ratte

Die *Steilheit* der Druckkurve wird gemäß der obigen Definition durch fortlaufende elektrische Differentiation der druckproportionalen Ausgangsspannung des elektronischen Druck-Meßverstärkers in Torr/s (mm Hg/sec) gemessen.

Der *Druck*, die *Druckänderungs-Geschwindigkeit* und *Beschleunigung* werden fortlaufend am Mehrkanalschreiber registriert (Abb.1).

Das Punktionsmanometer mit elektrischer Transmission ist eine Eigenentwicklung nach dem Konstruktionsprinzip von HAMACHER u. VATER (1953). Es besteht aus der Kombination eines — nach dem Wettererschen (1943) Prinzip des Differentialtransformators mit veränderlicher Koppelung arbeitenden — industriellen Tast-Weggebers Philips PR 9310 (frühere Bezeichnung GM 5537) mit einer —

gemäß der eigenen „Theorie der Blutdruckmanometer mit elektrischer Transmission und elektronischer Verstärkung“ (HAMACHER 1955—1962) — *rationell* dimensionierten Plattenmanometerkapsel<sup>1</sup> aus Edelstahl.

An die luftblasenfrei mit isotonischer Lösung gefüllte Kapsel des Druckmeßkopfes wird eine innenpolierte Kanüle angesetzt, deren Dimensionen mit 4,0 cm Länge und 0,0375 cm Innenradius einer *wirksamen Masse* (FRANK) von ca. 1000 entsprechen.

Für eine phasentreue Wiedergabe des steilen intraventrikulären Druckanstieges, der bei kleinen Versuchstieren 5000 Torr/s und mehr betragen kann, ist eine Eigenschwingung des flüssigkeitsgefüllten Manometers mit Kanüle von mehr als 300 Hz bei möglichst geringer Dämpfung erforderlich. Diese Bedingung wird von einem Plattenmanometer in Verbindung mit der oben beschriebenen Kanüle bei

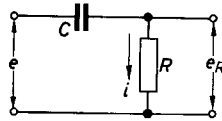


Abb. 2. Widerstands-Kondensator-Glied (RC-Glied) zur elektrischen Differentiation. Vom Ausgang der Meßbrücke kommt die druckproportionale Spannung  $e$ . Wählt man die Schaltelemente so, daß

$R \ll \frac{1}{\omega} C$  ist, so wird durch den Strom  $i$  auf dem Kondensator eine Ladung  $Q = e \cdot C$  erzeugt.

Da  $i = dQ/dt = C \cdot de/dt$  und  $e_R = i \cdot R$  ist, wird  $e_R = RC \cdot de/dt$ .

einem *Volumenelastizitätskoeffizienten* von  $3,5 \cdot 10^9$  dyn/cm<sup>5</sup> mit einer Edelstahlplatte von 0,006 cm Dicke und 0,3 cm Radius erfüllt. Bei einer Empfindlichkeit dieser Platte — bezogen auf die druckabhängige Mittelpunktsauslenkung — von  $3,5 \cdot 10^{-9}$  dyn/cm<sup>3</sup>, entsprechend  $5 \mu/100$  Torr, wird die allgemein gebräuchliche Registrierhöhe von 20 mm/100 Torr bereits mit einer nur 4000 fachen nachträglichen Vergrößerung durch elektronische Verstärkung erhalten. Dabei bleibt die Beeinflussbarkeit durch mechanische, elektrische und vor allem thermische Unstabilitäten so gering, daß das Manometeraggregat freizügig, wie eine Injektionsspritze mit aufgesetzter Kanüle — lediglich unter Beachtung selbstverständlicher hydrostatischer Gesichtspunkte — zur direkten Druckmessung gehandhabt werden kann.

Als elektronischer Druckmeßverstärker wird eine industrielle, direktanzeigende Trägerfrequenz-Meßbrücke Philips PT 1200 benutzt. In der 1<sup>0/100</sup>-Stellung ihres 10stufigen Meßbereichschalters läßt sich die Verstärkung so einstellen und zusätzlich feinregulieren, daß ein Druck von 200 Torr Vollaussteuerung bewirkt; die Ausgangsgleichspannung zum Anschluß von hochohmigen Registriergeräten beträgt dann etwa 1 V/100 Torr.

Die elektrische *Differentiation* erfolgt mittels eines entsprechend bemessenen CR-(KondensatorWiderstand)-Gliedes. (Abb. 2) Die *Zeitkonstante* dieses CR-Gliedes — gemessen in  $M\Omega \cdot \mu F = s$  — soll viel kleiner sein als die Zeitdauer des zu differenzierenden Druckanstiegsimpulses.

Da durch die Zeitkonstante elektrisch lediglich das gegenseitige Größenverhältnis von Kondensator und Widerstand festgelegt ist, kann deren absoluter Wert der Impedanz der vor- und nachgeschalteten Verstärkerstufen angepaßt werden. Für die Analyse intrakardialer Druckkurven von kleinen Versuchstieren, wie Ratten und Meerschweinchen wählen wir Zeitkonstanten von  $0,5 \cdot 10^{-3}$  s.

<sup>1</sup> Herrn Universitäts-Werkmeister T. GEYLENBERG danke ich für seine Mitarbeit.

Bei einem Widerstand von  $0,1\text{ M}\Omega$  wird diese Bedingung durch einen Kondensator von  $0,005\text{ }\mu\text{F}$  erfüllt. Mittels eines industriellen Stufenkondensators Daystrom CS-1 läßt sich die Zeitkonstante zwischen  $0,022\text{ s}$  und  $1 \cdot 10^{-5}\text{ s}$  umschalten. Ein derartiger Differentiator arbeitet auf  $2\%$  genau, wenn seine Ausgangsspannung weniger als  $25\%$  seiner Eingangsspannung erreicht.

Zur exakten Eichung benutzen wir einen Tieftongenerator Wandel u. Goltermann TTG 14; mittels eines Klingeltransformators ist eine Eichung auf  $50\text{ Hz}$  (Netzfrequenz) möglich.

Beim Anschluß des Differentiators an den hochohmigen Meßbrückenausgang wird aus der dem *Druck* proportionalen Ausgangsspannung fortlaufend eine der *Geschwindigkeit* der Druckänderung proportionale Spannung abgeleitet; auf die gleiche Weise kann aus der *ersten* Ableitung des *Druckes* nach der *Zeit* die *zweite* Ableitung als eine der *Beschleunigung* der Druckänderung proportionale Spannung erhalten werden. (In dieser Arbeit wird auf diese zweite Ableitung und auch auf die Analyse des Druckablaufes in den späteren Phasen der Herzaktion noch nicht eingegangen.)

Bei der Registrierung am Mehrkanal-Direktschreiber Hellige-Multiscraptor 9400/6 wird dem Eingang des Druckregistrierkanals (serienmäßiger Separateingang für Zusatzgeräte mit galvanischer Koppelung der nachfolgenden Verstärkerstufen) ein variabler Spannungsteiler vorgeschaltet, der es gestattet, die druckproportionale Spannung etwa auf den Pegel der — durch die Spannungsverluste im Differentiator erniedrigten — geschwindigkeitsproportionalen Spannung abzuschwächen.

Bei besonderen Ansprüchen an die Auflösung erfolgt die Registrierung am Zweistrahl-Elektronenstrahl-Oscilloskop Tektronix 502 entweder fortlaufend mittels Registrierkamera oder nach dem eigenen Prinzip der „Synchronisierten Oscillographen-Schirmbild-Photographie“ (HAMACHER 1954) mit der Kleinbildkamera in Einzelbildern.

### Auswertung

Schon aus der Form der Kammerdruckkurve des linken Herzens ist — nach Ansicht von TIGERSTEDT (1913) — eine grobe Orientierung über die Widerstände im großen Kreislauf möglich. Das normalerweise horizontale Plateau des Gipfels der Kammerdruckkurve unter der einzelnen Herzaktion fällt hiernach bei niedrigem Widerstand gegen Ende der Austreibung ab bzw. steigt bei höherem Widerstand an.

Wählt man für die Kammerdruckkurve und ihre Ableitungen nach der Zeit eine so niedrige Registriergeschwindigkeit, daß die eng aneinandergereihten Umkehrpunkte des einzelnen Kurvenzuges die Begrenzung einer Silhouettenschreibung bilden, so kann schon aus deren Höhenänderung unmittelbar auf eine entsprechende Änderung des systolischen *Druckmaximums* und der *Kontraktionskraft* des Herzens *in situ* geschlossen werden.

Eine Änderung der Kontraktionskraft des Herzens *in situ* ist aber — im Gegensatz zum isolierten Herzen — nicht nur die Folge einer veränderten Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, sondern zugleich auch Ausdruck seiner *Anpassung* an die jeweiligen Kreislaufverhältnisse und vegetativ-nervösen Steuerungsvorgänge im Herz-Kreislaufsystem. Aus der Analyse des intrakardialen Druckablaufes ist deshalb — auf Grund

der folgenden Beobachtungen und Überlegungen — bei höherer Registriergeschwindigkeit eine weitergehende Differenzierung von beispielsweise pharmakodynamischen Einflüssen auf das Herz-Kreislaufsystem möglich.

Die *Steilheit* des primären, intraventrikulären Druckanstieges erreicht während jeder einzelnen Herzaktion ein spitzes *Maximum*, das mit dem *Wendepunkt* im ansteigenden Schenkel der Kammerdruckkurve korrespondiert. Dieser Übergang vom *linkskonkaven* in den *linkskonvexen* Teil der Druckkurve entspricht — wie eigene Simultanregistrierungen von linkem Kammerdruck und Aortadruck erkennen lassen — dem Übergang der *Anspannungsphase* in die *Austreibungsphase*.

Schon TIGERSTEDT (1913) fand, daß unter Berücksichtigung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle zwischen Herzkammer und Meßstelle in der Aorta, der Beginn des steilen Druckanstieges in der Aortadruckkurve zeitlich mit einem *Punkte* „... höher oder niedriger am ansteigenden Schenkel der Kammerdruckkurve, aber immer vor ihrer Zacke ...“ zusammenfalle. Dieser Punkt entspricht nach unseren Untersuchungen dem *Wendepunkt* der Kammerdruckkurve; die hierbei gleichzeitig beobachtete Übereinstimmung der Höhe des (end)diastolischen Aortadruckes mit dem Druck im Wendepunkt der linken Kammerdruckkurve bestätigt unsere Auffassung:

*Der Druck im Maximum der Steilheit des isometrischen Druckanstieges im linken Ventrikel entspricht dem enddiastolischen Aortadruck; die Zeit wird von der Druckanstiegszeit bestimmt.*

Die *Zeitkomponente* kann aus den mathematischen Beziehungen zwischen ihr und den — gemessenen — Werten für die *Steilheit* und den *Druck* in jedem Punkte der Druckkurve berechnet werden.

$$\text{Beispiel: } 3500 \text{ Torr/s (Steilheit)} = \frac{70 \text{ Torr (Druckkomponente)}}{0,02 \text{ s (Zeitkomponente)}}$$

In Anbetracht des nahezu linearen Anstieges der *Steilheit* in der eigentlichen Druckanstiegsphase bleibt die Abweichung dieser für den Wendepunkt berechneten *Zeitkomponente* gegenüber der wirklichen Zeitdauer des primären Druckanstieges, der *Druckanstiegszeit*, gering.

*Es besteht somit eine einfache mathematische Beziehung zwischen Kontraktionskraft des Herzens in situ, enddiastolischem Druck und Druckanstiegszeit.*

Der enddiastolische *Druck* unterliegt seinerseits — wie WETZLER u. BÖGER (1939) zusammenfassen — der Frequenz bzw. dem Minutenvolumen, dem peripheren Strömungswiderstand und dem elastischen Gesamtwiderstand.

HOLLDACK (1951) fand die von ihm definierte Druckanstiegszeit sowohl mit zunehmender Frequenz — trotz des geringen absoluten Zeit-

wertes — deutlich verkürzt als auch „... vor allem dann verlängert, wenn die Kontraktionskraft des linken Ventrikels gemindert ist ...“.

Da hiernach beide Komponenten in gleichem Sinne frequenzabhängig sind, kann die Kontraktionskraft des Herzens in situ in normalen physiologischen Bereichen nur wenig frequenzabhängig sein; zudem sind reine Frequenzänderungen selten.

Im Endeffekt — d. h. ohne zunächst auf einen primär zentralen oder peripheren Wirkungsangriff einzugehen — kann sich ein Einfluß auf das Herz-Kreislauf-System in einer Änderung der Druckkomponente und der Zeitkomponente äußern. Aus der unterschiedlichen Abhängigkeit dieser beiden Kriterien von hämodynamischen und kardiodynamischen Faktoren läßt sich ein Einfluß auf das Herz aus einer Zeitänderung und ein Einfluß auf den Kreislauf aus einer Druckänderung entnehmen. Darüber hinaus gestatten die weiter oben dargelegten Wechselbeziehungen zwischen Kontraktionskraft, enddiastolischem Druck und Druckanstiegszeit einen Einblick in die vegetativnervöse Steuerung des Herz-Kreislauf-Systems unter pharmakodynamischem Einfluß.

### Anwendung

Im Tierexperiment lassen sich derartige Untersuchungen an fast allen Warmblütern durchführen und sogar zur Beurteilung von Langzeitwirkungen in mehrwöchigen Abständen wiederholen. An kleinen Versuchstieren sind weiter pharmakologische Reihenuntersuchungen ganzer Stoffgruppen mit statistischer Sicherung bei vertretbarem Aufwand möglich. Tab. 1—5.

Aus dem Verhältnis der prozentualen Änderung des *Druckanteils* und des *Zeitanteils* läßt sich ein *Index* berechnen. Dieser liegt bei überwiegender Herzwirkung über 1,0 — Beispiel: Narkotica der Halogenkohlenwasserstoffreihe — und bei überwiegender Kreislaufwirkung unter 1,0 — Beispiel: Narkotica der Thiobarbituratreihe, Phenothiazine.

Ein positives Vorzeichen bei diesem Index deutet auf eine Anpassung des Herzens an eine Kreislaufwirkung — Beispiel: Phenothiazine — hin.

Entsprechend kennzeichnet ein sich ergebendes negatives Vorzeichen für den Index eine gleichsinnige Beeinflussung von Herz und Kreislauf — Beispiel: Narkotica.

Für die klinische Diagnostik und Arzneimittel-Wirkungsanalyse beim Menschen und auch bei größeren Versuchstieren kann — im Übergang der Anspannung in die Austreibung — näherungsweise ein Verhältnis von *Druck* und *Zeit* unblutig, indirekt aus der Relation von diastolischem Blutdruck und Druckanstiegszeit bestimmt und gleichartig ausgewertet werden.

$$\text{Beispiel: } \frac{80 \text{ Torr (diastol. Blutdruck)}}{0,04 \text{ s (Druckanstiegszeit)}} = 2000 \text{ Torr/s (Steilheit).}$$

Aus unseren Untersuchungen der zeitlichen Beziehungen der mechano- und kardiophysiologischen Phänomene der einzelnen Herzaktion untereinander —

speziell zwischen dem Wendepunkt im ansteigenden Schenkel der Kammerdruckkurve und dem ersten Herzton (Diss. BÜTTNER 1963) — ergibt sich eine Parallele zwischen der Druckanstiegszeit und der Zeitspanne von der EKG-R-Zacke bis zum Maximum des 70 Hz-Anteils (Filterstufe: mittel 1) des ersten Herztons.

### Herz-Kreislauf-Wirkungsanalyse

Tabelle 1. *Inhalierbare Narkotica der einfachen Kohlenwasserstoffreihe*

		Druck-Zeit-Quotient						and. Kreislaufgrößen				Index
Stoff	Dos.	Kontrakt.-Kraft		Druck-komp.		Zeitkomp.		systol. Druck		Frequenz		
Vol. % bzw. mg/kg	D	S	$\Delta S\%$	Pd	$\Delta Pd\%$	T	$\Delta T\%$	Ps	$\Delta Ps\%$	F	$\Delta F$	$\frac{\Delta T}{\Delta Pd}$
Diäthyläther	7,5	1,0	—	1,0	—	1,0	—	1,0	—	1,0	—	—
Divinyläther	5,0	0,62	—38	1,0	—	1,61	+61	1,0	—	1,0	—	—
Cyclopropan	20	1,0	—	1,0	—	1,0	—	1,0	—	1,0	—	—

Tabelle 2. *Inhalierbare Narkotica der Halogenkohlenwasserstoffreihe*

Chloroform	1,2	0,41	—59	0,77	—23	1,88	+88	0,71	—29	0,85	—15	—3,83
Isopropylchlorid	4,5	0,48	—52	0,73	—27	1,52	+52	0,78	—22	0,87	—13	—1,93
Halothan	0,9	0,32	—68	0,54	—46	1,69	+69	0,66	—34	0,85	—15	—1,5
Methoxyfluran	0,8	0,5	—50	0,75	—25	1,5	+50	0,83	—17	0,72	—28	—2,0
Trichloräthylen	1,1	0,74	—26	1,0	—	1,35	+35	1,0	—	1,0	—	—

Tabelle 3. *Injectierbare Narkotica*

Hexobarbital	16	1,0	—	0,82	—18	0,82	—18	0,85	—15	1,0	—	+1,0
Thialbarbiton	35	0,61	—39	0,72	—28	1,18	+18	0,79	—21	0,85	—15	—0,64
Thiopental	19	0,59	—41	0,71	—29	1,2	+20	0,76	—24	1,0	—	—0,69
Hydroxydion	28	0,45	—55	0,55	—45	1,22	+22	0,66	—34	1,0	—	—0,49
Estil	19	0,68	—32	0,78	—22	1,15	+15	0,83	—17	1,0	—	—0,68

Tabelle 4. *Phenothiazin- und Thiazanthenderivate*

Chlorpromazin	0,5	0,64	—36	0,55	—45	0,86	—14	0,59	—41	0,99	—1	+0,31
Promazin	0,5	0,73	—27	0,71	—29	0,97	—3	0,69	—31	0,98	—2	+0,1
Promethazin	0,5	0,96	—4	0,73	—27	0,76	—24	0,74	—26	0,98	—2	+0,89
Dixyrazin	0,5	0,87	—13	0,75	—25	0,86	—14	0,72	—28	0,97	—3	+0,56
Chlorprotixin	0,5	0,55	—45	0,52	—48	0,95	—5	0,64	—36	0,98	—2	+0,1
Clopentixol	0,5	0,63	—37	0,60	—40	0,95	—5	0,66	—34	0,96	—4	+0,13

Tabelle 5. *Verschiedene Stoffe*

Stickoxydul	80	1,0	—	1,35	+35	1,35	+35	1,16	+16	1,0	—	+1,0
Suprarenin	0,01	1,24	+24	1,5	+50	1,21	+21	1,56	+56	1,0	—	+0,42
Digitoxin	0,1	1,42	+42	1,0	—	0,7	—30	1,0	—	1,0	—	—

Die ersten Zahlen in jeder Rubrik sind die — auf den gleich 1 gesetzten Ausgangswert bezogenen und hierauf umgerechneten — Meßwerte, die Mittelwerten aus jeweils mindestens 16 Versuchen an Tieren gleichen Gewichtes (Ratten bzw. Meerschweinchen) entsprechen; daneben ist zusätzlich die prozentuale Änderung gegenüber dem Ausgangswert aufgeführt.



Erste, orientierende Untersuchungen dieser Art am wachen und am nar-  
kotisierten Menschen — zusammen mit LOENNECKEN u. MAUS — zeigten einen  
prinzipiell gleichen Einfluß von Trifluorchlorbromäthan auf die — im Tierversuch  
direkt, blutig und beim Menschen indirekt, unblutig bestimmte — Steilheit des  
isometrischen Druckanstieges im linken Ventrikel im Übergang der Anspannung  
in die Austreibung bei Mensch und Ratte.

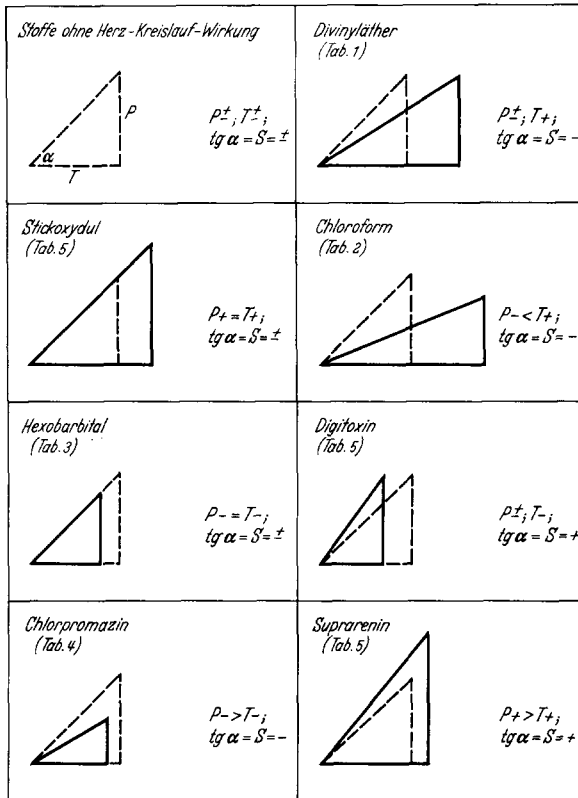


Abb.3. Schematische Darstellung des Druck- und Zeitanteils an der Steilheit des Druckanstieges unter dem Einfluß diverser Pharmaka. Betrachtet man die Hypotenuse in einem rechtwinkligen Dreieck als Abstraktion des ansteigenden Schenkels der Kammerdruckkurve unter dem primären Druckanstieg, so entsprechen die Gegenkathete  $P$  dem Druckanteil, die Ankathete  $T$  dem Zeitanteil und der  $\operatorname{tg}$  des Winkels  $\alpha$  der Steilheit  $S$  des Druckanstieges

### Deutung

Solange sich die *Steilheit* des primären intrakardialen Druckanstieges — und damit die Kontraktionskraft des Herzens in situ — nicht ändert, müssen der *Druck* und die *Zeit* entweder ebenfalls unverändert bleiben — Beispiel: Abb.3. Stoffe ohne Herz-Kreislauf-Wirkung — oder sich gleichzeitig in gleichem Maße und gleichen Sinne ändern. Im letzteren Falle ist eine Zunahme — Beispiel: Stickoxydul — oder eine

Abnahme von *Druck* und *Zeit* — Beispiel: Hexobarbital — auf eine Änderung der arteriellen Widerstände, also auf eine zunächst *vasculäre* Wirkung mit voller kardialer Anpassung zurückzuführen.

Bei Änderung nur einer der beiden Größen, ebenso bei gleichsinnigen aber ungleich hohen, oder auch bei gegensinnigen Änderungen von *Druck* und *Zeit* muß zwangsläufig die *Kontraktionskraft* des Herzens verändert sein.

Während hierbei eine alleinige Änderung der *Zeitkomponente* als Ausdruck *kardialer* Wirkung anzusehen ist — Beispiel für eine Verkürzung: Digitoxin; Beispiel für eine Verlängerung: Divinyläther —, bedarf die Deutung von Änderungen der *Druckkomponente* weiterer Überlegungen.

Wenn der *Druckanteil* abnimmt, der *Zeitanteil* aber (nahezu) unverändert bleibt — Beispiel: Promazin, Chlorprotixin — oder nicht in gleichem Maße abnimmt — Beispiel: Chlorpromazin, Dixyrazin —, konkret ausgedrückt, wenn das Herz einen erniedrigten *Druck* nicht in einer entsprechend kürzeren *Zeit* aufbringt, dann muß die *Steilheit* des primären Druckanstieges und damit die *Kontraktionskraft* des Herzens in situ ebenfalls abnehmen. Bei den hier als Beispiele angeführten Phenothiazin- und Thiaxanthenderivaten mag das durch den von KRAUSE u. SCHMIDTKE-RUHNAU (1955) diskutierten, und auch von WIRTH, GÖSSWALD u. VATER (1959) angenommenen, übergeordneten — möglicherweise zentralnervösen — *herzhemmenden* Steuerungsvorgang erklärt werden.

Im entgegengesetzten Falle, d. h. bei einer ungleichen Zunahme beider Komponenten — Beispiel: Suprarenin — nimmt die *Kontraktionskraft* des Herzens zu; dies wird bei dem als Beispiel gewählten Sympathomimeticum hinreichend durch dessen klassische *herzfördernde*, positiv inotrope, Wirkung erklärt.

Bei gleichsinnigen, aber ungleich hohen Änderungen beider Komponenten der *Steilheit* wirkt demnach eine Änderung der *Zeitkomponente* einer *Kontraktionskraftänderung* entgegen und ist als *kardiale Anpassung* zu deuten.

Gegensinnige Änderungen beider Komponenten wirken im Hinblick auf eine Beeinflussung der *Kontraktionskraft* des Herzens in situ synergistisch — Beispiel: Chloroform, Thiopental.

Die Deutung der mathematischen Analyse des Druckablaufes im linken Ventrikel gestattet — bei vertretbarem Aufwand — eine pharmakologische Herz-Kreislauf-Wirkungsanalyse am weitgehend intakten Organismus, die der Aussage der bisherigen Auswertung peripherer Blutdruckwerte überlegen ist.

### Zusammenfassung

Das Verhältnis von *Druck* und *Zeit* in jedem Augenblick des primären Druckanstieges in der linken Herzkammer, das in der *Steilheit* der Druck-

kurve seinen sichtbaren Ausdruck findet, wird — in Analogie zu der klassisch-physiologischen Deutung der Steilheit der isometrischen Kontraktion des isolierten Herzens — als Maß für die *Kontraktionskraft* des Herzens *in situ* betrachtet.

Die *Steilheit* des Druckanstieges erreicht während jeder Herzaktion, im Übergang der Anspannung in die Austreibung, ein *Maximum*. Ihre *Druckkomponente* entspricht dann dem enddiastolischen *Aortadruck*, ihre *Zeitkomponente* wird von der Druckanstiegszeit bestimmt. Die bekannte unterschiedliche Abhängigkeit beider Komponenten von hämodynamischen und von kardiodynamischen Faktoren gestattet eine Aufgliederung von beispielsweise pharmakodynamischen Einflüssen auf das Herz-Kreislauf-System nach ihrem *vasculären* und ihrem *kardialen* Wirkungsanteil.

Im Tierexperiment kann die *Steilheit* des intraventrikulären Druckanstieges direkt, durch mathematische Differentiation der Druckkurve, bestimmt werden. Aus ihr und dem zugehörigen Druck kann die Zeitkomponente berechnet werden.

Beim Menschen und auch bei größeren Versuchstieren läßt sich die *Steilheit* aus der Relation ihrer beiden Komponenten, dem diastolischen Blutdruck und der Druckanstiegszeit, berechnen.

Die verschiedenen Möglichkeiten einer pharmakodynamischen Beeinflussung der *Steilheit* des primären intrakardialen Druckanstieges werden diskutiert und durch Beispiele aus tierexperimentellen Reihenuntersuchungen klassischer und moderner Pharmaka belegt.

Das Verhältnis von *Druck* und *Zeit* (Druck-Zeit-Quotient) im Übergang der Anspannung in die Austreibung stellt ein Herz-Kreislauf-Funktions-Kriterium dar, das im Laboratorium beim Versuchstier und in der Klinik beim Menschen nach gleichen Gesichtspunkten ausgewertet werden kann.

### Literatur

- BLUMBERGER, K. J.: Einfluß der Digitalisstoffe auf die Herzdynamik. Bad Oeynhausener Gespräche III. 1958. Herzinsuffizienz und Digitaliswirkung, S. 137. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959.
- BOHNENKAMP, H.: Über die Wirkungsweise der Herznerven. Pflügers Arch. ges. Physiol. **196**, 275 (1922).
- CHAUVEAU, J. B. A., et E. J. MAREY: Determination graphique des rapports de la pulsation cardiaque avec les mouvements de l'oreillette et du ventricule, obtenue on moyen d'un appareil enregistreur. Gaz. méd. l'année, Paris 647 (1861).
- — Determination graphique des rapports du choc du coeur avec les mouvements des oreillettes et des ventricules. C. R. Acad. Sci. (Paris) **32**, 54 (1862).
- — Appareils et expériences cardiographiques. Mém. d. l'acad. imperiale de méd. **26**, 268 (1863).
- DICK, W.: Die Wirkung injizierbarer Narkotika auf die Kontraktionskraft des Herzens in situ. Dissertation. Köln 1962.
- EDENS, E.: Pulsstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 221 (1910).

- ENGELMANN, TH. W.: Neuere Methoden zur Untersuchung der Herztätigkeit. *Physiol. Ges., Berlin. Arch. Anat. u. Physiol.* **178** (1900).
- Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **52**, 357 (1892).
- Über den Ursprung der Herzbewegung und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **65**, 109 (1897).
- FRANK, O.: Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z. Biol.* **32**, 370 (1895).
- Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. *Z. Biol.* **41**, 1 (1901).
- GASKELL, W. H.: On the rhythm of the heart of the frog, and on the nature of the action of the vagus nerve. *Phil. Trans. B.* **173**, 993 (1882).
- HAMACHER, J.: Synchronisierte Oszillographen-Schirmbild-Photographie mit der Kleinbildkamera. 21. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Saarbrücken-Homburg 1954. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **225**, 133 (1955).
- Entwicklung eines elektrischen Transmissionsmanometers höchster Qualität, seine Konstruktion, Theorie und Analyse. IIe Congrès International d'Angéiologie, Fribourg 1955. *Compt. rend. du IIe Congrès International d'Angéiologie*, p. 138 u. 724. Editions Universitaires, Fribourg (Schweiz) 1956.
- HAMACHER, J.: Theorie und rationelle Konstruktion der Blutdruck-Manometer mit elektrischer Transmission und elektronischer Verstärkung, dargelegt an der eigenen Entwicklung von Punktionsmanometern für die experimentelle Medizin und klinische Diagnostik. *Habilitationsschrift*. Köln 1958.
- Die Steilheit des intrakardialen Druckanstieges in der isometrischen Phase der spontanen Herzaktion als Kriterium einer pharmakologischen Wirkungsanalyse am Warmblüterherzen in situ. Anlage zur Habilitationsschrift, 25. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Basel 1959. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **238**, 73 (1960).
- Zur Theorie der Blutdruckmanometer mit elektrischer Transmission und elektronischer Verstärkung. *Z. Biol.* **113**, 97 (1962).
- W. DICK u. H. J. SCHUCKELT: Die Wirkung injizierbarer und inhalierbarer Narkotika auf den intrakardialen Druckablauf. 3. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Mainz 1962. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **243**, 345 (1962).
- u. H. D. STUHL: Kardialer und vasculärer Wirkungsanteil injizierbarer und inhalierbarer Narkotika. I. Europäischer Kongreß für Anästhesiologie, Wien 1962.
- , u. W. VATER: Einfache, amplitudengetreue Druckregistrierung an Direkt-schreibern und Oszillographen. 20. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft Bonn 1953. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **222**, 163, 252 (1954).
- — Neues Verfahren und Ergebnis der amplitudengetreuen Registrierung biologischer Drucke an beliebigen EKG-Direktschreibern und Oszillographen. III. Congreso Internacional de Enfermedades del Torax del American College of Chest Physicians, Barcelona 1954. *Kongreßbericht* S. 859.
- HESS, W. R.: Die Entstehung des ersten Herztones. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **132**, 69 (1920).
- HOLLDACK, K.: Die Bedeutung der „Umformungs- und Druckanstiegszeit“ für die Herzdynamik. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **198**, 71 (1951).
- HÜRTHELE, K.: Beiträge zur Hämodynamik: Einteilung der Herzaktion. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **49**, 29 (1891).
- MAUS, H., J. HAMACHER u. S. J. LOENNECKEN: Neue Aspekte zur Blutdrucksenkung in Halothan-Narkose. I. Europäischer Kongreß für Anästhesiologie, Wien 1962.

- NEAL, J. J., W. HALPERN and T. J. REEVES: Velocity and acceleration of pressure change in heart and arteries. *J. appl. Physiol.* **15**, 747 (1960).
- RANKE, O. F.: zit. nach SCHÜTZ, E.: Physiologie des Herzens, S. 367. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- REEVES, T. J., L. L. HEFNER, W. B. JONES, C. COGHLAN, G. PRIETO and J. CAROLL: The hemodynamic determinants of the rate of change in pressure in the left ventricle during isometric contraction. *Amer. Heart J.* **60**, 745 (1960).
- TIGERSTEDT, C.: Zur Kenntnis des Druckverlaufes in der linken Herzkammer und der Aorta beim Kaninchen. I. II. u. III. Mitteilung. *Skand. Arch. Physiol.* **28**, 37 (1912); **29**, 234 (1913); **31**, 241 (1914).
- WETTERER, E.: Eine neue manometrische Sonde mit elektrischer Transmission. *Z. Biol.* **101**, 332 (1943).
- WETZLER, K., u. A. BÖGER: Die Dynamik des arteriellen Systems. Der arterielle Blutdruck und seine Komponenten. *Ergebn. Physiol.* **41**, 292 (1939).
- WIRTH, W., R. GÖSSWALD u. W. VATER: Zur Pharmakologie acylierter Phenothiazin-Derivate. *Arch. int. Pharmacodyn.* **123**, 78 (1959).

Privatdozent Dr. J. HAMACHER,  
Pharmakologisches Institut der Univ., 5 Köln, Zülpicherstr. 47