

Οὐτοις ἀπί ἀρχῆς πάντα θεοὶ θυγτοῖς
ὤπεσεισαν

ἄλλα χρόνων οὐτοῦντες ἐφευρίσκουσιν
ἄμεινον

Xenophanes

Z, bl.

I. MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. H. BLÖMER

DIE THERAPIE DER BEGINNENDEN HERZINSUFFIZIENZ BEI PATIENTEN
MIT LUNGENTUMOREN IN DER PRÄOPERATIVEN PHASE - DIGITALIS-
MONOTHERAPIE ODER DIGITALIS-DIURETIKUM KOMBINATION

BARBARA DIETL

Vollständiger Abdruck der Fakultät für MEDIZIN der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines

Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. G. Pfohl
1. Prüfer: apl. Prof. Dr. S. Daum
2. Prüfer: Univ.-Prof. Dr. H. Blömer

Die Dissertation wurde am 07.07.87 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät
für Medizin am 11.11.87 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	ALLGEMEINE FRAGESTELLUNG	1
1	Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	1
1.1	Die Determinanten der Kontraktilität	2
1.2	Die Kompensationsmechanismen	4
1.3	Die Ödembildung	6
III.	DIE PROBLEMATIK DER BEGINNENDEN HERZINSUFFIZIENZ	8
1	Symptome	8
2	Diagnose	9
3	Therapie	10
3.1	Digitalisglycoside	10
3.2	Diuretika	11
IV.	DIE KLINISCHE UNTERSUCHUNG	12
1	Zusammenfassung	12
2	Patientengut	13
3	Methodik	14
4	Resultate	16
4.1	Erste Gruppe - Digitalismonotherapie	16
4.2	Zweite Gruppe - Digitalis und Spironolacton Butizid	20
4.3	Dritte Gruppe - Digitalis und Hydrochlorothiazid und Amilorid	26
4.4	Vierte Gruppe - Piretanid single-dose	33
4.5	Fünfte Gruppe - Piretanid und Digitalis über 7 Tage	41
V.	DISKUSSION	48
1	Die Digitalisindikation	48
2	Die herzkathetertechnische Definition der Herzinsuffizienz	49
3	Diskussion der ersten Gruppe - Digitalismonotherapie	50
4	Die Diuretikaindikation in der Therapie der beginnenden Herzinsuffizienz	51

4.1	Diskussion der zweiten Gruppe Digitalis und Spironolacton Butizid	53
4.2	Vergleich Gruppe 2 mit Gruppe 3 Die positiv inotrope Wirkung des Spironolacton	54
5	Vierte und fünfte Gruppe:	56
5.1	Piretanid, ein neues Schleifendiuretikum	56
5.2	Piretanidmonotherapie in single-dose Applikation	58
5.3	Piretanid und Digitalis über 7 Tage	60
VI	SCHLUSSWORT	61
VII	LAUDATIO	61

I. EINLEITUNG

Die Therapie der beginnenden Herzinsuffizienz steht nach wie vor zur Diskussion. Nachdem an unserem Institut im Rahmen präoperativer Untersuchungen von Lungenresektionen bei 62,4 % der untersuchten Patienten eine beginnende Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde, stellte sich die Frage nach der Therapie: Digitalismonotherapie, Diuretikamonotherapie oder die Kombination von beiden.

Da die Meinungen dazu in der Literatur ziemlich kontrovers sind, wurden in fünf Studien alle Möglichkeiten durchgeführt und die Ergebnisse miteinander verglichen und interpretiert. Nach unseren Resultaten ist ein Diuretikum als Monotherapie auch bei der beginnenden Herzinsuffizienz nicht ausreichend. Auch die Monotherapie mit Digitalis erwies sich bei der beginnenden Herzinsuffizienz nur in 40 % erfolgreich (13). Im Gegensatz dazu erreichte die Kombinationstherapie bestehend aus Digitalis und Diuretikum eine Normalisierung der Druckwerte im kleinen Kreislauf bzw. im rechten Vorhof in 70 - 80% der Fälle (13, 14). Ziel dieser Arbeit ist es, die verschiedenen Therapiemöglichkeiten anhand der Literatur sowie fünf an unserem Institut durchgeführten Studien zu vergleichen und die einzelnen Diuretikum-Digitalis-Kombinationen auf ihre jeweiligen Vorteile zu überprüfen.

II. ALLGEMEINE FRAGESTELLUNG

1. Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Der Begriff Herzinsuffizienz beschreibt lediglich ein Symptom, dem eine Menge verschiedener Ursachen, kardialer wie extrakardialer zugrunde liegen können. Koronarerkrankungen, Herzklappenfehler, intrakardiale Kurzschlußverbindungen, Perikarderkrankungen, Kardiomyopathien gehören zu den kardialen Ursachen, zu den extrakardialen arterielle Hypertonie, sowie zahlreiche allgemeine internistische Erkrankungen (endokrine Stoffwechselerkrankungen, Kollagenosen, Paraproteinämien) (68).

Häufigste Ursachen sind allerdings ischämische und hypertensive Herzerkrankungen sowie primäre und sekundäre Kardiomyopathien (68). Charakteristisch für die Herzinsuffizienz ist das Unvermögen, eine ausreichende nutritive Organdurchblutung für die kardialen und extrakardialen Stromgebiete aufrecht zu erhalten (68). Letztlich liegt diesem Unvermögen eine Störung der Ventrikelfunktion zugrunde. Diese wiederum wird von fünf Determinanten bestimmt:

- a) Die myokardiale Muskelmasse
- b) Die Kontraktilität
- c) Der Herzrhythmus
- d) Preload
- e) Afterload

1.1 Die Determinanten der Kontraktilität

a) Ein Verlust von Muskelmasse, z. B. durch Myokarditis oder Infarkt, bewirkt einen Verlust letztlich von kontraktilen Proteinen. Folglich kommt es zur Kontraktilitätsschwächung bzw. -verlust (6) eben aufgrund dieser engen Korrelation.

b) Die Kontraktilität umfaßt Änderungen von Kontraktionsgrößen bei gegebenen Ausgangsbedingungen, d. h. bei konstanten preload und afterload. Zu- und Abnahmen der Kontraktilität lassen sich durch Noradrenalin, Dopamin, Kalzium, Prenalterol, bzw. durch Kalziumentzug, Betarezeptorenblocker, Analgetika und Antiarrhythmika erzielen. Sie äußern sich durch Änderung der Kontraktionsgeschwindigkeit sowie durch Änderungen der Muskelverkürzung und Fähigkeit des Herzmuskels zur Spannungsentwicklung.

Objektivieren läßt sich die Kontraktilität durch Erfassung der isovolumetrischen Geschwindigkeitsindizes (maximale Druckanstiegs geschwindigkeit) sowie durch die Messung von Pumpgrößen während der auxotonen Auswurfphase (Auswurfffraktion, zeit- bzw. geschwindigkeitsnormierte Auswurfparameter) (68). Auf zellphysiologischer Ebene ist die Ca^{++} Freisetzung ausschlaggebend für die Kontraktilität. Eine reduzierte Aktivität der ATP-ase, die eine Minderung der Ca^{++} bewirkt, könnte verantwortlich sein für myokardiales

Versagen (8). Bei gegebener Last wird die Geschwindigkeit der Kontraktion mit Vergrößerung der Faserlänge, sympathischer Stimulation, Sympathikomimetika, Calcium und Digitalis verstärkt (71).

c) Wie die Kontraktilität, so hängt auch der Herzrhythmus vom Sympathicus ab: sympathische Stimulation bewirkt eine Steigerung der Kontraktilität und umgekehrt. Tachykardie Rhythmusstörungen führen aber auch zu einem Ausfallen der für die Ventrikelfüllung wichtigen Vorhoffunktion, die Zeit für die diastolische Ventrikelfüllung wird zu kurz (6).

d) Preload stellt den Grad der tatsächlichen Muskelfaservordehnung dar, dem eine Verlängerung der Sarkomere mit Zunahme der Z-Abstände zugrunde liegt (8). Eine Erhöhung der Vorlast führt durch höhere Faservordehnung zur Steigerung der Kontraktionskraft. Andererseits nimmt die Kontraktionsgeschwindigkeit exponentiell in Abhängigkeit von der entwickelten Kraft ab. Eine zunehmende Vordehnung bewirkt allmählich eine Dilatation, wodurch sich die Wandspannung erhöht. Daraus wieder resultiert eine Erhöhung des O_2 -Verbrauches sowie eine Abnahme des subendokardialen Blutflusses durch Zunahme des myokardialen Perfusionswiderstandes (6). Unter klinischen Bedingungen genügt die Ermittlung von enddiastolischem Druck und Volumen, während sich unter Intensivbedingungen die Messung des Pulmonalarteriendruckes und des Pulmonalkapillardruckes bewährt hat (68).

e) Afterload repräsentiert in der Bilanz die dem Ventrikel nachgeschalteten systolischen Lastfaktoren, d. h. die Summe der Auswurfwiderstände, gegen die der Ventrikel während der Systole das Auswurfvolumen zu fördern hat. Von Seiten der Auswurfbetrachtung sind es der periphere Widerstand und die aortale Impedanz und damit die jeweilige Beziehung zwischen Druck und Fluß sowie weitere Faktoren, wie intraaortales Blutgesamtvolumen, Dehnbarkeit der Aorten- und Arterienwände und Blutviskosität, die der Ventrikelaktion jenseits der Aortenklappe als "Nachlast" entgegenwirken (68). Bestimmt wird diese durch das systolische Wand-Spannungs Zeit-Integral, unter klinischen Bedingungen genügt die maximale systolische Wandspannung.

Um die komplexen und für diese Arbeit wichtigen Zusammenhänge zwischen Preload und Afterload aufzuweisen, soll noch ein weiterer Begriff hinzugezogen werden: die Wandspannung.

Preload entspricht nämlich der enddiastolischen Wandspannung, Afterload der systolischen. Die Funktionsparameter der auxotonen Phase werden entscheidend von der enddiastolischen und systolischen circumferentiellen Wandspannung determiniert: Diese ist eine Funktion des Druckes (P), des Ventrikelradius (r) und der Wanddicke (d), die entsprechend der Laplace-Beziehung bestimmt wird ($T = P \cdot r/2 d$) (58). Die Höhe und Geschwindigkeit des systolischen Druckanstieges während der isovolumetrischen Kontraktionsphase ist von der Entwicklung der Wandspannung abhängig. Ein dilatierter linker Ventrikel mit verminderter Masse-Volumen-Relation muß daher im Vergleich zu einem normal großen Ventrikel zur Erzeugung desselben systolischen Druckes eine höhere Wandspannung aufbringen (27). Im Gegensatz dazu kann der hypertrophierte Ventrikel bei vergleichbarer Wandspannungszunahme einen höheren Druck erzeugen.

Während der Auswurfphase nimmt bei normal großem Ventrikel die Wandspannung wieder ab, die neben der Ventrikelform und dem arteriellen Druck auch von der Impedanz des arteriellen Gefäßbettes abhängig ist. Die Verkleinerung des ventrikulären Durchmessers während der Systole steht in direkter Beziehung zur Kontraktilität und zum Afterload. Dies führt bei normalen Ventrieldimensionen zu einer proportionalen Abnahme der systolischen Wandspannung bei gleichzeitiger Zunahme des arteriellen Druckes. Mit zunehmender Dilatation geht jedoch diese wichtige Eigenschaft der Ventrikelfunktion verloren, was folglich zu einer Zunahme der Wandspannung bei gleichzeitiger Abnahme der Auswurffraktion führt (74).

1.2 Kompensationsmechanismen

Auf physiologischer Ebene existieren folgende Kompensationsmechanismen:

- a) Frank-Starling-Mechanismus
- b) verstärkte Katecholaminfreisetzung
- c) myokardiale Hypertrophie

ad a) Ein wichtiger Mechanismus in der HZV Regulation ist der Frank-Starling-Mechanismus, die Beziehung zwischen Auswurf und enddiastolischem Kamervolumen. Für jeden Inotropiezustand existiert eine definierte Kurve, bei Abnahme der Inotropie, wie es auch bei der Herzinsuffizienz der Fall ist, kommt es zu einer Senkung der Kurve, so daß eine immer größere Vordehnung vonnöten ist, um ein vergleichbares Volumen zu fördern. Der insuffiziente Ventrikel arbeitet häufig an der Grenze seiner "preload-Reserve", wo es bei zunehmender enddiastolischer Kammerfüllung und damit Wandspannung zu einer Abnahme des Schlagvolumens kommt (18). Alleinige Zu- und Abnahme des Preloads führt zu einer Rechts- bzw. Linksverschiebung der Fußpunkte, ohne daß eine Kurvenverlaufsänderung auftritt (68).

ad b) Arterielle (Carotis Sinus) und pulmonale Barorezeptoren sowie Herzmuskeluntergang (6) stimulieren den Sympathicus. Über Noradrenalausscheidung werden die sympathisch innervierten Organe über α - und β -Rezeptoren gereizt. Als zirkulierendes Hormon wirkt Adrenalin, das hauptsächlich aus dem Nebennierenmark bei Sympathicusstimulation freigesetzt wird. Dadurch nimmt über eine Tonisierung der Venenwände das venöse Blutangebot zu, ebenso wie die Inotropie und der arterielle Widerstand (18). So wurden gerade bei Herzinsuffizienz stark erhöhte Plasmaadrenalin- und Noradrenalinwerte gefunden. Auffällig war allerdings, daß unter Belastung bei Herzinsuffizienz die Norepinephrinhemmung unverhältnismäßig stark anstieg; die 24-Stunden Urinausscheidung von Norepinephrin zeigt eine deutlich erhöhte Konzentration, die auf einer erhöhten Aktivierbarkeit des sympathischen Systems, vor allem der Katecholaminsekretion aus dem Nebennierenmark beruht (8). Weiterhin fällt auf, daß die Norepinephrinhemmung im Herzgewebe Herzinsuffiziente extrem niedrig ist, mit Konzentrationen kleiner als 10 % des Normalwertes (8). Da bei Herzinsuffizienz die Norepinephrinvorräte geleert sind, und die inotrope Antwort auf Sympathikusstimulation ausfällt, können die ventrikulären Leistungskurven nicht auf normale Niveaus erhöht werden durch das adrenerge System und die normale Kontraktilitätssteigerung.

Die Gefäße dagegen werden durch die sympathischen Überträgerstoffe tonisiert, durch die Natriumretention sogar noch für Katecholamine sensibilisiert (18). So nimmt peripher der arterielle Widerstand zu.

ad c) Verschieden sind die Ursachen, die zur Hypertrophie führen, das Resultat ist fast immer dasselbe: chronisch insuffiziente Herzen sind so gut wie immer hypertrophiert und dilatiert. Stimulus für eine Hypertrophie ist vermehrte Belastung (56).

Das reduzierte Auswurfvolumen, sowie die daraus resultierende nutritive Minderperfusion der Peripherie bewirkt das Einsetzen obiger Kompensationsmechanismen (67, 49), was letztlich zu einer erhöhten Flüssigkeitsretention und Ödembildung führt.

1.3 Die Ödembildung

Im Vordergrund steht die Hämodynamik, durch die verminderte Pumpleistung des Herzens kommt es zur Steigerung des hydrostatischen Druckes mit daraus folgender Transsudation, einem erhöhten zentralen Venendruck, sowie dadurch erschwertem Einstrom von Lymphe. Dadurch sinkt die renale Durchblutung, die GFR nimmt ab, die Natriumretention steigt.

Die bereits oben erwähnte Sympathicusstimulation führt aufgrund der Rezeptorverteilung vor allem zu einer Vasokonstriktion in der Haut, dem Splanchnicusgebiet und den Nieren, begünstigt durch die relative Überproduktion von Adrenalin / Noradrenalin zu Dopamin. Die Konstriktion in den Arteriolen senkt letztlich den Druck in den Kapillaren, so daß es zu einem verstärkten venösen Rückfluß kommt. Eine sympathisch induzierte Tonisierung der Venen fördert den Rückfluß zum Herzen.

Eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des normalen peripheren Blutdrucks spielt das Renin-Angiotensin-System. Angiotensin II steigt bei Herzinsuffizienz an und stellt einen

Stimulus für die Aldosteronproduktion dar, die zu einer H₂O Retention führt.

Eine weitere Ursache für die gesteigerte Na und H₂O Retention dürfte in einer Umverteilung der renalen Perfusion bei Herzinsuffizienz liegen: vor allem die cortexnahen Nephren, die 75 % ausmachen, werden schwächer durchblutet. Tierexperimentell konnte bei einer Minderperfusion der cortexnahen Nephren und verbleibender Perfusion der juxtamedullären eine Na-Retention beobachtet werden (9).

Außerdem betrifft die eben erwähnte Vasokonstriktion die efferenten Arteriolen, dadurch bleibt - zumindest im Anfang der Herzinsuffizienz - die GFR gleich, die Filtrationsrate dagegen ist erhöht, während der hydrostatische Druck in den peritubulären Kapillaren sinkt. Dies, sowie die erhöhte Proteinkonzentration im Plasma begünstigen die Rückkehr interstitieller Flüssigkeit in die peritubulären Kapillaren. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz betrifft die Vasokonstriktion auch die afferenten renalen Arteriolen, so daß auch die GFR sinkt (9).

Weiterhin existiert normalerweise ein gewisser Rückstrom aus dem interstitiellen Raum in die Tubuli, der bei Herzinsuffizienz vermindert ist.

Diskutiert wird außerdem die Rolle eines natriuretischen Hormons, das bei Herzinsuffizienz nicht mehr in ausreichendem Maße vorhanden sein könnte.

Prostaglandine und das Kinin-Kininogen-System könnten über die Blutverteilung in der Niere die Na-Retention begünstigen (9, 67).

Alle diese Mechanismen tragen zu einer Vergrößerung des Pre-loads und damit Rechtsverlagerung auf der Frank-Starling-Kurve

bei. Damit soll eine Vergrößerung des Schlagvolumens mit einer Verbesserung der peripheren Perfusion erzielt werden.

III. DIE PROBLEMATIK DER BEGINNENDEN HERZINSUFFIZIENZ

liegt nun darin, daß die oben beschriebenen Mechanismen zwar dieselben sind, die Symptomatik aber sehr diskret ist und die Diagnosestellung dadurch erschwert.

1. Die Symptome

Bereits bei der beginnenden Herzinsuffizienz kommt es zur Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen der Nieren und somit zu einer vermehrten Rückkehr interstitieller Flüssigkeit in die peritubulären Kapillaren. Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz sind zwar nicht ödematos, aber die Fähigkeit, Natrium auszuscheiden ist gegenüber Gesunden bereits reduziert (9).

Während bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz die Aldosteronspiegel erhöht sind, sind sie bei der beginnenden im Normbereich, der Patient befindet sich auf Kosten eines erhöhten venösen Füllungsdruckes sowie vermehrter interstitieller Flüssigkeit in einem kompensierten Zustand, der ihm ein normales Schlagvolumen, sowie einen normalen peripheren Blutdruck erlaubt (9).

Diese vermehrt eingelagerte interstitielle Flüssigkeit macht sich aus Gründen der unterschiedlichen Anatomie zwischen rechten und linken Kreislauf am ehesten in der Lunge bemerkbar und führt zu dem anamnestisch am häufigsten angegebenen Symptom, der Dyspnoe. Diese erscheint zunächst als Belastungsdyspnoe, tritt aber auch als paroxysmale Dyspnoe auf. Typisch ist die Angabe von nächtlichen Alpträumen und Hustenanfällen. Die Dyspnoe im Frühstadium beruht in erster Linie auf einer Lungenstarre infolge des in der Lunge vermehrt angesammelten Blutvolumens. Dadurch verändert sich die Lungenelastizität,

die Atemarbeit nimmt zu, bei Stauungslunge ca. um das 10-fache. Insgesamt ist ein erhöhter intrathorakaler Druck erforderlich, so daß es zur ungleichzeitigen und unregelmäßigen Belüftung der Alveolen kommt.

Der arterielle Sauerstoffdruck kann in der Frühphase noch normal sein und verschlechtert sich erst im weiteren Verlauf. Ebenso verhält es sich mit den Rasselgeräuschen und der Zyanose. Diese kann sowohl bei Links-, wie auch bei Rechtsherzinsuffizienz auftreten, bei ersterer infolge zentraler Hypoxie, bei letzterer infolge einer kapillären Stase und vergrößerter avDo_2 mit daraus resultierender Oxyhämoglobinentsättigung (49).

Weitere Symptome sind bereits im Frühstadium Tachykardie, leichte Ermüdbarkeit bei Anstrengungen, sowie Kälteintoleranz. Diese Beschwerden werden hauptsächlich bei beginnender Linkssuffizienz angegeben, Symptome bei Rechtsherzinsuffizienz zeigen sich erst im fortgeschrittenem Stadium (49).

2. Diagnostik der beginnenden Herzinsuffizienz

Da die Symptomatik unspezifisch und von der Subjektivität der Patienten abhängig ist, versucht man die Diagnostik zu objektivieren.

Die Röntgendiagnostik ist unzuverlässig, da bereits eine beginnende Herzinsuffizienz vorhanden sein kann, ohne daß sie sich radiologisch feststellen läßt.

Exaktere Daten liefert die Ultraschallechokardiographie sowie die Binnenraumszintigraphie, welche die Ausmessung des linken Ventrikels und die Bestimmung kardiomechanischer Parameter erlauben.

Am genauesten läßt sich die beginnende Herzinsuffizienz durch Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes

diagnostizieren, was mit Hilfe eines Einschwemmkatheters unter Ruhe und Belastung möglich ist. Dabei entspricht der pulmonale Kapillardruck bei intakter Mitralklappe dem diastolischen Druck im linken Ventrikel (1). Diese Methode ist die zuverlässigste und kann auch ambulant durchgeführt werden.

3. Therapie

Zur Therapie der beginnenden Herzinsuffizienz existieren keine klaren Richtlinien. Vor dem Gebrauch von Pharmaka steht natürlich die Reduktion körperlicher Belastung sowie eine entsprechende Diät. In Anlehnung an die oben angegebenen Determinanten bieten sich global einige Angriffspunkte: zur Steigerung der Kontraktilität Digitalisglycoside, zur Senkung vom Preload Diuretika, zur Senkung von Afterload Vasodilatantien. Wir beschränken uns in der Therapie auf den Gebrauch von Digitalisglycosiden und Diuretika.

3.1 Digitalisglycoside

Digitalisglycoside sind seit Whithering in der Therapie der Herzinsuffizienz gebräuchlich. Sie bewirken an der Myokardzelle eine Steigerung der Inotropie, eine Senkung der Pulsfrequenz, eine Verlangsamung der AV-Überleitung, sowie eine Zunahme der muskelzellulären Erregbarkeit. Dabei hemmen sie die membrangebundene Na+K+ATP-ase, die gleichzeitig den Rezeptor für das Glycosid darstellt. Die Affinität zu dieser NA+K-ATP-ase ist von der Kalium- und Kalziumkonzentration, dem pH-Wert, der Temperatur sowie anderen Pharmaka abhängig. Dabei konnte bei Hypokaliämie eine Erhöhung der N+K-ATP-ase gezeigt werden, ob nun durch Änderung ihrer Eigenschaften oder ihrer Anzahl, wie beispielsweise bei Hyperthyreose, ist nicht klar (56). Im therapeutisch wirksamen Bereich sind 10 - 30 % der Rezeptoren mit Glycosiden abgedeckt, dies entspricht einer Plasmakonzentration von 0,8 - 2,4 ng/ml. Glycosidintoxikationen zeigten sich schon bei Werten > 2 - 3 ng/ml, was die geringe therapeutische Breite des Pharmakons aufweist. Von besonderer

therapeutischer Bedeutung ist die Nierengängigkeit eines Glykosides, bei reduziertem Glomerulumfiltrat ist die renale Ausscheidung von Digoxin und Strophanthin verzögert, die Eliminationsgeschwindigkeit ist dann erheblich erniedrigt (56).

Insgesamt wird dadurch die Steuerbarkeit der Digitalisglycoside eingeschränkt, die Intoxikationsgefahr steigt. Dies ist der Grund, weswegen Diuretika heute vermehrt in der Therapie der Herzinsuffizienz diskutiert werden.

3.2 Diuretika

In Großbritannien und den Niederlanden verwendet man nicht die Digitalisglycoside, sondern die Diuretika als Primärtherapeuticum bei der Herzinsuffizienz. In den USA werden gegenwärtig Diuretika und Digitalisglycoside als Alternativen für die Erstbehandlung der milden Herzinsuffizienz angesehen (34).

60 - 70 % der GFR werden im proximalen Tubulus resorbiert, dieser Prozeß ist engergieabhängig, gleichzeitig werden 90 % der H^+ im Austausch gegen Natrium ausgeschieden. Normalerweise bleibt die reabsorbierte Filtrationsfraktion konstant, bei weiterer Reduktion der Filtration nimmt die fraktionale Resorption zu, wie auch bei der Herzinsuffizienz. An dieser Stelle des Tubulussystems greifen Mannitol und Diamox an, die aber beide für den klinischen Gebrauch nicht geeignet sind (24).

Im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle Schleife ist ein $Na/2Cl^-/K^+$ Kotransporter aktiv, der durch Schleifendiuretika vom Typ des Furosemids, Piretanids oder Bumetanids gehemmt werden kann (37).

Angriffsort der Benzothiadiazine ist der frühdistale Tubulus, wobei der Funktionsmechanismus noch nicht aufgeklärt ist (18). Mineralkortikoide erhöhen die luminale Natriumpermeabilität des spätdistalen Tubulus, wodurch eine lumennegative elektrische

Potentialdifferenz entsteht, die den Kaliumtransport treibt. Als "Natriumkanalblocker" wirken die "Kaliumsparer" Amilorid und Triamteren. Spironolacton hemmt kompetetiv (200:1) die Mineralkortikoidwirkung und ist daher nur in Anwesenheit von Aldosteron wirksam.

Das Ausmaß der Diurese hängt vom Wirkort im Nephron ab: je größer das Natriumangebot, desto stärker die Diurese. Ein reduziertes Natriumangebot ist die Ursache für eine veränderte Dosis-Wirkung-Beziehung bei Volumendepletionszuständen. Die Erklärung dafür liegt in der segmentalen Umverteilung der Reabsorptionsprozesse, wobei nicht mehr 60 %, sondern 80 % des Filtrats proximal tubulär resorbiert werden, so daß in weiter distal gelegenen Nephronabschnitten ein weit geringeres Natriumangebot gelangt (37).

Insgesamt kommt es diuretikabedingt zur gesteigerten Salz- und Wasserekretion (69, 65, 57) mit konsekutiver Abnahme des erhöhten extrazellulären und intravasalen Flüssigkeitsgehaltes, das Urinvolumen wird erhöht, das Plasmavolumen sinkt, so daß eine Senkung des Preloads daraus resultiert. Dadurch kommt es wieder zu einer Verkleinerung des enddiastolischen Durchmessers, was eine Reduktion der systolischen Wandspannung und somit auch der Nachlast bewirkt (55).

IV. KLINISCHE UNTERSUCHUNG

1. Zusammenfassung

Im Rahmen präoperativer Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurde in unserem Institut (Pulmonologie der I. Med. Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München) bei 62,4 % der untersuchten 297 Patienten eine beginnende Herzinsuffizienz diagnostiziert (13). Bei den anstehenden Operationen handelte es sich um Lungenresektionen. Es stellte sich die Frage nach der besten Therapie, Digitalismonotherapie, Diuretikummonotherapie bzw. die Kombination von beiden.

Daher wurde bei Patientengruppen mit einer hämodynamisch beginnenden Links- und Rechtsherzinsuffizienz die therapeutische Wirkung von Digitalis mit Hydrochlorothiazid und Amilorid-HCl (Patientengruppe 3, Handelsname Moduretik, Fa. Froost-Pharma) im Vergleich zu einer Gruppe mit Patienten mit ausschließlich Digitalis (Patientengruppe 1, Handelsname Lanitop, Fa. Boehringer-Mannheim) und mit einer Gruppe der Patienten mit Digitalis und Spironolacton und Butizid (Patientengruppe 2, Handelsname Aldactone 50-Saltucin, Fa. Boehringer, Mannheim) untersucht. Die Behandlung betrug 10 Tage, wobei der Digoxin-Spiegel zwischen 0,8 und 1,8 ng/ml betrug. Die Patientengruppe mit der Kombinationstherapie (Gruppe 2 und 3) zeigte statistisch bessere Ergebnisse im Vergleich zur Gruppe mit der Digitalis-monotherapie (Gruppe 1). Die Resultate der Gruppe 3 sind ähnlich, statistisch nicht unterschiedlich von denen der Gruppe 2.

Gruppe 3-Therapie mit Digitalis und Hydrochlorothiazid und Amilorid wurde noch hinzugefügt, um die Frage zu beantworten, ob die bessere Wirkung der kombinierten Therapie durch die diuretische oder durch die positiv inotrope Wirkung des Spironolactons bedingt wurde.

Zur weiteren Differenzierung der Kombinationstherapie wurden noch zwei weitere Gruppen mit der Kombination Digitalis-Schleifendiuretikum, in diesem Falle Piretanid untersucht: eine Gruppe nach Akutgabe (12 ml i.v.), die andere nach einwöchiger Behandlung mit 6 mg täglich p.o.

2. Patientengut

Es handelte sich um Patienten mit einem solitären Lungentumor, bei denen präoperativ die Plethysmographie und die Hämodynamik im kleinen Kreislauf routinemäßig untersucht wurde. Es bestanden keine Rhythmusstörungen, keine klinischen oder radiologischen Zeichen der Links- oder Rechtsherzinsuffizienz.

Die **erste Gruppe** bildeten 14 Patienten (42 - .78 Jahre, durchschnittlich 56,4 Jahre - 1 Frau, 13 Männer), die nur mit

Digitalis (Lanitop) behandelt wurden.

Die **zweite Gruppe** bestand aus 18 Patienten (50 - 78 Jahre, durchschnittlich 61,5 Jahre - 2 Frauen, 15 Männer), die mit Digitalis (Lanitop) und mit Spironolacton Butizid (Aldactone 50 Saltucin) therapiert wurden.

Zur **dritten Gruppe** gehörten 13 Patienten im Alter von 47 - 69 Jahren, durchschnittlich 54,4 Jahre, davon 2 Frauen und 11 Männer. Die Behandlung erfolgte mit Digitalis (Lanitop) und Hydrochlorothiazid Amilorid (Moduretik).

Die **beiden letzten Gruppen**, die mit der Kombination Digitalis-Schleifendiuretikum therapiert wurden, bestanden zum einen (**Gruppe Nr. 4**) aus 9 Patienten (7 Männer, 2 Frauen, Alter 46 - 70 Jahre, durchschnittlich 61 Jahre) mit einer single-dose Therapie Piretanid 12 mg i.v. (Arelix)

Die andere Gruppe (**Gruppe 5**) umfaßte 10 Patienten (9 Männer, 1 Frau, Alter 53 - 73 Jahre, durchschnittlich 60 Jahre), denen nach dem Einschwemmkatheter eine Woche lang 6 mg Piretanid p.o./die und 1 - 2 Tabl. Lanitop täglich verabreicht wurden. Nach sieben Tagen wurde ein Kontrolleinschwemmkatheter durchgeführt.

3. Methodik

Bei allen Patienten wurde die Plethysmographie, am nächsten Tag der Rechtsherzkatheter mittels Swan-Ganz-Ballon-Einschwemmkatheter F 7 mit der Möglichkeit der Druckmessung in der A. pulmonalis, den Lungenkapillaren (Ballon aufgeblasen) und im rechten Vorhof mit Herzzeitvolumen (Thermodilution) durchgeführt.

Gemessen wurden die Drucke im rechten Vorhof (P_{AD}), in der A. pulmonalis (P_{AP}), in den Lungenkapillaren (P_{PCV}) und in der A. brachialis für die Blutgasbestimmung. (P_{O_2} , P_{CO_2} und pH).

Die Parameter wurden in Ruhe und während der Belastung bestimmt. Die Belastung wurde entsprechend der subjektiven Angaben (Beinschmerzen, Dyspnoe) und der Herzfrequenz (25 - 50 oder 75 - 100 Watt) bei 21 %iger Sauerstoffatmung (Zimmerluftatmung) durchgeführt, 3 - 6 Minuten pro Stufe.

Die Kontrolle erfolgte bei Gruppe 1 und 2 nach 10 Tagen, bei Gruppe 3 nach 8 Tagen.

Der Mitteldruck in den Lungenkapillaren wurde als linksventrikulärer Füllungsdruck betrachtet. Ruhewerte höher als 12 mm Hg (manifest) oder höher als 17 mm Hg während der Belastung (latente) galten als Zeichen einer Linksherzinsuffizienz. Der Druck im rechten Vorhof höher als 7 mm Hg (latente) wurde als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz angenommen.

Einen Mitteldruck in der A. pulmonalis in Ruhe höher als 20 mm Hg (manifest) deklarierte man als pulmonale Hypertonie. Druckänderungen von 3 mm Hg oder weniger wurden als Meßfehler betrachtet. Das Digitalispräparat wurde - wie üblich - verabreicht, so daß der Digoxinspiegel zur Zeit der Kontrolle 0,8 - 1,8 ng / ml (durchschnittlich 1,2 ng/ml) betrug. Alle Patienten wurden hospitalisiert mit relativer Bettruhe.

Spironolacton Butizid in Form von Aldactone 50 Saltucin wurde am ersten Tag 2 x 1 Kapsel, dann 1 Kapsel täglich verabreicht. Am Anfang der Untersuchungen verordneten wir zwei Tage 2 x 2 Kapseln und dann täglich 2 x 1 Kapsel. Dies erwies sich als zu hoch, die Patienten waren dehydriert, es kam zum Anstieg des Kreatinin-Spiegels und der harnpflichtigen Substanzen. Bei einem Patienten mußte postoperativ die extrakorporale Dialyse angesetzt werden.

Bei vier Patienten wurde die erste Katheteruntersuchung schon während der Digitalistherapie durchgeführt. Die Kontrolle wurde dann im Abstand von 10 Tagen mit zusätzlichem Spironolacton Butizid wiederholt.

Hydrochlorothiazid (50 mg) mit Amilorid-HCl (5 mg Moduretik) wurde an den ersten zwei Tagen 1 x 1 Tabl., dann 1 Tabl. jeden zweiten Tag verabreicht.

Im Vergleich zu den Patienten mit hochdosierten Spironolacton und Butizid erlebten wir bei der Therapie mit Digitalis und Hydrochlorothiazid Amilorid-HCl keine Komplikationen.

Bei der vierten Gruppe wurde nach Ruhe und Belastung eine Erholungspause von 20 Minuten eingelegt und erst dann Piretanid 12 mg entsprechend 1 Ampulle von 5 ml langsam über 2 Minuten in den rechten Vorhof gespritzt. Die Druckwerte, HZV und Blutgaswerte wurden in der 10. und 20. Minute nach Piretanid i.v. kontrolliert. Nachher wurde der Patient wieder mit der vorliegenden maximalen Arbeit belastet (50 oder 70 Watt).

Die fünfte Gruppe wurde nach der ersten Katheteruntersuchung (Ruhe und Belastung) sieben Tage mit Digitalis (Lanitop) und Piretanid (Arelix 6 mg Tbl.) täglich behandelt. Danach wurde der Kontrolleinschwemmkatheter wie bei der ersten Untersuchung durchgeführt (Ruhe und Belastung).

4. Resultate

4.1 Erste Gruppe - Digitalismonotherapie

Die Messung des Mitteldruckes in den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Tab. 1.1) und im rechten Vorhof (P_{AD} , Tab. 1.1) bei den Patienten mit einer hämodynamisch manifesten Links- und latenten Rechtsherzinsuffizienz zeigt nach der Therapie mit Digitalis trotz ausreichenden Digoxinspiegels keine hämodynamische Besserung. Die Werte bleiben praktisch unverändert. Es handelte sich zwar nur um vier Patienten, aber auch bei den zehn Patienten mit einer latenten Links- und latenten Rechtsherzinsuffizienz (Tab. 2) ist der Effekt der Therapie nach den Druckmessungen in den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Tab. 1.2, Abb. 1.2) und im rechten Vorhof (P_{AD} , Tab. 1.2, Abb. 1.1) nur grenzwertig

signifikant ($P < 0,05$). Das Schlagvolumen (SV, Tab. 1.2, Abb. 1.4) ist unverändert geblieben, die Pulsfrequenz (P, Tab. 1.2, Abb. 1.5) leicht abgefallen, was für einen leichten Herzschlagvolumenanstieg spricht. (Die Änderung der Druckwerte, der Pulsfrequenz und des Schlagvolumens bei einzelnen Patienten zeigt Abb. 1 bis 5).

1 BILDMATERIAL DIGITALISMONOTHERAPIE

- Tabelle 1.1 und 2

Tab. 1.1

Mitteldruck im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}), in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) in mmHg, Herzschlagvolumen (SV in ml) und Herzfrequenz (P) bei 4 Patienten mit einer hämodynamischen manifesten Links- und einer latenten Rechtsherzinsuffizienz vor und nach der Therapie mit Digitalis (Patientengruppe 1) in Ruhe und während der Belastung (50 Watt).

		\bar{P}_{AD} mmHg	\bar{P}_{PCV} mmHg	SV ml	P
Ruhe	vor	5,8 ± 2,1	15 ± 8	76,2 ± 21	68 ± 1
	nach	4,8 ± 4,0	14,5 ± 2,4	82 ± 15	63 ± 9
Belastung vor 50 Watt	vor	11 ± 5	22,3 ± 7	90	121 ± 32
	nach	10,8 ± 4	20,5 ± 8	70,5 ± 26	129 ± 42

Manifeste Links-, latente Rechtsherzinsuffizienz – Digitalis-Therapie (n 4)

Tab. 1.2

Mitteldruck im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}), in der Arteria pulmonalis (\bar{P}_{AP}), in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) in mmHg, das Herzschlagvolumen (SV in ml/min) und die Herzfrequenz (P) bei der Patientengruppe 1 (Digitalis) mit einer latenten Links- und latenten Rechtsherzinsuffizienz vor und nach der Therapie (10 Tage) in Ruhe und während der Belastung (50 Watt).

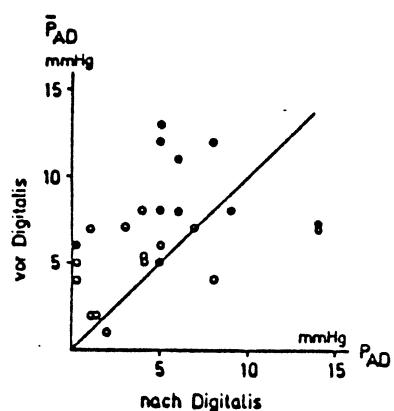
		\bar{P}_{AD} mmHg	\bar{P}_{AP} mmHg	\bar{P}_{PCV} mmHg	SV ml	P
Ruhe	vor	4,7 ± 2,3	18,2 ± 4,5	7,8 ± 2,3	68,9 ± 11,8	83,7 ± 4,0
	nach	3,8 ± 4,0	16,9 ± 5,7	6,7 ± 6,0	79,4 ± 28,5	79,8 ± 17,0
Belastung vor 50 Watt	vor	9 ± 3	40,2 ± 5,1	24,3 ± 7,0	85 ± 22	138 ± 25
	nach	6,3 ± 3,6 ¹⁾	35,8 ± 11,9	19,2 ± 8,1 ¹⁾	82 ± 18	129 ± 23 ¹⁾

¹⁾ p < 0,05
Latente Links- und Rechtsherzinsuffizienz – Digitalis-Therapie (n 10)

1 BILDMATERIAL DIGITALISMONOTHERAPIE

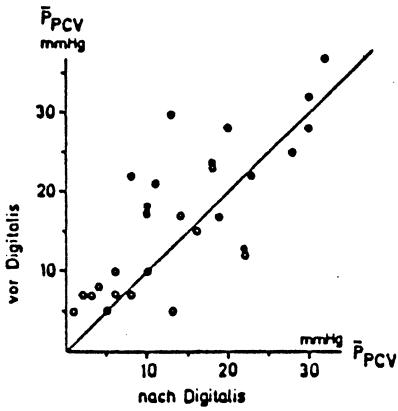
• Abbildung 1.1 - 5

Abb. 1.1



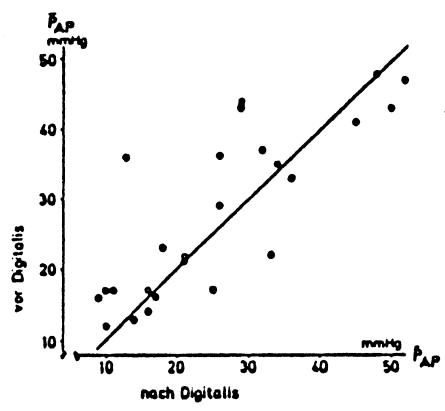
Mitteldruck im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}) in Ruhe (O), während der Belastung (●), bei der Patientengruppe 1 vor und nach Digitalisbehandlung. Digoxinspiegel 0,8–1,8 ng/ml.

Abb. 1.2



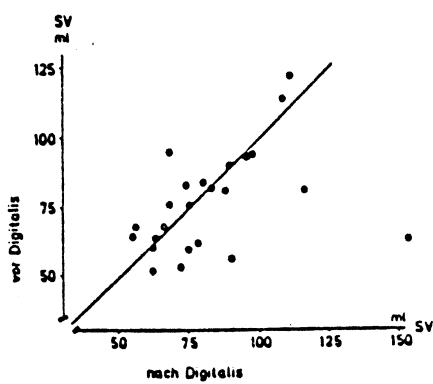
Mitteldruck in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) in Ruhe (O), während der Belastung (●), bei der Patientengruppe 1 vor und nach Digitalistherapie.

Abb. 1.3



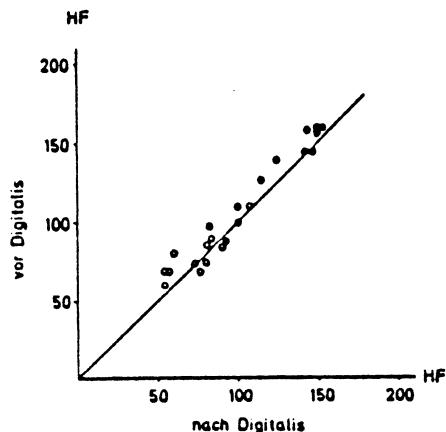
Mitteldruck in der Arteria pulmonalis (\bar{P}_{AP}) bei der Patientengruppe 1 in Ruhe (O), während der Belastung (●) vor und nach der Therapie mit Digitalis.

Abb. 1.4



Herzschlagvolumen (SV in ml) bei der Patientengruppe 1 in Ruhe (O), während der Belastung (●), vor und nach der Therapie mit Digitalis.

Abb. 1.5



Herzfrequenz bei der Patientengruppe 1 in Ruhe (O), während der Belastung (●), vor und nach der Therapie mit Digitalis.

4.2 ZWEITE GRUPPE - DIGITALIS UND SPIRONOLACTON BUTIZID

Die Mittelwerte mit Standardabweichungen der einzelnen häodynamischen Parameter vor und nach der Therapie mit Digitalis und Spironolacton Butizid zeigt Ab. 1.3. Wie der Lungenkapillar-druck (P_{PCV} , Tab. 1.3, Abb. 1.7), so nahmen auch der Pulmonalis-(P_{AP} , Tab. 1.3, Abb. 1.8) und der Druck im rechten Vorhof (P_{AD} , Tab. 1.3, Abb. 1.6) unter der kombinierten Therapie signifikant ab ($p < 0,001$).

Die einzelnen Druckwerte sind auf den Abbildungen 1.6 - 10 dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, daß die Mehrzahl der Patienten unter der Kombinationstherapie mit Digitalis und Spironolacton Butizid eine Besserung in Ruhe wie auch während der Belastung aufwies. Die Druckwerte in der A. pulmonalis sind als Besserung der Hämodynamik im kleinen Kreislauf und des linksventrikulären Füllungsdruckes zu bewerten.

Das Herzzeitvolumen (Q, Tab. 1.3, Abb. 1.9) hat sich praktisch durch die Therapie nicht verändert. Ebenso sind auch der Lungen-gefäßwiderstand und die Leistung des rechten Ventrikels unbeeinflußt geblieben.

Sehr interessant ist der signifikante Anstieg ($p < 0,01$) des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ($P_a O_2$, Tab. 1.3, Abb. 1.10) bei der Patientengruppe mit der Kombinationstherapie Digitalis und Spironolacton Butizid während der Belastung.

Den Vergleich der häodynamischen Resultate zwischen der Patientengruppe 1 (nur Digitalis) und zwischen der Patientengruppe 2 (Digitalis und Spironolacton Butizid) zeigen die Abb. 1.11 - 13.

Der Mitteldruck in den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Abb. 1.12) bei der Patientengruppe 1 (nur Digitalis) zeigt in Ruhe und während der Belastung einen Abfall, der nicht signifikant ist.

Bei der Patientengruppe 2 (Digitalis und Spironolacton Butizid) ist in Ruhe und während Belastung der Druckabfall in den Lungenkapillaren und im rechten Vorhof (Abb. 1.12) statistisch signifikant. Der Abfall des Druckes im rechten Vorhof unter der Therapie mit Digitalis und Spironolacton Butizid beträgt durchschnittlich 6 mm Hg.

Der Druck in der A. pulmonalis (P_{AP} , Abb. 1.13) fällt, besonders während der Belastung nach der kombinierten Therapie im Durchschnitt um 13 mm Hg.

Tab. 1.4 zeigt die Zahl der verbesserten respektiv unveränderten, respektiv verschlechterten Druckwerte im rechten Vorhof und in den Lungenkapillaren in Ruhe und während der Belastung bei den beiden Patientengruppen. Die Verbesserung der Druckwerte in den Lungenkapillaren, im rechten Vorhof bei der Therapie mit Digitalis und Spironolacton Butizid erreicht 50 - 70 % gegenüber der Patientengruppe mit Digitalismonotherapie, wo die Verbesserung 50 % nicht überschritt.

1 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - SPIRONOLACTON BUTIZID
(ALDACTONE 50 SALTUCIN)

Tabelle 1.3

Abbildungen 1.6 - 8

Tab. 1.3

Mitteldruck im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}), in der Arteria pulmonalis (\bar{P}_{AP}), in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) (mmHg), Herzzeitvolumen (\dot{Q} l/min), arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und arterieller Kohlendioxydpartialdruck ($PaCO_2$) (mmHg) bei der Patientengruppe 2 (Digitalis und Spironolacton) mit einer latenten Links- und Rechtsinsuffizienz vor und nach der Therapie mit Digitalis und Spironolacton (10 Tage) in Ruhe und während der Belastung.

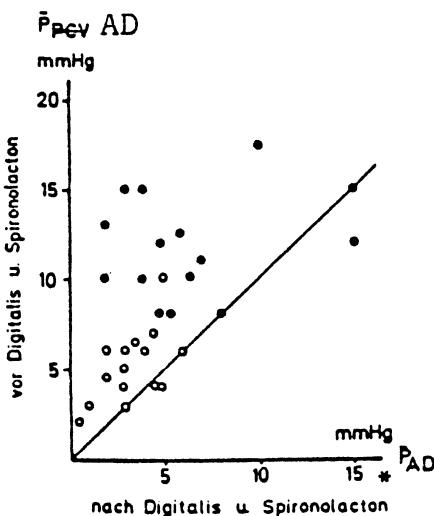
		\bar{P}_{AD} mmHg	\bar{P}_{AP} mmHg	\bar{P}_{PCV} mmHg	\dot{Q} l/min	PaO_2 mmHg	$PaCO_2$ mmHg
Ruhe	vor	5,2 ± 1,9	19,2 ± 3,4	10,2 ± 3,9	6,7 ± 1,3	65,7 ± 8,8	36,5 ± 3,4
	nach	3,4 ± 1,5	15,3 ± 2,5	5,8 ± 1,9	6,0 ± 1,2	64,8n.s. ± 7,9	34,4** ± 4,4
Belastung	vor	11,8 ± 2,8	42,1 ± 6,3	23,2 ± 5,5	11,8 ± 2,7	61,9 ± 8,3	35,8 ± 3,9
50 Watt	nach	5,6*** ± 3,1	29,1*** ± 5,5	12,0*** ± 5,3	11,3n.s. ± 2,3	67,2** ± 8,1	35,0n.s. ± 3,2

n.s. nicht signifikant, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$

*

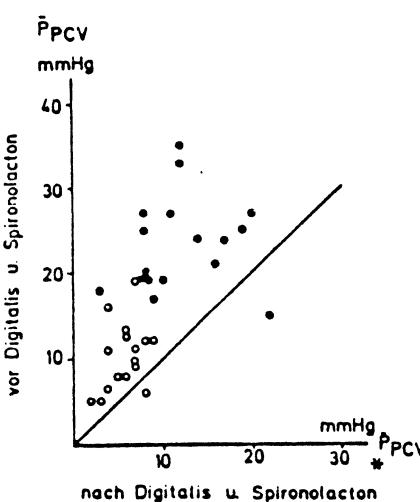
Latente Links- und Rechtsherzinsuffizienz – Therapie mit Digitalis und Spironolacton (n 18)

Abb. 1.6



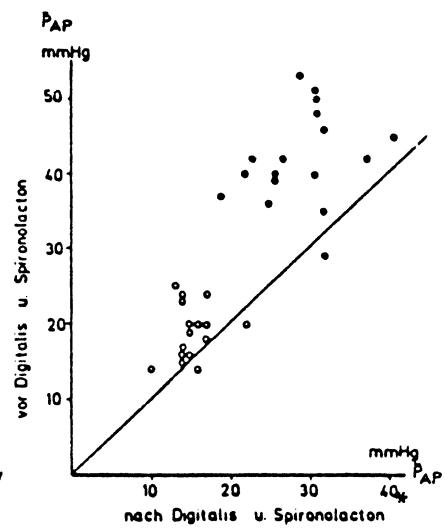
Mitteldruck im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}) bei der Patientengruppe 2 in Ruhe (○), während der Belastung (●), vor und nach der Therapie mit Digitalis und Spironolacton. *

Abb. 1.7



Mitteldruck in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) bei der Patientengruppe 2 in Ruhe (○), während der Belastung (●), vor und nach der Therapie mit Digitalis und Spironolacton. *

Abb. 1.8



Mitteldruck in der Arteria pulmonalis (\bar{P}_{AP}) bei der Patientengruppe 2 in Ruhe (○), während der Belastung (●), vor und nach der Therapie mit Digitalis und Spironolacton. *

* appliziert als Spironolacton Butizid (Aldactone 50 Saltucin)

1 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - SPIRONOLACTON BUTIZID
 (ALDACTONE 50 SALTUCIN)

Tabelle 1.4 und 5

Tab. 1.4

Zahl der gebesserten, unveränderten oder verschlechterten Druckwerte in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}), im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}) bei der Patientengruppe 1 (Digitalis) und bei der Patientengruppe 2 (Digitalis und Spironolacton) in Ruhe und während der Belastung.

	Gruppe 1 (Digitalis)				Gruppe 2 (Digitalis u. Spironolacton) *			
	Ruhe	\bar{P}_{PCV}	Belastung	\bar{P}_{AD}	Ruhe	\bar{P}_{PCV}	Belastung	\bar{P}_{AD}
gebessert	6	7		5	6	13	16	10
unverändert	6	6		7	3	4	0	5
verschlechtert	2	1		2	1	0	0	0
								1

Belastung = 50 Watt

Tab. 1.5

Mitteldruck im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}), in der Arteria pulmonalis (\bar{P}_{AP}), in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) (mmHg) und Herzzeitvolumen (\dot{Q} in l/min) bei 4 Patienten, die bei dem ersten Katheter schon langfristig mit Digitalis behandelt wurden. Die zweiseitige Einschwemmkatheteruntersuchung folgte nach 10 Tagen der zusätzlichen Gabe des Spironolactons.

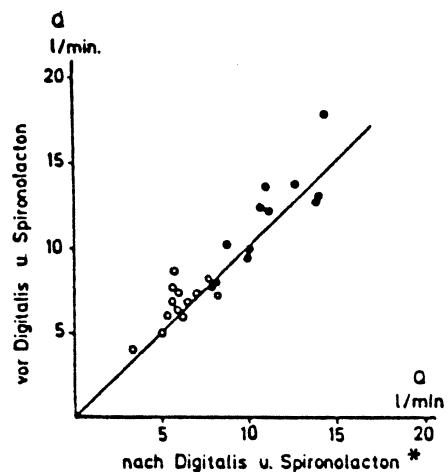
	1. Katheteruntersuchung bei bestehender Digitalis-Therapie				2. Katheteruntersuchung bei Digitalis und Spironolacton *			
	\bar{P}_{AD} mmHg	\bar{P}_{AP} mmHg	\bar{P}_{PCV} mmHg	\dot{Q} l/1'	\bar{P}_{AD} mmHg	\bar{P}_{AP} mmHg	\bar{P}_{PCV} mmHg	\dot{Q} l/1'
V. Jg. 1922	R 5	24	16	6	3	14	4	6
	B 15	50	27	10	4	31	20	9
B. Jg. 1914	R 4	17	9	8	3	14	7	8
	B 12	51	35	18	5	31	12	14
T. Jg. 1922	R 6	15	8	7	4	14	6	8
	B 8	29	17	13	5	32	9	14
W. Jg. 1924	R 5	18	7	9	2	17	4	6
	B 10	45	19	12	4	41	7	11

Ruhe (R), Belastung (B) 50 Watt

* appliziert als Spironolacton Butizid (Aldactone 50 Saltucin)

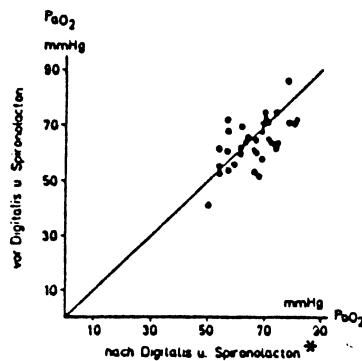
1 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - SPIRONOLACTON BUTICID
(ALDACTONE 50 SALTUCIN)
Abbildungen 1.9 und 10

Abb. 1.9



Herzzeitvolumen (\dot{Q} in l/min.) in Ruhe (○), während der Belastung (●), vor und nach der Therapie mit Digitalis und Spironolacton.*

Abb. 1.10

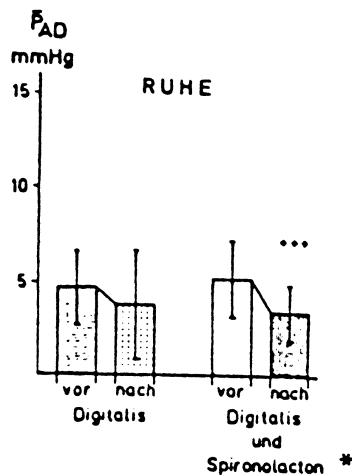


Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) in mmHg bei der Patientengruppe 2 in Ruhe (○), während der Belastung (●), vor und nach der Therapie mit Digitalis und Spironolacton.* Bei der Kontrolle nach der Therapie während der Belastung besteht ein signifikanter Anstieg im Vergleich zu den Werten vor der Therapie.

* appliziert als Spironolacton Butizid (Aldactone 50 Saltucin)

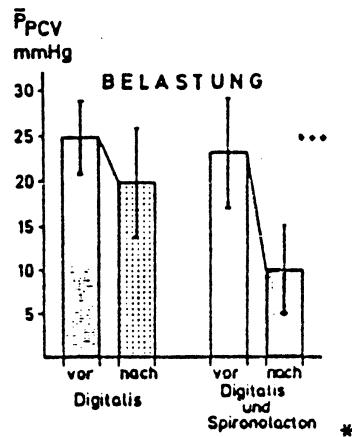
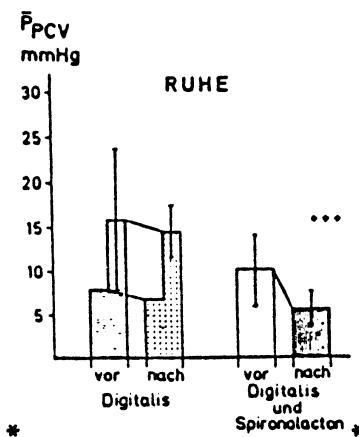
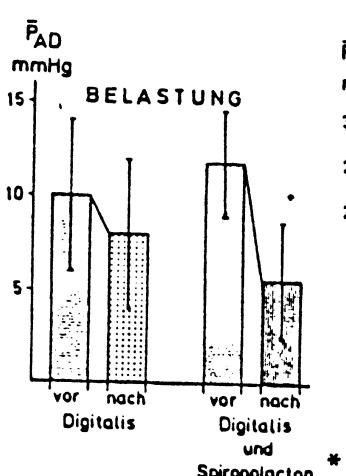
1 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP)-SPIRONOLACTON BUTIZID
 (ALDACTONE 50 SALTUCIN)
 Abbildungen 1.11 - 13

Abb. 1.11



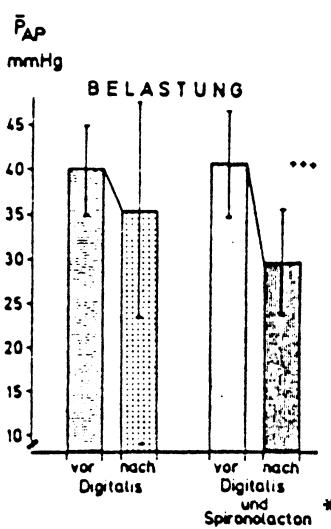
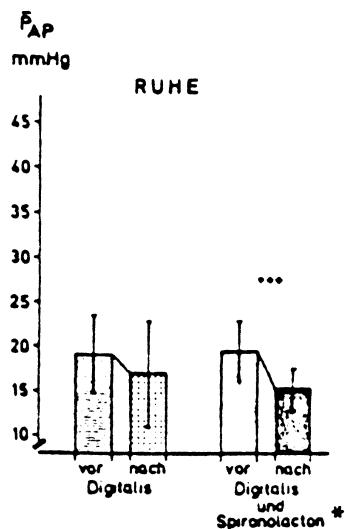
Vergleich der Mittelwerte des Mitteldruckes im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}) zwischen der Patientengruppe 1 (Digitalis) und der Patientengruppe 2 (Digitalis und Spironolacton) in Ruhe und während der Belastung, vor und nach der Therapie. Der Abfall des Druckes bei der Patientengruppe 1 nach der Therapie ist nicht signifikant, bei der Gruppe 2 (Digitalis und Spironolacton) ist er signifikant.

Abb. 1.12



Vergleich des Mitteldruckes in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) bei den Patientengruppen 1 (Digitalis) und 2 (Digitalis und Spironolacton) in Ruhe und während der Belastung vor und nach der Therapie. Der Abfall des Druckes bei der Gruppe 2 ist nach der Therapie wie in Ruhe so auch während der Belastung signifikant. Bei der Gruppe 1 ist der Abfall nicht signifikant, abgesehen davon, ob es sich um eine latente oder um eine manifeste Herzinsuffizienz gehandelt hat (zwei Stufen: links - latente, rechts - manifeste Herzinsuffizienz)

Abb. 1.13



* appliziert als Spironolacton Butizid (Aldactone 50 Saltucin)

Vergleich der Mittelwerte in der Arteria pulmonalis (\bar{P}_{AP}) bei der Patientengruppe 1 (Digitalis) und bei der Patientengruppe 2 (Digitalis und Spironolacton) in Ruhe und während der Belastung. Der Druckabfall bei der Gruppe 2 nach der Therapie wie in Ruhe so auch bei Belastung ist hochsignifikant ($p < 0,001$).

4.3 DRITTE GRUPPE - DIGITALIS UND HYDROCHLOROTHIAZID UND AMILORID

Der Mitteldruck im rechten Vorhof (P_{AD} , Tab. 2.1, Abb. 2.4) in Ruhe, besonders aber während der Belastung, zeigte nach der Therapie statistisch einen signifikanten Abfall.

Ebenso auch der Mitteldruck in der A. pulmonalis (P_{AP} , Tab. 2.1, Abb. 2.5) und in den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Tab. 2.1, Abb. 2.6). Der Abfall der Mitteldruckwerte im Vergleich zu der Gruppe, die nur mit Digitalis behandelt wurde, ist signifikant und deutlich, obgleich die Ausgangswerte bei den Patienten der Gruppe 3 (Digitalis und Hydrochlorothiazid + Amilorid) höher lagen als bei der Gruppe 1 (Digitalis) (Abb. 2.1 - 2.3).

Das Herzzeitvolumen (Q, Tab. 2.1, Abb. 2.7) bei der Patientengruppe 3 zeigte nach der Therapie sowohl in Ruhe als auch während Belastung niedrigere Werte, die aber nicht statistisch signifikant sind. Dies kann man durch die diuretische Wirkung mit Körperwasserverlust erklären. Bei der Gruppe 1 und 2 blieb das HZV praktisch unverändert.

Die Blutgase arteriell und gemischtvenös in Ruhe, während der Belastung (Tab. 2.2 und 3) vor und nach der Therapie mit Digitalis und Hydrochlorothiazid und Amilorid HCl zeigten keine Besserung. Der Anstieg des P_aO_2 (Tab. 2.2, Abb. 2.8) nach der Therapie um 2,5 mm Hg ist nicht statistisch signifikant und liegt im Bereich der Meßfehler. Bei der Gruppe 2 (Digitalis und Aldactone 50 Saltucin) betrug der durchschnittliche P_aO_2 Anstieg während der Belastung nach der Therapie 5,3 mm Hg ($P<0,01$).

Der gemischt venöse Sauerstoffpartialdruck (P_VO_2 , Tab. 2.3) ist nach der Therapie in Ruhe und während Belastung gleich geblieben.

2 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - HYDROCHLOROTHIAZID
· AMILORID HCL (MODURETIK)

Tabelle 2.1

Tab. 2.1

		\bar{P}_{AD} (mmHg)	\bar{P}_{AP} (mmHg)	\bar{P}_{PCV} (mmHg)	Q (l/min)	
1	Digitalis (Gruppe 1)	v. R. n.	4,7 ± 2,3 3,8 ± 4,0 n.s.	10,2 ± 4,5 16,9 ± 5,7 n.s.	7,8 ± 2,3 6,7 ± 6,0 n.s.	5,8 6,3 n.s.
	n = 14	v. B. n.	9,0 ± 3,0 6,3 ± 3,6*	40,2 ± 5,1 35,8 ± 11,9*	24,3 ± 7,0 19,2 ± 8,1*	11,7 10,5 n.s.
2	Digitalis + Aldactone 50 Salt. (Gruppe 2)	v. R. n.	5,2 ± 1,9 3,4 ± 1,5*	19,2 ± 3,4 15,3 ± 2,5*	10,2 ± 3,9 5,8 ± 1,9**	6,7 6,0 n.s.
	n = 18	v. B. n.	11,8 ± 2,8 5,6 ± 3,1***	42,1 ± 6,3 29,1 ± 5,5***	23,2 ± 5,5 12,0 ± 5,3***	11,8 11,3 n.s.
3	Digitalis + Moduretik (Gruppe 3)	v. R. n.	4,3 ± 2,0 1,5 ± 1,4*	19,5 ± 5,4 14,6 ± 5,4*	9,3 ± 4,1 5,4 ± 3,6*	7,7 ± 1,6 5,6 ± 1,2 n.s.
	n = 13	v. B. n.	12,2 ± 3,7 5,2 ± 3,4***	47,9 ± 7,5 34,8 ± 6,5***	27,0 ± 6,9 13,8 ± 7,2***	12,7 ± 3,9 11,3 ± 2,8 n.s.

Mittelwerte und Standardabweichungen des Mitteldruckes im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}) in der A. pulmonalis (\bar{P}_{AP}) in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}), des Herzzeitvolumens (Q) in Ruhe (R) und während der Belastung (B) vor (v) und nach (n) der Therapie mit Digitalis (Gruppe 1), mit Digitalis und Aldactone 50 Salt. (Gruppe 2) und nach Digitalis und Moduretik (Gruppe 3).

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

2 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - HYDROCHLOROTHIAZID
AMILORID HCL (MODURETIK)

Tabelle 2.2 und 3

Tab. 2.2

Mittelwerte der arteriellen und gemischt-venösen Blutgase
vor und nach der Therapie mit Digitalis und Moduretik (n 13)

		P_{aO_2}	P_{aCO_2}	pH	P_{vO_2}	P_{vCO_2}	pH
Ruhe	vor	64.2 5.9	35.3 3.9	7.439 0.04	35.4 1.9	39.6 3.4	7.412 0.029
	nach	66.4 9.5	35.6 3.1	7.436 0.039	34.5 3.0	38.6 4.5	7.405 0.039
	vor	65.3 9.5	36.2 4.1	7.400 0.046	23.9 2.5	51.2 4.0	7.302 0.044
	nach	67.8 7.9	36.2 6.2	7.393 0.033	23.8 1.7	51.0 6.6	7.288 0.048

Tab. 2.3 Gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck
(P_{vO_2} in mmHg)

		Gruppe 1 Digitalis	Gruppe 2 Digitalis + Aldactone 50 Salt.	Gruppe 3 Digitalis + Moduretik
Ruhe	vor	35.9 5.4	36.0 8.7	35.4 2.0
	nach	35.2 3.5	34.3 4.2	34.5 3.0
	vor	28.2 13.1	25.5 7.6	23.9 3.0
	nach	27.0 10.4	25.3 10.7	23.8 2.0

Gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck (P_{vO_2}) -
Mittelwerte und Standardabweichungen - in Ruhe (R)
und während der Belastung (B) vor und nach der
Therapie mit Digitalis (Gruppe 1), mit Digitalis
und Spironolacton und Butizid (Gruppe 2) und mit
Digitalis und Hydrochlorothiazid und Amilorid
(Gruppe 3).

2 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - HYDROCHLOROTHIAZID AMILORID HCL (MODURETIK)

Tabelle 2.4

Tabelle 2.1 und 2

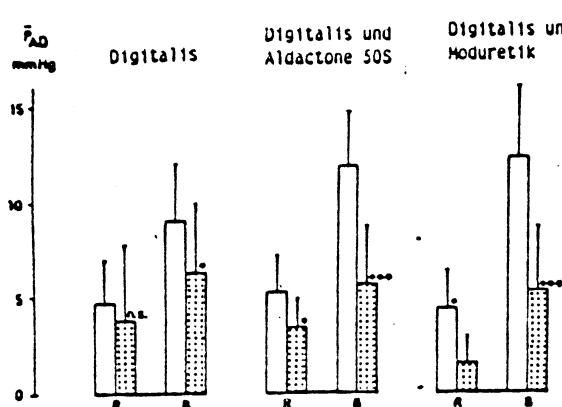
Tab. 2.4

Therapie der beginnenden Herzinsuffizienz: Druckwerte im kleinen Kreislauf und im rechten Vorhof vor und nach 7 Tagen Behandlung mit Diuretikum

\bar{P}_{AD} (mmHg)		\bar{P}_{PCV} (mmHg)		\bar{P}_{AP} (mmHg)		\dot{Q} (l/min.)		Bemerkung	
vor		nach		vor		nach		vor	nach
Ruhe	5	6	7	9	17	17	5,4	5,0	
Bel. 75 N.	8	8	20	20	39	40	10,6	-	Arelax 6 mg/die
Ruhe	2	2	5	8	15	16	5,7	6,2	Adelet + Moduretik
Bel. 50 N.	9	7	23	24	45	43	11,6	9,0	-
Ruhe	5	4	6	4	19	16	6	5	Aldactone 50 S
Bel. 50 N.	10	11	21	22	42	40	12	11	-
Ruhe	6	5	7	9	21	21	6	6	Moduretik
Bel. 75 N.	12	10	18	20	40	45	12,4	11,9	-

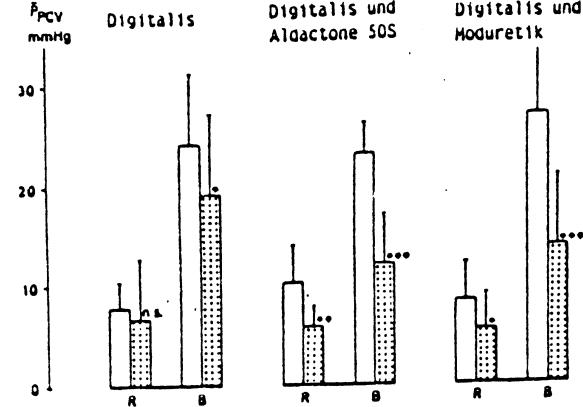
Hitteldruck im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}), in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}), in der A. pulmonalis (\bar{P}_{AP}) und das Herzzeitvolumen (\dot{Q}) bei vier Patienten mit einer Links- und / oder REchtsherzinsuffizienz in Ruhe, während der Belastung vor und nach (7 Tage) der Monotherapie mit Diuretikum.

Abb. 2.1



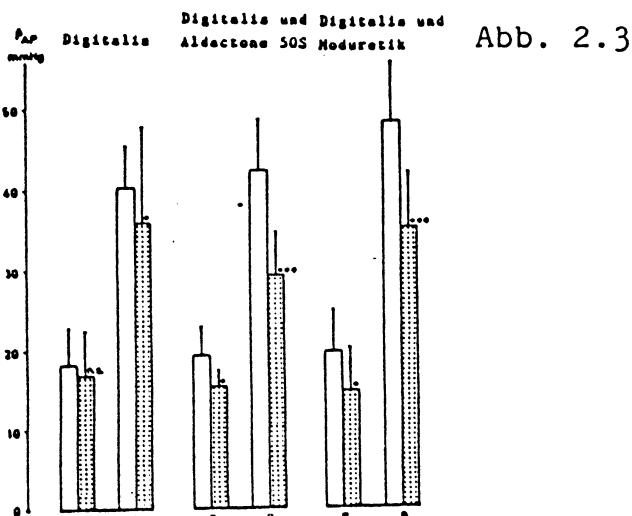
Mittelwerte und Standardabweichungen des Mitteldruckes im rechten Vorhof (\bar{P}_{AD}) in Ruhe (R) und während Belastung (B) vor (□) und nach (■) der Therapie mit Digitalis, mit Digitalis und Spironolacton und Butizid (Aldactone 50 S), mit Digitalis und Hydrochlorothiazid und Amilorid (Moduretik).

Abb. 2.2

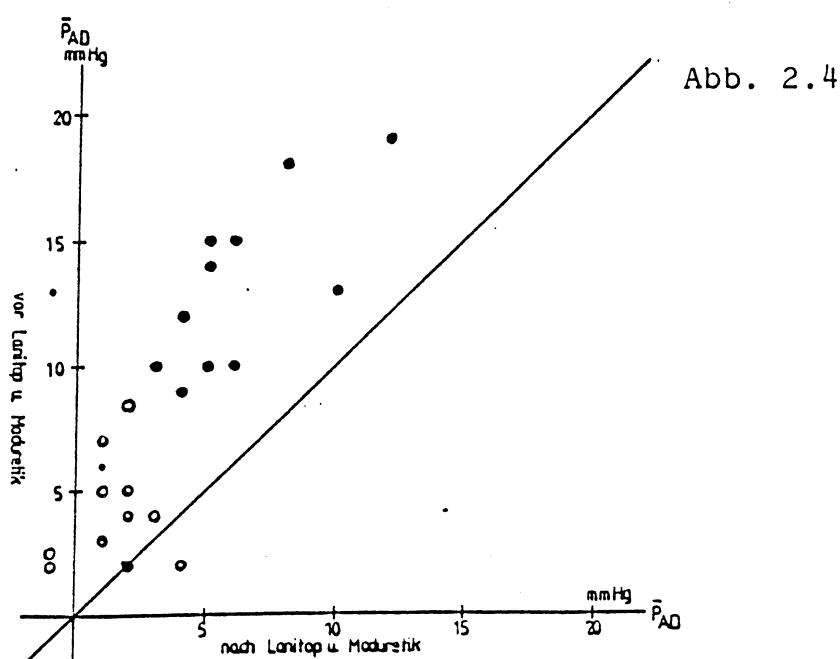


Mittelwerte und Standardabweichungen des Mitteldruckes in den Lungenkapillaren (\bar{P}_{PCV}) in Ruhe (R) und während Belastung (B) vor (□) und nach (■) der Therapie mit Digitalis, Digitalis und Spironolacton und Butizid, Digitalis und Hydrochlorothiazid und Amilorid.

2 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - HYDROCHLOROTHIAZID
AMILORID HCL (MODURETIK)
Abbildungen 2.3 und 4



Mittelwerte und Standardabweichungen des Mitteldruckes
in der A. pulmonalis (\bar{P}_{AP}) in Ruhe (R) und während
Belastung (B) vor (□) und nach (▨) der Therapie
mit Digitalis, mit Digitalis und Spironolacton
und Butizid und mit Digitalis und Hydrochlorothiazid
und Amilorid.



Werte des Mitteldruckes im rechten Vorhof (\bar{P}_{AO}) bei
einzelnen Patienten in Ruhe (O) und während der
Belastung (●) vor und nach der Therapie mit Lan-
top und Moduretik. Näheres im Text.

2 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - HYDROCHLOROTHIAZID

AMILORID HCL (MODURETIK)

Abbildungen 2.5 und 6

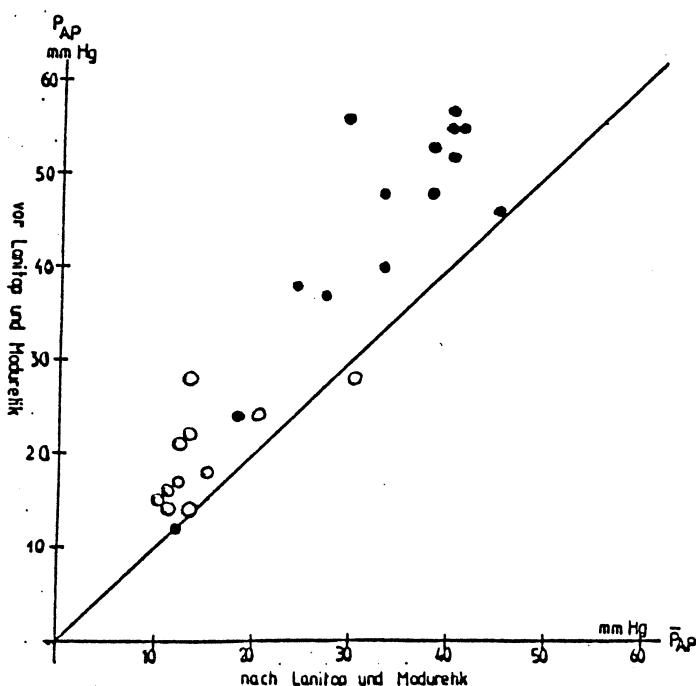


Abb. 2.5

Werte des Mitteldruckes in der A. pulmonalis (\bar{P}_{AP})
bei einzelnen Patienten in Ruhe (○) und während
Belastung (●) vor und nach der Therapie mit Lan-
top und Moduretik. Näheres im Text.

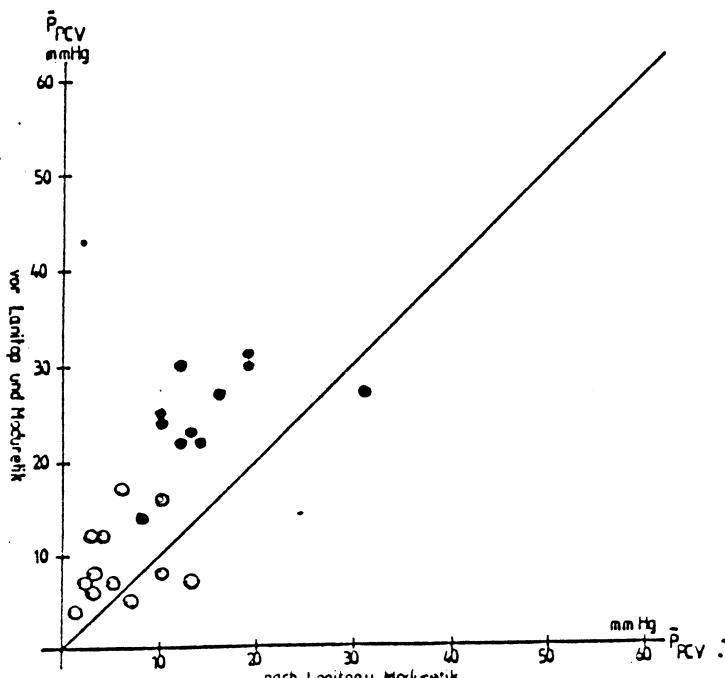


Abb. 2.6

Mittelwerte des Mitteldruckes in den Lungenkapillaren
(\bar{P}_{PCV}) bei den einzelnen Patienten in Ruhe (○) und
während Belastung (●) vor und nach der Therapie
mit Lanitop und Moduretik. Näheres im Text.

2 BILDMATERIAL DIGITALIS (LANITOP) - HYDROCHLOROTHIAZID
AMILORID HCL (MODURETIK)

Abbildungen 2.7 und 8

Abb. 2.7

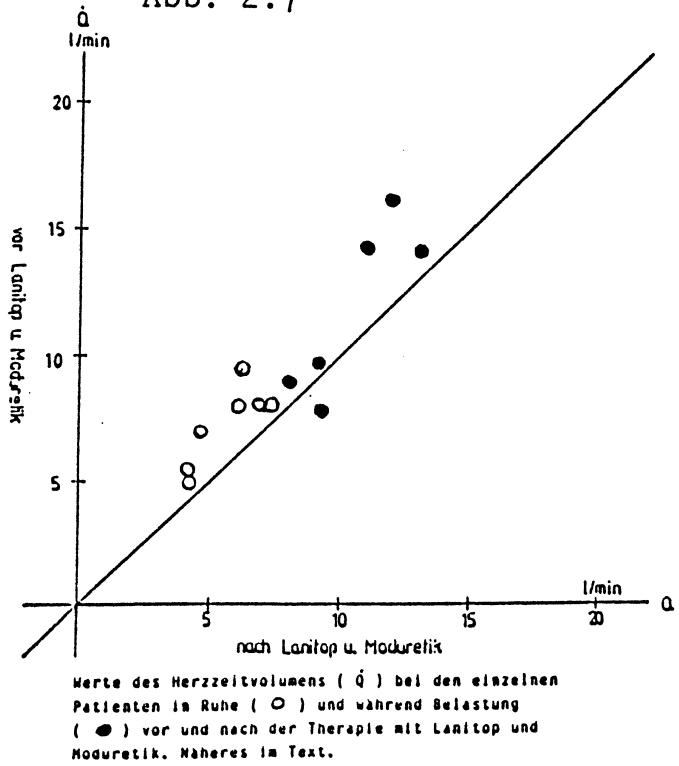
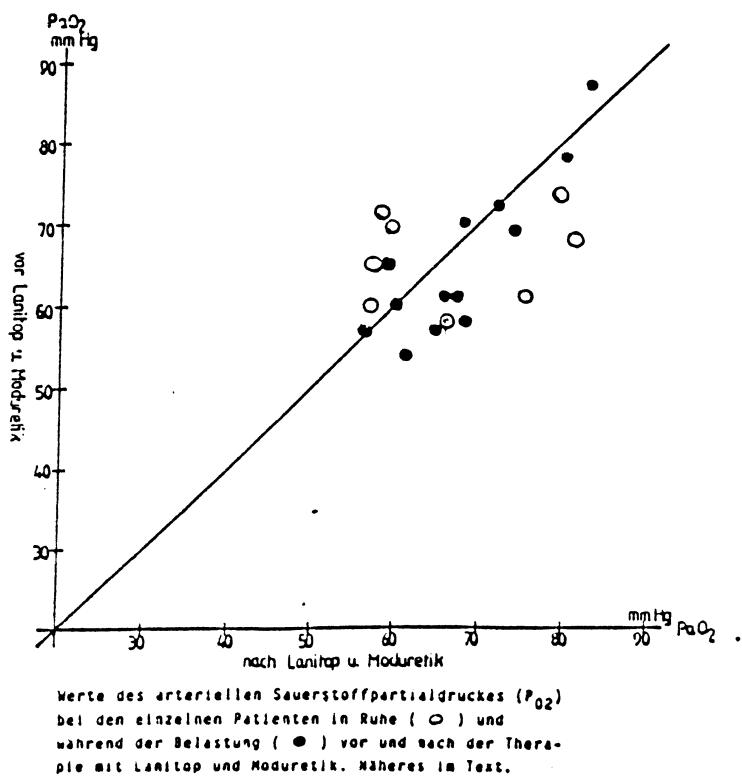


Abb. 2.8



4.4 VIERTE GRUPPE - PIRETANID SINGLE DOSE I.V.

Bei der Gruppe 4 (12 mg Piretanid in den rechten Vorhof) zeigten die Druckwerte in der A. pulmonalis (P_{AP} , Abb. 3.1 b, Abb. 3.2 b, Tab. 3.1) in den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Abb. 3.1 c, Abb. 3.2 c, Tab. 3.1) und im rechten Vorhof (P_{AD} , Abb. 3.1 a, Abb. 3.2 a, Tab. 3.1) nach der Gabe von Piretanid eine deutliche statistisch signifikante Abnahme (Tab. 3.1). Unter Belastung ist der Druckabfall in diesem Bereich deutlich größer als in Ruhe.

Das HZV (Q, Abb. 3.1 d, Abb. 3.2 d, Tab. 3.1) bleibt nach der Applikation von Piretanid in Ruhe praktisch unverändert, während der Belastung nimmt es zu. Die Herzfrequenz ändert sich weder in Ruhe noch in Belastung. Der systolische Druck (P_{ABS} , Tab. 3.1) fällt in Ruhe durchschnittlich um 30, während der Belastung um 20 mm Hg ab ($P < 0,05$). Der diastolische Druck (P_{ABd} , Tab. 3.1) ändert sich nicht signifikant. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck ($P_a O_2$, Abb. 3.3 a, Abb. 3.3 c, Tab. 3.1) zeigt sowohl in Ruhe wie in Belastung einen statistisch signifikanten Anstieg, während der gemischt venöse Sauerstoffpartialdruck (Abb. 3.3 b und Abb. 3.3 d) immer unverändert blieb.

Der Lungengefäßwiderstand (PVR, Tab. 3.3) nahm im Durchschnitt zu, allerdings mit so großer Streuung, daß diese Zunahme nicht signifikant ist. Während der Belastung blieb er praktisch unverändert.

3 BILDMATERIAL PIRETANID (ARELIX I.V.)

Tabelle 3.1 und 3

Tab. 3.1

	\bar{P}_{AP}		\bar{P}_{AD}		\bar{P}_{PCV}		\dot{Q}	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Ruhe M	25,3	19,2 ^{XXX}	5,2	2,8 ^{XX}	11,5	7,4 ^{XX}	6,1	6,2
S.D.	8,4	5,9	2,1	2,0	6,0	4,1	1,5	1,2
Bel. M	50,7	38,1 ^{XXX}	13,2	8,0 ^{XXX}	27,2	18,8 ^{XXX}	10,9	12,1
S.D.	6,1	8,6	1,9	1,4	18,8	3,4	1,5	1,9

	HF		P_{ABS}		P_{ABd}		P_{aO_2}	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Ruhe M	76,3	87,2	150,0	126,1 ^X	71	67,2	59,1	63,2 ^{XX}
S.D.	10,7	30,0	33,6	21,8	8,9	10,3	3,2	2,6
Bel. M	125	121	214,4	188,8 ^X	85,6	82,2	60,6	66,1 ^X
S.D.	19,3	18,7	43,3	29,0	14,2	9,7	6,0	5,2

x = p < 0,01 xx = p < 0,005 xxx = p < 0,0005

Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen häodynamischen Parameter im kleinen Kreislauf in Ruhe und während der Belastung vor und nach 12 mg Piretanid in den rechten Vorhof gespritzt, 9 Patienten.

\bar{P}_{AP} = Mitteldruck in der Arteria pulmonalis

\bar{P}_{AD} = Mitteldruck im rechten Vorhof, \bar{P}_{PCV} = Mitteldruck in den Lungenkapillaren in mmHg, \dot{Q} = Herzzeitvolumen in 1/min., HF = Herzfrequenz, P_{ABS} = Druck in der Arteria brachialis systolischer in mmHg, P_{ABd} = Druck in der Arteria brachialis diastolischer in mmHg,

P_{aO_2} = arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg,

M = Mittelwert, S.D. = Standardabweichung.

Tab. 3.3

	Piretanid 12 i.v. (n = 9)		Piretanid 5 mg p.o./d. (n = 10)	
	vor	nach	vor	nach 7 Tagen
Ruhe M.	162	235	171	159
S.D.	91	114	99	72
Bel. M.	135	142	179	176
S.D.	61	49	95	69

Lungengefäßwiderstand (PVR in dyn.sec.min.⁻⁵) in Ruhe und während der Belastung vor und nach der Gabe 12 mg Piretanid i.v. resp. vor und nach der 7 Tage-Therapie mit Digitalis und Piretanid, 6 mg/d. p.o.

3 BILDMATERIAL PIRETANID (ARELIX I.V.)

Abbildung 3.1 a und b

Abb. 3.1 a

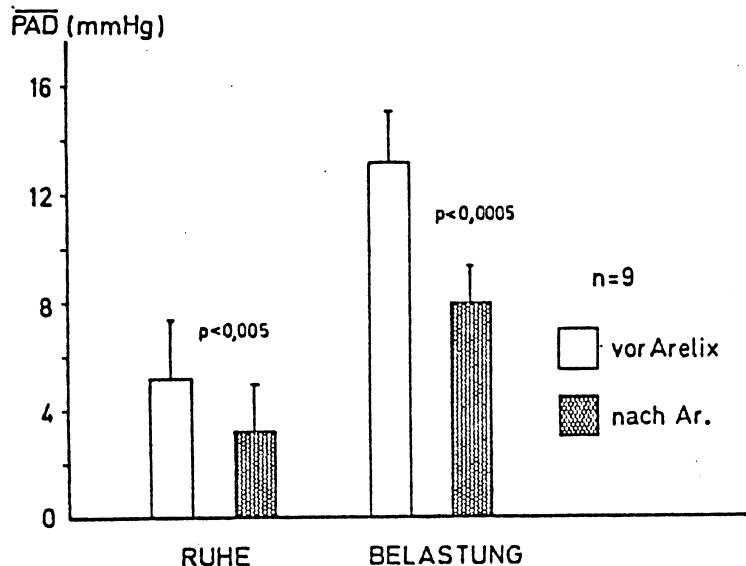
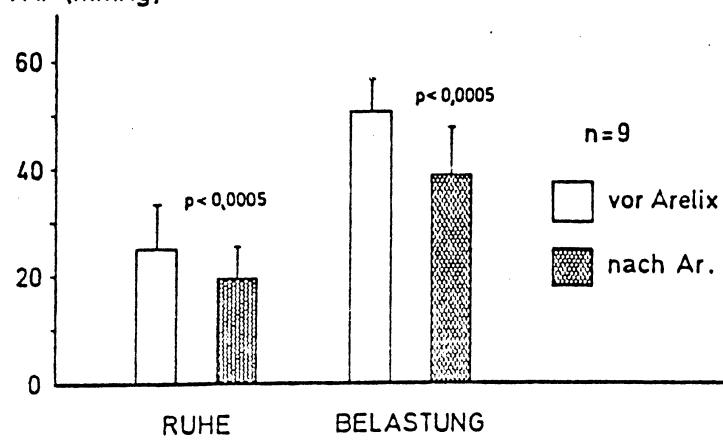


Abb. 3.1 b



Mittelwerte und Standardabweichungen des Mitteldruckes im rechten Vorhof (\overline{P}_{APr}), in der Arteria pulmonalis (\overline{P}_{AP}), in den Lungenkapillaren (\overline{P}_{PCy}) und des Herzzellvolumens (Q_S) in Ruhe und während der Belastung bei 9 Patienten mit beginnender Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz nach beginnender Lungen- und/oder Rechtsherzinsuffizienz vor (□) und nach (▨) der einmaligen Gabe von Piretanid (Arelix) 12 mg in den rechten Vorhof gespritzt.

3 BILDMATERIAL PIRETANID I.V. (ARELIX)
Abbildungen 3.1 c und d

Abb. 3.1 c

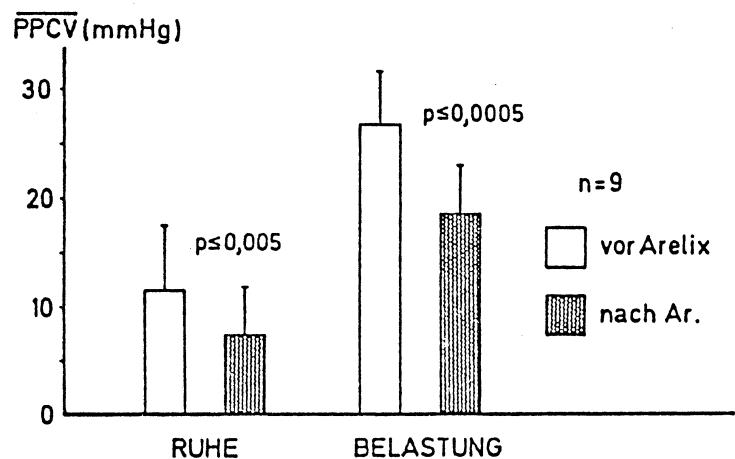
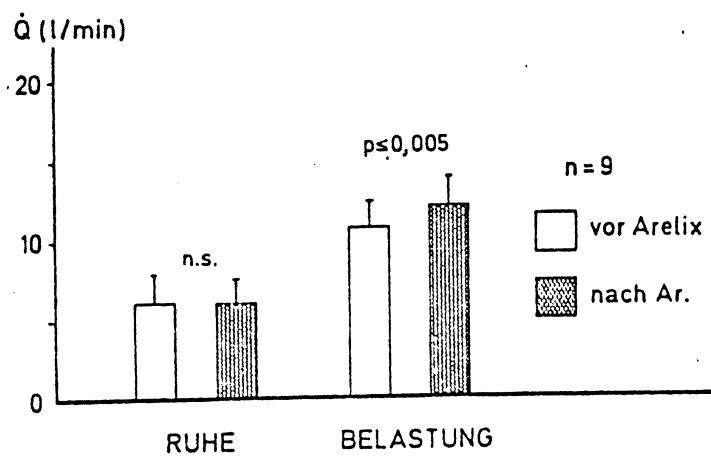


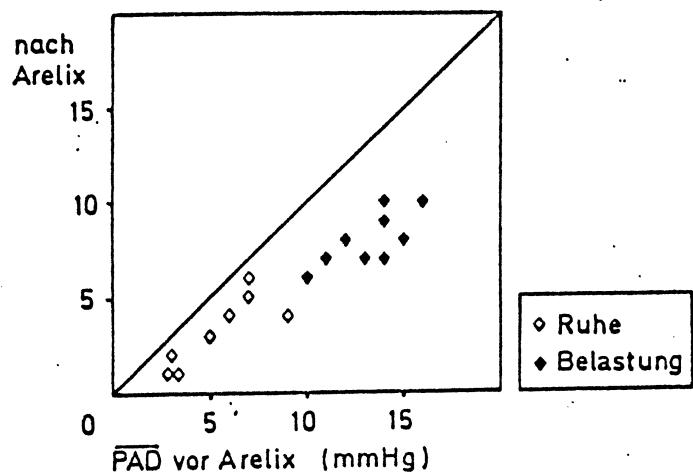
Abb. 3.1 d



3 BILDMATERIAL PIRETANID I. V. (ARELIX)

Abbildung 3.2 a und b

Abb. 3.2 a



3 BILDMATERIAL PIRETANID I.V. (ARELIX)

· Abbildung 3.2 c und d

Abb. 3.2 c

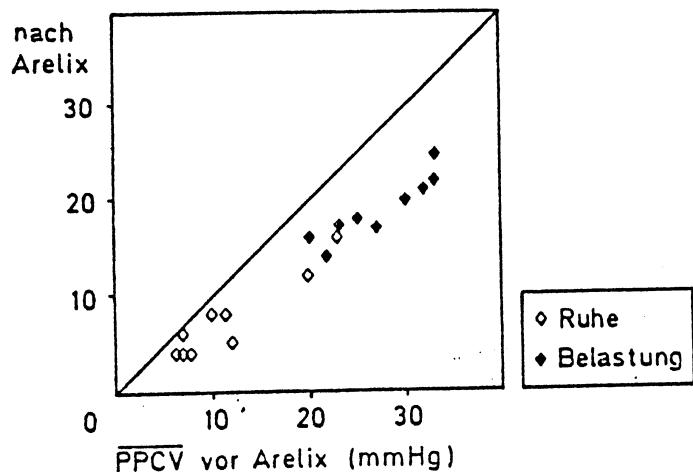
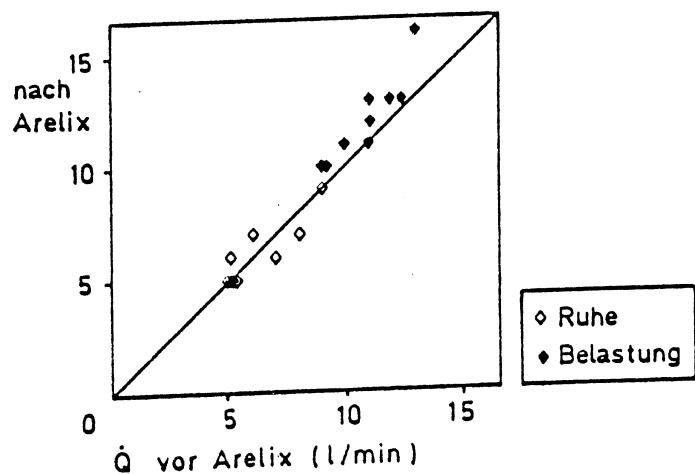


Abb. 3.2 d



3 BILDMATERIAL PIRETANID I.V. (ARELIX)

Abbildung 3.3 a und b

Abb. 3.3 a

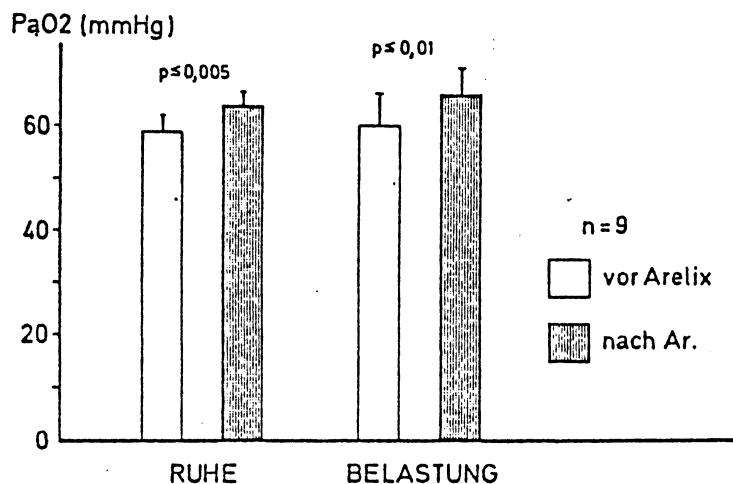
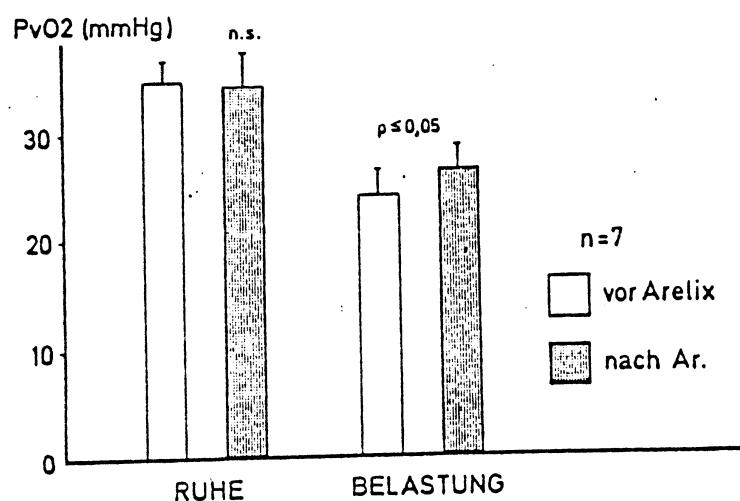


Abb. 3.3 b



Mittelwerte und Standardabweichungen des arteriellen (P_aO₂) und des venen-venösen (P_vO₂) Sauerstoffpartialdrucks in Ruhe und nach der Belastung vor (□) und nach (▨) der einmaligen Gabe von Piretanid (Arelix) 12 mg in den rechten Vorhof gespritzt (9 Patienten). Werte der einzelnen vor (Achse X) und nach (Achse Y) der Gabe von Piretanid (Arelix) im rechten Vorhof in Ruhe (Δ) und während der Belastung (▲) sind im unteren Teil der Abbildung dargestellt.

3 BILDMATERIAL PIRETANID I.V. (ARELIX)

· Abbildung 3.3 c und d

Abb. 3.3 c

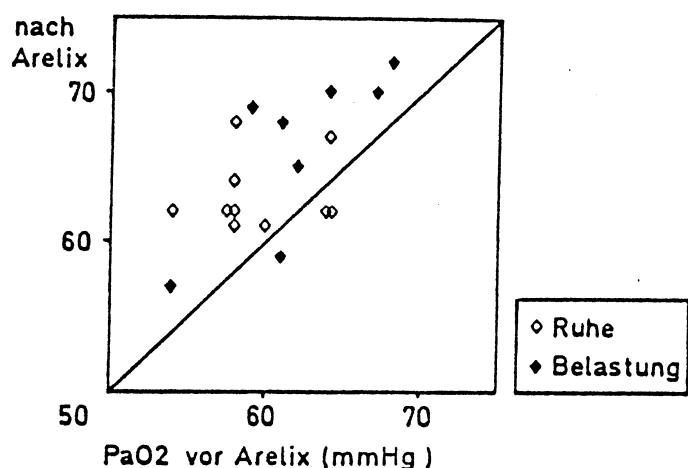
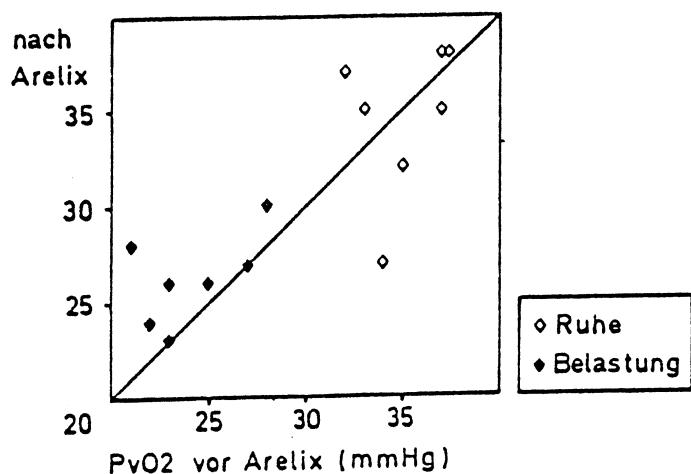


Abb. 3.3 d



4.5 FÜNFTE GRUPPE - PIRETANIDLANGZEITTHERAPIE IN KOMBINATION MIT DIGITALIS

Bei der fünften Gruppe fiel der Mitteldruck in der A. pulmonalis (P_{AP} , Abb. 3.4 b, 3.5 b, Tab. 3.2) unter Therapie in Ruhe und während Belastung ab. Der Druckabfall in der A. pulmonalis in Ruhe beträgt 4, während Belastung 9 mm Hg ($p < 0,05$). Während der Belastung zeigten alle Patienten eine Besserung, in Ruhe nur acht von zehn.

Der Mitteldruck in den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Tab. 3.2, Abb. 3.4 c, 3.5 c) blieb posttherapeutisch in Ruhe praktisch unverändert, während Belastung nahm er signifikant ab (durchschnittl. um 8 mm Hg, $p < 0,01$).

Der Druckabfall im rechten Vorhof (P_{AD} , Tab. 3.2, Abb. 3.4 a, 3.5 a) war posttherapeutisch deutlicher in Belastung als in Ruhe, durchschnittlich 4 ($p < 0,01$) respektive 3 mm Hg ($p < 0,05$).

Das HZV (Q, Tab. 3.2, Abb. 3.4 d, 3.5 d) und die Herzfrequenz blieben unverändert.

Der systolische arterielle Druck (P_{ABS} , Tab. 3.2) (blutig gemessen) nahm während der Therapie leicht ab: in Ruhe durchschnittlich um 24, während Belastung um 26 mm Hg. Praktisch unverändert blieb auch der diastolische Druck (P_{APd} , Tab. 3.2).

Im Vergleich zur Gruppe 4 zeigte der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2} , Tab. 3.2, Abb. 3.4 e, 3.5 e) in Ruhe nach der Therapie keine Änderung, während der Belastung lag er um durchschnittlich 3 mm Hg höher (nicht signifikant).

Der gemischt venöse P_{O_2} und P_{CO_2} blieben unbeeinflußt. Der Lungengefäßwiderstand (PVR, Tab. 3.3) änderte sich nicht, der Abfall des Druckes in der A. pulmonalis ist somit nicht durch Verminderung der Arteriolenkonstriktion bedingt, sondern durch den Abfall von preload und afterload.

3 BILDMATERIAL PIRETANID ORAL (ARELIX)

Tabelle 3.2

Tab. 3.2

	P _{AP}		P _{AD}		P _{PCV}		Q	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Ruhe M	22	13,9	4,1	3,5 ^x	8,9	7,3	6,6	6,6
S.D.	8	5,2	1,4	2,1	1,7	2,2	1,7	2,2
Bel. M	50,1	41,6	11	7,6 ^{xx}	28,7	20,6 ^{xx}	11,7	10,6
S.D.	14,3	10,9	9,3	7,6	3,0	3,4	3,0	3,4

	HF		P _{aO₂}					
	vor	nach	vor	nach				
Ruhe M	84	82	67,1	66,8				
S.D.	13,1	14,9	12,9	11,5				
Bel. M	122	117	63,3	66,3				
S.D.	17,2	15,5	15,9	16,5				

x = p ≤ 0,01 xx = n ≤ 0,005

Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen hämodynamischen Parameter im kleinen Kreislauf in Ruhe und während der Belastung vor und nach 10 Tagen der Therapie mit Digitalis und Arelix (Piretanid) 6 mg/d. p.o. -
10 Patienten.

Abkürzungen wie in Tabelle 2.

3 BILDMATERIAL PIRETANID ORAL (ARELIX)

Abbildung 3.4 a und b

Abb. 3.4 a

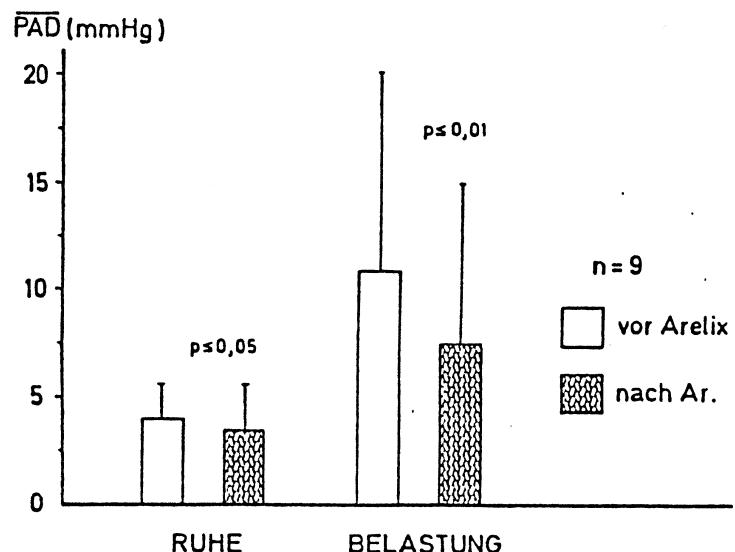
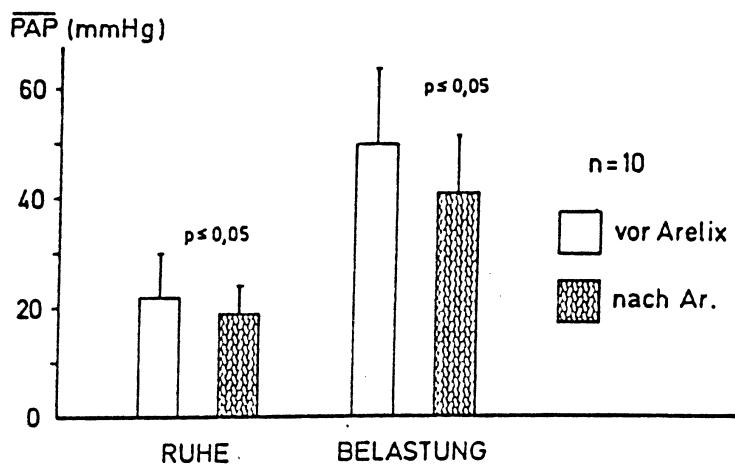


Abb. 3.4 b



Nittelwerte und Standardabweichungen des Mitteldruckes im rechten Vorhof (\overline{PAo}), in der Arteria pulmonalis (\overline{PAP}), in den Lungenkapillaren (\overline{PAPC}) und des Herztzeitvolumens (Q_T) in Ruhe und während der Belastung von 10 Patienten mit einer beginnenden (links- oder rechts) Rechtsherzinsuffizienz vor (□) und nach (▨) der 7-tägigen Therapie mit Digoxin und Piretanid (Arelix).

3 BILDMATERIAL PIRETANID ORAL (ARELIX)

Abbildung 3.4 c und d

Abb. 3.4 c

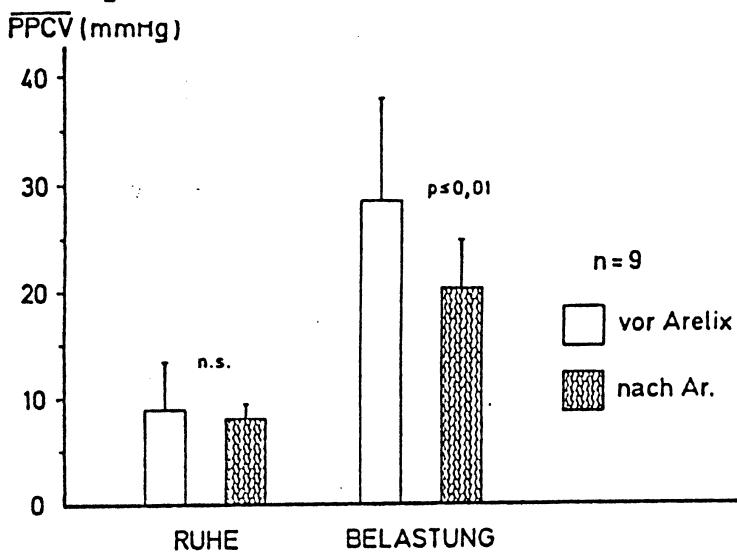
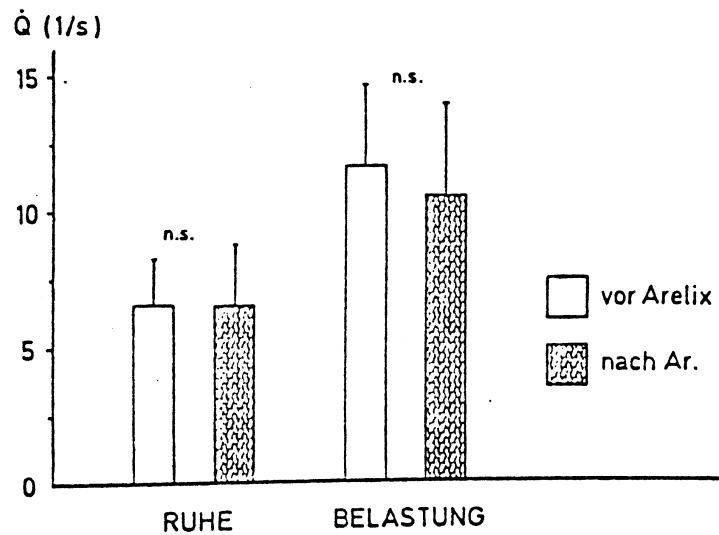
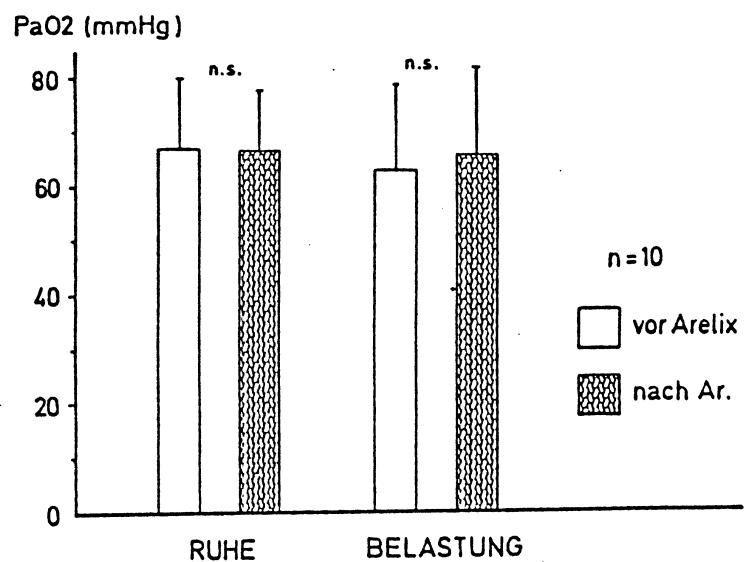


Abb. 3.4 d



3 BILDMATERIAL PIRETANID ORAL (ARELIX)

Abbildung 3.4 e



3 BILDMATERIAL PIRETANID - ORAL - (ARELIX)

Abbildung 3.5 a und b

Abb. 3.5 a

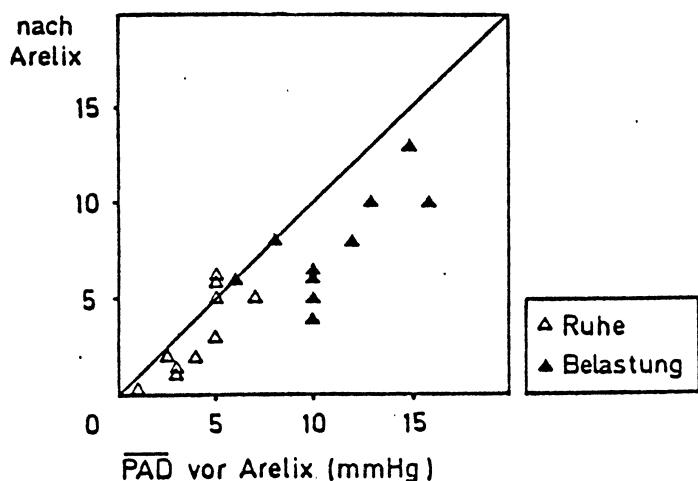
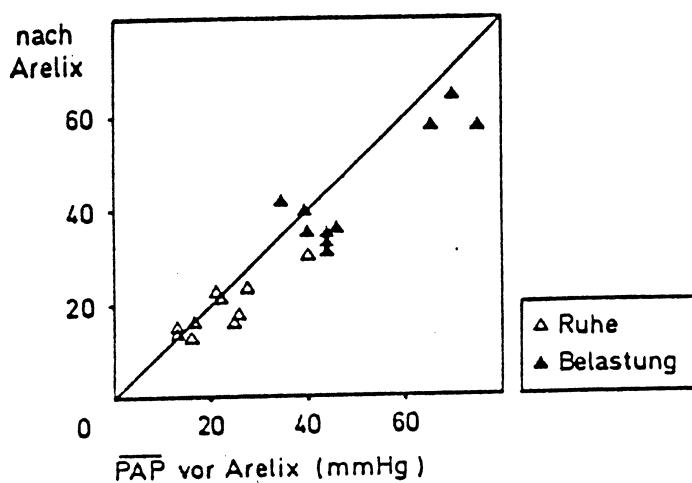


Abb. 3.5 b



Werte des Mitteldruckes im rechten Vorhof (PAD), in der Arteria pulmonalis (PAP), in den Lungenkapillaren (PPCV) und des Herzzeitvolumens (Q) in Ruhe (Δ) und während der Belastung (\blacktriangle) der einzelnen Patienten mit einer beginnenden Herztinuffizienz vor (Achse x) und nach (Achse y) der 7-tägigen Therapie mit Digitalis und Piretanid p.o./d. (10 Patienten).

3 BILDMATERIAL PIRETANID ORAL (ARELIX)

* Abbildung 3.5 c - e

Abb. 3.5 c Arelax

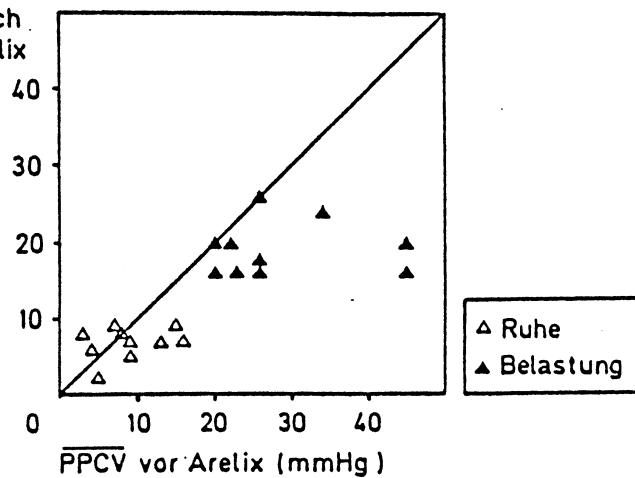


Abb. 3.5 d Arelax

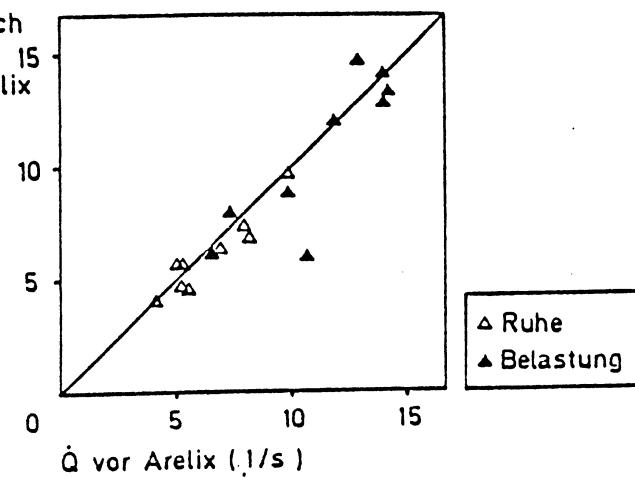
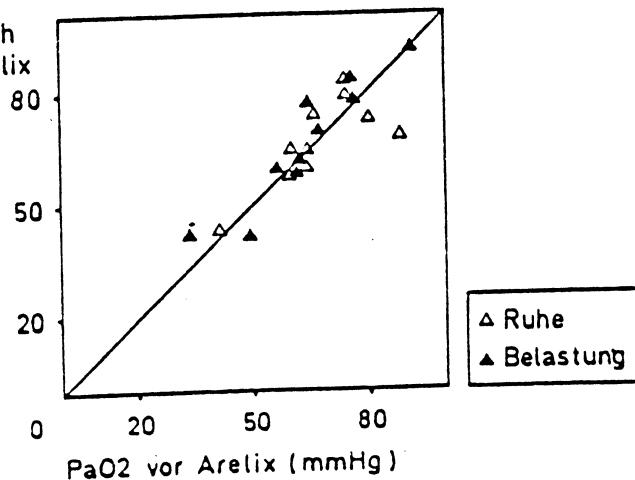


Abb. 3.5 e Arelax



V. DISKUSSION

1. DIGITALISINDIKATION

Aufgrund der bereits oben erwähnten Gefahren bei der Digitalisgabe wurde die Indikationsstellung immer mehr in Frage gestellt. So fanden BELLER et al. (5) bei 23 % ihrer stationären digitalisierten Patienten per EKG Intoxikationssymptome, wobei die Intoxikationserscheinungen vor allem mit der Schwere der Erkrankung, zusätzlich akuten und chronischen Lungenerkrankungen, sowie reduzierter Nierenfunktion korrelierten. Solche Beobachtungen, wie auch die von HABER und HOOD im selben Jahre 1971 gemachten (44), begünstigten Studien, die sich mit einem Absetzen der Digitalispräparate beschäftigten und Alternativen-Diuretika-diskutierten. Susan MACDONALD HULL (47) beobachtete bei 18 digitalisierten Patienten nach Absetzen des Medikamentes keine Verschlechterung der Symptomatik, alle Patienten befanden sich aber im Sinusrhythmus. Ebenso konnten auch G.D. JOHNSTON und MCDEVITT (36) sowie die Arbeitsgruppe um HÄCKL und ANGEHRN (28, 41, 25) bei 86 % ihrer untersuchten Patienten nach Absetzen von Glycosiden keine klinische Verschlechterung aufzeigen, auch hier befanden sich die Patienten im Sinusrhythmus. In Übereinstimmung mit HULL, fand auch Gloria L. PEREZ (52), daß bei 50 % der Patienten, wenn sie sich im Sinusrhythmus befanden, kein Wiederauftreten der Herzinsuffizienz nach Absetzen der Glycoside erfolgte. Ihren Ausführungen zufolge hatten all diese Patienten einen kleineren Herzschatten im Röntgen und relativ wenig abnormale EKG's. Hier empfiehlt sich eine Therapie mit Diuretika, während bei Vorhofflimmern und primärer Myokarderkrankung, sowie bei Klappen- oder hypertoriebedingten Herzerkrankung eine Indikation für Glycoside besteht (52). Auch FLEG (22) sah nur einen geringen Effekt auf die Herzleistung bei Langzeittherapie mit Digitalis.

Es stellt sich die Frage nach der exakten Indikation für Digitalis. Seine positiv inotrope Wirkung wurde bei Dauertherapie in einer Studie von Sylvia DOOBS (17) belegt, eine Wirksamkeit

des Medikamentes wurde bei 91,7 % von 441 untersuchten Patienten in Bostoner Hospitälern nachgewiesen. Auch hier wurde eine erhöhte Toxizität von Digoxin bei erhöhtem Körpergewicht, niedrigem Kalium und reduzierter Nierenfunktion nachgewiesen, allerdings keine Korrelation mit der Ausprägung der Krankheitssymptome (66).

Da die Herzinsuffizienz einen multikausalen Symptomenkomplex darstellt, ist die Indikationsfrage, sowie die Frage nach der Wirksamkeit der Glycoside nicht leicht zu beantworten. Unbestritten erscheint ihr Einsatz bei Klappenfehlern, kongenitalen Herzerkrankungen, Kardiomyopathien ebenso wie bei supraventrikulären Tachyarrhythmien (11). Die Absicht der Digitalistherapie ist es, durch die Besserung der myokardialen Kontraktilität auf eine günstigere Frank-Starling-Kurve zu gelangen, woraus ein größeres Schlagvolumen bei einem niedrigeren kardialen Füllungsdruck resultiert. Bei Reduktion der Kontraktilität, wie es beim insuffizienten Herzen der Fall ist, wird die Myokardphase in zunehmendem Ausmaß von der heterometrischen Auto-regulation abhängig, i. e. Frank-Starling-Mechanismus, Katecholamine und eventuell exogene Agentien, so daß sich letztlich ein inadäquater Cardiac Output trotz adäquaten Füllungsdruckes ergibt. Digitalisglycoside wirken unabhängig vom Preload und sollten daher den Diuretika nach Meinung mancher Autoren vorgezogen werden (71).

2. DIE HERZKATHETERTECHNISCHE DEFINITION DER HERZINSUFFIZIENZ

Nachdem es durch den Herzkatheter möglich ist, die Druckwerte in den einzelnen Herzabschnitten und im kleinen Kreislauf zu bestimmen, läßt sich auch die beginnende Herzinsuffizienz definieren. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (29) gelten Ruhewerte höher als 12 mm Hg P_{PCV} als manifeste, bzw. höher als 17 mm Hg P_{PCV} während Belastung als latente Herzinsuffizienz. Bei dem von uns untersuchten speziellen Patientengut in der präoperativen Phase mit Lungentumor lag auch noch eine latente Rechtsherzinsuffizienz vor. Der Druck im rechten Vorhof höher

als 7 mm Hg in Ruhe (manifest) oder während der Belastung über 10 mm Hg (latent) wurde als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz angenommen. Wie die in Tab. 1.1 und 2 angegebenen Werte zeigen, waren die Insuffizienzparameter bei den Patienten sehr diskret vorhanden, teilweise fast im oberen Normbereich. Eine Herzinsuffizienz in dem Sinn, daß eine Minderperfusion der Peripherie bestand, existierte nicht, da die bereits im Einleitungskapitel erwähnten kompensatorischen Mechanismen bei der beginnenden Herzinsuffizienz ein normales Schlagvolumen, sowie einen normalen peripheren Widerstand erlauben (9).

3. DISKUSSION DER ERSTEN GRUPPE - DIGITALISMONOTHERAPIE

Im Vergleich zur Diuretikakombination schnitt die Digitalismonotherapie schlecht ab. Es zeigte sich lediglich unter Belastung ein grenzwertig signifikanter Abfall von P_{AD} (Tab. 1.1, Tab. 1.2, Abb. 1.1) und P_{PCV} (Tab. 1.1, Tab. 1.2, Abb. 1.2). Das Schlagvolumen (Tab. 1.1, Tab. 1.2), ein Inotropieparameter, blieb unverändert, die Pulsfrequenz (Tab. 1.1, Tab. 1.2) fiel leicht ab (negativ dromotrope Wirkung von Digitalis?).

Wie erklärt sich nun, daß Digitalis mit seiner inotropen Wirkung in dieser Studie nur grenzwertig signifikante Effekte auf die Druckwerte von Vorhof und Lungenkapillaren zeigte ?

Es ist eine bekannte Tatsache (61), daß das Wirkungsbild der Herzglycoside beim Gesunden grundsätzlich verschieden ist von dem des Herzinsuffizienten. Die i.v. Injektion eines rasch wirkenden Herzglycosids im Tierversuch und am Probanden führt zu einem Anstieg des systolischen und mittleren Blutdruckes, zu einer Zunahme des Schlagvolumens, Abnahme des enddiastolischen Volumens, zu einem Absinken der Herzfrequenz und geringgradig auch des Herzminutenvolumens.

Durch eine direkte an der glatten Gefäßmuskulatur angreifende, konstriktorische Wirkung der Herzglycoside steigt der periphere Gesamtwiderstand an, gleichzeitig aber auch als reflektorische

Antwort auf die Schlagvolumenerhöhung. Reflektorisch nimmt auch die Frequenz ab, so daß einer Zunahme der Kontraktilität eine Afterloaderhöhung sowie eine Frequenzminderung entgegenstehen. Ein Anstieg des Schlagvolumens (Tab. 1.1, Tab. 1.2, Abb. 1.4) war hier nicht zu beobachten, dafür ein geringfügiges Absinken der Herzfrequenz und die erwähnten Drucksenkungen von P_{AD} und P_{PCV} .

So zeigten in einer Studie von SCHÜREN und HÜTTEMANN (64) Patienten mit cor pulmonale im Akutversuch mit Digitalis in zwei Drittel der Fälle dieselbe Reaktion auf das Medikament wie Normalpersonen: eher eine Abnahme oder ein Gleichbleiben des HZV.

CHIA-SEN-LEE konnte nur bei 14 von 25 behandelten Patienten eine Besserung auf Digitalis zeigen, wobei diejenigen, die darauf ansprachen, eine chronische und ausgeprägte Insuffizienzsymptomatik boten, eine größere linksventrikuläre Dilatation und Auswurffraktionsminderung sowie einen dritten Herzton (10). Demnach kommt es erst bei ausreichender Dilatation zur Entstehung des dritten Herztones, der nach der Autorengruppe am meisten mit einer Digitalisantwort korreliert. Da von manchen Autoren bei weniger stark ausgeprägter Herzinsuffizienz und Ausbleiben von Rhythmusstörungen Diuretika als Primärtherapeutikum empfohlen werden (78), soll auch diese Therapiemöglichkeit durchdiskutiert werden.

4. DIE DIURETIKUMINDIKATION IN DER THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ

Während die Herzglycoside durch Verbesserung der Kontraktilität eine günstigere Frank-Starling Kurve bewirken, erzielen die Diuretika durch die Preload-Senkung in erster Linie eine Linksverschiebung des Ausgangspunktes auf der Herzfunktionskurve (65). Die einzelnen Angriffsorte wurden oben schon erwähnt.

Theoretisch ist die Verordnung der Diuretika schwer zu begründen, denn eigentlich wirken sie den physiologischen Kompen-

sationsmechanismen entgegen. Trotz der weiteren Abnahme des HMV bessert sich aber der linksventrikuläre Füllungsdruck, die subjektiven Beschwerden und die Leistungsfähigkeit, bedingt durch den Entzug der pulmonalen interstitiellen Flüssigkeit, bzw. durch eine Diurese-unabhängige venodilatatorische Wirkung bei den Schleifendiuretika (34). Diese klinische Befundbesserung wird bestätigt in den Untersuchungen von STAMPFER (3), die nach Hydrochlorothiazidtherapie eine klinische Befundbesserung beobachtete durch Drucksenkung im kleinen Kreislauf. RADER (54) et al. fanden bei hydropischer Herzinsuffizienz nach zwei- bis dreiwöchiger Therapie mit einem Hg-Diuretikum eine Rückbildung der Stauungszeichen, sowie eine subjektive Besserung und Druckentlastung des Herzens. WILSON et al. (75) beschrieben nach Furosemid-Thiazidtherapie einen Anstieg des Schlagvolumens, vornehmlich bedingt durch die Verminderung der Nachlast. WILSON (75) kam zu seinen Ergebnissen bei hydropischen Patienten, SCHÄFER (60) konnte sie bei nicht hydropischen bestätigen. Offensichtlich korrigieren Diuretika die bei schwerer Herzinsuffizienz durch Erhöhung des Sympathicus erhöhte Nachlast, woraus eine Verbesserung der Ventrikelfunktion resultiert. Daher dürfte eine alleinige Preload-bezogene Betrachtungsweise der Wirkung von Diuretika nach der Ventrikelfunktionskurve zu einseitig sein und der komplexen Wirkung und Bedeutung dieser Medikamente nicht gerecht werden (60).

Zusammenfassend kann man sagen, daß Diuretika Preload und Afterload beeinflussen, diskutiert wird, aber auch ein Einfluß auf die Kontraktilität im Sinne einer direkt positiv inotropen Wirkung beim Aldactone und einer indirekt positiv inotropen Wirkung bei den sonstigen Diuretika. Durch die Abnahme intrakardialer Drucke aufgrund der Vorlastsenkung kommt es zur Abnahme der linksventrikulären Wandspannung und damit zur Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauches (63). Die verbesserte Ventrikelform wiederum bewirkt eine bessere Kontraktilität - im Sinne einer indirekt positiv inotropen Wirkung (40).

4.1 DISKUSSION DER ZWEITEN GRUPPE: DIGITALIS-SPIRONOLACTON BUTIZID

Die von uns als zweite untersuchte Gruppe erhielt eine Digitalis-Spiromolacton-Butizid-Therapie. Die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf besserten sich signifikant, P_{PCV} (Tab. 1.3, Abb. 1.7) und P_{AP} (Tab. 1.3, Abb. 1.8) sanken signifikant, auch P_{AD} (Tab. 1.3, Abb. 1.6). Lungengefäßwiderstand und HZV (Q, Tab. 1.3, Abb. 1.9) änderten sich nicht, signifikant stieg der P_aO_2 (Tab. 1.3, Abb. 1.10) an.

Die Besserung der hämodynamischen Verhältnisse im kleinen Kreislauf ist eine Folge des diuretisch verursachten Volumenverlustes. Dessen Folgen machen sich am ehesten im kleinen Kreislauf bemerkbar. Der Grund dafür liegt im anatomischen Unterschied zwischen rechten und linken Herz. Die linke Vorhofwand ist dicker als die rechte, die vier Pulmonalvenen sind kürzer und im Durchmesser kleiner als die Hohlvenen, der linke Ventrikel ist muskelstärker als der rechte. Somit ist der linke Vorhof weniger deformierbar als der rechte, ist die Kapazität des venösen Systems im kleinen Kreislauf geringer und der Einfluß des linken Ventrikels auf den linken Vorhof größer, als der des rechten Ventrikels auf den rechten Vorhof. So induziert dasselbe Volumen im linken Herzen und den Pulmonalvenen eine größere Druckänderung als im rechten Herz. Daher tritt bei vergleichbarem Anstieg des Restvolumens in beiden Ventrikeln links eher eine Kongestionssymptomatik auf als rechts. Da die Arteriolen und Praekapillaren nur sehr wenig glatte Muskulatur haben, erfolgt der Hauptdruckabfall im Lungenkreislauf zwischen der Hauptpulmonalarterie und ihren Ästen. Umgekehrt resultiert bei unverändertem arteriolären Widerstand - wie es hier der Fall war - jede Druckerhöhung in den pulmonalen Venen in einer Druckerhöhung der Kapillaren, Praekapillaren, Arteriolen und des mittleren pulmonalen Drucks. So bewirkt beispielsweise die Linksinsuffizienz eine pulmonale Hyertonie (30).

Aufgrund dieser pathophysiologischen Zusammenhänge sind die Auswirkungen von Diuretika auf die Hämodynamik des kleinen Kreislaufs zu verstehen.

Es sank in unserer Studie auch der P_{AD} (Tab. 1.3, Abb. 1.6) gerade bei Belastung signifikant in vergleichsweise ähnlichem Ausmaß wie der P_{PCV} (Tab. 1.3, Abb. 1.7) - es handelte sich um eine Kombinationstherapie, so daß die Diuretika-induzierte Preloadsenkung von der positiv inotropen Wirkung des Digitalis noch unterstützt wurde. Vielleicht könnte man so den fast parallelen Abfall der beiden Werte P_{PCV} und P_{AD} erklären, wobei zu berücksichtigen wäre, daß sich auf Digitalisgabe der periphere Widerstand reflektorisch erhöhen kann (23). (Der periphere Widerstand wurde in dieser Studie nicht bestimmt, so daß derartige Überlegungen spekulativ sind).

Bei der Digitalis-Spiromolacton Therapie war auch noch eine signifikante Zunahme des P_aO_2 (Tab. 1.3, Abb. 1.10) unter Belastung, sowie eine signifikante Abnahme des P_{aCO_2} (Tab. 1.3) in Ruhe zu beobachten. Dazu bietet die Literatur mehrere Interpretationsmöglichkeiten: Die einfachste ist eine Besserung der respiratorischen Situation durch die diuretische Wirkung (32). Durch die vermehrte H_2O Einlagerung im pulmonalen Gefäßsystem und Interstitium bei Linksherzinsuffizienz nimmt die Steifheit der Lungen zu, ihre Elastizität ab. Dies erhöht die Atemarbeit. Der Atemvolumentransport erfolgt nur bei Erhöhung des negativen intrathorakalen Druckes, so daß es zur ungleichzeitigen und unregelmäßigen Belüftung der Alveolen kommt (1). Der arterielle Sauerstoffdruck kann in der Frühphase noch normal sein und verschlechtert sich dann erst im weiteren Verlauf (1).

4.2 DISKUSSION DER DRITTEN GRUPPE (DIGITALIS-SPIRONOLACTON BUTIZID) IM VERGLEICH ZUR ZWEITEN GRUPPE (DIGITALIS HYDROCHLOROTHIAZID AMILORID)

Im Vergleich zur Gruppe 3 - Digitalis und Moduretik - fällt auf, daß die hämodynamische Wirkung dieser Kombination auf den kleinen Kreislauf der Digitalis-Spiromolactonkombination vergleichbar ist. Die Ergebnisse, was den Abfall der Druckwerte von P_{AD} (Tab. 2.1, Abb. 2.1), P_{AP} (Tab. 2.1, Abb. 2.3) und P_{PCV} (Tab. 2.1, Abb. 2.2) betrifft, sind ähnlich.

Beide Male ist ein Diuretikum hinzukombiniert, so daß der Volumenentzug eine mögliche Erklärung sein könnte. Ähnlich waren auch die Ergebnisse, was das HZV (Q, Tab. 2.1, Abb. 2.7) anging: bei beiden Kombinationen verringerten sich die Werte, allerdings nicht statistisch signifikant.

Aufgrund der Beziehung zwischen linksventrikulärem Füllungsdruck und HZV kann es beim Gesunden wie beim leicht Herzinsuffizienten zu einem Rückgang der Pumpleistung kommen aufgrund der Plasmavolumenverminderung bei zunächst unverändertem peripheren Gesamtwiderstand und Rückgang der Förderleistung (60).

Eine Diskrepanz lag bei den Werten des Sauerstoffpartialdruckes (P_aO_2 , Tab. 2.2, Abb. 2.8) vor: Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg ($P < 0,01$) unter der Therapie mit Digitalis und Spironolacton. Dies war die einzige unterschiedliche Reaktion, hier betont deshalb, weil immer wieder in der Literatur eine positiv inotrope Wirkung von Spironolacton diskutiert wird. HÜTTEMANN und SCHÜREN (32) konnten in einer Studie mit 16 Patienten, die an cor pulmonale litten, auf i.v. Injektion von 150 - 300 mg Aldactone einen signifikanten Anstieg des HZV durch Erhöhung des Schlagvolumens bei unveränderter Herzfrequenz beobachten. Bei der oralen Behandlung über 7 Tage besserten sich nur noch die arteriellen Blutgase bei cor pulmonale Patienten vom Typ B. Da gerade bei diesen die Störung des Durchblutungs-Durchlüftungsverhältnisses am ausgeprägtesten ist, könnte eine Besserung desselben durch Aldactone bewirkt worden sein. Ähnliche Beobachtungen machten SCHRÖDER und SCHÜREN (42), die unter Aldadiengabe $\Delta p/\Delta t$ des linken und rechten Ventrikels beobachteten. In dieser Untersuchung zeigte sich die Aldadienwirkung unabhängig vom Digitalisspiegel. Eine mögliche Erklärung dafür bietet ERDMANN (19), der die direkte myokardiale Wirkung der antikaliuretischen Diuretika Kanrenon, Kanrenoat-Kalium und Triamteren untersuchte. Wegen einer Strukturähnlichkeit mit Strophantin hätten demzufolge diese Substanzen eine zum Digitalis additive Wirkung, die eine weitere Absättigung der bisher noch nicht mit Digitalis besetzten Rezeptoren bewirkt.

Die additive Wirksamkeit von Aldactone zu Digitales bestätigten in klinischen Untersuchungen SCHRÖDER und RAMDOHR (63) bei 200 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz. Auch sie beobachteten bei dieser Kombination eine Erhöhung des P_aO_2 , erklärten dies aber in erster Linie mit einer verbesserten Pumpfunktion des linken Ventrikels. Dadurch würde der enddiastolische Druck abnehmen, somit auch der Druck im linken Vorhof, den Lungenvenen und Lungenkapillaren, was eine Besserung des P_aO_2 bewirkt. Da die Aldosteronsekretion und Aldosteronausscheidung bei Herzinsuffizienz im allgemeinen nicht gesteigert ist, stellt dieses Faktum nach Meinung der Autoren (63) außerdem die primär diuretische Wirkung in Frage.

Speziell zu P_aO_2 Erhöhung durch Aldosteron werden in der Literatur verschiedene Möglichkeiten diskutiert: neben der diuretischen Wirkung auch eine zentrale Atemstimulation aufgrund einer Strukturähnlichkeit mit Progesteron, eine vermehrte Stimulation des Atemzentrums durch eine erhöhte Retention von $[H^+]$ (21).

Wodurch nun die P_aO_2 - Erhöhung bei der Kombination Digitalis-Spiromolacton Butizid im Gegensatz zu Digitalis-Hydrochlorothiazid Amilorid bei diesen Untersuchungen verursacht wurde, bleibt offen. Ebenso unbeantwortet bleibt die Frage nach der positiv inotropen Wirkung von Spiromolacton, da ein Unterschied zur Kombination Digitalis-Moduretik in den hämodynamischen Werten nicht gefunden werden konnte. Eindeutig kann aber die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie bestätigt werden, bzw. die bedeutende Rolle der diuretisch bedingten Preload- und Afterloadsenkung bei der beginnenden Herzinsuffizienz.

5. VIERTE UND FÜNFTE GRUPPE: PIRETANIDKOMBINATIONSTHERAPIE

5.1 PIRETANID - EIN NEUES SCHLEIFENDIURETIKUM

In diesem Sinne - der Überlegenheit der Kombinationstherapie - sollten auch die beiden letzten Gruppen betrachtet werden,

bei denen zunächst ein stark wirksames Schleifendiuretikum alleine und dann in Kombination mit Digitalis eingesetzt wurde.

Beim Piretanid handelt es sich um ein neues Schleifendiuretikum, das durch aktive Sekretion in den proximalen Tubulus eine hohe Konzentration in der Henle-Schleife erlangt (43, 65, 70). Es induziert eine Hemmung der Natrium-Chlorid-Resorption im aufsteigenden Schenkel der Henle Schleife (16, 43, 45, 46, 47, 59, 70).

Spezifisch ist die Hemmung des Chloridtransportes, der eine insgesamt ausgeprägtere Ausschwemmung von Chlorid bewirkt.

Diskutiert wird zusätzlich ein proximaler Angriff (70), durch den der Rücktransport von Hydrogenkarbonat und Natriumjionen gehemmt wird, distal wird die Wiederaufnahme von Kalzium blockiert, ohne Beeinflussung der Phosphatausscheidung (16, 76). Da die Kaliumausscheidung verglichen mit anderen Diuretika niedrig ist, steht auch eine Hemmung des Natrium-Kalium-Austausches zur Diskussion (2, 12, 26, 45, 73). Aufgrund der Blockade des tubulär-glomerulären Feedback Mechanismus in der Macula densa bewirkt die piretanidinduzierte Erhöhung der NaCl Konzentration im distalen Tubulus keine Reduktion der GFR (35, 43, 46, 53), es zeigte sich eher eine Erhöhung der GFR, möglicherweise durch die verbesserte Nierendurchblutung (70, 20). Dies zur renalen Wirkung.

Auf die extrarenale Wirkung weist eine Senkung der pathologisch erhöhten linksventrikulären Drucke hin, die bereits vor der diuretischen Wirkung eintritt. Es erfolgt ein venöses Pooling, das eine Preloadsenkung bewirkt, sowie die myokardiale Wandspannung und den O_2 Verbrauch reduziert. Diskutiert wird auch ein relaxierender Effekt auf das pulmonale Gefäßsystem (72). Aufgrund der aktiven Sekretion im proximalen Tubulus ist Piretanid auch bei verminderter GFR noch aktiv.

Außer zur Ödemtherapie wird Pretanid zur Behandlung des Hypertonus verwendet.

Die Reduktion des Plasmavolumens um 7 %, die deutliche Natriurese, der direkte Gefäßeffekt sowie die langzeittherapiebedingte Natriumverarmung der Gefäßwände dürften dabei eine Rolle spielen. Insgesamt kommt es zu einer Senkung des Blutdrucks von systolisch 20 mm Hg und diastolisch 10 mm Hg. Wegen der geringen Beeinflussung des Kalium- und Kalziumhaushaltes ist eine Kombination mit Digitalis leicht möglich (48, 20).

5.2 PIRETANIDMONOTHERAPIE IN SINGLE-DOSE APPLIKATION

In unserer Studie wie auch in anderen (4, 7, 50, 73) zeigte sich nach einer einmaligen Gabe von 12 mg Piretanid in den rechten Vorhof ein signifikantes Absinken der Druckwerte in der A. pulmonalis (P_{AP} , Tab. 3.1, Abb. 3.1 b, 3.2 b), in den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Tab. 3.1, Abb. 3.1 c, 3.2 c) und im rechten Vorhof (P_{AD} , Tab. 3.1, Abb. 3.1 a, 3.2 a). Die Erklärung liegt im renalen wie im extrarenalen Effekt des Pharmakons, wodurch es zu einer Preload- und Afterloadsenkung kommt. Die Abnahme des überhöhten Pulmonalarteriendruckes (P_{AP} , Tab. 3.1, Abb. 3.1 b) nach i.v. Piretanid lässt auf eine deutlich bessere Funktion des linken Ventrikels schließen aufgrund der Änderung der myokardialen Wandspannung.

VALETTE (73) beobachtete auch den signifikanten Abfall des Schlagvolumens, des mittleren Pulmonalarteriendruckes, sowie des P_{PCV} . Er erklärt dies mit einer zusätzlichen Vergrößerung der pulmonalvenösen Compliance, nicht nur mit einer Wirkung auf das periphere Venensystem alleine. Unsere Ergebnisse gehen konform mit Beobachtungen von NECHWATAL (50) an 13 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Angina pectoris, die einer Einzeldosis von 12 mg Piretanid i.v. ausgesetzt wurden. Gleichzeitig bestätigen sie den nitratähnlichen vasodilatativen Effekt des Piretanids. Der Vasodilatation und der Natriumausschwemmung aus den Gefäßwänden ist auch die Senkung des Blutdruckes - in unserer Studie (Tab. 3.1) systolisch in Ruhe durchschnittl. um 30, in Belastung um 20 mm Hg - zuzuschreiben, was gleichbedeutend ist mit einer Senkung des Afterloads.

Entsprechend verhält sich der arterielle Sauerstoffdruck, der sich sowohl in Ruhe wie auch in Belastung in unserer Studie (Tab. 3.1, Abb. 3.3 c, 3.3 a) statistisch signifikant besserte. Zu erklären wäre dies mit der diuretischen Wirkung des Piretanids, i. e. der bereits oben erwähnten Ausschwemmung interstitieller Lungenflüssigkeit, sowie der gesamten Besserung der kardialen Situation durch die Preload- und Afterload-bedingte Besserung der Ventrikelgeometrie.

Diese Eigenschaften machen Piretanid auch in der Lungenödemtherapie attraktiv, wo in einer Studie (7) nach i. v. Injektion von 36 mg nach 30 Minuten ein maximaler diuretischer Effekt mit signifikanter Senkung von P_{AP} , P_{PCV} , ZVD und RR gesehen werden konnte. Die Diurese dort betrug 914 ml nach 30 Minuten, in unserer Studie wurden im Verlaufe von 30 Minuten zwischen 700 und 1000 ml Urin ausgeschieden. Nach NECHWATAL (50) hat Piretanid bei parenteraler Gabe ein Dosis-Wirkungsverhältnis zu Furosemid von 1:3. Außerdem übertrifft es die relaxierende Wirkung des Furosemid.

Das HZV (Q, Tab. 3.1, Abb. 3.1 d, 3.2 d) ändert sich in Ruhe nicht, was bedeutet, daß der Lungengefäßwiderstand bei unverändertem Druckgradienten zwischen der A. pulmonalis und den Lungenkapillaren durch die Therapie mit Piretanid unverändert bleibt. Daß der Lungengefäßwiderstand (PVR, Tab. 3.3) sich in Ruhe und Belastung nicht signifikant ändert, unterstützt die Annahme, daß der Druckabfall in der A. pulmonalis durch Abnahme der Vor- und Nachlast bedingt ist und nicht durch die Wirkung auf die Lungenarteriolen = Widerstandsgefäße.

Bei Belastung nimmt das HZV (Q, Tab. 3.1, Abb. 3.1 d, 3.2 d) nach Piretanidinjektion zu ($p < 0,01$), der Lungengefäßwiderstand fällt ab. Zur Beantwortung der Frage, ob nun eine direkte oder indirekt positiv inotrope Wirkung des Piretanids dies verursacht, wurde bei drei Patienten die relative Druckanstiegs geschwindigkeit im rechten Ventrikel gemessen.

Sie stieg auch signifikant nach 12 mg Piretanid i.v. an, was aber lediglich für eine bessere Kontraktilität spricht, die genauso durch eine verbesserte Ventrikelgeometrie im Sinne einer indirekt positiv inotropen Wirkung verursacht werden kann.

5.3 PIRETANID UND DIGITALIS ÜBER SIEBEN TAGE

Die Ergebnisse der Langzeitanwendung von Piretanid 6 mg p.o. täglich über sieben Tage kombiniert mit Digitalis sind schlechter als die Ergebnisse mit der single-dose Applikation.

Die Tendenz ist in beiden Gruppen dieselbe: die Druckwerte in der A. pulmonalis (P_{AP} , Tab. 3.2, Abb. 3.5 b, Abb. 3.4 b), den Lungenkapillaren (P_{PCV} , Tab. 3.2, Abb. 3.4 c, 3.5 c) und im rechten Vorhof (P_{AD} , Tab. 3.2, Abb. 3.4 a, 3.5 a) nehmen unter Belastung signifikant ab, die Drucke im rechten Vorhof und der A. pulmonalis auch in Ruhe. Aber insgesamt ist der Druckabfall hier geringer als bei der i.v. Applikation.

Auch der systolische arterielle Druck (Tab. 3.2) fiel leicht in Ruhe durchschnittlich um 24 mm Hg, während der Belastung durchschnittlich um 26 mm Hg. Der diastolische Druck (Tab. 3.2) blieb praktisch unverändert. Praktisch keine Änderung zeigten auch HZV (Tab. 3.2, Abb. 3.4d, 3.5 d), Herzfrequenz, der Sauerstoffpartialdruck (Tab. 3.2, Abb. 3.4 e, e.5 e) sowie der gemischt venöse P_{O_2} und P_{CO_2} . Auch hier sind Preload- und Afterloadsenkung die Ursache für den Druckabfall in der A. pulmonalis, während der Lungengefäßwiderstand (PVR, Tab. 3.3) praktisch unbeeinflußt bleibt.

Die Wirkmechanismen sind dieselben wie die oben beschriebenen, es ging aus der Literatur aber nicht hervor, weshalb nach Langzeittherapie die Druckwerte im Durchschnitt geringer absanken (periphere Gegenregulationsmechanismen ?). Die Wirksamkeit der Digitalis-Diuretikakombination ist aber auch hier unbestritten, so daß die obigen Untersuchungen (Digitalis-Spiro-

lacton Butizid, Digitalis-Hydrochlorothiazid Amilorid) bestätigt werden. Piretanid erweist sich zusätzlich als für die Digitalistherapie sehr geeignet, da es die Kalium- und Kalziumwerte kaum beeinflußt (48, 20). Piretanid ist in der Lage, in Kombination mit Digitalis bei 70 % der Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz die Druckwerte im kleinen Kreislauf zu normalisieren, im Gegensatz zu nur 40 % bei einer Kontrollgruppe mit Digitalismonotherapie.

VI. SCHLUSSWORT - ZUSAMMENFASSUNG

Die kombinierte Therapie der beginnenden Herzinsuffizienz wurde diskutiert. Nach unseren Resultaten ist eine Kombinationstherapie aus Digitalis und einem Diuretikum bei beginnender Herzinsuffizienz nicht nur voll begründet, sondern auch notwendig.

Wesentlich erleichtert wird heute die Diagnose "beginnende Herzinsuffizienz" durch den Einschwemmkatheter, der auch ambulant und ohne große Belastung für den Patienten durchgeführt werden kann.

Die exakt und relativ leicht zu erstellende Diagnosemöglichkeit, sowie die subjektive und objektive Besserung in 70 - 80 % der Fälle post therapiam lassen daher den Aufwand sinnvoll erscheinen.

Ob man die kombinierte Therapie bei der beginnenden Herzinsuffizienz zeitlich beschränkt, oder langfristig anwenden soll, können wir zur Zeit nicht beantworten.

VII. LAUDATIO

Herrn Prof. Dr. S. DAUM danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieser Arbeit, sowie für seine Geduld und seine außerordentliche Freundlichkeit.

Ferner gilt mein Dank Dr. Hans SEYBOLD, Frau KUSIOR und Frau SELL, die mir bei der technischen Durchführung dieser Arbeit sehr zur Seite standen.

- 1 ANSCHÜTZ, F. Probleme der Erkennung und Behandlungsbedürftigkeit der beginnenden Herzinsuffizienz.
Diagnostik 16 (1983) 12 - 19
- 2 ALVESTRAND, A., BERGSTRÖM, J. The effect of HOE 118 (piretanide) on muscle electrolytes in normal subjects.
Curr. ther. Res. 25 (1979) 786 - 790
- 3 ARNOLD S.B., BYRD R. C., MELMON K., CHEITLIN M.D. Long term digitalis therapy improves the ventricular function in heart failure.
N. Engl. J. Med. 303 (1980) 1443 - 48
- 4 BAUER U. et al. Akuter und chronischer Effekt von Piretanid auf die Hämodynamik herzinsuffizienter Patienten mit koronarer Herzkrankheit.
Herz/Kreislauf 15 (1983) 493 - 500
- 5 BELLER G. et al. Digitalis intoxication a perspective clinical study with serum levelcorrelations.
N. Engl. J. Med. 284 (1971) 989 - 997
- 6 BERTEL O. Praktische Aspekte der Herzinsuffizienzbehandlung.
Z. Allg. Med. 58 (1982) 1031 - 1039
- 7 BODE F., HEIDL B. Behandlung des Lungenödems mit dem neuen Diuretikum Piretanid.
Herz/Kreislauf 18 (11/86) 544 - 548
- 8 BRAUNWALD; E. Pathophysiology and treatment of the failing heart.
Am. Heart J. 102 (1981) 486 - 90
- 9 CANNON P. The kidney in heart failure
New Engl. J. Med. 296 (1977) 26 - 31

- 10 CHIA-SEN-LEE et al. Heart failure in outpatients, a randomized trial of digoxin versus placebo.
N. Engl. J. Med. 306 (1982) 699 - 705
- 11 COHN J. Indications for digitalis therapy, a new look.
JAMA, Nr. 14 (30. Sept. 1974) 1911 - 14
- 12 COOK J.J. et al. Piretanide (HOE 118): a new potent diuretic: preliminary communication.
N.Z. med. J. 89 (1979) 87 - 95
- 13 DAUM S. Herzinsuffizienztherapie mit Digitalis und Spironolacton - Untersuchungen im Rahmen präoperativer Behandlung mit Lungenresektionen.
Prax. Klin. Pneumol. 38 (1984) 406 - 411
- 14 DAUM S. et al. Therapie der beginnenden Herzinsuffizienz mit Digitalis und Piretanid.
noch nicht publiziert (Vordruck bei Prof. Daum, I. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts d. Isar, Ismaningerstr. 22, 8000 München)
- 15 DAUM S. et al. Therapie der Herzinsuffizienz mit Digitalisglycosid und Diuretikum.
noch nicht publiziert (Vordruck bei Prof. Daum, I. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar, Ismaningerstr. 22, 8000 München)
- 16 DIKSHIT K.J. et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 288 (1973) 1087 - 1090
- 17 DOBBS, S. Maintenance digoxin after an episode of heart failure, placebo controlled trial in outpatients.
British Medical Journal 1 (1977) 749 - 752

- 18 DREBINGER, K. Die Stauungsherzinsuffizienz, Pathophysiolgie und Therapie.
Med. Klinik 77 (1982) 502 - 507
- 19 ERDMANN E. et al. Zur kardialen Wirkung antikaliuretischer Pharmaka: klinische und biochemische Untersuchungen.
Klin. Wschr. 55 (1977) 985 - 994
- 20 FEHSKE, K.J., DITTBERNER H. Piretanid, ein vasoaktives Diuretikum.
Therapiewoche 32 (1982) 3970 - 3978
- 21 FERLINZ R. et al. Ergebnisse der Behandlung der chron. generellen alveolären Hypoventilation mit Aldadiene Kalium.
Med. Welt Nr. 32 (1969) 1751 - 54
- 22 FLEG J. et al. Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure ? A placebo controlled crossover study in patients with sinus rhythm.
Am Journ. of Med. 73 (1982) 244 - 250
- 23 FORTH W., HENTSCHLER D., RUMMEL W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz
4. Auflage Mannheim/Wien/Zürich
Bibliograph. Institut-Wissenschaftsverlag 1983, Seite 213 - 232
- 24 FRAZIER H., YAGER Drug therapy: The clinical use of diuretics.
N. Engl. J. Med. 288 (1973) 246 - 49
- 25 GILLIES A. et al. Comparison of piretanide and chlorothiazide in the treatment of cardiac failure.
Med. J. Aust. 1 (1980) 170 - 173

- 26 GOLD H. Digitalis: its action and usage
Med. Ann. Distr. Columbia Vol. 10, Nr. 4 (1941) 127 - 133
- 27 GRAHAM T. P. et al. Control of myocardial oxygen con-
sumption: relative influence of contractile state and
tension development.
J. Am. Invest. 47 (1968) 375 - 78
- 28 HÄCKL M. A., ANGEHRN W. et al. Zur Langzeitdigitalis-
therapie älterer Patienten: Ist die Mehrzahl unnötig di-
gitalisiert ?
Schweiz. Med. Wschr. 112, Nr. 51 (1982) 1888 - 91
- 29 HANRATH P., KUCK K.-H. Die Behandlung der Herzinsuffi-
zienz aus pathophysiologischer Sicht.
Therapiewoche 28 (1978) 8718 - 8725
- 30 HARVEY R., FERRER J. Some effects of digoxin upon the
heart and circulation in man, digoxin in left ventricular
function.
Am Journ. of Med. 10 (1949) 1353 - 1364
- 31 HARRISON T.R., PETERSDORF R., ADAMS R. et al. Principles
of Internal Medicine
253 Heart failure, 10. Edition, Auckland Tokyo
Mc Graw-Hill International Book Company (1984) pp. 1353-
1364
- 32 HÜTTEMANN U., SCHÜREN K.P. Die Wirkung von Aldactone
auf Atmung und Kreislauf beim chronischen Cor pulmonale.
Klin. Wschr. 50 (1972) 953 - 958
- 33 HUTCHEON D. E., MARTINEZ J. C. A decade of develop-
ments in diuretic drug therapy
J. clin. Pharmacol (1986) 567 - 579

- 34 HOLZGREVE, H. Therapie der Herzinsuffizienz mit Diuretika
Fortschr. Med. 100. Jhg. Nr. 31 - 32 (1982) 1451 - 56
- 35 INASAKA N. et al. Efficacy and safety of piretanide,
oral and intravenous, in cardiac insufficiency.
Clin. Rep. 13 (1980) 49 - 64
- 36 JOHNSTON G. D., MC DEVITT D. G. Is maintenance digoxin
necessary in patients with sinus rhythm.
The Lancet 1 (1979) 567 - 70
- 37 KNAUF E., MUTSCHLER E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics
of Xipamide in patients with normal and impaired
kidney function.
Europ. J. clin. Pharmacol. 26 (1984) 513 - 520
- 38 KONDOW T. et al. Diuretic activity of piretanide -
intravenous dose equivalence of piretanide injection in
liver cirrhosis patients.
Jap. J. clin. Pharmac. 11 (1980) 131 - 136
- 39 LAWRENCE J. R. et al. Kinetic and dynamic comparison
of piretanide and furosemide.
Clin. Pharmacol. Ther. 23 (May 1978) 558 - 565
- 40 LINDNER U., FEHSKE K.J. Herzinsuffizienz: Digitalis
oder Diuretika ?
Med. Klin. 78 (1983) 393 - 397
- 41 LIVERPOOL THERAPEUTICS GROUP Use of Digitalis in General
Practice.
Brit. Med. Jour. 2 (1978) 673 - 75
- 42 MACDONALD HULL Discontinuation of maintenance digoxin
therapy in general practice.
Lancet 2 (1977) 1054 - 5

- 43 MARONE C. Effects of a new diuretic (piretanide) compared with furosemide on renal diluting and concentrating mechanisms in patients with the nephrotic syndrome.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 17 (1980) 165 - 171
- 44 MCHAFFIE D. et al. The clinical value of digoxin in patients with heart failure.
Quarterly Journal of Medicine, New Series XLVII, Nr. 188 (1978) 401 - 419
- 45 MERKEL W. et al. Piretanide (HOE 118) a new high ceiling salidiuretic.
Eur. J. Med. Chem. 11 (1976) 399 - 405
- 46 MIYAMOTO M. et al. A clinical study of the new saluretic diuretic piretanide
Basic. Pharmacol. Ther. 7 (1979) 529 - 34
- 47 MIYAMOTO M. et al. The clinical effects and mechanisms of action of piretanide.
Jap. J. Clin. Pharmacol. 10 (1979) 13 - 19
- 48 MÜLLER F. O. et al. Potassium balance in piretanide and digoxin treatment.
Clin. Pharmacol. Ther. 31 (1982) 339 - 342
- 49 MSD SHARP UND DOHME GMBH MÜNCHEN MSD Manual der Diagnostik und Therapie
4. Krankheiten des Herzens und des Perikards, Herzinsuffizienz
3. Auflage, München, Wien, Baltimore
Urban und Schwarzenberg Verlag (1984) 805 - 824
- 50 NECHWATAL W. et al. Der Einfluß von Piretanid auf die zentrale Hämodynamik und Belastungstoleranz von Patienten mit Agina pectoris.
Herz/Kreislauf 2 (1982) 91 - 96

- 51 ODLIND B. Relation between renal tubular secretion and effects of five loop diuretics.
J. Pharmacol. exp. Ther. 211, 238 (1979)
- 52 PEREZ G.L. Discontinuation of Digitalis in the elderly
Practical Cardiology (Dez. 1978) 141 - 143
- 53 POZET N. et al. Activity of a new high efficiency diuretic in man: Piretanide (HOE 118).
Brit. J. Clin. Pharmacol 9 (1980) 577 - 583
- 54 RADER B. Comparison of the hemodynamic effects of mercurial diuretics and digitalis in congestive heart failure.
Circulation, Vol. XXIX(March 1964) 328 - 45
- 55 RIECKER G. Klinische Kardiologie
Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße
11.4.3 Diuretika, 2. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York
Springer Verlag (1982) 609 - 615
- 56 RIECKER G. Klinische Kardiologie
Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße
11.4.4 Die Pathologie des kardialen Ödems, 2. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York
Springer Verlag (1982) 584 - 588
- 57 SABIN G. Differentialtherapie mit Diuretika aus:
Medikamentöse Therapie der Altershypertonie von
H. VETTER. 1. Auflage Erlangen
Perimed Fachbuch Verlagsbuchgesellschaft (1985) 33 - 43
- 58 SANDLER H., DODGE H.T. Left ventricular tension and stress in man.
Circ. Res. 13 (1963) 91 - 100

- 59 SARUTA T., KATO E. The diuretic effect of piretanide in man.
Arzneimittel Forsch. 30 (1980) 1807 - 1812
- 60 SCHÄFER G.E., SIEVERT H. Der Einfluß von Diuretika auf die Myokardfunktion bei chron. Herzinsuffizienz.
DMW 108. Jahrgang, Nr. 46 (1983) 1764 - 66
- 61 SCHÄFER G.E., SIEVERT H. Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Der Einfluß von Hydrochlorothiazid und Triamteren auf die Hämodynamik.
Herz/Kreislauf 5 (1983) 235 - 39
- 62 SCHRÖDER R., SCHÜREN K.P. Positiv inotrope Wirkung von Aldadien Kalium (Aldactone pro injectione)
Klin. Wschr. 49 (1971) 1093 - 1096
- 63 SCHRÖDER R., RAMDOHR B. Direkte positiv inotrope Herz-wirkung von Aldactone.
DMW 97 (1972) 1535 - 1538
- 64 SCHÜREN K. P., HÜTTEMANN U. Chronisch obstruktive Lungen-erkrankungen: Die hämodynamische Wirkung von Digitalis beim cor pulmonale in Ruhe und Belastung.
Klin. Wschr. 52 (1974) 736 - 746
- 65 SCHÜREN K. P. Therapie der Herzinsuffizienz mit Diuretika.
Internistische Welt 12 (1984) 3 - 15
- 66 SHAPIRO S. The epidemiology of digoxin, a study in the Boston Hospitals.
J. Chron. Dis., Vol.22 (1969), pp. 361 - 371
- 67 SIEGENTHALER W., KAUFMANN W., HORNBOSTEL H., WALLER H.D. Lehrbuch der inneren Medizin, 1. Krankheiten des Herzens Herzinsuffizienz, 1. Auflage, Stuttgart, New York
Georg Thieme Verlag (1984) Seite 1.2 - 1.12

- 68 STRAUBER B.E. Neue Gesichtspunkte in der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz.
Therapiewoche 31 (1981) 477 - 490
- 69 TAYLOR S. H., STORSTEIN L. Diuresis in the treatment of heart failure.
Heart 8 (1983) 11 - 22
- 70 TEREDESAI P., PUSCHETT J. B. Acute effects of piretanide in normal subjects.
Clin. Pharmacol. Ther. 25 (1979) 331 - 339
- 71 TOBIN J.R. Treatment of congestive heart failure, digitalis glycosides are still the primary mode of therapy.
Arch. intern. Med. Vol. 138,(March 1978)453 - 454
- 72 VALETTE H. et al. Akute hemodynamic effect of a single intravenous dose of piretanide in congestive heart failure.
European Journal of Clinical Pharmacology. 24 (1983) 163-167
- 73 VALETTE H. et al. Comparison of hemodynamic effects of furosemide and piretanide in normovolemic patients.
Journ. of Cardiovascular Pharmacol. 2 (1980) 103 - 111
- 74 WEBER K. T. et al. Left ventricular force length relationship of isovolumic and ejection contractions.
Am J. Physiol. 231 (1976) 332 - 340
- 75 WILSON J.R. et al. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man.
The American Journ. of Med., Vol. 70(Febr. 1981) 234 - 39

76 WINAVER J. et al. Dissociative effects of piretanide
on proximal tubular PO_4 and HCO_3 transport.
Am. Physiol. Soc. 238 (1980) 60 - 67

77 YAMAUCHI K. et al. Clinical effectiveness of piretanide
(HOE 118) in patients with congestive heart failure - a
crossover study with furosemide.
Clin. Rep. 14 (1980) 4116 - 20

78 ZATUCHNI J. Diuretics or digitalis in heart failure?
Lancet 10 (1980) p 746