

# WIENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Separatabdruck aus 128. Jahrgang, 1978, Nr. 8 (S. 237—240)

Alle Rechte vorbehalten. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages diesen Sonderdruck oder Teile davon nachzudrucken oder auf sonstige Weise zu vervielfältigen. Verlag Brüder Hollinek, Wien

Eigentümer und Herausgeber: Brüder Hollinek & Co., GmbH. — Verleger: Brüder Hollinek KG — Nach dem Pressegesetz verantwortlicher Redakteur: Dr. med. Kurt Berger — Alle: Gallgasse 40 a, A-1130 Wien — Druck: Brüder Hollinek, IZ NO-Süd, Objekt 26, A-2351 Wiener Neudorf, Stadtbüro wie Verlag.

Aus der I. Medizinischen Abteilung (Vorstand: Doz. Dr. H. Czitober) der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien

## Der Einfluß von Nitroglyzerin auf die zentrale Hämodynamik im Lagerungsversuch und unter körperlicher Belastung bei Koronargefäßkranken

Von W. Reiterer und H. Czitober

Die symptom-limitierte Leistungsfähigkeit des Koronargefäßkranken resultiert aus dem Mißverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot (Koronarreserve). Bilanzvorteile für ischämische Myokardareale sind zu erwarten aus der Abnahme des diastolischen Herzvolumens und des arteriellen Blutdruckes (Determinanten der Wandspannung), durch Verminderung der Herzfrequenz und des Inotropiezustandes (Kontraktilität) sowie durch Blutumverteilung in die Myokardinnenschichten (regulative Koronardilatation, Redistribution) mit Erhöhung des Koronarflow während der Diastole.

Die *antianginöse Wirkung von Nitroglyzerin* beruht neben kardialen vorwiegend auf extrakardialen Angriffspunkten: Unter Ruhebedingungen führt die Dilatation des kapazitiven Systems (Niederdrucksystem) zur Druckentlastung im großen und kleinen Kreislauf (Abnahme der Vor- und Nachlast) mit reflektorischem Frequenzanstieg. Das venöse Pooling verbesserte die Perfusion endomyokardialer Regionen durch günstigen Einfluß auf die extravasale Komponente des Koronargefäßwiderstandes (verminderte Wandspannung, beschleunigte Relaxation). In den Hintergrund treten kardiale Angriffspunkte, wie eine flüchtige allgemeine Koronardilatation und eine direkte positiv-inotrope Eigenwirkung (4, 7, 9, 12, 13, 17, 21, 22, 24, 27, 28).

Abgesehen davon, daß wenig Daten über den Einfluß von Nitroglyzerin auf die zentrale Hämodynamik unter körperlicher Belastung vorliegen, war es das Ziel unserer Studie, für Untersuchungen mit anderen antianginösen Substanzen Vergleichswerte zur Beschreibung von Wirkungsspektren zu erarbeiten.

### *Krankengut und Methodik*

11 männliche Probanden im Alter zwischen 41 und 65 Jahren ( $\bar{x}$  = 53,6 Jahre), bei denen die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit durch Anamnese, Belastungsun-

tersuchung und zum Teil durch Koronarangiographie gesichert war, nahmen aus freien Stücken an der Untersuchung teil. Jegliche antianginöse Dauermedikation war seit wenigstens 10 Tagen ausgesetzt. Die invasive, rechnerunterstützte leistungsphysiologische Untersuchung bestand aus einer Volumbelastung durch Hochlagerung der Beine (Lagerungsversuch [20]) und aus einer Fahrradergometerarbeit im Liegen (dynamische Arbeit). Neben ergospirometrischen Daten (Sauerstoffaufnahme, Atemminutenvolumen u. a.) wurden die Druckwerte im kleinen Kreislauf mittels Einschwemmkatheter (F<sub>4</sub>) und die Blutdruckwerte im großen Kreislauf auskultatorisch gemessen. Das Herzminutenvolumen und abgeleitete Größen der zentralen Hämodynamik wurden nach dem *Fickschen* Prinzip bereits während der Untersuchung mit Hilfe einer Datenverarbeitungsanlage berechnet und neben ergospirometrischen Daten und Druckwerten als alphanumerischer Print-out und als Plotterdiagramm online dargestellt. Einzelheiten über die Untersuchungstechnik wurden an anderer Stelle berichtet (18, 19).

Der Untersuchungsplan sah vorerst die Bestimmung der Leerwerte vor: Ruhebedingung im Liegen, Lagerungsversuch und Ergometerarbeit unter *Steady-state*-Bedingungen, wobei jene Belastungsstufe angestrebt wurde, die gerade noch – nicht mehr symptomfrei – toleriert wurde (im Mittel 41 Watt). 20 Minuten nach Ende des Belastungstests wurde den Probanden 2 Hübe eines Nitroglyzerin-Sprays<sup>1)</sup> auf die Mundschleimhaut aufgesprüht. Nach weiteren 10 Minuten wurde mit dem Lagerungsversuch begonnen; anschließend wurde für die Ergometerarbeit die im Vorversuch erreichte höchste Belastungsstufe eingestellt.

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte im Paarvergleich zwischen Leerwert und Meßwert (Lagerungsversuch und dynamische Arbeit).

<sup>1)</sup> Nitrolingual®-Spray 0,4 (Pohl-Boskamp, BRD); pro Einzeldosis 0,4 mg Nitroglyzerin in aromatisierter ölgiger Lösung.

**Ergebnisse**

In der Tabelle 1 sind der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ( $\bar{s}_x$ ) angeführt. Abbildung 1 zeigt die prozentuelle Abweichung der Meßwerte nach Intervention vom Leerwert (Leerwert = 100%).

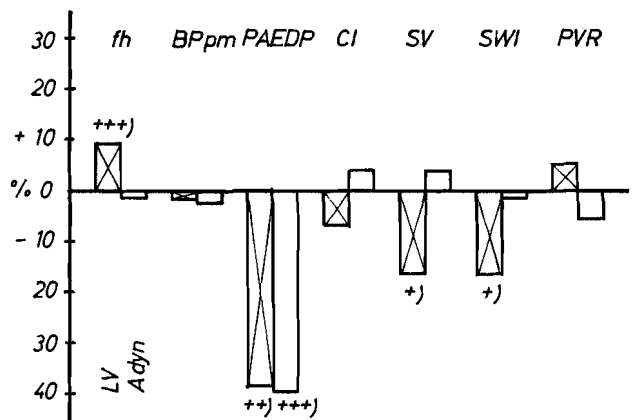
**A. Ruhebedingungen im Liegen:** Wegen zahlreicher Störfaktoren erachten wir diese Meßwerte als von untergeordneter Bedeutung. Lediglich für das Herzfunktionsdiagramm wurden Meßwerte verwendet (CI = 3,16 l/min<sup>2</sup>/min und PAEDP = 10,2 mm Hg im Mittel).

**Tab. 1. Zentrale Hämodynamik im Lagerungsversuch (LV) und bei dynamischer Arbeit (Adyn) im Liegen (Fahrradergometrie). Vergleich zwischen Leerwert (0) und Nitroglycerin (Ni).**

N = 11. Mittlere Belastungsintensität im Steady-state 41 Watt.  
**Zeichenerklärung:** fh = Herzfrequenz, CI = Herzindex, SV = Schlagvolumen, avDO<sub>2</sub> = arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz, VO<sub>2</sub> = Sauerstoffaufnahme, Sv̄ = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung, VE = Atemminutenvolumen, PAEDP = enddiastolischer Pulmonalarteriendruck, PAPm = integrierter Pulmonalarterienmitteldruck, BPpm = arterieller Mitteldruck, SWI = Schlagarbeitsindex, PVR = peripherer Gefäßwiderstand, PulmVR = pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand.  
 \*) 2 P ≤ 0,05, \*\*) 2 P ≤ 0,01, \*\*\*) 2 P ≤ 0,001.

	LV-0	LV-Ni	Adyn-0	Adyn-Ni	$\bar{x}$	$\bar{s}_x$
fh beats/min	71,6 2,4	78,4 <sup>+++</sup> 2,1	104,0 3,4	102,4 3,1		
CI l/min/m <sup>2</sup> KO	3,58 0,22	3,33 0,23	5,51 0,28	5,74 0,45		
SV ml	92,5 5,2	77,3 <sup>+</sup> 6,0	95,8 2,8	99,6 6,1		
avDO <sub>2</sub> Vol%	5,07 0,31	5,03 0,33	9,54 0,41	9,43 0,55		
VO <sub>2</sub> l/min STPD	0,32 0,02	0,30 0,02	0,95 0,06	0,96 0,07		
Sv̄ %	71,2 2,0	71,4 2,2	50,1 2,7	50,5 3,3		
VE l/min	8,03 0,45	8,35 0,45	21,8 1,62	21,1 1,31		
PAEDP mm Hg	12,5 1,9	7,7 <sup>+++</sup> 0,8	23,6 2,0	14,3 <sup>+++</sup> 1,7		
PAPm mm Hg	21,3 2,5	14,3 <sup>+++</sup> 1,0	38,3 2,6	24,3 <sup>+++</sup> 2,5		
BPpm mm Hg	109,4 4,4	107,8 4,8	123,4 5,4	120,6 3,8		
SWI g·m/m <sup>2</sup>	78,2 4,0	65,2 <sup>+</sup> 6,7	92,7 4,3	91,7 4,6		
PVR dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	1377 109	1446 109	1002 71	947 76		
PulmVR dyn.sec.cm <sup>-5</sup>	248,2 26,4	190,9 <sup>+</sup> 24,5	283,8 14,3	181,9 <sup>+++</sup> 19,6		

**B. Lagerungsversuch:** Die Messung erfolgte 5 Minuten nach Anheben der Beine auf die Pedale der Tretkurbel. Im Vergleich zwischen Leerwert und Medikament steigt nach Nitroglycerin die Herzfrequenz signifikant an (+ 9,5% im Mittel). Die regulative Abnahme des Schlagvolumens um 16,4% im Mittel führt zu einer nur unbedeutenden Verminderung der Volumensleistung (Herzindex praktisch unverändert), da die O<sub>2</sub>-Aufnahme und die arterio-venöse Sättigungsdifferenz unbeeinflusst bleiben. Für die Schlagarbeit des linken Ventrikels läßt sich eine signifikante Verminderung errechnen (- 16,6% im Mittel), wenn auch der arterielle Mitteldruck (+ 1,5% im Mittel) und der periphere Gefäßwiderstand (+ 5,2%) keine gerichtete Veränderung zeigen. Die höhere kapazitive Toleranz gegenüber der Volumenschiebung im Lagerungsversuch zeigt sich am ausgeprägten Abfall des enddiastolischen (- 38,4% im Mittel) und des mittleren Pulmonalarteriendruckes (- 32,9% im Mittel) (Abb. 2). Bei

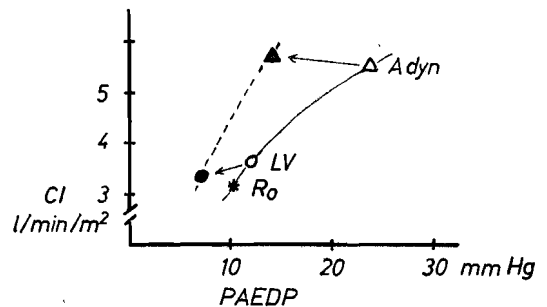


**Abb. 1. Prozentuelle Abweichung einzelner Meßwerte der zentralen Hämodynamik nach Applikation von Nitroglycerin-Spray vom Leerwert.**

Signifikanzschwellen für t-Test für paarweise Versuchsanordnung: + = 2 P ≤ 0,05; ++ = 2 P ≤ 0,01; +++ = 2 P ≤ 0,001.  
 LV = Lagerungsversuch, Adyn = Fahrradergometrie im Liegen.

unveränderter Volumensleistung sinkt der pulmonal-vaskuläre Widerstand um 22,9% im Mittel.

**C. Dynamische Arbeit:** Die mittlere Belastungsstufe im Steady-state der Fahrradergometerarbeit im Liegen betrug 40,9 Watt im Mittel (Range 20 bis 50 Watt). Dies war die höchste Belastungsstufe, die im Leerwertversuch gerade noch symptom-limitiert (mit Angina-pectoris-Beschwerden) toleriert wurde. Nach Verabreichung von Nitrolingual®-Spray war keiner der Probanden durch Angina-pectoris-Beschwerden auf der vergleichbaren Belastungsstufe limitiert.



**Abb. 2. Herzfunktionsdiagramm aus Volumensleistung (Herzindex) und linksventrikulärem Füllungsdruck (als Index PAEDP).**

Unter Nitroglycerin zeigt sich eine Linksverlagerung der Funktionskurve: unveränderte Volumensleistung bei normalem Füllungsdruck.  
 O, Δ = Leerwert, ●, ▲ = nach Nitroglycerin; \* = Ruhewert im Liegen (Beine flach gelagert).

Im Gegensatz zu den Meßwerten unter der Ruhebedingung des Lagerungsversuches ist unter körperlicher Belastung eine höhere Arbeitsherzfrequenz nach Nitroglycerin nicht zu beobachten. Schlagvolumen und Herzindex weisen keine gerichtete Veränderung auf (Herzindex: + 4,1% im Mittel). Die mittlere Sauerstoffaufnahme und das Atemminutenvolumen entsprechen nach Nitroglycerin dem Referenzwert, desgleichen die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung und die arterio-venöse Sättigungsdifferenz. Unter Belastung werden durch Nitroglycerin der arterielle Mittel-

druck (-2,2% im Mittel) und der periphere Gefäßwiderstand (-5,5% im Mittel) unter der gewählten Dosis nur unbedeutend beeinflusst.

Ausgeprägte Veränderungen zeigen sich bei den Koronargefäßkranken im Niederdrucksystem: Der enddiastolische Pulmonalarteriendruck fällt von 23,6 mm Hg im Mittel auf 14,3 mm Hg ab (-39,4%), gleichgerichtet verhält sich der mittlere Pulmonalarteriendruck (siehe Abb. 2). Unter Nitroglycerin fällt der pulmonal-vaskuläre Widerstand im Vergleich zum Lagerungsversuch noch weiter gering ab (-4,7% im Mittel) bei einer Steigerung der Volumsleistung um 72,3% über den Ruhewert. Subjektive Beschwerden oder Mißempfindungen wurden von den Probanden nicht beklagt.

### Diskussion

Die Folgen der koronaren Herzkrankheit zeigen sich vornehmlich in einer Leistungsminderung mit pektanginösen Beschwerden, wobei die Symptome in der Regel mit EKG-Veränderungen im Sinne einer Belastungskoronarsuffizienz verbunden sind. Ischämische Myokardareale führen zu einer Funktionsstörung des Herzmuskels mit Beeinträchtigung der Volums- und Druckleistung, die sich in der einfachen, nicht-invasiven ergometrischen Untersuchung am verzögerten oder fehlenden Anstieg des peripheren Blutdruckes erkennen läßt.

Mittels ergospirometrischer Untersuchungstechnik wird eine verminderte Volumsleistung an Hand der verzögerten Adaption, d. h. an einem trägeren Anstieg der O<sub>2</sub>-Aufnahme auf einen Belastungsimpuls hin, und an größeren Anteilen der anaeroben Energiegewinnung unter rektangulär-triangularer Fahrradergometrie objektivierbar (18). Die Störung im Kontraktionsablauf führt zur Abnahme des Schlagvolumens bei Größenzunahme des enddiastolischen Volumens. Der Anstieg des enddiastolischen Ventrikeldruckes wird zusätzlich durch eine Complianceänderung infolge verzögerter Relaxation verstärkt (1, 5, 15, 16, 23, 29). Der abnorme linksventrikuläre bzw. linksatriale Füllungsdruck kann durch Mikroherzkatheterismus (Druckmessung im Lungenkreislauf) am Meßwert PAEDP (enddiastolischer Pulmonalarteriendruck) einfach und verläßlich beobachtet werden (3, 16).

Die Bestimmung von ergospirometrischen und hämodynamischen Meßwerten in einem Untersuchungsgang führt zu einer umfassenden quantitativen Beschreibung der kardio-pulmonalen Funktionsreserven unter körperlicher Belastung. Durch den Einsatz der Datenverarbeitung können beim Risikopatienten bereits während der Untersuchung abnorme Reaktionen hinsichtlich der Volumsleistung des Herzens und der Druckveränderungen im kleinen und großen Kreislauf erfaßt und beurteilt werden (19).

In unserem Krankengut fanden wir im maximal tolerablen Belastungssteady-state eine grenzwertig normale Volumsleistung mit deutlichem Anstieg des PAEDP. Nach Gabe von Nitroglycerin als Nitrolingual®-Spray verschwanden auf vergleichbarer Belastungsstufe die limitierenden Symptome der Angina pectoris. Die Volumsleistung wurde bei dann allerdings regelrechten Druckwerten im kleinen Kreislauf nur unbedeutend verbessert. Eine entscheidende Verminderung der Nachlast blieb aus. Eine Zunahme der Belastungsherzfrequenz haben wir im Vergleich zu anderen Autoren nicht beobachtet (11, 12).

Die Verbesserung der Myokardfunktion beim Koronar-kranken unter Nitroglycerintherapie wird einer ausgeprägten Abnahme der Vorlast (diastolische Ventrikelfüllung) infolge venösem Pooling zugeschrieben (7, 9, 17). Dies läßt sich bei unserer Untersuchung an Hand des Lagerungsversuches erkennen (siehe Abb. 2). Trotz einer Blutverschiebung von etwa 200 ml zentralwärts durch Hochlagerung der Beine liegen die Druckwerte im kleinen Kreislauf nicht nur unter dem Vergleichswert, sondern auch noch unter den Ruhewerten bei flach gelagerten Beinen. Für einen relativen Volumsmangel durch Kapazitätssteigerung im Niederdrucksystem (Pooling) spricht der Herzfrequenzanstieg mit Abnahme des Schlagvolumens bei nicht signifikant vermindertem Herzindex (Volumsleistung) im Lagerungsversuch unter Nitroglycerin.

Da bei vermindertem venösem Angebot (kleinere Vorlast, kleineres diastolisches Herzvolumen) auch die Volumsleistung abnimmt, verwundert die gering verbesserte Volumsleistung unter Belastung bei unseren Koronarkranken. (2, 26). Das Ausbleiben der ischämischen Myokardfunktionsstörung darf hierfür als ursächlich angeführt werden (16, 23). Des weiteren sehen wir keine bedeutsame Veränderung der Nachlast, lediglich eine geringe und nicht signifikante Abnahme des arteriellen Mitteldruckes (nicht blutig gemessen) und des peripheren Widerstandes bei einer Dosis von 0,8 mg Nitroglycerin. Invasive linksventrikuläre Untersuchungen bei Koronargefäßkranken weisen auf eine Abnahme des Ausflußwiderstandes hin, wodurch die bessere Volumsleistung trotz geringerer Vorlast erklärt werden kann (21). Die Änderungen im zeitlichen Ablauf des momentanen Ventrikeldruckes und der Ventrikelgeometrie führen zu einer Senkung der linksventrikulären Wandspannung, währenddessen die Herzfrequenz und die Kontraktilität unbeeinflusst bleiben. Die Auswirkung auf diese Hauptdeterminante des myokardialen Sauerstoffbedarfes führt letztlich zu einer Verschiebung der myokardialen Ischämieraktion in Belastungsstufen höherer Intensität (bei unseren Probanden im Mittel um 25 Watt für Steady-state-Bedingungen).

Der rasche Wirkungseintritt von Nitroglycerin mit sofortiger Verbesserung der Herzfunktion im oben erwähnten Sinne erschließt neben der klassischen Anwendung im Angina-pectoris-Anfall und in der prophylaktischen Einnahme vor außergewöhnlichen körperlichen Belastungen neue Indikationsgebiete, wie die akute und chronische Linksherzinsuffizienz, die Akutphase des Myokardinfarktes und die abnorme Druckbelastung bei einer Blutdruckkrise (6, 8, 10, 14, 25). Die genauere Kenntnis des Wirkungsmechanismus eines bewährten Arzneimittels führt im Verein mit klaren Vorstellungen über die Pathophysiologie der Herzfunktion zu neuen therapeutischen Anwendungsbereichen.

### Zusammenfassung

Bei 11 Patienten mit den Symptomen einer koronaren Herzkrankheit wurden ergospirometrische und hämodynamische Befunde im Lagerungsversuch und unter Fahrradergometerarbeit im Liegen erhoben. Nach Nitroglycerin (0,8 mg Nitrolingual®-Spray) waren die Probanden auf vergleichbarer Belastungsstufe (41 Watt im Mittel) nicht mehr durch Angina-pectoris-Sensationen limitiert.

Gegenüber dem Leerwert fehlte eine Zunahme der Herzfrequenz; Schlagvolumen und Herzindex stiegen nur

unbedeutend an, der arterielle Mitteldruck und der periphere Widerstand (- 5,6%) fielen gering ab (n. sig.). Hingegen war der Abfall des enddiastolischen (PAEDP) und des mittleren Pulmonalarteriendruckes sowie des pulmonalvasculären Widerstandes hoch signifikant (bis - 40% vom Referenzwert), d. h. nach Nitroglyzerin blieb auf der vergleichbaren Belastungsstufe eine abnorme Drucksteigerung im Lungenkreislauf, insbesondere ein Anstieg des Index für den linksventrikulären Füllungsdruckes (PAEDP), aus. Diese Funktionsverbesserung bei den Koronarkranken unter Belastung ist primär einer verminderten Vorlast (enddiastolische Ventrikelfüllung) durch Kapazitätzunahme im Niederdrucksystem zuzuschreiben. Als Hinweis hierfür werden im Lagerungsversuch unter Nitroglyzerin Zeichen eines relativen Volumsmangels evident, d. h. es folgen ein Herzfrequenzanstieg (+ 9,4%) mit Abnahme des Schlagvolumens (- 16,4%) bei gering vermindertem Herzindex. (- 7%; n. sig.) und eine hochsignifikante Druck- und Widerstandsveränderung im kleinen Kreislauf (- 32,9% bzw. - 22,9%).

In der Prävention abnormer hämodynamischer Belastungsreaktionen des Koronargefäßkranken bewährte sich die untersuchte Applikationsform von Nitroglyzerin nachweisbar an Hand subjektiver Kriterien und objektiver Meßwerte der zentralen Hämodynamik.

#### Literatur

(1) W. A. Baxley, H. T. Dodge, C. E. Rackley, H. Sandler und D. Pugh: *Circulation* 55 (1977): 564. - (2) V. S. Bishop, D. F. Peterson und L. D. Horwitz: *Internat. Review of Physiology* 9 (1976): 239. - (3) H. Buggs, G. E. Wettach und Fr. B. Balbuna: *Heart and Lung* 2 (1973): 232. - (4) W. Delius und E. Enghoff: *Circulation* 42 (1970): 787. - (5) W. H. Gaasch, H. J. Levine, M. A. Quimones und J. K. Alexander: *American Journal of Cardiology* 38 (1976): 645. - (6) R. Gray, K. Chatterjee, J. K. Vyden, J. S. Forrester und H. J. C. Swan: *American Heart Journal* 90 (1975): 346. - (7) H.

Greenberg, E. M. Dwyer, A. G. Jameson und B. H. Rinkernell: *American Journal of Cardiology* 36 (1975): 426. - (8) L. Hurwitz, J. Naughton, P. A. Gotman und A. Miller: *Chest* 69 (1976): 10. - (9) M. Kokubun, N. Taira und K. Hashimoto: *Jap. Heart. J.* 15 (1974): 126. - (10) K. M. Kent, E. R. Smith, D. R. Redwood und S. E. Epstein: *American Journal of Cardiology* 33 (1974): 513. - (11) H. Kreuzer in: Nitrate. Wirkung auf Herz und Kreislauf. Hrsg. W. Rudolph und M. W. Siegenthaler. Urban & Schwarzenberg, München 1976. - (12) P. Lichtlen in: Nitrate. Wirkung auf Herz und Kreislauf. Hrsg. W. Rudolph und M. W. Siegenthaler. Urban & Schwarzenberg, München 1976. - (13) D. Loisançe: *Cœur et Médecine interne* 13 (1974): 125. - (14) M. Luther und U. Röken: *Herz/Kreisl.* 8 (1976): 654. - (15) T. Mann, B. R. Brodie, W. Grossman und L. P. McLaurin: *Circulation* 55 (1977): 761. - (16) J. O. Parker, J. R. Ledwich, R. O. West und R. B. Case: *Circulation* 39 (1969): 745. - (17) W. K. Raff und W. Lochner: *Med. Klin.* 69 (1974): 1100. - (18) W. Reiterer: *Basic. Res. Cardiol.* 71 (1976): 482. - (19) W. Reiterer in: *Computers in Cardiology*. St. Louis 1976. - (20) W. Reiterer, H. Nissel und H. Czitober: Tagungsbericht der Arbeitsgemeinschaft für klinische Atemphysiologie, Graz 1976. - (21) G. Sauer, J. Jehle, R. Karsch, H. Kreuzer, K. L. Neuhaus und P. Spiller: *Z. Kardiol.* 65 (1976): 753. - (22) A. D. Sniderman, P. Herscovitch, D. Marpole und E. L. Fallen: *CHEST* 66 (1974): 545. - (23) B. E. Strauer: *Internist* 18 (1977): 294. - (24) M. Strauch in: Nitrate. Wirkung auf Herz und Kreislauf. Hrsg. W. Rudolph und M. W. Siegenthaler. Urban & Schwarzenberg, München 1976. - (25) W. R. Taylor, J. S. Forrester, P. Magnusson, T. Takano, K. Chatterjee und H. J. C. Swan: *American Journal of Cardiology* 38 (1976): 469. - (26) S. F. Vatner und M. Pagani: *Progress in Cardiovascular Diseases* 19 (1976): 91. - (27) K. W. Westermann, R. Eggert, G. Kugler, A. F. Langbehn und K. Peters: *Herz/Kreisl.* 7 (1975): 392. - (28) W. H. Willis, R. O. Russell und C. E. Rackley in: *Drugs in Cardiology*. Vol. 1, part 1. Hrsg. E. Donoso. Stratton intercontinental medical book corporation, New York 1975. - (29) R. H. Ylikahri: *Annals of Clinical Research* 9 (1977): 102.

Anschrift der Verfasser: OA Dr. W. Reiterer, Doz. Dr. H. Czitober, I. Medizinische Abteilung der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien, Mariannengasse 10, A-1090 Wien.

