

SKRIPT HERZ UND KREISLAUF

[Arno Helmberg](#)

Dieses Skriptum ist eine Lernhilfe zu meiner Vorlesung im Modul "Herz-Kreislaufsystem" an der Medizinischen Universität Innsbruck. Ich möchte alle Studierenden ermutigen, sich eine gute Basis an medizinischem Englisch zu erarbeiten und stelle das Skriptum daher auch in einer [Englischen Version](#) zur Verfügung.

Version 4.1

©Arno Helmberg 2011-2016

Pdf- Version von <http://www.helmberg.at/herz-kreislauf.htm>

1. REGULATION VON HERZMINUTENVOLUMEN UND DURCHBLUTUNG

Mehrzeller benötigen eine effiziente Logistik, um alle Zellen mit dem nötigen zu versorgen. Manche Güter, wie Energieträger, können zu einem gewissen Ausmaß in Zellen gespeichert werden, andere, wie Sauerstoff und CO₂, müssen *just in time* geliefert oder abtransportiert werden.

Der Kreislauf unseres Körpers muss analogen Anforderungen gerecht werden wie unsere Stromversorgung: viele parallel geschaltete Verbraucher mit zeitlich stark variierender Leistungsabnahme müssen zu allen Zeiten versorgt werden. Dies bedeutet, dass das "Kraftwerk", unser Herz, über ein breites Leistungsband reguliert werden muss. Den "Strom", den unser Herz erzeugt, messen wir als Herzminutenvolumen (HMV): Schlagvolumen x Herzfrequenz.

Szene 1: Wir sitzen noch etwas verlangsamt beim Frühstück. Lange gelernt gestern Abend. Unsere Herzfrequenz beträgt 60 Schläge pro Minute, unser Schlagvolumen 70 ml. Mühsam berechnen wir unser HMV: $60 \times 70 = 4200$ ml, also 4,2 l. Hm. Was ist heute eigentlich für ein Tag? Mittwoch?! Erste Stunde Pathophysiologie Vorlesung!! Und der Bus kommt in drei Minuten!!!

Szene 2: Wir schnappen uns den Rucksack, knallen die Wohnungstür zu und rasen den Anstieg zur Haltestelle hoch. Der Bus steht schon da! Ein letzter Sprint! Freundlicherweise öffnet der Fahrer noch einmal die Tür. Keuchend sinken wir auf den nächsten freien Sitz. Unser Puls rast mit 185, unser Schlagvolumen ist auf 120 ml hochgeschossen: unser HMV ist $185 \times 120 = 22.200$ ml. Mit mehr als 22 l ist es **fünf** Mal so groß wie wenige Minuten vorher.

Unser kardiovaskuläres System muss also sehr rasch auf geänderte Anforderungen reagieren, und zwar auf mehreren Ebenen.

In unserem Beispiel springt der Sauerstoff- und Energieverbrauch unserer Muskeln innerhalb von Sekunden von nahe Null auf Hundert; die dadurch benötigte Durchblutung der Skelettmuskeln und, natürlich, auch des Herzens selbst steigt um ein Vielfaches. In Ruhe werden nur etwa 20% der Muskelkapillaren durchblutet. Beim Sprint sind alle Kapillaren

geöffnet, sodass sich der Radius des sogenannten Krogh-Zylinders drastisch reduziert. Der von August Krogh definierte Zylinder ist das Gewebsvolumen, das von einer einzelnen Kapillare mit Sauerstoff versorgt wird. Inzwischen muss der Bedarf anderer Organe aber auch im Auge behalten werden. Es wäre wenig hilfreich, alles Blut in die Muskeln zu leiten: unser Hirn würde das als Erstes merken, oder eben gerade nicht mehr merken, denn es sitzt in der höchsten Position mit dem geringsten hydrostatischen Druck. Sobald seine Sauerstoffversorgung in die Knie geht, verlieren wir das Bewusstsein und kollabieren.

Es reicht also nicht aus, das Herzminutenvolumen zu regeln. Jemand muss zusätzlich den Bedarf der verschiedenen Organe berücksichtigen und Durchblutungsanforderungen bremsen, die den Gesamtorganismus gefährden würden. Dieser Jemand muss ziemlich schlau sein, denn unsere Organe haben sehr unterschiedliche Anforderungen an die Durchblutung. Zentralnervensystem und Herz müssen wir immer versorgen, sonst sind wir tot. Eine Stufe darunter befinden sich Niere und Leber: drehen wir ihre Durchblutung herunter, sind wir nicht sofort tot, aber in sehr ernsten Schwierigkeiten. Andere Organe, wie der Darm, überstehen eine gewisse Zeit minimaler Perfusion. Die Haut selbst toleriert einen Rückgang der Durchblutung recht gut, da sie Sauerstoff von außen beziehen kann. Abhängig von der Temperatur kann es jedoch sein, dass wir ihre Kühlungsfunktion benötigen, die nur mit Hilfe reichlicher Durchblutung funktioniert. Insgesamt bedeutet das, dass der schlaue Jemand, der das alles organisiert, Milliarden kleiner präkapillärer Hähne zugleich adjustieren muss, damit die Anforderungen aller Zellen unseres Organismus erfüllt werden.

Beginnen wir mit einem Blick auf die Basis unseres Logistiksystems, die Mikrozirkulation.

2. MIKROZIRKULATION

Autoregulation

Autoregulation ist ein lokaler Mechanismus, der die Durchblutung eines Gewebes über einen breiten Druckbereich nahezu konstant hält. Erhöhter Druck führt zur Dehnung glatter Gefäßmuskulzellen, die sich daraufhin kontrahieren. Ebenso löst ein Anstieg des P_{O_2} oder ein Abfall des P_{CO_2} oder der äquivalente pH-Anstieg eine Vasokonstriktion aus und *vice versa*. Zur Autoregulation tragen zusätzlich lokale Konzentrationsveränderung von ATP, ADP, Adenosin, Laktat und K^+ bei.

In manchen vitalen Organen, speziell ZNS und Herz, kann die Autoregulation nicht durch systemische Faktoren außer Kraft gesetzt werden. In den meisten Teilen unseres Körpers wird die Autoregulation jedoch von systemischen Faktoren überlagert, vor allem durch das autonome Nervensystem.

Kapillaren

Um einen effizienten Austausch von Sauerstoff, CO_2 und Metaboliten zu gewährleisten, müssen die Diffusionsstrecken klein und die Flussgeschwindigkeiten niedrig gehalten werden.

Unsere Gewebe werden durch ein dichtes Netzwerk von Kapillaren durchzogen, die aus nichts anderem als einer einzelnen Schicht von Endothelzellen mit einer Basalmembran bestehen. Während das Blut mit einer Geschwindigkeit von bis zu 20 cm pro Sekunde durch die Aorta schießt, bewegt es sich in einer Kapillare in der gleichen Zeit nur ein Drittel Millimeter. Der Gesamtquerschnitt aller Kapillaren im großen Kreislauf wurde auf 3000 cm^2 geschätzt, der im Lungenkreislauf sogar auf 4000 cm^2 . Der Kapillardruck ist gering, etwas 10-10 mm Hg, hängt aber stark von der Lage ab: wenn wir uns in den Finger schneiden, heben wir ihn hoch, um die Blutung zu stoppen.

Es gibt mehrere Arten von Kapillaren:

- Die meisten Organe haben kontinuierliche Kapillaren, bei denen die Endothelzellen an manchen Stellen durch *tight junctions* verbunden sind, an anderen jedoch nicht, sodass zwischen den Endothelzellen Spalträume bleiben, durch die gelöste Stoffe diffundieren können. Makromoleküle können auch via Transzytose durch das Endothel gelangen. Viel dichter sind Kapillaren im ZNS, die mit durchgehenden *tight junctions* plus einer zweiten zellulären Schicht aus den Fußfortsätzen der Astrozyten die Blut-Hirn-Schranke aufbauen. In Hirnkapillaren müssen daher alle polaren Moleküle, einschließlich Glucose und Aminosäuren, aktiv über die Endothelschranke transportiert werden.
- Bei höherem Transportbedarf für gelöstes Material werden fenestrierte Endothelzellen eingesetzt. Fenestrierte Kapillaren finden sich in Darm oder Glomerula.
- Sinusoide sind weite Kapillargefäße mit großen Diskontinuitäten zwischen Zellen und weiter Fenestrierung. Sinusoide sind die typischen Kapillargefäße der Leber.

Endothel

Endothel besteht aus mesenchymalen Zellen, die ihren Ursprung in hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark haben. So fiel z. B. auf, dass bei Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie Endothelzellen mit Philadelphia-Chromosom auftreten. Endotheliale Vorläuferzellen wandern also aus dem Knochenmark aus, um sich an Orten des Kapillarwachstums oder Gewebsumbaus anzusiedeln. In dieser Wanderung werden sie durch Faktoren wie VEGF geleitet.

Die endotheliale Oberfläche ändert sich mit ihrem Funktionszustand: während sie gewöhnlich die Adhärenz von Leukozyten und Plättchen verhindert, fördert sie im aktivierten Zustand die Auswanderung von Leukozyten und die Gerinnung.

Im Ruhezustand wenden Endothelzellen dem Blut eine dicke Glykokalyx aus Glykoproteinen und Proteoglykanen zu. Proteoglykane tragen lange Glycosaminoglykan-Seitenketten wie Heparansulfat. Durch ihre zahlreichen polaren Gruppen binden diese einen enormen Wassermantel, sodass eine Gleitgel-Schicht für die entlang rutschenden Zellen und Plättchen entsteht. Das Gesamtvolumen des endothelialen Glykokalyx-Gels in unserem Körper wurde auf etwa 1.7 Liter geschätzt. Die Gleitschicht schützt nicht nur die Blutzellen vor mechanischen Schäden, sie verhindert auch, dass die Endothelzellen selbst durch den viskösen Widerstand geschädigt oder abgeschert werden. Zusätzlich helfen zahlreiche negative Ladungen, die sich sowohl auf der endothelialen Glykokalyx als auch auf der Oberfläche der Blutkörperchen gegenüberstehen, eine Adhärenz zu vermeiden.

Mit Hilfe der Cyclooxygenase produzieren Endothelzellen Prostacyclin (Prostaglandin I₂), das hemmend auf Plättchenaggregation und relaxierend auf glatte Muskelzellen wirkt.

Endothelaktivierung

Endothelzellen reagieren auf mechanische wie auf chemische Signale. Zwar ist man sich über die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht einig, doch sind Endothelzellen in der Lage, Formveränderungen durch Scherbeanspruchung, Änderung der Gefäßwandspannung oder Muskelaktivität wahr zu nehmen. Ebenso exprimieren Endothelzellen Rezeptoren für zahlreiche Signalmoleküle, z. B. für Histamin, VEGF, TNF α und reagieren auf die größte Gefahr in Zusammenhang mit ihrer Funktion: Hypoxie.

Wie wir in unserer Auseinandersetzung mit Entzündung gesehen haben, führt die Aktivierung von Endothel durch TNF α zum Erscheinen von Selektinen auf der endothelialen Oberfläche. Lektine sind zuckerbindende Proteine; sowohl P- wie auch E-Selektin binden Sialyl-Lewis^x, das auf der Oberfläche von Neutrophilen und Makrophagen vorkommt. Wenn durch mechanischen Stress, Zytokine oder Hypoxie aktiviert, bringen Endothelzellen rasch als Weibel-Palade-Körperchen bezeichnete Granula zum Verschmelzen mit der Membran. Diese enthalten P-Selektin, sodass die bis dahin bestehende Leukozytenrutschbahn innerhalb von Minuten in einen Rollklettverschluss umgewandelt wird. Kurz nachdem P-Selektin an die Zellmembran transferiert wurde, beginnt die Neusynthese von E-Selektin, das innerhalb von zwei Stunden das dominante Selektin wird. Parallel synthetisieren die Endothelzellen ICAM-1 und ICAM-2, die als Liganden für Phagozytenintegrine dienen. Neben P-Selektin enthalten Weibel-Palade-Körperchen von-Willebrand-Faktor und CXCL8 (Interleukin-8).

Die Gerinnungsfrage

Gerinnung ist notwendig, um den Verlust wertvollen Blutes zu vermeiden. Gerinnung ist auf der anderen Seite gefährlich, denn es kann zu Gewebnekrosen führen, wenn Gefäße verstopft werden. Eine der vordringlichen Aufgaben des Endothels ist es, mit dieser Entscheidung intelligent umzugehen.

Von-Willebrand-Faktor besteht aus langen, knäuelartigen Multimeren eines 250 kDa-Proteins. Eine der Funktionen des von-Willebrand-Faktors ist seine Bindung an den Plättchenrezeptor Glycoprotein Ib/Ia (Gp Ib/Ia, ein Integrin). Unter hoher hämodynamischer Scherbeanspruchung entknäuelst sich der von-Willebrand-Faktor, sodass er die Thrombozyten durch eine erhöhte Zahl von Kontakten abbremst und zur Adhärenz bringt. Zusätzlich fungiert von-Willebrand-Faktor als Trägerprotein für Gerinnungsfaktor VIII und schützt diesen vor Proteolyse.

Von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste vererbte Blutungskrankheit. Der Mangel kann quantitativ, qualitativ oder komplett sein. Dementsprechend steht bei den meisten Betroffenen eine eingeschränkte Plättchenfunktion mit moderaten Symptomen im Vordergrund: Nasenbluten, häufige blaue Flecken und starke Menstruationsblutungen. Erst bei komplettem

Fehlen des von-Willebrand-Faktors sind auch die Spiegel von Faktor VIII erniedrigt, sodass sich die klassischen Symptome der Bluterkrankheit ergeben.

Eine Verletzung des Endothels bringt Thrombozyten in direkten Kontakt mit der extrazellulären Matrix, die Kollagen, Fibronectin und Laminin enthält und zusätzlich von-Willebrand-Faktor bindet. Alle diese Bestandteile aktivieren Plättchen via Rezeptoren der Integrinfamilie.

Aktivierte Plättchen exozytieren den Inhalt ihrer Granula: Serotonin, Ca^{2+} , ATP und ADP aus elektronendichten Granula, von-Willebrand-Faktor, Faktor V und Fibrinogen aus α -Granula (Fibrinogen stammt aus der Leber, wird aber durch Endozytose aufgenommen). Mit Hilfe ihrer Cyclooxygenase synthetisieren sie außerdem Thromboxan A_2 . Serotonin, ADP und Thromboxan A zusammen aktivieren weitere Plättchen, sodass es zur Plättchenaggregation kommt. Der große von-Willebrand-Faktor beginnt dann, Brücken zwischen benachbarten Plättchen zu schlagen. Plättchenaktivierung induziert über die Anhebung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration eine Konformationsänderung eines weiteren Plättchenrezeptors, des Integrins Gp IIb/IIIa, der dadurch neben von-Willebrand-Faktor auch Fibrinogen bindet, das die Brückenbildung verstärkt.

Immunthrombozytopenische Purpura (ITP) wird häufig durch Autoantikörper gegen Gp IIb/IIIa ausgelöst. Gp IIb/IIIa-Hemmer wenden dieses Konzept therapeutisch an.

Pharmakologische Querverstrebung: Plättchenhemmung

1. Niedrige Dosen von **Acetylsalicylsäure** werden präventiv zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse eingesetzt, besonders bei koronarer Herzkrankheit. Während eine Hemmung der Cyclooxygenase sowohl das gerinnungsfördernde Thromboxan als auch das gerinnungshemmende Prostacyclin gleichzeitig betreffen müsste, ergibt sich bei den eingesetzten Dosen ein gerinnungshemmender Nettoeffekt. Dies ist folgendermaßen zu erklären. In Thrombozyten erfolgt die Hemmung der zur Thromboxansynthese notwendigen COX1. Im Gegensatz zu den anderen, kompetitiv hemmenden NSAIDs inaktiviert Acetylsalicylsäure die Cyclooxygenase irreversibel durch Acetylierung des aktiven Zentrums. In den kernlosen Thrombozyten wirkt sich das besonders stark aus, da sie das Enzym nicht mehr nachsynthetisieren können. Gleichzeitig reichen die niedrigen eingesetzten Dosen nicht aus, die Prostacyclinsynthese im ständig COX1-nachproduzierenden Gefäßendothel völlig zu unterbinden, sodass der gerinnungshemmende Prostacyclineffekt erhalten bleibt. (Die schwächere Hemmung der COX1-Wirkung in Thrombozyten könnte der Grund für die im direkten Vergleich etwas häufigeren thromboembolischen Ereignisse unter COX2-Hemmern sein.) Ein weiterer Mechanismus trägt dazu bei, die Waagschale zugunsten einer Gerinnungshemmung zu bewegen: die oral aufgenommene Acetylsalicylsäure erreicht ihre höchsten Konzentrationen im Pfortaderblut, durch das die Thrombozyten regelmäßig durchgespült werden. Durch einen *first pass*-Effekt in der Leber bleiben die Konzentrationen im Rest des Körpers, wo die Endothelzellen sitzen (z. B. in den Koronarien), niedriger.
2. **Clopidogrel** und ähnliche Substanzen hemmen die Aktivierung des P2Y_{12} -Rezeptors durch ADP.

Da beide Substanzen über verschiedene Mechanismen wirken, können sie zu einer starken, "doppelten" Plättchenhemmung kombiniert werden.

3. Glycoprotein IIb/IIIa-Hemmer werden intravenös, im Rahmen von Kurzzeit-Interventionen eingesetzt, z. B. bei NSTEMI (Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen) oder bei Angioplastie:
 - Abciximab, ein monoklonaler Antikörper
 - Tirofiban
 - Eptifibatid, ein zyklisches Peptid, entwickelt aus dem Gift einer Zwergklapperschlange

Eine durch eine Gefäßwandverletzung verursachte Blutung wird durch Plättchenaggregation zunächst zum Stillstand gebracht, doch muss dieser Plättchenthrombus zusätzlich durch ein Fibrinnetz "festgezurt" werden. Thrombin (Faktor IIa) ist nötig, um Fibrinogen zu Fibrinmonomeren zu spalten; diese polymerisieren spontan und werden anschließend durch Faktor XIIIa kovalent vernetzt.

Aktives Thrombin kann auf zwei Arten aus Thrombinogen entstehen:

1. Mit einer der beiden Aktivierungsarten haben wir uns bereits anlässlich unserer Auseinandersetzung mit dem Abwehrsystem beschäftigt: der Kontaktaktivierung oder dem intrinsischen System. Der Prozess wird dadurch angestoßen, dass Hagemanfaktor, *high molecular weight kininogen* (HMWK) und Präkallikrein auf negativ geladenen Oberflächen zusammentreffen und einander aktivieren. Über die Aktivierung der Faktoren XI, IX und VIII führt das zur Bildung eines Komplexes auf der Plättchenoberfläche, der aus Membranphospholipiden, freigesetztem Ca^{2+} , VIIIa und IXa zusammengesetzt ist und der Faktor X aktiviert.
2. Im Rahmen von Herzerkrankungen und Durchblutungsproblemen ist jedoch die zweite Aktivierungsart, das extrinsische System, von größerer Bedeutung. Initiator ist hier Gewebsthromboplastin oder *tissue factor* (TF), ein Transmembranglykoprotein, das von den meisten Zelltypen, nicht jedoch von Endothelzellen exprimiert wird. Bei einer Gefäßwandverletzung kommt dieser Gewebefaktor mit den Gerinnungsfaktoren im Blutplasma in Berührung. Er bindet Faktor X und Faktor VII, den er auch aktiviert. Der Prozess führt zur Bildung eines Komplexes, der dem vorher beschriebenen analog ist. Er besteht aus Membranphospholipiden, freigesetztem Ca^{2+} , *tissue factor* und Faktor VIIa und aktiviert wiederum Faktor X.

Intrinsischer und extrinsischer Weg vereinigen sich also in der Aktivierung von Faktor X auf einer Membran. Gleich daneben bildet sich ein zweiter Komplex aus Phospholipiden, Ca^{2+} und den Faktoren Xa und Va, den wir als Prothrombinase bezeichnen. Prothrombinase aktiviert Faktor II (Prothrombin) zu Thrombin.

Die Faktoren II, VII, IX und X finden ihren Platz im Komplex nur, indem sie über Ca^{2+} an die Membranoberfläche binden. Ihre Ca^{2+} -Bindungsfüßchen werden mit Hilfe von Vitamin K in der Leber hergestellt: dieses ist notwendig, um eine zweite COO^- -Gruppe an das vorletzte Kohlenstoffatom von Glutaminsäureresten zu hängen. So entstehen zwei nebeneinanderliegende negative Ladungen, die bevorzugt an die zwei positiven Ladungen des Ca^{2+} -Ions binden.

Praktische Anwendung: komplexiert man das lösliche Ca^{2+} einer Blutprobe durch EDTA oder Zitrat, kann man verhindern, dass diese gerinnt.

Pharmakologische Querverstrebung:

- Vitamin K-Antagonisten wie Acenocumarol hemmen die Karboxylierungsreaktion, die die Faktoren II, VII, IX, X mit Ca^{2+} -Bindungsfüßchen ausstattet. Ohne diese sind sie wirkungslos, auch wenn sie im Plasma vorhanden sind, da sie nicht zu Komplexen zusammenfinden. Korrekte Dosierung dieser Medikamente erfordert sorgfältiges Einstellen und regelmäßige Kontrollen. Ein Nachteil ist, dass diese lipophilen Substanzen lange biologische Halbwertszeiten haben, sodass man ihre Gerinnungshemmung nicht rasch aufheben kann.
- Direkte Faktor Xa-Hemmer wie Rivaroxaban oder Apixaban (Xa-bane) sind viel teurer, erlauben jedoch im Notfall eine rasche Normalisierung der Gerinnungsparameter und benötigen keine häufigen Kontrollen.
- Ein anderer oraler Gerinnungshemmer, Dabigatran, hemmt Thrombin direkt. Er benötigt keine häufigen Kontrollen und kann innerhalb von Minuten durch einen monoklonalen Antikörper (Idarizumab) inaktiviert werden.

Direkte Xa und Thrombininhibitoren werden als NOACS (*novel oral anticoagulants*) zusammengefasst. Sie sind sehr teuer.

- Billig und rasch steuerbar ist kurzkettiges Heparin; es muss allerdings subkutan gespritzt werden. Heparin komplexiert an das Plasmaprotein Antithrombin III (AT-III) und hemmt so ebenfalls Xa und Thrombin.

Thrombin ist eine Serinprotease, die nicht nur Fibrinogen, sondern auch die vorgeschalteten Faktoren VIII und V aktiviert, sodass ein positiver Rückkoppelungseffekt entsteht. Zusätzlich ist Thrombin in der Lage, über einen membranständigen Rezeptor Plättchen, Endothelzellen und Monozyten zu aktivieren. Dieser Rezeptor wird durch die Proteasefunktion aktiviert; er trägt seinen eigenen Liganden vorfabriziert mit sich, der aber den Rezeptor erst aktivieren kann, wenn er durch Thrombin losgeschnitten wird.

Endothelzellen in der Umgebung der Gefäßwandverletzung hemmen Plättchenaggregation und Gerinnung, um die Ausbreitung des Prozesses zu limitieren:

- Aus ihrer Glykokalyx emittieren die Endothelzellen Heparin-artige Moleküle, die zusammen mit AT-III Thrombin und die Faktoren IXa und Xa hemmen.
- Thrombomodulin kompetiert mit dem Thrombinrezeptor um Thrombin. Der Thrombomodulin-Thrombin-Komplex aktiviert Protein C. Mit Hilfe von Protein S inaktiviert Protein C die Faktoren Va und VIIIa.
- Endothelzellen produzieren NO, Prostacyclin und Adenosin-Diphosphatase, die alle hemmend auf die Plättchenaggregation wirken.
- Endothelzellen produzieren gewebespezifischen Plasminogenaktivator (*tissue plasminogen activator*, t-PA), um die Fibrinolyse in Gang zu setzen.

Fibrinolyse: t-PA aktiviert das Plasmaprotein Plasminogen zu einer aktiven Protease. Plasmin knabbert das Fibrinnetz an, im Gefäß hauptsächlich stromabwärts der ursprünglichen Gerinnungsstelle. Da Fibrin über seine D-Domäne kovalent quervernetzt wird, kann man aus dem Vorhandensein von D-Dimeren im Blut darauf schließen, dass irgendwo im Körper ein Gerinnungsprozess abläuft. Sind D-Dimere negativ, schließt das eine Thrombose weitgehend aus.

Endothelprodukte mit Wirkung auf Durchblutung und Blutdruck

Endothelzellen sind über mehrere Wege an der Regulation von Durchblutung und Blutdruck beteiligt

- **NO:** Endothelzellen reagieren auf eingehende Informationen durch Anpassung ihrer kontinuierlichen NO-Produktion durch eNOS (die endotheliale NO-Synthase). Sauerstoff wird durch die Häm-Gruppe der eNOS gebunden, reduziert und auf Arginin übertragen, wodurch sich NO und Citrullin bilden. Als Kofaktor benötigt diese Reaktion Tetrahydrobiopterin.

Tetrahydrobiopterin wird durch oxidativen Stress zu Dihydrobiopterin oxidiert. Das könnte eine Rolle bei der beobachteten frühen Entstehung von Atherosklerose bei Rauchern und Diabetikern spielen: unter beiden Bedingungen entsteht im Gewebe erhöhter oxidativer Stress. Ist zu wenig Tetrahydrobiopterin vorhanden, fungiert eNOS "entkoppelt" und produziert hochreaktive Superoxid-Anion-Radikale, welche die Endothelzelle schädigen. Außerdem verstärken diese Radikale das Problem, indem sie noch bestehendes Tetrahydrobiopterin zu Dihydrobiopterin oxidieren. Endothelzellschädigung wird als Anstoß des Atheroskleroseprozesses gesehen.

NO diffundiert rasch in die Umgebung und erreicht die glatten Gefäßmuskelzellen, wo es lösliche Guanylcyclase zur Bildung von cGMP anregt. cGMP-abhängige Proteinkinase (PKG) phosphoryliert *myosin light chain kinase* (MLCK) und die sarko-/endoplasmatische Reticulum- Ca^{2+} ATPase (SERCA). Die Phosphorylierungen hemmen MLCK, sodass die Interaktionen zwischen Myosin und Actin geschwächt werden, doch aktivieren SERCA, sodass mehr Ca^{2+} aus dem Zytosol gepumpt wird. Beide Mechanismen tragen zur Relaxierung der Gefäßmuskelzellen bei.

Pharmakologische Querverstrebung: Organische Nitrate wie Nitroglyzerin setzen chemisch/enzymatisch NO frei und führen so zu einer sofortigen Vasodilatation. Sie werden zur Behandlung von Anfällen von *Angina pectoris* eingesetzt.

- **Angiotensin converting enzyme (ACE)** ist ein endotheliales Transmembranprotein, das durch die Aktivität einer Metalloprotease auch ins Blut freigesetzt wird. Sowohl die membranständige als auch die freigesetzte Form sind aktiv. Das Enzym wird durch Endothelzellen in Lunge und Glomerula am stärksten exprimiert. Wir diskutieren die Folgen weiter unten sowie später im Kapitel Nierenpathophysiologie.
- **Endothelin-1**, ein Polypeptid aus 21 Aminosäuren, ist der stärkste bekannte Vasokonstriktor. Dieser Effekt wird durch den Rezeptorsubtyp ET_A vermittelt, der in den arteriellen Teilen des Kreislaufsystems vorherrscht. Es gibt drei weitere Rezeptorsubtypen; ET_B wirkt gefäßerweiternd. In den Gefäßen mit hohem Druck wird der Endothelineffekt normalerweise durch die Vasodilatoren NO und Prostacyclin in Balance gehalten.

Pharmakologische Querverstrebung: Endothelin-Antagonisten wie Bosentan werden zur Behandlung des pulmonalen Hochdrucks eingesetzt.

Lymphgefäße

Lymphkapillaren bleiben im histologischen Schnitt ohne Spezialfärbung unsichtbar, da sie gewöhnlich kollabiert vorliegen und ausschließlich aus Endothelzellen aufgebaut sind. Die Zellen sind nur lose miteinander verbunden, sodass sie wie Mikroklappen wirken: Gewebsflüssigkeit kann leicht ins Gefäß hinein, solange der interstitielle Druck höher ist, doch kann nicht so leicht hinaus, wenn der Gefäßdruck höher ist. Diese Lymph-"Klappen" können auch durch dendritische Zellen aufgedrückt werden, die ins Gefäß schlüpfen, um den lokalen Lymphknoten zu erreichen. Keine Lymphgefäße gibt es im ZNS- erinnern wir uns: das ZNS gehört zu den immunologisch privilegierten Zonen.

Weiter zentral im Lymphgefäßbaum treten die ersten echten Klappen auf, und noch weiter zentral kommen auch vereinzelt glatte Muskelzellen in der Lymphgefäßwand hinzu.

Die Stärke des Lymphstroms hängt in erster Linie vom interstitiellen Druck ab. Jeden Tag retournieren die Lymphgefäße die Differenz zwischen filtrierter und reabsorbierter Flüssigkeit in den Blutkreislauf, in Summe etwa 2-4 Liter. Dieses Lymphvolumen enthält etwa 100-200g Plasmaproteine.

3. REGULATION DURCH DAS AUTONOME NERVENSYSTEM

Die Kurzzeitsteuerung unseres Kreislaufs erfolgt über den Blutdruck. Sobald wir losrennen, steigt der Sauerstoffbedarf unserer größten Muskeln: die versorgenden Arteriolen stellen sich durch Autoregulation weit, der systemische Blutdruck sinkt ab. Dieser wird dauernd über Barorezeptoren im Carotissinus und am Aortenbogen gemessen. Nervenendigungen in der Gefäßwand enthalten *stretch*-sensitive Ionenkanäle, die dehnungsabhängig zu einer Rezeptordepolarisation führen. Die momentane Dehnung des Carotissinus wird als Aktionspotentialfrequenz an die *Medulla oblongata* gemeldet: sinkender Blutdruck-geringere Dehnung- geringere Frequenz.

Sinkt der Blutdruck ab, verstärkt das Steuerungszentrum in der *Medulla oblongata* den Sympathikotonus. Anders als parasympathische Signale, von denen die meisten über den X. Hirnnerven (N. vagus) geleitet werden, verlassen sympathische Impulse das Rückenmark auf allen Spinalwurzebenen und werden in para- und prävertebralen Ganglien umgeschaltet. Der Sympathikotonus hat in jedem Augenblick unseres Lebens einen wesentlichen Anteil an unserer Blutdruckregulation: ein hoher Querschnitt über T1 verursacht eine ausgeprägte Blutdrucksenkung. Sympathische Fasern folgen zumeist den Arterien in die Zielorgane. Die meisten, jedoch nicht alle postganglionären Neuronen verwenden Noradrenalin als Transmitter. Eines der Umschaltganglien ist spezialisiert: das Nebennierenmark besteht aus postganglionären chromaffinen Zellen, die Adrenalin ins Blut sezernieren. Damit ist sichergestellt, dass wirklich jeder die Message bekommt, auch jene, die auf der (sympathischen) Leitung sitzen. Noradrenalin wie Adrenalin werden durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren erkannt.

Regulation des Gefäßtonus

In der Peripherie führt gesteigerter Sympathikotonus über adrenerge α -Rezeptoren zu einer Gefäßverengung in momentan weniger wichtigen Körperregionen wie Haut, Gastrointestinaltrakt und Niere. Auch der venöse Rückstrom wird gesteigert, und zwar ebenfalls über α -Rezeptoren durch Tonisierung der Venen.

Wie ist das jedoch in den Skelettmuskeln selbst? Eine generelle vasokonstriktive Reaktion in den Muskeln wäre kontraproduktiv, da diese in einer *fight or flight*-Situation jede Menge Sauerstoff und Treibstoff benötigen. Autoregulation spielt offensichtlich eine wichtige Rolle. Hemmungslose Öffnung der Muskelgefäße durch Autoregulation würde aber bald den Blutdruck entgleisen lassen. Wie dieser Widerspruch genau gelöst wird, ist nach wie vor umstritten. Ein Erklärungsmodell besagt, dass Skelettmuskeln sowohl adrenerg-vasokonstriktive als auch cholinerg-vasodilatorische sympathische Impulse erhalten. Die vasokonstriktive Komponente würde barorezeptorgesteuert die Einhaltung der Randbedingungen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks erzwingen. Dagegen würde die vasodilatorische Komponente nicht auf den Input von Barorezeptoren reagieren, sondern ihre Instruktionen im Endeffekt vom zerebralen Cortex erhalten, von wo aus der "Laufplan" gesteuert wird. Eine solche Organisation würde es erlauben, die verfügbaren Kreislaufressourcen so weit wie möglich zu jenen Muskeln umzuleiten, welche sie zur Umsetzung des Plans am dringendsten benötigen.

Wie wir vorher bereits feststellten, würde es nicht den geringsten Sinn haben, die Blutversorgung von Herz oder Hirn einzuschränken. Die das ZNS versorgenden Blutgefäße oder die Koronarien haben daher wenig sympathische Innervation und werden primär durch Autoregulation gesteuert.

Um zusammenzufassen: sympathische Aktivierung verursacht generelle Vasokonstriktion außer in ZNS und Herz, limitiert die Vasodilatation der Skelettmuskeln soweit wie nötig um den Blutdruck aufrecht zu halten, doch erlaubt anscheinend stärkere Vasodilatation in den momentan aktivsten Muskeln.

Regulation der Herzaktivität

Gleichzeitig wird die Pumpleistung des Herzens über β_1 -Rezeptoren gesteigert. Das Reizleitungssystem des Herzens besteht aus Sinusknoten, AV-Knoten, His-Bündel, einem rechten und zwei linken Tawara-Schenkeln und den Purkinje-Fasern. Die Bestandteile dieses Systems neigen zur spontanen Depolarisation. Am "nervösesten" ist der Sinusknoten mit einer Ruhefrequenz von etwa 60 pro Minute; fällt der Sinusknoten aus, übernimmt der AV-Knoten mit gemächlicheren 40 Impulsen pro Minute. Durch Sympathikusaktivierung lässt sich der Sinusknoten jedoch zu rascher aufeinanderfolgenden Depolarisationen treiben. Auch die weiteren Teile des Reizleitungssystems und das Myokard selbst exprimieren β_1 -Rezeptoren, über die sie sich zu mehr Aktivität motivieren lassen. Zusammenfassend wirkt Sympathikusaktivierung am Herzen

- positiv chronotrop (steigert die Schlagfrequenz),
- positiv inotrop (steigert die Kontraktionskraft),
- positiv dromotrop (steigert die Geschwindigkeit der Reizweiterleitung)

- positiv bathmotrop (steigert die Erregbarkeit der Muskelzellmembran)
- positiv lusitrop (steigert die Geschwindigkeit der Relaxation)

Während wir in Szene 1 am Frühstückstisch sitzen, ist unser Sympathikotonus gering. Aktiv ist dagegen der Parasympathikus, der unseren Herzschlag über Acetylcholin verlangsamt, das durch postganglionäre Neuronen des Vagusnervs freigesetzt wird. Auf die Kammerfunktion hat der Parasympathikus kaum Auswirkungen. Wir werden die Mechanismen dieser sympathischen und parasympathischen Effekte näher betrachten, wenn wir uns den Rhythmusstörungen zuwenden.

Weitere sympathische Effekte

Wir erreichen den Bus heftig keuchend, da die Rennerei den Sauerstoffverbrauch unserer Muskeln und unseres Herzens wie auch die Produktion von Kohlendioxid und Laktat dramatisch erhöht hat. Die sympathische Aktivierung unterstützt das Einbringen von Sauerstoff durch eine β_2 -vermittelte Atemwegserweiterung. Auch die glatte Muskulatur von Darm, Harnblase und Uterus erschlafft über β_2 -Stimulierung.

Aktive Muskeln benötigen nicht nur Sauerstoff, sondern auch Brennstoff.

- Blutzucker kann entweder durch Abbau von Glykogen oder durch Gluconeogenese, jeweils in der Leber, bereitgestellt werden. Beide Prozesse werden über β_2 -Rezeptoren gesteuert.
- Lipolyse in Fettgewebe wird durch Aktivierung der adipösen Triglyceridlipase und der hormonsensitiven Lipase über β_3 -Rezeptoren angekurbelt. Das erlaubt, die Muskeln mit der zweiten Art von Brennstoff, den Fettsäuren zu versorgen.

Über β_3 -Rezeptoren wird auch Thermogenese in braunen oder beigen Adipozyten hochgefahren.

Schließlich wird die Reninsekretion über β_1 -Rezeptoren gefördert, wie wir gleich näher betrachten werden.

4. REGULATION DES KREISLAUFVOLUMENS

Die Kurzzeitsteuerung unseres Kreislaufs erfolgt also über die Regulation von Gefäßquerschnitten und Herzaktion durch das autonome Nervensystem. Dehnen wir jedoch den Zeitraum unseres Interesses etwas aus, muss unser Organismus auch das Blutvolumen steuern. Fällt das Blutvolumen zu weit ab, kann der Druck nicht aufrechterhalten werden, egal, wie weit wir den Sympathikotonus hinaufdrehen. Doch wie regulieren wir das Blutvolumen? Im Prinzip funktioniert es folgendermaßen: da wir das effektive Kreislaufvolumen nicht direkt regulieren können, regulieren wir das gesamte Extrazellulärvolumen und verteilen dieses mit Hilfe des kolloidosmotischen Drucks der Plasmaproteine zwischen Gefäßen und Interstitium. Mehrere Regelkreise tragen dazu bei: ADH, Durstgefühl, Plasmaproteinproduktion, natriuretische Peptide; für unser Verständnis von chronischer Herzinsuffizienz und deren Therapie ist jedoch das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem am wichtigsten.

Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem

Mehrere Sensoren helfen uns, einen Rückgang des Blutvolumens zu detektieren und die dadurch momentan benötigte Reninausschüttung einzustellen.

1. Der erste Mechanismus besteht aus der logischen Erweiterung der Kurzzeitsteuerung. Wie wir gesehen haben, führt ein Blutdruckabfall über eine erniedrigte Impulsfrequenz der Barorezeptoren zu einer Sympathikusaktivierung. Die resultierende adrenerge Stimulation steigert die Reninsekretion über β_1 -Rezeptoren. Wenn also eine leichte Steigerung der Herzaktivität und des Gefäßtonus den Blutdruck wieder normalisiert: Fein!- Dann wird wenig Renin ausgeschüttet. Wenn aber die Barorezeptoren über einen längeren Zeitraum über einen schlappen Blutdruck jammern, hält die sympathische Aktivierung an und die Reninausschüttung kumuliert.
2. In einem funktionell parallelen Mechanismus steigert ein Druckabfall in der afferenten glomerulären Arteriole die Reninausschüttung der juxtaglomerulären Zellen, spezialisierten glatten Muskelzellen in der Wand der Arteriole.
3. Eine verringerte Cl^- -Zufuhr zur *Macula densa* im distalen Tubulus fördert die Reninausschüttung. Cl^- fungiert dabei als *pars pro toto* für NaCl. Gelangen verringerte Mengen von NaCl zum distalen Tubulus, spricht das für ein Salz- und Wasserdefizit.

Renin kurbelt daraufhin ein komplexes Programm an, das den Blutdruck steigert, weitere Salz/Wasserverluste minimiert bzw. das Defizit, wenn möglich, wieder auffüllt.

Renin ist eine Protease, die aus dem von der Leber produzierten Plasmaprotein Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I herausbricht. Dieses wird durch *Angiotensin converting enzyme* (ACE) zum Oktapeptid Angiotensin II verkleinert. ACE wird auf der luminalen Oberfläche von Endothelzellen exprimiert, besonders in Lunge und Nierenglomerula.

Die meisten Effekte von Angiotensin II werden über den AT_1 -Rezeptor vermittelt. Angiotensin II stimuliert die Synthese von Aldosteron in der Nebennierenrinde. Aldosteron ist unser Salzsparhormon. Das Mineralkortikoid bewirkt einen verstärkten Einbau von Na^+ -Kanälen und -Transportern in die Zellmembran des Sammelrohrs und bewirkt damit eine fast vollständige Rückresorption von Na^+ und, im Gefolge, Wasser. Angiotensin II wirkt auch im ZNS und fördert dort das Entstehen des Durstgefühls, damit das Blutvolumen wieder aufgefüllt werden kann. Ebenfalls fördert es die Freisetzung von Arginin-Vasopressin/antidiuretischem Hormon. Angiotensin II verstärkt die Freisetzung von Catecholaminen aus der Nebenniere und anderswo und unterstützt damit die Sympathikusaktivität. In höheren Konzentrationen wirkt Angiotensin II, wie sein Name schon sagt, verengend auf Arteriolen und steigert damit den Blutdruck direkt. Außerdem wirkt chronisch erhöhtes Angiotensin II als Wachstumsfaktor auf das Myokard und trägt damit zur Herzhypertrophie bei.

[Die direkt gefäßverengende Wirkung von Angiotensin II tritt erst bei höheren Konzentrationen auf und stellt einen Notfallmechanismus dar, der vor allem die Blutzufuhr zum Splanchnikusgebiet und zur Niere selbst zugunsten der vitalen Organe reduziert. Abfallendes Blutvolumen durch zu geringes Trinken, z. B. bei Altersheimbewohnern, kann so einen *Circulus vitiosus* einleiten, der durch Abdrehen der renalen Blutzufuhr in ein Nierenversagen mündet. Im Klinikjargon wird dafür die leicht surreal anmutende Bezeichnung "prärenales Nierenversagen" verwendet.]

Arginin-Vasopressin/ Antidiuretisches Hormon

Ist genügend Na^+ vorhanden, Wasser jedoch knapp, wird durch ADH (antidiuretisches Hormon = AVP, Arginin-Vasopressin) korrigiert. Das Nonapeptid ADH wird im *Nucleus supraopticus* und *Nucleus paraventricularis* produziert und über den Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet, wenn die Plasmaosmolalität 280 mOsm überschreitet. Melden die Barorezeptoren niedrigen Blutdruck, verstärkt sich die Ausschüttung. ADH bewirkt in der Niere den Einbau von Aquaporin 2 in der apikalen Membran des Sammelrohrs, sodass mehr Wasser rückresorbiert wird. Erst unter maximaler Ausschüttung in Stresssituationen wirkt ADH tatsächlich als "Vasopressin", also kontrahierend auf glatte Gefäßmuskulatur.

Druck-Volumen-Beziehungen

Das Blutvolumen und der durch das autonome Nervensystem aufrecht erhaltene Tonus des Gefäßsystems sind gemeinsam wesentlich für die diastolische Füllung des Herzens. Mit Hilfe eines Druck-Volumendiagramms des linken Ventrikels während der Herzaktion lassen sich die Regulationsmechanismen besonders gut veranschaulichen. Das Schlagvolumen wird bei Bedarf über zwei Mechanismen erhöht: durch Erhöhung der Vorlast (erhöhter Füllungsdruck durch zum Herzen zurückströmendes Blut: Frank-Starling-Mechanismus) und Erhöhung der Kontraktilität. Eine erhöhte Vorlast quetscht in der Diastole mehr Volumen in den Ventrikel hinein. Eine erhöhte Kontraktionskraft quetscht in der Systole mehr Volumen aus dem Ventrikel in die Aorta hinaus. Das gesteigerte Schlagvolumen wird multipliziert durch die höhere Schlagfrequenz unter Sympathikuseinfluss, sodass insgesamt eine Vermehrfachung des Herzminutenvolumens erreicht werden kann.

Die Erhöhung des Schlagvolumens bekommt man nicht umsonst, sondern zum Preis einer Erhöhung der Herzarbeit (entsprechend der umschriebenen Fläche im Druck-Volumendiagramm eines Ventrikelarbeitszyklus). Das erhöht auch den Sauerstoffverbrauch, doch die eigentliche Pumparbeit verursacht nur einen kleinen Teil des Gesamt-Sauerstoffverbrauchs. Bestimmend für den Sauerstoffverbrauch ist die Wandspannung, die proportional dem Druck und dem Radius der Herzkammer ist, aber umgekehrt proportional der zweifachen Wanddicke (Laplace-Gesetz: $T = p \times r / 2d$. T =Wandspannung, p =Druck, r =Ventrikelradius, d =Wanddicke. Eigentlich ist die bestimmende Größe das Spannungszeitintegral, da sich die Spannung über die Zeit ja dauernd ändert, doch darüber sehen wir milde hinweg). Vermehrte diastolische Füllung vergrößert den Radius und damit den Sauerstoffverbrauch.

5. CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ

Es ist faszinierend, dass unser Herz in der Lage ist, mehr als 80 Jahre lang nonstop die erforderliche Pumpleistung zu erbringen. Allerdings geht die Regulationsbreite mit zunehmendem Alter zurück.

Beschleunigt wird dieser Rückgang, wenn das Herz ständig gegen hohen Druck ankämpfen muss (Bluthochdruck) oder selbst schlecht versorgt wird (Koronare Herzkrankheit). Ist der arterielle Druck erhöht, sprechen wir von erhöhter Nachlast. Unter dieser Bedingung wird die Aortenklappe gegen Ende der Systole früher durch den hohen Aortendruck zugeedrückt. Der Ventrikel kann weniger Volumen auswerfen, mit anderen Worten, das Schlagvolumen geht unter gesteigerter Nachlast zurück.

Verschlechtert sich der funktionelle Zustand des Herzens durch Alterung oder zusätzliche Erkrankungen wie Hypertonie oder KHK, sind die normalen Regulationsmechanismen Sympathikusaktivierung und Vorlaststeigerung über lange Zeit in der Lage, die meisten Probleme zu kaschieren. Erst bei starken Belastungen, wie Sport oder Stiegen steigen, wird die verminderte Leistungsfähigkeit als Dyspnoe bemerkbar.

Das chronische Arbeiten unter der Peitsche der Kompensationsmechanismen Sympathikusaktivierung (mit Nachlaststeigerung) und Vorlaststeigerung führt mit der Zeit zu strukturellen Veränderungen (*remodelling*), die sich wiederum negativ auf die Herzfunktion auswirken. Häufige Folgen sind Hypertrophie und Dilatation. Strukturelle Veränderungen mit Funktionsstörungen fallen unter den Überbegriff Kardiomyopathie.

Systolische und diastolische Dysfunktion

Die Störung der Herzfunktion setzt sich zu unterschiedlichen Anteilen aus zwei Komponenten zusammen: der systolischen und der diastolischen Dysfunktion. Bei einer rein systolischen Dysfunktion fehlt dem Ventrikel die Kraft, einen normalen Anteil seiner enddiastolischen Füllung auszuwerfen: die Ejektionsfraktion sinkt unter 48% (normal: >55%). Der schlecht geleerte Ventrikel arbeitet dauernd in einem hohen Füllungs- und Dehnungszustand. Die Druck-Volumenschleife ist nach rechts entlang der Ruhedehnungskurve verschoben. Bei einer rein diastolischen Dysfunktion ist die Dehnbarkeit des Ventrikels zurückgegangen: die diastolische Füllung kämpft mit erhöhtem Druck gegen eine steife Ventrikelwand. Diastolische Dysfunktion ist besonders empfindlich auf eine Tachykardie, da sich der Ventrikel in der kurzen Zeit zwischen zwei Kontraktionen kaum füllen kann und das Schlagvolumen drastisch zurückgeht. Beiden Dysfunktionstypen gemeinsam ist eine Erhöhung des enddiastolischen Drucks und damit die Gefahr eines Ödems im vorgeschalteten Stromgebiet.

Die Dysfunktion geht mit einer Verlängerung des Aktionspotentials und einer Verflachung der intrazellulären Ca^{2+} -Ströme einher. Im Zytoplasma kommt es systolisch zu einem verminderten Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration. Dafür wird das Ca^{2+} in der Diastole zu langsam in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt, sodass die Relaxation behindert ist.

Progredienz

Graduell schleicht sich diese Verminderung der Regulationsbreite in mehr Tätigkeiten des täglichen Lebens. Die **Einteilung der American Heart Association (AHA)** unterscheidet 4 Stadien dieses "kardiovaskulären Kontinuums":

- A. Vorhandensein von Risikofaktoren ohne strukturelle Herzerkrankung oder Symptome: Hypertonie, Lipoproteinverschiebungen, Diabetes mellitus oder metabolisches Syndrom, Rauchen.
- B. Strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome: abgelaufener Infarkt, linksventrikuläre Funktionsstörung, asymptotische Klappenerkrankung.
- C. Strukturelle Herzerkrankung mit Symptomen oder erfolgreich behandelten Symptomen
- D. Therapierefraktäre Herzinsuffizienz

Rein nach klinischen Kriterien wird der Schweregrad einer Insuffizienz nach der **funktionellen Klassifikation der NYHA (New York Heart Association)** definiert. Therapieempfehlungen beziehen sich in der Regel auf diese Stadieneinteilung:

- NYHA I: Herzerkrankung, doch ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung.
- NYHA II: Milde Beschwerden (leichte Atemnot und/oder *Angina pectoris*) und leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei normaler körperlicher Belastung
- NYHA III: Deutliche Beschwerden auch bei leichter körperlicher Belastung (z. B. 20-100 m gehen). Beschwerdefreiheit nur in Ruhe.
- NYHA IV: Beschwerden in Ruhe

Wird das Herz insuffizient, kann es eine adäquate Pumpleistung erst bei erhöhtem Füllungsdruck erbringen. Dieser Füllungsdruck wird durch das chronisch aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem hochgehalten, das zu einer Na^+ - und Wasserretention führt. Wird der benötigte Füllungsdruck zu hoch, führt der venöse Rückstau zu Problemen bei der Reabsorption von interstitiellem Wasser ins Blut: es entstehen Ödeme.

Ist die Einschränkung der Pumpfunktion linksherzbetont, vergrößert sich in der Lunge die Dicke des Flüssigkeitsfilms zwischen Alveolen und Kapillaren. Durch die längere Diffusionsstrecke wird der Gasaustausch behindert. Nur mehr ein Teil des Hämoglobins wird mit O_2 beladen, was zur Dyspnoe unter Belastung beiträgt. In stärkerer Ausprägung entsteht ein lebensgefährliches Lungenödem, bei dem Flüssigkeit auch in die Lufträume gedrückt wird.

Ist die Einschränkung der Pumpfunktion rechtsherzbetont, erfolgen Stauung und Wassereinlagerung im großen Kreislauf. Leberstauung kann zu Schmerzen im rechten Oberbauch führen; auch Stauungsgastritis kann Beschwerden verursachen. Durch den hydrostatischen Druck macht sich Wassereinlagerung meist in den Beinen bemerkbar: abends drücken die Schuhe, die Knöchelgegend ist leicht geschwollen. Liegt man nachts im Bett, fällt die hydrostatische Komponente weg, das interstitielle Wasser wird absorbiert und über die Niere ausgeschieden: Nykturie. In stärkerer Ausprägung entstehen manifeste periphere Ödeme.

Die erhöhte Wandspannung führt auch zu einer Freisetzung natriuretischer Peptide durch den Ventrikel (irreführend als BNP, *brain* oder *B-type natriuretic peptide*, und Nt-proBNP, N-terminales proBNP, bezeichnet). In dieser Situation sind diese nicht in Lage, das Volumen

wirksam zu reduzieren, doch stellen sie einen auch prognostisch wertvollen Messwert dar, der Aufschluss über den Schweregrad der Herzinsuffizienz gibt.

Die im Prinzip gut gemeinten Kompensationsmechanismen Volumenauffüllung und Sympathikotonus können also zum Teil des Problems werden. Hier setzt die Therapie an, die versucht, diese Mechanismen sanft zu bremsen.

Pharmakologische Querverstrebung: Ansatzpunkte der Therapie

Angiotensin II ist ein zentrales Element der Kompensationsmechanismen. Es führt sowohl zur Salz- und Wasserretention als auch zur Blutdrucksteigerung durch direkte und indirekte Effekte. Überdies fördert es den pathologischen Umbau des Myokards. Um es in seiner Wirkung zu limitieren, gibt es zwei praktische Möglichkeiten: seine Entstehung durch ACE-Hemmer zu bremsen, oder seine Wirkung durch AT₁-Rezeptorblocker zu antagonisieren.

ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril, Lisinopril) wirken damit sowohl als Vorlast- als auch als Nachlastsenker. Durch die Senkung des enddiastolischen Volumens kann das Herz bei einer geringeren Wandspannung arbeiten. Durch die Senkung der Nachlast kann der linke Ventrikel trotzdem das Schlagvolumen beibehalten oder sogar vergrößern. Eine unangenehme Nebenwirkung von ACE-Hemmern rührt daher, dass das in der Lunge exprimierte ACE auch Kinine, speziell Bradykinin, abbaut. Bradykinin kontrahiert nicht-vaskuläre glatte Muskulatur. Wird ACE gehemmt, führt die vermehrte Bradykininwirkung bei vielen Patienten zu spastischen Hustenanfällen.

AT₁-Rezeptorantagonisten (z. B. Losartan, Valsartan) haben sehr ähnliche Effekte, vermeiden aber das Hustenproblem, da sie keinen Effekt auf Bradykinin haben.

Auf die Anwendung von **β-Blockern** zur Therapie der Herzinsuffizienz gelangte man über Umwege. Die logische Überlegung war zunächst, positiv inotrop wirksame β-Sympathomimetika zu verwenden, um die Kontraktionskraft des Herzens und damit das Schlagvolumen weiter zu steigern. In der praktischen Erprobung fand sich jedoch, dass unter dieser Therapie mehr Patienten starben. Dagegen hatten β-Blocker einen unerwarteten therapeutischen Effekt. Während eine Stimulation der Herzaktion durch Sympathikusaktivierung über β-Rezeptoren ein unentbehrlicher Anpassungsmechanismus ist, hat eine Daueraktivierung von β-Rezeptoren negative Effekte: sie fördert unerwünschtes Remodelling. Unter Daueraktivierung gehen mehr Myokardzellen in Apoptose; der Ventrikel dehnt sich aus bei verminderter Auswurfraction.

β-Blocker (z. B. Metoprolol) führen am grenzkompensierten Herzen bei längerer Anwendung zu einer Verkleinerung des Ventrikels bei verbesserter Auswurfraction. Sie haben anfangs der Therapie den Nachteil, die Kontraktionskraft des Herzens zu mindern, und müssen daher mit sehr niedriger Dosis eingeschlichen werden. Trotzdem findet man bereits frühzeitig eine verringerte Inzidenz des plötzlichen Herztods, wahrscheinlich durch Senkung des Auftretens von Kammerarrhythmien.

[Trotzdem wird die β-sympathomimetisch wirkende Substanz Dobutamin auch noch eingesetzt, aber lediglich bei akut dekompensierter *low output*-Herzinsuffizienz mittels Perfusor über kurze Zeiträume.]

Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton) können bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) in Kombination mit den vorher Erwähnten den Schutz vor der Daueraktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems komplettieren, da auch unter ACE-Hemmern meist noch erhöhte Aldosteronspiegel bestehen.

Die bisher erwähnten Medikamentenfamilien ergaben in Studien eine Senkung der Mortalität. Für die folgenden Therapieansätze konnte das nicht gezeigt werden, doch lindern diese die Symptome der Herzinsuffizienz.

Diuretika sind notwendig, um der Flüssigkeitsretention entgegenzuwirken und bei akuter Dekompensation die Vorlast zu senken. Dazu werden Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) und Thiazide eingesetzt.

Herzglykoside (Digoxin, Digitoxin) werden wegen ihrer geringen therapeutischen Breite zurückhaltend eingesetzt. Sie wirken positiv inotrop und verstärken die Filterfunktion des AV-Knotens, sodass sie bei symptomatischer Herzinsuffizienz mit Vorhofflimmern sinnvoll sind.

6. STÖRUNGEN DER ERREGUNGS-AUSBREITUNG

Kardiale Myozyten sind viel kürzer als Skelettmuskelzellen. Sie sind verzweigt und mechanisch durch Desmosomen und zur Erregungsausbreitung durch *gap junctions* verbunden. Sobald die Depolarisation der nächsten Zelle via *gap junctions* das Schwellenpotential erreicht, entsteht das neue Aktionspotential. Schrittmacherzellen und kardiale Arbeitsmyozyten erhalten zwar synaptische Signale über das autonome Nervensystem, diese lösen aber keine Aktionspotentiale aus, sondern wirken nur modulierend.

Normale Herzmuskelzellen haben ein statisches Ruhepotential. Ein Aktionspotential wird in ihnen ausschließlich dadurch ausgelöst, dass depolarisierende Ionenströme aus Nachbarzellen über *gap junctions* hereinkommen. Ihr Aktionspotential ist durch Na^+ -, Ca^{2+} - und K^+ -Ionenströme charakterisiert: I_{Na} , I_{Ca} und I_{K} . Ein Membranpotential-Aktionszyklus umfasst die folgenden fünf Schritte:

- Phase 0, der rasche, durch I_{Na} und I_{Ca} verursachte Anstieg
- Phase 1, eine kurze, angedeutete Repolarisationsbewegung, die durch die plötzliche Inaktivierung der meisten Na^+ - und Ca^{2+} -Kanäle zustande kommt
- Phase 2, das Plateau, das durch die restlichen weiter anhaltenden I_{Ca} - und I_{Na} -Ströme aufrechterhalten wird
- Phase 3, die Hauptgegenbewegung via Repolarisation durch I_{K}
- Phase 4, das statische Ruhepotential oder die elektrische Diastole.

In Sinusknoten, AV-Knoten und Purkinje-Fasern verläuft dieser Zyklus deutlich abgeändert. Schrittmacherzellen weisen kein statisches Ruhepotential auf. Im Sinus- und AV-Knoten bleiben die spannungsabhängigen Na^+ -Kanäle weitgehend unansprechbar, da das benötigte regenerative Membranpotential von -80 mV gar nie erreicht wird. Dafür exprimieren diese Zellen HCN-Kanäle (*Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated*), nichtselektive Kationenkanäle, die angesichts der extra- und intrazellulären Ionenverhältnisse bei negativem Potential wieder hauptsächlich Na^+ -Ströme leiten. Die HCN-Kanäle haben die "komische"

Eigenschaft, dass sie bei positivem Potential nicht leiten, jedoch durch die Hyperpolarisation am Ende von Phase 3 aktiviert werden; zusätzlich leiten sie viel besser in Gegenwart von cAMP. Bei Erreichen des maximalen (negativsten) diastolischen Potentials öffnen diese Kanäle also langsam und erzeugen einen schwachen, depolarisierend wirkenden Na^+ -Strom in die Zelle. Dieser Strom wird als Schrittmacherstrom oder *funny current*, I_f , bezeichnet. Er setzt mit dem Ende des vorigen Aktionspotentials ein, treibt das Membranpotential langsam, aber unaufhaltsam gegen die Auslösungsschwelle und leitet damit das nächste Aktionspotential ein. In Abhängigkeit von der intrazellulären cAMP-Konzentration geschieht das schneller oder langsamer. Der *funny current* ist damit die Basis der autonomen Schrittmacherfunktion des Herzens.

Setzen wir diese Elemente zusammen, gelangen wir zum folgenden, modifizierten Aktionszyklus der Schrittmacher-Myozyten:

- Phase 0, der Anstieg, erfolgt langsamer und entsteht nur durch I_{Ca}
- Phase 1 und 2 existieren nicht, da der spannungsabhängige I_{Na} fehlt
- Phase 3, Repolarisation durch I_{K} , folgt daher unmittelbar auf Phase 0
- Phase 4 sieht nun anders aus: Das negativste Membranpotential, das erreicht wird, etwa -60mV , nennen wir das maximale diastolische Potential. Nach dieser Hyperpolarisation erfolgt durch I_f eine langsame Depolarisierung Richtung Auslösungsschwelle. Die Steilheit dieses Anstiegs hängt von der cAMP-Konzentration ab.

Umsetzen von Erregung in Kontraktion

Eine Kontraktion des Herzmuskels erfordert, im Gegensatz zur Kontraktion des Skelettmuskels, unbedingt den Einstrom von Ca^{2+} von extrazellulär nach intrazellulär durch spannungsabhängige L-Typ-Calciumkanäle. Dieses zytosolische Calcium öffnet dann Ryanodin-Rezeptoren (*Ca^{2+} release channels*), die länger offen bleiben als die L-Typ-Kanäle, sodass eine große Menge zusätzlichen Calciums aus dem sarkoplasmatischen Reticulum strömt (*Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release*). Zytosolisches Calcium ermöglicht die Interaktion zwischen Myosinköpfchen und Aktin; der Querbrückenzyklus bleibt in Bewegung, solange Ca^{2+} vorhanden ist. Schließlich wird Ca^{2+} durch SERCA (*sarcoplasmic and endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*) wieder ins sarkoplasmatische Reticulum zurückgepumpt.

Einfluss des autonomen Nervensystems

Um die Wirkung häufig eingesetzter Medikamente wie β -Blocker zu verstehen, sehen wir uns noch einmal die parasympathischen und sympathischen Einflüsse an, in deren elastischen Spannungsfeld sich das Herz bewegt. Schwächt man den einen Einfluss, verstärkt man automatisch den Gegenspieler.

Vagale Stimulation führt über alle drei Ionenströme des Sinus- und AV-Knotens zu einem negativ chronotropen Effekt. Acetylcholin aktiviert G_i -gekoppelte muskarinische M_2 -Rezeptoren mit dem Resultat einer Absenkung von cAMP und eines Anhebens von cGMP.

- I_f wird verkleinert; damit verringert sich die Steilheit der Phase 4-Depolarisation. Bindung von cAMP an den durch das HCN4-Gen kodierten *funny current*-Kanal steigert dessen Öffnungswahrscheinlichkeit; Absenkung von cAMP vermindert also I_f .

- I_K : Vom G-Protein abdiffundierende $\beta\gamma$ -Untereinheiten binden und aktivieren GIRK-Kanäle (*G protein-coupled inwardly-rectifying K^+ channels*). Der resultierende Anstieg von I_K hyperpolarisiert die Membran der Sinusknotenzelle und verlängert damit die Zeit, bis das Membranpotential die Auslöseschwelle für das nächste Aktionspotential erreicht.
- I_{Ca} wird durch eine Phosphorylierung von L-Typ Ca^{2+} -Kanälen durch die cGMP-abhängige PKG verringert, mit zwei Folgen: erstens verringert sich die Steilheit der Phase 4-Depolarisation, zweitens erhöht sich die Auslöseschwelle für Aktionspotentiale.

Sympathische Aktivierung des β_1 -Receptors steigert die Herzfrequenz dagegen über zwei Mechanismen:

- I_f wird verstärkt, Phase 4-Depolarisation wird damit steiler.
- I_{Ca} wird gefördert, da PKA die Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle durch Phosphorylierung erhöht; das macht die Phase 4-Depolarisation noch steiler und senkt zusätzlich die Auslöseschwelle für die Ca^{2+} -abhängigen Aktionspotentiale.

I_{Ca} wird in allen kardialen Myozyten gefördert; in der Vorhof- und Kammermuskulatur trägt diese Wirkung zum positiven inotropen und bathmotropen Effekt bei. Zusätzlich verstärken Catecholamine die Sensitivität der *Ca^{2+} release channels* und verstärken die Aktivität der SERCA-Pumpe, sodass mit der Zeit die sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Speicher anwachsen. Alle diese Effekte gemeinsam wirken positiv inotrop, da sie dazu führen, dass eine größere Menge an Ca^{2+} für den Querbrückenzyklus zur Verfügung gestellt wird. Im AV-Knoten verkürzt der I_{Ca} -Anstieg auch die Überleitungszeit: ein positiv dromotroper Effekt. Schließlich hemmt das Protein Phospholamban nur im Herzmuskel, nicht jedoch im Skelettmuskel, die SERCA-Pumpe. Phosphorylierung von Phospholamban durch PKA beseitigt diese Hemmung. Sympathikusaktivierung beschleunigt damit die Muskelrelaxation: der positiv lusitrope Effekt.

Pharmakologische Querverstrebung:

- **Betablocker** senken die Herzfrequenz, haben jedoch einen negativ inotropen Effekt, der oft unerwünscht ist. Nichtselektive β -blocker wie Propranolol hemmen β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren in gleicher Weise. Das hat den Nachteil, dass die relaxierende β_2 -Wirkung auf glatte Muskulatur wegfällt, was z. B. zu einer Verengung der Bronchien führen kann. Bei Asthma oder COPD sind sie daher kontraindiziert. Selektive β_1 -Blocker wie Metoprolol oder Bisoprolol mildern dieses Problem, indem sie stärker auf β_1 als auf β_2 -Rezeptoren wirken.
- **I_f -Blocker** (Ivabradin) bremsen nur den *funny current* und wirken damit nicht negativ inotrop. Sie bieten sich also zur Reduktion der Herzfrequenz für Patienten mit stabiler *Angina pectoris* bei Sinusrhythmus an, die Betablocker nicht tolerieren.
- **β_2 -Sympathomimetika** werden zur Behandlung von *Asthma bronchiale* und COPD verwendet. Auch ihre Selektivität ist begrenzt, sodass sie Tachykardie, Unruhe, Tremor und Schwitzen auslösen können. Zur Begrenzung ihrer systemischen Effekte werden sie meist nur lokal mittels Inhalator eingesetzt.

Notfallsysteme für die Schrittmacherfunktion

Die Herzfrequenz wird im Normalfall durch die Zellen des Sinusknotens bestimmt, die mit 60-100/min die höchste spontane Oszillationsrate aufweisen, sodass die spontane Aktivität nachgeordneter Anteile des Reizleitungssystems nicht zur Geltung kommt. Fällt der Sinusknoten aus, übernimmt der AV-Knoten mit einer autonomen Frequenz von 40-50/min.

Zellen des His-Purkinje-Systems unterhalb des AV-Knoten oszillieren lediglich mit Frequenzen zwischen 20 und 30 /min; unzureichend für eine verlässliche Herzaktion.

Leitungsblöcke

Ischämie, Narben, Entzündung oder bestimmte Medikamente können die Erregungsweiterleitung blockieren. Das Wort "Block" klingt dabei kompromissloser als sich die Situation in der Realität häufig darstellt. Betrachten wir als Beispiel den AV-Block, von dem es tatsächlich drei Schweregrade gibt:

1. ein AV-Block ersten Grades ist in der Regel benigne und asymptomatisch und besteht lediglich aus einer verzögerten Überleitung
2. ein AV-Block zweiten Grades bedeutet, dass manche, aber nicht alle Vorhofimpulse weitergeleitet werden. Dabei gibt es zwei Varianten:
 - Wenckebach-Periodik: über eine Reihe von Schlägen verzögert sich die Überleitung immer stärker, bis einmal ein Schlag ausfällt, da der AV-Knoten noch refraktär ist.
 - Mobitz-Block: regelmäßiger Ausfall der Überleitung, meist mit einem fixen Verhältnis von übergeleiteten zu nicht-übergeleiteten Impulsen (z. B. 2:1)
3. bei einem AV-Block dritten Grades erfolgt überhaupt keine Überleitung, sondern der AV-Block selbst wird mit einem langsamen Ersatzrhythmus Impulsgeber für die Kammer. Vorhof und Kammer agieren vollkommen getrennt, sodass ein permanenter künstlicher Schrittmacher notwendig wird.

Reentry-Phänomene

Blöcke können bidirektional, aber auch unidirektional sein. Unidirektionale Blöcke ermöglichen Reentry-Phänomene. Eine über eine Verzweigung fließende elektrische Erregung kann auf dem einen Schenkel durch einen unidirektionalen Block gestoppt werden. Die Erregung kann diese Region später vom anderen Schenkel aus retrograd erreichen und in diese Richtung durchlaufen. Die weitere Entwicklung hängt vom Zeitintervall zwischen dem Eintreffen der beiden Erregungen ab. Ist das Gewebe proximal der kritischen Stelle noch refraktär, endet der Prozess an dieser Stelle. War das Intervall jedoch lange genug, ist die refraktäre Phase vorbei und es etabliert sich eine Endlosschleife unkoordinierter Erregung. Auf diese Art können Vorhofflattern, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern entstehen.

Vorhofflimmern entwickelt sich meist auf der Basis eines dilatierten Vorhofs und tritt häufig bei alten Menschen auf. Viele der 350 bis 600 chaotischen Impulse pro Minute treffen im AV-Knoten auf refraktäre Zellen, sodass 100 bis 160 unrythmische Kammeraktionen pro Minute die Folge sind. Das kurze Intervall zwischen den Schlägen lässt nur eine unzureichende Füllung des Ventrikels zu, sodass das Herzminutenvolumen stark abfällt und die Kammerfrequenz mit β -Blockern, Ca^{2+} Kanalblockern oder Digitalis gebremst werden muss. Stase, besonders ausgeprägt im linken Herzhohr, prädisponiert für thromboembolische Komplikationen. Abgesehen von klassischen Schlaganfällen kann das zu vielen kleinen, unerkannten thromboembolischen Ereignissen führen, die einen Rückgang der kognitiven Fähigkeiten zur Folge haben können. Vorhofflimmern ist daher eine Indikation für Antikoagulation.

Akzessorische Leitungsbündel

Akzessorische Leitungsbündel können die Erregungsleitung modifizieren. Beim Wolff-Parkinson-White (WPW)-Syndrom verbindet eine zusätzliche Bahn, das Kent-Bündel, Vorhof und Kammer. Erregung über dieses Bündel "überholt" die verzögerte AV-Überleitung und erregt einen Teil des Septums bereits vor dieses über den konventionellen Weg erreicht wird. Sichtbar wird diese vorzeitige Erregung als kleine Schulter, oder Delta-Welle, die den QRS-Komplex einleitet. Das Intervall zwischen P-Welle und modifiziertem QRS-Komplex ist verkürzt. Es gibt aber auch Bahnen, die nur retrograd Richtung Vorhof leiten, bei denen keine Delta-Welle sichtbar wird. Mit dem Vorhandensein zweier unabhängiger Verbindungen zwischen Vorhof und Kammer sind die anatomischen Voraussetzungen für eine Endlosschleife gegeben. Dadurch können Anfälle supraventrikulärer Tachykardie mit Kammerfrequenzen zwischen 150 und 200/min entstehen. Das WPW-Syndrom ist nicht selten; es betrifft 1-3 ‰ der Population.

Long QT-Syndrom

Long QT-Syndrom ist eine seltene, oft genetisch bedingte Veranlagung für Schwindelattacken, Synkopen oder Kammerflimmern. Die Betroffenen sind anfällig für sogenannte frühe Nachdepolarisationen, plötzliche Ausschläge des Membranpotentials in die positive Richtung, welche die übliche Repolarisation unterbrechen. Das kann geschehen, wenn das Inaktivitätsintervall von Ca^{2+} oder Na^{+} -Kanälen bereits überschritten ist und das positive Membranpotential eine neues Aktionspotential auslöst. Dieser Vorgang kann selbstperpetuierend werden und eine Serie von Depolarisationen auslösen, *Torsades de pointes*, eine Form der ventrikulären Tachykardie, bei der die Achsen der QRS-Komplexe spiralig rotieren. Torsades de pointes können ihrerseits in ein Kammerflimmern münden. Allelisch kodierte Abweichungen mehrerer Ionenkanäle sind in der Lage, long QT-Syndrom durch Störung der normalen Repolarisation auszulösen:

- Die Deletion dreier Aminosäuren, ΔKPQ , in der Region zwischen den repetitiven Domänen III und IV des Na^{+} -Kanals kann zu einer verlängerten Offenzeit oder wiederholtem Öffnen und damit zu einer Verlängerung der Plateauphase des Aktionspotentials führen.
- Repolarisation ist eine Funktion der K^{+} -Ströme, wodurch verständlich wird, dass manche Familien Mutationen in *KCNQ1* oder *KCNQ2*-Genen tragen, die beide Proteine aus der Familie der spannungsabhängigen K^{+} -Kanäle (*Kv*) kodieren. Verminderte K^{+} -Flüsse verlangsamen vermutlich die Repolarisation.
- Auch Mutationen in *minK*, einem Membranprotein, das mit dem *KCNQ1*-codierten *KvLQT1*-Kanal assoziiert, verursachen das Syndrom.

Pharmakologische Querverstrebung: Viele Medikamente, darunter Antiarrhythmika wie Amiodaron oder Sotalol, trizyklische Antidepressiva oder Erythromycin sind in der Lage, das QT-Intervall zu verlängern. Viele dieser Moleküle binden an zwei aromatische Aminosäuren im Zentrum des *KCNH2*-codierten *hERG*-Kanals und behindern den darüber erfolgenden K^{+} -Ausstrom.

Auch Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie steigern das Risiko für Komplikationen durch QT-Verlängerung.

Rhythmusstörungen durch Abweichung der Kalziumkonzentration

Hypokalzämie erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit von Na^+ -Kanälen bei jedem Potential in der Nähe des Ruhepotentials. Im Ergebnis bedeutet das eine niedrigere Schwelle für die Auslösung eines Aktionspotentials und führt im Skelettmuskel zu Krampfbereitschaft und spontanen Muskelzuckungen. Am Herzen beschleunigt Hypokalzämie die Depolarisation im Sinusknoten und führt damit manchmal zu Tachykardie. Da zugleich weniger Ca^{2+} für den Querbrückenzyklus zur Verfügung steht, wirkt sich Hypokalzämie negativ inotrop aus, hemmt also die Kontraktilität. Hypokalzämie führt auch zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, sodass sich das Risiko für *Torsades de pointes* (siehe unten) vergrößert.

Hyperkalzämie vermindert dagegen die Öffnungswahrscheinlichkeit von Na^+ -Kanälen. Sie hat daher einen negativ chronotropen und positiv inotropen Effekt. Mit zunehmenden Konzentrationen freien Ca^{2+} bewegt sich das Schwellenpotential weiter und weiter vom Ruhepotential weg, bis es schließlich unerreichbar wird und keine Aktionspotentiale mehr zulässt. Im zentralen Nervensystem wirkt sich das als Erschöpfungszustand, Somnolenz, Stupor und Koma aus; bei den Skelettmuskeln als Schwäche mit trägen Reflexen; beim Herzen, durch QT-Zeitverkürzung oder Herzstillstand.

7. ARTERIELLE HYPERTONIE

Unser arterieller Blutdruck ist sehr variabel und wird dauernd den aktuellen physiologischen Erfordernissen angepasst. Um einen vergleichbaren Basiswert zu erhalten, messen wir den Blutdruck in Ruhe. Ist dieser dauernd erhöht, sprechen wir von arterieller Hypertonie. Arterielle Hypertonie begünstigt Schlaganfall, koronare Herzkrankheit und Nierenschädigung.

Wodurch wird unser Blutdruck bestimmt? Beginnen wir mit einem Umweg über die Elektrizitätslehre. Erinnern wir uns an das Ohm'sche Gesetz: Spannung=Strom x Widerstand ($U=I \times R$). Diese Gesetzmäßigkeit für elektrischen Strom lässt sich auch auf Flüssigkeitsströme anwenden. Modifiziert auf unsere Hämodynamik ergibt sich: Blutdruck=Herzzeitvolumen x peripherer Widerstand. Faktoren, die das Herzzeitvolumen oder den peripheren Widerstand steigern, steigern auch den Blutdruck.

Nun, solche Faktoren haben wir uns eingangs bereits überlegt. Sympathikusaktivierung steigert sowohl das Herzzeitvolumen als auch den peripheren Widerstand. Wenn wir erschrecken oder unter Stress stehen, steigt auf diese Art unser Blutdruck. Ein zweiter Faktor ist die Regelung des Blutvolumens, für das unter anderem das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem wichtig ist. Wir haben gesehen, dass eine Steigerung des Blutvolumens über eine verstärkte Füllung der Ventrikel zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens führt.

Arterielle Hypertonie ist sehr häufig. Nur in einem kleinen Teil der PatientInnen stellt die Blutdruckerhöhung die logische Folge einer Störung in einem anderen System dar. In mehr als 90% der Menschen mit erhöhten Blutdruckwerten findet man keinen spezifischen Auslöser; wir sprechen von primärer oder essentieller Hypertonie.

Wiederum verstehen wir nur sehr unzureichend, wie primäre Hypertonie ausgelöst wird, doch tragen zahlreiche genetische Faktoren dazu bei sowie einige Umweltfaktoren, die mit unserem Lebensstil zusammenhängen.

Genetische Faktoren

Wahrscheinlich hat die evolutionäre Selektion in der Entwicklung des Menschen eine Tendenz zu etwas höherem Blutdruck begünstigt. Jemand mit niedrigem Blutdruck ist schlapp. Schlappeit stellt eine negativ selektierbare Eigenschaft dar. Jemand mit höherem Blutdruck ist über viele Jahre fit. Negative Folgen stellen sich erst lange nach den Lebensphasen der Fortpflanzung und Kindererziehung heraus und bewirken damit keine negative Selektion mehr.

Analysiert man die polymorphen Allele, die zu Hyper- oder Hypotonie beitragen, fällt auf, dass viele von ihnen mit der Behandlung von Na^+ durch den Organismus zu tun haben. Zwei Typen von Allelen wurden identifiziert:

1. Allele, die einen sehr starken Effekt auf den Blutdruck haben und als monogenetische Krankheitsauslöser in Familien weitergegeben werden:

- GRA. Das diese Erkrankung auslösende Allel enthält ein Fusionsgen, das aus zwei Teilen zusammengesetzt ist. Das Aldosteronsynthase-Gen, das den letzten Schritt in der Aldosteronsynthese katalysiert, wird durch den Promotor eines anderen Gens gesteuert. Das Allel entstand durch verschobenes *crossing over*. Der "falsche" Promotor stammt vom danebenliegenden 11β -Hydroxylasegen, das jedoch einen Schritt in der Cortisolsynthese steuert und unter der Kontrolle von ACTH exprimiert wird. Der Effekt ist, dass diese Patienten große Mengen von Aldosteron erzeugen, damit Salz und Volumen retinieren und eine starke Hypertonie entwickeln. Die Symptome lassen sich aber durch Gabe von Glucocorticoiden bessern, da diese ACTH und damit die Aktivität des "falschen" Promotors unterdrücken. Dieses Phänomen hat dem Krankheitsbild seinen Namen gegeben: *glucocorticoid-remediable aldosteronism* (GRA).
- Das Gegenteil davon stellt das Gitelman-Syndrom dar. Patienten weisen zwei defekte Allele von SLC12A3 auf (synonym NCCT, Na Cl Co-Transporter). Dieser *solute carrier* ist der Angriffspunkt der Thiaziddiuretika; Patienten mit Gitelman-Syndrom zeigen daher Symptome wie bei einer Überdosis dieser Diuretika. Ursache ist eine verminderte Salzurückresorption im distalen Konvolut, die "dahinter", im Sammelrohr, durch eine verstärkte Aldosteron-gesteuerte Rückresorption von Na^+ im Austausch gegen K^+ und H^+ korrigiert wird. Durch den Verlust von K^+ und H^+ entsteht eine Hypokaliämie mit metabolischer Alkalose. Der Blutdruck ist bei diesen Patienten trotz der Korrekturmaßnahmen oft erniedrigt. Heterozygote Träger eines solchen Allels sind dafür vor der Entwicklung von Hypertonie geschützt.

2. Allele, die lediglich einen kleinen verändernden Effekt auf den Blutdruck haben, und in GWAS (*genome-wide association studies*) identifiziert wurden:

- Das CYP17A1-Gen codiert das Enzym 17 α -Hydroxylase. Dieses Enzym stellt die "Weiche" dar, die Steroidhormonproduktion aus dem Aldosteronsyntheseweg "abzweigt" in Richtung Cortisol. Polymorphismen, die dieses Enzym etwas weniger effizient machen, fördern die Aldosteronsynthese und verstärken damit dessen Salzspareffekt.
- Polymorphismen in den Genen für natriuretische Peptide, ANP (*atrial natriuretic peptide*) und BNP (*B-type natriuretic peptide*) korrelieren mit Veränderungen im Blutdruck.
- Polymorphismen in NPR3, einem Rezeptor für natriuretische Peptide, korrelieren ebenfalls mit Blutdruckveränderungen.

Warum hat die Behandlung von Na⁺ durch unseren Organismus so ausgeprägt Effekte auf unseren Blutdruck? In unserem Extrazellulärvolumen, das etwa 40% unseres Gesamtkörperwassers ausmacht, tragen wir sehr viel Na⁺ mit uns herum. Das Leben stammt ursprünglich aus dem Meer, und mit unserem Extrazellulärvolumen tragen wir unser verdünntes (von 3.5% auf 0.9% Salzgehalt bzw. von etwa 480 mmol/L auf 140 mmol/L Na⁺) "inneres Meer" mit uns herum, mit dem wir sorgsam umgehen müssen. Das war umso wichtiger, als Na⁺ in der menschlichen Ernährung bis vor wenigen Tausend Jahren sehr rar war. Unser Organismus ist also darauf ausgelegt, Salz zu sparen. Über viele zigtausend Jahre hatte der menschliche Organismus also folgendes Problem: Unser "inneres Meer" besteht hauptsächlich aus Wasser und Salz, wobei wir den Wasserteil leicht auffüllen konnten, den Salzteil aber nicht. Der menschliche Körper musste wasserlösliche Substanzen ausscheiden (z. B. Harnstoff), das Salz aber zurückbehalten.

Dieses Problem löst unsere Niere. Am Tag filtern wir etwa 180 Liter "inneres Meer", die (180x140 mmol) 25 Mol Salz enthalten. Das sind etwa 1,5 kg Salz, wobei wir mit der Nahrung nur einige Gramm pro Tag zuführen können! Wir müssen also 99,5% des filtrierte Salzes zurückgewinnen. Das geschieht folgendermaßen: 67% des filtrierte Na⁺ wird im proximalen Tubulus rückresorbiert, im Wesentlichen im Austausch gegen H⁺. Fünfundzwanzig Prozent wird im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife durch Na-K-2Cl-Kotransport rückresorbiert. Im distalen Konvolut werden weitere 5% durch Na-Cl-Kotransport aufgenommen. Die eigentliche Regulation der Na⁺-Ausscheidung erfolgt über die letzten 0-3% im Sammelrohr via den epithelialen Na⁺-Kanal (EnaC) unter Kontrolle des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems.

Zusammenfassend können wir festhalten, dass viele polymorphe Gene einen Einfluss auf die Na⁺-Retention und damit auf das Extrazellulärvolumen und den Blutdruck haben. In der genetischen Lotterie hat jede(r) von uns eine Kombination dieser Allele gezogen. Fallen mehrere die Na⁺-Sparfunktion begünstigende Allele zusammen, bedeutet das in Summe eine genetische Prädisposition für einen erhöhten Blutdruck. Ob und wie stark sich diese Prädisposition manifestiert, hängt in der Folge auch von unserem Lebensstil ab.

Umweltfaktoren/Lebensstil

Salzkonsum

Durch seine evolutionäre Entwicklung in den Steppen Afrikas ist der Mensch auf eine salzarme Umwelt optimiert. Wasser musste verfügbar sein, um menschliche Besiedlung zu ermöglichen doch um in der Wärme Afrikas das Extrazellulärvolumen aufrecht zu erhalten

war es zusätzlich nötig, den Salzgehalt des Körpers sehr effizient zu konservieren. Während wir mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem einen sehr effizienten Mechanismus haben, Salz zurückzuhalten, sind unsere Mechanismen zur Salzausscheidung weniger effizient, weil die Situation reichlicher Verfügbarkeit von Salz in der Evolution des modernen *Homo sapiens* kaum jemals vorkam.

Wir sind daher mit einem starken "Salzhunger" ausgestattet. Das zeigt sich auch daran, dass Salz in der Geschichte als wertvolles Gut gehandelt wurde. Mit Salz konnte ordentlich Geld verdient werden. Staaten und Potentaten nützten das aus, um mit Salzmonopolen Steuern einzutreiben.

Unser angeborener Salzhunger trifft heute auf ein reichliches und billiges Salzangebot. Resultat: wir nehmen zu viel zu uns. Mehr Na^+ bedeutet tendenziell erhöhtes Extrazellulärvolumen, höheres Blutvolumen, höheres Herzzeitvolumen und damit höheren Blutdruck. Mit dem erhöhten Blutdruck kann zwar durch *pressure Natriuresis* mehr Na^+ ausgeschieden werden, doch ergibt sich mit der Zeit allmählich eine Sollwertverstellung, sodass der Organismus höhere Drücke als normal betrachtet und einen höheren peripheren Widerstand einstellt.

Übergewicht

Übergewicht fördert die Entstehung von arterieller Hypertonie, obwohl die Mechanismen noch nicht ausreichend klar sind. Übergewicht erhöht sowohl den Sympathikotonus, als auch die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems. In einem Tiermodell, in dem Hunde mit einer fettreichen Diät zu Übergewicht gefüttert werden, entwickeln diese Na-Retention und Bluthochdruck. Renale Denervierung verhindert beides, sodass man schließen kann, dass die Erhöhung des Sympathikotonus der entscheidende initiale Faktor ist, der über eine β -Adrenozeptor-vermittelte Verstärkung der Reninausschüttung das Angiotensin-Aldosteronsystem aktiviert, das wieder entscheidend für die Blutdruckerhöhung ist.

Man kann sich vorstellen, dass es einen höheren Sympathikotonus benötigt, um eine schweren Körper in Schwung zu halten, als einen graziilen. Einer der diskutierten Sympathikotonus-steigernden Mechanismen ist Leptin, ein Sättigungshormon, das durch Fettzellen produziert wird. Übergewichtige zeigen häufig Leptinresistenz, d. h., sie haben trotz hoher Leptinspiegel immer noch Appetit. Es gibt aber Hinweise, dass diese Resistenz selektiv nur für die appetitregulierenden Zentren im Hypothalamus gilt, nicht aber für andere Leptin-Effekte, wie die sympathikusgesteuerte Thermogenese. Im Mausmodell bewirken erhöhte Leptinspiegel eine Hypertonie mit erhöhter Catecholaminausscheidung im Harn. Diese Leptin-induzierte Hypertonie kann durch Blockade β -adrenerger Rezeptoren verhindert werden, und zwar durch Dosen, die bei Tieren ohne erhöhte Leptinspiegel keinerlei Effekt auf den Blutdruck haben.

Stress und mangelnde Bewegung

Das Stressniveau unserer Gesellschaft steigert über einen höheren mittleren Sympathikotonus ebenfalls den Blutdruck. Regelmäßiges körperliches Training senkt dagegen den Sympathikotonus in Ruhe.

Alkoholüberkonsum

Regelmäßiger Alkoholkonsum über einer gewissen Schwellenmenge steigert den mittleren arteriellen Blutdruck, obwohl Alkohol zunächst gefäßerweiternd wirkt. Diese Schwelle liegt bei Frauen bei etwa 20g reinen Alkohols pro Tag, bei Männern um die 30g (ein großes Bier enthält 20g Ethanol, ein Viertel Wein 24g). Auch hier steht wahrscheinlich eine Steigerung des Sympathikotonus am Anfang der Kausalkette.

Schätzung für die erzielbare Reduktion des systolischen Blutdrucks durch Änderungen des Lebensstils:

- DASH-Ernährung (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*: geringere Natrium- und höhere Kaliumzufuhr sowie Reduktion von gesättigten Fetten durch Betonung von Obst, Gemüse und fettreduzierte Milchprodukten): 8-14 mm Hg.
- Gewichtsnormalisierung: 5-10 mm Hg für 10 kg Gewichtsabnahme
- Körperliche Aktivität: 4-9 mm Hg.
- Reduktion eines überhöhten Alkoholkonsums: 2-4 mm Hg.

Pharmakologische Querverstrebung: Ansatzpunkte der Therapie

Durch die pathophysiologische Rolle der Na⁺-Retention für die Entwicklung der arteriellen Hypertonie ist diese ein offensichtlicher Ansatzpunkt für die medikamentöse Therapie. Eine Hemmung der Na⁺-Retention kann durch manche Diuretika sowie durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems erreicht werden.

- **Thiazid-Diuretika**: wie beschrieben, hemmen diese den Na-Cl-Co-Transporter (NCCT, synonym SLC12A3) im distalen Konvolut und wirken damit einer zu starken Na⁺-Retention entgegen.
- **ACE-Hemmer** hemmen neben der Na⁺-Retention auch die direkt blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin II.
- **AT₁-Rezeptorantagonisten** hemmen ebenfalls nicht nur die Aldosteronproduktion, sondern auch die direkt blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin II.

Die Folgen der Sympathikusaktivierung auf den Blutdruck werden durch folgende Medikamentengruppen gemildert:

- **β-Blocker** haben eine duale Wirkung: neben der oben beschriebenen Senkung der Auswurfleistung des Herzens hemmen sie auch die Reninfreisetzung und damit die Na⁺-Retention.
- **Ca²⁺-Kanalantagonisten** wirken einerseits erweiternd auf die Arteriolen, andererseits negativ inotrop und chronotrop am Herzen.

8. ARTERIOSKLEROSE

Rohrsysteme, die über Jahre von Flüssigkeiten durchströmt werden, sind häufig Schauplatz von Wandveränderungen und Ablagerungen. Das gilt leider auch für die Gefäße unseres Körpers. Die Veränderungen treten hauptsächlich im arteriellen Schenkel des großen Kreislaufes auf; wir nennen sie summarisch Arteriosklerose.

Der Begriff Arteriosklerose umfasst drei morphologisch definierte pathologische Veränderungen:

- Atherosklerose, die klinisch wesentliche Bildung von lipidreichen fibrösen Plaques in großen Arterien.
- Mönckeberg-Mediaverkalkung: Kalkablagerungen in der Media mittelgroßer Arterien.
- Arteriolsklerose/Hyalinose: Veränderung der kleinen Arterien und Arteriolen, meist in Verbindung mit Hypertonie und *Diabetes mellitus*.

Obwohl diese Veränderungen praktisch jeden Menschen betreffen und ihre Folgen die häufigste Todesursache darstellen, verstehen wir ihre Auslöser nur unzulänglich. Klar ist, dass das Auftreten von Arteriosklerose wesentlich von unserem Lebensstil beeinflusst wird und dass sich die Arterienwandläsionen in charakteristischen Stadien entwickeln.

Risikofaktoren

Wenn wir schon wissen, dass wir eine hohe Chance haben, an den Folgen der Arteriosklerose zu erkranken: was können wir tun, um die Erkrankung hinauszuschieben? Viele Risikofaktoren lassen sich durch Änderung des Lebensstils positiv beeinflussen.

Durch Lebensstil beeinflussbare Risikofaktoren:

Hypercholesterinämie. Cholesterin und Cholesterolester im Blut sind hauptsächlich auf die Lipoproteinpartikel LDL und HDL aufgeteilt. Je höher das LDL-Cholesterin, desto höher das Atheroskleroserisiko: Einlagerung von LDL-Cholesterin in die Arterienwand ist ein wichtiger Aspekt der Erkrankung. Dagegen transportiert HDL Cholesterin aus der Peripherie ab zur Leber, ein Mechanismus, den wir als reversen Cholesterintransport bezeichnen. Hohes HDL ist damit Zeichen einer Stoffwechselsituation, die vor Atherosklerose schützt.

Der Spiegel an LDL-Cholesterin ist zum größeren Teil Resultat der genetischen Ausstattung eines Individuums, zum kleineren Teil Resultat des Lebensstils. Ein zentraler Aspekt ist dabei die Aufnahme von LDL-Partikeln aus dem Blut in die Zellen über den LDL-Rezeptor. Der Rezeptor kontaktiert dabei das ApoB100 des LDL-Partikels. Allelische Varianten von LDL-Rezeptor oder ApoB100, die diesen Prozess behindern, führen zu familiärer Hypercholesterinämie. Selten lässt sich familiäre Hypercholesterinämie auf ein drittes Gen zurückführen, das PCSK9 kodiert (falls Sie darauf bestehen, zu erfahren, wofür die Abkürzung steht: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9). PCSK9 ist eine Protease, die wohl dazu dient, im endoplasmatischen Retikulum Proteine durch Abschneiden von Prosegmenten fertigzustellen. Sie wird dann mit den von ihr behandelten Proteinen in

Vesikeln zur Zellmembran transportiert und sezerniert. Erstaunlicherweise hat sezerniertes PCSK9 eine völlig unabhängige zweite Funktion: es bindet an den LDL-Rezeptor und führt zu dessen Internalisierung und Abbau, während dieser normalerweise nach der Aufnahme von LDL-Partikeln immer wieder an die Membran recycelt wird. Ist weniger LDL-Rezeptor auf den Abnehmerzellen, vor allem wieder in der Leber, vorhanden, kann weniger LDL aus dem Blut entfernt werden. Je höher daher aufgrund allelischer Varianten die PCSK9-Aktivität, desto stärker der LDL-Rezeptor-Abbau und desto höher das LDL-Cholesterol.

Cholesterolreiche Nahrung (Eier, Butter, rotes Fleisch; Pflanzen enthalten kein Cholesterol) erhöht den LDL-Cholesterolspiegel, ebenso Nahrung, die reich an trans-ungesättigten Fettsäuren ist. Allerdings kann eine Umstellung von cholesterolreicher zu cholesterolarmer Ernährung das LDL-Cholesterol nur um maximal 10% senken. Eine schützende, durch HDL-Erhöhung gekennzeichnete Stoffwechsellage wird durch aerobes körperliches Training und moderaten Rotweinkonsum gefördert, durch Rauchen und Übergewicht jedoch behindert.

Pharmakologische Querverstrebung:

- **Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer):** Ist der LDL-Cholesterolwert auch bei geringer Cholesterolaufnahme mit der Nahrung erhöht, kann er durch Bremsen der Cholesterolsynthese gesenkt werden. Statine wie Simvastatin oder Atorvastatin hemmen das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterolsynthese, HMG-CoA-Reduktase (Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase). Darüber hinaus haben Statine atherosklerosehemmende Wirkung über im Detail noch nicht genügend verstandene weitere Mechanismen.
- **PCSK9-Hemmer:** Monoklonale Antikörper wie Evolocumab und Alirocumab binden und neutralisieren PCSK9 und wirken so senkend auf das LDL-Cholesterol. Sie sind außerordentlich teuer und müssen natürlich injiziert werden. Sie kommen in Frage, wenn Statine nicht vertragen werden oder den Cholesterolspiegel noch nicht hinreichend senken. Statine haben die Tendenz, die PCSK9-Aktivität zu steigern und so ihre eigene Wirkung zu limitieren; in diesem Fall bringt die Kombination eine weitere Senkung.

Bluthochdruck, wie im vorigen Abschnitt besprochen. Arterielle Hypertonie erhöht den mechanischen Stress, dem die Endothelzellen ausgesetzt sind.

Rauchen. Ein Päckchen Zigaretten pro Tag verdoppelt die Mortalität durch koronare Herzerkrankung.

Diabetes und Metabolisches Syndrom wirken einerseits über die Erhöhung des LDL-Cholesterols, andererseits über nicht-enzymatische Glykierung von Proteinen in der Arterienwand und über die Freisetzung von proinflammatorischen Signalmolekülen aus dem Fettgewebe. Rechtzeitige [Gewichtsnormalisierung](#) reduziert das Risiko für Arteriosklerose wesentlich.

TMAO (Trimethylamin-N-Oxid)-Spiegel korrelieren mit dem Ausmaß atherosklerotischer Plaques und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall. TMAO entsteht durch ein Zusammenspiel von Ernährung, Darmmikrobiota und Leber. Carnitin und Cholin-enthaltende Phospholipide, die reichlich in rotem Fleisch enthalten sind, werden durch bestimmte Darmbakterienarten zu Trimethylamin (TMA, drei Methylgruppen an einem Stickstoff) verstoffwechselt. TMA wird aufgenommen und in der Leber durch Flavin-Monooxygenasen zu TMAO oxidiert. TMAO aktiviert Endothelzellen, fördert das

Entstehen von Schaumzellen durch Scavenger-Rezeptor-Expression, hemmt den reversen Cholesterintransport und erleichtert die Thrombozytenaggregation. Bisherige Daten legen nahe, dass eine rein pflanzliche Ernährung die Menge TMA-produzierender Mikroben im Darm reduziert.

Unbeeinflussbare Risikofaktoren:

Manche Risikofaktoren sind unbeeinflussbar. Je **älter** wir werden, umso mehr Läsionen zeigen unsere Arterien. **Männer** entwickeln früher Arteriosklerose als Frauen. **Familiengeschichten** dokumentieren die Weitergabe atherosklerosefördernder Allele vieler polymorpher Genloci. Musterbeispiel sind die verschiedenen Typen der familiären Hypercholesterinämie.

Lipoprotein (a), kurz **Lp(a)**. Lp(a) ähnelt dem LDL-Partikel, enthält aber neben ApoB100 auch noch Apolipoprotein (a). Seine Konzentration variiert um mehr als den Faktor tausend von Individuum zu Individuum und ist im Wesentlichen genetisch determiniert. Individuen mit hohen Lp(a)-Konzentrationen tragen ein stark erhöhtes Atheroskleroserisiko. Einerseits verhält sich Lp(a) wie LDL und akkumuliert in der Arterienwand, andererseits ähnelt Apo(a) Plasminogen und verdrängt dieses von seinen Bindungsstellen. Da Plasminogen antithrombotisch wirkt, wirkt Apo(a) Thrombus-fördernd.

Hyperhomozysteinämie. Hohe Homocysteinserumspiegel zeigen eine starke Korrelation mit Atherosklerose. Die Erhöhung ist meist genetisch bedingt, doch können Ernährungsfaktoren beitragen. Aus Homocystein wird mit Hilfe von Folat und Vitamin B12 Methionin synthetisiert; ernährungsbedingter Mangel eines dieser beiden Faktoren führt damit zu einer milden Erhöhung von Homocystein.

Pathogenese

Endothelirritation (endothelial injury oder dysfunction)

Besonders schwer zu untersuchen und damit besonders unklar und umstritten ist der allererste Schritt in der Entstehung einer arteriosklerotischen Läsion. Konsens besteht darüber, dass am Anfang eine Aktivierung/Schädigung des Endothels steht, das darauf mit einer Reihe von Funktionsumstellungen, darunter einer Permeabilitätssteigerung, reagiert (*response to injury*-Hypothese). Welches der folgenden Elemente das Endothel am relevantesten aktiviert/schädigt, darüber streiten sich die Geister:

- Mechanische Schädigung: arterielles Endothel ist durch den Blutdruck einer enormen Dauerbelastung unterworfen. Besonders betrifft dies Stellen mit Wirbelbildung, z. B. an Verzweigungsstellen. Je höher der Blutdruck, desto stärker die mechanische Belastung.
- Chemische Schädigung durch Rauchinhaltsstoffe: Reihenuntersuchungen von Rekruten ergaben, dass bereits bei Zwanzigjährigen eine sonographisch messbare Verdickung der Carotisintima besteht, wenn diese rauchen. Eine entkoppelte eNOS könnte dabei eine Rolle spielen.

- Erhöhtes LDL-Cholesterol bewirkt nach manchen Daten über eine verstärkte ROS-Produktion eine direkte Schädigung von Endothelzellen. Der Haupteffekt von erhöhtem LDL erfolgt jedoch wahrscheinlich erst nach der Endothelirritation.
- *Advanced glycation end products* bei anhaltend erhöhtem Blutzucker.
- Schädigung durch Infektion und Abwehrmechanismen. Mehrere Erreger mit geringer Pathogenität, aber hoher Verbreitung werden für die Auslösung von Atherosklerose verantwortlich gemacht. In arteriosklerotisch veränderten Aorten ist häufig das intrazellulär lebende Bakterium *Chlamydia pneumoniae* nachweisbar. Auch das Zytomegalievirus wird häufig gefunden. Ausgehend von diesen Beobachtungen entstand die Idee, dass Entzündungsprozesse in der Gefäßwand den Anstoß für die Entwicklung der Atherosklerose geben könnten. Mehrere Studien legten nahe, dass Probanden mit dauerhaft geringfügig erhöhtem CRP (Laborparameter: hs-CRP, *high-sensitivity CRP*) ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben. Eine weitere Hypothese in diese Richtung postuliert eine Schädigung durch die Kreuzreaktion des Abwehrsystems gegen *heat shock protein 60* (hsp60). Hsp60 ist sowohl ein Antigen infektiöser Bakterien (z. B. Chlamydien), als auch wird eine verwandte Form von gestressten menschlichen Zellen (z. B. Endothelzellen) verstärkt exprimiert und an der Zelloberfläche für T-Zellen sichtbar.
- Hyperhomocysteinämie führt zu einer direkten Schädigung des Endothels

Wichtig ist, dass diese Mechanismen einander keinesfalls ausschließen. Es erscheint naheliegend, dass sie in jedem Individuum in unterschiedlichem Ausmaß zur initialen Schädigung beitragen.

Akkumulation von Lipoproteinen in der Intima

Durch die Störung der endothelialen Abdichtung gelangen Lipoproteine aus dem Plasma in die arterielle Intima. LDL neigt dazu, Cholesterol in der Intima abzulagern; HDL transportiert Cholesterol wieder ab. Die LDL/HDL-Ratio bestimmt daher über die Menge abgelagerten Cholesterols. Lipide in LDL werden, z. B. durch reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) oder entzündliche 12- und 15- Lipoxygenase, oxidiert. Das so entstehende minimal oxidierte LDL (mo-LDL) verändert die Funktion der darüberliegenden Endothelzellen weiter. Es hemmt die Produktion von NO; dadurch fällt dessen relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur und hemmende Wirkung auf die Thrombozytenadhäsion weg. Die Endothelzellen sezernieren Chemokine und exprimieren Zell-Zellkontaktmoleküle, sodass (weitere) Monozyten und T-Zellen in die Intima einwandern.

Bildung von Schaumzellen und *fatty streaks*

Durch verstärkte Bildung von ROS wird das abgelagerte mo-LDL nun weiter oxidiert. Hoch oxidiertes LDL (HO-LDL) aggregiert und wird von Makrophagen aufgenommen. Das geschieht nicht über den normalen zellulären LDL-Rezeptor, der bei Aufnahme von genügend LDL herunterreguliert wird, sondern über nicht abregelnde *Scavenger*-Rezeptoren. Die Makrophagen stopfen sich deshalb an, bis sie voller Fettbläschen sind: "Schaumzellen". Ein mit lipidgefüllten Schaumzellen unterlegtes Endothelareal erscheint makroskopisch als weißlicher Streifen, als *fatty streak*.

Anwachsen zur fibrösen Plaque

Die weitere Entwicklung hängt von den Nettolipidflüssen in und aus der Intima ab. Im Prinzip produzieren Schaumzellen Apolipoprotein E, das Lipide wieder aus der Intima Richtung Leber abtransportieren kann. Ist die mittlere Konzentration an LDL oder Lp(a) jedoch weiterhin erhöht, setzt sich die Lipidakkumulation in der Intima fort. Die cholesterolreiche extrazelluläre Lipidmasse wächst durch LDL-Einstrom und Apoptose von Schaumzellen. Makrophagen, Lymphozyten und Endothelzellen sezernieren Signalmoleküle, die zur Einwanderung von glatten Muskelzellen führen. Diese können aus der Media in die Intima proliferieren, aber auch aus einwandernden Vorläuferzellen aus dem Blut differenzieren. Die proliferierenden glatten Muskelzellen produzieren auch extrazelluläre Matrix. Auf diese Weise entsteht die fibröse Plaque, eine dünne Membran aus Endothel und mit glatten Muskelzellen durchsetztem Bindegewebe über einem Beet aus lipidreicher, nekrotischer Masse. Die Plaque verliert die Elastizität der normalen Arterienwand, ein Prozess, der durch Kalkeinlagerung noch verstärkt wird.

Instabile Plaques und Thrombusbildung

Die Dicke der fibrösen Kappe ist das Resultat der Dynamik von Synthese und Abbau extrazellulärer Matrix. Entscheidend für den weiteren Verlauf ist, ob die durchgängige Endothelauskleidung der Arterie aufrecht erhalten werden kann. Der pulsierende arterielle Druck zerrt an der Grenze zwischen elastischer Gefäßwand und inelastischer Plaque. Plaques mit dicker Kappe sind stabil. Plaques mit dünner Kappe sind vulnerabel: die dünne Membran neigt dazu, im Schulterbereich der Plaque zu reißen. In diesem Fall bildet sich sofort ein Thrombus ausgehend vom exponierten Gewebe, der eine Koronararterie oder Arterie im ZNS rasch vollständig verschließen kann.

Aneurysmenbildung, Ruptur

Ausgeprägte Plaques schwächen auch die darunterliegende Media. Dadurch kann es zur lokalen Ausweitung der Arterie in Form eines Aneurysmas, zur Wandruptur mit Einblutung ins umliegende Gewebe oder zur Dissektion kommen.

9. SCHOCK

Unter Schock versteht man eine akute Kreislaufinsuffizienz, die durch Sauerstoff-Unterversorgung vitaler Organe lebensbedrohend ist. Trotz maximaler Sympathikusaktivierung mit entsprechend gesteigerter Herzfrequenz kann der Blutdruck nicht mehr im Normalbereich gehalten werden. Die Kombination dieser beiden Parameter im Schockindex (Herzfrequenz dividiert durch systolischen Blutdruck) ermöglicht eine grobe Orientierung: Werte >1 sind kritisch, bei manifestem Schock besteht häufig ein Wert um 1,5 (z. B. Herzfrequenz 105/min bei systolischem Blutdruck von 70 mm Quecksilber).

Über Kompensationsmechanismen versucht der Organismus zunächst, den Schaden zu minimieren. Hält der Zustand der Sauerstoffunterversorgung zu lange an, verstärken die Kompensationsmechanismen allerdings die Probleme. Es kommt zu einem *Circulus vitiosus* (Schockspirale).

Ein Schock kann dadurch verursacht werden, dass

1. das Herz nicht ausreichend pumpt (kardiogener Schock)
2. das Blutvolumen unter einen kritischen Wert fällt (hypovolämischer Schock)
3. die Gefäßspannung zu sehr abfällt (distributiver Schock)
4. das Strombett verlegt ist (obstruktiver Schock)

Kardiogener Schock

Ein kardiogener Schock kann durch jede Störung ausgelöst werden, die die Pumpleistung des Herzens stark beeinträchtigt. Beispiele sind Myokardinfarkt, Ischämie, Rhythmusstörungen, Azidose, Klappenfehlfunktion, Papillarmuskelruptur oder Ventrikelseptumruptur.

Unser Organismus versucht zu überleben, indem er Prioritäten setzt. Unmittelbar vitale Organe werden, so gut es geht, versorgt. Das sind nur das ZNS und das Herz selbst. Alles andere wird temporär abgeschaltet: Haut, Gastrointestinaltrakt, Skelettmuskulatur, Niere. Wir bezeichnen das als Zentralisation.

Wie geschieht das? Die rascheste und wichtigste Maßnahme ist eine Sympathikusaktivierung über die Barorezeptoren. In diesem Fall erfolgt keine dosierte Aktivierung wie bei der chronischen Herzinsuffizienz, sondern der Sympathikus gibt alles, was er hat. Am Herzen selbst erfolgt die Steigerung von Frequenz und Kontraktilität über β_1 -Rezeptoren. Die Arteriolen der peripheren Organe werden über α_1 -Rezeptoren so weit wie möglich kontrahiert, so dass deren Blutversorgung weitgehend zum Erliegen kommt. Herz und ZNS entkommen dieser Abschaltung durch Autoregulation. Die venösen Kapazitätsgefäße werden über α_2 -Rezeptoren kontrahiert, sodass der Rückfluss zum Herzen gesteigert wird.

Die Bronchien werden über β_2 -Rezeptoren weit geöffnet; die Darmmuskulatur über denselben Mechanismus stillgelegt.

Über β_3 -Rezeptoren wird Energie mobilisiert: über hormonsensitive Lipase wird die Lipolyse angekurbelt, Muskelzittern hält die Wärmeproduktion hoch.

Die Sympathikusaktivierung hat auch Schweißausbruch zur Folge. Typisch für einen Schock ist aschfahle, schweißnasse Haut ("kalter Schweiß").

Die stark reduzierte Blutversorgung der Niere in Kombination mit sympathischer Stimulation des juxtaglomerulären Apparats führt zu einer starken Reninfreisetzung und einer extremen Angiotensin II-Aktivierung, das in diesen Konzentrationen vasokonstringierend wirkt. Im Falle eines Pumpversagens sind die typischen Schock-Kompensationsmechanismen wenig effizient: die Erhöhung des systemischen Widerstandes führt zu einem Anstieg der linksventrikulären Wandspannung und verschlechtert damit noch die Myokardperfusion.

Mit den Kompensationsmechanismen wird immerhin Zeit gewonnen, die medizinische Hilfe ermöglicht, falls die auslösende Ursache therapierbar ist (z. B. Wiedereröffnen eines Koronarverschlusses, Punktion einer Herzbeutelamponade).

Hält der Schockzustand zu lange an, entsteht in den peripheren Organen eine Schädigung durch Minderperfusion. Sekundäre Mikrozirkulationsstörungen entstehen durch die Stase. Blutkörperchen agglutinieren, Blutplättchen aggregieren und aktivieren das Gerinnungssystem. Die Hypoxie zwingt die Zellen zur Umstellung auf anaerobe Glykolyse mit der Folge einer metabolischen Azidose. Endothelzellschädigung führt zur Permeabilitätssteigerung (*capillary leakage*) und zur Adhärenz und Aktivierung neutrophiler Granulozyten. Ihre NADPH-Oxidase produziert reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS, *reactive oxygen species*), die das Endothel weiter schädigen. Da diese einer Entzündung entsprechenden Reaktionen in allen Organen gleichzeitig ablaufen, spricht man von einem *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Charakterisiert ist dieses durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Kriterien: Körpertemperatur >38 oder $<36^{\circ}\text{C}$, Leukozytenzahl >12000 oder $<4000/\mu\text{l}$, Herzfrequenz über 90, Atemfrequenz über 20/min.

Kommt die Durchblutung wieder in Gang, entsteht oft noch eine zusätzliche Schädigung (*reperfusion injury*). Vereinfacht ausgedrückt wären die Enzyme noch aktiv, doch war der Sauerstoff ausgegangen. Wird dieser wieder geliefert, führt das zu verstärkter ROS-Produktion.

Ab einem gewissen Punkt wird die Schädigung irreversibel, auch wenn es dann noch gelingt, den Kreislauf wieder in Gang zu bringen. Der Schock endet in einem Multiorganversagen. Kardiogener Schock nach Myokardinfarkt ist eine der häufigsten Todesursachen.

Hypovolämischer Schock

Verluste von über 30% des Blutvolumens bei äußeren oder inneren Verletzungen führen zum hypovolämischen Schock. Auch extreme Dehydratation (z. B. durch Erbrechen, Diarrhoe, Diuretika oder osmotische Diurese bei Diabetes mellitus) oder der Flüssigkeitsverlust nach massiven Verbrennungen können das Blutvolumen so stark reduzieren.

Neben dem Vollbild des Schocks gibt es schwächer ausgeprägt Vorstufen mit Blutdruckabfall und Sympathikusaktivierung. Eine Spezialform ist das (Früh-) **Dumping-Syndrom**, das nach operativen Eingriffen am Magen mit Wegfall der Pylorusfunktion auftritt. Etwa 15 min nach Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit kommt es zu Herzklopfen, Schweißausbruch, Übelkeit und Bauchkrämpfen. Ursache ist eine massive Flüssigkeitsverschiebung aus dem Gefäßsystem in das Darmlumen durch die osmotische Wirkung der Zuckermengen.

Die Kompensationsmechanismen beim hypovolämischen Schock sind grundsätzlich dieselben wie beim kardiogenen Schock: Zentralisation. Nach einem akuten Blutverlust kann als Besonderheit relativ viel interstitielle Flüssigkeit in das Gefäßsystem rekrutiert werden. Zunächst fällt der Druck in allen Teilen des Gefäßsystems ab. Bei verringertem Kapillardruck entsteht eine Nettoresorption von Flüssigkeit und Elektrolyten aus dem Interstitium, sodass ein Teil des Blutvolumens wieder aufgefüllt wird. Dadurch fällt der kolloidosmotische Druck im Gefäßsystem, während er im Interstitium steigt, bis ein neues Gleichgewicht erreicht ist. Preis dieses Kompensationsmechanismus ist eine Blutverdünnung in Bezug auf Plasmaproteine und zelluläre Komponenten. Das Proteindefizit wird durch die enorme

Albuminsynthesekapazität der Leber in wenigen Tagen gutgemacht; die Nachproduktion der Blutzellen, besonders der Erythrozyten, dauert wesentlich länger.

Therapeutisch sind die Aussichten gut, wenn es gelingt, das Blutvolumen früh genug durch kolloidale Infusionslösungen, wie Hydroxyethylstärke (HES), wieder aufzufüllen. Diese Infusionslösungen sind oft leicht hyperosmotisch oder hyperonkotisch eingestellt, sodass sie als "Volumenexpander" die Verschiebung von Flüssigkeit aus dem Interstitium in die Gefäße noch unterstützen. Falls nötig, kann man später, wenn etwas mehr Zeit ist, mit Erythrozytenkonzentraten einen zu niedrigen Hämatokrit wieder anheben.

Distributiver Schock

Beim distributiven Schock verringert sich in erster Linie die Spannungseinstellung der Blutgefäße. In Relation zum vorhandenen Blutvolumen ist zu viel "Gefäßraum" vorhanden, sodass der Druck in den Keller fällt. Logischerweise kommt es unter diesen Umständen zu keiner Zentralisation, die Haut des Patienten ist warm. Nach Ursache unterscheiden wir den anaphylaktischen, den septischen und den neurogenen Schock.

Anaphylaktischer Schock

Ein anaphylaktischer Schock ist die extreme Form einer immunologischen Typ I-Überempfindlichkeitsreaktion. Er beruht auf einer generalisierten Freisetzung von Histamin aus Mastzellen in weiten Teilen des Körpers. Das IgE- Mastzell- eosinophile Granulozyten-System ist eigentlich dazu da, Parasiten (Einzeller und Würmer) abzuwehren. IgE-bestückte Mastzellen sitzen daher im lockeren Bindegewebe unter allen äußeren (Haut) und inneren (Schleimhäuten) Oberflächen, über die Parasiten eindringen könnten. Leider produzieren wir IgE jedoch manchmal gegen eigentlich harmlose "Bedrohungsattrappen" wie Bestandteile unserer Nahrung oder Penicillin. Verteilen sich diese im Körper, kommt es überall gleichzeitig zur Gefäßerweiterung, Permeabilitätssteigerung und Ödembildung. In der Haut nennen wir das Urticaria, die Schwellungen im lockeren Bindegewebe im Kopf-Halsbereich Quincke-Ödem (mit Gefahr des Erstickens durch Epiglottis-Ödem), die Folgen der Schwellung der Bronchialschleimhaut einen Asthma-Anfall. Analoges geschieht im Gastrointestinaltrakt mit Übelkeit, Erbrechen und Bauchkrämpfen. Erweitern sich in all diesen Regionen die Gefäße und verlieren wir zusätzlich Flüssigkeit ins Interstitium, reicht das Blutvolumen nicht mehr aus, um den Druck aufrechtzuerhalten.

Therapeutisch ist es einerseits wichtig, durch Infusion das Volumen dem gesteigerten Gefäßraum anzupassen. Zusätzlich muss der Schädigungsmechanismus durchbrochen werden durch möglichst rasche Unterbrechung der Antigenzufuhr und Gabe von Adrenalin (Vasokonstriktion über α -Rezeptoren, Bronchienerweiterung über β_2 -Rezeptoren), hochdosierten Glucocorticoiden und Histaminantagonisten.

Septischer Schock

Auch beim septischen Schock finden wir generalisierte Gefäßweitstellung und Permeabilitätsstörung. Erschwerend hinzu kommt eine Verbrauchskoagulopathie, eine gleichzeitige Aktivierung des Gerinnungs- und des Fibrinolyse-Systems. Ursache ist eine generalisierte Makrophagenaktivierung.

Erleiden wir eine infizierte Wunde, z. B. durch eine kleine Verletzung an der Hand, ist das normalerweise kein Malheur. Unser unspezifisches Abwehrsystem ist darauf ausgelegt, diese Infektion lokal zu begrenzen. Monozyten und Makrophagen im Infektionsgebiet erkennen die eindringenden Bakterien über *Toll-like receptors*, phagozytieren sie und setzen gleichzeitig einen Cocktail von Signalmolekülen frei, der TNF α , IL-1 β und einige andere Zytokine enthält. Diese Signalmoleküle bewirken Gefäßerweiterung und Endothelaktivierung mit Permeabilitätssteigerung. Leukozyten adhären am aktivierten Endothel, und wandern ins Gewebe ein. Zusätzlich wird in den ableitenden Venolen das Gerinnungssystem aktiviert, um zu verhindern, dass Bakterien über das Blut im ganzen Körper verteilt werden. Dadurch wird das anströmende Plasma in das Interstitium gepresst; unser Finger schwillt an und "klopft". Bakterien, Makrophagen und interstitielle Flüssigkeit werden über die Lymphbahnen in den lokalen Lymphknoten gedrückt, der diese herausfiltert und dabei schmerzhaft anschwillt.

Dieser nützliche Mechanismus verkehrt sich in etwas sehr Gefährliches, wenn es einmal nicht gelingt, die Infektion lokal zu begrenzen. Gelingt es den Bakterien, aus dem begrenzten Entzündungsgebiet über den Blutweg auszubrechen, laufen die besprochenen Mechanismen simultan im ganzen Körper ab: Makrophagenaktivierung, Gefäßweitstellung, Endothelaktivierung mit Permeabilitätssteigerung und Leukozytenadhärenz und Gerinnung. Ein großer Teil des Blutvolumens versackt im Interstitium. Die gleichzeitige Aktivierung des Gerinnungssystems im ganzen Körper nennen wir disseminierte intravasale Koagulopathie (aus dem Englischen abgekürzt DIC). Bei diesem Vorgang wird gleichzeitig das Fibrinolyse-System aktiviert, sodass nach Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und Plättchen (daher "Verbrauchskoagulopathie") zu allen anderen Problemen noch eine generelle Blutungsneigung auftritt. Der septische Schock endet daher in etwa der Hälfte der Fälle tödlich.

Die Therapie ist in diesem Fall besonders schwierig, da man gleichzeitig an vielen Fronten kämpft. Kontrollierte Volumenzufuhr, Infektionsbekämpfung und Stabilisierung des Gerinnungssystems stellen höchste Ansprüche an die Intensivmedizin.

Neurogener Schock

Unser Gefäßsystem wird in seinem Spannungszustand ständig vom autonomen Nervensystem gesteuert. Kommt es durch Traumen (Schädel-Hirn-Trauma, hoher Querschnitt) zu einer Fehlfunktion dieses Systems, erschlafft das Gefäßsystem mit der Folge eines Schocks. Die sympathischen Kompensationsmechanismen bleiben beim neurogenen Schock logischerweise aus.

Obstruktiver Schock

Eine schwere Lungenembolie kann einen so hohen Anteil des Gefäßquerschnitts verlegen, dass der linke Ventrikel nicht mehr ausreichend gefüllt wird, um Druck aufzubauen. Auch Spannungspneumothorax und Herzbeutelamponade werden in diese Kategorie gereiht, da sie dieselbe Folge haben.

Hämodynamische und Laborparameter

Typisch für die Schocksituation ist, dass Blutdruck und Herzminutenvolumen trotz gesteigerter Herzfrequenz nicht im Normalbereich gehalten werden können. Doch gibt es Ausnahmen: der septische Schock kann z. B. in einer hyperdynamen Form beginnen, bei der das Herzminutenvolumen sogar erhöht ist.

Mit entsprechenden Kathetern können weitere informative Parameter bestimmt werden. Der zentrale Venendruck (ZVD) ist beim hypovolämischen Schock erniedrigt, bei den meisten anderen Schockformen eher erhöht, beim obstruktiven Schock stark erhöht. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) ist beim kardiogenen Schock durch den Rückstau erhöht, bei den meisten anderen Schockformen durch den relativen Volumenmangel eher erniedrigt.

Lactatbestimmungen helfen, das Ausmaß des Sauerstoffmangels abzuschätzen: Lactat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Gerinnungsparameter wie Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen und Fibrinogenspaltprodukte (D-Dimer) helfen, eine beginnende Verbrauchskoagulopathie zu diagnostizieren.

10. KARDIOMYOPATHIE

Der Begriff "Kardiomyopathie" ist sehr unbefriedigend, da er einen Sack voller Dinge darstellt, die wenig gemeinsam haben. Die Gemeinsamkeit ist diese: Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels, die mit einer Fehlfunktion einhergehen. Die Ursache ist unerheblich für die Verwendung des Begriffs. Ursachen können sein: "unbekannt" (primäre Kardiomyopathie), genetische Faktoren, andere Erkrankungen (spezifische Kardiomyopathie: KHK, Hochdruck, Klappenveränderungen, Entzündungen, Alkohol etc. etc.) und chronische Überlastung. Nach formalen Kriterien unterscheiden wir vier Varianten:

- Hypertrophische Kardiomyopathie: die Wand des linken Ventrikels ist verdickt, das Volumen aber nicht vergrößert.
- Dilatative Kardiomyopathie: das Volumen des linken und/oder rechten Ventrikels ist vergrößert.

- Restriktive Kardiomyopathie: Narben oder Infiltrationen behindern die Dehnung und damit die Füllung des Ventrikels.
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie: bei dieser meist genetisch bedingten Form wird Myokard des rechten Ventrikels zunehmend durch Fettgewebe ersetzt, was zu Rechtsherzinsuffizienz und Rhythmusstörungen führt.

Genetische Ursachen

Hypertrophische Kardiomyopathie hat in so gut wie allen Fällen, dilatative Kardiomyopathie in 20-50% genetische Ursachen. Bei der hypertrophischen Kardiomyopathie betreffen Prädispositionsallele hauptsächlich Proteine des Sarkomers wie Aktin, Myosin-Schwer- und Leichtketten, Myosin-bindendes Protein C, Troponin, Tropomyosin oder Titin. Dilatative Kardiomyopathie ist hauptsächlich mit Varianten von Proteinen des Zytoskeletts wie Sarkoglykan, Dystrophin oder Desmin assoziiert. Ebenfalls findet man Prädispositionsallele, die für mitochondriale Proteine oder die Proteine der Kernmembran Lamin A oder Lamin C kodieren. Es gibt jedoch eine beträchtliche Überschneidung: Varianten mehrerer dieser Gene sind mit beiden Formen der Kardiomyopathie assoziiert.

Dilatative Kardiomyopathie

Das Kammervolumen ist vergrößert, das Myokard zu sehr gedehnt. Normalerweise wirken der Dehnung zwei Systeme entgegen: die extrazelluläre Matrix mit ihren Kollagenfasern und die Kontraktionskraft der Kardiomyozyten. Wird einer dieser beiden Faktoren geschwächt, erhöht das die Wahrscheinlichkeit einer Dilatation. Nicht-genetische Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie sind damit:

- entzündlich: sowohl das infektiöse Agens selbst als auch entzündliche Infiltrate können Herzmuskelzellen schädigen. Erinnern wir uns außerdem, dass Makrophagen Matrix-Metalloproteasen wie Kollagenase und Stromelysin freisetzen, die Fasern der extrazellulären Matrix abbauen. Wird das zähe Kollagennetz geschwächt, lastet mehr Spannung auf den dehnbareren Muskelfasern. Beispiele sind virale Myokarditiden (häufig Adenoviren, Coxsackie B, Parvovirus B19), Sarkoidose und Chagas-Krankheit, die durch *Trypanosoma cruzi* ausgelöst wird.
- toxisch: in der Tumorthherapie eingesetzte Antibiotika der Anthrazyklingruppe haben manchmal eine dilatative Kardiomyopathie zur Folge, ebenso wie der anti-HER2-Antikörper Trastuzumab, da HER2 auf Kardiomyozyten exprimiert wird. Die beiden Therapieformen können daher nicht kombiniert werden. Chronischer Alkoholabusus ist eine weitere mögliche Ursache.
- metabolisch: chronische Hypokalzämie löst manchmal das Krankheitsbild aus, möglicherweise, indem sie dauernd die myofibrilläre Kontraktionskraft beeinträchtigt. Hypothyroidismus ist eine weitere Ursache.

Es besteht eine systolische Dysfunktion: eine Schädigung der Herzmuskelzellen vermindert deren Kontraktionskraft, sodass das Schlagvolumen zurückgeht, während das Herz durch den Vorlast-Anstau in einem höheren Füllungs- und Dehnungszustand arbeitet. Die Ejektionsfraktion (Schlagvolumen im Verhältnis zum enddiastolischen Volumen) ist erniedrigt. Das Herz arbeitet in einem ungünstigen Bereich, da es durch die höhere Wandspannung einen höheren Sauerstoffverbrauch hat. Gleichzeitig behindert die Wandspannung die Versorgung des Myokards über die Koronargefäße. Es kommt daher oft

zu ischämischen Myokardbezirken, die die Kontraktionskraft weiter beeinträchtigen und zum Ausgangspunkt von Arrhythmien werden können. Ist auch der Mitralklappenring von der Dehnung betroffen, verstärkt die resultierende Mitralinsuffizienz den Stau vor dem linken Herzen und vergrößert die Gefahr eines Lungenödems. Gleichzeitig verringert sich die Auswurfleistung um dasselbe Volumen.

Hypertrophische Kardiomyopathie

Meist auf Grund genetisch bedingt leicht veränderter Sarkomerproteine führt die Belastung mit der Zeit zu einer Verdickung der einzelnen Herzmuskelzellen und damit der gesamten Ventrikelwand. Statt der normalen 15 μm haben die Kardiomyozyten bis zu 40 μm Durchmesser; die verlängerten Diffusionsstrecken wirken sich negativ auf die Sauerstoffversorgung aus. Dazu kommt, dass sich die Herzkranzgefäße nicht im selben Verhältnis vergrößern lassen wie die Myokardmasse. Die Herzmuskelzellstränge verlaufen vermehrt irregulär, in Wirbeln und Schleifen. Diese Texturstörung führt zu einer entsprechend irregulären Erregungsausbreitung, sodass spontan Kammerflimmern durch kreisende Erregung entstehen kann.

Zur Verdickung und Texturstörung kommt noch eine interstitielle Fibrose, also eine Vermehrung der extrazellulären Fasern. In Summe tragen diese Veränderungen zu einer verminderten Dehnbarkeit des Myokards im Sinne einer diastolischen Dysfunktion bei: die diastolische Füllung kämpft gegen eine steife Ventrikelwand, sodass der enddiastolische Druck ansteigt. Besonders schlecht ist die Füllung bei Tachykardie, sodass das Herzzeitvolumen bei Anstrengung nur unzureichend gesteigert werden kann.

Die Dicke des hypertrophierten Septums macht den Ventrikelausflussbereich Richtung Aorta zwischen Septum und Mitralsegel während der Kontraktion in etwa einem Drittel der Fälle so eng, dass ein kräftiger Druckabfall an dieser Stelle auftritt. Um den Aortendruck aufrecht zu erhalten, muss der vom Ventrikel primär erzeugte Druck umso höher sein, was wiederum den Sauerstoffbedarf in die Höhe treibt.

Restriktive Kardiomyopathie

Die normale Dehnbarkeit des Myokards ist durch eine Veränderung eingeschränkt. Als Ursachen kommen z. B. in Frage:

- Amyloid-Ablagerung: Amyloid ist im Wesentlichen ein interstitielles Proteinpräzipitat. Manche Proteine präzipitieren leichter als andere. Werden diese in großen Mengen gebildet, fallen sie aus. Beispiele sind das Akute-Phase-Protein Serum-Amyloid-A bei chronischen Infektionen oder Immunglobulin-Leichtketten bei monoklonalen Plasmazellvermehrungen.
- Sarkoidose: die granulomatösen Infiltrate können auch das Myokard betreffen
- Systemische Sklerose
- Hämochromatose
- Glykogenspeicherkrankheiten
- Strahlentherapie

Es besteht eine hauptsächlich diastolische Dysfunktion. Die erschwerte Füllung des Ventrikels bedingt einerseits eine Verringerung der Förderleistung, andererseits einen Stau vor dem betroffenen Ventrikel.

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Eine Reihe von genetischen Faktoren (>10), meist autosomal dominant mit variabler Penetranz, kann dazu führen, dass Myokardgewebe langsam degeneriert und durch Fettgewebe ersetzt wird. Warum das hauptsächlich den rechten Ventrikel betrifft, ist unklar. Betroffen sind Proteine des Desmosoms und der Intermediärfilamente, jener Bestandteile des Zytoskeletts, die die Desmosomen kraftschlüssig verbinden.

Das Krankheitsbild kommt weltweit vor; eine Häufung findet sich mit 1:2000 bis 1:5000 in der norditalienischen Region Venetien.

Bei jungen Leuten, die im Zug einer sportlichen Anstrengung ohne Vorwarnung plötzlich tot umfallen, findet man bei der Autopsie häufig entweder eine hypertrophische oder eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.

Takotsubo-(Stress-) Kardiomyopathie

Zustände überwältigender Emotionen, negativ wie positiv, lösen manchmal eine funktionelle Kontraktionsstörung des Myokards der Herzspitze aus, sodass diese, ballonartig gedehnt, im Röntgenbild an eine japanische Octopusfalle (Tako-Tsubo) erinnert. Die Ursache ist unklar, diskutiert wird eine Gefäßkontraktion auf überschießende Catecholaminausschüttung. Die Symptome können jenen eines akuten Herzinfarkts gleichen. Die systolische Dysfunktion bedingt eine stark erniedrigte Auswurffraktion. Die Langzeitprognose ist gut.

11. ARTERIELLE ZIRKULATIONSTÖRUNGEN

Stenosen und Verschlüsse

Obwohl sich die großen Arterien wie ein Baum verzweigen, ist die Baumanalogie bei kleineren Zweigen nicht mehr ganz korrekt. Kleine arterielle Gefäße bilden nämlich Anastomosen, die bei Stenosen und Verschlüssen Kollateralkreisläufe ermöglichen.

Stenosen der Becken- und Beinarterien lassen sich gut mittels Duplexsonographie untersuchen. Stenosen bis zu 20% führen zu Wirbelbildung, Stenosen zwischen 20 und 50% zeigen eine erhöhte systolische Spitzenflussgeschwindigkeit. Erst Stenosen jenseits der 50% zeigen eine reduzierte Flussgeschwindigkeit distal des Hindernisses und damit eine Beeinträchtigung des distalen Versorgungsgebietes.

Hinter der Stenose kommt es häufig zur Dilatation der Arterie, eventuell sogar zur Aneurysmenbildung. Durch die Wirbelbildung schreitet die Stenosierung in der Regel langsam weiter voran.

Der Druckabfall jenseits des Hindernisses führt dazu, dass über feine Anastomosen Umgehungskreisläufe in Gang gesetzt werden. Die Arteriolen im distalen Teil dieser Anastomosen werden durch Autoregulation weit gestellt, sodass eine Strömungsumkehr erleichtert wird. Durch den großen Druckgradienten ergibt sich in diesen Anastomosen eine

hohe Strömungsgeschwindigkeit. Die erhöhte Scherspannung führt zu einem Umbau dieser kleinen Gefäße: sie werden durch Vermehrung von Bindegewebe und glatten Muskelzellen verstärkt und wachsen sowohl im Durchmesser als auch in der Länge. Im Endausbau entstehen korkenzieherartig geschlängelte Kollateralgefäße.

Stadien einer Gliedmaßenarterieninsuffizienz nach Fontaine:

- I nachweisbare Durchblutungsstörung ohne subjektive Symptome
- II *Claudicatio intermittens* (intermittierendes Hinken): nach einer gewissen Wegstrecke erzwingt der ischämische Schmerz im Muskel ein Stehenbleiben.
- III Ruheschmerz
- IV ischämische Nekrose

Steal-Syndrome

In parallel geschalteten Gefäßen ist der Flussrate jeweils umgekehrt proportional dem individuellen Widerstand.

Beim *Subclavian-Steal-Syndrom* (Vertebralis-Anzapfsyndrom) besteht im typischen Fall eine Stenose am Abgang der linken *A. subclavia*. Bei Muskelarbeit des linken Arms ist der Weg des geringsten Widerstandes für den Mehrbedarf an Blut die linke *A. vertebralis*, die mit Strömungsumkehr den Arm versorgt. Dieses Blut aus der "Ringleitung" der *A. basilaris* wird dem ZNS "gestohlen": es kann zu Schwindel, Ataxie, Synkope oder auch Sehstörungen kommen.

Ein zweites Beispiel ist das Koronararterien-Steal-Syndrom, das bei einem *bypass* aus der *A. mammaria interna* auftreten kann, wenn dieselbe Subclavia-Stenose besteht wie im vorigen Absatz beschrieben. In diesem Fall beschafft sich der Arm unter Belastung Blut aus der Koronararterie; es resultiert eine Ischämie des Myokards mit *Angina pectoris*.

Aortendissektion

Nach einem Riss der Intima drängt sich das Blut unter die Intima und bildet ein zweites, falsches Lumen. Dieses endet entweder blind, oder mündet durch Perforation wieder zurück ins eigentliche Lumen oder durch die Adventitia nach außen, in Perikard-, Pleura- oder Retroperitonealraum. Symptome können auch durch Einengung der Abgänge der großen Arterien aus der Aorta entstehen, sowie durch eine Beeinträchtigung der Funktion der Aortenklappe.

Aortendissektionen entstehen an zwei typischen Stellen:

- der *Aorta ascendens* etwas oberhalb der Aortenklappe
- der absteigenden Aorta nach Abgang der linken *A. subclavia*

Ursachen sind bei jüngeren Patienten häufig genetische Bindegewebsschwächen wie Ehlers-Danlos oder Marfansyndrom, bei älteren Patienten eine Kombination aus Atherosklerose und Hypertonie.

Gefäßspasmen: Raynaud-Phänomen

Das primäre Raynaud-Phänomen tritt relativ häufig bei jungen Frauen auf. Durch Kälteexposition kommt es zu einem Vasospasmus der Hände: Handrücken und Finger werden weiß bis livid und schmerzen. Das Phänomen stellt eine überschießende Form der Sympathikusaktivierung durch Kälte oder emotionalen Stress dar, bei der extreme Gefäßkonstriktion zu Hypoxie des Gewebes führt. In der Regel lösen sich die Spasmen, vor strukturelle Schäden auftreten.

Ein sekundäres Raynaud-Phänomen tritt als Symptom einer anderen Grunderkrankung auf, z. B. einer systemischen Sklerose oder eines systemischen *Lupus erythematoses*. PatientInnen mit neu auftretendem Raynaud-Phänomen sollten daher auf das Aufkommen solcher Erkrankungen untersucht werden.

Fisteln

Solitäre arteriovenöse Fisteln entstehen entweder traumatisch oder intentional beim Anlegen von Dialyse-*Shunts*, während multiple kleinkalibrige arteriovenöse Verbindungen angeboren vorkommen können.

Sowohl in der Nähe, als auch im Gesamtkreislauf ergeben sich durch eine solitäre Fistel Veränderungen. Durch die Fistel ergibt sich lokal ein rascher arterieller Druckabfall, der zur Ausbildung von Kollateralgefäßen ähnlich denen um eine Stenose führt. Ein Teil des umgeleiteten Blutes versorgt die Peripherie, ein Teil trägt retrograd zur Speisung des Fistelstroms bei. Sowohl die speisende Arterie, als auch die ableitenden Venen erweitern sich. Im Fistelbereich selbst kann durch Wirbelbildung ein Strömungsgeräusch gehört werden. Der gesteigerte venöse Druck hinter dem Shunt kann den venösen Abfluss der betroffenen Extremität behindern, sodass Ulcera durch venöse Insuffizienz auftreten können.

Im Gesamtkreislauf fällt der periphere Widerstand durch das Fistelzeitvolumen ab, das Herzminutenvolumen steigt. Die chronisch erhöhte Anforderung an das Herz wird kritisch ab einem Shuntminutenvolumen von 1000 bis 1500 ml.

12. VENÖSE ZIRKULATIONSTÖRUNGEN

Der Druck in den Venolen, den postkapillaren Widerstandsgefäßen, beträgt etwa 20 mm Hg, während der Druck im rechten Vorhof, der zentrale Venendruck, unter 6 mm Hg liegt. Die niedrigen Drücke bedeuten, dass Venen nicht immer prall gefüllt, sondern häufig auch kollabiert vorliegen. Bei nur geringfügig steigendem Druck lässt sich zunächst viel Volumen durch Füllung unterbringen, bis eine weitere Drucksteigerung zu einer Ausweitung durch Dehnung führt.

Die Venen des großen Kreislaufes enthalten 50-60% des gesamten Blutvolumens, während die Arterien nur ca. 15% enthalten. Das venöse System stellt damit den Raum dar, in dem wir Blutvolumen "parken" können, solange es nicht benötigt wird. Dieses "Parken" bedeutet natürlich keinen Stillstand, sondern einen langsameren Rückstrom bei höherem Gefäßquerschnitt, eingestellt durch einen niedrigeren Venentonus. Während der Tonus von Arterien hauptsächlich lokal durch Autoregulation eingestellt wird, wird der Venentonus zentral durch den Sympathikus gesteuert. Wenn wir also aufspringen, um zum Bus zu rennen, steigert der aktivierte Sympathikus nicht nur die Pumpfunktion des Herzens, sondern auch die Wandspannung der venösen Kapazitätsgefäße, wodurch ein höherer Rückstrom zum Herzen gewährleistet wird. Auch im Fall eines größeren Blutverlustes kann dieser durch neuronale Sympathikusaktivität und Catecholaminausschüttung bis zu einem gewissen Grad durch Steigerung des Venentonus kompensiert werden. Erst wenn der Blutverlust darüber hinausgeht, kommt es zu einem starken Blutdruckabfall.

Beim Aufstehen aus dem Liegen füllen sich die teilkollabierten Venen in der unteren Körperhälfte, sodass auf jeden Fall zwischen 600 und 700 ml Blut "versacken". Im Normalfall wird das in Sekunden durch höheren Tonus kompensiert. Im Stehen addiert sich ein beträchtlicher hydrostatischer Druck zum geringen Venendruck. Um den Rücktransport zum Herzen gegen diesen Druck zu gewährleisten, wirken zwei Hilfsmittel zusammen: Venenklappen und Muskelpumpe. Kontrahieren sich die in Faszien eingeschlossenen Muskelgruppen, quetschen sie die eingeschlossenen Venen aus. Die Klappen bestimmen dabei die Pumprichtung. Beim Gehen, Laufen oder Radfahren leistet die Muskelpumpe einen hohen Beitrag zum Gesamtkreislauf. Langes Stehen vergrößert dagegen die Gefahr einer Synkope.

Verschlüsse tiefer Venen

Meist sind Thrombosen die Ursache von Venenverschlüssen, seltener Kompression von außen durch Tumore, Hämatome, Aneurysmen etc. Auslöser thrombotischer Ereignisse ist meist die Kombination von Hyperkoagulabilität mit venöser Stase.

Zu einer verstärkten Neigung zur Blutgerinnung können beitragen:

- Schwangerschaft
- orale Kontrazeptiva
- genetisch bedingte Störungen der Hämostase, wie Faktor V Leiden (5% der Europäer), Prothrombin G20210A (3% der Europäer), Antithrombin III-Mangel, Protein C-Mangel, Plasminogenmangel

- manche Tumoren

Venöse Stase wird begünstigt durch stehende Tätigkeiten, Bettlägerigkeit, Immobilisation, z. B. während Flug- und Busreisen. Während der Schwangerschaft werden tiefe Beckenvenen durch den Druck des Uterus gestaut.

Durch die Verlegung einer tiefen Vene steigt der Venendruck peripher des Hindernisses an, das Blut wird über gestaute Kollateralen, zum Teil oberflächlich, abgeleitet. Je nach Stärke entstehen zyanotische Verfärbung, Ödem und Schmerzen. Eine sichere Diagnose erlaubt die Farbduplexsonographie mit und ohne Kompression.

Der Extremfolge eines Venenverschlusses stellt die *Phlegmasia coerulea dolens* dar. Der Venendruck steigt so stark an, dass auch das Endothel der vorgeschalteten Kapillaren geschädigt und hyperpermeabel wird. Durch Austritt von Flüssigkeit und Proteinen steigt der Gewebedruck massiv an. Die Ödembildung in einem Bein kann dem Kreislauf mehrere Liter Volumen entziehen, sodass ein hypovolämischer Schock auftreten kann. Die Abnahme des Systemdruckes bei Zunahme des Gewebedruckes lässt die Kapillaren kollabieren, sodass die Gefahr einer mikrovaskulären Insuffizienz mit Gangränbildung besteht.

Durch abgelöste Thrombusteile können Lungenembolien ausgelöst werden.

Obwohl sich eine Thrombose in der Regel mit der Zeit bessert, bleiben Folgezustände zurück, die wir als postthrombotisches Syndrom bezeichnen. Meist sind die Venenklappen im Thrombosegebiet irreversibel geschädigt. Auch bei erfolgreicher Rekanalisierung bleibt statt der ehemals elastischen und tonisierbaren Vene ein starres Rohr zurück, das eine funktionelle Stenose darstellt.

Chronische venöse Insuffizienz

Eine chronische Störung des venösen Abflusses kann sowohl die tiefen wie die oberflächlichen Venen, meist der unteren Extremität, betreffen. Während die Ursache bei den tiefen Venen meist Folgezustände thrombotischer Ereignisse sind, steht bei den oberflächlichen Venen die Varizenbildung im Vordergrund. Diese wird durch genetische Faktoren, z. B. Kollagenpolymorphismen, begünstigt und tritt deshalb häufig familiär auf. Eine Vergrößerung des Venenquerschnitts führt zu einer Insuffizienz der Klappen.

Mechanische Abflussbehinderung, Klappeninsuffizienz und Insuffizienz der Muskelpumpe verstärken einander jeweils gegenseitig bei der Entstehung der venösen Insuffizienz.

Folgen können *Claudicatio intermittens venosa*, kapillare Permeabilitätsstörung mit trophischer Störung der Haut (Induration, Hyperkeratose, Hyperpigmentierung) bis zum Ulcus cruris sein.
